



CATTEDRA E DIVISIONE  
DI CARDIOLOGIA  
PROF. LIVIO DEI CAS



UNIVERSITA' DEGLI STUDI  
DI BRESCIA



AZIENDA OSPEDALIERA  
SPEDALI CIVILI  
DI BRESCIA

---

# Atti del XIII° Corso di Aggiornamento

**“Attualità in tema di Rischio Vascolare  
ed Insufficienza Cardiaca:  
come valutarli, come trattarli**

**Bormio (SO)  
12-15 Aprile 2005**



## **Direttore del Corso**

Livio Dei Cas

Cattedra e Divisione di Cardiologia  
Università e Spedali Civili di Brescia

## **Segreteria Scientifica**

Marco Metra, Savina Nodari

Cattedra e Divisione di Cardiologia  
Università e Spedali Civili di Brescia



Takeda Italia Farmaceutici S.p.A.

**Il valore della ricerca.**

Noi crediamo che **ogni** giorno  
valga la pena di essere vissuto



In Guidant siamo all'avanguardia nello sviluppo di tecnologie salvavita per dare ai pazienti un altro giorno. Un altro anno. Un'altra vita.

[www.guidant.it](http://www.guidant.it)

Ogni 20 secondi, una vita  
entra in contatto con Guidant.

**GUIDANT**

IT-010-0005-09-04

## SYNCHRONISE YOUR LIFE

- cardiac resynchronisation therapy
- haemodynamic real time monitoring





In the recently published SCD-HeFT study, research confirmed that ICDs are an effective treatment option for heart failure patients.

More specifically, Implantable Cardioverter Defibrillators (ICDs) can prevent lethal arrhythmias or sudden cardiac arrest (SCA) in certain high-risk patients, including mild to moderate heart failure patients with low ejection fractions.

As you may know, SCA has no specific warning signs and 40% of the time it occurs during sleep. Which means it's

---

According to the *New England Journal of Medicine*  
drugs alone are not the only way  
to treat heart failure patients.

---

even more critical that these high-risk patients should have an implantable device that is capable of saving their lives.

To review the entire report, visit [SCD-HeFT.com](http://SCD-HeFT.com). To learn more about how ICDs can help your patients, visit [www.sca.medtronic.com](http://www.sca.medtronic.com).



# NGC

*idee e prodotti  
innovativi*



*Dovete allestire o rinnovare il Laboratorio di Emodinamica?*

## NGC

*realizza in tempi brevissimi laboratori all'avanguardia  
e senza anticipazioni finanziarie,  
garantendo la massima efficienza e il contenimento delle spese.*

*Contattateci per uno studio di fattibilità.*

## NGC

*l'esperienza  
è il futuro*

22060 Novedrate. CO · Italy · strada novedratese, 35  
phone +39.031.794.111 · fax +39.031.792.130 · [www.ngc.it](http://www.ngc.it) · e.mail [ngc@ngc.it](mailto:ngc@ngc.it)

## **SINDROME METABOLICA E CARDIOPATIE:**

### **UN PROBLEMA TROPPO ENFATIZZATO?**

**ROBERTO DELSIGNORE, IVANA ZAVARONI**

**(Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche – Università di Parma)**

La resistenza all'azione biologica dell'insulina (insulino-resistenza) costituisce una condizione metabolica caratterizzata da una ridotta sensibilità biologica di alcuni tessuti all'insulina (1). Le alterazioni che ne conseguono coinvolgono principalmente il metabolismo intermedio di carboidrati, lipidi e proteine ma interessano anche il metabolismo dell'ossido nitrico a livello vascolare e piastrinico, il metabolismo del sodio, la regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare. Questi processi sono attivati da mediatori intracellulari regolati dalle vie serin/treonin-chinasiche e tirosin-chinasiche che si innescano in seguito al legame insulina-recettore. Nello sviluppo della condizione di insulino-resistenza sono coinvolti sia fattori di tipo genetico/familiare che di tipo ambientale e l'instaurarsi di uno stato di insulino-resistenza si accompagna alla comparsa di importanti fattori di rischio cardiovascolari, come la dislipidemia, l'ipertensione, l'obesità viscerale e l'intolleranza glucidica (fino al diabete di tipo 2 di cui l'insulino-resistenza rappresenta un importante fattore patogenetico)(2). La presenza di questo insieme di molteplici fattori di rischio cardiovascolare, accompagnati da insulino-resistenza, viene definita: "Sindrome metabolica" (3) ed è considerata una condizione ad alto rischio di infarto miocardico e vasculopatia carotidea e periferica, in quanto, come ben dimostrato da molteplici studi epidemiologici longitudinali (dal Framingham al Seven Countries), la presenza di più fattori di rischio possiede un effetto cosiddetto "moltiplicativo", con maggiore probabilità finale di sviluppare eventi cardiovascolari. La sindrome metabolica e la patologia cardiovascolare sono espressione



del progredire delle alterazioni metaboliche secondarie alla resistenza insulinica, la quale precede di gran lunga la comparsa delle manifestazioni cliniche (4). Il ruolo centrale dell'insulino-resistenza nell'insorgenza e nella progressione della sindrome metabolica è stato ufficialmente riconosciuto dalla comunità scientifica cardiologica nel documento ATP III ( 5 ) ed è tornata negli ultimi tempi alla ribalta in seguito alla pubblicazione delle prime importanti evidenze di intervento sulla resistenza insulinica nella prevenzione del diabete di tipo 2 in soggetti ad alto rischio. L'ATP III alla luce di questi studi ribadisce che la sindrome metabolica è una condizione ad elevato rischio cardiovascolare e che occorre intervenire sui pazienti affetti da tale patologia fundamentalmente con interventi sullo stile di vita che sono risultati estremamente efficaci nella prevenzione della malattia diabetica. Di fronte a tale necessità, l'ATP III sottolinea l'importanza di individuare le categorie di soggetti con tali alterazioni e pragmaticamente indica criteri per identificare i soggetti con Sindrome metabolica (Tab.1).

TAB. 1

DIAGNOSI DI SINDROME METABOLICA SECONDO I CRITERI NCEP – ATP III

2002

Presenza di 3 o più delle seguenti caratteristiche :

- Circonferenza vita > 102 cm (M) - > 88 cm (F)
- Trigliceridi > 150 mg/dL
- HDL colesterolo < 40 mg/dL (M) - < 50 mg/dL (F)
- Pressione arteriosa > 130 / 85 mmHg
- Glicemia a digiuno > 110 mg/dL

Seguendo i criteri dell' ATP III, con un'analisi condotta in popolazioni occidentali, risulta che, al di sopra dei 55 anni di età, la sindrome è presente nel 30 % dei maschi e nel 25% delle femmine, a dimostrazione della grande diffusione di tale patologia nella popolazione adulta, il che giustifica il termine di "epidemia" legata in particolare all'obesità, frequentemente associata alla sindrome metabolica e in netto aumento in tutto il mondo. Rimane da definire quanto i criteri dell' ATP III siano sensibili nel riconoscere tale condizione, quanto siano estensibili a tutte le etnie e soprattutto se un efficace intervento sullo stile di vita e /o farmacologico sia in grado di ridurre, oltre all'incidenza di diabete, anche l'incidenza di eventi cardiovascolari.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. *Reaven G.M..Role of Insulin Resistance in human disease. Diabetes 37:1595-1607, 1989*
2. *Grundy S-M.. Hypertriglyceridemia, atherogenic dislipidemia and the metabolic syndrome. Am. J. Cardiol. 81:18B-25B 1998.*
3. *Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Examination Survey. JAMA. 2002 Jan 16; 287 (3): 356-9.*
4. *Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, Delsignore R, Reaven GM, Metabolism. 1999 Aug; 48 (8): 989-94.*
5. *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285 (19): 2486-97.*

## **DISFUNZIONE ENDOTELIALE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

**IVANA ZAVARONI, DIEGO ARDIGO' SILVIA VALTUENA, LAURA FRANZINI,**

**ROBERTO DELSIGNORE**

**PROF. ASSOCIATO MEDICINA INTERNA**

**(Dipartimento di Medicina Interna e Scienze Biomediche**

**Università di Parma)**

Recenti acquisizioni sulla patogenesi dell'aterosclerosi e della ipertensione arteriosa identificano nel danno endoteliale il primo evento. Il danno endoteliale non deve essere inteso solo come perdita anatomica delle cellule endoteliali ma anche come "disfunzione endoteliale", una alterazione che senza modificazioni della morfologia comporta una trasformazione dell'endotelio da organo a prevalente funzione vasodilatante, anti-trombotica ed antiproliferante per le cellule muscolari lisce in un organo con caratteristiche opposte, capace di produrre molecole di adesione, sostanze chemiotattiche, citochine e fattori di crescita e di produrre radicali liberi dell'ossigeno con conseguente innesco della cascata di eventi che porta alla lesione anatomica dell'aterosclerosi. Dato lo stretto coinvolgimento della disfunzione endoteliale nei meccanismi che portano alla formazione della placca aterosclerotica non sorprende che, nell'ambito della disfunzione endoteliale, giochino un ruolo essenziale i fattori di rischio cardiovascolare.

Gli studi in questi ultimi anni hanno permesso di definire i principali meccanismi con cui i fattori di rischio determinano la disfunzione endoteliale, in particolare lo stress ossidativo che gioca un ruolo patogenetico unificante e l' infiammazione subclinica che ne consegue.

In questa presentazione vengono discussi i principali meccanismi con cui i fattori di rischio cardiovascolare, in particolare quelli metabolici, inducono disfunzione endoteliale promuovendo una condizione di stress ossidativo, favorendo una produzione di radicali liberi in eccesso non bilanciata da una adeguata capacità antiossidante. In questa condizione l'eccesso di radicali liberi

dell'ossigeno si lega all'ossido nitrico prodotto a livello endoteliale trasformandolo in perossinitrito. Tale reazione determina una inattivazione dell'ossido nitrico non più disponibile ad attivare il suo effettore (GMP ciclico) che media il rilasciamento della cellula muscolare liscia con conseguente vasodilatazione. L'inattivazione dell'ossido nitrico, oltre a determinare una ridotta vasodilatazione, rende l' endotelio capace di produrre proteine di adesione leucocitaria, citochine e fattori di crescita che stimolano fortemente i processi infiammatori che sono alla base della formazione della placca aterosclerotica.

Alla luce di questi meccanismi verrà presa in esame in particolare la relazione tra l' insulino-resistenza ed il cluster di fattori di rischio cardiovascolari associati che configurano la sindrome metabolica e la disfunzione endoteliale. La sindrome metabolica è una alterazione molto diffusa associata spesso alla obesità, presente in circa un quarto della popolazione adulta e riconosciuta come condizione che predispone ad un elevato rischio cardiovascolare.

Verranno riportati i recenti risultati di uno studio di popolazione condotto su 294 soggetti sani a cui è stata misurata la funzione endoteliale mediante test di vasodilatazione flusso mediata ( FMD). Dato il riscontro di una notevole variabilità dei valori di FMD, i soggetti sono stati suddivisi in terzili sulla base dei valori di FMD. Il gruppo di soggetti con maggiore difetto di vasodilatazione presentava il cluster della sindrome da insulino-resistenza con alterazioni metaboliche quali soprappeso o obesità viscerale, lieve iperglicemia, iperinsulinemia compensatoria allo stato di insulino-resistenza, dislipidemia in particolare con aumento di trigliceridi, riduzione di HDL ed aumentati livelli di pressione arteriosa.

A questo si accompagnava un aumento degli indici di stress ossidativo (livelli di nitriti/nitrati plasmatici elevati e ridotti livelli di GMP ciclico, espressione della ridotta attività biologica dell'NO, aumentati livelli di ADMA inibitore della NOS sintetasi), ridotta concentrazione plasmatica di sostanze antiossidanti carotenoidi (alfacarotene, betacarotene, licopene) a parità di intake alimentare controllato con i diari alimentari ed infine aumentati livelli di markers di infimazione quali PCR e leucociti.

Una analisi multivariata correggendo per i vari fattori che di per sé possono influenzare la funzione endoteliale (BMI, età, sesso, pressione arteriosa, colesterolo LDL, fumo) ha evidenziato che l'insulino-resistenza espressa come iperinsulinemia a digiuno ha un potere predittivo indipendente di disfunzione endoteliale insieme ad alcuni indici di stress ossidativo come l'ADMA e la concentrazione plasmatica di alfa carotene.

In conclusione l'insulino-resistenza valutata con un indice indiretto rappresentato dalla iperinsulinemia compensatoria è un fattore predittivo di disfunzione endoteliale in soggetti normali. Tuttavia l'origine della disfunzione endoteliale è multifattoriale e per cui altri fattori sono coinvolti e da questi risultati emerge che la ridotta concentrazione plasmatica di antiossidanti ed elevati livelli di ADMA insieme all'insulino-resistenza sembrano avere un ruolo predittivo diretto ed indipendente sulla reattività vascolare. Questi meccanismi possono spiegare la relazione tra disfunzione endoteliale e rischio cardiovascolare documentata nei soggetti insulino-resistenti o con sindrome metabolica.

# **MICROANGIOPATIA DIABETICA E CIRCOLO CORONARICO**

**GIANNINO DANILO, MARCO NUTI, ALBERTO BALBARINI**

**(Dipartimento Cardio-Toracico – Università di Pisa)**

## **Introduzione**

Le principali cause di morte nel paziente diabetico sono rappresentate dalla cardiopatia ischemica e dalla malattia cerebrovascolare.

La cardiopatia ischemica è la maggiore complicanza del diabete mellito, essendo questo un fattore di rischio indipendente ed è la prima causa di morte nei diabetici adulti; ha un'incidenza correlata con la durata della malattia ed è più precoce e più grave rispetto ai non diabetici.<sup>(1)</sup>

Come dimostrato nel Rancho Bernardo Study (RBS), tramite un follow up di 14 anni, la mortalità per coronaropatia è circa tre volte superiore nei diabetici.<sup>(2)(3)</sup>

Le complicanze vascolari del Diabete Mellito possono essere di due tipi: non specifiche e specifiche. L'aterosclerosi e l'arteriolosclerosi sono interessamenti non specifici che coinvolgono principalmente i vasi di grosso e medio calibro, in particolare del cuore, degli arti inferiori e del sistema nervoso centrale. Le complicanze specifiche sono invece rappresentate dalla microangiopatia diabetica, che determina un ispessimento caratteristico della membrana basale dei capillari di retina, glomeruli renali e miocardio, potendosi associare anche a proliferazione di cellule endoteliali con fenomeni occlusivi simil-vasculitici.

## **Il cuore diabetico**

Si definisce “*cardiopatía diabetica*” un quadro clinico caratterizzato da alterazioni a carico di miociti, interstizio, coronarie e Sistema Nervoso Autonomo.

Mediante l'esecuzione di biopsie endomiocardiche di cuori diabetici, è stata documentata la perdita focale di miofibrille, mentre studi biochimici hanno documentato che le miocellule vanno incontro ad alterazioni metaboliche tali da aumentare anche la suscettibilità all'insulto ischemico. <sup>(4)</sup>

Le modificazioni dell'interstizio consistono in un'anomala disposizione delle fibre collagene, che si accumulano prevalentemente in sede perivascolare e dalla presenza di alterazioni strutturali delle stesse, con fibrosi miocardica conseguente, come dimostrato da numerosi studi autoptici condotti su cuori diabetici. <sup>(5)</sup>

L'interessamento nervoso porta invece alla neuropatia autonoma diabetica, che consiste nel difetto di controllo neurovegetativo del cuore.

I vasi coronarici, infine, possono essere interessati dalla macroangiopatia diabetica, che coinvolge le arterie epicardiche determinando lesioni aterosclerotiche che presentano le stesse caratteristiche anatomo-patologiche dei non diabetici, anche se risultano essere più diffuse (frequente riscontro di coronaropatia trivasale ed interessamento plurifocale), tipicamente distali e facilmente complicate (soprattutto calcifiche).

Il microcircolo coronarico è invece interessato dalla microangiopatia diabetica. In particolare si distinguono lesioni microvascolari reversibili (precoci) e lesioni microvascolari irreversibili, strutturali (tardive), documentate prevalentemente da riscontri autoptici. Sono alterazioni reversibili

l'incremento del flusso capillare, un'aumentata pressione capillare e quindi una maggiore permeabilità; le lesioni tardive, irreversibili, sono invece rappresentate dall'ispessimento della membrana basale, dalla proliferazione dell'intima, dalla fibrosi perivascolare e da depositi di glicoproteine e lipidi. Il quadro morfologico descritto si associa chiaramente ad alterazioni di tipo funzionale.

### **Fisiopatologia**

Nel diabetico il rischio cardiovascolare correla proporzionalmente con lo scarso controllo glicemico; alla base fisiopatologica della vasculopatia si colloca infatti l'iperglicemia, che tramite i suoi diversi effetti risulta responsabile "in ultimis" dello sviluppo della macro e soprattutto della microangiopatia diabetica. <sup>(6) (7)</sup>

Innanzitutto gli aumentati livelli di glucosio circolante si associano a varie alterazioni di tipo metabolico.

Tra i meccanismi principali alla base di tale dismetabolismo ricordiamo la "glicosilazione non enzimatica", l'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia.

In particolare, la glicosilazione non enzimatica determina la formazione dei così detti prodotti terminali di glicazione (advanced glycation end-products o "AGE"), cioè di proteine glicosilate, che sono strutturalmente e quindi funzionalmente anomale. <sup>(8)</sup>

Un importante aspetto del diabete mellito è rappresentato dalle alterazioni del profilo lipidico, che si concretizzano nella così definita "dislipidemia diabetica", caratterizzata da: elevati livelli di Trigliceridi; normali livelli di Colesterolo totale ed aumentati livelli di Colesterolo-LDL, con



particelle LDL piccole e dense, ossidate e quindi aterogene; ridotti livelli di Colesterolo-HDL; aumentati livelli di Colesterolo-VLDL; elevati livelli di apolipoproteina B. <sup>(9)</sup>

Molteplici sono anche le alterazioni a carico del metabolismo degli acidi grassi (aumento dell'ossidazione dei FFA) e del metabolismo glucidico. In particolare nel miocardio del paziente diabetico è stata descritta una riduzione dell'uptake di glucosio, della glicolisi e dell'ossidazione del glucosio; questo si associa inoltre ad alterazioni a carico del metabolismo del Calcio (aumento del Ca intracellulare). <sup>(10)</sup>

Infine nel Diabete mellito tipo-2 si descrive una stato procoagulante, caratterizzato da aumentata aggregabilità piastrinica, elevati livelli di PAI-1 e di fibrinogeno ed iperviscosità ematica <sup>(11)</sup>.

L'iperglicemia e le conseguenti alterazioni metaboliche sono responsabili a loro volta della disfunzione endoteliale che si ritrova nel diabetico, come confermato anche da numerosi studi epidemiologici e da dati sperimentali; in particolare è stato dimostrato che tale disfunzione endoteliale sarebbe correlata direttamente con la formazione degli AGE, con le anomalie del metabolismo lipidico e con l'incremento dello stress ossidativo. <sup>(12)(13)</sup>

Come già ampiamente documentato in letteratura, la compromissione delle normali funzioni omeostatiche svolte dall'endotelio integro gioca un ruolo fondamentale nella patogenesi della vasculopatia, in termini di macroangiopatia (aterosclerosi), ma anche di microangiopatia.

La macroangiopatia, come precedentemente descritto, può interessare i vari distretti arteriosi e nella fattispecie quello coronarico. Sono numerosi i dati clinici che descrivono la coronaropatia del diabetico, la quale risulta caratteristica non per l'aspetto anatomico-patologico, quanto per il quadro generale con cui si presenta. Principalmente mediante metodiche invasive (coronarografia) è facilmente possibile valutarne l'entità : le coronarie sono generalmente interessate da lesioni aterosclerotiche multiple, che interessano più vasi, in maniera plurifocale, generalmente estese fino

alle estremità distali e che si presentano lunghe e più spesso calcifiche, fino ai quadri estremi della “*corona di rosario*” o dell’estremità a “*coda di topo*”.

L’equivalente clinico di questa condizione è rappresentato dai diversi quadri di cardiopatia ischemica, soprattutto Infarto miocardio acuto e Angina instabile.

D’altra parte è stato affermato che la disfunzione endoteliale risulta responsabile anche della microangiopatia diabetica, che si concretizza, come precedentemente descritto, nelle alterazioni prima reversibili e quindi irreversibili a carico del microcircolo dei vari distretti vascolari. <sup>(14)</sup>

Arosio et al. hanno dimostrato, a tale proposito, che le lesioni microvascolari del cuore diabetico sono temporalmente precedute dalla disfunzione endoteliale, documentata dalla riduzione della risposta vasodilatatoria ad agenti vasoattivi e dalle alterazioni nelle capacità antitrombotiche dell’endotelio stesso. <sup>(15)</sup> Cosentino et al. affermano inoltre che la patogenesi della microangiopatia diabetica nel circolo coronarico sarebbe legata ad una ridotta biodisponibilità di EDRF (ovvero NO) dovuta ad una minor produzione da parte dell’endotelio disfunzionante, alla sua inattivazione da parte dei radicali liberi dell’ossigeno e/o all’aumento della produzione endoteliale di fattori vasocostrittori. <sup>(16)</sup>

La perdita del fisiologico ruolo di regolatore omeostatico dell’endotelio si esplica quindi principalmente nella compromissione della risposta vasodilatatoria (prevalentemente NO-mediata) ai vari stimoli; ne deriva una ridotta capacità autoregolatoria e, nello specifico, una riduzione della riserva coronarica.

Diversi autori hanno documentato tale riduzione della riserva coronarica nel DM non I-dipendente, dimostrando inoltre la sua diretta correlazione col grado di iperglicemia.

La compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente può essere facilmente valutata in modo non invasivo tramite la misura Ecografica B-mode della vasodilatazione flusso mediata a

livello dell'arteria brachiale, come dimostrato da Bae: questa specifica alterazione è associata alla presenza di elevato rischio cardiovascolare. <sup>(17)</sup>

Un'ulteriore efficace valutazione non invasiva della compromissione della funzione microvascolare nel circolo coronarico dei diabetici è rappresentata dalla stima dall'up-take miocardico globale e regionale di Tc-99m-tetrofosmina basale e dopo esercizio. Alcuni autori hanno documentato un minor incremento percentuale di captazione miocardica dopo esercizio nei pazienti diabetici rispetto a controlli sani. <sup>(18)</sup>

Meyer et al. hanno studiato il flusso miocardico (ed il metabolismo glucidico correlato) mediante la PET in condizioni basali e dopo induzione di iperemia attiva (ad es. con Adenosina o Dipyridamolo), dimostrando che la vasodilatazione attiva risulta notevolmente ridotta nei diabetici, dato compatibile con la presenza di alterazioni morfologico-funzionali del microcircolo coronarico. <sup>(19)</sup>

Numerosi sono comunque gli studi che documentano tale marcata riduzione della riserva coronarica nel diabetico (principalmente DMNID): ad es. Strauer et al. hanno studiato il flusso coronarico basale e dopo Dipyridamolo tramite il metodo con Argon, correlando la compromissione microcircolatoria con altri aspetti clinici caratteristici della cardiopatia diabetica. <sup>(20)</sup>

Attualmente ci sono ancora dibattiti in corso su come la disfunzione microvascolare e la riduzione della riserva coronarica conseguente potrebbero tradursi in termini clinici.

Nel diabetico, ma anche in altre condizioni di alterata funzione microcircolatoria come per esempio nel paziente iperteso, la ridotta riserva coronarica giocherebbe un ruolo chiave nel determinare una disfunzione principalmente di tipo diastolico e successivamente anche sistolica, con esito finale in scompenso cardiaco.

L'esistenza di una "cardiomiopatia diabetica" non correlata alla presenza di aterosclerosi coronarica (ovvero in assenza di lesioni coronariche emodinamicamente significative) fu ipotizzata da Kannel

et al, che già nell'ambito del Framingham Study dimostrarono un'aumentato rischio di insufficienza cardiaca per i pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, indipendente da età, presenza di ipertensione arteriosa, obesità e ipercolesterolemia.<sup>(21)</sup> Sembra che tale compromissione sia specificatamente legata alla microangiopatia diabetica (ed alla sua estensione), all'aumentata quota di collagene(che ridurrebbe in modo più diretto la distensibilità del miocardio stesso e quindi il riempimento diastolico) ed all'alterato metabolismo energetico del miocardio.<sup>(22)</sup>

La disfunzione diastolica può essere facilmente valutata tramite Ecocardiografia M-mode e Doppler: i parametri principali da considerare sono rappresentati dall'Tempo di Rilasciamento Isovolumetrico (IVRT) e dai vari parametri valutati col flusso transmitralico (rapporto E/A; Velocità di picco di E e di A; Tempo di decelerazione).<sup>(23)</sup>

Come già accennato, si descrive anche una disfunzione ventricolare sinistra di tipo sistolico, nonostante questa si verifichi più tardivamente.

La compromissione della funzione di pompa nel diabetico può essere valutata con metodiche non invasive (valutazione della EF% con l'ecografia B-mode) e/o invasive (valutazione della EF% alla ventricolografia emodinamica) ed alcuni studi hanno dimostrato che si verifica anche in assenza di manifestazioni cliniche di coronaropatia.<sup>(24)</sup>

## **Conclusioni**

Nonostante la complessa ed ancora solo in parte chiarita patogenesi della compromissione microcircolatoria diabetica, numerosi sono ormai gli studi che ne documentano la presenza ed il ruolo centrale nella patologia cardiovascolare.

La microangiopatia diabetica sarebbe responsabile della più elevata mortalità per cardiopatia ischemica nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici e soprattutto della maggior incidenza di insufficienza cardiaca successiva ad infarto miocardio. Questa ipotesi trova conferma in studi condotti su gruppi selezionati di diabetici ricoverati in UTIC per IMA, i quali hanno dimostrato che la presenza di microangiopatia è un importante fattore prognostico negativo che influenza l'aspettativa di vita, incrementando il rischio di scompenso cardiaco e di morte. <sup>(25)</sup>

Particolarmente favorevole risulta pertanto il tentativo di limitare e se possibile far regredire la compromissione della funzione microcircolatoria nel paziente diabetico, al fine di ottenere un miglioramento dell'evoluzione della malattia diabetica stessa e soprattutto per migliorare la prognosi quoad vitam.

## **BIBLIOGRAFIA**

1) *Gueret P. Clinical and diagnostic aspects of coronary disease in diabetic patients.*

*DIABETES METAB 2001 NOV; 27(5 Pt 2): S 20-4.*

2) *AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: Detection and management of lipid disorders in diabetes.*

*DIABETES CARE 16 (SUPPL 2): 106,1993.*

3) *Barret-Connor, Cohn, Wingard, Edelstein: Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men?.*

*THE RANCHO BERNARDO STUDY. JAMA 265: 627, 1991*

4) *Pasyk et alt. Cardiomyopathy in diabetes. Ultrastructural examinations.*

*KARDIOL POL 1993 DEC ; 39(12): 439-45.*

5) *Rubler et alt. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis.*

*AM J CARDIOL 1972; 30:595-602.*

6) *Rosati E, Anacri N, Bottone A, Cau C, Scotti E: Statine and endothelium dysfunction in diabetes.*

*MINERVA CARDIOANGIOL 2002 FEB; 50(1):63-8.*

7) *Birrer M 10[0]Macroangiopathy in diabetes mellitus.*

*VASA 2001 JUL 2001; 30(3): 168-74.*

8) *Aso Y et alt.: Serum concentrations of advanced glycation end-products are associated with the development of atherosclerosis as well as diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes.*

*ACTA DIABETOL 2000 ; 37 (2): 87-92.*

9) *Erkelens DW 10[0]Insulin resistance syndrome and type-2 diabetes mellitus.*

*AM J CARDIOL 2001 OCT 11; 88(7B):38J-42J.*

10) *Piot C. Metabolic considerations in the treatment of coronary disease in diabetic patients.*

*DIABETES METAB 2001 NOV; 27(5 Pt 2): S 25-9.*

11) *Lerman G et alt.: The heart and diabetes mellitus.*

*ARCH INST CARDIOL MEX 1990 JAN-FEB; 60(1): 79-88.*

12) *Guerci B et alt. Endotelial dysfunction and type 2 diabetes. Part 1: physiology and methods for exploring the endothelial function.*

*DIABETES METAB 2001 SEP; 27(4 Pt 1): 425-34.*

13) *Najemnik C et alt.: Endothelial dysfunction, atherosclerosis and diabetes.*

*ACTA MED AUSTRIACA 1999; 26(5): 148-53.*

14) Rosati et al.: Statine and endothelium dysfunction in diabetes.

*MINERVA CARDIOANGIOL* 2002 FEB; 50.

15) Arosio E et al.: Endothelial function and the microcirculation in diabetes mellitus.

*ANN ITAL MED INT* 1999 APR-JUN; 14 (2): 106-13.

16) Cosentino F, Luscher TF: Endothelial dysfunction in diabetes mellitus.

*J CARDIOVASC PHARMACOL* 1998; 32 SUPPL.

17) Bae JH: NON INVASIVE EVALUATION OF ENDOTHELIAL FUNCTION.

*J CARDIOL* 2001; 37 SUPPL 1:89-92.

18) Tsujimoto G: Impaired coronary microvascular function in diabetics.

*ANN NUCL MED* 2000 JUN; 14(3): 165-72.

19) Meyer et al.: Myocardial blood flow and glucose metabolism in diabetes mellitus.

*AM J CARDIOL* 1997 AUG 4:80 (3A); 94A-101A.

20) Strauer BE et al: Impaired coronary flow reserve in NIDDM: a possible role for diabetic cardiopathy in humans.

*DIABETES* 1997 SEPT; 46 SUPPL 2: 2119-24.



21) Kannel WB, HJORTLAND M, CASTELLI WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study.

AM J CARDIOL 1974; 34: 29-34.

22) Di Bello et al. Ultrasonic tissue characterization analysis in type I diabetes: a very early index of diabetic cardiomyopathy?

G ITAL CARDIOL 1998 OCT; 28(10): 1128-37.

23) Cecchi et alt. Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in Insulin-dependent diabetes.

G ITAL CARDIOL 1994 JUL ; 24(7) : 839-44.

24) Cohen. A.: Diabetic cardiomyopathy.

ARCH MAL COEUR VAISS 1995 APR, 88 (4): 479-86.

25) Brown et alt. Microangiopathy as prognostic indicator in diabetic patients suffering from acute myocardial infarction.

SCOTT MED J 1992 APR; 37(2): 44-6.

## **L'OBESITA': FATTORE O CO-FATTORE DI RISCHIO?**

**G. LICATA, C. ARGANO, T. DI CHIARA, D. COLOMBA, R. SCAGLIONE**  
**(Dipartimento bio-medico di medicina interna e specialistica Università degli Studi di Palermo)**

### **INTRODUZIONE**

L'obesità rappresenta odiernamente uno dei problemi più rilevanti di salute pubblica al punto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) sostiene che essa debba essere considerata una vera e propria "epidemia globale" (1).

L'obesità e le malattie ad essa correlate rappresentano nei paesi occidentali una delle cause principali di mortalità precoce e di morbidità. La prevalenza dell'obesità e del sovrappeso nei paesi industrializzati ed in quelli in via di sviluppo è stimata tra il 40% ed il 60%. Negli Stati Uniti d'America, i dati più recenti del National Health and Nutrition Survey (1999-2000) sottolineano come circa il 64.5% degli adulti (67.2% uomini e 61.9% donne) sono in sovrappeso ed il 30.5% degli adulti (27.5% uomini e 33.4% donne) sono obesi. Questi dati indicano un incremento della popolazione degli obesi pari al 7.6% tra il 1988 ed il 1994. Il Behavioral Risk Factor Surveillance System rivela che la percentuale di popolazione con un body mass index (BMI)  $\geq 40$  è quasi triplicato negli Stati Uniti dal 1990 al 2000 (0.78% versus 2.2%). Odiernamente più di 44 milioni di Americani sono da considerarsi obesi, con un incremento pari al 74% dal 1991 (2-7). Allo stesso tempo, nell'Europa Occidentale più del 50% degli adulti sono da considerarsi in sovrappeso o obesi con un drammatico incremento tra il 10 ed il 40% negli ultimi 10 anni. Nella popolazione adulta europea, secondo i dati del WHO, la prevalenza dell'obesità varia tra il 10 al 20% per gli uomini e tra il 10 ed il 25% per le donne e le spese sanitarie ad essa correlate si stimano in un range tra il 2% ed il 7% di tutte le spese per la salute pubblica (1).

## **DEFINIZIONE E CLASSIFICAZIONE DELL'OBESITA'**

L'obesità è una malattia caratterizzata da un eccessivo accumulo di tessuto adiposo. I fattori sociali, genetici, metabolici e comportamentali, come per esempio stili di vita che prediligono un introito eccessivo di cibo e l'inattività fisica, giocano un ruolo principale nell'accumulo del grasso corporeo, anche se ad oggi i meccanismi fisiopatologici non sono ancora completamente chiariti. Per molto tempo l'obesità è stata considerata un disordine comportamentale, fin quando la scoperta di un ormone, la leptina, nel 1994 ha dimostrato l'esistenza di un segnale umorale afferente dal tessuto adiposo al sistema nervoso centrale. Dati attuali suggeriscono che, dal momento in cui il tessuto adiposo si accumula, il meccanismo umorale di contro regolazione determina modificazioni nel metabolismo e nell'appetito che rendono difficile la perdita di peso.

Numerosi indici sono stati adoperati nel passato per determinare l'entità dell'accumulo del grasso corporeo. Attualmente il più utilizzato è il BMI, calcolato dividendo il peso corporeo (in chilogrammi) per l'altezza (in metri) al quadrato.

Secondo l'ultima classificazione del WHO si definiscono sottopeso i soggetti con un BMI < 18.5, normali coloro i quali hanno un BMI compreso tra 18.5 e 24.9, sovrappeso i pazienti con un BMI tra 25 e 29.9 ed obesi tutti quelli con un BMI  $\geq 30$ . E' importante sottolineare che il BMI non fornisce alcuna informazione circa la distribuzione del grasso corporeo. Ciò è di notevole importanza dal momento che la distribuzione del grasso di tipo centrale è considerata un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari. A tal proposito il tipo di distribuzione del grasso, centrale o periferica, viene identificato dal calcolo del rapporto vita-fianchi (WHR) o dalla sola misurazione della circonferenza della vita. L'organizzazione mondiale della sanità indica un rischio aumentato di co-morbilità per gli uomini con una circonferenza vita  $\geq 102$  cm e per le donne con valori  $\geq 88$  cm (1,8,9).

## **OBESITA' E MALATTIE CARDIOVASCOLARI**

### **Aspetti epidemiologici**

Se l'obesità rappresenti o meno un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari è ormai una disquisizione puramente accademica e clinicamente poco rilevante (10). Al momento attuale i maggiori studi epidemiologici indicano che:

- L'incidenza delle malattie cardiovascolari cresce con il crescere del peso corporeo (11)
- La mortalità totale per malattie cardiovascolari è più alta per quintili di BMI più elevati, anche quando corretti per abitudine al fumo e storia di pregresse malattie cardiovascolari (12-14)
- Esiste una più alta prevalenza di soggetti sovrappeso ed obesi tra i pazienti con infarto del miocardio. In particolare i pazienti obesi sono colpiti da infarto del miocardio più precocemente che i soggetti magri (15,16)
- L'incremento del peso corporeo si associa ad una più alta incidenza di stroke ischemico (17)
- Nell'adolescenza la presenza di obesità sembra essere predittiva di eventi cardiovascolari nella età adulta, anche se si raggiunge un peso corporeo normale (18)

Alcuni studi epidemiologici hanno inoltre analizzato il ruolo della distribuzione del grasso centrale sull'incidenza delle malattie cardiovascolari e della mortalità ad esse connessa. Essi suggeriscono che l'obesità centrale può essere considerata uno dei fattori di rischio cardiovascolare maggiori (8,9). La gran mole di dati in tal senso ha indotto l'American Heart Association a prevedere nelle proprie linee guida la perdita di peso come una delle procedure più importanti sia nella prevenzione primaria che secondaria delle malattie cardiovascolari (19).

## **Obesità e cardiopatia ischemica**

Molti studi epidemiologici hanno mostrato come l'obesità possa essere considerata un importante fattore di rischio per la cardiopatia ischemica. A tal proposito, dal momento che l'evento coronarico si verifica in genere dopo un lungo periodo di osservazione, alcuni studi fisiopatologici hanno valutato alcuni end point intermedi in grado di individuare le modificazioni precoci della geometria e della funzione ventricolare sinistra responsabili del futuro sviluppo di eventi.

Nei soggetti obesi alcune alterazioni responsabili del futuro sviluppo della malattia coronarica possono essere riscontrate precocemente (20,21). Un ruolo rilevante potrebbe essere attribuito al pattern aterogenico lipidico (elevati livelli di LDL colesterolo, trigliceridi e bassi livelli di HDL colesterolo) e ad un pattern protrombotico-ipofibrinolitico. La European Concerted Action on Thrombosis and disabilities study (ECAT; 20) ha sottolineato il fatto che un pattern protrombotico-ipofibrinolitico può essere considerato predittivo di cardiopatia ischemica. E' ben noto che l'obesità è caratterizzata da un incremento della attività coagulativa ed una riduzione dell'attività fibrinolitica. Infatti i livelli di fibrinogeno, fattore VII, attivatore dell'inibitore del plasminogeno e l'attivatore del plasminogeno tissutale sono positivamente correlati con il BMI ed il WHR e negativamente con i parametri di funzione ventricolare sinistra (21). Alcuni autori (22,23) hanno dimostrato la relazione tra grasso viscerale (quantificato tramite metodica TAC), fibrinogeno, PAI1 e fattore VII. In aggiunta è necessario sottolineare che una modesta perdita di peso può migliorare l'assetto coagulativo e le alterazioni fibrinolitiche e ciò si associa ad una più bassa incidenza di cardiopatia ischemica.

Le alterazioni della funzione endoteliale e la prevalenza dell'omozigosi dell'allele D dell'enzima di conversione dell'ACE possono giocare anch'esse un ruolo di rilievo. La disfunzione endoteliale è infatti oggi considerata un "promoter" del danno vascolare aterogeno ed identificata in alcune patologie quali l'ipertensione, il diabete, l'ipercolesterolemia e anche l'obesità centrale. La funzione endoteliale può essere valutata anche tramite l'analisi delle c.d. "molecole di adesione", che sono maggiormente espresse quando è presente un danno endoteliale. Tra esse particolare interesse è stato attribuito alla Selectina E, una molecola prodotta esclusivamente dall'endotelio leso e

capace di mediare la fase iniziale di adesione dei leucociti all'endotelio. Anche se la Selectina-E solubile è stata recentemente indicata come marker precoce di danno endoteliale, il suo ruolo predittivo per malattie o eventi cardiovascolari è ancora oggetto di discussione (24). Infatti, sebbene i dati dell'Atherosclerosis Risk Communities Study (ARIC; 25) e di Blankenberg e collaboratori (26) indicano una stretta associazione tra alcune molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, Selectina-E) e malattia coronarica, una recente metanalisi di Malick (27) non dimostra un ruolo significativo di tali sostanze sul rischio cardiovascolare.

E' stata altresì dimostrata l'esistenza di una associazione tra obesità e disfunzione endoteliale e, a tal proposito, i risultati di una recente ricerca indicano che la presenza di disfunzione endoteliale nel distretto coronarico si associa a più elevati livelli di BMI in pazienti infartuati e con elevato rischio di re-infarto (28). Un altro elemento chiamato in causa nella relazione tra obesità e malattia coronarica riguarda il polimorfismo dell'ACE e la sua associazione con la disfunzione endoteliale. Il polimorfismo dell'ACE è caratterizzato da tre genotipi e la combinazione dell'allele D (delezione) e dell'allele I (inserzione) determinano l'omozigosi DD, II e l'eterozigosi D/I. L'allele D è responsabile di una maggiore produzione di ACE che stimola la sintesi di angiotensina. Risultati contrastanti sono stati riportati nelle popolazioni studiate circa l'associazione tra genotipo DD e la frequenza di infarto del miocardio. Alcuni dati del nostro gruppo (24) sembrerebbero indicare che i pazienti con obesità centrale e con genotipo DD sono caratterizzati da più alti livelli di Selectina-E solubile, massa ventricolare sinistra, ispessimento mio-intimale e depressa funzione ventricolare sinistra. Ciò suggerisce che l'associazione tra genotipo DD e più alti livelli di Selectina-E solubile possa individuare un particolare sottogruppo di soggetti con obesità centrale a più alto rischio di eventi. Ulteriori studi epidemiologici prospettici sono però necessari per confermare tale ipotesi.

