



**Organo Ufficiale  
dell'ANCE**

**Periodico  
Anno 4, Numero 1  
Giugno-Settembre 2015**

# Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

## Italian Journal of Practice Cardiology

Antonio Vittorio Panno

**EDITORIALE** 5

Gennaro Cice, Salvatore D'Isa, Antonello D'Andrea, Maria Giovanna Russo,  
Paolo Calabrò

**L'Insufficienza Renale Come Fattore di Rischio Cardiovascolare**  
*Renal failure as cardiovascular risk factor* 7

Gaetano M. De Ferrari, Daniela Civardi, Pasquale Perrone Filardi

**Benefici dell'ezetimibe in associazione alla statina  
in pazienti con recente sindrome coronarica acuta:  
lo studio IMPROVE-IT**  
*Favourable effects of ezetimibe added to statin therapy in patients with  
a recent acute coronary syndrome: findings of the IMPROVE-IT study* 16

Cesare de Gregorio, Emanuele Pio Postorino, Domenico Fugazzotto,  
Giampiero Speranza

**Il trauma toracico chiuso e la contusione miocardica  
(commotio cordis) nello sport**  
*Blunt thoracic trauma and myocardial contusion (commotion cordis)  
during sports activities* 22

Giuseppe Mercurio, Martino Deidda, Christian Cadeddu Dessalvi,  
Lucia Cugusi, Pier Paolo Bassareo

**Nascita prematura e rischio cardiovascolare**  
*Prematurity at birth and cardiovascular risk* 30

Nicola Maurea

**Cardiotoxicità in oncologia: the role of old anthracyclines  
and new biological drugs** 43

Carmen D'Amore, Paola Gargiulo, Giuseppe Napolitano,  
Gianluigi Savarese, Antonio Cassese, Pasquale Perrone Filardi

**Cardiomiopatia dilatativa da acromegalia:  
descrizione di un caso clinico**  
*Dilated cardiomyopathy due to acromegaly: case report* 48

Riccardo Bentivegna, Gianfranco Ciaramitaro,  
Mirko Luparelli, Pasquale Assennato

**Importanza della programmazione personalizzata  
nella malattia del nodo seno-atriale**  
*Importance of tailored programming in sinus node disease* 55

Claudio Di Gioia, Giuseppe De Simone, Antonio Di Sorbo,  
Gabriele Borzillo, Giovanni D'Addio, Walter Di Iorio, Massimo Romano

**Appropriato uso dei diuretici in pazienti con scompenso  
cardiaco cronico sottoposti a riabilitazione cardiorespiratoria:  
ruolo dello spazio morto**  
*Diuretics in cardio-respiratory rehabilitation in chronic heart failure:  
the role of dead space* 61

# Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

## *Italian Journal of Practice Cardiology*

Periodico  
Anno 4, Numero 1 - Giugno-Settembre 2015

**Direttore Responsabile**  
Pasquale Perrone Filardi

**Organo Ufficiale dell'ANCE**  
Sede Nazionale:  
Via Dora, 2 - 00198 Roma  
Tel. 06.94954924, Fax 06 94354928  
segreteria.direzione@ancecardio.it

**Sito web**  
www.sicex.it

**Editore e pubblicità**  
Editorial offices Sicex s.r.l.  
Via Arno, 76 - 00198 Roma

**Presidente**  
Prof. V. Romano

**Progetto grafico**  
Dynamicom srl  
Via S. Gregorio, 12 - 20124 Milano  
Tel. 02.89693750, Fax 02.201176  
www.dynamicom.it - info@dynamicom.it

**Stampa**  
SINCRONIA di Sainaghi Sandro  
Via Cesare Balbo, 28 - 20025 Legnano MI  
Tel. 0331/486387, Fax 0331/454234  
info@sincronialegnano.com  
www.sincronialegnano.com

**Inviare la corrispondenza e i lavori a**  
Giornale Italiano di Cardiologia Pratica  
Via Dora, 2 - 00198 Roma  
Tel. 06.94354924, Fax 06 94354928  
segreteria.direzione@ancecardio.it

Impaginato, Luglio 2015

---

### Editor-in-Chief

Pasquale Perrone Filardi

### Co-Editors

Cesare de Gregorio, Ottavio Di Cillo

### Scientific Board

M. Abrignani	S. Nodari
F. Arrigo	G. Novo
E. Bossone	L. Padeletti
P. Calabrò	S. Paolillo
A. Casciello	C. Perrino
L.P. Cirillo	M. Piccioni
A. Cittadini	M. Prastaro
F. Cosentino	A. Rapacciuolo
A. Curcio	C. Rapezzi
A. D'andrea	A. Rebuzzi
G. De Benedittis	M. Romano
G. De Luca	M.G. Russo
G. Desideri	B. Sarubbi
L. Di Biase	F. Sarullo
A. Di Franco	G. Savarese
G. Esposito	M. Scherillo
C. Ferri	C. Spaccarotella
A. Finzi	A. Spampinato
C. Fiorentini	A. Stabile
M. Galderisi	E. Stabile
P. Golino	C. Tamburino
R. Guglielmi	D. Torella
M. Gulizia	I. Tritto
C. Indolfi	
R. Izzo	
G. A. Lanza	
G. Limongelli	
M. Losi	
P. Marino	
N. Maurea	
C. Mauro	
M. Metra	
S. Mondillo	
R. Nami	
G. Nigro	

---

# Giornale Italiano di Cardiologia Pratica

## Italian Journal of Practice Cardiology

**Il Giornale Italiano di Cardiologia Pratica** è l'Organo Ufficiale dell'ANCE - Cardiologia Italiana del Territorio, con Sede Nazionale: Via Dora, 2 - 00198 Roma - Tel. 06 94354924 - Fax 0694354928.

**Direttore Responsabile** Pasquale Perrone Filardi

**Editorial office** Via Dora, 2 - 00198 ROMA

**Chief of Secretary** Laura Vecchi

### On-line

Gli abstract ed i lavori in extenso pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia Pratica sono disponibili sul sito [www.ancecardio.it](http://www.ancecardio.it)

### Copyright

Copyright©2005 by ANCE. All rights reserved. No part of the published material can be reproduced in any form without prior written permission from the Publisher. The Publisher does not hold himself responsible for opinions, data and the contents in general of the articles published in the Italian Journal of Practical Cardiology which express only the views of the authors.

Photocopying. Single photocopies of single articles may be made for non-commercial use without obtaining permission. Permission of the Publisher and payment of a fee are required for all other use, including multiple or systematic copying, copying for advertising or promotional purposes, resale, and all forms of document delivery.

### Norme redazionali per gli autori

I lavori dovranno essere originali e mai pubblicati e dovranno essere accompagnati in allegato dalla seguente dichiarazione firmata da tutti gli autori:

"I sottoscritti autori... cedono tutti i diritti dell'articolo..., qualora questo venga pubblicato, alla ANCE".

Senza il permesso scritto dell'editore, nessuna parte del lavoro pubblicato potrà essere riprodotto altrove. L'Autore potrà indicare i nomi di possibili Revisori.

**Norme di citazione bibliografica:** 1. Le voci bibliografiche devono essere indicate nel testo con numeri arabi ed elencate in una sezione separata, usando la doppia spaziatura, in numero progressivo secondo l'ordine di comparsa nel testo; 2. Citare tutti gli autori se sono 6 o meno di 6, altrimenti citare solo i primi 3 ed aggiungere et al.; 3. Comunicazioni personali, dati o osservazioni non pubblicati, siti internet e articoli inviati per la possibile pubblicazione non possono essere inclusi nella lista delle voci bibliografiche, ma devono essere citati solo nel testo; 4. Le abbreviazioni delle riviste devono essere conformi a quelle usate da Index Medicus, National Library of Medicine. Per lo stile e la punteggiatura delle voci bibliografiche seguire gli esempi riportati.

*Articoli da riviste:* Cosin J, Gimeno V, Alegre S, Breto M, Perez-Gomez F. Reflex cardiovascular response to acute myocardial ischaemia. *Cardiovasc Res* 1984; 18:555-60

*Capitoli di libro:* Lown B. Cardiovascular collapse and sudden death. In: Braunwald E, ed. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1980: 778-817.

*Libri:* Pujadas G. Coronary angiography. New York, NY: McGraw-Hill, 1980:10.

*Abstracts:* Ferrari R, Nayler WG. The protective effect of nifedipine on ischaemic and reperfused heart muscle. (abstr) In: Abstracts of the International Congress of Pharmacology. Tokyo, 1981: 265.

**Testi:** i manoscritti dovranno corrispondere a criteri di sinteticità e dovranno essere redatti a interlinea 2 e con 3 cm di margine, in cartelle (massimo 7) da 2000 battute, eventualmente corredate da iconografia. Dopo il titolo dovranno essere indicate da una a cinque parole chiave. Dovrà essere indicato l'indirizzo completo del primo autore, da pubblicare a piè di pagina. I testi completi di eventuale iconografia devono essere inviati in due copie cartacee a:

Giornale Italiano di Cardiologia Pratica:

Segreteria ANCE, Via Dora, 2 - 00198 ROMA

Insieme al manoscritto dovrà essere inviato il relativo floppy o CD Rom composto in Word.

Unità standard di misura e simboli chimici saranno abbreviati secondo le norme indicate dall'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal Editors, elaborate dall'International Committee of Medical Journal Editors, pubblicate da *ANN Intern Med* 1982; 96: 766-71 e *BMJ* 1982; 284: 1766-70.

**Pagina del titolo:** la pagina del titolo deve comprendere: titolo, nome per esteso e cognome degli Autori, nome della Istituzione presso la quale il lavoro è stato eseguito, indirizzo postale completo, numero di telefono, di fax e indirizzo e-mail dell'Autore cui va indirizzata la corrispondenza.

**Abstract:** ogni lavoro dovrà essere accompagnato da un breve abstract di non più di 200 parole in italiano e in inglese.

**Figure:** le figure, anch'esse in duplice copia, dovranno essere spedite in originale, non superando il formato 22 x 28 cm. Ogni figura in originale recherà sul retro il numero progressivo e il nome del primo Autore.

Se l'invio delle immagini originali dovesse essere impossibile, si può inviare un file separato dal testo, formato TIFF, corredato da una bozza a colori. La risoluzione di fotografie e immagini digitali (foto originali, scansioni, riproduzione etc.) deve essere di almeno 300 dpi.

Non sono utilizzabili immagini salvate anche ad alta risoluzione ma all'interno di un documento Word.