### **Obesità e scompenso cardiaco**

Negli anni passati è stato a lungo sottostimato il ruolo del sovrappeso e/o dell'obesità come fattore di rischio per lo scompenso cardiaco e soltanto la grande obesità, oggi definita "morbigena", veniva caratterizzata da una frequente associazione con lo

scompenso cardiaco, come conseguenza della c.d. “cardiomiopatia dell’obeso” (29). I dati del Framingham Heart Study hanno invece dimostrato che elevati livelli di BMI si associano ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco e che non esiste un valore soglia di tale indice (30). Ciò risulta evidente per tutti i gradi di sovrappeso e/o di obesità, sia per gli uomini che per le donne. Dati recenti sottolineano inoltre come il rischio sia più alto del 34% nei soggetti sovrappeso e del 104% nei soggetti obesi paragonati ai pazienti con peso normale. Il rischio attribuibile alla sola condizione di sovrappeso per lo scompenso cardiaco risulta dell’ 8.8% per gli uomini e del 14% per le donne. Il rischio corrispondente all’obesità franca risulta del 10.9% negli uomini e del 13.9% nelle donne. Contrariamente a ciò, altri studi indicano che in pazienti con scompenso cardiaco cronico avanzato, gli obesi hanno una più elevata sopravvivenza, a causa verosimilmente dell’esistenza di uno stato ipercatabolico associato ad un minor peso corporeo (31-33). Ciò sarebbe legato ad una incrementata produzione di citochine, ed in particolare del tumor necrosis factor, ed ad un aumentato bilancio cortisolo-deidroepiandrosterone.

Tutti questi dati sono stati analizzati e discussi in maniera esauriente da Lavie e collaboratori (31), i quali per quel che riguarda la relazione tra peso corporeo e prognosi dello scompenso cardiaco hanno coniato il termine di “obesity paradox”.

La conoscenza di alcuni aspetti clinici e fisiopatologici propri dell’eccesso ponderale può essere utile per spiegare la maggiore suscettibilità dei soggetti obesi a sviluppare disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco. Infatti, l’obesità, soprattutto se di lunga durata, è in grado di modificare l’emodinamica sistemica e cardiaca, la geometria e la funzione ventricolare sinistra. Tali alterazioni possono verificarsi anche in assenza di ipertensione e malattia coronarica e costituiscono le basi dell’“obesity cardiomyopathy” (29,34).

E’ stato inoltre dimostrato che nei pazienti in sovrappeso e/o obesi è possibile evidenziare precocemente una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra a riposo e l’assenza del normale aumento della frazione di eiezione sotto sforzo, alterazioni indicative della presenza di una “disfunzione ventricolare sinistra pre-clinica” (35,36). Per quel che riguarda la funzione diastolica, nei pazienti obesi è possibile documentare un prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico ed una riduzione della velocità

del riempimento ventricolare sinistro anche in assenza di disfunzione sistolica e correlati sia al BMI che al WHR (36).

## **BENEFICI DELLA PERDITA DI PESO**

I benefici della perdita di peso, secondo dati recenti, sono molteplici e di grande rilievo clinico (38). La perdita, per esempio, di 1 Kg di peso corporeo determina una riduzione della pressione arteriosa sistolica pari ad 1 mmHg ed una riduzione della pressione arteriosa diastolica pari a 0.5 mmHg. Altri studi evidenziano come una perdita di peso pari al 5-10% può determinare una riduzione della pressione arteriosa dai 4 agli 8 mmHg, un incremento del colesterolo HDL da 1 sino a 6 mg/dl, una riduzione da 4 a 20 mg/dl delle LDL ed una riduzione pari al 18-30% della glicemia a digiuno. E' utile sottolineare che la maggior perdita di peso si verifica tramite una riduzione dell'introito calorico tra 300 sino a 500 calorie al giorno per coloro i quali hanno un BMI da 27 a 35 e tra 500 e 1000 calorie al giorno per quelli con un BMI maggiore di 35 soprattutto se si associa un adeguato incremento dell'attività fisica.

E' necessario sottolineare che, sebbene il danno cardiovascolare sia reversibile nelle prime fasi dell'obesità, qualora sia raggiunta una riduzione del peso corporeo, in breve tempo esso diventa irreversibile. Anche se la perdita di peso è stata raccomandata come procedura di prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari, pochi sono i dati prospettici (39,40) che a tutt'oggi hanno analizzato gli effetti della riduzione ponderale sulla mortalità cardiovascolare. A tal proposito, i risultati del British Regional Heart Study (39) dimostrano che lo "switch" da una condizione di obesità ad un normale peso corporeo determina una riduzione di quasi un terzo della mortalità cardiovascolare. Analogamente, nei pazienti in cui il peso corporeo si riduce, pur rimanendo obesi, è possibile dimostrare una riduzione della mortalità cardiovascolare se paragonati a pazienti obesi che non hanno perso peso. Alcuni trials di prevenzione secondaria documentano gli effetti favorevoli della riduzione del peso corporeo in pazienti con malattia cardiovascolare stabile. Per esempio una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità totale è stata osservata in pazienti con recente infarto del miocardio nei quali si è osservata una apprezzabile riduzione del peso corporeo.



Nel “ The Life Style Heart Trial” (40), è stato osservato che nei soggetti affetti da cardiopatia ischemica, le modificazioni dello stile di vita, che includono una effettiva riduzione di peso, sono associate con una regressione significativa delle lesioni coronariche, angiograficamente documentate.

## **CONCLUSIONI**

Alcuni dati previsionali della International Obesity Task Force sottolineano il problema del drammatico incremento della prevalenza dell'obesità nel mondo nei prossimi venti anni (41). Alla luce dei dati attuali, è verosimile che nel 2025 più del 60% della popolazione Nord Americana avrà un BMI > 30. Inoltre, secondo quanto riportato dal dott. S.M. Grundy, responsabile del National Cholesterol Education Program, l'obesità supererà in questo secolo il fumo come prima causa di morte evitabile negli Stati Uniti. (5). Ciò dovrebbe spingere gli esperti del settore e le autorità politiche a promuovere la divulgazione di programmi di informazione al fine di contribuire all'interruzione di questo trend. Alla luce di ciò l'impegno sanitario dovrebbe essere costante al fine di individuare i provvedimenti migliori non solo per ottenere una riduzione efficace del peso corporeo, ma soprattutto perché essa sia mantenuta nel tempo. Un ulteriore sforzo dovrebbe essere mirato allo sviluppo di nuovi farmaci capaci di intervenire nella correzione delle alterazioni dei meccanismi fisiopatologici legati all'obesità. La recente individuazione di alcuni meccanismi di controllo dell'omeostasi energetica ha permesso la sperimentazione di nuovi farmaci come gli antagonisti dei recettori-1 dei cannabinoidi e gli analoghi della leptina, che si spera siano maggiormente efficaci di quelli attualmente disponibili per il trattamento dell'obesità .

Esso infatti deve essere mirato al raggiungimento ed al mantenimento di un peso corporeo accettabile ma anche all'individuazione di strategie efficaci nel prevenire lo sviluppo dell'obesità nei soggetti a rischio.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. *World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical report Series, 894. Geneva, Switzerland: World Health Organization, (2000).*
2. *Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL. Prevalence and Trends in obesity among US adults, 1999-2000. JAMA 288 (14), 1723-1727 (2002).*
3. *Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Galuska DA, Dietz WH. Trends and correlates of class 3 obesity in the United States from 1990 through 2000. JAMA 288 (14), 1758-1761 (2002).*
4. *Schoenborn C, Adams P, Barnes P. Body weight status of adults. United States, 1997-1998. Advance data vital and health statistics (No 287). National Center for Health Statistics. Hyattsville, Maryland, (2002).*
5. *Grundy SM. Multifactorial causation of obesity. Implications for prevention. Am J Clin Nutr 67 (Suppl 3), 563S-572S (1998).*
6. *Najar MF, Rowland M. Antropometric reference data and prevalence of overweight. United States, 1976 Vital Health Stat 11 (238), 1. (1987)*
7. *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. National institutes of health. Obes Res 6 (suppl 2), 51S (1998) .*
8. *Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. Eur Heart J 23, 706-713 (2002).*

9. Bjorntorp P. *Visceral obesity. A "Civilization syndrome". Obesity Research* 206-222 (1993).
10. Sowers JR. *Obesity and Cardiovascular Disease. Clin Chem* 44 (8), 1821-1825 (1998).
11. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation* 67, 968-976 (1983).
12. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. *A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. N Engl J Med* 322: 882-889 (1990).  
(nota 3 da obesity and the risk for cardiovascular disease review di Mitchell medscape)
13. Dorn JM, Schisterman EF, Wilkelstein W, et al. *Body mass index and mortality in a general population sample of men and women. The Buffalo Health Study. Am J Epidemiol* 146 (11), 919-931 (1997).
14. Schulte H. *Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Muns (PROCAM). Atherosclerosis* 144 (1), 199-209 (1999).
15. Licata G, Corrao S, Parrinello G, Scaglione R. *Obesity and cardiovascular diseases. Excerpta Medica (Reed Elsevier Group)* 5, 166 (1996).
16. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM et al. *Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. N Engl J Med* 341, 1097-1105 (1999).
17. *National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Long-term pharmacotherapy in the management of obesity. JAMA* 276, 1907-1915 (1996).

18. Must A, Jacques PF, Dallal GE et al. Long-term morbidity and mortality of overweight adolescents. *N Engl J Med* 327, 1350-1355 (1992).
19. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary artery disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation* 97 (21), 2099-2100 (1998).
20. ECAT Angina Pectoris Study Group. Baseline associations of haemostatic factors with extent of coronary arteriosclerosis and other coronary risk factors in 3000 patients with angina pectoris undergoing coronary angiography. *Eur Heart J* 14, 8-17 (1993).
21. Licata G, Scaglione R, Avellone G et al. Haemostatic function in young subjects with central obesity: relationship with left ventricular function. *Metabolism* 44 (11), 1417-1421 (1995).
22. Parenti M, Babbini AC, Palareti G et al. Body fat distribution assessed by CT and Haemorheologic pattern in human obesity. *Int J Obes* 18 (Suppl 2), 210-215 (1994).
23. Folsom AR. Impact of weight loss on plasminogen activator inhibitor (PAI 1), Factor VII, and other hemostatic factors in moderately overweight adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 13, 162-169 (1993).
24. Licata G, Di Chiara T, Licata A et al. Relationship between circulating E-selectin, DD genotype of angiotensin-converting-enzyme, and cardiovascular damage in central obese subjects. *Metabolism* 52, 999-1004 (2003).
25. Hwang S. Circulation adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease case: The

- Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Circulation 96, 4219-4225 (1997).*
26. *Blankerberg S, Rupprecht HJ, Bickel C et al. Circulating cell adhesion molecules and death in patients with coronary artery disease. Circulation 104, 1336-1342 (2001).*
27. *Malik I, Danesh J, Whincup P et al. Soluble adhesion molecules and prediction of coronary heart disease: A prospective study and meta-analysis. Lancet 358, 971-976 (2001).*
28. *Suwadi J AL, Higano T S, Holmes DR et al. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. J Am Coll Cardiol 37, 1523-1528 (2001).*
29. *Alexander JK, Pettigrove JR. Obesity and congestive heart failure. Geriatrics 22, 101-108 (1967).*
30. *Kenchiah S, Evans JC, Levy D et al. Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 347, 305-313 (2002).*
31. *Lavie CJ, Osman AF, Milani RV et al. Body composition and prognosis in chronic systolic heart failure: the obesity paradox. Am J Cardiol 91, 891-894 (2003).*
32. *Curtis JP, Selter JG, Wang Y, Rathore SS, Jovin IS, Jadbabaie F, Kosiborod M, Portnay EL, Sokol Si, Bader F, Krumholz HM. The obesity paradox. Arch Intern Med 165, 55-61 (2005)*

33. Widlansky ME, Sesso HD, Rexrode KM, Manson JE, Gaziano JM. Body mass index and total and cardiovascular mortality in men with a history of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 164, 2326-2332 (2004)
34. Alexander JK. The cardiomyopathy of obesity. *Prog cardiovasc Dis* 27, 325-333 (1985).
35. Licata G, Scaglione R, Paterna S et al. Left ventricular function response to exercise in normotensive obese subjects: influence of degree and duration of obesity. *Int J Cardiol* 27, 223-230 (1992).
36. Scaglione R, Di Chiara MA, Indovina A et al. Left ventricular diastolic and systolic function in normotensive obese subjects: influence of degree and duration of obesity. *Eur Heart J* 13, 738-742 (1992).
37. De Simone G, Devereux RB, Roman MJ et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 23: 600-604 (1994).
38. Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obesity Research* 9 (Suppl 4), 326S-334S (2001).
39. Singh R, Rastogi SS, Verni R et al. Randomized controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: Results of one year follow-up. *Br Med J* 304, 1015-1019 (1992).
40. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW et al. Can life style change reverse coronary heart disease? *Lancet* 336, 129-133 (1990).
41. [www.who.int](http://www.who.int)

## **TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA: NUOVE ACQUISIZIONI**

**PASQUALE PERRONE FILARDI**

**(Cattedra di Cardiologia, Università Federico II di Napoli)**

Il trattamento dell'ipercolesterolemia ha subito negli ultimi anni una profonda revisione sulla base di evidenze prodotte dalla conclusione di importanti studi di intervento su popolazioni di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare. Tali studi hanno valutato l'impiego delle statine nella riduzione degli eventi cardiovascolari in confronto a placebo ed in aggiunta al trattamento convenzionale. I risultati ottenuti hanno enormemente allargato le tipologie di pazienti che beneficiano del trattamento con statine rispetto a quanto originariamente dimostrato dallo studio 4S. Come si ricorderà in quello studio era stata dimostrata per la prima volta una drammatica riduzione della mortalità cardiovascolare in soggetti ipercolesterolemici che avevano subito un precedente evento ischemico cardiaco, ovvero in prevenzione secondaria. Lo studio 4S, pur non essendo disegnato per chiarire i meccanismi fisiopatologici alla base degli effetti favorevoli delle statine, aveva indirettamente supportato la conclusione che la riduzione dei livelli di colesterolo LDL plasmatici fosse la principale azione protettiva esercitata dalle statine.

Successivamente, una serie numerosa di studi di fisiopatologia condotti su modelli animali e umani in vitro ha dimostrato che il blocco dell'idrossimetil-CoA-reduttasi, oltre a ridurre la produzione di colesterolo endogeno, antagonizza, attraverso il blocco della produzione di mevalonato, una via metabolica endocellulare che conduce alla prenilazione di proteine G di piccole dimensioni che hanno funzione di messaggeri endocellulari capaci di modulare a livello genico la trascrizione di importanti molecole ad azione infiammatoria. Questi effetti, in larga parte indipendenti dalla riduzione dei livelli di colesterolo, sono globalmente indicati come azioni pleiotropiche delle statine, e sono stati chiamati in causa per spiegare gli effetti protettivi di questi farmaci sulla riduzione degli eventi cardio e cerebrovascolari ischemici. Ancora oggi, tuttavia, non è chiaro quanto le azioni pleiotropiche, esercitate direttamente a livello della parete vasale dei vasi

coronarici e cerebrali, e quindi indipendenti dalla riduzione del colesterolo ematico, intervengano nella riduzione degli eventi. Riguardo a tali effetti, che conducono ad una azione antinfiammatoria ed antiossidante delle statine, con conseguente miglioramento della funzione endoteliale, è stato dimostrato in uno studio di intervento randomizzato che il trattamento con statine riduce i livelli di proteina C reattiva, ipotizzando quindi una azione antinfiammatoria nell'uomo.

Tuttavia, nonostante le incertezze fisiopatologiche, i risultati eclatanti degli studi di intervento hanno provveduto a ribaltare il tradizionale concetto che legava il trattamento alla presenza di elevati livelli di colesterolemia, introducendo viceversa quello della valutazione del rischio cardiovascolare come guida al trattamento, anche in soggetti senza evidente dislipidemia.

Il principale di questi studi, l'Heart Protection Study, ha per la prima volta arruolato pazienti ad alto rischio cardiovascolare, includendo tra questi anche diabetici ed ipertesi che non avevano mai subito un evento ischemico. In altre parole si è trattato del primo studio nel quale, per quanto riguarda il trattamento con statine, si è abbandonato il concetto di prevenzione primaria e secondaria, ereditato dallo studio 4S, per sostituirlo con quello di rischio cardiovascolare globale. I risultati ottenuti hanno dimostrato che anche soggetti senza precedenti eventi ma ad alto rischio, quali appunto i diabetici e gli ipertesi, si giovano di un trattamento con statine che riduce di oltre il 20% la incidenza di eventi cardiaci e cerebrali in un follow up di 5 anni. Ma il dato più sorprendente emerso dallo studio HPS è stato quello che l'effetto favorevole della somministrazione di simvastatina si verifica anche tra coloro che hanno livelli di colesterolemia nella norma, o addirittura entro i limiti raccomandati dalle linee guida in vigore all'epoca dello studio.

Lo studio HPS ha quindi introdotto un epocale cambiamento nel nostro modo di utilizzare le statine, sganciandolo, almeno per alcune categorie di soggetti, come i diabetici di tipo 2, dalla valutazione di livelli di colesterolo e dalla presenza di un pregresso evento ischemico.

Successivamente, lo studio ASCOTT e lo studio CARDS hanno ulteriormente confermato i dati dell'HPS utilizzando la atorvastatina nella prevenzione degli eventi ischemici rispettivamente in soggetti ipertesi ad alto rischio cardiovascolare ma senza eventi pregressi ed in soggetti diabetici



anch'essi senza eventi. Dai risultati di questi studi risulta ormai chiaro che il soggetto diabetico di tipo 2 è candidato alla terapia con statine indipendentemente dalla sua colesterolemia, e che il trattamento con statine deve essere considerato anche nei soggetti ipertesi con 2 o più fattori di rischio cardiovascolare.

Parallelamente al trattamento dei pazienti ad alto rischio o con cardiopatia ischemica cronica, sono emersi dati rilevanti anche nel trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta nei quali la riduzione aggressiva del colesterolo, come dimostrato dallo studio PROVE-IT, ha dimostrato di ridurre maggiormente gli eventi cardiaci fatali e non fatali rispetto ad un trattamento meno aggressivo. In questo studio infatti è stato dimostrato che ridurre i livelli di colesterolo avendo come target il valore di 65mg/dl è più efficace in termini di protezione rispetto ad un target di 95 mg/dl. Questi dati, insieme a quelli precedenti dello studio MIRACLE, che aveva dimostrato una riduzione degli eventi non fatali con il trattamento con atorvastatina in soggetti con sindrome coronarica acuta, supportano fortemente l'inizio della terapia con statine il più precocemente possibile nei pazienti con sindrome coronarica acuta.

Come si vede le evidenze recenti hanno enormemente allargato il bacino di pazienti che potrebbero beneficiare della terapia con statine. Questo pone ovviamente un problema di risorse, tenuto conto degli alti costi della terapia, e quindi l'esigenza di individuare, se possibile, categorie di pazienti, soprattutto tra coloro che non hanno subito precedenti eventi ischemici, nei quali il trattamento risulti vantaggioso, riducendo così il numero di soggetti da trattare per prevenire un evento e migliorando il rapporto costo-efficacia del trattamento. Per questo aspetto una serie di dati osservazionali inducono a ritenere che soprattutto i soggetti con elevati livelli di markers infiammatori, ad esempio proteina C reattiva, sono quelli nei quali l'impiego delle statine è massimamente efficace in prevenzione primaria. Studi di intervento in tale direzione chiariranno nel prossimo futuro se questo approccio può servire da selezione efficace per la terapia con statine in soggetti a rischio.

## **IPERTENSIONE ARTERIOSA, IPERTROFIA VENTRICOLARE**

### **E RIGIDITÀ VASCOLARE:**

### **QUALE RUOLO NEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE?**

**ANTONELLO GANAU, GIUSEPPE TALANAS**

**(Cattedra di Cardiologia, Università di Sassari)**

#### **Ipertensione arteriosa e ipertrofia ventricolare sinistra**

E' noto che l'ipertensione arteriosa è la più frequente causa di ipertrofia miocardica (<sup>1</sup>, <sup>2</sup>). La relazione tra la massa ventricolare sinistra è significativa ma piuttosto debole (<sup>3</sup>, <sup>4</sup>, <sup>5</sup>) e ciò può portare a sottostimare l'importanza del sovraccarico pressorio nel determinare l'ipertrofia. In realtà la apparente debolezza della relazione tra pressione arteriosa e massa ventricolare sinistra deve tenere conto di importanti limiti metodologici. Innanzitutto gli studi clinici che hanno analizzato questi rapporti hanno utilizzato un numero limitato di misurazioni sfigmomanometriche della pressione arteriosa, di solito eseguite al momento del reclutamento o dello studio ecocardiografico, dunque inadeguate a rappresentare il carico pressorio sostenuto dal ventricolo sinistro in un lungo

arco di tempo <sup>(6)</sup>. Inoltre una singola misurazione pressoria nell'arco dell'intera giornata non riflette le importanti fluttuazioni a cui la pressione va incontro durante le attività lavorative, l'esercizio fisico o il riposo notturno (4). Per studiare più accuratamente le relazioni tra carico pressorio e massa miocardica è risultata assai utile l'introduzione del monitoraggio ambulatorio della pressione sanguigna <sup>(7, 8)</sup>. La massa ventricolare sinistra e gli spessori parietali correlano infatti più strettamente con la media delle pressioni rilevate durante le ore diurne o nell'intero arco delle 24 ore che con le misurazioni casuali della stessa <sup>(3, 9, 10, 11)</sup>. Anche la risposta pressoria all'attività fisica può influenzare la struttura ventricolare sinistra, analogamente a quanto avviene per l'ipertrofia indotta dallo sport <sup>(12)</sup>. Infatti negli ipertesi l'indice di massa ventricolare sinistra sembra correlare più strettamente con la pressione sistolica alla fine di un esercizio fisico massimale <sup>(13, 14)</sup> o sub-massimale <sup>(15)</sup> che con la pressione sistolica a riposo.

Dunque misurazioni della pressione arteriosa più accurate, quali quelle ottenute con il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore, o che tengono conto della risposta all'esercizio fisico, danno una rappresentazione più adeguata del carico pressorio operante sul ventricolo sinistro rispetto ad una singola o a poche misurazioni casuali eseguite a riposo. Se si tiene conto di queste importanti limitazioni metodologiche, la significatività della relazione tra pressione casuale e struttura cardiaca costituisce in realtà una prova della stretta connessione fisiopatologica tra i due fenomeni, al di là dei valori relativamente modesti dei coefficienti di correlazione.

Tuttavia la debole correlazione tra massa e pressione arteriosa ha spinto a ricercare altri determinanti di ipertrofia in grado di spiegare l'ampia quota di variabilità della massa ventricolare sinistra non spiegata dalla pressione arteriosa. In un nostro studio eseguito su ipertesi essenziali non complicati e mai trattati, abbiamo dimostrato che la massa ventricolare sinistra correla strettamente con la gettata sistolica e con un indice di contrattilità (il rapporto stress/volume ventricolare sinistro in telesistole) oltre che con la pressione sistolica <sup>(16)</sup>. In un'analisi multivariata questi tre parametri spiegavano il 66% dell'intera variabilità della massa ventricolare sinistra, a fronte di un solo 20% attribuibile alla pressione arteriosa (16). Lo stimolo all'ipertrofia è proporzionale all'elevazione dei

valori pressori a condizione che volume di riempimento (ovvero la gittata sistolica) e la contrattilità si mantengono costanti; a parità di valori pressori lo stimolo viene invece amplificato se il volume di eiezione aumenta e/o lo stato inotropo è depresso, mentre al contrario viene attenuato se il volume di riempimento si riduce e/o la contrattilità aumenta. Il carico di volume ha un forte impatto sulla massa e la geometria ventricolare sinistra degli ipertesi, come dimostrano le strette correlazioni del volume plasmatico circolante con massa ventricolare sinistra e la gettata sistolica da noi osservate in un campione di 70 ipertesi mai trattati (<sup>17</sup>). Se si analizza il rapporto tra geometria ventricolare sinistra (<sup>18</sup>) e volume ematico circolante, questo appare significativamente ridotto negli ipertesi con rimodellamento concentrico rispetto agli altri patterns geometrici, suggerendo una contrazione del volume ematico in questo sottogruppo di ipertesi (<sup>19</sup>). Non si apprezzano differenze significative nel volume ematico circolante tra ipertesi con normale geometria e ipertesi con ipertrofia concentrica o eccentrica, suggerendo che l'aumento di portata cardiaca che caratterizza l'ipertrofia eccentrica sia dovuto a redistribuzione del volume ematico dalla periferia verso il distretto centrale, piuttosto che ad espansione dei fluidi circolanti (<sup>20, 21</sup>). Appare evidente pertanto che non si può attribuire alla sola pressione arteriosa l'intero spettro delle modificazioni cardiache. Se si utilizzano stime pressorie accurate e si tiene conto del concomitante carico volumetrico e dello stato inotropo si può osservare che l'insieme di questi tre fattori ha un peso preponderante e spiega circa i due terzi della variabilità complessiva della massa ventricolare sinistra.

Oltre ai valori di pressione arteriosa e al carico volumetrico, altri fattori emodinamici sono stati proposti come potenziali determinanti indipendenti di ipertrofia miocardia. Saba e coll. (<sup>22</sup>) hanno studiato in un campione di soggetti normali le relazioni della massa VS ecocardiografica con l'augmentation index, una misura di ampiezza dell'onda pressoria riflessa, che può essere calcolata da un tracciato di pressione carotidea ottenuto non invasivamente mediante tonometria d'appianamento. Nell'analisi multivariata l'augmentation index si è dimostrato un predittore della massa ventricolare sinistra e dello spessore parietale relativo indipendente da età e pressione arteriosa, dimostrando che la componente dell'onda sfignica che viene riflessa dalle diramazioni

periferiche dell'albero arterioso verso il cuore costituisce un ulteriore stimolo emodinamico di ipertrofia. Poiché l'intensità delle onde pressorie riflesse dipende dalla rigidità dell'albero arterioso, in un altro studio abbiamo analizzato le relazioni della rigidità arteriosa con la struttura e la geometria ventricolare sinistra <sup>(23)</sup>. In un campione di 174 ipertesi e 81 normotesi è stata calcolata l'elastanza arteriosa, una misura non invasiva di impedenza aortica, che si ottiene dal rapporto tra pressione telesistolica e gettata sistolica ricavate non invasivamente mediante tonometria d'appianamento e ecocardiografia-Doppler. In circa un terzo degli ipertesi l'elastanza arteriosa era elevata, rivelando una rigidità arteriosa aumentata. Dopo aggiustamento per età e pressione arteriosa media, gli ipertesi con elastanza arteriosa elevata avevano una parete ventricolare più spessa, una camera ventricolare più piccola e nessuna significativa differenza di massa VS rispetto agli ipertesi con normale elastanza, cioè presentavano un pattern di rimodellamento concentrico (23). In uno studio più recente, condotto su 304 ipertesi non complicati e mai trattati e 154 soggetti sani di controllo, sottoposti ad ecocardiografia Doppler e tonometria carotidea di appianamento, abbiamo dimostrato che l'intensità dell'onda riflessa misurata in valore assoluto come augmentation pressure (Figura 1) è un predittore della massa ventricolare sinistra indipendente da pressione sistolica, età e genere (R multiplo= 0.54,  $p < 0.001$ ) <sup>(24)</sup>. Inoltre la rigidità aortica (misurata come pulse wave velocità carotido-femorale) e il tempo di transito dell'onda riflessa (tempo impiegato dall'onda sfingica per raggiungere il sito di riflessione e tornare indietro) si sono rivelati i soli determinanti indipendenti dello spessore parietale relativo, escludendo dal modello l'età, il sesso, la pressione sistolica e l'indice di massa corporea <sup>(25)</sup>. Questi dati dimostrano che un irrigidimento dell'aorta di tipo strutturale (per riduzione del rapporto elastina/collagene) o funzionale (per elevazione della distending pressure) fa aumentare la velocità di propagazione dell'onda sfingica e induce il ritorno al centro di onde pressorie riflesse più intense e precoci, le quali raggiungono il ventricolo sinistro in eiezione e favoriscono lo sviluppo di ipertrofia o rimodellamento di tipo concentrico. Ciò suggerisce che il rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro osservato nel 20% circa degli

ipertesi, ma anche nei soggetti normotesi anziani (<sup>26</sup>), sia il risultato di un'aumentata rigidità aortica e di onde riflesse più intense e precoci.

### **Ipertrofia ventricolare sinistra e rischio cardiovascolare**

Una metanalisi ha analizzato i dati di 20 studi pubblicati tra il 1960 e il 2000, per un totale di 48.545 soggetti, che mettevano in relazione l'ipertrofia ventricolare sinistra elettrocardiografia o ecocardiografica con la morbilità cardiovascolare e la mortalità da tutte le cause (<sup>27</sup>). La prevalenza di ipertrofia era naturalmente più elevata negli studi ecocardiografici (%) che in quelli elettrocardiografici (range compreso tra 16% e 74 e tra 1% e 44%, rispettivamente). Il rischio di morbilità cardiovascolare associato all'ipertrofia VS era compreso tra 1,5 e 3,5, con un rapporto medio pesato di 2,3 per tutti gli studi combinati. Il rischio di morte da tutte le cause associato all'ipertrofia ventricolare sinistra era compreso tra 1,5 e 8,0, con un rapporto medio pesato di 2,2 per tutti gli studi combinati.

Anche la geometria ventricolare sinistra (18) ha rilevanza prognostica. La morbilità e la mortalità cardiovascolare sono basse negli ipertesi con normale geometria ventricolare, aumentano progressivamente nei pazienti con rimodellamento concentrico e con ipertrofia eccentrica e raggiungono le frequenze più elevate in quelli con ipertrofia concentrica (<sup>28, 29</sup>).

Diversi studi di dimensioni limitate (<sup>30, 31, 32</sup>) hanno riportato come la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra nei soggetti ipertesi possa essere predittiva di un miglioramento prognostico, indipendentemente dal tipo di trattamento. Questi dati sono stati recentemente confermati dallo studio LIFE in un sottogruppo di 960 pazienti sottoposti ad ecocardiografia basalmente e ad intervalli annuali. Nel gruppo di pazienti randomizzato al trattamento con il Losartan si è avuta una maggiore riduzione dell'indice di massa ventricolare sinistra rispetto al gruppo trattato con Atenololo, indipendentemente dal genere, dall'età e dalla gravità dell'ipertrofia (<sup>33</sup>). La regressione dell'ipertrofia è stata quindi messa in relazione agli eventi morbosi, in una

analisi separata su 941 soggetti ipertesi, nei quali si sono verificati 104 eventi cardiovascolari fatali e non fatali (<sup>34</sup>). L'analisi ha mostrato che una maggiore regressione della massa ventricolare sinistra all'ecocardiogramma si associava ad una significativa riduzione degli eventi, indipendentemente dalle variazioni della pressione arteriosa o dal trattamento assegnato con losartan o atenololo. Quest'ultimo dato suggerisce che la riduzione della massa ventricolare sinistra dovrebbe essere un obiettivo da perseguire nel paziente iperteso con ipertrofia ventricolare sinistra, perché la regressione/riduzione dell'ipertrofia si associa ad una migliore prognosi.

Recentemente abbiamo completato uno studio di prognosi condotto retrospettivamente su 250 pazienti esposti a fattori di rischio cardiovascolare (70% ipertesi), la metà dei quali avevano una storia di pregressa malattia cardiovascolare. Tutti i pazienti avevano eseguito un ecocardiogramma basale e almeno un secondo esame ad interim e sono stati seguiti per una mediana di circa 5 anni (dati non pubblicati). Durante il follow-up 140 pazienti hanno presentato eventi. La presenza di ipertrofia ventricolare sinistra basale si associava a un rischio relativo di 1,5 per tutti gli eventi cardiovascolari, di 3,8 per la morte da tutte le cause e di 6,8 per la morte cardiovascolare. Nell'analisi multivariata la massa ventricolare sinistra basale risultava un predittore di eventi indipendente da malattia cardiovascolare pregressa, età, sesso e pressione arteriosa. Analizzando le variazioni di massa intervenute tra l'esame ecocardiografico basale e quello ad interim (sono state considerate solo variazioni  $\pm 10\%$  rispetto alla massa basale), in un modello di analisi multivariata il cambiamento di massa è risultato predittore di eventi indipendente dalla malattia cardiovascolare pregressa, mentre non entravano nel modello età, genere, pressione arteriosa e massa ventricolare sinistra basale. Confrontando il gruppo di pazienti che avevano massa ventricolare sinistra normale al secondo esame ecocardiografico (assenza/regressione di ipertrofia) con il gruppo che aveva ipertrofia al secondo controllo (persistenza/sviluppo di ipertrofia), il rischio relativo del secondo gruppo era 2,8 (IC 95% 1,2-5,4) per tutti gli eventi cardiovascolari fatali o non fatali, 4,6 (IC 95% 2,2 - 6,8) per la morte da tutte le cause e 9,8 (IC 95% 6,2 - 12,4) per la morte cardiovascolare. Questi dati dimostrano che la mancata regressione o progressione dell'ipertrofia

ventricolare sinistra ha un potente valore predittivo di successivi eventi cardiovascolari fatali e non fatali e di morte da tutte le cause.

Alla luce di questi dati non si può sottovalutare l'importanza del follow-up ecocardiografico per verificare se la terapia in atto è stata in grado di far regredire l'ipertrofia ventricolare sinistra o di prevenirne lo sviluppo (a seconda che l'ipertrofia fosse rispettivamente presente o assente all'inizio del trattamento).

Il valore prognostico dell'ipertrofia ventricolare sinistra e della sua regressione rafforza il concetto che la transizione dal fattore di rischio all'evento cardiovascolare conclamato passa attraverso una fase più o meno lunga di "malattia preclinica" cardiaca o vascolare<sup>(35)</sup>. Pertanto conoscere se è presente o meno la malattia preclinica consente di stratificare il rischio globale in maniera più accurata di quanto si ottenga dal solo esame dei fattori di rischio. In un recente studio<sup>(36)</sup> abbiamo valutato il valore aggiunto dell'ultrasonografia cardiaca e carotidea nella stratificazione del rischio cardiovascolare in 532 pazienti senza storia o evidenza clinica di malattia cardiovascolare pregressa, che avevano eseguito un esame completo ecocardiografico e ultrasonografico carotideo. I pazienti sono stati suddivisi in quattro classi di rischio (Framingham): il rischio era basso ( $\leq 10\%$ ) nel 64% dei pazienti, moderato (10-20%) nel 23% dei casi, alto (20-40%) nell'11% e molto alto ( $>40\%$ ) nel 2%. Nei soggetti con evidenza di ipertrofia VS, ispessimento medio-intimale o placche carotidee il rischio Framingham è stato moltiplicato per coefficienti di rischio attribuibile ricavati dalla letteratura: 2.3 per l'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>(26)</sup>, da 1.57 a 3.86 per 5 livelli crescenti di ispessimento medio-intimale carotideo<sup>(37)</sup> e da 1.33 a 2.45 per numero e distribuzione di placche carotidee<sup>(38)</sup>. In presenza di alterazioni multiple è stato usato il singolo coefficiente più alto. Per ciascuna classe di rischio il numero globale di eventi predetti dall'equazione di Framingham è stato ridistribuito, attribuendone un numero proporzionalmente più elevato a quelli con evidenza ultrasonografica di malattia preclinica e ricalcolando il rischio dei soggetti senza malattia preclinica in base agli eventi rimanenti. Dopo ultrasonografia cardiaca e carotidea il 40% dei soggetti veniva ristratificato verso una classe a più



alto rischio e il 13% verso una classe a più basso rischio, mentre la proporzione di pazienti a rischio alto e molto alto aumentava al 14% e al 13% rispettivamente. Complessivamente la ricerca della malattia preclinica ha modificato la valutazione del rischio globale in più della metà dei pazienti.

### **Rigidità arteriosa, onde riflesse e rischio cardiovascolare**

Il gruppo del Framingham, insieme ad altri, ha evidenziato chiaramente come il rischio di coronaropatia sia inversamente correlato alla pressione diastolica ad ogni dato livello di pressione sistolica superiore ai 120 mmHg, in accordo con l'ipotesi che la pressione pulsatoria sia un'importante componente del rischio (<sup>39</sup>). Né la pressione sistolica né la diastolica risultano superiori alla pressione pulsatoria nel predire il rischio di coronaropatia in soggetti oltre i 50 anni, anzi il rischio aumenta in misura maggiore con incrementi della pressione pulsatoria senza cambiamenti della pressione sistolica. L'aumento della pressione pulsatoria a parità di sistolica avviene per riduzione della diastolica e ciò è conseguenza dell'irrigidimento delle grandi arterie (39). Questi dati indirizzano l'attenzione verso la rigidità dell'aorta e delle grandi arterie come potenziale marker funzionale di malattia preclinica vascolare. La rigidità aortica può essere stimata non invasivamente calcolando la "pulse wave velocity" aorto-femorale (PWV), cioè la velocità di trasmissione dell'onda sfigmica dalla carotide all'arteria femorale. La PWV è stata studiata come predittore di eventi cardiovascolari in pazienti nefropatici sottoposti a dialisi e in ipertesi (<sup>40, 41, 42</sup>). In uno studio condotto su una popolazione ad alto rischio cardiovascolare costituita da nefropatici in dialisi, Blacher e coll. hanno osservato che una PWV > 12,27 m/s conferiva un rischio relativo di morte da tutte le cause pari a 4,4 (IC 95% 2,3-8,5) e di morte cardiovascolare pari a 5,0 (IC 95% 2,3-10,9), dopo aggiustamento per età, malattia cardiovascolare pregressa, pressione arteriosa, anemia e ipertrofia ventricolare sinistra (40). Laurent e coll. (41) hanno recentemente descritto 1.980 pazienti ipertesi, seguiti in media per 9,3 anni, nei quali la PWV carotido-femorale era stata misurata al momento della loro visita iniziale. Nelle analisi univariate, la PWV, la pressione

arteriosa sistolica e la pressione differenziale erano tutte associate ad un aumentato rischio di mortalità da tutte le cause (107 decessi). In analisi multivariate, l'età, la frequenza cardiaca e l'anamnesi positiva per malattie cardiovascolari erano indipendentemente correlate alla mortalità. Quando la PWV, la pressione arteriosa sistolica e la pressione differenziale venivano inserite in modelli separati, la PWV era l'unico dei tre parametri ad entrare nel modello di predizione della mortalità da tutte le cause. Similmente, la PWV, la pressione sistolica e la pressione differenziale erano associate alla mortalità cardiovascolare (46 decessi) nelle analisi univariate; nelle analisi multivariate, sia la PWV che la pressione arteriosa sistolica, ma non la differenziale, erano indipendentemente correlate all'evento.

Una misura indiretta di compliance arteriosa, ottenuta dal rapporto tra gittata sistolica e pressione arteriosa differenziale (GS/PAD), è stata studiata come predittore di eventi clinici in soggetti ipertesi. de Simone e coll. <sup>(43)</sup> hanno calcolato il rapporto GS/PD in 294 ipertesi, seguiti per una media di 10 anni e nei quali, nel corso del follow-up, erano stati registrati 50 eventi. Bassi valori di GS/PAD erano associati agli eventi cardiovascolari totali nelle analisi multivariate, indipendentemente dall'età e dalla massa ventricolare sinistra. Tuttavia, solo l'età e la massa ventricolare predicavano indipendentemente il piccolo numero di morti cardiovascolari (43). Analogamente, Fagard e coll. <sup>(44)</sup> hanno osservato che il rapporto GS/PAD, ottenuto invasivamente utilizzando la pressione intra-arteriosa brachiale e il metodo di Fick, era un predittore di eventi cardiovascolari e di mortalità in 192 ipertesi con un follow-up mediano di 16,5 anni. Questo risultato era indipendente dall'età e dalla pressione arteriosa media.

Il valore prognostico delle onde riflesse è tuttora poco indagato e non vi sono studi riguardanti questo aspetto negli ipertesi. London e coll <sup>(45)</sup> hanno studiato 180 pazienti con nefropatia cronica in stadio terminale, misurando la PWV aortica e l'augmentation index ricavato mediante tonometria carotidea di appianamento. Durante un follow-up di  $52 \pm 36$  mesi si sono registrati 40 eventi cardiovascolari e 30 non cardiovascolari. L'analisi di Cox, che includeva nel modello la PWV e l'augmentation index ma non la pressione arteriosa differenziale, indicava che la

mortalità da tutte le cause era predetta da età, PWV e augmentation index, mentre la pressione diastolica e l'assunzione di un ACE-inibitore avevano un valore protettivo. La mortalità cardiovascolare era predetta da augmentation index, PWV e storia di malattia cardiovascolare pregressa. L'augmentation index risultava essere un determinante prognostico indipendente anche dalla PWV in una sub-analisi che includeva solo gli 83 pazienti con PWV < 11 m/s; in questo sottogruppo infatti l'analisi di Cox dimostrava che augmentation index ed età erano predittori indipendenti di mortalità totale e cardiovascolare (45).

Questi ultimi studi non chiariscono tuttavia se il valore prognostico della rigidità arteriosa e delle onde riflesse sia indipendente anche dall'ipertrofia e dal pattern geometrico del ventricolo sinistro. Questo aspetto va attentamente considerato, dal momento che i nostri studi più recenti dimostrano che l'aumento di PWV e la formazione di onde riflesse più intense e precoci si accompagnano ad ipertrofia ventricolare sinistra concentrica, cioè al pattern geometrico a più alto rischio cardiovascolare.

## Bibliografia

- 
- <sup>1</sup> Grossman W, Jones D, McLaurin LP: Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975; 56:56-64.
  - <sup>2</sup> Levy D, Anderson KM, Savane DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP: Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy and risk factors. *Ann Intern Med* 1988; 108:7-13.
  - <sup>3</sup> Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, Laragh JH: Relation of blood pressure and body built to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:996-1004.
  - <sup>4</sup> Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Denby L, Clark L, Pregibon D, Jason M, Kleiner B, Borer JS, Laragh JH: Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure responses to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; 68:470-476.
  - <sup>5</sup> Abi-Samra F, Fouad FM, Tarazi RC: Determinants of left ventricular hypertrophy and function in hypertensive patients. *Am J Med* 1983; 75 (Suppl.3A):26-33.
  - <sup>6</sup> Lauer MS, Anderson KM, Levy D: Influence of contemporary versus 20-years blood pressure levels on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1287-1294.
  - <sup>7</sup> Bevan AT, Hanan AJ, Stott FD: Direct arterial pressure recording in unrestricted man. *Clin Sci* 1969; 36:329-344.

- 
- <sup>8</sup> Harshfield GA, Pickering TG, Blank S, Lindhal C, Strand L, Laragh JH: A validation study of the Del Mar Avionics ambulatory blood pressure system. *Ambulatory Electrocardiography* 1979; 1:7-12.
- <sup>9</sup> Drayer JIM, Weber MA, deJong JL: Blood pressure as a determinant of cardiac left ventricular muscle mass. *Arch Intern Med* 1983; 143:90-92
- <sup>10</sup> Prisant LM, Carr AA: Ambulatory blood pressure monitoring and echocardiographic left ventricular wall thickness and mass. *Am J Hypertension* 1990; 3:81-89
- <sup>11</sup> Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-536
- <sup>12</sup> Washburn RA, Savage DD, Dearwater SR, et al.: Echocardiographic left ventricular mass and physical activity: quantification of the relations in spinal cord injured and apparently healthy active men. *Am J Cardiol* 1986; 58:1248-1253
- <sup>13</sup> Gosse P, Campello G, Aouizerate E, Roudant R, Broustet J-P, Dallochio M: Left ventricular hypertrophy in hypertension: correlation with rest, exercise and ambulatory systolic blood pressure. *J Hypertension* 1986; 4(Suppl.5):s297-s299
- <sup>14</sup> Ren J-F, Hakki A-H, Kotler MN, Iskandrian A: Exercise systolic blood pressure: a powerful determinant of increased left ventricular mass in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:1224-1231
- <sup>15</sup> Nathwani D, Reeves RA, Marquez-Julio A, Leenen FHH: Left ventricular hypertrophy in mild hypertension: correlation with exercise blood pressure. *Am Heart J* 1985; 109:386-387
- <sup>16</sup> Ganau A, Devereux RB, Pickering TG, Roman MJ, Schnall PL, Santucci S, Spitzer MC, Laragh JH: Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990;81:25-36
- <sup>17</sup> Ganau A, Arru A, Saba PS, Glorioso N, Tonolo G, Bianchi G: Stroke volume and left heart anatomy in relation to plasma volume in essential hypertension. *J Hypertens* 1991;10(Suppl 6):S150-S151
- <sup>18</sup> Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH: Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558
- <sup>19</sup> Ganau A, Arru A, Saba PS: Blood volume and patterns of left ventricular geometry in essential hypertension [ Abstr]. *J Human Hypertens* 1992;6:252
- <sup>20</sup> Ganau A, Devereux RB, Atlas S, Pecker M, Roman MJ, Cody RJ, Laragh JH: Atrial natriuretic factor in essential hypertension: relation to cardiac size, function and systemic hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:715-24
- <sup>21</sup> Schmierer RE, Schobel HP, Messerli FH: Central blood volume: a determinant of early cardiac adaptation in arterial hypertension? *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1692-1698
- <sup>22</sup> Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux RB: Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:1873-1880
- <sup>23</sup> Saba PS, Ganau A, Devereux RB, Pini R, Pickering TG, Roman MJ: Impact of arterial elastance as a measure of vascular load on left ventricular geometry in hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:1007-1015
- <sup>24</sup> Talanas G, Saba PS, Sanna P, Pittalis D, Longhini C, Ganau A: Enhanced pressure wave reflection induces concentric left ventricular hypertrophy in hypertension. *Circulation* 2004 (Abstract); 110 (17): III-731
- <sup>25</sup> Talanas G, Saba PS, Sanna P, Pittalis D, Longhini C, Ganau A: Reflected pressure waves affect left ventricular mass and geometry in hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25 Abstract Supplement: 208 (p1233)
- <sup>26</sup> Ganau A, Saba PS, de Simone G, Roman MJ, Realdi G, Devereux RB: Aging induces left ventricular concentric remodeling in normotensive subjects. *J Hypertens* 1995; 13: 1818-1822
- <sup>27</sup> Vakili BA, Okin PM, Devereux RB: Prognostic significance of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001;141:334-341
- <sup>28</sup> Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH: Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991;114:345-352
- <sup>29</sup> Krumholz H M, Larson M, Levy D: Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:879-884

- 
- <sup>30</sup> Koren MJ, Savage DD, Casale PN, Laragh JH, Devereux RB. Changes in left ventricular mass predict risk in essential hypertension. (Abstract). *Circulation* 1990; 82 (Suppl III): III-29
- <sup>31</sup> Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term anti-hypertensive treatment. *J Hypertens* 1995; 13:1091-1105
- <sup>32</sup> Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54
- <sup>33</sup> Devereux RB, Dalhof B, Gerds E et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol. *Circulation* 2004; 110:1456-1462
- <sup>34</sup> Devereux RB, Watchell K, Gerds E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-2356
- <sup>35</sup> Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to the development of morbid events. *Circulation* 1993; 88: 1444-1455
- <sup>36</sup> Sale F, Sanna P, Talanas G, Ros C, Sanna L, Culeddu MC, Pittalis D, Saba PS, Ganau A. The impact of echocardiography and carotid ultrasonography in cardiovascular risk stratification. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (3Suppl. A): p 263 A
- <sup>37</sup> O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RH, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid -artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999;340:14 - 22
- <sup>38</sup> Van Der Meer IM, Bots ML, Hofman A, Del Sol AI, Van der Kuip Deirdre AM, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction. *The Rotterdam Study. Circulation.* 2004;109:1089 – 1094
- <sup>39</sup> Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting coronary heart disease? *Circulation* 1999; 100: 354-360
- <sup>40</sup> Blacher J, Guerin M, Marchais SJ, Safar M, London G. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99:2434-2439
- <sup>41</sup> Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241
- <sup>42</sup> Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-1206
- <sup>43</sup> de Simone G, Roman MJ, Koren MJ, Mensah GA, Ganau A, Devereux RB. Stroke volume/pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension. *Hypertension* 1999; 33:800-805
- <sup>44</sup> Fagard RH, Pardaens K, Staessen JA, Thijs L. The pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events and death in uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:227-231
- <sup>45</sup> London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434-438

## **SESSO FEMMINILE E DISFUNZIONE ENDOTELIALE.**

**MARIA GRAZIA MODENA**

**(Struttura Complessa di Cardiologia, Dipartimento Integrato di Emergenza-urgenza,  
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia)**

### **FUNZIONE ENDOTELIALE**

Fino a non molti anni fa l'endotelio era considerato un semplice rivestimento monocellulare. In realtà oggi sappiamo che le cellule endoteliali svolgono importanti funzioni, tanto che l'endotelio è ormai considerato un organo autocrino-paracrino che svolge un ruolo chiave nella regolazione del tono e della struttura vascolare.

La più importante sostanza vasodilatante prodotta dalle cellule endoteliali è l'ossido nitrico (NO) che è prodotto dal catabolismo della L-arginina ad opera di un enzima costitutivo chiamato NO-sintetasi (NOS). L'NO è prodotto sotto lo stimolo di sostanze ad azione agonista sull'endotelio, quali l'acetilcolina, la bradichinina, la

sostanza P, la serotonina, di altre che agiscono su recettori specifici e da stimoli

meccanici quali lo "shear stress" di parete. L'NO è un gas con una brevissima emivita

ed agisce non solo sulle cellule muscolari lisce, ma anche su elementi circolanti quali le piastrine o i monociti e su particolari strutture proteiche quali le molecole di adesione. A questi livelli l'NO agisce attivando l'enzima guanil-ciclastasi determinando

un aumento delle concentrazioni intracellulari di guanosinmonofosfato ciclico. L'endotelio produce anche altre sostanze vasodilatanti, quali la prostaciclina ed un non ancora ben identificato fattore iperpolarizzante.

In presenza dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare quali l'invecchiamento, la menopausa, l'ipertensione, il diabete mellito, ma anche in condizioni patologiche come l'aterosclerosi, il vasospasmo e il danno vascolare da riperfusione, l'attivazione delle cellule endoteliali porta alla produzione di sostanze ad azione vasocostrittrice. Queste ultime derivano dall'azione della ciclossigenasi sull'acido arachidonico con formazione di prostanoide tra cui trombossano A<sub>2</sub> e prostaglandina H<sub>2</sub>, e di radicali liberi dell'ossigeno. I radicali liberi dell'ossigeno, oltre a causare vasocostrizione, riducono la biodisponibilità di NO.

Altre sostanze vasocostrittrici prodotte dall'endotelio sono l'endotelina-1 (ET-1) e l'angiotensina II. Questi peptidi, oltre ad avere un potente effetto vasocostrittore, determinano crescita cellulare e pertanto svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione della struttura vascolare. L'NO e le suddette sostanze vasocostrittrici regolano meccanismi quali l'aggregazione piastrinica, la proliferazione e la migrazione delle cellule muscolari lisce, l'adesione dei monociti e l'espressione delle molecole di adesione. Per questo un'alterazione della funzione endoteliale può non solo modificare il tono vascolare, ma anche svolgere un ruolo importante nella genesi del danno vascolare e quindi degli eventi cardiovascolari (1).

## MENOPAUSA E FUNZIONE ENDOTELIALE

La postmenopausa è una condizione fisiologica nota per essere associata ad una compromissione della funzione endoteliale.

Nel sesso maschile, essa inizia a deteriorarsi a partire dalla terza decade con un andamento graduale e progressivo fino alla tarda età. Nelle donna, invece, l'avanzare dell'età influisce solo lievemente sulla funzione endoteliale, la quale però, mostra un rapido peggioramento una volta raggiunto il periodo postmenopausale (2,3).

Sia dati clinici che sperimentali suggeriscono che questo andamento sia correlato alla presenza di estrogeni endogeni durante l'età fertile.

Molteplici sono i meccanismi con cui gli ormoni sessuali eserciterebbero il loro effetto protettivo sull'endotelio.

Gli estrogeni regolano il tono vasomotore attraverso l'up-regulation della trascrizione della NO sintetasi e l'aumentato rilascio dell'NO (vasodilatazione endotelio-dipendente); inoltre bloccano l'entrata del calcio e riducono la sensibilità agli agenti vasocostrittori (vasodilatazione endotelio-indipendente).

Gli ormoni sessuali sarebbero inoltre in grado di ridurre la concentrazione plasmatica di endotelina 1 e di bloccare i recettori. Inoltre, aumenterebbero la produzione di prostaglandina E2 e ridurrebbero la produzione di trombossano A2.

Numerosi studi hanno, inoltre, evidenziato che gli estrogeni inibiscono l'iperplasia dell'intima, la migrazione delle cellule muscolari lisce, promuovono l'angiogenesi ed hanno proprietà antiossidanti diminuendo i radicali liberi dell'ossigeno.

Altri studi hanno dimostrato che gli estrogeni migliorano l'assetto lipidico determinando una riduzione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) e della Lp(a), nonché un aumento delle HDL e dei trigliceridi.

Per quanto riguarda l'omeostasi coagulativa gli ormoni sessuali sembrano in grado d'invertire l'andamento di crescita postmenopausale di fibrinogeno e PAI-I, aumentando tuttavia anche i fattori VII e X, i frammenti I e II della protrombina, con riduzione dell'ATIII.



## IPERTENSIONE E FUNZIONE ENDOTELIALE

Le donne hanno valori pressori più bassi rispetto all'uomo durante l'età giovanile; Tali valori tendono ad aumentare progressivamente con l'età fino ad eccedere i valori pressori maschili dopo la menopausa.

Per entrambi i generi, l'ipertensione è uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare.

Le donne ipertese hanno un rischio da 3 a 5 volte maggiore di sviluppare cardiopatia ischemica rispetto alle donne normotese.

In uno studio condotto nel nostro centro sono state valutate 400 donne in postmenopausa, con diagnosi di ipertensione arteriosa lieve-moderata e ridotta vasodilatazione flusso mediata valutata prima e dopo 6 mesi di ottimale terapia antipertensiva (4).

Dopo la terapia le pazienti sono state divise in due gruppi:

- Gruppo 1 (n = 150): funzione endoteliale ancora ridotta.
- Gruppo 2 (n = 250) : funzione endoteliale migliorata.

Durante il follow up di 67 mesi è stato valutato l'emergere di eventi cardiovascolari non fatali che hanno richiesto l'ospedalizzazione.

	<b>Group 1 With Persistent Impaired FMD (n = 150)</b>	<b>Group 2 With Improved FMD (n = 250)</b>
Acute pulmonary edema	11 (7.3%)	5 (2.0)*
Transient ischemic attack	16 (10.7%)	7 (2.8)†
Ischemic stroke	5 (3.3%)	3 (1.2%)

Data are presented as the number (%) of patients.  
FMD \_ flow-mediated dilation.

\*p \_ 0.001 versus group 1 †p \_ 0.0001 versus group 1.

Dai risultati è emersa una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari nel gruppo con permanente ridotta funzione endoteliale e soprattutto una maggiore incidenza di attacchi ischemici transitori.

E' difficile spiegare il perché della relazione tra disfunzione endoteliale ed eventi.

Però si possono ipotizzare alcuni meccanismi.

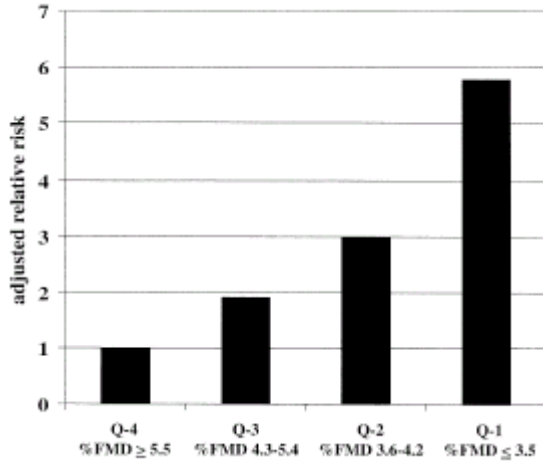
Per esempio l'aumentata incidenza di TIA nel gruppo con disfunzione endoteliale può essere spiegata dal fatto che l'endotelio ha anche un importante effetto antitrombotico. Infatti l'NO e le prostacicline agiscono per prevenire l'aggregazione piastrinica. Inoltre in un vaso normale viene secreto un livello base di t-PA che previene la formazione del trombo.

Invece in presenza di disfunzione endoteliale l'aumentata aggregazione piastrinica, la più favorevole formazione di trombi e la ridotta vasodilatazione possono spiegare l'aumentata incidenza di episodi ischemici nel territorio cerebrovascolare.

In un altro studio condotto nel nostro centro abbiamo cercato di valutare l'associazione tra funzione endoteliale e incidenza di ipertensione in un gruppo di donne in postmenopausa normotese e apparentemente sane (5).

Si tratta di uno studio prospettico in cui sono state arruolate 952 pazienti sane e in postmenopausa senza storia di ipertensione arteriosa. Le pazienti sono state seguite per un periodo di circa 4 anni e tutte hanno eseguito un test di reattività vascolare.

Durante il follow up 112 donne hanno sviluppato ipertensione arteriosa. Il rischio relativo di sviluppare ipertensione per le donne con ridotta vasodilatazione flusso mediata (3.5 o meno) era più alto rispetto alle donne con vasodilatazione conservata. (fig 1 art 2).



**Figure 1.** Relative risk of developing hypertension in relation to the percent of flow-mediated dilation (FMD) quartiles. The fourth quartile must be considered as the referent one.  $p < 0.0001$  for trend. **Numbers in the bars** represent the incidence rate (new cases of hypertension per 1,000 person-years). Q = quartile.

Questi dati indicano un significativo aumento del rischio relativo di sviluppare ipertensione per ogni unità di riduzione della vasodilatazione flusso mediata.

Il nostro studio dimostra che in donne in postmenopausa, normotese e sane la vasodilatazione endotelio-dipendente è un predittore significativo di futuro sviluppo di ipertensione arteriosa indipendentemente da età, pressione arteriosa di base e da altri fattori di rischio.

Questi risultati ribaltano completamente il problema e suggeriscono che la disfunzione endoteliale può essere oggi considerata uno dei fattori eziopatogenetici dello sviluppo dell'ipertensione arteriosa.

## DIABETE E FUNZIONE ENDOTELIALE

Il diabete è un fattore di rischio particolarmente importante nel genere femminile. La mortalità per coronaropatia è da 3 a 7 volte maggiore nella donna diabetica rispetto a quella non diabetica, mentre nel sesso maschile, quest'ultima risulta da 2 a 3 volte maggiore nei diabetici rispetto ai non diabetici.

E' stato dimostrato che la disfunzione endoteliale ricorre frequentemente nei pazienti diabetici (6,7). Un recente studio, condotto su di una larga coorte di donne in postmenopausa, ha evidenziato una chiara relazione tra la vasodilatazione endotelio-dipendente e diabete (8). In particolare è stato dimostrato come elevati livelli plasmatici di biomarker di disfunzione endoteliale siano predittori significativi dell'incidenza di diabete. Tale studio tuttavia, non dimostra la natura di tale relazione o, in altri termini, non chiarisce se la disfunzione endoteliale rappresenti una causa od una conseguenza della malattia diabetica.

La relazione fra vasodilatazione endotelio-dipendente e malattia diabetica è stata valutata in un nostro recente studio, condotto su di una coorte di donne sane in postmenopausa, seguite per un periodo di circa 4 anni e sottoposte ad una valutazione della funzione endoteliale attraverso la misurazione della vasodilatazione flusso mediata a livello dell'arteria brachiale (9).

I risultati dello studio hanno evidenziato come la riduzione di 1 unità in termini di vasodilatazione flusso mediata si associ ad un significativo incremento del rischio relativo di sviluppare diabete. Ciò dimostra che la funzione endoteliale influenza significativamente lo sviluppo della malattia diabetica rappresentando un passo fondamentale nel processo di diabetogenesi.

Table 3—Crude and multiple-adjusted RR of incident diabetes by tertiles of endothelial-dependent FMD of the brachial artery

	3rd tertile (referent)	2nd tertile	1st tertile
Levels of FMD (%)	≥5.6	4.4–5.5	≤4.3
Median FMD (%)	6.2	5.0	3.9
Incident diabetes (no. of cases)	9	35	58
Person-years	1,132	1,112	1,008
Incidence rate (no. of cases per 1,000 person-years)	2.0	7.9	14.4
Crude RR (95% CI)	1.00	3.95 (2.85–8.21)	7.20 (5.88–12.6)*
Multiple-adjusted RR (95% CI)†	1.00	2.85 (2.14–5.10)	5.40 (3.35–7.99)*

\* $P < 0.0001$ . †Cox proportional hazards regression model adjusted for age (continuous); family history of diabetes (yes/no); level of plasma glucose (continuous); BMI (continuous); waist circumference (continuous); duration of postmenopausal period (continuous); alcohol consumption (never, 1–5 drinks/month, 2–6 drinks/week, ≥1 drink/day); physical activity (never, 1–2 times/week, ≥3 times/week); baseline systolic and diastolic blood pressure (continuous); BMI (continuous); waist circumference (continuous); and fasting plasma levels of glucose, total cholesterol, and triglycerides (continuous) and their changes from baseline to the last follow-up visit (continuous).

## CARDIOPATIA ISCHEMICA E FUNZIONE ENDOTELIALE

L'incidenza di cardiopatia ischemica, in assenza di fattori di rischio importanti, nella donna in premenopausa, è poco rilevante. Tale andamento si inverte nettamente in postmenopausa, periodo questo che può determinare un cambiamento nel profilo di rischio cardiovascolare nella donna.

L'età e la carenza di estrogeni, attraverso lo sviluppo della disfunzione endoteliale, rappresentano la più importante causa di aumentato rischio cardiovascolare nella donna in postmenopausa.

L'aterosclerosi è un processo progressivo che inizialmente coinvolge la disfunzione endoteliale e l'accumulo di sostanze lipidiche ossidate nell'intima vasale, seguita da un rilascio di cellule infiammatorie e di fattori di crescita, con conseguente proliferazione delle cellule muscolari lisce vasali e produzione di matrice collagenica (10).

L'endotelio disfunzionante gioca un ruolo fondamentale nell'iniziale sviluppo e nella progressione delle lesioni aterosclerotiche, in quanto perde l'abilità di esercitare il suo effetto protettivo sul sistema vascolare attraverso la riduzione degli effetti antiaterosclerotici ed antitrombotici (11,12,13).

E' stato recentemente dimostrato che una funzione endoteliale coronarica compromessa si associa ad ischemia miocardica (14,15) ed inoltre predice la progressione della malattia aterosclerotica a lungo termine e l'incidenza di eventi cardiovascolari (16,17). In tal modo la vasoreattività endoteliale coronarica può fornire informazioni diagnostiche e prognostiche in pazienti ad alto rischio per malattia cardiovascolare.

## BIBLIOGRAFIA

1. *Taddei et al. Significato clinico della valutazione della funzione endoteliale. Ital Heart J Suppl. 2004; 5(5): 357-365.*
2. *Taddei et al. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. Hypertension. 1996; 28: 576-582.*
3. *Calermajer et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age related decline in women.*
4. *Modena et al. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 505-510.*
5. *Rossi et al. Flow mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. 2004. J Am Coll Cardiol; 44: 1636-40.*
6. *Cosentino et al. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. 1998. J Cardiovasc Pharmacol; 32 (Suppl.3): s54-s61*
7. *Tan et al. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002; 25: 1055-1059*
8. *Meigs et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2004; 291: 1978-1986.*
9. *Rossi et al. Endothelial-dependent vasodilation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmenopausal women. Diabetes Care. 2005; 28: 702-707.*
10. *Fuster V et al. The pathogenesis of coronary artery disease. N Eng J Med. 1992; 326: 242-250.*
11. *Vogel et al. Cholesterol lowering and endothelial dysfunction. Am J Med. 1999; 107: 479-487.*

12. Luscher et al. *The endothelium: Modulator of cardiovascular function*. Boca Raton, Fla: CRC Press. 1990
13. Quyyumi et al. *Endothelial function in health and disease : new insights into the genesis of cardiovascular disease*. *Am J Med*. 1998; 105: 325-395.
14. Zeis et al. *Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessel is associated with exercise-induced ischemia*. *Circulation* 1995; 91: 2345-2352.
15. Hasdai et al. *Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion effects*. *Circulation*. 1997; 96: 3390-3395.
16. Suwaidi JA et al. *Long term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction*. *Circulation*. 2000; 101: 948-954.
17. Schachinger et al. *Prognostic impact of coronary vasodilator function on adverse long-term outcome of coronary heart disease*. *Circulation*. 2000; 1899-1906.



**I SISTEMI NEUROENDOCRINI:**  
**UN RUOLO ANCORA ATTUALE?**

**MARCO METRA, SAVINA NODARI, PATRIZIA ROCCA, FRANCESCO FRACASSI,  
CARLO LOMBARDI, SILVIA BUGATTI, BENEDETTA FONTANELLA, ALESSANDRA  
MANERBA, EMANUELA PULCINI, ROSSELLA DANESI, LIVIO DEI CAS.**

**(Cattedra e U.O. di Cardiologia, Università e Spedali Civili di Brescia)**

**Introduzione: Dal modello cardio-renale al modello neuromorale di insufficienza cardiaca.**

Le prime ipotesi fisiopatologiche dell'insufficienza cardiaca (IC) riconoscevano nell'alterato bilancio idrico-salino e nel conseguente eccessivo accumulo di liquidi il principale meccanismo responsabile della progressione e della sintomatologia di questa sindrome. Questo modello interpretativo, basato principalmente sull'azione integrata di cuore e rene nel mantenimento dell'omeostasi circolatoria, identificava l'IC esclusivamente con una sindrome edemigena. In accordo con tale "modello cardio-renale" (1,2), la terapia dell'IC consisteva nel ridurre la ritenzione idrico-salina con diuretici.

L'introduzione delle metodiche di monitoraggio emodinamico e di valutazione della funzione ventricolare sinistra (catetere di Swan-Ganz, ecocardiografia-Doppler, angiocardioscintigrafia...) mostrò che l'IC era caratterizzata da una ridotta portata cardiaca con un'eccessiva vasocostrizione periferica ed un aumento delle pressioni di riempimento ventricolari. Questa osservazione portò allo sviluppo del cosiddetto "modello emodinamico" o "cardiocircolatorio", nel quale l'IC era vista principalmente come il risultato di una compromissione della funzione di pompa cardiaca. Di conseguenza, vennero introdotti in terapia i farmaci inotropi ed i vasodilatatori diretti (1,2).

Tuttavia, entrambi questi modelli non chiarivano le basi fisiopatologiche della progressione dell'IC. Se il modello cardio-renale forniva le basi razionali per l'utilizzo del diuretico nel controllo del bilancio idrico-salino, ed il modello emodinamico forniva quelle per l'utilizzo degli inotropi e dei vasodilatatori per aumentare la gittata cardiaca, nessuna di queste strategie terapeutiche preveniva la progressione dell'IC, né migliorava la sopravvivenza del paziente con IC (1-4).

A partire dagli anni '80, l'osservazione clinica che l'IC poteva progredire indipendentemente dallo stato emodinamico iniziale del paziente, diede il via alla ricerca di nuovi modelli interpretativi. Questo portò alla definizione, da parte di Dei Cas, dell'attuale "modello neuroendocrino" (1,2), nel quale l'IC è definita come una sindrome in cui ad un calo, assoluto o relativo, della portata cardiaca, comunque determinato ma conseguente ad una causa cardiaca,

corrisponde una risposta multiorganica anarchica con attivazione cronica neuroumorale in grado di deteriorare ulteriormente la funzione miocardica, nonostante una controrisposta di fattori tendenti al ripristino dell'omeostasi circolatoria ed all'innescamento di meccanismi di difesa (1).

### **Il modello neuroendocrino**

L'IC è una malattia progressiva, in cui un evento iniziale, come l'infarto miocardico, provoca un danno miocardico con perdita di miociti funzionanti e riduzione della capacità contrattile cardiaca. Il danno iniziale attiva una serie di meccanismi neuroumorali. Tra questi prevale l'attività di quelli che stimolano la vasocostrizione periferica, la ritenzione idrico-salina e l'ipertrofia e la fibrosi miocardica, quali il sistema simpato-adrenergico ed il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) (5-7) rispetto a quelli ad azione vasodilatatrice e natriuretica, come i peptici natriuretici, le prostaglandine e l'ossido nitrico (8-10). L'ipotesi neuroumorale dell'IC è quindi basata sulle seguenti osservazioni: 1) l'IC è caratterizzata dal progressivo aggravamento della disfunzione ventricolare sinistra e dei sintomi del paziente; 2) tale aggravamento non è tanto dipendente dalla compromissione emodinamica iniziale quanto dall'attivazione di meccanismi neuroumorali in grado di condizionare, di per sé, l'evoluzione sfavorevole dell'IC. I farmaci in grado di migliorare il decorso e la prognosi del paziente con IC non saranno, quindi, tanto quelli attivi sulle alterazioni emodinamiche quanto quelli in grado di antagonizzare i meccanismi neuroumorali responsabili della progressione della sindrome. Questa ipotesi si è dimostrata valida ed i beta-bloccanti e gli inibitori del RAAS si sono dimostrati in grado di migliorare la prognosi dei pazienti molto di più dei farmaci attivi sui meccanismi emodinamici.

Va comunque notato che, anche nel caso dell'ipotesi neuroumorale, si mantiene un legame con le alterazioni emodinamiche e la disfunzione miocardica. Tutti gli studi sono, infatti, concordi nell'attribuire all'aumento dello stress miocardico e, quindi, delle pressioni intraventricolari, la causa principale dell'attivazione dei meccanismi neuroumorali (1-4).

### **Le evidenze scientifiche**

L'evidenza scientifica a favore del modello neuroumorale dell'IC deriva sia da studi sperimentali che clinici. Elevate concentrazioni di neuroormoni, quali l'angiotensina II, il TNF- $\alpha$  e la norepinefrina, possono portare allo sviluppo di scompenso cardiaco in modelli sperimentali animali (11-13). Da un punto di vista clinico, l'attivazione dei meccanismi neuroumorali è un fattore prognostico indipendente e, soprattutto, la somministrazione a lungo termine di farmaci antagonisti di questi sistemi, quali i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori e gli antialdosteronici si è dimostrata efficace nel migliorare i sintomi, la qualità di vita e la sopravvivenza dei pazienti con IC (14-18).

Il “modello neuroumorale” spiega anche perché l’IC rappresenta l’evento finale di numerose malattie che colpiscono il muscolo cardiaco. Differenti patologie (ischemica, ipertensiva, metabolica, tossica, infettiva, aritmica) possono produrre uno specifico danno miocardico ma la conseguente attivazione neuroendocrina sarà simile ed indipendente dall’eziologia iniziale.

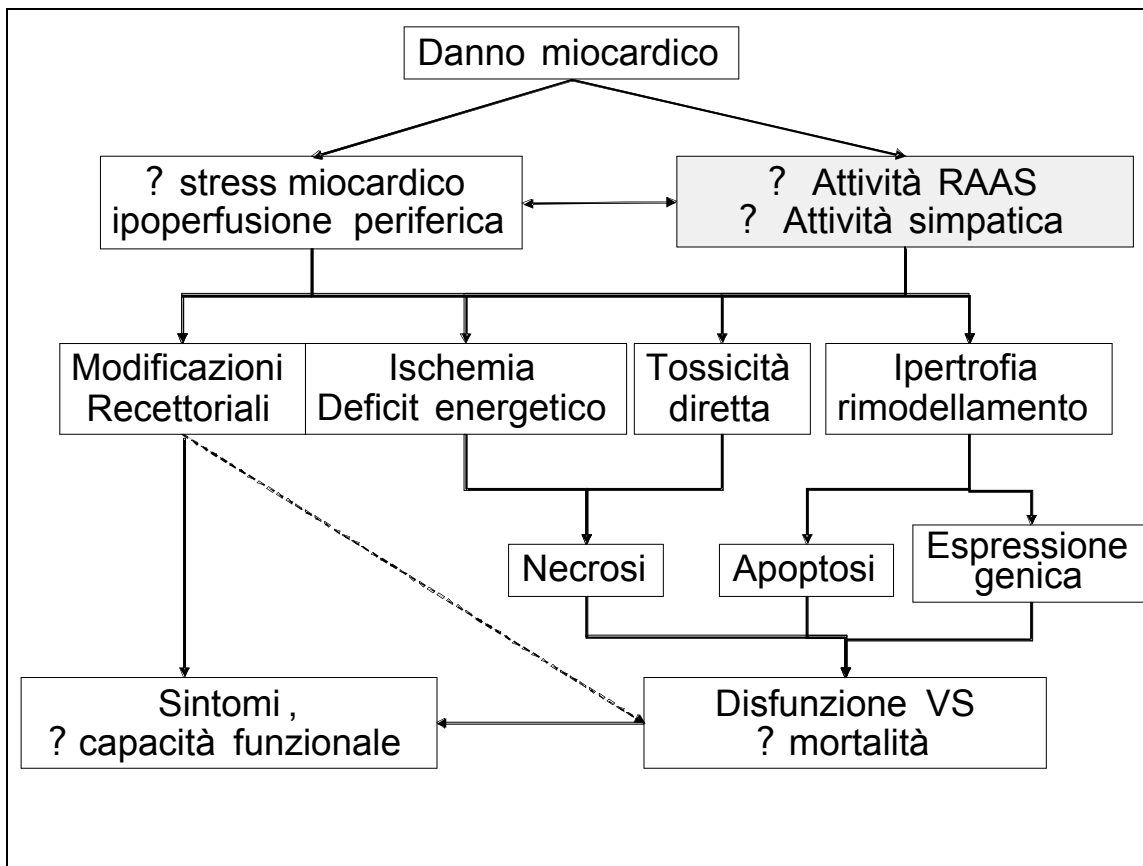
I sistemi maggiormente implicati nello sviluppo e nella progressione dell’IC sono il sistema adrenergico e il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) (figura 1).

<b>Tabella 1. Cause della perdita dell’antagonismo neuroendocrino</b>
1. Somministrazione di dosi insufficienti degli antagonisti neuroendocrini
2. Attivazione di vie sintetiche alternative
3. Raggiungimento della capacità massima di antagonismo neuroendocrino
4. Meccanismi neuroendocrini indipendenti

Figura 1. Patogenesi dell’Insufficienza cardiaca. (modificata da Mann DL: Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. Circulation 1999;100:99-1088.)

### **L’attivazione simpatoadrenergica**

Nell’IC si verifica un marcato incremento dell’attivazione adrenergica con conseguenti effetti sfavorevoli a livello miocardico (19,20) (figura 2). Tra questi vanno ricordati l’ipertrofia e la fibrosi miocardica e le alterazioni sia di tipo qualitativo che quantitativo delle cellule miocardiche. Da un punto di vista qualitativo, l’attivazione simpatica è responsabile di profonde modificazioni delle caratteristiche biochimiche delle cellule miocardiche con aumentata espressione delle catene pesanti di tipo beta della miosina, a bassa attività ATPasica e lenta velocità di contrazione e con minore espressione della loro isoforma di tipo adulto (tipo alfa) caratterizzata, viceversa, da una elevata velocità di contrazione e da un’elevata attività ATPasica.



**Figura 2. Attivazione dei sistemi adrenergico e RAA nell'IC: ruolo fisiopatologico.**

**( modificato da Metra, Dei Cas. Am Heart J 2000; 139:511).**

Sempre da un punto di vista qualitativo, l'iperattività simpatica è anche responsabile della riduzione dell'espressione genica della SERCA, con ridotta ricaptazione del calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico all'inizio della diastole, e della iperfosforilazione dei recettori della rianodina, con aumentata perdita di calcio, in fase diastolica, da parte del reticolo sarcoplasmatico. Entrambe queste ultime alterazioni causeranno l'aumento della quota di calcio intracitoplasmatico in fase diastolica, possibile causa d'aritmie e di disfunzione diastolica, e la liberazione di una minore quota di calcio da parte del reticolo sarcoplasmatico, durante la fase sistolica, con conseguente calo della contrattilità. Il ruolo fondamentale dell'iperattività simpatica nella patogenesi di queste alterazioni è dimostrato dal loro miglioramento con terapia beta-bloccante (18).

Da un punto di vista quantitativo, l'attivazione simpatica è poi responsabile di un'accelerazione di tutti i processi di morte cellulare con aumento sia della necrosi miocardica,

dovuta ad ischemia, che dell'apoptosi attraverso l'induzione della proteina Bcl-Xs e l'attivazione dei recettori beta-1 adrenergici (21-22).

Nell'IC si verifica anche una profonda alterazione dei meccanismi di trasduzione del segnale adrenergico. Essa consiste, innanzitutto, in una selettiva downregulation dei recettori  $\beta_1$  tale per cui il rapporto  $\beta_1/\beta_2$  passa da 80/20 a 60/40 o anche meno (18). Tale processo di downregulation si verifica attraverso multipli meccanismi: internalizzazione dei recettori nel sarcolemma, loro fosforilazione attraverso specifiche chinasi ( $\beta$ -ARK) e aumentata degradazione post-trascrizionale del mRNA specifico. Nell'IC si verifica anche una compromissione dei meccanismi di trasduzione a livello post-recettoriale con aumento dell'attività delle proteine Gi e, quindi, ridotta risposta del sistema adenilato ciclasi/cAMP anche alla stimolazione dei recettori  $\beta_2$ .