Per la pubblicazione di figure già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

**Tabelle:** per la pubblicazione di tabelle già utilizzate occorre allegare l'autorizzazione da parte dell'autore e della Casa Editrice.

# INDICE

<b>EDITORIALE</b>	<b>5</b>
<i>Antonio Vittorio Panno</i>	
<b>L'insufficienza renale come fattore di rischio cardiovascolare</b> <i>Renal failure as cardiovascular risk factor</i>	<b>7</b>
<i>Gennaro Cice, Salvatore D'Isa, Antonello D'Andrea, Maria Giovanna Russo, Paolo Calabrò</i>	
<b>Benefici dell'ezetimibe in associazione alla statina in pazienti con recente sindrome coronarica acuta: lo studio IMPROVE-IT</b> <i>Favourable effects of ezetimibe added to statin therapy in patients with a recent acute coronary syndrome: findings of the IMPROVE-IT study</i>	<b>16</b>
<i>Gaetano M. De Ferrari, Daniela Civardi, Pasquale Perrone Filardi</i>	
<b>Il trauma toracico chiuso e la contusione miocardica (<i>commotio cordis</i>) nello sport</b> <i>Blunt thoracic trauma and myocardial contusion (<i>commotion cordis</i>) during sports activities</i>	<b>22</b>
<i>Cesare de Gregorio, Emanuele Pio Postorino, Domenico Fugazzotto, Giampiero Speranza</i>	
<b>Nascita prematura e rischio cardiovascolare</b> <i>Prematurity at birth and cardiovascular risk</i>	<b>30</b>
<i>Giuseppe Mercurio, Martino Deidda, Christian Cadeddu Dessalvi, Lucia Cugusi, Pier Paolo Bassareo</i>	
<b>Cardiotoxicity in oncology: the role of old anthracyclines and new biological drugs</b>	<b>43</b>
<i>Nicola Maurea</i>	
<b>Cardiomiopatia dilatativa da acromegalia: descrizione di un caso clinico</b> <i>Dilated cardiomyopathy due to acromegaly: case report</i>	<b>48</b>
<i>Carmen D'Amore, Paola Gargiulo, Giuseppe Napolitano, Gianluigi Savarese, Antonio Cassese, Pasquale Perrone Filardi</i>	
<b>Importanza della programmazione personalizzata nella malattia del nodo seno-atriale</b> <i>Importance of tailored programming in sinus node disease</i>	<b>55</b>
<i>Riccardo Bentivegna, Gianfranco Ciaramitaro, Mirko Luparelli, Pasquale Assennato</i>	
<b>Appropriato uso dei diuretici in pazienti con scompenso cardiaco cronico sottoposti a riabilitazione cardiorespiratoria: ruolo dello spazio morto</b> <i>Diuretics in cardio-respiratory rehabilitation in chronic heart failure: the role of dead space</i>	<b>61</b>
<i>Claudio Di Gioia, Giuseppe De Simone, Antonio Di Sorbo, Gabriele Borzillo, Giovanni D'Addio, Walter Di Iorio, Massimo Romano</i>	

# EDITORIALE

*Antonio Vittorio Panno*

Il 30 Aprile scorso è deceduto Paolo Teoni, già Presidente ANCE. Uomo integerrimo, discreto, gentile, saggio, dotato di un grande equilibrio, con una presenza silenziosa, ma sempre attento e partecipe alle cose.

La vita associativa di Paolo nella nostra inizia nel 1980 quando si iscrive all'Associazione Nazionale Cardiologi Extraospedalieri (ANCE). Successivamente dopo una intensa ed interessante partecipazione alla vita associativa dell'Ance Toscana diventa consigliere Nazionale nel 1999 e poi vice Presidente nazionale nel triennio 2002-2005.

Ha ricoperto anche la carica di Consigliere SICEX nel periodo 2008/2014 e successivamente Segretario SICEX (2014 - 2015). Da Presidente Nazionale, dall'ottobre 2005 all'ottobre 2008, indice la prima Conferenza Organizzativa ANCE - c/o La Villanella - Sorrento (3 giorni di Confronto Studio della Piattaforma di rilancio dell'ANCE).

Appassionato cultore di organizzazione territoriale dei servizi sanitari presentò agli organismi societari varie proposte per una ottimale gestione sul territorio dei servizi di prevenzione e cura delle malattie cardiovascolari.

Ricordo le sue preoccupazioni per il futuro associativo della cardiologia italiana, per la organizzazione territoriale delle strutture cardiologiche e la sua particolare attenzione a considerare il cardiologo non solo un esperto delle malattie del cuo-



re e dei vasi ma un profondo conoscitore delle implicazioni cardiovascolari delle malattie internistiche. Una vita associativa molto intensa che lo ha visto protagonista impegnato ed intelligente in un momento storico particolare della cardiologia del territorio, caratterizzato da profonde trasformazioni del SSN e del ruolo degli operatori professionali.

Personalmente ero molto legato a Paolo. Con lui presidente ho fatto parte per la prima

volta, come Segretario nazionale dell'Associazione, del Direttivo. Un triennio molto intenso fatto di proficua e soddisfacente collaborazione non solo associativa. Ricordo le serate trascorse fino a tardi dopo le riunioni del direttivo in attesa del consiglio nazionale. Discussioni a trecentosessanta gradi non solo sulla cardiologia, sulle vicende societarie ed intersocietarie ma su diversi aspetti della cultura contemporanea (avevamo una comune passione per la lettura e le vicende storiche in particolare). Con la sua scomparsa perdiamo un amico, un collega, un uomo di spessore inestimabile. I suoi scritti, il suo attaccamento alle radici e la sua cultura della conoscenza sono per tutti noi un esempio che non dimenticheremo.

Caro Paolo ci mancherai.. non solo ai soci ANCE, agli amici, ma anche a tutti coloro che Ti hanno conosciuto e che hanno avuto modo di apprezzare la Tua cultura, la Tua preparazione, la Tua serietà, la disponibilità.

*Antonio Vittorio Panno*



# L'insufficienza renale come fattore di rischio cardiovascolare

## *Renal failure as cardiovascular risk factor*

Gennaro Cice\*, Salvatore D'Isa\*\*, Antonello D'Andrea\*, Maria Giovanna Russo\*, Paolo Calabrò\*

\*Cattedra di Cardiologia, Seconda Università degli Studi di Napoli, \*\*Specialista cardiologo libero professionista

Indirizzo per corrispondenza, email: gennarocice@hotmail.com

**Parole chiave:** malattia renale, rischio cardiovascolare, filtrato glomerulare.

### ABSTRACT

La malattia renale cronica è fattore di rischio per patologia cardiovascolare e presenta tassi di incidenza e prevalenza in crescita esponenziale.

Le Linee Guida Internazionali raccomandano di valutare sempre la funzione renale calcolando la stima del filtrato glomerulare e non già la sola creatininemia. Il nesso che lega affezioni cardiovascolari e paziente uremico passa per i noti fattori di rischio a cui si affiancano fattori strettamente legati allo stato uremico. L'effetto sinergico produce quella "aterosclerosi accelerata" che fa sì che la maggior parte dei pazienti uremici muoia per complicanze cardiovascolari ancor prima di arrivare in dialisi. La presenza di microalbuminuria o proteinuria franca segnala un aumentato rischio cardiovascolare tanto potente da divenire significativo anche nella popolazione generale non uremica. Il miglioramento della prognosi può nascere solo da una diagnosi precoce ed accurata.

La creatininemia ha limiti ben noti, e quindi si sta sempre più diffondendo l'impiego di equazioni, corrette per parametri demografici (età sesso, peso, razza etc.) che senza richiedere una raccolta completa delle urine sono in gra-

do di stimare la clearance della creatinina. Nella diagnosi di insufficienza renale è possibile individuare due forme di disfunzione renale: la malattia renale cronica ed una forma acuta che tipicamente complica la prognosi di molte patologie cardiovascolari.

### SUMMARY

*Chronic kidney disease is a risk factor for cardiovascular disease with worldwide raising incidence and prevalence. The International Guidelines recommend to always evaluate renal function by calculating the estimated glomerular filtration rate, and not the only serum creatinine.*

*The link between cardiovascular disease and uremic patient walks through the well known classic risk factors complicated by uremic-specific risk factors. The synergistic effect produces an "accelerated atherosclerosis" which causes the excess of cardiovascular mortality that occurs before arriving in dialysis. The presence of microalbuminuria or overt proteinuria suggest an increased cardiovascular risk so powerful as to be significant even in the general population.*

*The improved prognosis can only come from an early and accurate diagnosis. Serum creatinine has well known limitations, and thus the use of equations, corrected for demographic parameters (age sex, weight, race, etc.) able to estimate the clearance of creatinine without requiring a complete collection of*

the urine are widely recommended. In the diagnosis of renal failure it is possible to identify two forms of kidney dysfunction: the chronic kidney disease and an acute form that typically complicates the prognosis of many cardiovascular diseases.

## INTRODUZIONE

La malattia renale cronica (MRC), termine che meglio identifica i diversi gradi della insufficienza renale, è divenuta un problema di sanità pubblica mondiale <sup>(1)</sup>. Il suo stadio estremo, la insufficienza renale terminale (IRT) che richiede trapianto o trattamento dialitico sostitutivo, è in continua crescita sia nei paesi industrializzati sia in quelli in via di sviluppo. Ciò comporta una crescita esponenziale dei costi e difficoltà gestionali nell'organizzazione sanitaria <sup>(2)</sup>.

Il problema assume dimensioni ancora più preoccupanti se si considera che la prevalenza di MRC iniziale è almeno cento volte più elevata di quella dell'IRT. Negli Stati Uniti è stato riportato che addirittura l'11% della popolazione adulta (più di 20 milioni di individui) sia affetta da MRC (tab. I) <sup>(1)</sup>. Questa non necessariamente progredisce fino allo stadio di IRT, ma contribuisce invece, sempre in maniera significativa, ad aumentare il rischio cardiovascolare <sup>(3)</sup>. Sappiamo da tempo infatti che le complicanze cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei pazienti affetti da IRT <sup>(4,5)</sup>, e di recente è stato anche dimostrato che il rischio di sviluppare queste complicanze, già aumentato nelle forme di malattia renale più lievi, cresce con il peggiorare dell'insufficienza

renale (fig. 1) <sup>(6)</sup>. La causa principale della associazione tra MRC e complicanze cardiovascolari probabilmente risiede nel fatto che accanto ai classici fattori di rischio cardiovascolari, comunque presenti in percentuali maggiori rispetto alla popolazione generale, si affiancano fattori di rischio strettamente correlati allo stato uremico (tab. II) <sup>(7)</sup>. L'effetto sinergico produce quella "aterosclerosi accelerata" che fa sì che la maggior parte dei pazienti uremici muoia per complicanze cardiovascolari ancor prima di arrivare in dialisi <sup>(8)</sup>. La malattia cardiovascolare, infatti, è il determinante principale della ridotta aspettativa di vita in questi pazienti. Se l'aspettativa di vita di un maschio di età compresa tra i 40 ed i 44 anni (dati statunitensi) è di oltre 35 anni, un analogo paziente in trattamento dialitico ha una speranza di sopravvivenza, in media, di solo 8 anni <sup>(9)</sup>.