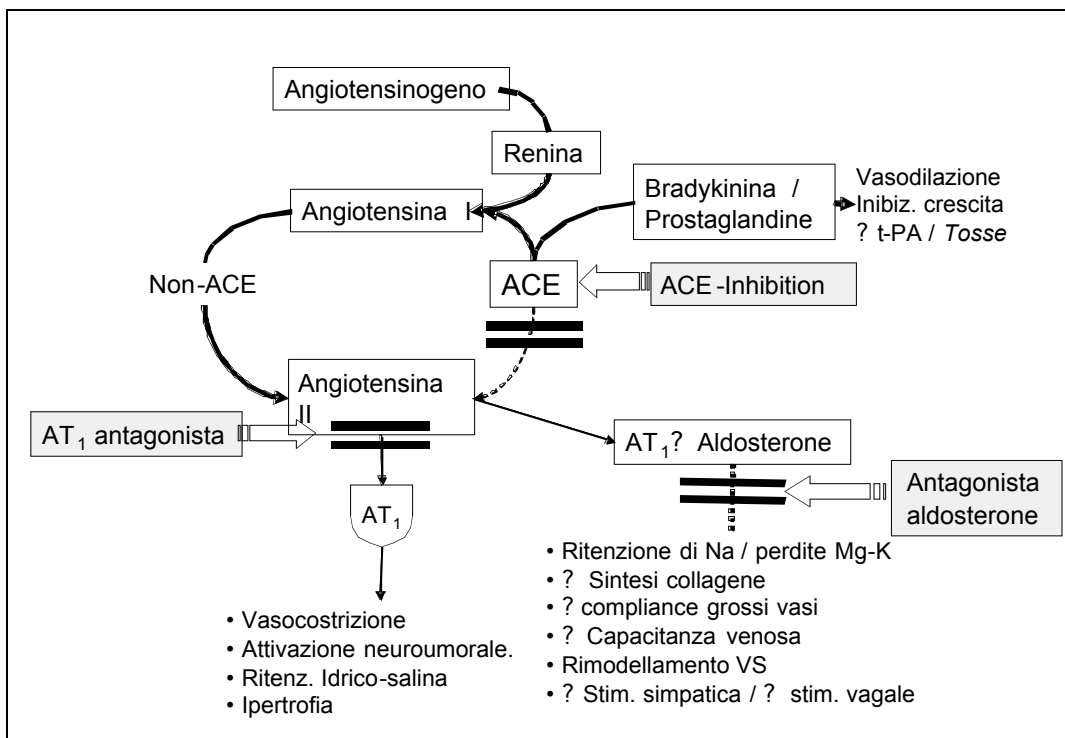
La stimolazione  $\beta$ -adrenergica cronica favorisce anche l'attivazione degli altri sistemi neuromorali, dannosi per l'evoluzione dell'IC. Tra questi, il RAAS e le citochine infiammatorie quali il TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. Come già osservato, la dimostrazione definitiva del ruolo sfavorevole dell'iperattività simpatica è venuta dai risultati della terapia farmacologica. La terapia beta-bloccante è oggi raccomandata in tutte le classi funzionali dello scompenso cardiaco (23). Il blocco cronico dei beta-recettori è associato ad un aumento della funzione contrattile e ad una diminuzione dei volumi cardiaci con inversione di tutte le alterazioni caratteristiche del rimodellamento ventricolare sinistro (18). Soprattutto, la terapia beta-bloccante è il mezzo farmacologico più potente ora a nostra disposizione per migliorare il decorso del paziente con IC con riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per IC (18,23).

### **Il sistema renina—angiotensina-aldosterone**

L'IC è anche caratterizzata da un'elevata concentrazione circolante e tissutale d'angiotensina II, una molecola vasocostrittrice che, oltre ad indurre la produzione di aldosterone, provoca ipertrofia, apoptosi e fibrosi interstiziale sia a livello miocardico che vascolare (24). Anche l'angiotensina II favorisce, quindi, il rimodellamento ventricolare sinistro con ipertrofia eccentrica dei cardiomiociti, fibrosi interstiziale e apoptosi miocardica (1-3,9).

L'angiotensina II stimola, a sua volta, sia un aumento dell'attività simpatica che la secrezione d'aldosterone. Quest'ultima è anche favorita da meccanismi angiotensina II indipendenti quali l'iperkaliemia, l'ACTH, la norepinefrina, la vasopressina e l'endotelina. Elevate concentrazioni di aldosterone circolante rappresentano un fattore predittivo sfavorevole nei pazienti con IC (25,26). Similmente a quanto già osservato per l'angiotensina II, anche l'aldosterone è in grado di causare danno cardiovascolare indipendentemente dai suoi effetti sul bilancio idrico-salino

e sulla pressione arteriosa (25-30). L'aldosterone agisce, oltre che come ormone circolante, anche con modalità della secrezione paracrina ed autocrina. Tra i numerosi meccanismi attraverso cui esso può produrre danno cardiovascolare vanno ricordati la facilitazione della coagulazione, della fibrosi e dell'infiammazione, l'induzione di disfunzione endoteliale, l'aumento della rigidità dei grossi vasi e la stimolazione del sistema simpatico (figura 3).

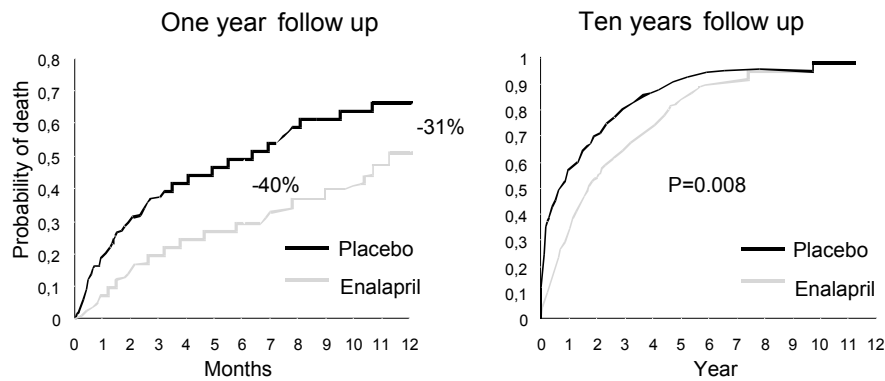


**Figura 3. Effetti della terapia con ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II ed antagonisti dell'aldosterone.**

Appare chiaro come l'antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterone abbia effetti favorevoli sulla progressione dell'IC (15,16,31).

### **Perdita dell'antagonismo neuroumorale: fallimento del “modello neuroendocrino” ?**

L'importanza dei meccanismi neuroumorali nel determinare la progressione dell'IC così come l'utilità della somministrazione di antagonisti neuroumorali nel trattamento di questa sindrome sono ormai consolidate ed unanimemente accettate. Tuttavia, vi sono evidenze cliniche che suggeriscono che il modello neuroumorale non è, da solo, sufficiente per spiegare la progressione dell'IC. Un esempio tipico è quello fornito dallo studio CONSENSUS I (31).



- 253 NYHA class IV patients
- Only one pt lost to 10 yrs follow up
- Only 5 pts long term survivors
- Risk reduction, 30% (95%CI, 11 to 46%)
- Average survival
  - Placebo group, 521 days
  - Enalapril group, 781 days
- Average life increment: 260 days

**Figura 4. Curve di Kaplan-Maier per la mortalità nei pazienti arruolati nello studio CONSENSUS-I. (modificato da NEJM, 1987;EHJ, 1999).**

La figura 4 illustra le curve di Kaplan-Maier per la mortalità nei pazienti affetti da scompenso cardiaco arruolati nello studio e randomizzati a placebo o enalapril. Le due curve iniziano a divergere significativamente a 6 mesi in favore dell'enalapril, ma tendono ad avvicinarsi a 12 mesi fino a coincidere a circa 8 anni di follow-up. Un simile comportamento si è osservato nelle curve di Kaplan-Maier di pazienti randomizzati a ricevere sia l'ACE-inibitore che il beta-bloccante (18). Tutto ciò suggerisce che nella progressione dello scompenso cardiaco può esserci un'attenuazione od una perdita dell'antagonismo neuroumorale.

Anche se il reale meccanismo alla base di questo fenomeno non è chiaro, esistono almeno quattro possibili spiegazioni (tabella 1). Una ovvia spiegazione è che in alcuni pazienti non è possibile somministrare dosaggi ottimali dei farmaci bloccanti i sistemi neuroendocrini, a causa dei loro effetti collaterali e/o bassa tollerabilità. Ciò risulta evidente soprattutto nei pazienti con IC avanzata che più spesso presentano intolleranza emodinamica agli antagonisti neuroumorali.

Una seconda spiegazione è legata all'esistenza di sistemi metabolici alternativi per la sintesi dei mediatori neuroendocrini, non antagonizzati dalla terapia convenzionale. Per esempio, la sintesi

dell'angiotensina II può procedere attraverso diverse vie non antagonizzate dall'ACE-inibitore, come quella mediata dalle chimosi, proteasi in grado di convertire l'angiotensina I in angiotensina II (32). L'associazione degli ACE-inibitori con i bloccanti recettoriali dell'angiotensina II si è dimostrata, infatti, favorevole nei pazienti affetti da IC e questo è dovuto ad un più efficace blocco degli effetti dell'angiotensina II (33). Similmente, anche la secrezione d'aldosterone può essere stimolata da fattori indipendenti dal sistema RAA (v. sopra). Durante trattamento con ACE-inibitori si possono così riscontrare elevati livelli circolanti di aldosterone. La percentuale di pazienti che presentano questa "fuga dell'aldosterone" dal sistema RAA varia dal 10 al 38% (34-35). L'associazione degli antialdosteronici con gli ACE-inibitori ha portato ad effetti favorevoli sulla prognosi dei pazienti con IC (36,37).

La terza spiegazione deriva dai risultati negativi di studi clinici con farmaci bloccanti il TNF- $\alpha$  o l'endotelina. Questi studi suggeriscono l'impossibilità di ottenere un ulteriore beneficio da un maggiore blocco dei meccanismi neuroendocrini. Infine, e più probabilmente, la progressione dell'IC potrebbe essere dovuta ad altri meccanismi, ancora parzialmente sconosciuti. L'ipertrofia miocardica ed il conseguente rimodellamento ventricolare sono ampiamente ritenuti meccanismi, anche di per sé stessi, responsabili della progressione dell'IC. L'ipertrofia miocardica dipende da numerosissimi mediatori, solo parzialmente controllati dalla somministrazione di antagonisti neuroumorali. Un intervento realizzato più a valle, ad esempio a livello dei meccanismi di trascrizione del DNA, sarebbe potenzialmente più efficace. Le alterazioni dell'omeostasi del calcio intracellulare sono certamente tra le maggiori responsabili del deficit contrattile del cuore insufficiente. Farmaci attivi su tali processi rappresentano probabilmente una modalità più fisiologica di migliorare la funzione miocardica. Anche una modificazione delle alterazioni metaboliche del cuore insufficiente rappresenta certamente un modo per migliorarne le prestazioni. Infine, la ricerca sui meccanismi di riparazione e proliferazione delle cellule miocardiche, attualmente in fase di così costante espansione, potrà probabilmente permettere ulteriori miglioramenti. Tale ipotesi apre la strada a nuove strategie terapeutiche volte a prevenire la morte necrotica o apoptotica delle cellule miocardiche, rimpiazzare le cellule morte con l'impianto di nuovi miociti, aumentare il numero di miociti incrementando la divisione cellulare, modulare la crescita miocitaria utilizzando fattori di crescita o attuare strategie chirurgiche antirimodellamento (38-42).

Attualmente, mancando evidenze scientifiche sull'utilità e l'efficacia di queste nuove procedure terapeutiche, il "modello neuroendocrino" mantiene ancora la sua validità e le strategie terapeutiche volte a bloccare l'attivazione dei sistemi neuroumorali rimangono il cardine della terapia attuale dell'IC.



## **BIBLIOGRAFIA**

1. *Dei Cas L, Metra M. Alterazioni fisiopatologiche. In: Insufficienza cardiaca. Masson ed. 1995; pagg. 5-90.*
2. *Packer M. How should physicians view heart failure? The philosophical and physiological evolution of three conceptual models of the disease. Am J Cardiol. 1993;71(9):3C-11C.*
3. *Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. J Am Coll Cardiol. 1992;20(1):248-54.*
4. *Massie BM. 15 years of heart-failure trials: what have we learned? Lancet. 1998;352 Suppl 1:S129-33.*
5. *Eisenhofer G, Friberg P, Rundqvist B, et al. Cardiac sympathetic nerve function in congestive heart failure. Circulation. 1996;93(9):1667-76.*
6. *Eichhorn EJ, Bristow MR. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart. A new era in the treatment of heart failure. Circulation. 1996;94(9):2285-96.*
7. *Hasking GJ, Esler MD, Jennings GL, et al. Norepinephrine spillover to plasma in patients with congestive heart failure: evidence of increased overall and cardiorenal sympathetic nervous activity. Circulation. 1986;73(4):615-21.*
8. *Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin--angiotensin system and hyponatremia. N Engl J Med. 1984;310(6):347-52.*
9. *Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, et al. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. Circulation. 1981;63(3):645-51.*
10. *Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Bontempi L, Boldi E, Dei Cas L. A rationale for the use of  $\beta$ -blockers as standard treatment for heart failure. Am Heart J. 2000; 139: 511-21.*

11. Tan LB, Jalil JE, Pick R, et al. Cardiac myocyte necrosis induced by angiotensin II. *Circ Res.* 1991;69(5):1185-95.
12. Mann DL, Kent RL, Parsons B, et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation.* 1992;85(2):790-804.
13. Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr, et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor- $\alpha$  promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation.* 1998;97(14):1382-91.
14. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325(5):303-10.
15. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):293-302.
16. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fraction. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
17. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. MOCHA Investigators. *Circulation.* 1996;94(11):2807-16.
18. Bristow MR.  $\beta$ -adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation.* 2000;101:558-569
19. Braunwald E, Bristow MR. Congestive Heart Failure: Fifty Years of Progress. *Circulation.* 2000; 102:IV-14-IV-23
20. Port JD, Bristow MR. Altered Beta-adrenergic Receptor Gene Regulation and Signaling in Chronic Heart Failure. *J Mol Cell Cardiol.* 2001; 33:887-905
21. Yoshida H, Tanonaka K, Miyamoto Y, et al. Characterization of cardiac myocyte and tissue  $\beta$ -adrenergic signal transduction in rats with heart failure. *Cardiovasc Res,* 2001;50:34-45
22. Prabhu SD, Wang G, Luo J, et al.  $\beta$ -adrenergic receptor blockade modulates Bcl-X<sub>s</sub> expression and reduces apoptosis in failing myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* 2003;35:483-493
23. Metra M, Nodari S, Cas LD. Current guidelines in the pharmacological management of chronic heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2004;5 Suppl 1:S11-6.
24. Weber KT. Extracellular matrix remodeling in heart failure. *Circulation.* 1997;96:4065-4082.

25. Duprez DA, De Buyzere ML, Rietzschel ER, et al. Inverse relationship between aldosterone and large artery compliance in chronically treated heart failure patients. *Eur Heart J*. 1998;19(9):1371-6.
26. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J, et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation*. 1990;82(5):1730-6.
27. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1689-97.
28. Struthers AD. Aldosterone: cardiovascular assault. *Am Heart J*. 2002;144(5 Suppl):S2-7.
29. Funder JW. New biology of aldosterone, and experimental studies on the selective aldosterone blocker eplerenone. *Am Heart J*. 2002;144(5 Suppl):S8-11.
30. Brown NJ. Eplerenone: cardiovascular protection. *Circulation*. 2003;107(19):2512-8.
31. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316(23):1429-35.
32. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *J Biol Chem*. 1990 Dec 25;265(36):22348-57. Erratum in: *J Biol Chem* 1991;266(18):12114.
33. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362(9386):767-71.
34. Ciccoira M, Zanolla L, Franceschini L, et al. Relation of aldosterone "escape" despite angiotensin-converting enzyme inhibitor administration to impaired exercise capacity in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002;89(4):403-7.
35. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ, et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart*. 1999;82(1):57-61.
36. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999;341(10):709-17.
37. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1309-21.
38. Mann DL. Mechanisms and models in heart failure: A combinatorial approach. *Circulation* 1999;100:99-1088.
39. Colucci WS. Apoptosis in the heart. *N Engl J Med*. 1996;335(16):1224-6.

40. Givertz MM, Colucci WS. *New targets for heart-failure therapy: endothelin, inflammatory cytokines, and oxidative stress. Lancet. 1998;352 Suppl 1:S134-8.*
41. Koh GY, Klug MG, Soonpaa MH, et al. *Differentiation and long-term survival of C2C12 myoblast grafts in heart. J Clin Invest. 1993;92(3):1548-54.*
42. Schneider MD. *Myocardial infarction as a problem of growth control: cell cycle therapy for cardiac myocytes? J Card Fail. 1996;2(3):259-63.*

## **INSUFFICIENZA CARDIACA E DIABETE:**

### **ESISTONO PECULIARITA' TERAPEUTICHE?**

**NODARI SAVINA, MARCO METRA, ALESSANDRA MALERBA, EMANUELA  
PULCINI, ELENA TRUSSARDI, ENRICO VIZZARDI, GIUSEPPE MILESI, PATRIZIA  
ROCCA, LIVIO DEI CAS.**

**(Cattedra e U. O. di Cardiologia, Università e Spedali Civili di Brescia)**

E' noto come l'insufficienza cardiaca sia una patologia gravata da un'elevata mortalità e morbilità e come i pazienti diabetici rappresentino un sottogruppo caratterizzato da una prognosi peggiore. D'altra parte numerosi studi osservazionali hanno evidenziato come il diabete sia fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca, ma anche come lo scompenso cardiaco sia associato a una maggiore incidenza di diabete. Questo stretto rapporto tra scompenso cardiaco e diabete merita pertanto di essere analizzato in modo approfondito al fine di definire una corretta condotta terapeutica.

#### **Epidemiologia**

La prevalenza del diabete mellito è aumentata negli ultimi anni e pare essere in continua crescita: secondo stime riportate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità la prevalenza nel mondo di diabete mellito, in soggetti di età > 20 anni, aumenterà del 35% nel periodo compreso dal 1995 al 2025, passando dal 4% al 5%<sup>1</sup>. Questo sarà soprattutto evidente nei paesi occidentali a causa di un progressivo invecchiamento della popolazione generale e di un aumento dell'incidenza di sedentarietà e obesità<sup>2,3</sup>.

Le malattie cardiovascolari, tra cui l'insufficienza cardiaca, sono le complicanze diabetiche quelle più onerose per morbilità, mortalità e costi sanitari; lo scompenso cardiaco, inoltre, rappresenta una patologia la cui prevalenza, al pari del diabete, è in continuo aumento.

D'altra parte l'associazione tra diabete mellito e scompenso cardiaco è nota da molti anni ed è stata ampiamente dimostrata sia negli studi osservazionali sia nei trial di intervento.

Sono trascorsi ormai 20 anni da quando vi è stata la prima evidenza epidemiologica che il diabete mellito rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca: nello studio Framingham <sup>4</sup> è stato stimato un rischio relativo di sviluppare scompenso cardiaco, nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale, di 2 negli uomini e 5 nelle donne. Tale associazione era maggiore nei soggetti di età inferiore ai 65 anni, essendo il rischio relativo di 4 nei maschi e 8 nelle donne, anche dopo aggiustamento per altre variabili quali la cardiopatia ischemica, la pressione arteriosa, la colesterolemia e l'età <sup>5</sup>.

Dati più recenti dell' Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) mostrano come circa il 44% dei pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco acuto siano diabetici <sup>6</sup>.

In un'analisi retrospettiva del 2001 <sup>7</sup> condotta su un ampio database amministrativo statunitense, la prevalenza di insufficienza cardiaca, al momento dell'arruolamento nei soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 è risultata dell'11,8%, mentre nei controlli era del 4,5%, confermando i dati dello studio Framingham di un rischio relativo di sviluppare scompenso cardiaco da 2 a 5 volte maggiore nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici. Nei successivi 30 mesi di follow-up, nei pazienti diabetici senza insufficienza cardiaca all'ammissione nello studio, la malattia ha mostrato un'incidenza del 7,7% e un tasso di incidenza di 3,33 eventi per 100/pazienti/anno, il doppio rispetto ai pazienti non diabetici (3,4% e 1,52 rispettivamente).

Nello studio NHANES I (National Health and Nutrition Survey), in un follow-up medio di 20 anni, i pazienti diabetici hanno presentato, rispetto ai non diabetici, una significativa maggiore incidenza di insufficienza cardiaca, con un rischio relativo pari ad 1.85 <sup>8</sup>.

In una rianalisi dello studio SOLVD, che ha comparato gli effetti dell'enalapril rispetto al placebo nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, il diabete è risultato un fattore di rischio indipendente per insufficienza cardiaca <sup>9</sup>. Nello studio DIGAMI, che ha verificato gli effetti dell'insulina in pazienti diabetici durante infarto miocardico acuto, la più frequente causa di morte entro un anno dall'evento acuto è risultata essere l'insufficienza cardiaca <sup>10</sup>.

Il riconoscimento di un ruolo chiave del diabete mellito come fattore di rischio nello sviluppo e nella progressione di insufficienza cardiaca ha portato a inserire il paziente diabetico, accanto all'iperteso e al paziente con malattia coronarica, nello stadio A dell'insufficienza cardiaca secondo la nuova classificazione dell'AHA/ACC<sup>11</sup>; in tale stadio sono classificati pazienti che non presentano sintomi di scompenso cardiaco e segni di cardiopatia strutturale ma che comunque sono a elevato rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca per la presenza di una o più delle seguenti condizioni: ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete mellito, familiarità per insufficienza cardiaca (fig. 1).

## Progression of Heart Failure

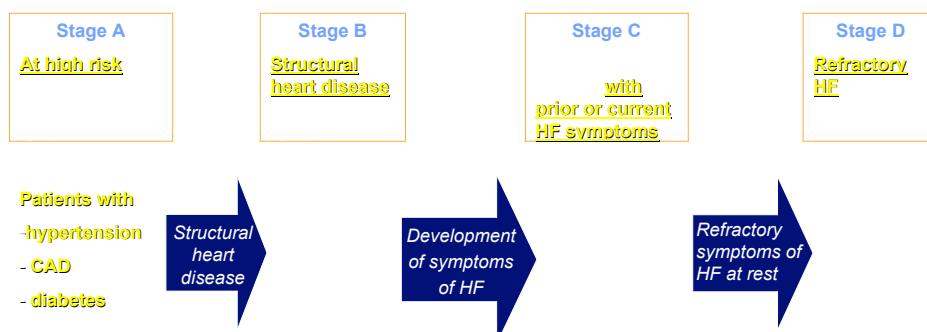


Fig 1: Recente classificazione dell'insufficienza cardiaca : dallo stadio iniziale (stadio A) caratterizzato dalla presenza di fattori di rischio, si passa allo stadio del danno strutturale (stadio B) ancora asintomatico, allo stadio della disfunzione ventricolare sintomatica (stadio C) e infine allo stadio dell'insufficienza cardiaca refrattaria (stadio D).

Se numerose sono le evidenze circa il ruolo svolto dal diabete nel terminare insufficienza cardiaca, non ancora del tutto chiaro risulta il ruolo dello scompenso cardiaco nello sviluppo di diabete. In un recente studio si è osservato che nei pazienti con scompenso cardiaco non diabetici era frequente la presenza di iperglicemia associata a insulino-resistenza (> 40% dei pazienti analizzati); queste due condizioni sono risultate essere associate ad una peggiore compromissione sia in termini di sintomi, sia come capacità funzionale (valutata tramite il six minute walking test)<sup>12</sup>. Valori più elevati di emoglobina glicata in pazienti non diabetici sono risultati associati ad una maggiore mortalità cardiovascolare, suggerendo che anche minime alterazioni del metabolismo glucidico (che non rientrano nei criteri di diagnosi di diabete mellito) possono influenzare significativamente la prognosi cardiovascolare<sup>13</sup>.



## Fisiopatogenesi

### Il diabete mellito come causa di insufficienza cardiaca

Il diabete mellito può determinare il deterioramento della funzione ventricolare sinistra e quindi lo sviluppo di insufficienza cardiaca attraverso numerosi meccanismi <sup>14</sup>:

- sviluppo di ipertrofia miocardica e necrosi dei miociti, sostituiti da fibrosi, che può essere più evidente in presenza di ipertensione arteriosa;
- sviluppo di macro e microangiopatia coronarica, formazione di microaneurismi capillari e alterazione della vasodilatazione endotelio-dipendente;
- sviluppo di disfunzione diastolica e sistolica (cardiomiopatia diabetica) (tab I) ;



<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Alterazioni istologiche</b><ul style="list-style-type: none"><li>– Ipertrofia dei miociti, fibrosi interstiziale, depositi di materiale PAS positivo, microangiopatia</li></ul></li><li>• <b>Compromissione coronarica e vascolare periferica</b><ul style="list-style-type: none"><li>– Diffusa aterosclerosi coronarica / microangiopatia<ul style="list-style-type: none"><li>→ Assenza d'ipercinesia delle aree non infartuate</li></ul></li><li>– ↓Vasodilatazione endotelio dipendente</li></ul></li><li>• <b>Alterazioni metaboliche</b><ul style="list-style-type: none"><li>– ↑ utilizzazione di acidi grassi liberi</li><li>– ↓ utilizzazione e metabolismo glucidico</li><li>– ↑ consumo d'ossigeno / ↓ efficienza miocardica</li></ul></li><li>• <b>Alterato equilibrio simpato-vagale</b></li></ul>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tab. I: Meccanismi implicati nello sviluppo della cardiomiopatia Diabetica

- alterazione del metabolismo degli acidi grassi liberi (fig.2);

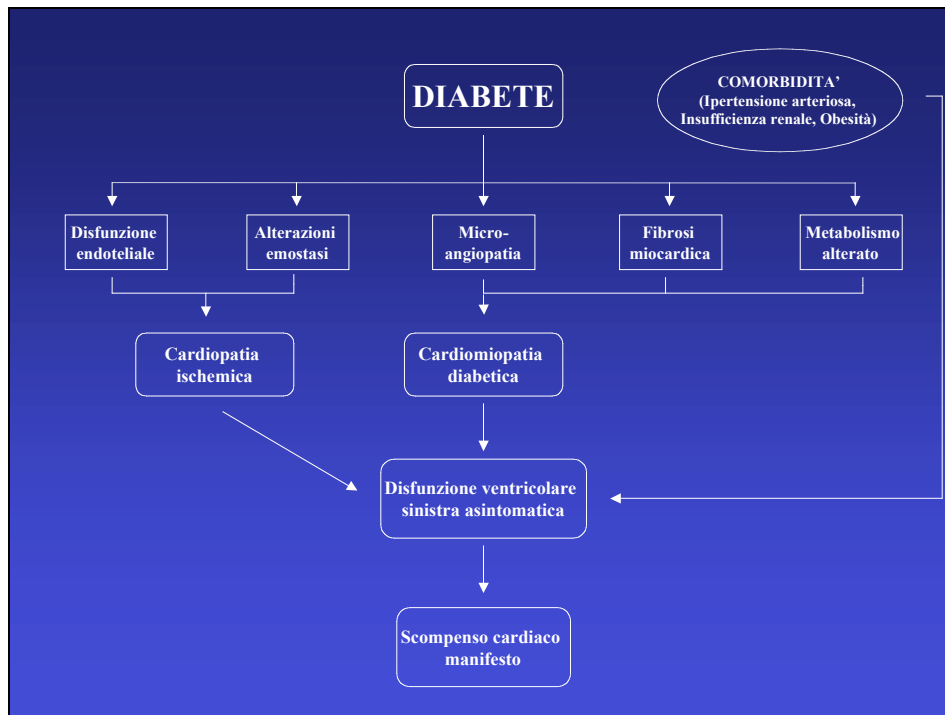


Fig. 2: Meccanismi patogenetici attraverso i quali il diabete determina lo sviluppo di insufficienza cardiaca.

A tali meccanismi fondamentali si sovrappongono frequentemente l'insufficienza renale cronica, l'obesità e la disautonomia diabetica con una riduzione del tono parasimpatico<sup>15,16</sup>.

Nei pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 coesistono tre condizioni (iperinsulinemia, iperglicemia e iperlipemia) che hanno un effetto diretto sul cardiomiocita, sul sistema nervoso autonomo e sul sistema renina-angiotensina-aldosterone<sup>17-22</sup>.

Studi condotti su modelli animali hanno evidenziato come nel cuore diabetico siano presenti alterazioni strutturali simili alla condizione di sovraccarico cardiaco<sup>23</sup>. Infatti, in entrambe le condizioni, si verifica una modificazione dell'espressione genica a favore di programmi genetici fetali, quali aumento della sintesi della catena pesante miosinica beta e della alfa-actina scheletrica, riduzione della sintesi della Ca<sup>++</sup>-ATPasi del reticolo sarcoplasmatico. Tutto ciò sembra essere determinato dalle modificazioni del metabolismo cardiaco in corso di diabete, essendo questo dipendente in misura maggiore dagli acidi grassi. L'accumulo di questi ultimi all'interno della cellula determina una inibizione maggiore dell'ossidazione del glucosio attraverso il ciclo di Krebs rispetto alla glicolisi<sup>23, 24</sup>. Di conseguenza, si verifica un accumulo di prodotti intermedi della

glicolisi e una stimolazione di vie metaboliche alternative (via del pentosio fosfato, glicosilazione delle proteine) con numerosi effetti a livello del cardiomiocita: modificazioni dell'espressione genica <sup>21</sup>, aumento della resistenza insulinica <sup>25, 26</sup>, formazione di radicali liberi che a loro volta inducono ipertrofia, apoptosi e rimodellamento <sup>27-32</sup>.

L'iperattività simpatica, l'ipertensione arteriosa e l'ipertrofia miocardica si inseriscono negativamente in questi meccanismi, in quanto favoriscono un accumulo intracellulare di acidi grassi superiore alla capacità di trasporto dal citoplasma al mitocondrio e conseguente accumulo di acetil-coenzima A. Quest'ultimo stimola la sintesi di diacilglicerolo e ceramide <sup>23, 29, 33-35</sup> e la formazione di lipoperossidi, che a loro volta stimolano ipertrofia, apoptosi e rimodellamento <sup>27, 30, 36</sup> (fig. 3).

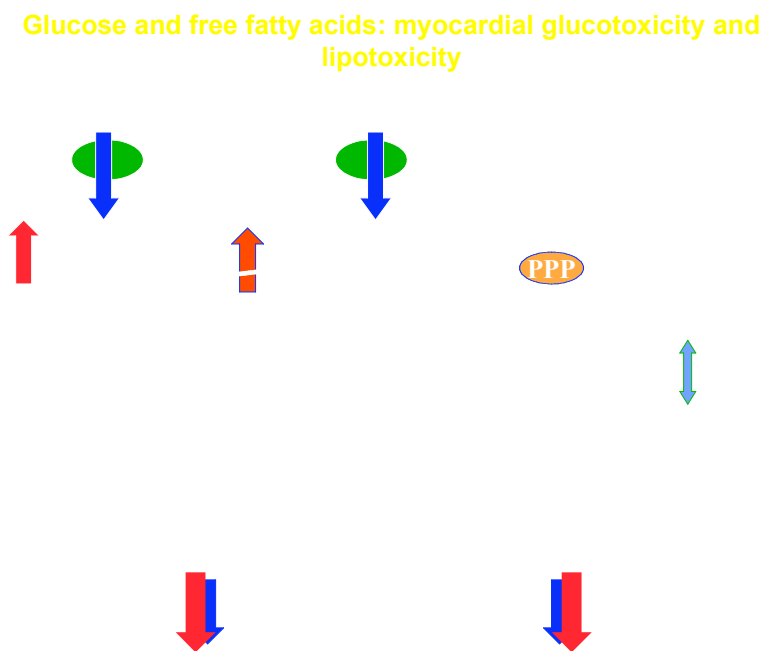


Fig. 3: Rappresentazione schematica dei meccanismi di lipotossicità e glucotossicità miocardica in corso di diabete: l'aumentato uptake e metabolizzazione di acidi grassi liberi (FFA) determinano una inibizione dell'uptake e della metabolizzazione del glucosio, mentre promuovono la sintesi di ceramidi dall'acilcoenzima A, inducenti apoptosi. L'eccesso di glucosio determina la formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), di prodotti terminali della glicosilazione (AGE) delle proteine cardiache e di proteinfosfatasi-2A(PP-2A), favorendo la glicosilazione e

defosforilazione glucosio-regolata di fattori di trascrizione nucleari, responsabili della trascrizione delle proteine contrattili e dell'ATPasi calcio-dipendente del reticolo sarcoplasmatico (SERCA)

Infine, nel diabete è presente una “disfunzione autonoma” caratterizzata dalla cronica attivazione dei sistemi neuroormonali: il cardiomiocita risulta quindi essere esposto ad elevate concentrazioni di angiotensina, endotelina, citochine e catecolamine con ulteriore stimolo allo sviluppo di ipertrofia, rimodellamento cardiaco e apoptosi<sup>27, 30, 37</sup>.

Nel 40-60% dei pazienti diabetici, fino al 75% di quelli affetti da diabete mellito di tipo 2, è presente ipertensione arteriosa, ulteriore stimolo all'ipertrofia miocardica e quindi allo scompenso cardiaco: si stima, infatti, che il rischio relativo del paziente diabetico iperteso di sviluppare insufficienza cardiaca rispetto al non diabetico è 2,8<sup>38, 39</sup>.

#### L'insufficienza cardiaca come causa di diabete mellito

I pazienti affetti da insufficienza cardiaca presentano molto spesso una condizione di insulino-resistenza che è nota essere uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2<sup>40</sup>. In uno studio condotto su una ridotta casistica i pazienti affetti da insufficienza cardiaca mostravano un'elevata insulinemia sia a digiuno sia dopo carico intravenoso di glucosio<sup>41</sup> ed essa risultò essere associata sia all'eziologia sia alla gravità dello scompenso cardiaco. Infatti, l'insulino-resistenza era maggiore nei pazienti affetti da cardiopatia dilatativa ischemica e più compromessi dal punto di vista funzionale.

Si suppone che l'insulino-resistenza possa essere correlata agli elevati livelli di catecolamine circolanti presenti nell'insufficienza cardiaca attraverso diversi meccanismi:

- le catecolamine sono dei potenti antagonisti dell'insulina<sup>42, 43</sup> e intervengono nei processi di trasduzione del segnale dell'insulina e sull'attività dei trasportatori del glucosio<sup>44</sup>;
- le catecolamine determinano un aumento della lipolisi e degli acidi grassi liberi circolanti che sono captati dalla cellula. L'aumentata ossidazione lipidica si traduce in una minore

captazione del glucosio a livello muscolare, in un aumento compensatorio dell'insulinemia e in uno stimolo alla gluconeogenesi epatica;

- l'iperattività simpatica determina una riduzione del flusso ematico a livello del muscolo scheletrico, principale target dell'insulina, e quindi una riduzione della captazione di glucosio.

Inoltre, molti pazienti affetti da insufficienza cardiaca sono obesi ed è stato evidenziato che l'obesità addominale è associata a un'elevata attivazione del sistema simpatico, che potrebbe contribuire allo sviluppo di insulina-resistenza<sup>45</sup>. In uno studio osservazionale condotto su pazienti anziani affetta da scompenso cardiaco, durante un follow-up di 3 anni, fu registrato un aumento dell'incidenza di diabete mellito del 29% rispetto al 18% nei controlli ed, inoltre, fu osservato come l'indice di massa corporea e il rapporto vita/bacino erano associati allo sviluppo di diabete con un odds ratio di 2.1 e 1.9 rispettivamente<sup>46</sup>.

### **Effetti metabolici dei farmaci impiegati nell'insufficienza cardiaca**

E' interessante valutare gli effetti sul metabolismo glucidico dei farmaci che vengono comunemente impiegati nel trattamento dell'insufficienza cardiaca.

Gli *ACE inibitori*, per esempio, non sembrano avere alcun effetto metabolico, anche se in alcuni studi condotti in pazienti diabetici, si è verificata una riduzione dell'insulino-resistenza che ha portato anche alla riduzione della terapia insulinica e ipoglicemizzante orale<sup>47</sup>. Inoltre sembra che gli ACE inibitori che contengono un gruppo sulfidrilico nella propria molecola siano più efficaci nel ridurre l'insulino-resistenza, probabilmente per un maggior aumento della concentrazione plasmatica di bradichinine<sup>48, 49</sup>.

Anche gli *ATI antagonisti* non sembrano avere effetti metabolici di rilievo<sup>50</sup> e il loro utilizzo in grandi trial<sup>51,52</sup> condotti in pazienti con insufficienza cardiaca si associa a una riduzione significativa dell'incidenza di nuovi casi di diabete.

Per quanto riguarda i *beta-bloccanti* di I e II generazione, invece, si è osservato un effetto metabolico negativo, con un aumento dell'incidenza di diabete e intolleranza glucidica. In uno studio è stato evidenziato come tra i pazienti ipertesi trattati con beta-bloccante il rischio di sviluppare diabete era aumentato rispetto a quelli non trattati, con un rischio relativo del 22% che arrivava al 28% dopo 6 anni di follow-up<sup>53</sup>. Questi effetti metabolici negativi sul profilo glucidico sembrano essere determinati dalla capacità dei beta-bloccanti, soprattutto non selettivi, di ridurre l'effetto dell'insulina sulla captazione periferica del glucosio, con conseguente aumento compensatorio dell'insulinemia. che non risulta, tuttavia, efficace<sup>54, 55</sup>.

Attraverso la tecnica del clamp iperinsulinemico-euglicemico è stato possibile valutare la sensibilità insulinica durante terapia beta-bloccante: essa consiste nel mantenere i livelli di insulina elevati attraverso l'infusione per via endovenosa così che la quantità di glucosio, che viene infusa per mantenere costante la glicemia, corrisponde alla captazione tissutale di glucosio<sup>56</sup>. Il propranololo, beta bloccante non selettivo, riduce la captazione periferica del glucosio del 32%<sup>57</sup>, mentre l'atenololo e metoprololo,  $\beta_1$  selettivi, del 25%<sup>58</sup>. Mentre, beta-bloccanti di III generazione con proprietà vasodilatatrici, come il celiprololo e il carvedilolo, hanno dimostrato di migliorare leggermente la sensibilità insulinica, rispettivamente del 35% e del 14%<sup>59, 60</sup>.

Sono stati ipotizzati diversi meccanismi attraverso cui i beta-bloccanti non selettivi inducono insulino-resistenza:

- vasocostrizione periferica con riduzione del flusso a livello muscolare, principale sito d'azione dell'insulina;
- riduzione della clearance dell'insulina<sup>61</sup> con conseguente iperinsulinemia e down regulation dei recettori per l'insulina;
- inibizione della secrezione pancreatica di insulina  $\beta_2$  mediata.

Per i motivi sopradetti e per il timore di effetti potenzialmente dannosi, specie in pazienti anziani e con comorbilità quali il diabete, nonostante vi siano numerose evidenze cliniche degli effetti benefici della terapia beta-bloccante nell'insufficienza cardiaca, essa risulta essere sottoutilizzata.

Infatti, nell'IMPROVEMENT of Heart Failure Programme<sup>62</sup> è risultato che solo il 20% dei pazienti con insufficienza cardiaca è trattato con ACE-inibitori e beta-bloccanti.

In effetti il beta-bloccante in pazienti diabetici affetti da insufficienza cardiaca può aumentare l'incidenza di ipoglicemia, peggioramento della dislipidemia, insulino-resistenza: mentre questo rischio è praticamente irrilevante nel paziente con diabete mellito tipo 2, può essere maggiore nel paziente con diabete insulino-dipendente e storia di ipoglicemia.

Inoltre, beta-bloccanti con proprietà farmacologiche associate<sup>63, 64</sup>, come il carvedilolo (un beta-bloccante) hanno effetti benefici nel paziente diabetico, che si riassumono in:

- vasodilatazione periferica con aumento della perfusione soprattutto a livello muscolare con conseguente miglioramento dell'insulino-resistenza e della dislipidemia<sup>64</sup>;
- riduzione della concentrazione dei trigliceridi<sup>64, 65</sup>;
- miglioramento della perfusione renale e riduzione delle resistenze periferiche<sup>63, 66, 67</sup>;
- aumento della sensibilità all'insulina<sup>68, 69</sup>;
- riduzione della microalbuminuria<sup>70-72</sup>.

A questi si aggiungono i noti effetti favorevoli del carvedilolo a livello cardiaco e sull'attivazione simpatica<sup>73</sup>.

I *diuretici*, farmaci fondamentali per il trattamento sintomatico dell'insufficienza cardiaca, hanno un effetto negativo sul profilo glucidico, potendo aumentare la glicemia e i livelli di emoglobina glicata<sup>74, 75</sup>. Il meccanismo alla base di tale effetto sembra essere la deplezione di potassio indotta da questi farmaci, che porta a una riduzione del rilascio di insulina glucosio-mediato; infatti la somministrazione di supplementi di potassio in associazione ai diuretici tiazidici è in grado di antagonizzare questo effetto<sup>76</sup>.

Inoltre, dallo studio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program), è risultato che basse dosi di diuretici tiazidici sono ben tollerate nei pazienti diabetici e hanno un minor effetto sul profilo glucidico<sup>77</sup>.

Infine, i diuretici dell'ansa sembrano avere un minore effetto negativo sul metabolismo glucidico e sono quindi preferibili rispetto ai diuretici tiazidici.