Purtroppo, quando i pazienti hanno raggiunto l'IRT, le pur necessarie modifiche dei tradizionali fattori di rischio come il fumo, l'obesità, la dislipidemia e l'ipertensione possono avere un effetto limitato, a volte frustrante, sulla sopravvivenza globale. Una delle ragioni addotte per questo drammatico andamento è che una volta raggiunto l'IRT, non ci sia più tempo per la "prevenzione".

Le Linee Guida della K/DOQI hanno stimato che questo eccesso di rischio e di mortalità per cause cardiovascolari è sufficientemente grande da suggerire che "tutti i pazienti con malattia renale cronica dovrebbero essere considerati nel gruppo di maggior rischio per malattia cardiovascolare, indipendentemente dal livello dei fattori di rischio tradizionali" <sup>(10)</sup>. Di conseguenza già dalla stesura

STADIO	DESCRIZIONE	VFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	PREVALENZA (%)
1	Danno renale con VFG normale o aumentato	> 90	3.3
2	Danno renale con lieve riduzione del VFG	60-89	3.0
3	Moderata riduzione del VFG	30-59	4.3
4	Severa riduzione del VFG	15-29	0.2
5	Insufficienza renale terminale	< 15 (o dialisi)	0.1

VFG = velocità di filtrazione glomerulare

Tabella 1 – Classificazione della malattia renale cronica e sua prevalenza negli Stati Uniti. (Da National Kidney Foundation <sup>(1)</sup>, modificata.)

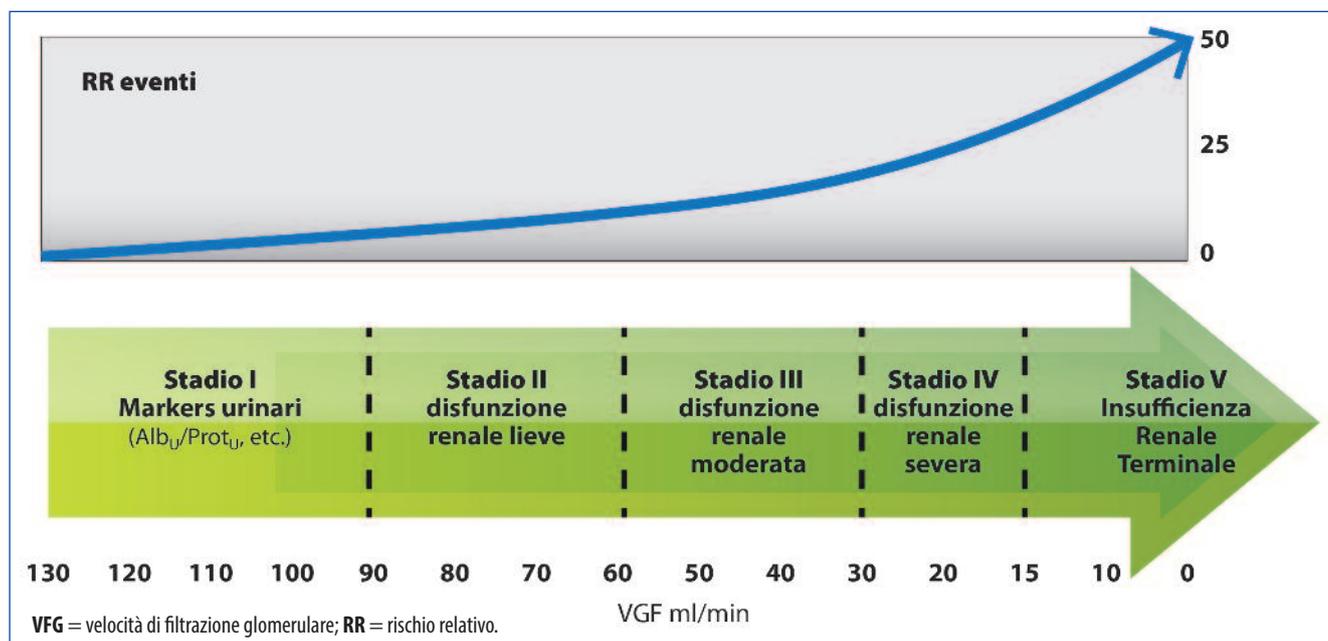


Figura 1 – Malattia renale cronica e rischio cardiovascolare

FATTORI DI RISCHIO TRADIZIONALI	FATTORI DI RISCHIO NON TRADIZIONALI
Età avanzata	Malattia renale primitiva
Sesso maschile	Riduzione del VFG
Razza bianca	Proteinuria
Iperensione arteriosa	Aumentata attività sistema renina-angiotensina
Elevati livelli di colesterolo LDL	Espansione della volemia
Ridotti livelli di colesterolo HDL	Alterazioni del metabolismo calcio/fosforo
Diabete	Anemia
Fumo	Malnutrizione
Sedentarietà	Infiammazione
Menopausa	Infezioni
Familiarità per malattie cardiovascolari	Anomalie della coagulazione
Ipertrofia ventricolare sinistra	Stress ossidativo
	Iperomocisteinemia
	Tossine uremiche

VFG = velocità di filtrazione glomerulare; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità.

Tabella 2 – Fattori di rischio cardiovascolare tradizionali e associati alla malattia renale cronica.

del 2002 l'interesse si è spostato sulle fasi iniziali della MRC, per almeno due fondamentali motivi: primo, già i pazienti con MRC iniziale mostravano un significativo incremento di mortalità totale e per cause cardiovascolari; secondo, come già accennato, la maggior parte dei

pazienti con MRC moriva prima di raggiungere IRT. Infatti, in un ampio studio longitudinale condotto in pazienti con MRC allo stadio iniziale e seguiti per 5.5 anni, si è evidenziato come mentre solo il 3.1% dei pazienti progrediva fino a richiedere un trattamento renale sostitutivo.

tutivo, ben il 24.9% morivano prima di giungere in dialisi, e la maggior parte di questi decessi era dovuto a patologie cardiovascolari <sup>(11)</sup>.

In Italia il problema “malattia renale cronica” è ugualmente gravoso in termini di incidenza e prevalenza e probabilmente sottovalutato dagli organi di governo della Sanità e dalle Istituzioni se è vero, come è vero, che il rapporto ISTAT del 2014 sullo stato di salute degli italiani non menziona la MRC tra le malattie croniche <sup>(12)</sup>

Necessariamente, alla luce di queste evidenze, il *Working Group della National Kidney Foundation* (NKF) ha fornito nuovi criteri diagnostici ed una classificazione in stadi della MRC (tab. I) che contiene almeno due messaggi di grande impatto nella nostra pratica medica quotidiana: il primo suggerisce vivamente di valutare il grado della insufficienza renale in base alla stima del filtrato glomerulare e non già in base alla semplice determinazione della creatinemia plasmatica essendo questa imprecisa, perché fortemente dipendente dal peso e dalla età e fuorviante perché sottovaluta, anche per valori modestamente patologici, il reale grado di disfunzione renale.

Il secondo messaggio consiste nel considerare affetto da danno renale anche quel paziente che presenti microalbuminuria e/o proteinuria in presenza di una funzione renale assolutamente normale.

Questo perché l'associazione tra microalbuminuria e/o proteinuria franca segnala un aumentato rischio cardiovascolare tanto potente da divenire significativo anche nella popolazione generale non uremica <sup>(13)</sup>. Lo studio PREVEND (*Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease*) ha documentato su oltre 40.000 pazienti che il raddoppio dell'escrezione urinaria di albumina era associato ad un aumento del 29% del rischio di mortalità cardiovascolare e del 12% del rischio di mortalità per ogni causa <sup>(14)</sup>. Nella popolazione generale la microalbuminuria si è inoltre dimostrata un predittore di cardiopatia ischemica <sup>(15)</sup>, addirittura indipendente dai livelli di pressione arteriosa e di colesterolemia totale <sup>(16)</sup>. Nella popolazione ipertesa la proteinuria è associata a più elevata mortalità e incidenza di eventi cardiovascolari <sup>(17)</sup>. Ancora, la microalbuminuria rappresenta un predittore indi-

pendente sia di mortalità cardiovascolare, come dimostrato dallo studio HOORN particolarmente nel sottogruppo dei pazienti diabetici <sup>(18)</sup>, sia di cardiopatia ischemica <sup>(19)</sup>. Lo studio LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertention*), condotto su oltre 8.000 ipertesi non diabetici con ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) addirittura ha dimostrato che non esiste un valore soglia di albuminuria che faccia da *cut-off* per gli eventi cardiovascolari maggiori e per il rischio di morte, ma che tale rischio aumenta con l'aumentare dell'escrezione urinaria di albumina <sup>(20)</sup>.

Infine anche nel paziente con cardiopatia già nota l'entità dell'albuminuria si è dimostrata un predittore significativo di morbilità e mortalità cardiovascolare. Nello studio HOPE (*Heart Outcomes and Prevention Evaluation*) la microalbuminuria era associata ad un aumento del 61% del rischio di ictus, infarto miocardico e morte cardiaca ed al raddoppio del rischio di morte per ogni causa <sup>(21)</sup>. Infine una aumentata escrezione urinaria di albumina è anche associata ad elevata prevalenza di IVS <sup>(22)</sup>. In particolare l'entità della albuminuria e la prevalenza di microalbuminuria sono significativamente più elevate nei pazienti ipertesi con IVS <sup>(23)</sup>. Inoltre l'accorciamento centroparietale del ventricolo sinistro si riduce significativamente nei pazienti con microalbuminuria e questo predispone all'insufficienza cardiaca <sup>(24)</sup>.

Si è ormai consapevoli quindi che il miglioramento dell'outcome dei pazienti con MRC passi necessariamente attraverso una diagnosi precoce e questa richiede una corretta valutazione della funzione renale.