## Terapia

Il trattamento standard dell'insufficienza cardiaca secondo le Linee Guida internazionali prevede l'utilizzo di ACE-inibitori e beta-bloccanti, associati a diuretici in presenza di ritenzione idrica o predisposizione a svilupparla. Analisi dei sottogruppi dei grandi trial di intervento hanno mostrato come anche il paziente diabetico può beneficiare di questo tipo di terapia (tab. II).

ACE inibitori	Beta-bloccanti
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effetti antiischemici               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stimolo alla produzione di ossido nitrico</li> <li>○ Riduzione del consumo di ossigeno miocardico</li> </ul> </li> <li>• Effetto antiaterogeno</li> <li>• Riduzione delle resistenze periferiche e della pressione arteriosa media</li> <li>• Riduzione dell'afterload e dello stress di parete</li> <li>• Inibizione del rimodellamento cardiaco</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inibizione del rimodellamento cardiaco</li> <li>• Prevenzione della Morta Cardiaca Improvvisa</li> <li>• Effetti antiischemici:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa</li> <li>○ Prolungamento della diastole</li> </ul> </li> <li>• Riduzione dello stress parietale attraverso una riduzione della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa.</li> <li>• Effetto antiaterogeno attraverso la riduzione della disfunzione endoteliale</li> </ul>

Tab. II: Effetti cardiovascolari degli ACE-inibitori e dei Beta-bloccanti.

### Inibitori del sistema renina-angiotensina

Il beneficio della terapia con ACE-inibitore nei pazienti diabetici è stato osservato sia nel post-infarto, sia nello scompenso cardiaco. Questi effetti potrebbero essere dovuti ad un'aumentata sensibilità all'insulina, alla riduzione della sua clearance a livello epatico, al miglioramento del flusso di sangue al pancreas indotti dall'ACE-inibitore.



I dati relativi all'efficacia degli ACE inibitori nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca sintomatica sono numerosi. Da una metanalisi di 32 trial risulta che gli ACE inibitori riducono la mortalità del 23% <sup>78</sup> e dati più recenti mostrano che l'efficacia di tale terapia è simile tra i pazienti diabetici e non diabetici <sup>79</sup> (tab. III).

Study	Total (N)	Non diabetic (n)	Diabetic (n)	Relative Risk (95% CI)		
				Non diabetic	Diabetic	Ratio
CONSENSUS	253	197	56	0.64	1.06	1.67
SAVE	2.231	1.739	492	0.82	0.89	1.09
SMILE	1.556	1.253	303	0.79	0.44	0.56
SOLVD, prevention	4.228	3.581	647	0.97	0.75	0.77
SOLVD, treatment	2.569	1.906	663	0.84	1.01	1.21
TRACE	1.749	1.512	237	0.85	0.73	0.87

Tab. III: Effetti degli ACE-inibitori sulla mortalità nei pazienti diabetici e non diabetici affetti da insufficienza cardiaca.

Dai dati combinati del SOLVD Treatment e Prevention Trial, il diabete è risultato associato ad un aumento significativo del rischio di morte per qualsiasi causa (RR 1.285), del rischio di ricovero per scompenso cardiaco (RR 1.548) e per qualsiasi causa (RR 1.121), del rischio di morte per scompenso cardiaco (RR 1.516). Nello studio SOLVD (Studie of Left Ventricular Dysfunction) <sup>80</sup> non sono state evidenziate differenze significative, tra pazienti diabetici e non, nella capacità dell'enalapril di ridurre la mortalità e la frequenza di ospedalizzazione.

Lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) <sup>81</sup> ha dimostrato gli effetti favorevoli dell'ACE inibitore ramipril nei pazienti con malattia coronarica o vasculopatia periferica documentata o con diabete mellito in aggiunta a un altro fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, elevati livelli di colesterolo totale, bassi livelli di colesterolo HDL, fumo di sigaretta o microalbuminuria documentata). Il ramipril ha mostrato rispetto al placebo una riduzione dell'incidenza di morti per cause cardiovascolari, di infarto miocardico acuto, di stroke, di morti per qualsiasi causa, di insufficienza cardiaca, delle complicanze correlate al diabete (nefropatia e retinopatia diabetica). Per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca il ramipril ha portato a una riduzione del rischio di una sua nuova insorgenza del 23% (p<0.001).

Il sottostudio del HOPE, Microalbuminuria Cardiovascular and Renal Outcomes in HOPE (MICRO-HOPE)<sup>82</sup>, che comprendeva i pazienti diabetici, è stato prematuramente interrotto (dopo 4,5 anni) in quanto il ramipril ha determinato una riduzione altamente significativa della mortalità totale e del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e renali.

Nello studio ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival)<sup>83</sup> che ha valutato gli effetti del lisinopril a due differenti dosaggi, il diabete è risultato associato ad un aumento significativo del rischio combinato di morte e ospedalizzazione (88% vs 80% nei non diabetici). Tuttavia, dosi elevate di lisinopril (32.5-35 mg/die), hanno portato alla riduzione del numero di ospedalizzazioni e di giorni di degenza in ospedale in tutti i pazienti studiati, anche se in misura maggiore nei diabetici.

Per quanto riguarda gli AT1 antagonisti, essi possono ritardare e prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari, anche se fino alla recente pubblicazione dello studio CHARM nessuno studio clinico (ELITE II, RESOLVD) aveva fornito dei dati riguardo l'efficacia di tali farmaci nei pazienti diabetici e non diabetici<sup>84, 85</sup>.

Nello studio CHARM-Preserved<sup>51</sup>, volto a valutare se il candesartan potesse offrire effetti benefici in pazienti con scompenso cardiaco con funzione ventricolare sinistra preservata, i dati relativi all'insorgenza di nuovi casi di diabete mellito di tipo 2 appaiono di particolare interesse, essendovi una riduzione pari al 40% nel gruppo trattato con candesartan rispetto al placebo. Anche l'analisi complessiva dei bracci di trattamento nel CHARM-Overall ha messo in evidenza una riduzione significativa pari al 22% ( $p < 0.020$ ) del numero di nuove diagnosi di diabete nel gruppo candesartan<sup>52</sup>.

Come per gli ACE inibitori, gli antagonisti dei recettori AT1 si sono mostrati efficaci nel rallentare l'evoluzione della nefropatia diabetica: nello studio CALM (Candesartan And Lisinopril Microalbuminuria)<sup>86</sup> il candesartan e il lisinopril sono risultati ugualmente efficaci nel ridurre significativamente la microalbuminuria in pazienti ipertesi con diabete mellito tipo 2. Nello studio RENAAL (Reduction of Endpoints in Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the

Angiotensin II Antagonist Losartan)<sup>87</sup>, il losartan non ha influenzato la mortalità, ma ha ridotto significativamente il rischio di progressione della nefropatia diabetica fino alla dialisi o al trapianto renale.

### Antagonisti dell'aldosterone

E' ormai noto il ruolo dell'aldosterone nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca e come la sua sintesi non sia completamente inibita dalla terapia con ACE inibitori e AT1 antagonisti, essendo presenti numerose alternative di sintesi di tale ormone.

I dati dello studio RALES<sup>88</sup> avevano mostrato un effetto estremamente favorevole del trattamento con spironolattone in pazienti in III e IV classe NYHA già in terapia con ACE inibitori, con una riduzione di mortalità del 30% e delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca del 35%.

In questo studio non sono tuttavia riportati dati separati per quanto riguarda i pazienti diabetici. Viceversa, nell'EPHESUS (Eplerenone Post acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study)<sup>89</sup> in cui pazienti con recente infarto miocardico acuto, disfunzione ventricolare sinistra (FE < 40%) e segni di insufficienza cardiaca sono stati randomizzati a placebo o eplerenone (50 mg/die) in aggiunta alla terapia tradizionale, è stato analizzato anche il sottogruppo dei pazienti diabetici che non ha mostrato differenze significative rispetto alla restante popolazione in studio sottoposta a trattamento con eplerenone, mostrando una analoga riduzione di mortalità totale (-15%), di morte improvvisa (-21%) e di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (-23%).

### Beta-bloccanti

Lo studio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>90</sup> ha evidenziato come i beta bloccanti possono prevenire l'insorgenza di insufficienza cardiaca nei soggetti diabetici. Anche se in realtà la finalità dello studio era quella di verificare gli effetti favorevoli di uno stretto controllo della pressione arteriosa nei pazienti diabetici (< 150 mmHg), si è osservato che in coloro che erano

in terapia oltre che con ACE inibitori anche con beta-bloccanti vi era una riduzione del rischio di sviluppare insufficienza cardiaca pari al 56%.

I trial che hanno dimostrato gli effetti favorevoli sulla mortalità della terapia beta-bloccante in paziente affetti da insufficienza cardiaca in 2°-3° classe NYHA sono numerosi e in media la riduzione di mortalità è stata pari al 34%<sup>91-94</sup>. Lo studio COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study)<sup>95</sup> ha verificato l'efficacia e la sicurezza della terapia con carvedilolo in pazienti con insufficienza cardiaca severa (FE < 25%) in 4° classe NYHA, con o senza diabete. In tutti i sottogruppi, anche quelli ad elevato rischio (tra cui i pazienti diabetici) si è osservata una riduzione di mortalità per tutte le cause pari al 35% e dell'end-point combinato mortalità ospedalizzazioni del 24%<sup>95,96</sup>.

Mentre per il carvedilolo vi sono numerose evidenze sperimentali (COPERNICUS, US- Carvedilol study) che provano i suoi effetti favorevoli anche nel sottogruppo dei pazienti diabetici, per quanto riguarda il metoprololo succinato e il bisoprololo nei trial MERIT-HF e CIBIS II rispettivamente, è stato osservato nei pazienti diabetici solo un trend di riduzione di mortalità per tutte le cause, che non era tuttavia statisticamente significativo.

Inoltre, nel MOCHA-trial<sup>97</sup>, uno dei 4 studi dell'US Carvedilol, in cui sono stati arruolati 109 pazienti con diabete, l'effetto del carvedilolo è risultato dose-dipendente, con una riduzione di mortalità e un miglioramento della funzione ventricolare sinistra presente anche al più basso dosaggio (6,25 mg). In riferimento a dati personali, recentemente pubblicati, relativi a pazienti con insufficienza cardiaca cronica in trattamento con carvedilolo, i risultati in termini di risposta funzionale e prognosi sono stati favorevoli e sovrapponibili tra pazienti diabetici e non diabetici<sup>98</sup> (fig. 4).

### Percent Changes in Hemodynamic Parameters after Long-term $\beta$ -blockade in Heart Failure Patients With and Without Concomitant Diabetes

Fig. 4: Modificazioni emodinamiche, espresse come variazione percentuale rispetto al valore basale, indotte dal trattamento cronico con carvedilolo, in aggiunta alla terapia tradizionale, in pazienti diabetici e non diabetici affetti da insufficienza cardiaca sintomatica: la risposta al trattamento risulta del tutto analoga fra i due sottogruppi.

Legenda: HR=frequenza cardiaca; MAP=pressione arteriosa media; CI= indice cardiaco; SVI= indice di gettata sistolica; SVR= resistenze vascolari sistemiche; PWP= pressioni di incuneamento capillari polmonari

A conferma del miglior profilo metabolico del carvedilolo, nei pazienti con insufficienza cardiaca, rispetto al metoprololo tartrato, vi sono i risultati dello recente studio COMET (Carvedilol or Metoprolol European Trial)<sup>99</sup>. Infatti, accanto a una significativa riduzione della mortalità totale (-17%) nel gruppo trattato con carvedilolo rispetto al gruppo con metoprololo, è stata osservata una riduzione significativa del rischio di insorgenza del diabete (-22%) nei pazienti trattati con carvedilolo (fig. 5).

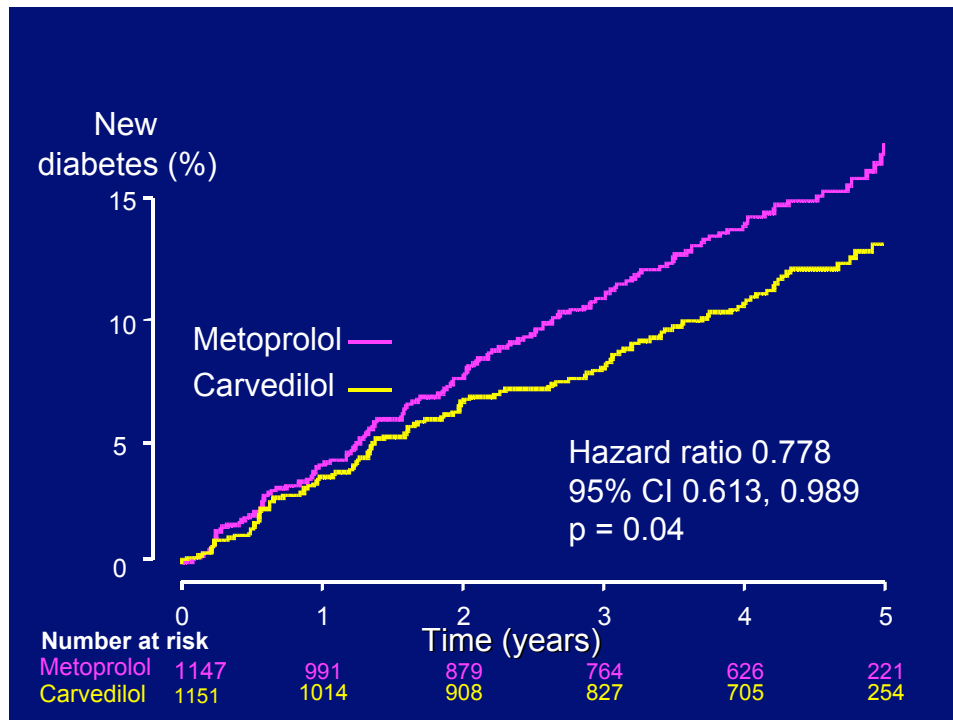


Fig. 5: Studio COMET: Riduzione del rischio di insorgenza di diabete mellito con carvedilolo.

### Diuretici

Lo studio SHEP ha verificato gli effetti di basse dosi di clortalidone in pazienti affetti da ipertensione arteriosa: anche se l'incidenza di eventi cardiovascolari e di mortalità è risultata maggiore nei pazienti diabetici, questa si riduceva sia nei pazienti diabetici sia nei pazienti non diabetici nel gruppo trattato con clortalidone rispetto al placebo.

Invece, diversi studi condotti con elevati dosi di diuretico, hanno mostrato nei pazienti diabetici un aumento di mortalità pari a 4 volte rispetto al gruppo non trattato<sup>100</sup>. Questo è sembrato essere correlato all'ipokaliemia (predisponente ad aritmie fatali) e alla deplezione di volume indotta da elevati dosi di diuretico<sup>101</sup>.

### **Conclusioni**

I pazienti affetti da diabete mellito sono una popolazione ad elevato rischio per insufficienza cardiaca e la mortalità e la morbilità dei soggetti affetti da entrambe le condizioni risulta essere più elevata.

I più grandi trial di intervento nell'insufficienza cardiaca hanno dimostrato l'importanza di un antagonismo del sistema neuro-ormonale attraverso l'impiego della terapia con ACE inibitori, AT1 antagonisti, beta-bloccanti e antagonisti dell'aldosterone.

Si suppone che l'insulino-resistenza presente nell'insufficienza cardiaca possa esercitare degli effetti deleteri diretti a livello cardiaco, potendo diminuire la disponibilità di glucosio come fonte energetica: tuttavia non è stata ancora evidenziata una correlazione diretta tra insulino-resistenza e frazione di eiezione. Gli effetti negativi dell'insulino-resistenza, e del conseguente stato di iperinsulinemia, potrebbero essere d'altra parte legati anche all'effetto antinatriuretico dell'insulina<sup>102</sup>.

Per questi motivi un adeguato trattamento farmacologico del diabete nell'insufficienza cardiaca dovrebbe avere come scopo la riduzione dell'insulino-resistenza, al fine di prevenire un ulteriore deterioramento della funzione ventricolare e migliorare la prognosi.

Recentemente sono stati introdotti nella terapia del diabete mellito i glitazoni, farmaci che esplicano il loro effetto aumentando la sensibilità all'insulina sia a livello epatico sia a livello periferico, con una riduzione della glicemia, dell'emoglobina glicata e dell'insulinemia<sup>103, 104</sup>. Effetto collaterale di questi farmaci è, tuttavia, la ritenzione idrica, che rende per ora controindicato il loro utilizzo nel paziente affetto da insufficienza cardiaca. Saranno necessari, quindi, ulteriori studi per verificare il rapporto rischio-beneficio del loro utilizzo in pazienti con insufficienza cardiaca, in modo da stabilire se la ritenzione idrica possa essere controllata adeguatamente da un aumento della posologia del diuretico e se un miglioramento della sensibilità all'insulina possa avere effetti favorevoli sul quadro funzionale e prognostico di tali pazienti.

## **Bibliografia**

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025. Prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
2. Bagust A, Hopkinson PK, Maslove L, Currie CJ. The projected health care burden of type 2 diabetes in the UK from 2000 to 2060. *Diabet Med* 2002; 19 (Suppl 4): 1-5.
3. Clarke P, Gray A, Legood R, Briggs A, Holman R. The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No. 65). *Diabet Med* 2003; 20: 442-50.
4. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham Study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.
5. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
6. Fonarow GC, Adams K, Strausser BP. ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry): rationale, design, and subject population [abstract]. *J Card Fail.* 2002; 8:S49.
7. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001 ;24:1614-1619.
8. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factor for congestive heart failure in US men and woman: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002.
9. Parker AB, Yusuf S, Naylor CO. The relevance of subgroup-specific treatment effects: the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) revisited. *Am Heart J.* 2002;144:941-947.
10. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al., for the DIGAMI Study Group. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction: Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction. *Eur Heart J.* 1996;17:1337-1344.



11. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al, for the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure); International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Failure Society of America. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007.
12. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1368-75.
13. Khaw KT, Wareham N, Luben R, et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001; 322: 15-8.
14. Bauters C, Lamblin N, Mc Fadden EP, Van Belle E, Millaire A, De Groote P. Influence of diabetes mellitus on heart failure risk and outcome. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 1.
15. Young HY, Russel RR, Chyun D, Ramahi T. Heart failure in diabetic patients. In: Johnstone MT, Veves A, eds. *Diabetes and cardiovascular disease*. Totowa, NJ: Humana Press, 2001: 282.
16. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes. In: Topol EJ, ed. *Textbook of cardiovascular medicine*. 2nd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 156.
17. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 2002; 105: 1727-33.
18. Chatham JC. The impact of type 2 diabetes on the regulation of cardiac energy metabolism and function. (abstr) *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: A153.

19. Hardin NJ. *The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. Coron Artery Dis* 1996; 7: 99-108.
20. Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. *Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. Cardiovasc Res* 1998; 40: 239-47.
21. Esler M, Rumantir M, Wiesner G, Kaye D, Hastings J, Lambert G. *Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. Am J Hypertens* 2001; 14 (Part 2): 304S-309S.
22. Rocchini AP. *Obesity hypertension, salt sensitivity and insulin resistance. Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 287-94.
23. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. *Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes. Part II: potential mechanisms. Circulation* 2002; 105: 1861-70.
24. Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. *The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. Lancet* 1963; 1: 785-9.
25. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. *Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest* 1987; 79: 1510-5.
26. Ling ZC, Hong-Lie C, Ostenson CG, Efendic S, Khan A. *Hyperglycemia contributes to impaired insulin response in GK rat islets. Diabetes* 2001; 50 (Suppl 1): S108-S112.
27. Ye G, Metreveli NS, Ren J, Epstein PN. *Metallothionein prevents diabetes-induced deficits in cardiomyocytes by inhibiting reactive oxygen species production. Diabetes* 2003;52: 777-83.
28. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. *Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. Diabetes* 2002; 51: 1938-48.

29. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23:599-622.
30. Sawyer DB, Colucci WS. Oxidative stress in heart failure. In: Mann DL, ed. *Heart failure. A companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia, PA: Saunders 2004: 185-6.
31. Shiomi T, Tsutsui H, Ikeuchi M, et al. Streptozotocin-induced hyperglycemia exacerbates left ventricular remodeling and failure after experimental myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 165-72.
32. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. *Diabetes* 2001; 50: 2363-75.
33. Taegtmeyer H, Razeghi P, Young ME. Alterations in cardiac metabolism in heart failure. In: Mann DL, ed. *Heart failure. A companion to Braunwald's heart disease*. Philadelphia, PA: Saunders, 2004: 323-7.
34. Wakasaki H, Koya D, Schoen FJ, et al. Targeted overexpression of protein kinase C beta2 isoform in myocardium causes cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:9320-5.
35. Takeishi Y, Ping P, Bolli R, Kirkpatrick DL, Hoit BD, Walsh RA. Transgenic overexpression of constitutively active protein kinase C epsilon causes concentric cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2000; 86: 1218-23.
36. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 1123-32.
37. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 1123-32.
38. Hypertension in Diabetes Study Group. HDS 1: prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors or cardiovascular disease. *J Hypertens* 1993; 11: 309-17.
39. Marques-Vidal P, Tuomilehto J. Hypertension awareness, treatment and control in the community: is the "rule of halves" still valid? *J Hum Hypertens* 1997; 11: 213-20.

40. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. *Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulindependent diabetes mellitus. Prospective studies on Pima Indians. N Engl J Med* 1993; 329: 1988-92.
41. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. *Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 527-32.
42. Deibert DC, DeFronzo RA. *Epinephrine-induced insulin resistance in man. J Clin Invest* 1980; 65: 717-21.
43. Lager I, Atvall S, Eriksson BM, von Schenk H, Smith U. *Studies on the insulin-antagonistic effect of catecholamines in normal man. Diabetologia* 1986; 29: 409-16.
44. Lönnroth P, Davies JJ, Lönnroth I, Smith U. *The interaction between the adenylate cyclase system and insulin-stimulated glucose transport. Biochem J* 1987; 243: 789-95.
45. Landsberg L, Troisi E, Parker D, Young JB, Weiss ST. *Obesity, blood pressure, and the sympathetic nervous system. Ann Epidemiol* 1990; 1: 295-303.
46. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. *Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. Diabetes Metab* 1997; 23: 213-8.
47. Buller GK, Perazella M. *ACE inhibitor-induced hypoglycaemia. Am J Med* 1991; 91: 104-5.
48. Dietze G. *Modulation of the action of insulin in relation to the energy state in skeletal muscle. Possible involvement of kinins and prostaglandins. Mol Cell Endocrinol* 1981; 25: 127-49.
49. Uehara M, Kishikawa H, Isami S, et al. *Effect of insulin sensitivity of angiotensin-converting enzyme inhibitors with or without a sulphhydryl group: bradykinin may improve insulin resistance in dogs and humans. Diabetologia* 1994; 37: 300-7.
50. Laakso M, Karjalainen L, Lempiainen-Kuosa P. *Effects of losartan on insulin sensitivity in hypertensive subjects. Hypertension* 1996; 28: 392-6.

51. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedbwrq, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
52. Pfeffer MA, Swedbwrq K, Granger CB, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
53. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL, for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-12.
54. Pollare T, Lithell H, Mörlin C, Prättare H, Hvarfner A, Ljunghall S. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989; 7: 551-9.
55. Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Press* 1992; 1: 92-101.
56. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-E223.
57. Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989; 298: 1152-7.
58. Malminiemi K. Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 295-304.
59. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, Agrawal B, Augustin HJ, Dietze GJ. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilolmetoprolol study. *J Hypertens* 1996; 14: 489-94.
60. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 595-607.

61. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, and dyslipidemia. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-7.
62. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al., for IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators and the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology: Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002;360:1631-1639.
63. Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice. *Prog Cardiovasc Dis.*1998;41:39-52.
64. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertriglyceridemia and associated metabolic abnormalities—the role of insulin resistance, and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996;334:374-381.
65. Andersson PE, Johansson J, Berne C, Lithell H. Effects of selective alpha 1 and beta 1-adrenoreceptor blockade on lipoprotein and carbohydrate metabolism in hypertensive subjects, with special emphasis on insulin sensitivity. *J Hum Hypertens.* 1994;8:219-226.
66. Dupont AG. Effects of carvedilol on renal function. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(suppl 2): S96-S100.
67. Tomita K, Makumo F. Effect of long-term carvedilol therapy on renal function in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.*1992;19(suppl 1):S97-S101.
68. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens.* 1998;11:1258-1265.
69. Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens.* 1996;14:489-494.
70. Agrawal B, Wolf K, Berger A, Luft FC. Effect of antihypertensive treatment on qualitative estimates of microalbuminuria. *J Hum Hypertens.* 1996;10:551-555.

71. Fassbinder W, Quarder O, Waltz-A. Treatment with carvedilol is associated with a significant reduction in microalbuminuria: a multicentre randomised study. *Int J Clin Pract.* 1999;53:519-522.
72. Marchi F, Ciriello G. Efficacy of carvedilol in mild to moderate essential hypertension and effects on microalbuminuria: a multicenter, randomized, open-label, controlled study versus atenolol. *Adv Ther.* 1995;12:212-221.
73. Bristow MR. Changes in myocardial and vascular receptors in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:61 A-71 A.
74. Rengtsson C, Blohme G, Lapidus L. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *BMJ* 1984; 289: 1495-7.
75. Donahue R, Abbott R, Wilson P. Effect of diuretic use on the development of diabetes mellitus: the Framingham study. *Horm Metab Res* 1990; 22: 46-8.
76. Helderman J, Elahi D, Anderson D. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106-11.
77. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *Systolic Hypertension in the Elderly Cooperative Research Group. JAMA* 1996; 276: 1886-92.
78. Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-1456.
79. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of ACE inhibitors and beta blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41 :1529-1538.

80. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1017-20.
81. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al., for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients (published errata appear in *N Engl J Med*. 2000;342:748 and 2000;342:1376]. *N Engl J Med*. 2000;342:145-153.
82. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy (published erratum appears in *Lancet*. 2000;356:860]. *Lancet*. 2000;355:253-259.
83. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000; 21: 1967-78.
84. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure. Randomised trial: the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
85. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
86. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and noninsulin-dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.



87. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, Zhang Z, Douglas J, van Dijk DJ, Brenner BM; RENAAL Study Group. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med.* 2003 Jul 14;163(13):1555-65.
88. Pitt B, Zannad F, Remme W, et al., for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigator. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-717.
89. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus (the Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study) trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2001;15:79-87.
90. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ.* 1998; 317:703-713.
91. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001-2007.
92. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al., for the Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med.* 1996;334:1349-1355.
93. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:913.
94. Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al., for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;344:1651-1658.
95. Krum H, Roecker EB, Mohacsi P, et al. Efficacy and safety of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results of COPERNICUS study (abstract). *Circulation.* 2002;106:11-612.

96. Fonarow GC. *The role of in-hospital initiation of cardioprotective therapies to improve treatment rates and clinical outcomes. Rev Cardiovasc Med. 2002;3(suppl 3):S2-S10.*
97. Bristow MR. *Effect of carvedilol on LV function and mortality in diabetic vs non-diabetic patients with ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy [abstract]. Circulation. 1996;84:1-664.*
98. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. *Efficacy and tolerability of the long term administration of carvedilol in patients with chronic heart failure with and without concomitant diabetes mellitus. Eur Heart J Fail. 2003;5 (6): 803-9.*
99. Poole-Wilson PA, Swedebg K, Cleland JG, et al. *Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. Lancet. 2003;362:7:-13.*
100. Warram J, Laffel LM, Valsania P, Christlieb AR, Krolewski AS. *Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. Arch Intern Med 1991; 151: 1350-6.*
101. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. *Effects of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. Metabolism 1980; 29: 498-502.*
102. DeFronzo RA. *The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications. Diabetologia 1981; 21: 165-71.*
103. Schwartz S, Raskin P, Fonseca V, Graveline JF. *Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. N Engl J Med 1998; 338: 861-6.*
104. Schoonjans C, Auwerx J. *Thiazolidinediones: an update. Lancet 2000; 355: 1008-10.*

## **I MECCANISMI METABOLICI E LA TERAPIA CON GLITAZONICI:**

### **IPOTESI O REALTA'?**

**ALBERTO MARGONATO**

**(U.O. Cardiologia clinica**

**Dipartimento Cardio Toraco Vascolare**

**IRCCS San Raffaele- Milano)**

Negli ultimi anni è stato dimostrato come la condizione di insulino resistenza rappresenti un fattore di rischio per tutte le complicanze cardiovascolari. Inoltre l'insulino resistenza precede e predice l'insorgenza del diabete mellito di tipo II. Di conseguenza gli sforzi dei ricercatori si sono negli ultimi anni orientati per sintetizzare dei farmaci che potessero interagire in maniera favorevole su questa anomalia metabolica, in associazione con calo ponderale ed esercizio fisico il cui beneficio è stato ampiamente dimostrato.

Nel gennaio del 1997 è stato approvato per la terapia ipoglicemizzante nel diabete il primo rappresentante di una nuova classe di farmaci i Tiazolinedioni e cioè il Troglitazone. Questo farmaco è stato poi ritirato dal commercio per una spiccata tossicità epatica. Sono attualmente disponibili per la terapia dei pazienti diabetici il Pioglitazone e il Rosiglitazone. Il loro meccanismo d'azione consiste nell'interazione con una famiglia di recettori chiamati PPAR (peroxisome-proliferator-activated receptor). In particolare il Pioglitazone e Rosiglitazone interagiscono con PPAR Gamma il quale è presente nel tessuto adiposo, nelle cellule pancreatiche, nell'endotelio vascolare e nei macrofagi.

I glitazonici portano a una redistribuzione del tessuto adiposo con accumulo a livello sottocutaneo, riduzione dei depositi adiposi a livello epatico e muscolare con aumentata sensibilità all'insulina,

ridotta produzione di insulina dal pancreas con riduzione del livello di insulina circolante e risoluzione almeno parziale della condizione di insulino resistenza.

Sicuramente l'utilizzo dei glitazonici è risultato vantaggioso in termini di riduzione di glicemia e di emoglobina glicata. Oltre a questo l'azione metabolica prevalente causa generalmente valori invariati del colesterolo LDL con l'aumento del colesterolo HDL e riduzione dei trigliceridi. Inoltre è stata dimostrata almeno per il rosiglitazone, una variazione delle frazioni di LDL a favore di quelle di maggior dimensioni e quindi meno aterogene. Esistono tuttavia altri meccanismi dei glitazonici che almeno dal punto di vista teorico potrebbero essere vantaggiosi a livello cardiovascolare: riduzione della pressione arteriosa, miglioramento del metabolismo cardiaco, riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro, dilatazione coronarica, effetto inotropo positivo con aumento del flusso del sangue al miocardio, riduzione dell'ipertrofia e del rimodellamento cardiaco, riduzione della produzione dell'angiotensina 2, del TNFalfa e dell'endotelina. I glitazonici avrebbero inoltre un effetto antiinfiammatorio anche a livello vascolare e potrebbero indurre un miglioramento della funzione endoteliale. Fra gli svantaggi potenziali va ricordato che nel 25% dei pazienti si può avere ritenzione idrosalina con formazione di edema periferico. Sulla base di questi effetti i Tiazolinedioni sono stati utilizzati in due condizioni principali e cioè la prevenzione o il trattamento dell'aterosclerosi carotidea e coronarica e la prevenzione dello scompenso cardiaco.

Per quanto riguarda il primo punto è stata dimostrata una riduzione della velocità di progressione dell'ispessimento intimale dei vasi carotidei, valutati con ecocolordopler, in pazienti non diabetici con coronaropatia. I risultati invece di prevenzione della ristenosi dopo l'angioplastica, soprattutto nei pazienti con diabete di tipo II, nei quali la ristenosi è marcatamente aumentata, hanno dato risultati non sempre positivi.

Per quanto riguarda il secondo punto va ricordato innanzi tutto che nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco è presente una condizione di insulino resistenza simile a quella del diabete. Inoltre lo scompenso cardiaco congestizio è uno stato che favorisce la chetoacidosi.

Sulla base di questi presupposti in alcuni studi sull'animale e su piccole casistiche anche nell'uomo è stata esplorata la potenziale utilità dei glitazonici e in particolare del rosiglitazone. Nell'animale è stato dimostrato, che l'utilizzo del rosiglitazone riduce la dilatazione del ventricolo sinistro dopo induzione di insufficienza mitralica, e che il rimodellamento e l'apoptosi cardiaca dopo ischemia riperfusione sono anch'essi ridotti. Nell'uomo si è dimostrato che il rosiglitazone aumenta in maniera significativa l'uptake miocardico di glucosio rispetto al placebo e anche alla metformina.

Il problema principale è che gli studi clinici sono stati condotti a breve termine, su casistiche relativamente modeste e non sono stati presi in considerazione end point clinici. Pertanto al momento attuale è impossibile fornire una risposta adeguata sul reale ruolo che i glitazonici possono rivestire nella terapia di varie condizioni cardiovascolari. Va tuttavia notato che esistono numerosi studi in progresso, sia nella prevenzione delle complicanze macrovascolari del diabete che dello scompenso, quindi nel prossimo futuro sarà possibile ritagliare il reale ruolo di questi farmaci nella terapia cardiologica.

Per quanto riguarda infine l'effetto collaterale più frequente dei glitazonici, cioè l'accumulo di fluidi e l'edema, questo tende ad essere nella quasi totalità dei casi periferico essendo eccezionali i casi di edema polmonare. Tuttavia al momento attuale appare consigliabile uno stretto monitoraggio dei pazienti in terapia con glitazonici in classe NYHA I e II e verosimilmente conviene non somministrarli nei pazienti in classi III e IV.

## **I SARTANI NELL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA :**

### **VERSO LE NUOVE LINEE GUIDA.**

**LIVIO DEI CAS, SAVINA NODARI, MARCO METRA, ELENA TRUSSARDI,  
ALESSANDRA MANERBA, ENRICO VIZZARDI, GIUSEPPE MILESI, EMANUELA  
PULCINI, PATRIZIA ROCCA.**

**Cattedra e U. O. di Cardiologia, Università e Spedali Civili di Brescia**

Non vi sono dubbi che l'impiego degli antagonisti neuroormonali abbia determinato una svolta fondamentale nella terapia dell'insufficienza cardiaca cronica. Ciò è stato inizialmente dimostrato con tre classi di farmaci: gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), i beta-bloccanti e gli antialdosteronici. Gli ACE inibitori sono stati la prima categoria d'antagonisti neuroormonali con cui siano stati dimostrati gli effetti benefici di questi farmaci sui sintomi e la prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca. Tuttavia, nonostante gli indubbi vantaggi ottenuti (1-3) è stato proprio con essi che sono emersi anche i limiti della terapia con antagonisti neuroumorali. La risposta a lungo termine agli ACE-inibitori è, infatti, risultata insoddisfacente. I loro effetti sulla mortalità risultavano ridotti, rispetto al placebo, con la prosecuzione del follow-up da 6 a 24 mesi, già nella pubblicazione iniziale del Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) (4). I risultati a lungo termine (10-12 anni) sia del CONSENSUS (5) che del Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial (6) hanno poi confermato come l'effetto degli ACE inibitori sulla prognosi si riduca nel corso degli anni fino a diventare minimo dimostrando, quindi, il progressivo aumento di importanza di meccanismi alternativi all'ACE.

La perdita di efficacia degli ACE inibitori, durante terapie a lungo termine, potrebbe essere imputabile, in larga misura, alla loro incapacità di bloccare completamente la produzione di angiotensina II prodotta da sistemi enzimatici differenti da quello mediato dall'ACE (7, 8). E' stato infatti dimostrato come, durante trattamento cronico con ACE-inibitori, vi possa essere un "escape" di angiotensina II e aldosterone, i cui livelli plasmatici tornano ad essere elevati (9). Infatti, l'attività

di altri sistemi enzimatici alternativi all'ACE (chimasasi, CAGE, endopeptidasi), localizzati in diversi tessuti e soprattutto a livello cardiaco, determina la produzione di angiotensina II a partire dall'angiotensina I. Oltre a questo meccanismo, anche la up-regulation recettoriale secondaria alla riduzione dei livelli plasmatici di angiotensina II indotta dal trattamento con ACE-inibitori, può limitarne l'azione farmacologica a lungo termine.

Non va infine dimenticato come il trattamento con ACE-inibitori possa accompagnarsi ad effetti collaterali, quali la tosse e l'angioedema, determinati dall'accumulo di bradichinina a seguito dell'inibizione della sua degradazione mediata dal blocco dell'enzima ACE, che ne rendono necessaria la sospensione in un 5-20% dei casi (9, 10).

Sulla base di questi presupposti è emersa la necessità di impiegare altre classi farmacologiche in grado di bloccare più selettivamente l'azione dell'angiotensina II a livello dei suoi recettori. Tra questi sono soprattutto i recettori di tipo AT1 i principali responsabili degli effetti dannosi dell'angiotensina 2 nell'evoluzione dell'insufficienza cardiaca (12). Tale sottotipo di recettori, infatti, media i principali effetti biologici dell'angiotensina II (vasocostrizione; stimolo della sete; secrezione di vasopressina, aldosterone, e catecolamine, effetti renali) ed alcune importanti azioni del sistema renina-angiotensina tissutale (ipertrofia cellulare; aumentata espressione di aldosterone-sintetasi nel surrene; inibizione della secrezione di renina da parte di aumentati livelli tissutali di angiotensina II) (fig.1).

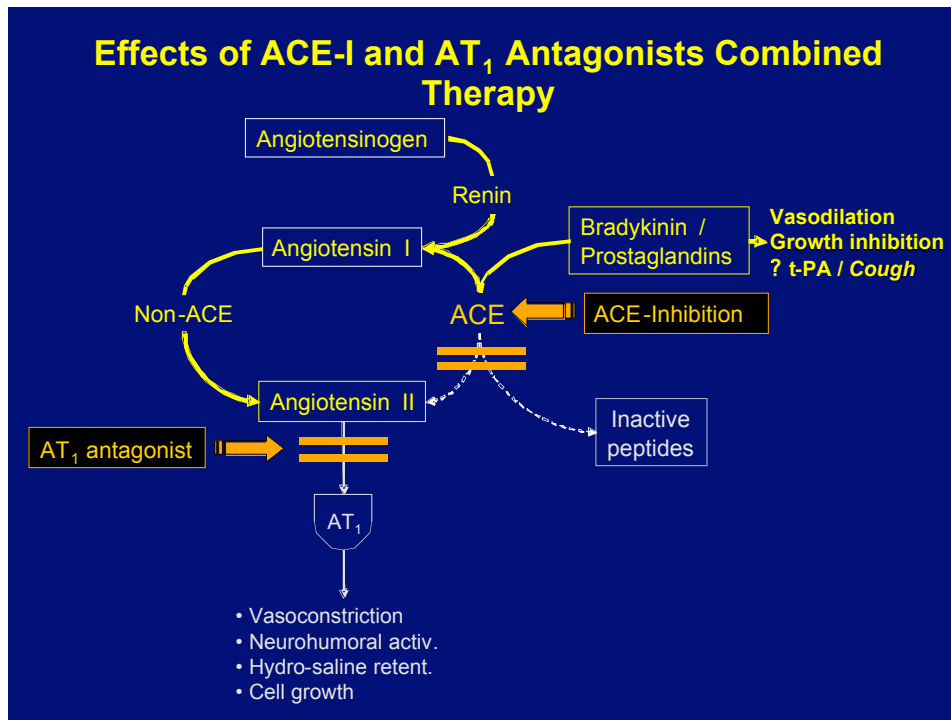


Fig. 1: Meccanismi di azione degli ACE-inibitori e degli AT1 antagonisti

In tal senso, dopo le evidenze favorevoli emerse da studi di confronto fra ACE-inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (ARB) sul quadro clinico-funzionale e neuroendocrino di pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica, sono stati intrapresi studi clinici per verificarne l'efficacia in termini di mortalità e morbilità, soprattutto nei confronti degli ACE-inibitori.

### Studi di confronto tra ACE inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina II

Il primo trial clinico di confronto fra ACE-inibitori e ARB condotto su un numero di pazienti sufficientemente rilevante è stato lo studio ELITE (Evaluation of Losartan In The Elderly study) (13, 14). Questo studio era stato disegnato per comparare gli effetti sulla funzione renale del captopril e del losartan in pazienti anziani con insufficienza cardiaca in II-III classe funzionale NYHA e frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ . I pazienti erano stati randomizzati a losartan o captopril fino a dose massima di 50 mg e 150 mg al giorno rispettivamente. Nella valutazione dei risultati, accanto ad un'equivalente tollerabilità dei due farmaci relativamente alla



funzione renale, era stata osservata una minore incidenza di morti e ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nel gruppo trattato con AT1-antagonista (-22%;  $p < 0.07$ ); tale risultato era dovuto quasi esclusivamente a una significativa riduzione della mortalità globale (-46%;  $p < 0.035$ ). Questo risultato, che tuttavia non riguardava l'obiettivo primario, ha stimolato l'esecuzione di altri studi clinici controllati aventi come obiettivo la valutazione degli effetti di questa classe farmacologica sulla sopravvivenza. Il primo studio comparativo tra ACE inibitori e ARB, avente come obiettivo primario la mortalità, è stato lo studio ELITE II (The Losartan Heart Failure Survival Study). Lo studio è stato condotto su 3.152 pazienti in II-III classe funzionale NYHA con frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ , seguiti per un periodo di follow-up di 24 mesi (15,16). I risultati di questo studio non misero in evidenza nessuna significativa differenza fra i due trattamenti (losartan 50 mg/die vs captopril 50 mg x 3 die) per quanto riguarda gli end-point primari, mortalità e ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca, con una lieve tendenza a favore del gruppo trattato con ACE-inibitore risultata significativa nei pazienti in concomitante terapia con beta-bloccante. Fu evidenziata invece minore incidenza di effetti collaterali nel braccio di trattamento con losartan ( $p < 0.001$ ), soprattutto per una minore evenienza di tosse.

Lo studio ELITE II non era di dimensioni sufficienti per provare la non inferiorità del losartan rispetto al captopril. E' tuttavia possibile fare una comparazione indiretta tra losartan e placebo (16). In questa analisi, il losartan, somministrato alla dose di 50 mg/die, ha mostrato un'efficacia simile al placebo. Esiste tuttavia la possibilità che, sia in questo che in altri studi nel post-infarto, il losartan sia stato somministrato a dosi insufficienti. Questo ha portato ad un altro ampio studio di sopravvivenza con losartan nell'insufficienza cardiaca: lo Heart Failure Endpoint Evaluation with the Angiotensin II Antagonist Losartan (HEAAL). In questo studio sono paragonati gli effetti sulla prognosi di due diverse dosi di losartan, 50 e 150 mg/die, in pazienti con insufficienza cardiaca cronica intolleranti agli ACE inibitori (17).

## **Studi di associazione tra ACE inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina II**

In altri studi è stata comparata l'efficacia della somministrazione isolata di ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina con la loro somministrazione combinata. Lo studio RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) è stato originariamente uno studio pilota designato all'individuazione dei dosaggi più efficaci e sicuri dell'inibitore recettoriale dell'angiotensina II, candesartan (in una popolazione di 768 pazienti con insufficienza cardiaca in II-III classe funzionale NYHA e frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq$  40%). Durante un periodo di osservazione di 12 mesi, non sono state evidenziate differenze significative sulla mortalità e sull'incidenza di ospedalizzazioni tra i differenti trattamenti (candesartan da solo in differenti dosaggi, enalapril da solo, associazione candesartan-enalapril). La combinazione di ACE-inibitore e AT1 antagonista ha però prodotto effetti più favorevoli in termini di rimodellamento ventricolare e di modificazioni neuroormonali (riduzione dei livelli plasmatici di BNP ed aldosterone). Il RESOLVD trial presenta tuttavia i limiti caratteristici di uno studio pilota, finalizzato ad ottenere il maggior numero di informazioni possibili. La casistica era, infatti, relativamente poco numerosa ed era suddivisa in 6 diversi gruppi di trattamento (4 diverse dosi di candesartan da solo, 2 diverse dosi di candesartan + enalapril, ed enalapril da solo) con poi una successiva randomizzazione, dopo 19 settimane, a placebo o metoprololo succinato. Nonostante questi limiti e la conseguente scarsa significatività dei risultati, questo studio evidenziava come l'associazione fra AT1 antagonista e ACE-inibitore fosse maggiormente efficace rispetto a ciascun farmaco da solo nell'inibire il rimodellamento ventricolare sinistro e le concomitanti modificazione neuroormonali e come la somministrazione associata di beta-bloccante a questi due trattamenti fosse in grado di ridurre in modo ancora più significativo i diametri e i volumi ventricolari, con un incremento ulteriore della funzione ventricolare sinistra (18, 19) (fig. 2).

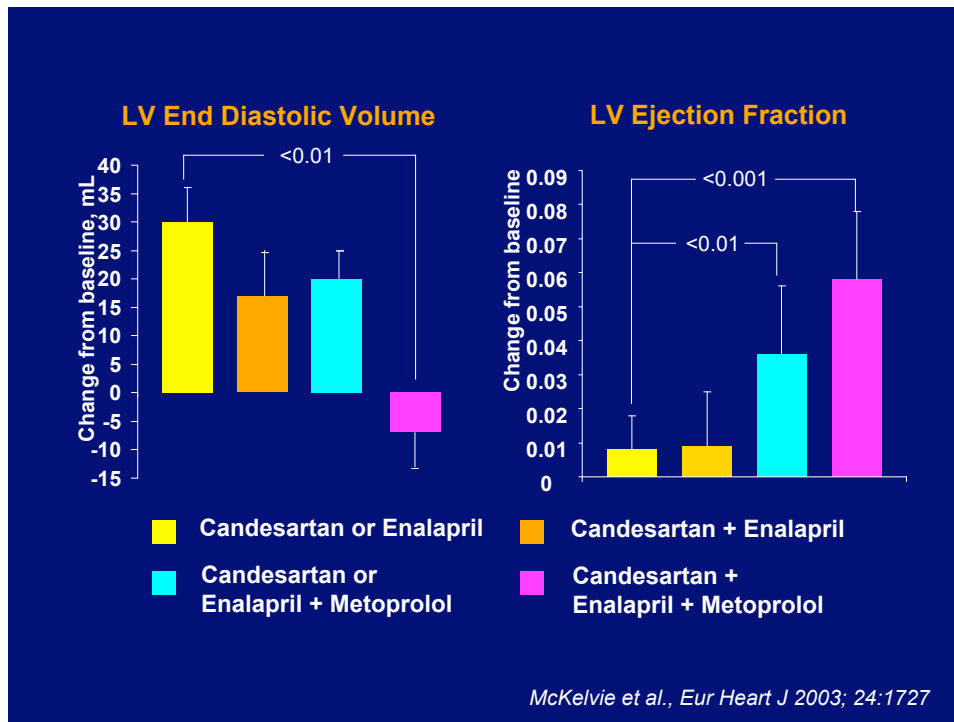


Fig. 2: Effetti sul rimodellamento ventricolare dell'enalapril, del candesartan e del metoprololo in monoterapia o in associazione.

Gli effetti dell'associazione fra AT1 antagonisti e ACE-inibitori più recentemente sono stati valutati in due ampi trial multicentrici, aventi entrambi come obiettivo principale la mortalità: lo studio Val-HeFT e lo studio CHARME.

Lo studio VAL-Heft (Valsartan in Heart Failure Trial) (23, 24) ha valutato l'efficacia in termini di mortalità e morbilità dell'aggiunta di valsartan alla terapia con digitale, diuretici, ACE-inibitori, beta-bloccanti, in una popolazione di 5.100 pazienti con insufficienza cardiaca in II-IV classe funzionale NYHA e frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ . Mentre la mortalità globale non si è modificata (fig. 3), si è registrato un significativo beneficio sull'end-point combinato mortalità e ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (-13.3%, p 0.009) e sui ricoveri per scompenso cardiaco (-27%, p 0.0001), considerati isolatamente. L'analisi dei sottogruppi riguardo l'end-point combinato mortalità-morbilità ha inoltre evidenziato un effetto favorevole nel piccolo gruppo di pazienti che non ricevevano ACE-inibitori e un trend verso un effetto negativo in quei pazienti trattati sia con ACE-inibitori sia con beta-bloccanti. Quest'ultimo risultato aveva portato a

sconsigliare la triplice associazione ACE inibitore, sartano e beta-bloccante nei pazienti con insufficienza cardiaca (25)

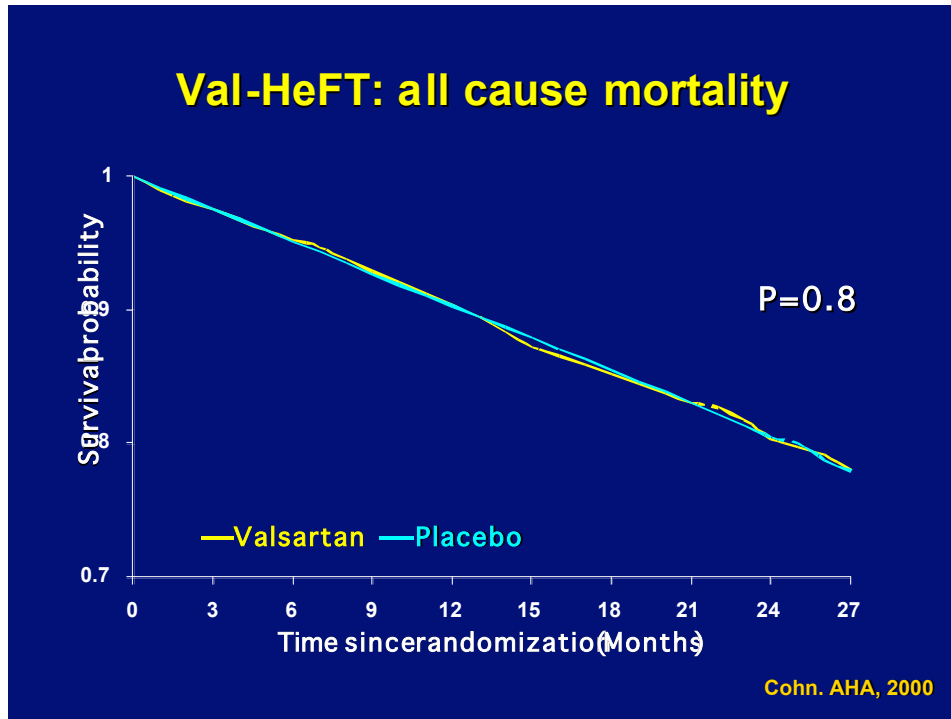


Fig. 3: Studio Val-HeFT: effetti sulla mortalità per tutte le cause del valsartan vs placebo.

Nel caso del VAL-HeFT la discussione si è polarizzata subito sugli effetti degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina nei pazienti in trattamento con più inibitori dei sistemi adrenergico e renina-angiotensina-aldosterone. Il beneficio maggiore con l'utilizzo del valsartan si è ottenuto nei pazienti che per controindicazione o intolleranze specifiche, non assumevano né ACE-inibitori né beta-bloccanti. Una riduzione dell'end-point combinato di mortalità e ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca era evidenziabile anche nei pazienti che assumevano solo uno dei due trattamenti raccomandati (ACE-inibitori o beta-bloccanti). L'aggiunta di valsartan nei pazienti con scompenso cardiaco già in trattamento cronico con betabloccanti e ACE-inibitori determinava un aumento del rischio per quanto riguarda la mortalità e la morbilità (24). Questa osservazione aveva

sollevato l'ipotesi che un eccessivo grado di inibizione neuroormonale, già sufficientemente modulata dall'uso concomitante ACE-inibitore e beta-bloccante, potesse essere sfavorevole.

Tuttavia questo aspetto non ha trovato conferma nel più recente studio CHARM (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). Tale studio ha incluso 7.601 pazienti in tre diversi bracci: il CHARM-Added e il CHARM-Alternative in cui pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra sono stati trattati con candesartan in aggiunta alla terapia con ACE-inibitore (il primo braccio) o in alternativa all'ACE-inibitore in pazienti intolleranti (il secondo) e il CHARM-Preserved in cui il candesartan veniva somministrato a pazienti con funzione sistolica preservata trattati o non trattati con ACE-inibitori. I pazienti sono stati assegnati in maniera casuale al trattamento con candesartan (fino a 32 mg/die) o con placebo e sono stati seguiti per un periodo di almeno 2 anni. L'outcome primario del programma complessivo è stata la mortalità per tutte le cause; l'outcome primario combinato di tutti i trial costitutivi comprendeva la morte per cause cardiovascolari e le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca. Sono stati inoltre considerati come end-point secondari la morte per cause cardiovascolari e il ricovero per insufficienza cardiaca considerati separatamente e in associazione con l'infarto miocardico non fatale, l'ictus non fatale e le procedure di rivascolarizzazione coronarica.

Il CHARM-Added ha valutato l'efficacia in termini di mortalità per cause cardiovascolari e di ricoveri ospedalieri per insufficienza cardiaca dell'aggiunta di candesartan a 2.548 pazienti già in terapia con ACE-inibitori (all'inizio dello studio il 55% dei pazienti era in terapia anche con beta-bloccanti e il 17% con spironolattone), con insufficienza cardiaca in II-IV classe funzionale NYHA e con frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ . L'outcome primario si è verificato in 483 pazienti (38%) del gruppo del candesartan e in 538 pazienti (42%) di quello con placebo; il candesartan ha ridotto in maniera significativa (-15%  $p < 0.01$ ) entrambe le componenti dell'outcome primario, oltre al numero totale dei ricoveri ospedalieri (-17%  $p < 0.01$ ) per insufficienza cardiaca. Anche l'analisi di tutti gli end-point secondari ha mostrato una riduzione significativa nel gruppo trattamento rispetto al gruppo placebo. Gli effetti favorevoli del

candesartan sono risultati simili in tutti i sottogruppi di pazienti predefiniti, compresi quelli in terapia con beta-bloccanti fin dall'inizio dello studio (25) (fig. 4).

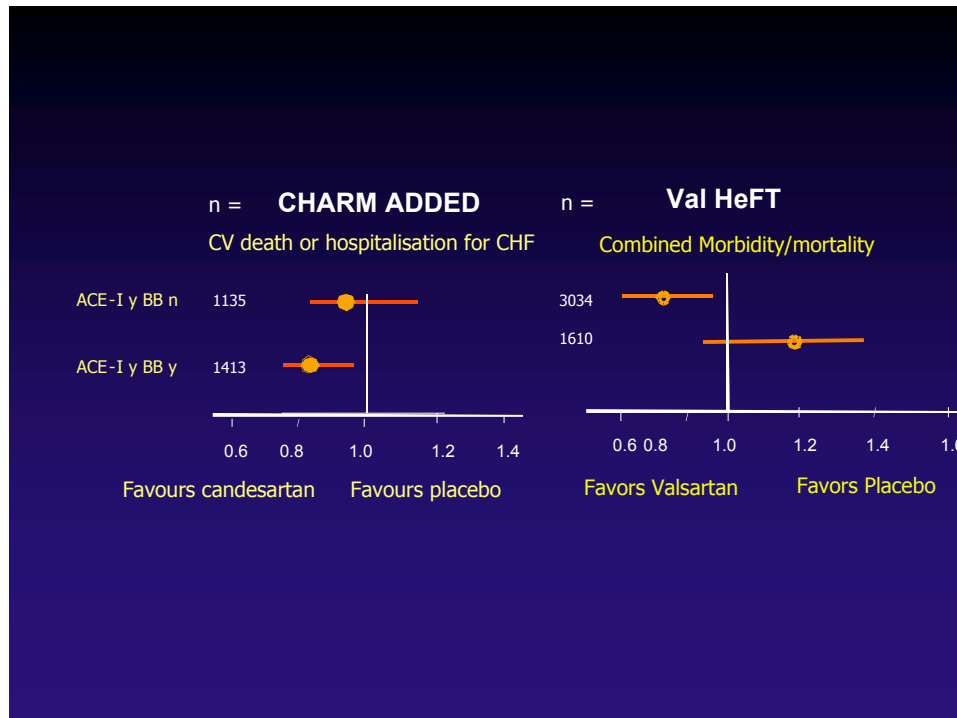


Fig. 4: Effetti dell'associazione dell'AT1 antagonista con ACE-inibitori e beta-bloccanti negli studi CHARM-Added e Val-HeFT.

Il CHARM-Alternative ha considerato 2.028 pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica e frazione di eiezione ventricolare sinistra  $\leq 40\%$ , che non erano in terapia con ACE-inibitori a causa di una precedente intolleranza (72% tosse, 13% ipotensione sintomatica, 12% disfunzione renale). La morte per cause cardiovascolari o il ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca si sono verificati in 334 (33%) dei pazienti trattati con candesartan e in 406 (40%) dei pazienti trattati con placebo. Il candesartan ha ridotto entrambe le componenti dell'outcome primario in maniera significativa (-23%  $p < 0.0004$ ). Anche l'analisi di tutti gli end-point secondari ha mostrato una riduzione significativa nel gruppo trattamento rispetto al gruppo placebo (27).

Il CHARM-Preserved ha infine studiato 3.025 pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica e frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata in trattamento o no con ACE-inibitori.

L'outcome primario si è verificato in 333 pazienti (22%) del gruppo candesartan e in 366 pazienti (24%) di quello assegnato al placebo. La mortalità cardiovascolare non è risultata differente fra i due gruppi con una riduzione non significativa del rischio relativo (-11%) nel gruppo candesartan rispetto al gruppo placebo. L'analisi degli end-point secondari non ha dimostrato differenze statisticamente significative fra i due gruppi di trattamento, eccetto per una riduzione significativa dei ricoveri per insufficienza cardiaca ( $p < 0.01$ ) comprendente anche i ricoveri ospedalieri multipli e dell'end-point composito (morte per cause cardiovascolari, ricoveri per insufficienza cardiaca, infarto miocardio e ictus cerebrale) ( $p < 0.037$ ) (28). Dato di particolare interesse è stato il riscontro di una riduzione del 40% nel gruppo trattato con candesartan rispetto al gruppo placebo dell'insorgenza di nuovi casi di diabete mellito.

L'analisi dei tre bracci di studio, considerati complessivamente (CHARM-Overall), ha dimostrato per quanto riguarda l'end-point primario (mortalità totale) una riduzione ai limiti della significatività statistica ( $p < 0.055$ ) nel gruppo candesartan rispetto al gruppo placebo; tuttavia si sono registrate riduzioni significative dei vari end-point secondari: in particolare il rischio relativo dell'end-point morte cardiovascolare associata a ricoveri per insufficienza cardiaca si è ridotto del 16% ( $p < 0.0001$ ) (fig. 5), il rischio di mortalità cardiovascolare del 12% ( $p < 0.01$ ) e il rischio di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca del 21% ( $p < 0.0001$ ). Anche gli end-point combinati (morte per cause cardiovascolari e ricovero per insufficienza cardiaca) considerati in associazione con l'infarto miocardio non fatale, l'ictus non fatale e le procedure di rivascularizzazione coronarica hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa ( $p < 0.001$ ) nel gruppo candesartan rispetto al gruppo placebo (29); con inoltre una riduzione significativa ( $p < 0.02$ ) del numero di nuove diagnosi di diabete mellito.

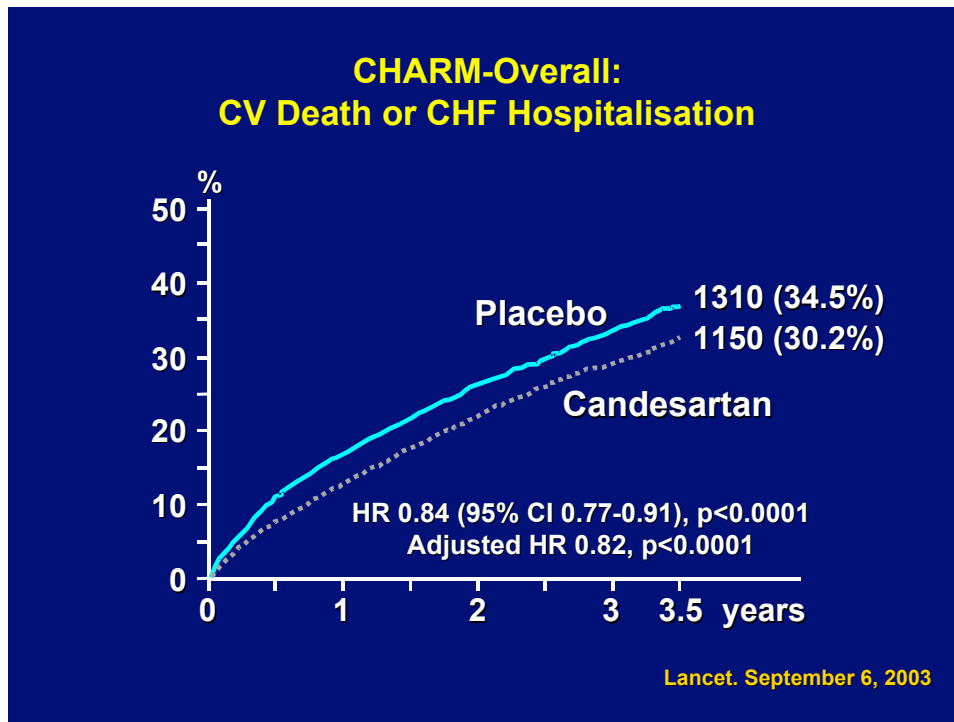


Fig. 5: Studio CHARM-Overall: effetti sulla mortalità cardiovascolare e sulle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca.

Pertanto i risultati del CHARM complessivamente dimostrano che, in un ampio spettro di pazienti con insufficienza cardiaca sintomatica ( $FE \leq 40\%$  o con FE conservata trattati o meno con ACE-inibitori), il trattamento con candesartan è in grado di ridurre la mortalità soprattutto per cause cardiovascolari e i ricoveri per insufficienza cardiaca, con benefici particolarmente evidenti in pazienti con funzionalità ventricolare ridotta (fig. 6). I benefici osservati sono risultati inoltre indipendenti dal sesso, dall'età, dalla classe funzionale NYHA, dalla frazione di eiezione, dalle terapie concomitanti e dalla presenza di ipertensione arteriosa e diabete mellito all'inizio dello studio. Il candesartan è stato generalmente ben tollerato, anche se, rispetto al placebo, è risultato associato ad un maggior numero di interruzioni a causa di ipotensione arteriosa, iperkaliemia e incremento della creatininemia. Questo sottolinea semplicemente la necessità di un controllo periodico di tali parametri nei pazienti sottoposti al trattamento con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.



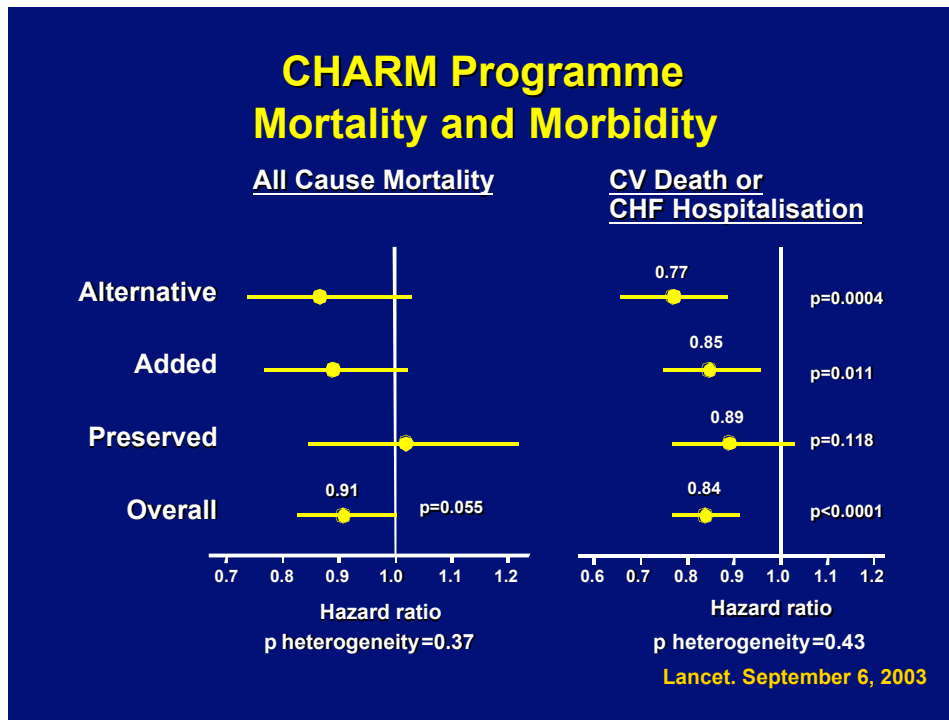


Fig. 6: Effetti sulla mortalità e morbilità del candesartan nello studio CHARM.

### Considerazioni conclusive

La terapia con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II è certamente un campo ancora aperto a ulteriori sviluppi e approfondimenti.

Tuttavia, le recenti evidenze fornite in particolar modo dagli ultimi trial clinici, ci consentono di delineare alcuni punti essenziali:

- Dal confronto testa a testa fra ACE-inibitore e antagonista recettoriale dell'angiotensina II valutato nell'ELITE II, i due trattamenti farmacologici non hanno dimostrato differenze significative, forse a causa di una dose inadeguata del losartan. Questa considerazione, insieme ad altre comprendenti l'esperienza clinica ed i costi di trattamento, ci permettono di

affermare che l'ACE-inibitore dovrebbe rimanere il farmaco di prima scelta nell'antagonismo del sistema renina-angiotensina.

- Dal CHARM-Alternative e dall'analisi del sottogruppo dei pazienti che non assumevano ACE-inibitore nello studio Val-HeFT, è emerso come gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II possano essere un'alternativa valida di trattamento nei pazienti con intolleranza agli ACE-inibitori. Risulta tuttavia necessario anche nell'utilizzo dei sartani, un attento monitoraggio della pressione arteriosa e dei parametri di funzionalità renale.
- L'associazione dell'antagonista recettoriale dell'angiotensina II all'ACE-inibitore nella terapia dell'insufficienza cardiaca cronica deve essere considerata vantaggiosa, come risulta dai dati emersi dal CHARM-Added, per aver ridotto il rischio di morte per malattie cardiovascolari, le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (quest'ultimo dato dimostrato anche nel Val-HeFT) e il rimodellamento ventricolare sinistro (RESOLVD).
- L'associazione sartano con ACE-inibitore e beta-bloccante può portare un beneficio aggiuntivo in termini di riduzione del rimodellamento ventricolare, di miglioramento della frazione di eiezione (RESOLVD) e, contrariamente a quanto emerso dall'analisi per sottogruppi dello studio Val-HeFT, anche in termini prognostici (CHARM).
- Data l'evidenza dell'escape dell'aldosterone anche durante terapia di associazione ACE-inibitore e sartano, l'utilizzo dello spironolattone non deve essere considerato un'alternativa all'antagonista recettoriale, ma mantiene la sua indicazione nei pazienti in III-IV classe NHYA (RALES), eventualmente in aggiunta ai sartani; aspetto quest'ultimo che dovrà tuttavia essere valutato in termini sia di efficacia sia di sicurezza da ulteriori studi (31, 32).
- Nei pazienti con funzione sistolica preservata il trattamento con candesartan, come evidenziato nel CHARM-Preserved, trova indicazione per l'effetto favorevole sulla riduzione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca e per la significativa riduzione dei nuovi casi di diabete mellito (-40%) considerato un importante fattore aggravante lo stato funzionale e la prognosi dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca (fig. 7).

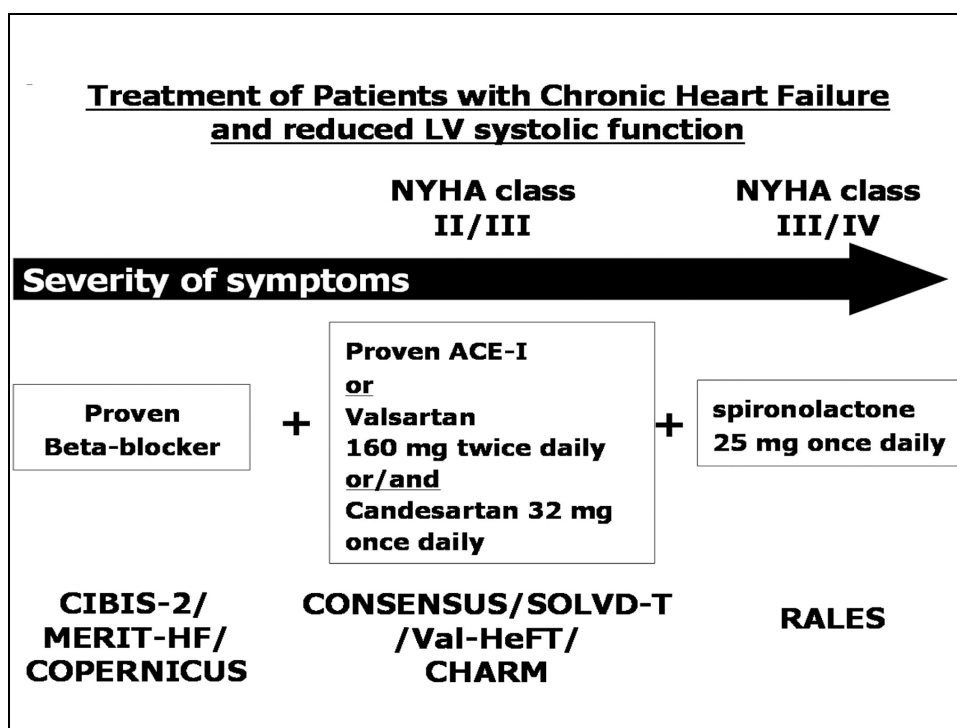


Fig. 7: Ruolo degli ACE-inibitori e degli AT1 antagonisti nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica. Legenda. CIBIS 2 Cardiac Insufficiency Bisoprolol Trial; MERIT-HF Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure; COPERNICUS Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study; CONSENSUS, Co-operative North Scandinavian Survival Study and SOLVD-T Treatment Arm of the Studies of Left Ventricular Dysfunction.

## **Bibliografia**

1. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*. 1995; 273: 1450–1456.
2. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000; 355: 1575–1581.
3. Latini R, Tognoni G, Maggioni AP, et al. Clinical effects of early angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for acute myocardial infarction are similar in the presence and absence of aspirin: systematic overview of individual data from 96,712 randomized patients. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1801–1807.
4. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
5. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. Long term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. Ten year follow-up of CONSENSUS I. *Eur Heart J*. 1999;20:136-9
6. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA., Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003;361:1843-8
7. Urata H, Healy B, Stewart RW, et al. Angiotensin II-forming pathways in normal and failing human hearts. *Circ Res*. 1990; 66: 883–890.

8. *Petrie MC, Padmanabhan N, McDonald JE, et al. Angiotensin converting enzyme (ACE) and non-ACE dependent angiotensin II generation in resistance arteries from patients with heart failure and coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2001; 37: 1056–1061.*
9. *Rousseau MF, Konstam MA, Benedict CR et al. Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor. Am J Cardiol 1994; 73 (7): 488-493.*
10. *Witherow FN, Helmy A, Webb DJ, et al. Bradykinin contributes to the vasodilator effects of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with heart failure. Circulation 2001; 104: 2177–2181.*
11. *Witherow FN, Dawson P, Ludlam CA, et al. Marked bradykinin-induced tissue plasminogen activator release in patients with heart failure maintained on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 961–966.*
12. *Goodfriend TL, Elliott ME, Catt KJ. Angiotensin receptors and their antagonists. N Engl J Med. 1996; 334: 1649–1654.*
13. *Pitt B, Chang P, Timmermans PB. Angiotensin II receptor antagonists in heart failure: rationale and design of the evaluation of losartan in the elderly (ELITE) trial. Cardiovasc Drugs Ther. 1995; 9: 693–700.*
14. *Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, et al. Randomized trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). Lancet. 1997; 347: 747–752.*

15. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000; 355: 1582–1587.
16. Berry C, Norrie J, McMurray JJ. Are angiotensin II receptor blockers more efficacious than placebo in heart failure? Implications of ELITE-2. *Evaluation of Losartan In The Elderly Am J Cardiol*. 2001; 87: 606–607.
17. McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Dzau VJ. Wich inhibitor of the renin-angiotensin system should be used in chronic heart failure and acute myocardial infarction? *Circulation*. 2004; 110 (20):3281-8
18. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation*. 1999; 100: 1056–1064.
19. McKelvie RS, Rouleau JL, White M, et al. Comparative impact of enalapril, candesartan or metoprolol alone or in combination on ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*. 2003; 24: 1727–1734.
20. John JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1667–1675.
21. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, et al; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1414–1421.

22. Baruch L, Anand I, Cohen IS, et al. Augmented short- and long-term hemodynamic and hormonal effects of an angiotensin receptor blocker added to angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in patients with heart failure. Vasodilator Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. *Circulation*. 1999; 99: 2658–2664.
23. Latini R, Masson S, Anand I, et al; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation*. 2002; 106: 2454–2458.
24. Cohn JN, Anand IS, Latini R, et al; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Sustained reduction of aldosterone in response to the angiotensin receptor blocker valsartan in patients with chronic heart failure: results from the valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*. 2003; 108: 1306–1309.
25. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2001;22:1257-60.
26. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al; CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003; 362: 767–771.
27. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*. 2003; 362: 772–776.

28. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al; CHARM Investigators and Committees. *Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet.* 2003; 362: 777–781.
29. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al; CHARM Investigators and Committees. *Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet.* 2003; 362: 759–766.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. *The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med.* 1999; 341: 709–717.
31. Struthers AD. *Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. J Card Fail.* 1996; 2: 47–54.
32. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. *Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. Hypertension.* 1999; 33: 613–621.
33. Akishita M, Yamada H, Dzau VJ, et al. *Increased vasoconstrictor response of the mouse lacking angiotensin II type 2 receptor. Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 261: 345–349.
34. Abadir PM, Carey RM, Siragy HM. *Angiotensin AT 2 receptors directly stimulate renal nitric oxide in bradykinin B2-receptor-null mice. Hypertension.* 2003; 42: 600–604.



## **PROTEINURIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE:**

### **EVIDENZE CLINICHE E MECCANISMI MOLECOLARI NEL PAZIENTE**

---

#### **DIABETICO.**

**LUIGI GNUDI**

**(MD, PhD, Department of Diabetes, Endocrinology & Internal Medicine-Cardiovascular Division, Guy's Hospital, GKT School of Medicine, King's College London, London UK)**

La microalbuminuria, definita come persistente escrezione urinaria di albumina (albuminuria 20-200 $\mu$ g/min), e', ad oggi, il migliore indice prognostico di nefropatia diabetica (albuminuria >200 $\mu$ g/min) sia nel paziente diabetico di tipo 1 che di tipo 2.

Se, ad esempio, si considera un intervallo di tempo di 10 anni, nei pazienti diabetici di tipo 1 e 2 il rischio calcolato di progressione da microalbuminuria a nefropatia diabetica conclamata e' di circa il 25%.

La microalbuminuria e' inoltre riconosciuta come un ottimo predittore di mortalita' cardiovascolare soprattutto nel paziente diabetico.

Ci sono varie possibili spiegazioni che cercano di giustificare l'associazione tra microalbuminuria e mortalita' cardiovascolare.

La presenza di microalbuminuria si associa ad una aumentata attivita' trombotica, ad un danno ed una disfunzione endoteliale con secondario aumento di permeabilita' vascolare, ed inoltre e' stata piu volte considerata come marker infiammatorio; tutti processi che possono facilmente essere associati ad un aumento di rischio di mortalita' cardiovascolare.

E' stato postulato che la microalbuminuria nel paziente diabetico riflette non solo una disfunzione vascolare a livello dei capillari glomerulari, ma anche di tutti i distretti del sistema cardiovascolare, dove aumento dell'attivita' trombotica, alterata permeabilita', ed attivazione di processi infiammatori rappresentano fattori importanti nella patogenesi della lesione aterosclerotica.

La microalbuminuria e' da considerarsi un fattore di rischio cardiovascolare anche in pazienti non diabetici con ipertensione arteriosa, ed in soggetti sani. Nei pazienti con diabete (tipo 2) ed ipertensione arteriosa, il rischio cardiovascolare associato con la microalbuminuria e' ancora piu' alto che nei pazienti portatori di una sola delle due condizioni. E' stato recentemente calcolato che nei pazienti diabetici con ipertensione arteriosa il rischio di mortalita' cardiovascolare associato con microalbuminuria e' 2-8 volte piu' alto di quanto sia in pazienti simili senza microalbuminuria.

A livello molecolare l'insulto emodinamico si combina con le alterazioni metaboliche caratteristiche del diabete e causa in vari tessuti un aumento di espressione di varie citochine e fattori di crescita che contribuiscono alla disgregamento della parete vasale con produzione di matrice extracellulare e sclerosi.

Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato evidenze sperimentali che suggeriscono (a livello glomerulare) una interazione tra perturbazioni di tipo metabolico ed emodinamico tramite modulazione dell'espressione del trasportatore di glucosio GLUT-1.

In conclusione, la microalbuminuria e' un importante fattore di rischio per morbidity cardiovascolare e mortalita' in tutte le popolazioni. La presenza di microalbuminuria in un qualsiasi gruppo di pazienti deve essere considerata con attenzione e trattata con determinazione.

## **AICD: COSTI E BENEFICI**

**ANTONIO CURNIS, LUCA BONTEMPI, TANIA BORDONALI, TOMMASO BIGNOTTI, MARCO RACHELI, ELIA DE MARIA, LIDIA MOIZA CULOT, GIOSUÈ MASCIOLI, LIVIO DEI CAS.**

**(Laboratorio di Elettrofisiologia e Cardioritmo, Divisione e Cattedra di Cardiologia, Spedali Civili ed Università degli Studi di Brescia).**

L'utilizzo dell'ICD nei pazienti a rischio di morte improvvisa è una scelta terapeutica in continuo aumento. Non solo l'ICD è in grado di ridurre significativamente la morte improvvisa nei pazienti che già hanno avuto un'aritmia ventricolare fatale o "near – fatal" (1-3), ma la sua utilità è evidente anche in prevenzione primaria, in pazienti con una FE  $\leq$  30%, con o senza tachicardie ventricolari non sostenute all'ECG dinamico sec. Holter, indipendentemente dall'eziologia della disfunzione ventricolare (4-5).

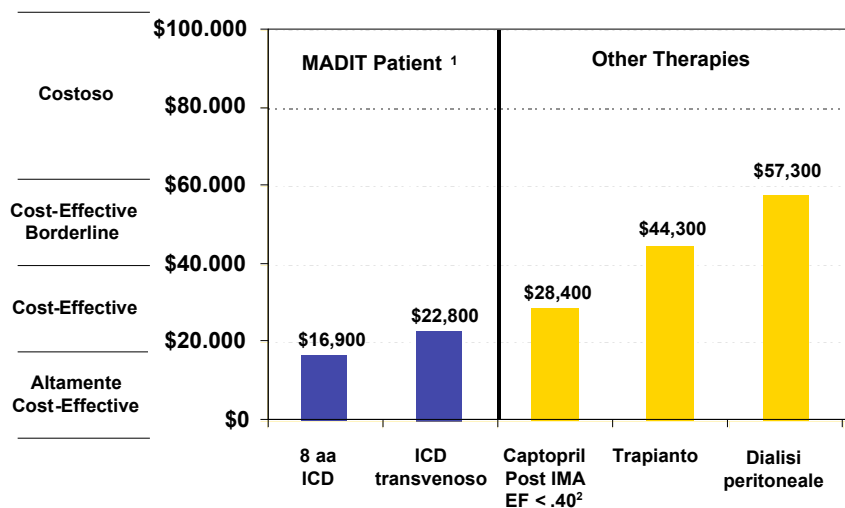
La pubblicazione dei risultati dello studio MADIT II (4) hanno sollevato questioni di economia sociale non indifferenti poiché, specie in paesi come il nostro in cui i tassi di impianto per milione di abitanti sono nettamente inferiori a quelli degli Stati Uniti, l'incremento atteso del tasso di impianto era notevole. In uno studio del 2003 (6) è stato infatti calcolato che attualmente nel Nord America sono 3 milioni i pazienti che già corrispondono ai criteri MADIT II e che a questi andrebbero aggiunti circa 400000 nuovi casi all'anno.