## DIAGNOSI DI MALATTIA RENALE

La velocità di filtrazione glomerulare (VFG) è attualmente considerata il *gold standard* per la valutazione della funzione renale. La sua esatta misura richiederebbe la determinazione della clearance di markers esogeni come inulina, 125I-Iotalamato o 51Cr-EDTA, che sono esclusivamente filtrati a livello glomerulare, mentre non sono né secreti né riassorbiti dai tubuli <sup>(25)</sup>.

Tali metodiche di misurazione del VFG sono costose,

impegnative e non applicabili in contesti clinici nei quali sia richiesto un numero elevato di misurazioni con tempi rapidi di risposta. Nella pratica clinica più frequentemente viene utilizzato il valore della creatininemia, sostanza endogena, e le equazioni da essa derivata.

La creatininemia ha limiti ben noti, in parte legati alla sua farmacocinetica (emivita relativamente lunga; circa 5-7 ore), in parte dovuti al suo rapporto “esponenzialmente inverso” con il filtrato (fig. 2). Questo comporta che incrementi di entità relativamente modesti del valore assoluto della creatininemia, rispetto al valore basale, possano nasconderci variazioni importanti e patologiche del VFG <sup>(26)</sup>.

Un altro indice di funzione renale proposto più di recente è la cistatina C, la cui concentrazione sierica sarebbe meno influenzata dalle variazioni di massa magra, dall'entità dell'apporto proteico o dalla presenza di catabolismo <sup>(25)</sup>. Sulla base di un'emivita più breve rispetto alla creatinina (2 ore), le variazioni della cistatina C sierica dovrebbero riflettere più precocemente eventuali variazioni della VFG. I livelli ematici della cistatina possono essere usati come tali, oppure sottoforma di equazioni per la stima della VFG <sup>(27)</sup>. Tuttavia, i dati presenti in letteratura non supportano in maniera univoca un impiego estensivo

della cistatina C in sostituzione della creatinina <sup>(28)</sup>.

Nel tentativo di ovviare ai limiti che ciascun marcatore presenta si sta sempre più diffondendo l'impiego di equazioni derivate dalla creatininemia, corrette per parametri demografici (età sesso, peso, razza etc.) che, senza richiedere una raccolta completa delle urine, sono in grado di stimare la clearance della creatinina (equazione di Cockcroft-Gault) <sup>(29)</sup>, o il VFG (equazioni MDRD <sup>(30)</sup>, la più recente CKD-EPI) <sup>(31)</sup> e, nell'anziano, BIS 1 e 2 <sup>(32)</sup>.

È quindi utile e necessario conoscere le differenze ed i limiti delle varie formule per la stima del filtrato glomerulare per meglio inquadrare e seguire i nostri pazienti.

## FORMULE PER LA STIMA DEL FILTRATO GLOMERULARE

### Equazione di Cockcroft-Gault

Sviluppata nel 1976 per calcolare la stima della clearance della creatinina senza il bisogno di misurare l'escrezione urinaria temporizzata di creatinina. L'equazione fornisce risultati in ml/min, per cui necessita di essere normalizzata per 1.73 unità m<sup>2</sup> di superficie corporea. I suoi limiti sono essenzialmente due: tende a sovrastimare in caso di obesità o, soprattutto, edema, e tende a sottostimare nell'età avanzata.

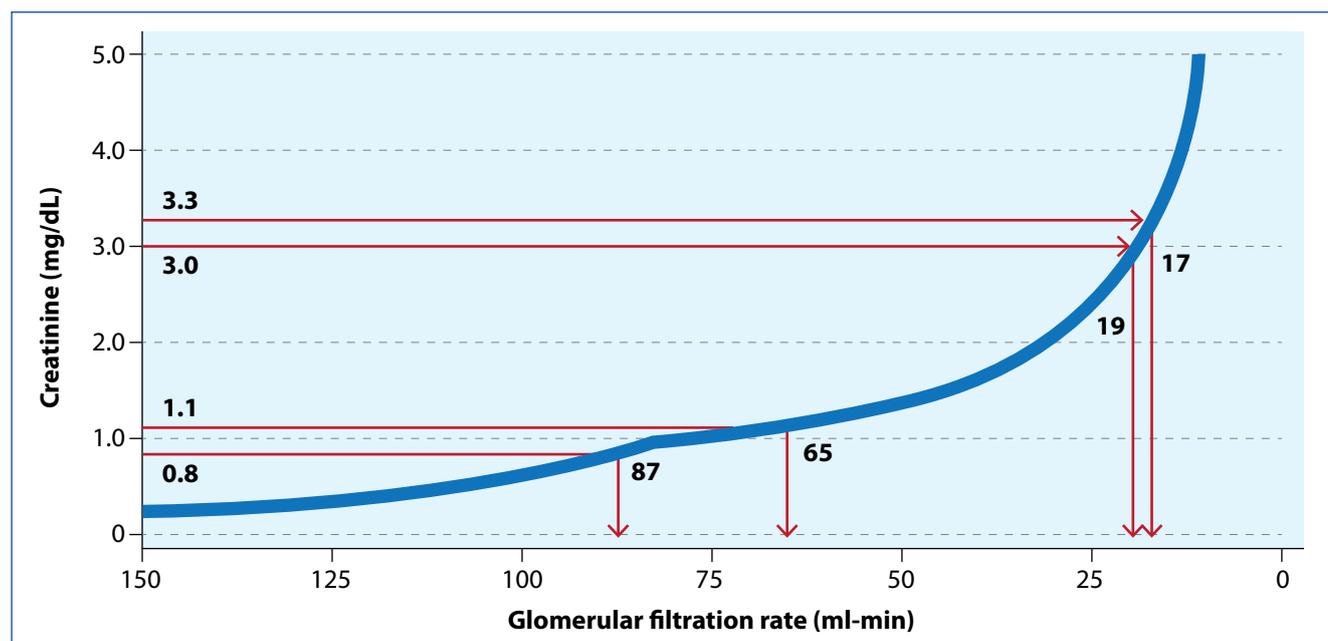


Figura 2 – Rapporto esponenziale inverso tra creatininemia e filtrato glomerulare

### Equazione MDRD

Questa equazione basata su 4 variabili (creatinina, età, sesso ed etnia) fornisce risultati in ml/min x1.73 m<sup>2</sup>, già indicizzati, quindi, per superficie corporea. È stata validata in una popolazione con età media di 51 anni dove gli anziani erano poco rappresentati, con tendenza alla sovrastima in questa specifica popolazione. Un ulteriore limite dell'equazione è l'assenza di validazione per stime di filtrato normale-alto, dovuta al fatto che lo studio di riferimento non comprendeva soggetti sani.

### Equazione CKD-EPI

Tale equazione nasce specificamente con lo scopo di correggere i limiti della MDRD riguardo ai valori di filtrato nel range di normalità (>60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). È basata su dati provenienti da 120.000 pazienti, di diverse etnie, con e senza malattia renale, utilizzando determinazioni di creatinemia standardizzate e la clearance dello iotalamato come test di riferimento. Riducendo il bias per filtrati superiori a 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> consente una più precisa determinazione della prevalenza della malattia renale cronica in particolar modo nel gruppo delle donne e nella razza bianca. Risulta ancora una tendenza alla sovrastima nella popolazione anziana.

### Equazioni BIS

Per ovviare ai limiti delle formule precedenti, il *Berlin Initiative Study* (BIS) ha arruolato specificamente pazienti anziani con età maggior di 70 anni.

Le formule BIS-1 e BIS-2 differiscono per l'utilizzo, nella seconda, della cistatina. Il test di riferimento è stato il filtrato dello ioexolo. Le due nuove equazioni hanno mostrato una maggiore precisione, soprattutto nel gruppo con valori > 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. In particolare, l'uso della cistatina diminuisce l'effetto della riduzione della massa muscolare. Il principale limite di questa formula è che è validato all'interno di una specifica coorte e non ancora in popolazioni più ampie. Questa perplessità viene ripresa anche da un recentissimo report di valutazione indipendente<sup>(33)</sup>.

Tutto quanto esposto ha comportato un miglioramento

significativo della diagnosi e stadiazione della malattia renale, ma è doveroso segnalare che le metodiche su esposte sono state validate solo ed esclusivamente nella insufficienza renale cronica e non possono essere trasferibili nella valutazione delle forme acute. Merita, quindi, un ultimo cenno la valutazione della funzione renale in acuto.

### Diagnosi di insufficienza renale acuta

L'insufficienza renale acuta "*de novo*" o che si instaura come peggioramento su di una forma cronica, è la forma di compromissione renale più difficile da diagnosticare perché sottende un quadro di disfunzione renale in continua evoluzione e che spesso complica molte sindromi cardiache, dalla cardiopatia ischemica allo scompenso cardiaco. Il peggioramento della funzione renale, comunemente definito con terminologia inglese "*worsening renal failure*" (WRF) è la forma più comune di disfunzione renale in acuto ed è quella che più preoccupa lo specialista. In questo contesto sarebbe utile una sorta di "troponina del rene" che, in maniera più precoce e con maggiore precisione rispetto alla creatinemia, dovrebbe essere in grado di predire il peggioramento della funzione renale. La ricerca nefrologica si è molto impegnata nella individuazione di markers di danno renale in acuto, riuscendo ad individuarne molteplici; quelli testati a livello clinico sono:

- *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL)
- *Kidney Injury Molecule-1* (KIM-1)
- *Inter-Leukine 8* (IL-8)
- *N-acetyl-β-D-glucosaminidase 7* (NAG)
- *Matrix metalloproteinases* (MMP9)

Esistono marcate perplessità per il loro uso nella pratica quotidiana in quanto nessuno di questi ha avuto una valutazione clinica sufficientemente ampia e validata.

Le ragioni sono molteplici: essendo indici o di funzione o di danno<sup>(27,28, 34)</sup>, l'uso inappropriato in contesti non specifici ne riduce sensibilmente l'accuratezza.

Ancora molti di questi markers sono stati dosati patologicamente elevati in molte malattie renali croniche in

presenza di un filtrato stabile e quindi da considerarsi più indicatori di gravità che marker prognostici (tab. III). Inoltre benché per alcuni di questi, tipicamente NGAL, si sia prospettata una capacità predittiva verso un successivo sviluppo di insufficienza renale acuta, in realtà l'accuratezza diagnostica è risultata spesso limitata o contraddittoria<sup>(35,36)</sup>. Ne consegue che nella valutazione del peggioramento della funzione renale in corso di cardiopatia, ad esempio nello scompenso cardiaco, risultano ancora oggi di riferimento i parametri clinico-laboratoristici noti da tempo<sup>(37)</sup>:

- un aumento dei valori di creatininemia di almeno 0.3 mg/dL rispetto ai valori basali del paziente che si verifichi in 48 ore,
- un aumento dei valori della creatininemia pari a 1.5 volte i valori basali che si verifichi in un arco temporale di una settimana
- una riduzione del volume di diuresi pari a 0.5 ml/Kg/ora per 6 ore.

In conclusione nella diagnosi di insufficienza renale, in estrema sintesi, è possibile individuare almeno due forme di disfunzione renale:

- Una forma cronica, corrispondente alla classica MRC, per la quale si possono applicare definizioni e classificazioni standard. Tale forma ha due *cut-off* importanti, rispettivamente nei range di VFG 60-30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, e da 29,9-15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Una forma acuta (WRF, *Worsening Renal Function*), tipica, ad esempio, del paziente ospedalizzato per scompenso cardiaco. Tale condizione corrisponde a tutti gli effetti all'*Acute Kidney Injury* dei criteri KDI-

GO 2012<sup>(20)</sup>, condividendone il criterio di diagnosi (incremento dei valori di creatininemia di almeno 0.3 mg/dL nelle 48 ore).

Da quanto esposto risulta evidente che MRC e complicanze cardiovascolari siano strettamente connesse. È stato calcolato che i pazienti con MRC di qualunque grado presentino un rischio > 20% di sviluppare almeno un evento cardiovascolare maggiore nell'arco di 10 anni. Per tanto per tali pazienti sono necessarie una diagnosi precoce, misure preventive e strategie terapeutiche aggressive indirizzate al controllo ottimale dei fattori di rischio. Nel mondo reale questo non accade e, ad esempio, l'uso dei farmaci cardioprotettivi resta molto sotto utilizzato.

In un recente studio, infatti, la determinazione della funzione renale in base alla stima del filtrato glomerulare, la terapia antipertensiva con farmaci che agissero sul RAAS ed il raggiungimento del controllo pressorio, non solo non erano estesi alla maggioranza dei pazienti con nefropatia, ma neanche a quelli con conclamata patologia cardiovascolare<sup>(38)</sup>.

Solo un approccio multifattoriale aggressivo potrebbe rappresentare la strategia ottimale per ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari<sup>(39)</sup>. Sarebbe infine auspicabile, considerata l'elevata prevalenza di MRC soprattutto negli stadi iniziali, l'attuazione di una differente politica sanitaria: non solo il nefrologo ma anche i medici di base, i cardiologi, i geriatri, dovrebbero essere sensibilizzati ad identificare precocemente e quindi trattare aggressivamente i pazienti con malattia renale cronica.

MARKER	INFEZIONI URINARIE	MALATTIA RENALE CRONICA	PROTEINURIA	RENE POLICISTICO	NEFRITE LUPICA	NEFROPATIA IGA	NEFROPATIA DA TRAPIANTO
<b>NGAL</b>	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
<b>IL-18</b>	No	No	?	?	Si	?	?
<b>KIM-1</b>	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si

**NGAL:** Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin; **KIM-1:** Kidney Injury Molecule-1; **IL-8:** Inter-Leukine 8

Tabella 3 – Fattori confondenti nell'uso dei marker biochimici di danno renale.

**BIBLIOGRAFIA**

- 1 National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl1): S1-S266.
- 2 US Renal Data System: USRD 2000 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2000.
- 3 Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension* 1989; 13 (Suppl): 180-193.
- 4 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (Suppl): S16-S23.
- 5 Excerpts from the USRDS 2001 Annual Data Report: international comparisons. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S147-S158.
- 6 Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl 3): S112-S119.
- 7 Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl 1): S117-S131.
- 8 Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. 2004 Mar 22;164(6):659-63.
- 9 U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2005.
- 10 Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
- 11 Foley RN, Murray AM, Shuling L et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 489-495
- 12 *Annuario Statistico Italiano* 2014. vol. 4: Sanità e Salute, 107-148 <http://www.istat.it/it/files/2014/11/C04.pdf>.
- 13 cHillege HL, Fidler V, Diercks GF et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation*. 2002 1;106(14):1777-82.
- 14 Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, et al, for the Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation* 2002; 106: 1777-82.
- 15 Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and noninsulin-dependent diabetic subjects. *Stroke* 1996; 27:2033-9.
- 16 Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Jensen JS. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992-7.
- 17 De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhager WH, et al, for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2213-22.
- 18 Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG, et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24.
- 19 Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria, and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35:898-903.
- 20 Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH, et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003; 139:901-6.
- 21 Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al, for the HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-6.
- 22 Wachtell K, Palmieri V, Olsen MH, et al. Urine albumin/creatinine ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Losartan Intervention for Endpoint Reduction*. *Am Heart J* 2002; 143: 319-26.
- 23 Pontremoli R, Ravera, M, Bezante GP, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17: 993-1000.
- 24 de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH. Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93: 259-65.
- 25 Soares AA, Eyff TE, Campani RB, et al. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab* 2009; 47:1023-32.
- 26 Testani JM, McCauley BD, Chen J, et al. Worsening Renal Function Defined as an Absolute Increase in Serum Creatinine Is a Biased Metric for the Study of Cardio-Renal Interactions. *Cardiology* 2010; 116:206-12.
- 27 de Geus HRH, Betjes MG, Bakker J. Biomarkers for the prediction of acute kidney injury: a narrative review on current status and future challenges. *Clin Kidney J* 2012.
- 28 Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations. *Curr Op Nephrol Hypert* 2011; 20:631-39.
- 29 Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
- 30 Levey AS, Coresh J, Greene T, et al.; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Int Med* 2006; 145:247-54.
- 31 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.; CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Int Med* 2009; 150:604-12.

- 32 Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012 Oct 2;157(7):471-81.
- 33 Vidal-Petiot, Emmanuelle et al. External Validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR Estimating Equation in the Elderly *Am J Kidney Diseases* ,63 (5): 865 - 867.
- 34 Lameire NH, Vanholder RC, Van Biesen WA. How to use biomarkers efficiently in acute kidney injury. *Kidney Int* 2011; 79:1047-50.
- 35 MacDonald S, Arendts G, Nagree Y, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2012; 17:12-18.
- 36 Fiaccadori E, Maggiore U, Di Motta T, et al. Valutazione e significato delle alterazioni della funzione renale nell'insufficienza cardiaca in fase di scompenso acuto *Giorn It Nefrol* 2013.
- 37 The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Working Group. Definition and classification of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; suppl 2: 19-36.
- 38 Tonelli M, Bohn C, Pandeya S, Gill J, Levin A, Kibert BA. Cardiac risk factors and the use of cardiovascular medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 484-9.
- 39 Ravera M, Paoletti E. Ipertensione arteriosa, dislipidemia e rischio cardiovascolare nella malattia renale cronica. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5 (6): 436-444).

# Benefici dell'ezetimibe in associazione alla statina in pazienti con recente sindrome coronarica acuta: lo studio IMPROVE-IT

## *Favourable effects of ezetimibe added to statin therapy in patients with a recent acute coronary syndrome: findings of the IMPROVE-IT study*

Gaetano M. De Ferrari<sup>\*§</sup>, Daniela Civardi<sup>§</sup>, Pasquale Perrone Filardi<sup>#</sup>

<sup>\*</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Pavia, Pavia; <sup>§</sup>Unità Coronarica-LSR, e Centro Clinico di Ricerca Cardiovascolare (CCRC) Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; <sup>#</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università Federico II di Napoli.

Indirizzo per corrispondenza, e-mail: g.deferrari@smatteo.pv.it

**Parole chiave:** prevenzione secondaria, colesterolo-LDL, statine, ezetimibe.

### RIASSUNTO

La prevenzione cardiovascolare secondaria dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) si è avvalsa sinora dell'uso di statine con l'obiettivo di ridurre il colesterolo-LDL portandolo, se possibile, al livello di 70 mg/dL. Lo studio IMPROVE-IT ha valutato se la riduzione delle LDL con l'ezetimibe, un farmaco non statinico che inibisce l'assorbimento di colesterolo, si associasse ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori dopo SCA, saggiando nel contempo il beneficio di una ulteriore riduzione dei valori di LDL, rispetto all'obiettivo sopra menzionato.

Oltre 18.000 pazienti sono stati arruolati in media 5 giorni dopo SCA e randomizzati a simvastatina o simvastatina + ezetimibe, raggiungendo valori di LDL di circa 70 e 54 mg/dL, rispettivamente.

Nel corso dei 6 anni di follow-up medio, il gruppo con

ezetimibe ha avuto riduzioni statisticamente significative del 6,4% di eventi cardiovascolari maggiori e del 10% di morte cardiovascolare, infarto e ictus. La sicurezza di ezetimibe è stata eccellente. Lo studio dimostra che ezetimibe è il primo farmaco non statinico efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari tramite una riduzione delle LDL. Esso suggerisce inoltre un ulteriore beneficio nel ridurre i valori di LDL sotto i 70 mg/dL.