Il problema della cost-efficacy è un problema di notevole interesse per la medicina moderna, specialmente nel nostro Paese, in cui le risorse sono cronicamente limitate. Benché esistano diversi metodi per valutare la cost – efficacy di un trattamento, quello

più accettato è attualmente il costo sostenuto per un anno di vita salvata. In un lavoro concernente la cost – efficacy del trattamento ipolipemizzante con statine (7), è stato stabilito che, sino ad un costo di 60000\$ per anno di vita salvato, un trattamento può essere definito cost-effective.

Anche se i dati sono – e non potrebbero non esserlo- contrastanti, l’impianto di ICD pare rientrare in questi parametri. Nel 1996, Saksena ed al. (8) hanno calcolato che l’impianto di un ICD in un paziente che abbia già avuto TV maligne costa circa 15000\$ per anno di vita salvata, e che quindi sia altamente cost – effective. Analogamente, gli investigatori dello studio MADIT (9) hanno calcolato che l’impianto di un ICD in prevenzione primaria nei loro pazienti costa circa 23000\$ e – dopo un follow-up di 8 anni – questo costo si riduce addirittura a 17000\$. (fig. 1)

**Fig. 1. Cost – efficacy di vari trattamenti**



Non mancano tuttavia, per completezza di informazione, anche dati meno favorevoli.

In una revisione di 7 studi pubblicata nel 2000, Stanton e Bell (10) hanno riportato che la differenza in termini di spesa tra ICD e farmaci per anno di vita salvata variava da -13975US\$ a 114917US\$, con differenze legate a metodologie di calcolo, modelli di ICD impiantati e durata del follow-up. Gli Autori concludevano comunque che il pareggio economico, considerando tutti gli studi, poteva comunque essere raggiunto in un periodo variabile tra l'anno ed i 3 anni.

Nel 2002, Spath e O'Brien (11) hanno dimostrato, dopo un'analisi di 9 studi randomizzati, che il costo per anno di vita salvato dell'ICD era variabile tra i 44000 ed i 144000 US\$, e che i pazienti nei quali il rischio di morte improvvisa era più elevato (ovverosia i pazienti MADIT II e SCD-HeFT) erano anche quelli con il miglior rapporto costo – beneficio.

Nell'ultimo studio citato, ovverosia lo SCD-HeFT (5), anche se i criteri di inclusione erano estremamente allargati, l'utilizzo dell'ICD si è dimostrato cost-effective, indipendentemente da qualsiasi sottogruppo di pazienti si volesse considerare, e ciò è fondamentalmente dovuto all'assoluta inefficacia del farmaco antiaritmico (amiodarone) in questo gruppo di pazienti.

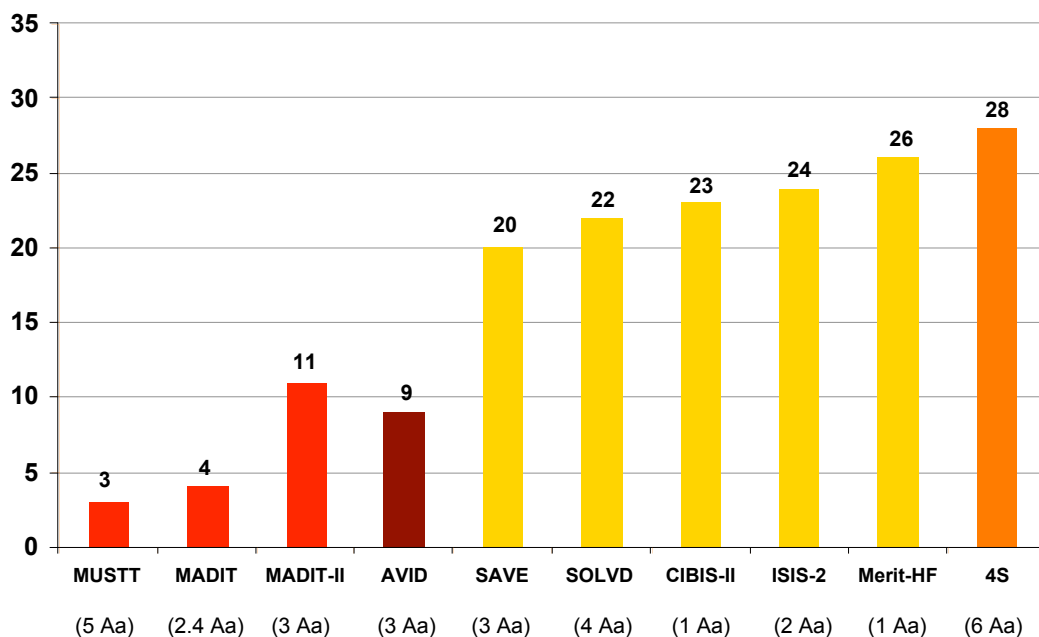
Quello che è quantomeno curioso quando si parla di costo-efficacia degli ICDs, anche calcolando per questo trattamento una costo-efficacia border-line, cioè di 60000\$ per anno di vita salvata, questo sarebbe comunque in linea con trattamenti che sono universalmente accettati e non discussi nella comunità medica; l'utilizzo di captopril nel post-IMA in pazienti con  $FE \leq 40\%$  costa infatti 29000\$ per anno di vita salvata, il

trapianto cardiaco addirittura 44000\$ per anno di vita salvata e la dialisi peritoneale 57000\$ per anno di vita salvata.(fig.1)

Negli studi di costo-efficacia viene inoltre spesso assunto come altro parametro significativo l'NNT: number need to treat. Tale parametro indica il numero di pazienti che deve essere trattato affinché possa essere salvata una vita. Ebbene, anche l'NNT è assolutamente favorevole all'utilizzo dell'ICD: infatti il 1° studio MADIT ha un NNT di 4 pazienti, il MUSST di 3.2 pazienti, il MADIT II di 11 pazienti e l'AVID di 9 pazienti. A confronto, lo studio 4S ha un NNT di 28 pazienti, il SOLVD di 20 ed il MERIT-HF di 26. (fig.2)

**Fig. 2. NNT di vari trattamenti**

## Number Needed to Treat per salvare una vita



$$NNT_{x \text{ anni}} = 100 / (\%Mortalità \text{ Gruppo Controllo} - \%Mortalità \text{ Gruppo Trattamento})$$

Eppure, statine, ACE-inibitori e  $\beta$ -bloccanti sono correntemente utilizzati nella pratica clinica, mentre l'utilizzo dell'ICD è tuttora discusso.

D'altro canto, il problema ed il dibattito, non ancora conclusi, sull'accettazione delle linee guida stabilite dagli studi MADIT II e SCD-HeFC per le loro pesanti implicazioni sul budget sanitario degli stati non sembra essere in realtà un problema poi così rilevante, se si considera che negli Stati Uniti, che hanno tassi di impianto di circa 30 volte quelli italiani, la spesa totale per gli ICD rappresenta solo lo 0.17% della spesa sanitaria totale.

E' nostra opinione personale infine, che è corretto che il medico presti attenzione al problema economico della spesa sanitaria, ma che questa non debba essere la regola che ordina e dirige le nostre scelte mediche, che devono essere squisitamente legate al problema MEDICO del paziente. Intendiamo dire con ciò che, una volta che l'indicazione al trattamento sia chiara ed appropriata, non sia compito della classe medica il valutare dove e come reperire i fondi necessari per la somministrazione di un trattamento di comprovata efficacia.

In conclusione, l'impianto di ICD per la prevenzione, sia primaria che secondaria, della morte improvvisa è – allo stato delle cose – l'unico intervento di verificata efficacia. Il problema legato all'elevato costo iniziale del device, è sicuramente superato sia dal costo per anno di vita salvata che dal numero di pazienti che devono essere trattati per poter salvare una vita, soprattutto se il follow – up viene protratto per un periodo di tempo sufficientemente lungo, tanto che – per follow-up lunghi – l'impianto di ICD è sicuramente cost – effective.

Compito del medico deve essere, negli anni a venire, quello di stratificare sempre più attentamente i pazienti candidati all'impianto di ICD, così da poter maggiormente ridurre l'NNT, diminuendo così ulteriormente il costo di questo trattamento.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. *The Antyarrhythmic Versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antyarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near – fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med 1997; 337: 1576 – 1583.*
2. *Connolly SJ, Gent M, Roberts RS et al. Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): A randomized trial of the implantable defibrillator against amiodarone. Am J Cardiol 1993; 72: 103F – 108F.*
3. *Kuch KH, Cappato R, Siebels J et al. Randomized comparison of antyarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest. Circulation 2000; 102: 748 – 754.*
4. *Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 2002; 346: 877 – 883.*
5. *Bardy GH, Kerry LL, Mark DB et al. Amiodarone or an Implantable – Cardioverter Defibrillator for Congestive Heart Failure. N Engl J Med 2005; 352: 225 – 237.*



6. *Essebag V, Eisenberg MJ. Expanding indications for defibrillators after myocardial infarction: risk stratification and cost – effectiveness. Card Electrophysiol Rev 2003; 7: 43 – 48.*
7. *Goldman L, Gordon DJ, Rifkind BM et al. Cost and health implication of cholesterol lowering. Circulation 1992; 85: 1939 – 1941.*
8. *Saksena S, Nickelson DE, Morgan A. The quiet revolution in managed care and medical practice. Pacing Clinical Electrophysiol 1996; 19: 1513 – 1515.*
9. *Mushlin AI, Zwanziger J, Gajary E, Andrews M, Marron R. Approach to cost-effectiveness assessment in the MADIT trial. Am J Cardiol 1997; 80(5B): 33F – 41F.*
10. *Stanton MS, Bell GK. Economic outcomes of implantable cardioverter – defibrillator. Circulation 2000; 101: 1067 – 1074.*
11. *Spath MA; O'Brien BJ. Cost effectiveness of implantable cardioverter defibrillator therapy versus drug therapy for patients at high risk of sudden death. Pharmacoeconomics 2002; 20(11): 727 – 738.*

## **LA DEFIBRILLAZIONE NEL TERRITORIO:**

### **I RISULTATI NELLA REALTA' BRESCIANA**

**GIOSUÈ MASCIOLI, ANTONIO CURNIS, RICCARDO CAPPATO\*, TANIA BORDONALI, LUCA BONTEMPI, PAOLO MARZOLLO\*\*, MARCO RACHELI, MANUEL CERINI, LIVIO DEI CAS**

**(Laboratorio di Elettrofisiologia e Cardiostimolazione, Divisione e Cattedra di Cardiologia, Spedali Civili ed Università degli Studi di Brescia; \* Laboratorio di Elettrofisiologia, Ospedale Clinicizzato San Donato, Melegnano (MI); \*\* Centrale Operativa 118, Spedali Civili di Brescia).**

L'arresto cardiaco extra-ospedaliero costituisce un rilevante problema per la salute pubblica. Negli Stati Uniti avvengono circa mezzo milioni di morti cardiache improvvise all'anno ed il 47% di queste avvengono fuori dall'ambiente ospedaliero (1). La maggior parte delle comunità riporta un tasso di sopravvivenza a tale evento che non supera il 5%, e tale quota non sembra essere stata aumentata in modo significativo dall'utilizzo di trattamenti avanzati e di nuove tecnologie (2). La cosiddetta "catena della sopravvivenza", promossa dall'American Heart Association (3) per ottimizzare la risposta della comunità all'arresto cardiaco extra – ospedaliero, trova nei primi 3 anelli della catena le fasi più importanti per migliorare la sopravvivenza dei pazienti colpiti da questo evento: rapido arrivo dei mezzi di soccorso, inizio rapido delle manovre di rianimazione cardiopolmonare (CPR) e defibrillazione precoce sono i tre momenti cruciali che possono fare la differenza tra vita e morte per questi pazienti.

Il quarto anello della catena, ovverosia la rapida intubazione endotracheale e la somministrazione endovenosa di farmaci, non sembra invece avere un effetto significativo sulla sopravvivenza (4).

L'istituzione di un numero unico per le emergenze sanitarie e la sempre maggior diffusione delle associazioni pubbliche di primo soccorso hanno sicuramente dato una risposta utile ai primi due anelli della catena, ma la defibrillazione precoce è sempre stata – almeno nel nostro Paese – l'anello debole di questa catena, per il fatto che la defibrillazione è sempre stata considerata una manovra ad esclusivo appannaggio della classe medica, motivo per il quale la sua diffusione sul territorio è sempre stata molto minore di quanto sarebbe stato necessario ed auspicabile.

Tuttavia che la diffusione della defibrillazione precoce anche attraverso first responders laici fosse in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza di pazienti colpiti da arresto cardiaco extra – ospedaliero non è storia recentissima. Lo studio Seattle ha dimostrato già da qualche tempo quanto efficace sia questo tipo di intervento, ma anche più recentemente diversi trials, anche randomizzati, hanno confermato l'utilità di progetti di defibrillazione precoce sul territorio da parte di soggetti non medici.

Nel più recente PAD Trial (Public Access Defibrillation Trial) (5), ad esempio, la randomizzazione della copertura di ambiti territoriali affidata a volontari istruiti nelle manovre di CPR o a volontari esperti in CPR e defibrillazione precoce ha dimostrato che i secondi ottengono risultati significativamente migliori nella riduzione della mortalità da arresto cardiaco extra – ospedaliero. Infatti, nel gruppo CPR + defibrillazione sono stati dimessi vivi dall'ospedale 30 pazienti sui 128 soccorsi per arresto cardiaco, contro i 15 su 107 nel gruppo istruito a sole CPR (23.4% vs. 14%,  $p = 0.03$ ). Questi risultati non fanno altro che confermare quelli di altri studi, tutti concordi

nel dimostrare che la diffusione dei defibrillatori semiautomatici (DAE) sul territorio, in modo tale da consentire una rapida defibrillazione, è in grado di migliorare la sopravvivenza dei pazienti colpiti da questo drammatico evento.

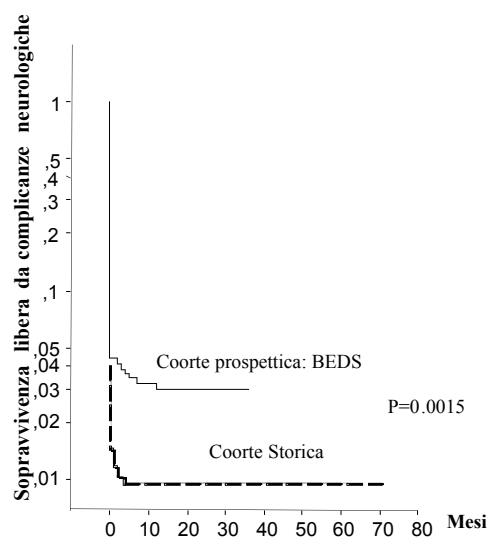
In un recente studio norvegese<sup>(6)</sup> è stato inoltre osservato che ciò si ottiene attraverso costi non elevati per la società, e comunque comparabili con i costi sostenuti per altre terapie ormai universalmente accettate. In questo studio infatti è stato calcolato che il costo di questo tipo di interventi si aggira sui 6500 € per anno di vita guadagnato e di circa 40500 € per ogni paziente dimesso vivo dall'ospedale (quindi al limite della cost – efficacy).

Da queste premesse è partito lo studio BEDS, Brescia Early Defibrillation Study, uno studio prospettico di efficacia di un progetto di defibrillazione precoce su larga scala geografica, che ha coinvolto, per la prima volta in Italia, un'intera provincia. Nel periodo precedente l'inizio del BEDS la possibilità di defibrillazione era affidata all'utilizzo di defibrillatori manuali localizzati nei pronto soccorso dei dieci ospedali cittadini e dei due posizionati su ambulanze medicali. Nel periodo dello studio invece il soccorso a vittime di arresto cardiaco è stato effettuato da volontari istruiti e certificati per l'utilizzo di un DAE. Prima dell'inizio dello studio vero e proprio sono stati istruiti e certificati circa 3600 volontari laici.

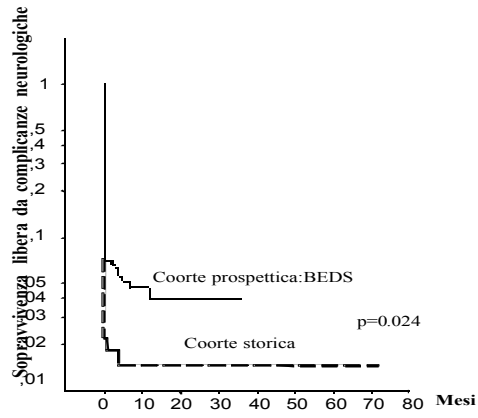
Lo studio ha confrontato i risultati in termini di sopravvivenza libera da esiti neurologici permanenti ad un anno dal ricovero ospedaliero di due gruppi di pazienti: la coorte storica, che comprendeva 692 pazienti soccorsi per arresto cardiaco extra – ospedaliero tra il Giugno 1997 ed il Maggio 1999, e la coorte prospettica, che ha arruolato 1164 pazienti tra il Luglio 2000 e l'Agosto 2003.

Il progetto di defibrillazione precoce ha consentito di aumentare la sopravvivenza ad un anno libera da complicanze neurologiche dallo 0.9% della coorte storica al 3.0% della coorte prospettica (p=0.0015) (Figg. 1-3).

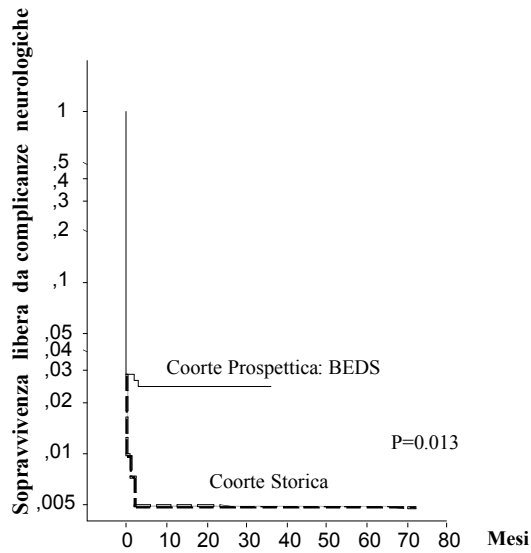
**Figura 1** : Probabilità di sopravvivenza libera da complicanze neurologiche ad un anno di follow up nella popolazione dello studio ( log-rank test)



**Figura 2:** Probabilità di sopravvivenza libera da complicanze neurologiche ad un anno di follow up nella popolazione della città di Brescia (log-rank test)



**Figura 3:** Probabilità di sopravvivenza libera da complicanze neurologiche ad un anno di follow up nella popolazione della provincia di Brescia (log-rank test)



I risultati migliori in termini di miglioramento percentuale sono stati ottenuti nel tessuto extra – urbano, dove la situazione di partenza era ancora più drammatica (provincia da 0.5% pre - BEDS a 2.5%, città da 1.4% pre - BEDS a 4%).

Un approssimativo conto dei costi da sostenere per salvare una vita dimostra che – nel nostro studio – il salvataggio di una vita costa circa 30000 € (se si calcola che viene salvata una vita ogni 6,7 AED distribuiti), quindi meno di quanto calcolato nello studio norvegese e ben dentro i limiti accettati per ritenere un intervento cost – effective (tra 20000 e 40000 \$).

Anche grazie allo studio BEDS, la regione Lombardia ha emanato delle linee guida in tema di defibrillazione precoce territoriale che stabiliscono i criteri da soddisfare perché un progetto di PAD possa essere riconosciuto ed accreditato dalla Regione stessa.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH, Mensah GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104: 2158 – 2163.
2. Eisenberger MS, Horwood BT, Cummins RO, Reynolds-Haertle R, Hearner TR. Cardiac arrest and resuscitation: a tale of 29 cities. *Ann Emerg Med* 1990; 19: 179 – 186.
3. Cummins RO, Ornato JP, Thies WH, Pepe PE. Improving survival from sudden cardiac arrest: the “chain of survival” concept. *Circulation* 1991; 83: 1832 – 1847.

4. *Pepe PE, Abramson NS, Brown CG. ACLS – does it really work ? Ann Emerg Med 1994; 23: 1037 – 1041.*
5. *Hallstrom AP, Ornato JP, Weisfeldt M et al. Public – access defibrillation and survival after out – of – hospital cardiac arrest. N Engl J Med 2004; 351: 637 – 646.*
6. *Naess AC, Steen PA. Long term survival and costs per life year gained after out – of – hospital cardiac arrest. Resuscitation 2004; 60: 57 – 64.*



## **RESINCRONIZZAZIONE VENTRICOLARE: REALTÀ E PROSPETTIVE**

**M. SANTOMAURO, N. MONTEFORTE, E. FEBBRARO, C. LIGUORI, A. COSTANZO, M. CHIARIELLO**

Nonostante le terapia farmacologica abbia notevolmente migliorato la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti con scompenso cardiaco, la mortalità di questa patologia rimane ancora molto alta: in particolare la morte avviene per aritmie fatali o per la progressione irreversibile dello scompenso (1). Le terapie non farmacologiche, prevalentemente chirurgiche ed elettriche, sono sempre più utilizzate per interferire positivamente su queste due componenti. Due presidi elettrici hanno dimostrato la loro efficacia negli ultimi anni:

1) Il Cardiovertitore-Defibrillatore Impiantabile (meglio noto come ICD) ha ridotto di oltre il 50% il rischio di morte improvvisa nei pazienti con scompenso cardiaco, indipendentemente dal rischio documentabile di instabilità elettrica, incidendo positivamente sulla sopravvivenza di questi pazienti (2); non ha migliorato però la qualità della vita (3).

2) La terapia elettrica di resincronizzazione ventricolare (meglio nota come Stimolazione atrio-sincronizzata Biventricolare) ha invece ridotto la mortalità per progressione dello scompenso, senza incidere però sulla morte improvvisa (4); ha così mostrato solo una tendenza al miglioramento della sopravvivenza generale, associata però ad un miglioramento della qualità della vita (5,6).

Il Trial multicentrico nordamericano MIRACLE ICD (7) si è posto lo scopo di valutare la sicurezza e soprattutto l'efficacia della Stimolazione Biventricolare associata all'ICD nei pazienti che necessitavano di entrambi i presidi. L'importanza di questo trial è la conferma ulteriore che la stimolazione biventricolare migliora la qualità di vita nei pazienti con scompenso cardiaco e desincronizzazione elettrica ventricolare ( $QRS > 130$  msec): questo anche in una popolazione con pericolose tachiaritmie ventricolari che necessitano dell'ICD. Un altro punto positivo ed importante

del trial è la dimostrazione che non vi è interferenza negativa tra funzionamento dell'ICD e stimolazione biventricolare.

Un ultimo studio denominato COMPANION (8) (Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Chronic Heart Failure - Confronto tra terapia medica, stimolazione e defibrillazione nell'insufficienza cardiaca cronica), è il primo a valutare se i dispositivi per la terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) riducono mortalità e ricoveri nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata. I risultati dimostrano che i dispositivi CRT, che vengono impiantati in maniera molto simile a quella dei pacemaker tradizionali, in associazione a una terapia farmacologica ottimale, migliorano in maniera significativa la qualità e l'aspettativa di vita dei pazienti. I risultati dello studio COMPANION indicano che un gruppo rilevante di pazienti con insufficienza cardiaca avanzata riceve benefici significativi dalla terapia CRT. Questa terapia permette a pazienti molto ammalati e compromessi non solo di sentirsi meglio e quindi di essere più attivi, dato già conosciuto precedentemente, ma anche di evitare ricoveri ospedalieri e vivere di più. I risultati della sperimentazione COMPANION sono quindi importantissimi perché dimostrano per la prima volta un miglioramento significativo per il paziente, ottenuto grazie alla CRT in aggiunta alla terapia farmacologia ottimale.

L'effetto della terapia di resincronizzazione viene valutato attraverso la metodica ecocardiografica che ci permette di valutare la presenza di asincronia inter ed intra-ventricolare. Un lavoro recente (9) ha evidenziato come determinati indici (indice di Yu), che utilizzano il livello di asincronia per le varie pareti cardiache, ci diano una stima attendibile del rimodellamento dopo la resincronizzazione. Un ulteriore metodo di valutazione della asincronia è rappresentato dalla angiocardioscintigrafia all'equilibrio con analisi di Fourier, la quale utilizza parametri quale l'angolo di fase ( $\sigma$ ), dimostrato essere un significativo indice di asincronia, soprattutto quando la valutazione ecocardiografica risulta inefficace a causa della scadente qualità della finestra (10).

Nella valutazione dei pazienti che necessitano di una terapia di resincronizzazione, è importante valutare un sottogruppo di pazienti con fibrillazione atriale. In un lavoro recente si è visto come il ripristino del ritmo sinusale aggiunga notevoli benefici alla terapia di resincronizzazione (11).

E' quindi molto importante migliorare la selezione del candidato alla resincronizzazione, valutando la reale efficacia della sincronizzazione. Un ulteriore punto di miglioramento è rappresentato dalle tecniche di impianto, dove risulta molto importante individuare il sito di stimolazione per permettere una corretta sincronizzazione ed inoltre molta attenzione deve essere fatta per evitare la dislocazione dei cateteri.

In conclusione è evidente che la terapia resincronizzante migliora la qualità di vita nei pazienti con scompenso cardiaco moderato- severo e ritardo di conduzione ventricolare. Studi di confronto tra ICD + CRT e CRT da sola, sembrano evidenziare un vantaggio dell'ICD per ciò che concerne la riduzione di mortalità (12).

Dati recenti sembrano mostrare una possibile riduzione della mortalità anche con la sola terapia di resincronizzazione. Sono quindi necessari nuovi studi che possano chiarire con certezza il reale impatto della CRT sulla mortalità.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL andomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999; 353:2001-2007.*
2. *Ezekowitz JA, Ammstrong PW, McAlister FA. Implantable cardioverter defibrillators in primari and secondary prevention: a systematic review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2003; 138:445-452.*
3. *Schron EB, Exner DV, Yao Q, et al. Qualità of life in the antiarrhythmics versus implantable defibrillators trial: impact of therapy and influence of adverse symptoms and defibrillator shocks. Circulation 2002; 105:589-594.*
4. *Bradley DJ, Bradley EA, Baughman KI, et al. Cardiac reynchronitation and death from progressive heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. JAMA 2003; 289:730-740.*
5. *Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med 2002; 346:1845-1853. Caveau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med 2001; 344:873-880.*

6. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. The MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289:2685-2694.
7. Bradley DJ. Combining resynchronization and defibrillation therapies for heart failure (editorial). *JAMA* 2003; 289:2719-2721.
8. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer JP, et al. Cardiac resynchronization therapy reduces hospitalization and cardiac resynchronization therapy and an implantable defibrillator reduces mortality in chronic heart failure: results of the COMPANION trial. Paper presented at American College of Cardiology 52nd Annual Scientific Session. March 30 - April 2 2003, Chicago, USA.
9. Yu CM, Zhang Q, Fung JWH, et al. A Novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *JACC* 2005; 45:677-684.
10. Santomauro M, Pace L, Duilio C et al. Left ventricular pacing in patients with heart failure: evaluation study with Fourier analysis of radionuclide ventriculography. *Ital Heart J.* 2004; 5(12):906-11.
11. Melenovsky V, Hay I, Fetis BJ et al. Functional impact of rate irregularity in patients with heart failure and atrial fibrillation receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2005 ;26(7):705-11.
12. Califf RM, DeMets DL. Principles from clinical trials relevant to clinical practice: part I and II. *Circulation* 2002; 106:1015-1021 and 1172-1175.

**LA SELEZIONE E IL FOLLOW UP DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RESINCRONIZZAZIONE VENTRICOLARE.**

**CHIARI E., CULOT L.M., PROCOPIO R., NARDI M., FIORINA C., DEI CAS L.**

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT ) è stata approvata dalla Food and Drug Administration nel 2001 e secondo le linee guida ACC/AHA/NASPE (1) rappresenta una indicazione di Classe II A con i seguenti criteri di inclusione:

- Insufficienza cardiaca severa nonostante terapia medica ottimizzata (Classe NYHA III - IV )
- Ridotta frazione di eiezione (LVEF < 35% )
- QRS > 130 msec con aspetto di BBSn all'ECG di superficie.

Heart Failure Management	Electrocardiography	Echocardiography
<ul style="list-style-type: none"> <li>_ NYHA Class III/IV</li> <li>_ Optimal meds</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ QRS _ 130 ms</li> <li>_ Normal sinus</li> <li>_ With or without ICD indication</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ LVEF <math>\leq</math> 35%</li> <li>_ LVEDD _ 60 mm</li> </ul>

Tabella 1

Esse si basano su una serie di studi che hanno dimostrato il beneficio della CRT sui sintomi, sulla tolleranza all' esercizio e sulla qualità di vita (PATH-CHF, MUSTIC, MIRACLE, COMPANION e CARE-HF, recentemente pubblicato ).( 2-6 )

I primi trials non erano disegnati per studiare gli effetti della CRT su mortalità e morbilità, tuttavia gli autori segnalavano nel follow up un tasso di mortalità a 24 mesi di circa il 25% (18% nel CARE-HF ) che, pur considerando l'assenza di un gruppo di controllo, era rilevante rispetto a quella attesa in una popolazione di pazienti simile.

L'obiettivo della meta-analisi di Bradley ( 7 ) è stato appunto quello di valutare l'efficacia della CRT sulla mortalità. I dati analizzati riguardavano 1634 pazienti arruolati con un follow-up compreso tra 3 e 6 mesi. La CRT si dimostrava in grado di ridurre la mortalità dovuta a progressione dello scompenso cardiaco del 51% e il numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 29%.

Dall'approvazione commerciale della CRT e dell'associazione CRT-ICD sono stati impiantati più di 50.000 devices, con un numero di circa 3.000 impianti al mese negli Stati Uniti ( 8 ). Tuttavia, come evidenziato nei vari studi, circa il 33% dei pazienti non è andato incontro a miglioramento clinico ( non responders ) e, dall'altro lato, il 30% dei pazienti assegnati al braccio di controllo è andato incontro a miglioramento clinico, facendo supporre un importante effetto placebo ( 9-10 ).

E' pertanto necessaria una appropriata selezione dei pazienti da sottoporre a terapia resincronizzante.

### **SELEZIONE DEI PAZIENTI. LA CLASSE NYHA.**

La tabella 1 rappresenta i criteri utilizzati nei principali trials. In tutti sono stati arruolati pazienti in III-IV Classe NYHA. E' tuttavia noto che i pazienti in IV Classe instabile, ossia che necessitano di supporto inotropo ev. costante al tempo dell' impianto, hanno una mortalità a 1 anno del 70%.

Nel Miracle ICD II ( 11 ), invece, sono stati arruolati pazienti in II Cl. NYHA, ma nè l'end point primario ( peak VO<sub>2</sub> ), nè altri secondari ( 6MWT, QoL score, durata dell'esercizio cardio-polmonare ) sono stati raggiunti, anche se vi è una tendenza, da parte della resincronizzazione, al rimodellamento inverso e all'aumento della frazione di eiezione ventricolare sinistra. A tale scopo è stato intrapreso un nuovo trial che coinvolge 110 centri in US, Canada ed Europa ( REVERSE ), col proposito di dimostrare che la riduzione della volumetria cardiaca e l' aumento della frazione di eiezione, come dimostrato nei precedenti studi pubblicati, portano a un aumento della sopravvivenza.

### **SELEZIONE DEI PAZIENTI. BBSn**

La durata del QRS, ossia un parametro elettrico, è stata impiegata come parametro di asincronia ventricolare sinistra, sulla base del concetto che il ritardo di conduzione intraventricolare genera contrazione incoordinata con un ulteriore peggioramento della funzione sistolica ( 12 ).

Infatti la presenza di BBSn determina:

- attivazione precoce della parete settale, associata a uno stretch della parete laterale. A questo movimento segue la contrazione ritardata della parete laterale con uno stress più elevato e uno stretching della parete settale attivata precocemente. Ne consegue il peggioramento della performance sistolica e diastolica, con richiesta di maggior consumo energetico, quindi:

- \_ Stroke volume
- \_ Stress telesistolico
- \_ Volume telediastolico
- \_ Rigurgito mitralico per il mancato coordinamento dei muscoli papillari
- modificazione del profilo di riempimento ventricolare con \_ IVRT, \_ del tempo di riempimento ( DFT )

E' noto che la presenza di BBSn è associata a un aumentato rischio di morte improvvisa e di mortalità totale nei pazienti con insufficienza cardiaca (13) e che la durata del QRS > 150 msec identifica la presenza di asincronia meccanica nel 70% dei casi ( 14 ).

E' altrettanto vero, però, che fino al 50% dei pazienti con QRS <120 msec ( 15 ) presenta asincronia meccanica, che pazienti con QRS > 120 msec presentano vari gradi di asincronia e che una minor percentuale di pazienti con QRS > 150 msec non presenta asincronia.

Inoltre la correlazione tra asincronia interventricolare e intraventricolare è scarsa.

E' stata quindi posta in discussione l' accuratezza diagnostica della durata del QRS come parametro primario di selezione dei pazienti. Sono state proposte nuove tecniche di imaging per selezionare i potenziali responders alla terapia resincronizzante.

L' ecocardiogramma ha il vantaggio di essere largamente utilizzabile, di avere un costo limitato, ripetibile nel follow-up.

## **IL RUOLO DELL'ECOCARDIOGRAFIA**

Prima di prendere in esame i vari approcci ecocardiografici utilizzati, definiamo brevemente i vari tipi di asincronia ( 16 ).

1) Dissincronia atrio-ventricolare ( A-V ): l'alterata conduzione nel nodo A-V porta a:

- ritardo di contrazione tra atrio e ventricolo
- insufficienza mitralica telediastolica
- riduzione del DFT ( diastolic filling time )

2) Dissincronia interventricolare



La contrazione ventricolare destra avviene molto prima di quella sinistra, ancora durante la telediastole sinistra. La pressione più alta a livello del ventricolo destro sposta il setto interventricolare verso sinistra, provocando il classico movimento paradossale ( 17 ).

### 3) Dissincronia intraventricolare

Una contrazione ventricolare coordinata dipende da una normale attivazione elettrica. Secondo la distribuzione anatomica dei fascicoli della branca sinistra, il ritardo maggiore potrebbe essere localizzato a livello della parete inferiore se è coinvolto il fascicolo inferiore, o a livello della parete laterale se è coinvolto il fascicolo superiore ( 18 ).

Il risultato è che quando una porzione di ventricolo sinistro è attivata precocemente, genera regioni di precoce e tardiva attivazione: la contrazione precoce avviene a pressione troppo bassa e non genera eiezione. La contrazione tardiva provoca uno stress paradossale dei segmenti contratti precocemente ( 19 ).

Attualmente non è chiaro quale delle asincronie contribuisca in misura maggiore a determinare la severità dell'insufficienza cardiaca. E' chiaro però che la presenza di entrambe e la loro somma potrebbe predire con maggiore accuratezza il reverse remodeling dopo terapia resincronizzante ( 20 ).

#### **Come valutare l'asincronia A-V:**

con l'ecocardiogramma convenzionale, valutando la durata del flusso mitralico e la presenza di rigurgito mitralico telediastolico. Non vi sono criteri specifici in letteratura.

#### **Come valutare la asincronia interventricolare :**

Il parametro utilizzato è il ritardo meccanico interventricolare, calcolato come la differenza tra il tempo pre-eiettivo aortico (dall'inizio della Q all' inizio dell'eiezione aortica ) e il tempo pre-eiettivo polmonare ( dalla Q all' inizio della eiezione polmonare ) valutati con metodica PW Doppler nel tratto di efflusso dei rispettivi ventricoli :  $LVEP - RVEP > 40 \text{ msec}$  ( 21-22 ).

Il campionamento è effettuato in battiti separati, quindi sarebbe opportuno fare una media di più misurazioni. Inoltre i tempi eiettivi destro e sinistro sono influenzati da vari fattori ( ipertensione polmonare e disfunzione ventricolare destra potrebbero mascherare un ritardo sinistro) e l' utilità predittiva del ritardo interventricolare è stata recentemente messa in discussione.

Come valutare l'asincronia intraventricolare :

Può essere misurata con vari metodi.

1)-M-Mode: calcolato in asse corto a livello dei muscoli papillari il ritardo tra lo spostamento massimo sistolico del setto interventricolare e quello della parete posteriore (SPWMD > 130 msec ) predirebbe la risposta alla CRT con una sensibilità del 92%, una specificità del 78% e una accuratezza diagnostica dell'85% ( 23-24 ).

Tale parametro, proposto da Pitzalis e coll. ha il vantaggio di essere di facile applicazione, ma il limite di esplorare solo 2 segmenti del ventricolo sn.

2)-M-Mode + PW doppler: la sovrapposizione tra la contrazione della parete laterale ( M-Mode ) e inizio del riempimento ventricolare sinistro ( PW Doppler ) indicativa di persistente contrazione tardiva della parete laterale dopo l' apertura della valvola mitrale, o, in alternativa, di una qualunque delle pareti ( CARE-HF ) ( 25 ).

3)- Il Doppler tissutale è la metodica che al momento attuale incontra il maggior consenso.

Il Tissue Doppler Imaging ( TDI ) permette di misurare il picco sistolico di velocità dei vari segmenti e i tempi in relazione alle fasi del ciclo cardiaco e al QRS.

La codifica colore e la possibilità di rielaborazione off-line delle acquisizioni permette inoltre di calcolare i tempi nell'ambito dello stesso battito cardiaco, superando così le limitazioni indotte dalla respirazione, dalle variazioni del carico etc.

Sono stati evidenziati vari parametri di asincronia, ma i più significativi sono:

- una differenza > di 100 msec nel time-to-peak tra ogni coppia di 12 segmenti

- la Deviazione Standard (SD) > 34 msec nel time-to-peak dei 12 segmenti ( 26-27 ).

Questo parametro, in particolare, avrebbe una sensibilità del 96 % e una specificità del 78 % nel predire il reverse remodeling dopo impianto del device biventricolare ( 28 ). Combinando questo dato col ritardo della parete laterale valutato solo visivamente, con metodica TSI (Tissue Synchronization Imaging ) la specificità aumenta all'87% ( 29 ).

Numerosi studi di piccole dimensioni sono stati pubblicati utilizzando altre tecniche come:

- 4) lo Strain Rate, che permette di determinare direttamente il grado di deformazione miocardica in sistole, espressa come percentuale di accorciamento e di allungamento delle fibre in relazione alla lunghezza originale ( 30 ).
- 5) Il Tissue Tracking ( TT ) che analizza con codifica colore la contrazione dei segmenti, focalizzando l'attenzione sulla contrazione longitudinale post-sistolica ( 31 ).
- 6) La quantificazione della cinetica regionale con Echo tridimensionale in real time

L'applicazione di queste ultime tre metodiche, tuttavia è ancora ristretta al campo della ricerca.

### **Il follow up dopo l'impianto.**

Nella maggior parte degli studi è stato dimostrato il miglioramento della frazione di eiezione e dei parametri ad essa correlati ( TVI aortico, indice di Tei ( MPI ) ( 32 ), Dp/Dt sistolico ) la riduzione dei diametri e dell'ESV index ( 27 ). Migliorano inoltre la frazione di filtrato glomerulare e il BNP-NT ( 6-33-34 ).

Ma già in acuto è dimostrabile l'efficacia della CRT, poiché immediatamente migliorano i parametri di funzione diastolica (Dec T, il profilo di flusso venoso polmonare, il DFT ) e si riduce l'entità del rigurgito mitralico.

Di conseguenza si riduce la PCWP, il grado di ipertensione polmonare, e migliora la funzione ventricolare destra.

Il beneficio a medio termine è altresì dimostrato sui parametri funzionali (Classe NYHA, 6 MWT, MLWHF-QoL score).