### ABSTRACT

*Cardiovascular secondary prevention after an acute coronary syndrome (ACS) has been based to date on the use of statins with the goal of reducing LDL cholesterol, reaching if possible, the level of 70 mg / dL. The IMPROVE-IT study assessed whether a reduction of LDL with ezetimibe, a non-statin drug, which inhibits the absorption of cholesterol, was associated with a reduction of major cardiovascular events after ACS, testing at the same time the benefit of a further*

*reduction in LDL below the above mentioned target. Over 18,000 patients have been enrolled on the average five days after ACS and randomized to simvastatin or simvastatin + ezetimibe, reaching values of LDL of approximately 70 and 54 mg / dL, respectively.*

*Over an average follow-up of six years, the ezetimibe group had statistically significant reductions of 6.4% in major cardiovascular events and 10% in cardiovascular death, non fatal myocardial infarction and stroke. The safety of ezetimibe was excellent. The study shows that ezetimibe is the first non-statin drug effective in reducing cardiovascular events by reducing LDL. It also shown the benefit of reducing further LDL levels, below the current standards of care.*

## INTRODUZIONE

La riduzione dei livelli di colesterolo-LDL (C-LDL) rappresenta ad oggi il più valido endpoint surrogato per la valutazione del rischio cardiovascolare (CV). È infatti dimostrato, dalle metanalisi degli studi di intervento con statine <sup>(1)</sup>, che esiste una correlazione lineare tra riduzione di C-LDL e riduzione del rischio di eventi CV maggiori, che si traduce clinicamente in un risparmio del 20% circa di eventi CV per ogni mMol/dL (circa 40 mg/dL) di riduzione del C-LDL. Tale evidenza è stata dimostrata in maniera indipendente dalle popolazioni studiate, ovvero in prevenzione primaria e secondaria, e senza significative differenze di genere o di età. È importante sottolineare che, fino alla conclusione dello studio IMPROVE-IT, le evidenze della associazione tra riduzione del C-LDL e prevenzione di eventi CV, erano provenute pressoché esclusivamente da studi di intervento con le statine, e non vi erano dimostrazioni che trattamenti alternativi ad esse, a parità di effetti ipocolesterolemizzanti, producessero lo stesso beneficio clinico. Infatti, il potenziale beneficio clinico di effetti pleiotropici, descritti in modelli sperimentali con l'impiego di statine, lasciava ipotizzare meccanismi di protezione CV classe-specifici indipendenti dalla riduzione del C-LDL propri della classe delle statine. Tale aspetto aveva condotto alla cautela con cui le linee guida internazionali, soprattutto quelle nord-americane <sup>(2)</sup>, ave-

vano considerato trattamenti farmacologici alternativi alle statine per la riduzione del rischio CV. Parallelamente, le evidenze provenienti da studi clinici di prevenzione primaria o secondaria con statine hanno dimostrato che una riduzione intensiva del C-LDL produce un beneficio clinico addizionale, determinando nelle linee guida europee <sup>(3)</sup> la raccomandazione di un target di C-LDL di 70 mg/dL nei pazienti a rischio CV molto elevato, e nelle linee guida nord-americane la raccomandazione dell'impiego di statine ad alta efficacia capaci di produrre una riduzione intensiva (almeno il 50%) dei livelli di C-LDL <sup>(2)</sup>.

È facile intuire come la progressiva riduzione dei livelli raccomandati di C-LDL nei pazienti ad elevato rischio CV si traduca, nella pratica clinica, in una percentuale sempre più elevata di pazienti che rimangono non adeguatamente controllati dalla terapia. La situazione italiana, descritta dall'EUROASPIRE III <sup>(4)</sup>, pur mostrando un miglioramento rispetto al registro precedente, dimostra come il 56% dei pazienti in prevenzione secondaria mantengano livelli di C-LDL al di sopra di 100 mg/dL.

Una osservazione più recente condotta in Italia, con un approccio metodologico simile all'EUROASPIRE su tutto il territorio nazionale in circa 900 pazienti con un precedente episodio vascolare ischemico acuto, ha dimostrato che il 66% dei pazienti non diabetici e l'83% dei pazienti diabetici mantengono livelli di C-LDL superiori a 70 mg/dL, nonostante il 91% dei pazienti assuma statine <sup>(5)</sup>. I motivi di tale subottimale controllo sono molteplici e da ricercarsi nell'impiego inappropriato di statine a moderata o bassa efficacia, nell'abbandono della terapia da parte di una considerevole percentuale di pazienti soprattutto nei primi mesi dopo un evento acuto e da altri fattori quali il sesso e l'età dei pazienti <sup>(6)</sup>. In aggiunta, una percentuale di pazienti stimabile intorno al 10% risulta essere intollerante alle statine. Da questo scenario emerge chiaramente che la disponibilità di terapie aggiuntive o alternative alle statine, con comprovata efficacia nella riduzione di eventi CV, sia un bisogno clinico emergente per un contrasto sempre più efficace delle malattie CV ischemiche. L'ezetimibe è l'unica molecola disponibile per uso clinico appartenente alla classe degli inibitori della

proteina Nieman-Pick C1 like 1, la cui azione consiste nella inibizione dell'assorbimento intestinale del colesterolo, ed è l'unico farmaco non statinico che riduce i livelli di C-LDL, ad essere stato saggiato in uno studio clinico di fase III avente come obiettivo la riduzione degli eventi CV maggiori.

## DISEGNO DELLO STUDIO IMPROVE-IT

Lo studio IMPROVE-IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*)<sup>(7,8)</sup>, il primo grande trial ad aver valutato l'efficacia dell'associazione ezetimibe-simvastatina, confrontata con la sola simvastatina (40 mg), deve essere considerato una pietra miliare nella storia della prevenzione farmacologica cardiovascolare.

Lo studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, ha arruolato dall'Ottobre 2005 al Luglio 2010, 18.144 pazienti entro 10 giorni dal ricovero per sindrome coronarica acuta (SCA) presso 1.058 centri in 39 Paesi. L'Italia è stata la quinta nazione per numerosità di pazienti arruolati (593). Lo studio aveva due obiettivi:

- 1 Valutare se l'aggiunta di un farmaco non "statinico" - l'ezetimibe - ad un trattamento con statine potesse ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori in prevenzione secondaria
- 2 Valutare se il raggiungimento di livelli di C-LDL ulteriormente più bassi rispetto a quelli suggeriti dalle linee guida si associasse ad un ulteriore beneficio clinico.

A questi due obiettivi si è associato, nel corso dello studio, l'obiettivo di confermare la sicurezza di ezetimibe, a seguito della controversia insorta dopo la pubblicazione dello studio SEAS<sup>(9-12)</sup>.

Sono stati arruolati uomini e donne di età  $\geq 50$  anni con infarto miocardico sia con che senza sopraslivellamento del tratto ST (STEMI e NSTEMI) e con angina instabile, con un criterio aggiuntivo di elevato rischio cardiovascolare (ad es. diabete o malattia coronarica multi vasale). I pazienti dovevano avere un C-LDL, misurato a livello locale entro le prime 24 ore dopo l'inizio della SCA, maggiore di 50 mg/dL e minore di 125 mg/dL, se non in te-

rapia ipolipemizzante cronica, o di 100 mg/dL se già in trattamento cronico con statine. I principali criteri di esclusione erano: un intervento programmato di bypass coronarico, una clearance della creatinina  $<30$  ml/min, una malattia epatica attiva e severa e una terapia cronica con statine di alta potenza ( $>$ simvastatina 40 mg).

I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a simvastatina / ezetimibe 40/10 mg o simvastatina 40 mg / placebo una volta al giorno. I pazienti hanno effettuato visite di follow-up a 30 giorni, 4 mesi, e ogni 4 mesi successivi. I pazienti che hanno interrotto il farmaco in studio durante la sperimentazione sono stati generalmente seguiti via telefono. I campioni di sangue sono stati ottenuti alla randomizzazione, a 1, 4, 8, 12 mesi e, successivamente, ogni anno per coloro che hanno seguito lo studio.

Sono stati inclusi nello studio circa 5000 pazienti con STEMI e 13.000 pazienti con NSTEMI o angina instabile. I pazienti sono stati quindi seguiti in media per 6 anni (ma in alcuni casi il *follow-up* ha raggiunto gli 8 anni e mezzo). La fine dello studio era basata sul raggiungimento del numero previsto (5250) di endpoint primari.

L'endpoint primario dello studio era un composito di mortalità cardiovascolare, infarto, ictus, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica (a distanza di almeno 30 giorni dalla randomizzazione).

## RISULTATI

La Tabella 1 mostra le caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio, molto omogenee nei due gruppi, come atteso, ad eccezione della maggiore prevalenza di titolazione di simvastatina ad 80 mg presente nel gruppo di controllo, al fine di raggiungere in questo gruppo i livelli di LDL suggeriti dalle Linee Guida (70 mg/dL). L'età media e la prevalenza di donne e di diabetici appare del tutto in linea con quella di studi clinici simili. È certamente da sottolineare il fatto che i pazienti hanno ricevuto un trattamento contemporaneo ed allo stato dell'arte e che la quasi totalità di essi è stata sottoposta a coronarografia e ove indicato a rivascolarizzazione.

Rispetto ai pazienti coronaropatici trattati con la sola

simvastatina, quelli trattati con l'associazione statina-ezetimibe hanno presentato una significativa riduzione dei livelli di C-LDL (il gruppo trattato con la sola statina in media presentava un LDL di 69,5 mg/dL, mentre quello trattato con l'associazione ezetimibe-simvastatina una media di 53,7 mg/dL).

La combinazione di simvastatina/ezetimibe ha determinato un rischio significativamente più basso di eventi cardiovascolari inclusi nell'endpoint primario ( $p=0,016$ ), ri-

spetto alla statina in monoterapia, con una riduzione del rischio relativo pari al 6,4% e del rischio assoluto pari al 2,0%, (vedi Figura 1, colonne di sinistra) conducendo pertanto ad un numero di pazienti da trattare per prevenire un evento maggiore (NNT) pari a 50, secondo il principio conservativo dell'*intention to treat*.

Nell'ambito degli endpoint individuali riduzioni importanti e statisticamente significative si sono avute nel rischio di infarto miocardico (13%), di ictus in genere

	SIMVASTATINA (N=9077) %	EZE/SIMVA (N=9067) %
Età (anni)	64	64
Femmine (%)	24	25
Diabete (%)	27	27
IM prima della SCA dell'arruolamento (%)	21	21
STEMI / NSTEMI / AI (%)	29 / 47 / 24	29 / 47 / 24
Giorni dalla SCA alla randomizzazione (IQR)	5 (3, 8)	5 (3, 8)
Coro / PCI per la SCA	88 / 70	88 / 70
Pregressa terapia ipolipemizzante	35	36
Colesterolo-LDL all'ingresso (mg/dL, IQR)	95 (79, 110)	95 (79,110)

IM=infarto miocardico; AI=angina instabile; SCA=sindrome coronarica acuta; IQR=intervallo interquartile (p25-p75); Coro=coronarografia; PCI=intervento coronarico percutaneo.

Tabella 1 – Caratteristiche principali dei pazienti

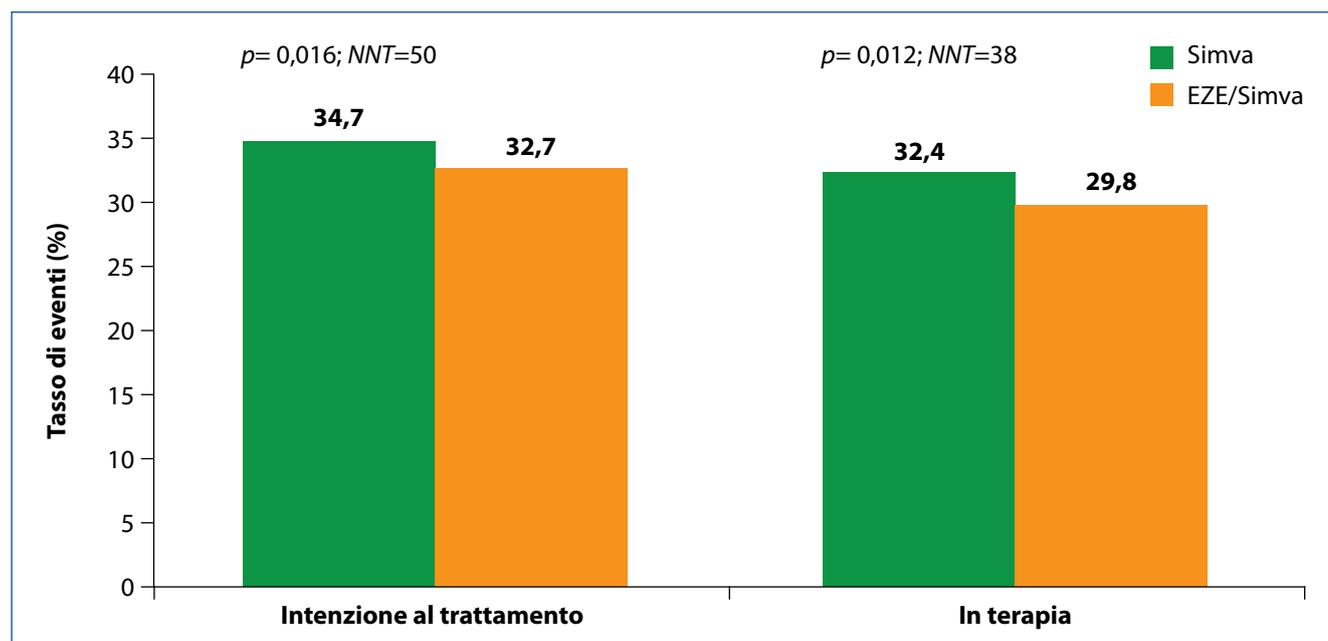


Figura 1 – Tasso di endpoint primario (a 7 anni)

(14%) e di ictus ischemico (21%). Lo studio non era stato concepito per valutare la mortalità totale o la mortalità CV, non avendo la potenza statistica sufficiente per questo scopo; come atteso, entrambe sono risultate simili nei due gruppi. L'*endpoint* combinato morte CV, infarto ed ictus non fatale, verosimilmente il più rilevante per un cardiologo, si è ridotto del 10%, in maniera altamente significativa ( $p=0,003$ ). L'analisi dei sottogruppi dimostra come l'ezetimibe produca un vantaggio simile in tutti i pazienti, anche se deve essere menzionato che pur esercitando un beneficio nei pazienti non diabetici, essa sembra particolarmente efficace nel gruppo di pazienti diabetici, nei quali determina una riduzione assoluta dell'*endpoint* primario del 5,5% che si traduce in un NNT particolarmente favorevole, pari a 18. Un'altra osservazione interessante che origina da questa analisi è il fatto che i sottogruppi delle donne e dei pazienti di età >65 anni hanno evidenziato, anche isolatamente, una riduzione statisticamente significativa degli eventi CV maggiori, un riscontro poco comune negli studi recenti, spesso anche per sottorappresentazione del sesso femminile e dei pazienti meno giovani.

Una volta dimostrata una riduzione statisticamente significativa dell'*endpoint* primario secondo la rigorosa e

conservativa analisi dell'*intention to treat* appare assai utile analizzare i dati ottenuti da una analisi on treatment che tenga pertanto conto dei pazienti che effettivamente assumono il farmaco consigliato, informazione essenziale per i medici curanti e per i pazienti. Questa analisi mostra che l'ezetimibe, se assunta regolarmente, produce una riduzione maggiore degli eventi cardiovascolari pari al 7,9% in senso relativo ed al 2,6% in termini assoluti, conducendo pertanto ad un NNT pari a 38 (Figura 1 parte destra). Questo quindi è il dato rilevante da utilizzare nell'ambito delle considerazioni di tipo farmaco-economico. Un ulteriore aspetto importante a questo riguardo è quello della riduzione degli eventi CV recidivanti. È noto infatti che l'analisi principale dello studio IMPROVE-IT (come di quasi tutti gli studi di questo genere) tiene in considerazione unicamente del primo evento CV che si verifica in ogni paziente. Una volta conteggiato come soggetto ad un *endpoint*, il paziente in questione non contribuisce più all'analisi dei risultati indipendentemente dal fatto che abbia nel corso del successivo *follow-up* ulteriori eventi cardiaci. Questi ultimi, tuttavia, possono avere molta importanza sia per la qualità della vita del paziente sia per i costi connessi ai successivi ricoveri e trattamenti. L'analisi di tutti gli *endpoint* occorsi nell'am-

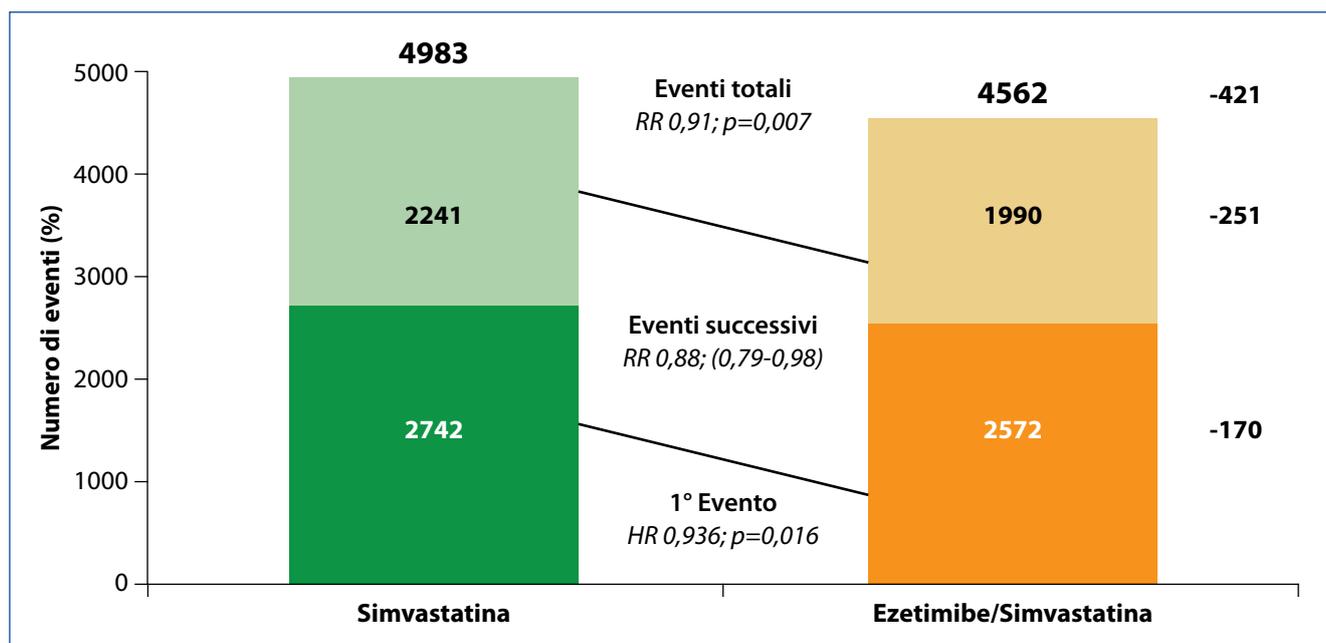


Figura 2 – Eventi cardiovascolari maggiori (*endpoint*): primi eventi ed eventi recidivanti

bito del lungo *follow-up* dello studio mostra (Figura 2) che il numero di eventi successivi al primo prevenuto dalla ezetimibe è circa doppio del numero dei primi eventi prevenuti. La riduzione relativa calcolata sul totale degli eventi prevenuti è pertanto più marcata rispetto a quella relativa ai primi eventi (*endpoint* primario dello studio), superando il 10%.

Un ultimo ma fondamentale aspetto che deve essere menzionato è quello della sicurezza del farmaco. Nel corso dello studio non si è osservato alcun effetto collaterale che si sia presentato più frequentemente nel gruppo ezetimibe rispetto al gruppo di controllo. Un tumore si è verificato esattamente nella stessa percentuale di casi nei due gruppi (10,2%) fugando definitivamente ogni dubbio nei confronti di questo rischio, tenendo in considerazione l'enorme mole di dati dello studio che ha analizzato, oltre 100.000 anni paziente. Lo stesso è avvenuto per gli eventi avversi relativi ai muscoli, alle vie biliari e agli altri organi ed apparati. Nel complesso lo studio IMPROVE-IT ha dimostrato come, l'aggiunta di ezetimibe alla statina in pazienti con una recente SCA e livelli di C-LDL, all'interno delle raccomandazioni delle linee guida, riduca significativamente gli eventi cardiovascolari, senza causare alcun effetto collaterale. In conclusione, quindi:

- Ezetimibe è il primo farmaco non statinico a dimostrare una significativa riduzione degli eventi CV maggiori, in aggiunta alle statine. Si tratta di un farmaco molto sicuro senza alcuna dimostrazione di tossicità o di effetti collaterali.
- La riduzione dei livelli di C-LDL intorno a 50-55 mg/dL rispetto a 70 mg/dL si associa ad un ulteriore beneficio clinico. Il beneficio osservato è del tutto compatibile con quanto atteso sulla base della retta di correlazione tra la riduzione di C-LDL e la riduzione di eventi, suggerendo quindi che questo sia il meccanismo del beneficio e che la relazione rimanga rettilinea anche per valori di LDL estremamente bassi.
- I risultati dello studio IMPROVE-IT sono destinati a modificare la pratica clinica per la riduzione del rischio CV nei pazienti ad alto rischio. Le evidenze fornite dallo studio sottolineano ulteriormente la importanza cru-

ziale della riduzione intensiva del C-LDL, il cui beneficio clinico continua al di sotto dei valori attualmente raccomandati dalle linee guida. Parallelamente, la terapia anti-lipidica si arricchisce, con i risultati dello studio, di una nuova solida evidenza e di una ulteriore opportunità terapeutica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
- 2 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129 (suppl 2):S1-45.
- 3 Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- 4 Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009;373:929-940.
- 5 Perrone-Filardi P, Poli A, Ambrosio G, et al. Implementation of cardiovascular secondary prevention guidelines in clinical practice: a nationwide survey in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22:149-153.
- 6 Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011;152:56-60.
- 7 Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008;156:826-832.
- 8 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy following acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015 (in corso di stampa).
- 9 Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359:1343-1356.
- 10 Peto R, Emberson J, Landray M, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008;359:1357-1366.
- 11 Nissen SE. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2009;360:86-87.
- 12 Collins R, Peto R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2009;360:authors reply 87.