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, la resincronizzazione permette di ottimizzare ulteriormente il trattamento, poiché migliora la tolleranza al  $\beta$ -bloccante e riduce la necessità di assumere diuretico dell'ansa.

## CONCLUSIONI

Le attuali linee guida indicano la CRT con grado di raccomandazione di classe II e livello A, per i pazienti con le seguenti caratteristiche:

Classe NYHA III-IV, durata del QRS > 130 msec, FEVS<sub>n</sub> < 35%.

In questo momento non siamo ancora in grado di identificare a priori i soggetti non responders ( 30% secondo le varie casistiche ). Di importanza cruciale è il sito di stimolazione per migliorare la meccanica ventricolare ( 35 ).

Numerosi parametri ecocardiografici danno informazioni sulla dissincronia, ma non è certo ancora quale metodo fornisca le migliori informazioni per identificare i responders. Inoltre esistono varie forme di asincronia e tutte contribuiscono a peggiorare la funzione ventricolare già gravemente alterata. Pazienti con estesi territori fibrotici hanno aree di attività tardiva, ma non è certo che stimolare un tessuto fibrotico ( quindi non vitale ) porti a un miglioramento clinico e funzionale.

Per ora non vi sono dati che supportino un ulteriore allargamento delle indicazioni all'utilizzo della CRT, pur essendo stati pubblicati studi su piccole popolazioni e talora con

risultati contrastanti, in soggetti con fibrillazione atriale, o con indicazione convenzionale al pacing destro, o in pazienti in II Classe NYHA.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. GREGORATOS G.ABRAMS J, et al.: ACC/AHA/NASPE 2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines), *Circulation* 2002; 106:2145-2161
2. STELLBRINK C, BREITHARDT OA,FRANKE A, et al. On behalf of PATH- CHF Investigators: Impact of cardiac resynchronisation therapy using hemodynamically optimized pacing on left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure and ventricular conduction disturbances. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1957-1965.
3. CAZEAU S, LECLERQ C., LAVERGNE T., et al. FOR THE MULTISITE STIMULATION IN CARDIOMYOPATHIES ( MUSTIC ) STUDY INVESTIGATORS : Effects of multisite ventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N.Engl.J Med* 2001; 344: 873-880.
4. ABRAHAM W.T., FISHER WG., et al FOR THE MIRACLE STUDY GROUP: Cardiac resynchronisation in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2002; 346: 1845-1853
5. BRISTOW MR, SAXON LA, et al. FOR THE COMPARISON OF MEDICAL THERAPY, PACING AND DEFIBRILLATION IN HEART FAILURE (COMPANION ) INVESTIGATORS: Cardiac-Resynchronisation therapy with or without an Implantable Defibrillator in Advanced Chronic Heart Failure? *N Eng J Med* 2004 ; 350: 2140 2150.
6. CLELAND JOHN GF, et al. FOR THE CARDIAC RESYNCHRONISATION –HEART FAILURE (CARE-HF ) STUDY INVESTIGATORS. *N Eng J Med* 2005; 352.

7. BRADLEY DJ et al: *Cardiac Resynchronisation and death for progressive heart failure. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2003; 289: 730-740.*
8. LEON A.R. : *Cardiac Resynchronisation Therapy Devices: Patient management and follow-up strategies. Rev. Cardiovasc: Med 2003; 4 (suppl.2) :S 38-S 46.*
9. LECLERCQ C.,KASS D.A. :*Retiming the failing heart : Principles and current status of Cardiac Resynchronisation J Am Coll Cardiol 2002; 39: 194 -201.*
10. MEHRA MANDEEP R. Et al.: *Cardiac Resynchronisation therapy: Caveat Medicus ! J Am Coll Cardiol. 2004; 43: 1145- 8.*
11. MULTICENTER INSYNC ICD RANDOMIZED CLASS II CLINICAL EVALUATION ( MIRACLE ICD II ) . *The Effect of Cardiac Resynchronisation on disease Progression in Patients with mild Heart Failure and an indication for an ICD : Results of a Randomized double blind study ( Circulation 2004 ; 110: 2864 – 2868.*
12. KASS D. A. : *Ventricular Resynchronisation : Pathophysiology and Identification of responders Rev. Cardiovasc: Med. 2003; (suppl 2): S 3-S13.*
13. BALDASSERONI S, OPASICH C, et al.: *Left Bundle branch block is associated with increased 1 year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure : a report from the Italian network on congestive heart failure. Am Heart J. 2002; 143: 398-405.*
14. GHIO S. Et al: *Interventricular and Intraventricular Dyssynchrony are common in Heart Failure Patients regardless of QRS duration. Eur. Heart J (2004): 25, 571-578.*
15. BLAZEK G, et al. .*Conduction disturbances and left ventricular systolic asynchrony in dilated cardiomyopathy: evaluation of patients in congestive heart failure for resynchronisation therapy by Tissue Doppler Imaging. Eur. J Echocardiography 2001 ; 2: S 27.*
16. BAX J.J., ANSALONE G. Et. Al.: *Echocardiographic Evaluation of Cardiac Resynchronisation Therapy : Ready for Routine Clinical Use? J Am Coll Cardiol 2004 ;44: 1-9.*
17. GRINES CL et al. *Functional abnormalities in isolated left bundle brunch block: the effect of interventricular asynchrony. Circulation 1989 ; 79: 845-853.*

18. PRINZEN FW *et al.* Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol.* 1990 259:H 300-8.
19. PARK RC, LITTLE WC, *et al.* Effect of alteration of left ventricular activation sequence on the left ventricular end-systolic pressure-volume relation in closed chest dogs. *Clin. Res.* 1985; 57: 706-717.
20. PENICKA M., BARTUNEK J, *et al.* Improvement of Left Ventricular Function After Cardiac Resynchronisation Therapy is Predicted by Tissue Doppler Imaging Echocardiography. *Circulation* 2004; 109: 978-983.
21. PORCIANI MC, PUGLISI A *et al.* On behalf of the InSync Italian Registry Investigators. Echocardiographic evaluation of the effect of biventricular pacing: the InSync Italian Registry. *Eur Heart J Suppl* 2000; 2 Suppl J: J23-30.
22. ROULEAU F, *et al.* Echocardiographic assessment of the interventricular delay of activation and correlation to the QRS width in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2001; 24: 1500-6.
23. PITZALIS MV, IACOVIELLO M, *et al.* Cardiac resynchronization therapy tailored by echocardiographic evaluation of ventricular asynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1615-22.
24. PITZALIS MV, IACOVIELLO M, *et al.* Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J AM Coll Cardiol* 2005; 45: 65-69.
25. CLELAND JGF, TAVAZZI L. *et al* on BEHALF OF THE CARE –HF STUDY STEERING COMMITTEE AND INVESTIGATORS: THE CARE-HF study (CArdiac RESynchronisation in Heart Failure study) rationale, design, and endpoints. *Eur J Heart Failure* 2001; 3: 481-489.
26. YU CM, *et al.* Predictors of left ventricular reverse remodeling after cardiac resynchronization therapy for heart failure secondary to idiopathic dilated or ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91: 684-8.

27. YU CM, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105: 438-45.
28. YU CM, et al. Tissue Doppler imaging is superior to strain rate imaging and postsystolic shortening on the prediction of reverse remodeling in both ischemic and nonischemic heart failure after cardiac resynchronzation therapy. *Circulation* 2004; 110: 66-73.
29. YU CM, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 677-84.
30. BREITHARDT OA, et al. Cardiac resynchronization therapy can reverse abnormal myocardial strain distribution in patients with heart failure and left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 486-94.
31. S\_GAARD P, et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodelig during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 : 723-30.
32. SAXON LA, DE MARCO T, et al. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. *Circulation* 2002; 105: 1304-1310.
33. NOWAK B, STELLBRINK C, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on myocardial blood flow measured by Oxygen-15 water positron emission tomography in idiopathic dilated cardiomyopathy and left bundle branch block. *Am J Cardiol* 2004; 93: 496-99.
34. BREITHARDT OA, et al. Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 765-70.
35. ANSALONE G, et al. Biventricular pacing in heart failure: back to basic in the pathophysiology of left bundle branch block to reduce the number of nonresponders. *Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl): 55F-61F.





# CASI CLINICI

## **UN CASO DI SINDROME “TAKO-TSUBO-LIKE”**

**VIZZARDI E, NODARI S, GIUSTINIANI S, PULCINI E, MANERBA  
A, VACCARI A, MAFFEO D, FRATTINI S, METRA M, DEI CAS L.  
(Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Brescia)**

### **INTRODUZIONE**

La disfunzione ventricolare sinistra tipo “Tako-Tsubo-like” o transient left ventricular Apical Ballooning è una nuova sindrome che simula gli effetti e le caratteristiche di un infarto miocardico acuto (IMA).

Il “ballooning” transitorio dell’apice ventricolare sinistro può essere di certo considerato una rara forma di cardiomiopatia, le cui iniziali descrizioni e segnalazioni, sporadiche ed infrequenti, risalgono a pochi anni addietro (1-5).

Da un punto di vista epidemiologico, come già si è potuto apprezzare per la cardiomiopatia ipertrofica apicale, questa nuova patologia si sta caratterizzando per la massima incidenza nell’ambito della popolazione giapponese; a riprova di questo le descrizioni, in letteratura, le caratteristiche cliniche e fisiopatologiche di questa nuova disfunzione ventricolare sinistra sono state riportate per lo più da autori giapponesi.

Alcuni autori parlano infatti di “Tako-Tsubo syndrome”, per il fatto che nell’insieme tutte le alterazioni cinetiche acute che coinvolgono il ventricolo sinistro tendono a conferire a quest’ultimo una forma molto simile a quella di un cestello (Tako-Tsubo) impiegato in passato dai pescatori giapponesi per catturare il polpo.

Da un punto di vista clinico, la sintomatologia dolorosa in regione precordiale, in unione alle alterazioni elettrocardiografiche, in particolare sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni anteriori, si correlano angiograficamente ad un aneurisma

dell'apice ventricolare sinistro con buona contrattilità dei segmenti basali ed assenza di coronaropatia aterosclerotica dei rami epicardici.

In considerazione della sintomatologia e del quadro clinico, che richiamano evidentemente un IMA, il medico è portato a sottoporre il paziente ad un esame coronarografico in regime d'urgenza.

## **CASO CLINICO**

Una donna di 65 anni si reca in Pronto Soccorso (PS) in un ospedale periferico, per dolore toracico in regione retrosternale associato a dispnea intensa. Dall'anamnesi la paziente risulta ipertesa da circa 10 anni, affetta da dislipidemia ed obesità; non vi è familiarità per cardiopatia ischemica. Dall'anamnesi patologica remota emerge un pregresso intervento di cataratta bilaterale con distrofia della regione maculare.

Circa 30 giorni prima del ricovero la paziente riferisce un episodio influenzale con tosse, faringodinia e poliartralgia, trattato con terapia antibiotica; da circa una settimana senso di peso in regione retrosternale, che insorge durante sforzi di lieve entità, in associazione con dispnea.

Prima dell'insorgenza della suddetta sintomatologia la paziente riferisce un episodio di stress importante, in concomitanza di un'accesa ed intensa lite intrapresa con il marito.

La paziente si reca presso il PS dell'ospedale più vicino al proprio domicilio per il persistere del dolore toracico (circa 3 ore) e viene sottoposta ad esame elettrocardiografico che mette in evidenza un sopraslivellamento del tratto ST in sede anteriore, laterale ed inferiore. Tutti gli elementi clinico-strumentali propendono per una diagnosi di IMA antero-inferiore in atto. La paziente continua ad accusare dolore e il quadro si complica con la comparsa di dispnea, sudorazione profusa, marcata ipotensione arteriosa e quadro clinico di edema polmonare. Vista l'instabilità del quadro emodinamico complessivo, compatibile con quadro di shock, la paziente viene

sottoposta a trombolisi sistemica ed infusione di inotropi e Furosemide. In particolare vengono somministrate TNK a dose piena, Dobutamina, Dopamina, Acido acetilsalicilico, Eparina e Furosemide.

La paziente viene sottoposta ad esame ecocardiografico transtoracico con evidenza di semilunari aortiche fibrotiche, ventricolo sinistro nei limiti di norma, acinesia del setto interventricolare (SIV) anteriore, dell'apice e della parete laterale adiacente; frazione d'iezione (FE) 20%, insufficienza mitralica di grado moderato, ventricolo destro nei limiti di normalità; assenza di versamento pericardico e vena cava inferiore (VCI) non dilatata. Dal radiogramma del torace si evince un'accentuazione del disegno vascolare con presenza di multipli infiltrati interstizio-alveolari più numerosi a livello del polmone destro. Gli enzimi cardiaci, eseguiti al momento del ricovero in pronto soccorso dimostrano un incremento della Troponina I (22,4 ng/ml, valori normali < 0,1 ng/ml) e CPK-MB 48 U/l.

Nel periodo immediatamente successivo alla trombolisi la paziente è asintomatica, con stabilità del quadro emodinamico: pressione arteriosa 100/70 mmHg, frequenza cardiaca (FC) 72 battiti/minuto, diuresi 1000 cc e saturazione dell'ossigeno al 97% con 10 litri di O<sub>2</sub>.

Dopo circa 1 ora dalla trombolisi invece la paziente lamenta la ricomparsa della sintomatologia dispnoica, la pressione arteriosa sistolica scende al valore di 75 mmHg, mentre il polso diviene tachicardico (FC 100 battiti/minuto). L'obiettività cardiopolmonare torna ad essere compromessa e compaiono evidenti segni di stasi bibasali.

In considerazione dell'improvviso peggioramento del quadro clinico la paziente viene sottoposta ad rivalutazione ecocardiografica d'urgenza, con evidenza di ipocinesia ventricolare destra, assente nel precedente controllo.

La terapia attuata non ha sortito alcun effetto e pertanto la paziente è stata trasferita presso la Nostra Divisione.

Al momento del ricovero la paziente è obiettivamente polipnoica a riposo (classe NYHA IV), la pressione arteriosa è 100/70 mmHg, il polso è tachicardico (110 battiti/minuto), al torace sono evidenti segni di stasi sino ai campi polmonari medi bilateralmente.

Gli esami ematochimici sono stati considerati nella norma per quanto concerne: emocromo, parametri emocoagulativi, glicemia, funzione renale, elettroliti sierici e funzione epatica; sono invece risultati alterati: CK-MB (al massimo 38 microgr./l) e Troponina (al massimo 22 microgrammi/l).

L'esame elettrocardiografico effettuato al momento del ricovero presso la nostra Divisione ha dimostrato un persistente sopraslivellamento del tratto ST in sede anteriore ed inferiore, mentre l'ecocardiogramma ha confermato la presenza di un ventricolo sinistro con alterata geometria di camera per espansione dell'apice con acinesia del SIV anteriore, della parete antero-laterale ed infero-posteriore medio-distale; la FE è stata valutata 15-20%. Si è inoltre visualizzata un'insufficienza mitralica di grado moderato ed una pressione arteriosa polmonare stimata (PAPs) di circa 40 mmHg; globalmente non si evidenziano complicanze meccaniche o congestione della VCI.

In unità di terapia intensiva coronaria (UTIC) la paziente viene sottoposta a terapia con: Dopamina e Furosemide ed eseguita una coronarografia di urgenza che non ha mostrato coronarosclosi mentre alla ventricolografia si è evidenziata la presenza dell'apical ballooning.

Nei giorni successivi al trasferimento presso la Nostra Divisione si è potuto osservare un netto e rapido miglioramento clinico del compenso emodinamico-cardiocircolatorio; pertanto è stata iniziata la terapia con ACE-inibitore e successivamente con Beta-

Bloccante, entrambi titolati sino al massimo dosaggio tollerato: Captopril 25 mg/die e Carvedilolo 6,25 mg/die.

A distanza di sei giorni dall'inizio delle degenza e della terapia ottimizzata la paziente eupnoica e totalmente asintomatica per angor, presenta un ecocardiogramma con un ventricolo sinistro non dilatato, con normali spessori parietale, normale cinetica globale, senza alterazioni segmentarie; la FE 54%, normale anche il pattern di riempimento ventricolare sinistro; permane l'insufficienza mitralica di grado moderato.

Dato il riscontro angiografico di coronarie indenni, la paziente viene sottoposta ad ulteriori indagini, al fine di determinare la precisa eziologia dell'evento ischemico acuto.

Inizialmente, nel sospetto di una miocardite virale, si ricercano anticorpi anti CMV, Parvovirus, Clmydia, Coxackie, Echovirus e Adenovirus, tuttavia la ricerca risulta negativa; secondariamente la paziente viene studiata per un'eventuale trombofilia: come nel caso precedente anche in questo frangente fattori e parametri coagulativi sono risultati nella norma.

A questo punto si delinea il sospetto di un'iperincrezione adrenergica, infatti ci sono molti dati in letteratura che dimostrano come l'incremento catecolaminergico possa determinare una disfunzione ventricolare sinistra in corso di IMA a coronarie indenni, caratterizzato da una rapida risoluzione. Nel tentativo di definire questa condizione sono state dosate le catecolamine urinarie con i seguenti risultati: Adrenalina < 0,005 mg/l (v.n < 0,018), Noradrenalina 0,025 mg/l (v.n < 0,107), Dopamina 0,106 mg/l (v.n < 0,460), Acido Vanilmandelico 1,8 mg/l (v.n < 7,5). A completamento diagnostico è stato anche effettuato un dosaggio di ormoni plasmatici come: Cortisolo 11 ug/l (v.n 3-20), Aldosterone in clinostatismo 50 pg/ml (v.n 50-150) ed in ortostatismo 46 pg/ml (v.n 50-300), attività Reninica plasmatica (PRA) in clinostatismo 0,8 ng/ml/ora (v.n 0,2-2,7), in ortostatismo 0,9 ng/ml/ora (v.n 1,5-5,6).

In assenza di patologia evidente la paziente è stata quindi dimessa dalla Nostra Divisione con il seguente schema terapeutico: Captopril 50 mg/die, Carvedilolo 9,75 mg/die, Simvastatina 20 mg/die e ASA 100 mg/die.

A distanza di un mese la paziente viene rivalutata presso il Nostro Centro: l'obiettività cardiopolmonare è normale, il compenso cardiocircolatorio è soddisfacente, la pressione arteriosa è buona (PA 135/80 mmHg), come anche la frequenza cardiaca (FC 70 battiti/minuto). L'esame elettrocardiografico mostra un ritmo sinusale, con normale conduzione atrio-ventricolare, senza significative alterazioni della ripolarizzazione ventricolare; all'ecocardiogramma il ventricolo sinistro non è dilatato, normale la cinetica e la funzione sistolica globale (FE 54%), permane l'insufficienza mitralica di grado moderato e l'ipertensione polmonare di grado lieve (PAPs 37 mmHg).

A seguito della visita di controllo, dopo 1 mese dalla dimissione, lo schema terapeutico della paziente è il seguente: Captopril 50 mg/die, Carvedilolo 12,50 mg/die, Simvastatina 20 mg/die e ASA 100 mg/die.

## **DISCUSSIONE**

Il riscontro di alcune peculiari alterazioni acute della cinetica ventricolare sinistra, regredite poi nell'arco di alcune settimane, in concomitante presenza di tracciati elettrocardiografici compatibili con IMA anteriore, con sintomatologia toracica lieve o modesta, soprattutto a seguito di un evento stressorio fisico e/o psichico, in presenza di un quadro angiografico del tutto normale, sono elementi chiave per caratterizzare un quadro particolare di cardiomiopatia giapponese nota come Tako-Tsubo-like (1-5).

L'impiego dell'angioplastica primaria ha permesso in passato e permetterà in futuro di riconoscere tempestivamente un numero sempre maggiore di casi di questa rara forma

di cardiomiopatia; questi stessi casi risulterebbero altrimenti misconosciuti se lo studio angiografico venisse eseguita a distanza di tempo dall'evento clinico acuto.

La sindrome Tako-Tsubo-like ha rappresentato il 2,2% dei casi presentatisi come sindrome coronarica acuta, associata ad un sopraslivellamento del tratto ST negli anni 2002- 2003 nell'ambito della più recente casistica, seppur limitata, di pazienti non di origine giapponese (6).

Da un punto di vista eziopatogenetico questa peculiare cardiomiopatia non appare correlata ad un unico fattore fisiopatologico, verosimilmente poiché le casistiche che sino a questo momento sono state prese in considerazione sono quantitativamente esigue. Nel caso giunto alla nostra osservazione si sono valutate alcune alterazioni assolutamente peculiari della cinetica ventricolare sinistra verificatisi in una paziente senza familiarità per cardiopatia ischemica e senza un precedente cardiovascolare acuto. Alla luce di queste considerazioni è chiaro come la manifestazione clinica osservata nella paziente di cui sopra sia difficilmente inquadrabile in un quadro classico di necrosi miocardica acuta non transmurale antero-settale correlata ad un interessamento aterosclerotico delle arterie coronarie (7).

Uno dei fattori di maggior interesse, relativo al caso clinico descritto, è il violento stress psico-fisico, che ha preceduto l'insorgenza del quadro clinico; un'analisi condotta da Abe et al. ha dimostrato nel 94% dei casi un intenso stress antecedente all'insorgenza del quadro sintomatologico (7).

Un incremento brusco della concentrazione plasmatica delle catecolamine, evento peraltro già segnalato in alcuni soggetti affetti da questa sindrome (8), può determinare, a mo' di effetto tossico diretto, l'instaurarsi della disfunzione ventricolare transitoria così come è stato descritto in corso di emorragia subaracnoideale (ESA) oppure in corso di altre gravi malattie non cardiache (9).



Da un punto di vista sperimentale un simile “ballooning” apicale del ventricolo sinistro è stato ottenuto in ratti, nel contesto di una risposta a stress emozionale e prevenuto grazie alla somministrazione di Beta-Bloccanti (10).

Ulteriori studi fisiopatologici potranno in futuro dimostrare il motivo per il quale questo peculiare stunning miocardico post-catecolaminico tenda a localizzarsi preferenzialmente a livello dell’apice ventricolare sinistro.

In conclusione il quadro clinico illustrato di disfunzione transitoria del ventricolo sinistro, dopo un evento stressante, configura un tipico caso di sindrome “Tako-Tsubo-like”.

## **RIASSUNTO**

Il “ballooning” transitorio dell’apice ventricolare sinistro, una rara forma di cardiomiopatia, la cui massima incidenza sembrerebbe essere nell’ambito della popolazione giapponese, viene altrimenti definita come “Tako-Tsubo-like syndrome” per il fatto che le alterazioni cinetiche del ventricolo sinistro gli conferiscono, all’esame ventricolografico, una forma del tutto simile al cestello, Tako-Tsubo appunto, impiegato in passato dai pescatori di polpi nel mare giapponese.

Viene descritto il caso clinico di una paziente di 65 anni, senza familiarità positiva per cardiopatia ischemica, ipertesa ed obesa, la quale ha presentato un quadro clinico ed elettrocardiografico interpretato come sindrome coronarica acuta con conseguente temporanea disfunzione ventricolare sinistra, in seguito ad un intenso stress psico-fisico. L’esame ecocardiografico ha dimostrato un ventricolo sinistro nei limiti di normalità, con acinesia del SIV anteriore, dell’apice e della parete laterale adiacente, con severa depressione della funzione sistolica globale (FE 20%).

L'evoluzione elettrocardiografia, in unione al movimento enzimatico modesto e in considerazione della totale scomparsa delle alterazioni cinetiche ventricolari dopo circa 1 mese dalla dimissione, sono senza dubbio elementi tipici e peculiari di questa cardiomiopatia giapponese.

La presenza di un quadro situazionale di stress psico-fisico improvviso può avere determinato una violenta e rapida increzione catecolaminergica con conseguente effetto tossico diretto sul muscolo cardiaco.

*BIBLIOGRAFIA:*

1. *Dote K, Sato H, Tateishi H, Uchida T, Ishihara M. Myocardial stunning due to simultaneous multivessel coronary spasms: a review of 5 cases. J Cardiol 1991; 21: 203-14.*
2. *Kawai S, Suzuki H, Yamaguchi H, et al. Ampulla cardiomyopathy ("takotsubo" cardiomyopathy): reversible left ventricular dysfunction with ST-segment elevation. Jpn Circ J 2000; 64: 156-9.*
3. *Nyui N, Yamanaka O, Nakayama R, Sawano M, Kawai S. "Tako-tsubo" transient ventricular dysfunction: a case report. Jpn Circ J 2000; 64: 715-9.*
4. *Kurisu S, Inoue I, Kawagoe T, et al. Myocardial perfusion and fatty acid metabolism in patients with tako-tsubo-like left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 743-8.*
5. *Tsuchihashi K, Ueshima K, Uchida T, et al, for the Angina Pectoris-Myocardial Infarction Investigations in Japan. Transient left ventricular apical ballooning without coronary artery*

- stenosis: a novel heart syndrome mimicking acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 11-8.*
6. *Bybee KA, Prasad A, Barsness GW, et al. Clinical characteristics and Thrombolysis in Myocardial Infarction frame counts in women with transient left ventricular apical ballooning syndrome. Am J Cardiol 2004; 94: 343-6.*
  7. *Abe Y, Kondo M, Matsuoka R, Araki M, Dohyama K, Tanio H. Assessment of clinical features in transient left ventricular apical ballooning. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 737-42.*
  8. *Kurusu S, Sato H, Kawagoe T, et al. Tako-tsubo-like left ventricular dysfunction with ST-segment elevation: a novel cardiac syndrome mimicking acute myocardial infarction. Am Heart J 2002; 143: 448-55.*
  9. *Kono T, Morita H, Kuroiwa T, Onaka H, Takatsuka H, Fujiwara A. Left ventricular wall motion abnormalities in patients with subarachnoid hemorrhage; neurogenic stunned myocardium. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 636-40.*
  10. *Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, Yamamoto K, Tsuruo Y, Nishio I. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of "tako-tsubo" cardiomyopathy. Circ J 2002; 66: 712-3.*

## **CASO DI SINDROME DI CHURG-STRAUSS AD INTERESSAMENTO**

### **CARDIACO**

**NODARI S, VIZZARDI E, GIUSTINIANI S, TRUSSARDI E, MILESI G,  
ANTONIOLI E, BELLANDI F, METRA M, DEI CAS L.**

**(Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi di Brescia)**

La malattia di Churg-Strauss è identificata da una sindrome clinica caratterizzata da vasculite granulomatosa necrotizzante multisistemica associata ad eosinofilia ed asma bronchiale.

I vasi interessati sono quelli di piccolo calibro e medio calibro, sia di tipo arterioso che venoso, con frequente coinvolgimento del circolo polmonare. Preceduta da una fase prodromica anche di anni, caratterizzata da asma bronchiale, rinite allergica e altre manifestazioni atopiche, si rende manifesta in maniera acuta con eosinofilia periferica e infiltrati tissutali prevalentemente a livello polmonare con possibili localizzazioni all'apparato gastroenterico, cardiovascolare, genitourinario, cutaneo e muscolare.

Descriviamo tre casi giunti alla nostra osservazione con quadri di differente coinvolgimento dell'apparato cardiovascolare:

#### **1 Caso clinico**

Una donna di 39 anni con anamnesi cardiologica muta e con pregressa diagnosi di asma bronchiale e poliposi nasale, viene ricoverata presso la nostra Divisione per dolore toracico retrosternale prolungato (12 ore circa) irradiato all'arto superiore sinistro con riscontro di enzimi cardiaci e troponina positivi (CK-MB 207 ng/mL e troponina I 1.31 ng/mL). Da circa un anno la paziente

riferisce lieve iperpiressia (TC 37.5°C), da alcuni mesi comparsa di dolore toracico trafittivo atipico associato a tosse produttiva con peggioramento della dispnea da sforzo (iniziata terapia con anti-leucotrieni).

Al momento del ricovero l'obiettività cardiopolmonare risultava essere negativa, era presente una lieve iperpiressia. L'ECG era caratterizzato da ritmo sinusale in assenza di alterazioni significative della ripolarizzazione ventricolare; l'ecocardiogramma non dimostrava alterazioni della cinetica segmentaria e globale in presenza di lieve versamento pericardio; l'Rx torace non evidenziava reperti patologici.

Gli esami ematochimici, oltre alla positività degli enzimi cardiaci e delle troponine, evidenziavano leucocitosi con ipereosinofilia (leucociti 29.400-eosinofili 70%); si dimostrava inoltre una modestissima proteinuria tubulare all'esame urine.

Durante la degenza si susseguono episodi di dolore toracico di lieve entità accentuato dai cambiamenti di postura e dall'inspirazione profonda, vengono lamentate inoltre parestesie al piede dx. Gli ECG seriati, l'ecocardiogramma risultavano sovrapponibili ai precedenti; l'ecografia addome e l'elettromiografia agli arti inferiori eseguiti non evidenziavano reperti patologici.

Si è proceduto pertanto ad indagare le possibili cause di ipereosinofilia escludendo, secondo i risultati degli accertamenti eseguiti, la malattia linfoproliferativa e la genesi parassitologica. La paziente è stata poi sottoposta a valutazione immunologica senza riscontro di significative patologie in atto (Ab-antiDNA, anti-cardiolipina, antiB2 gpI, anti-ENA, anti-nucleo, IgE vs parassiti, LAC, ANCA, IgE tot 1050, fattore reumatoide 3200). Viene inoltre eseguita TC torace senza riscontro di lesioni parenchimali o pleuriche, non interstiziopatie, alcuni linfonodi di diametro max 1 cm mediastinici. In accordo con i Colleghi Pneumologi e Nefrologi si è giunti alla conclusione che il quadro potesse essere suggestivo per sindrome di Churg-Strauss.

Per tale motivo la paziente è stata dimessa con Prednisone 1 mg/Kg/die.

Nei successivi mesi la paziente riferisce benessere soggettivo, presentando al controllo degli esami ematochimici normalizzazione dei livelli di leucociti ed eosinofili.

## 2 Caso Clinico

Una donna di 77 anni con numerosi ricoveri per BPCO asmatiche già in terapia con Formoterolo fumarato e Budesonide, con pregresso ricovero presso il nostro Reparto per IMA non-Q anterolaterale e senza riscontro coronarografico di coronarosclerosi, viene nuovamente ricoverata per recidiva di IMA non-Q . Al momento del ricovero l'obiettività cardiaca risultava essere negativa, al torace si evidenziavano ronchi e gemiti espiratori diffusi, erano presenti edemi declivi.

All'ECG si riscontrava ritmo sinusale, BBdx completo, scarsa progressione onda R in V1-V3, EAS; All'ecocardiogramma evidenza di FE conservata, ipocinesia 2/3 distale parete antero-laterale e acinesia infero-postero-basale (fibrosi), lieve versamento pericardico. Normale vitalità alla scintigrafia miocardica.

In conseguenza del riscontro di leucocitosi con ipereosinofilia, presenza di lieve insufficienza renale, di microematuria e lieve proteinuria all'esame urine, vengono eseguiti prima Rx torace e poi TC torace con evidenza di alterazione dell'intestizio a "vetro smerigliato", di addensamenti parenchimali e versamento pericardico di modica entità. Si evidenziava inoltre una neuropatia sensitivo-motoria agli arti inferiori dopo esecuzione di EMG.

Il quadro clinico unitamente agli accertamenti ematochimici e strumentali (asma bronchiale; ipereosinofilia; polinevrite; addensamenti polmonari migranti; insufficienza renale) hanno permesso di fare diagnosi di Vasculite di Churg-Strauss.

La paziente ha presentato un netto miglioramento dopo inizio di terapia cortisonica (Metilprednisolone), che ha proseguito anche a domicilio.

### 3 Caso clinico

Una donna di 35 anni presentava anamnesi positiva per rinite allergica, sinusite dei seni mascellari e asma bronchiale (in terapia con Antagonisti dei recettori dei leucotrieni). Viene ricoverata presso la Divisione di Ostetricia (alla 39 settimana di gravidanza) per peggioramento dell'asma con episodi di offuscamento del visus brevi e ricorrenti, febbre, poliartralgie, dolore epigastrico e toracico, petecchie su naso e mani. Durante tale ricovero viene iniziata terapia steroidea.

Giunge alla nostra osservazione per insufficienza respiratoria severa e shock emodinamico. L'ecocardiogramma dimostrava disfunzione ventricolare sinistra di grado medio-severo (FE 30%) con insufficienza mitralica di grado medio (+++), congestione cavale e moderato versamento pericardico. All'Rx torace si evidenziavano infiltrati interstizio-alveolari diffusi bilaterali. Alla coronarografia evidenza di coronarie indenni. La paziente, visto il quadro emodinamico, è stata trattata con inotropi (Dopamina-Dobutamina-Epinefrina) per 5 giorni; cortisonici (prednisone) 1 mg/Kg/die (dose iniziale); ventilazione meccanica per 6 giorni, che ha portato alla risoluzione del quadro di edema polmonare; assistenza ventricolare sinistra (Novacor) con tentativo inefficace di svezzamento al 48° giorno. La paziente dopo 2 mesi è stata sottoposta con successo a trapianto cardiaco.

La paziente presentava all'ingresso leucocitosi con ipereosinofilia oltre all'innalzamento degli enzimi cardiaci e della troponina; alla biopsia miocardica riscontro di marcata infiltrazione eosinofila, foci di necrosi miocardica (10%) e alterazioni di tipo ischemico (20%) oltre che vasculite e piccoli granulomi che interessano arteriole e venule.

La diagnosi posta dopo gli accertamenti è stata quella di grave interessamento cardiaco in s. di Churg-Strauss.

## DISCUSSIONE

Il frequente esordio acuto della s. di Churg-Strauss ed il suo riconoscimento sono dovuti o all'interessamento vasculitivo polmonare e/o ad una forma extrapolmonare sia isolata che multipla. In ambiente cardiologico è possibile giungere all'osservazione di questa sindrome per l'interessamento cardiaco che in letteratura viene riportato come frequente (2.6-9). In accordo con la letteratura abbiamo riportato 3 casi che, negli ultimi anni, sono giunti alla nostra osservazione presso il nostro Reparto. Gli elementi che hanno condotto, anche senza la conferma istologica, al riconoscimento ed alla diagnosi di questa entità clinica sono stati l'anamnesi positiva per asma bronchiale ed infiltrati polmonari eosinofili, la massiva eosinofilia periferica e l'interessamento multidistrettuale (in particolare quello cardiaco). La terapia corticosteroidica associata al tradizionale trattamento dello scompenso cardiaco, ha determinato una rapida e positiva evoluzione del quadro clinico.

La sindrome di Churg-Strauss è una sindrome clinica caratterizzata da asma, da eosinofilia ( $> 1500/\text{mm}^3$ ) e, per quanto concerne le caratteristiche istopatologiche, da una vasculite dei piccoli vasi, delle arteriole, delle venule, associata a granulomi (con interessamento di almeno due organi extrapolmonari). Nell'evoluzione della patologia si possono distinguere 3 stadi, l'ultimo dei quali rappresenta la malattia vera e propria ed è caratterizzato da un progressivo peggioramento dell'asma che diviene corticosteroide-dipendente. Molteplici sono le manifestazioni a livello dei vari apparati. Le manifestazioni cardiache sono presenti nel 15-85% dei casi e rappresentano la più frequente causa di morte nei paziente affetti da tale patologia. Ricordiamo la pericardite, l'interessamento miocardico che può essere esteso e diffuso (l'insufficienza cardiaca può svilupparsi velocemente ed essere severa, possono esservi alterazioni elettrocardiografiche da ischemia o cardiomiopatia che regrediscono dopo terapia cortisonica), l'endocardite (generalmente la fibrosi endomiocardica caratterizza la sindrome ipereosinofila), la vasculite dei vasi coronarici (stenosi, microaneurismi,



trombosi) e i granulomi extravascolari. Gli esiti a distanza possono condizionare una insufficienza cardiaca con foci aritmogeni a causa dell'evoluzione in fibrosi.

Di particolare utilità per la diagnosi risulta essere il riscontro, agli esami di laboratorio, di ipereosinofilia ( $>1500/\text{mm}^3$ ), di elevati livelli di VES e PCR (80%), di positività degli ANCA (anticorpi antineutrofili citoplasmatici presenti del 45-85% con pattern di immunofluorescenza di tipo perinucleare) e di elevato fattore reumatoide (55%). La radiografia del torace permette di rilevare anomalie del parenchima polmonare (35%) in forma di infiltrati bilaterali e migranti ed opacità alveolari "a macchia" segni di emorragia polmonare. La biopsia conferma la diagnosi, ma non è necessaria (la diagnosi è essenzialmente clinica).

La s. di Churg-Strauss risulta essere molto sensibile alla terapia cortisonica: Corticosteroidi (Prednisone o Prednisolone 1 mg/Kg/die), Corticosteroidi inalati mentre la Ciclofosfamide associata allo steroide viene utilizzata nelle forme più severe. Il dosaggio di tali farmaci viene via via progressivamente ridotto, tuttavia, spesso, non è possibile sospendere completamente la terapia a causa dell'asma che può richiedere basse dosi di Prednisone (5-10 mg).

La remissione della patologia è rapida in più dell'80% dei pazienti in terapia; le recidive si verificano nel 25% durante il primo anno (i sintomi clinici possono essere severi e talora responsabili di morte) e la sopravvivenza a 10 anni è dell'80%. Le principali cause di morte risultano essere l'insufficienza cardiaca, l'infarto mesenterico, le complicanze iatrogene.

## *BIBLIOGRAFIA*

- *Fauci AS. The spectrum of vasculitis. Clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations.*

*Ann Intern Med 1978; 89: 660-676*

- *Carrington CB, Liebow AA. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type.*

*Am J Med 1966; 41: 497-527*

- *Sokolov RA, Rachmaninoff N, Kaine HD. Allergic granulomatosis.*

*Am J Med 1962; 32: 131-141*

- *Hasley PB, Follansbee WP, Coulehan JL. Cardiac manifestations of Churg-Strauss syndrome: report of a case and review of the literature.*

*Am Heart J 1990; 120: 996-999*

- *Specks U, Dremee RA. Granulomatous vasculitis, Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome.*

*Rheum Dis Clin North Am 1990; 16: 377-397*

- *Thomson D, Chamsi-Pasha H, Hasleton P. Heart transplantation for Churg-Strauss syndrome*

*Br Heart J 1989; 62: 409-410*

- *Morgan JM, Raposo L, Gibson DG. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome shown by echocardiography.*

*Br Heart J 1989; 62: 462-466*

- N.Watanabe, S Nakagawa, T Fukunaga, S.Fukuoka, K Hatakeyama, T Hayashi. *Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis successfully treated by High Dose Methylprednisolone.*  
*Japanese Circulation Journal* 2001,65:923-926

- S.Hayashi, S.Furuya, H.Imamura. *Fulminant Eosinophilic Endomyocarditis in an Asmatic Patient treated with Pranlukast after corticosteroid withdrawal.*  
*Heart* 2001,86:e7

- D.Conen, J Leuppi, L Bubendorf, A. Ronsdorf, M Tamm, T Hauser. *Montelukast and Churg-Strauss Syndrome.*  
*Swiss Med Wkly* 2004,134:377-380

- K.Uchino, M Fukuoka. N Kawasaki, M. Nakamaru, H Ochiai, K Kimura, S Umemura. *Acute Eosinophilic Myocarditis in a Young Woman.*  
*Japanese Circulation Journal* 2000,Vol 64 711-714-

-Churg J, Strauss L. *Allergic granulomatosis, allergic angiitis and periarteritis nodosa.*  
*Am J Pathol* 1951; 27:277-294.

-Masi A, Hunder G, Lie J, et al. *The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis angiitis).*  
*Arthritis Rheum* 1990; 33:1094-1100.

*-Jennette JC, Falk RJ, Andeassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference.*

*Arthritis Rheum 1994; 37:187-192.*

*-Lanham J, Elkon K, Pusey C, Hughes G. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: A clinical approach to the Churg- Strauss syndrome.*

*Medicine (Baltimore) 1984; 63:65-81.*

*-Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and vasculitis.*

*Clin Rheumatol 1990;9:s132-s35.*

*-Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome.*

*Clinical study and long-term follow-up of 96 patients.*

*Medicine 1999; 78:26-37.*