# Il trauma toracico chiuso e la contusione miocardica (*commotio cordis*) nello sport

## *Blunt thoracic trauma and myocardial contusion (commotion cordis) during sports activities*

Cesare de Gregorio, Emanuele Pio Postorino, Domenico Fugazzotto, Giampiero Speranza

Azienda Ospedaliera Universitaria di Messina. Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale. Unità Operativa Complessa di Cardiologia. Messina

Indirizzo per corrispondenza, email: cdegregorio@unime.it

### SOMMARIO

La contusione miocardica (*commotio cordis*) da trauma chiuso del torace rappresenta un'evenienza rara durante la pratica di alcune discipline sportive, ma le cui conseguenze possono talora essere fatali, come l'arresto cardiaco. In questo articolo vengono affrontati sinteticamente i vari aspetti epidemiologici, clinici, anatomico-funzionali, preventivi e riabilitativi, con una proposta di algoritmo diagnostico semplificato.

### SUMMARY

*Commotion cordis is a rare but possible phenomenon due to chest blunt traumas during sports activities, especially those using high-velocity balls (missiles).*

*Clinical consequences are challenging, and ventricular arrhythmias (including fibrillation) have been reported to lead to cardiac arrest. In this article, the main epidemiological, clinical, anatomico-functional and preventive issues are discussed. In addition, a simplified diagnostic flow-chart will be provided.*

### INTRODUZIONE

La contusione miocardica (*Commotio Cordis* = CC) è una delle potenziali cause di aritmie fatali negli atleti senza cardiopatia organica preesistente. La sua incidenza non è mai stata definita con precisione, sebbene esistano alcuni registri americani, come quello di Minneapolis, che hanno fornito importanti dati epidemiologici<sup>1-5</sup>.

La CC è causata da un violento impatto traumatico sullo sterno, generalmente chiuso (*blunt trauma*), ma può anche essere aperto o perforante in condizioni particolari, che però configurano quadri traumatici aperti o laceranti che esulano dalle finalità di questa breve revisione.

### FISIOPATOLOGIA E INQUADRAMENTO NOSOGRAFICO

Sebbene la CC sia stata oggetto di vari studi, prevalentemente statunitensi, resta ancora un argomento poco conosciuto e dibattuto nel mondo dello sport. Le conoscenze attuali sono legate anche ad alcuni test che hanno dimostrato la possibile insorgenza di **fibrillazione ventricolare** (FV) secondaria all'impatto toracico di corpi lanciati a varie velocità contro cavie da laboratorio anestetizzate<sup>2,6-8</sup>. È stato dimostrato come esistano alcune condizioni necessarie affinché l'impatto dell'oggetto con la parete toracica

possa sortire l'effetto aritmico. In particolar modo, esiste una vulnerabilità elettrica che è stata identificata a circa 10-30 ms dal picco dell'onda T (Fig. 1). Un trauma che intervenga in questa fase, ha un'alta probabilità di innescare una FV. Impatti che avvengono durante altre fasi del ciclo cardiaco non sembrano in grado di produrre effetti aritmogeni pericolosi. Sono stati anche segnalati casi di transitoria elevazione del segmento ST con arresto cardiaco<sup>2,5,8,9</sup>. Gli studi disponibili hanno evidenziato come la CC interessi prevalentemente individui di età <40 anni, con evoluzione fatale solo in pochi casi. Il trauma cardio-toracico è comunque responsabile di circa il 25% dei decessi post-traumatici e contribuisce ad un altro 25% di eventi fatali indirettamente collegati all'impatto. La tipologia di questi traumi, così come la loro intensità, non sono considerati eccezionali o inusuali per il tipo di sport praticato, per cui si tratta di triggers aritmici facilmente riproducibili nel mondo reale<sup>2,10-13</sup>. Sebbene la CC possa interessare tutte le età (dai 3 mesi sino ai 50 anni), il maggior numero di eventi si è registrato in atleti giovani, probabilmente a causa della maggiore debolezza della parete toracica. Nella fig. 2 è stata riprodotta l'incidenza di eventi in relazione al tipo di sport praticato e all'età degli atleti<sup>4,5</sup>. La contusione car-

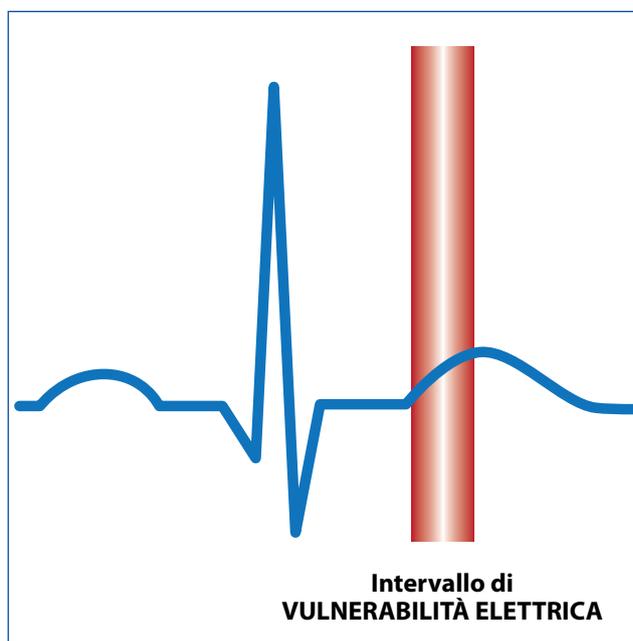


Figura 1 – Rappresentazione grafica della fase vulnerabile del ciclo cardiaco (modificata da *Talving et al*<sup>9</sup>).

diaca, però, varia ampiamente in base al tipo di trauma, chiuso, penetrante, diretto o indiretto, e alla vittima. Un buon numero di decessi sono avvenuti nel luogo dell'incidente, in attesa dei soccorsi sanitari, o della rianimazione cardiopolmonare. Sottolineiamo, infatti, che solo un tem-

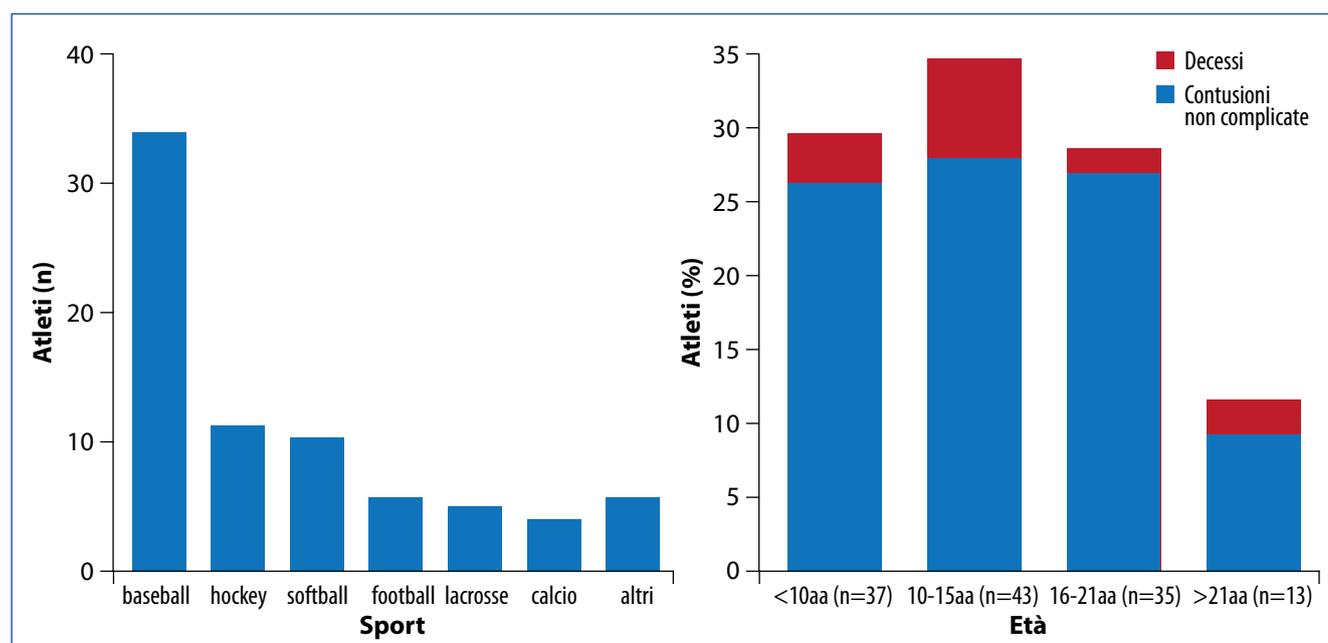


Figura 2 – Rappresentazione grafica delle attività sportive competitive potenzialmente correlate ad una CC, e relativa frequenza in funzione dell'età dei 79 atleti nella popolazione del Minnesota Registry<sup>4,5</sup>

pestivo protocollo BLS-D può salvare la vita degli atleti colpiti da CC aritmica<sup>3-5</sup>. Anche se la letteratura riporta che il 70% dei traumi fatali interessa atleti in età adolescenziale, nella vita di ogni giorno, molti giovani sportivi sono esposti a traumi toracici di varia intensità che, fortunatamente, non evolvono verso esiti infausti. Bisogna inoltre considerare che esistono solo alcune discipline nelle quali un trauma commotivo toracico è frequente, quali il baseball, il softball e l'hockey su ghiaccio, seguite dal football americano, lacrosse e calcio<sup>2,4,5,14</sup>.

### Proiettili

Qualunque oggetto utilizzato ai fini dell'atto sportivo e che acquisti velocità tale da rappresentare un potenziale pericolo per l'incolumità dell'atleta è definito "proiettile". Palline, dischi, lance, ma anche manubri, spigoli, perni, sterzi (ad esempio nell'automobilismo o nel motociclismo) possono causare traumatismo toracico con potenziale CC. Le palline a nucleo duro (in primis, quelle da baseball) possono indurre CC più facilmente rispetto a quelle gonfiate ad aria (palloni da calcio, basket o pallamano). Anche i colpi di karate, i calci, le testate a pieno petto, le cadute non protette, possono determinare una contusione miocardica chiusa<sup>2-8</sup>. È stato stimato come una palla da baseball (o un disco di hockey) che viaggia ad una velocità compresa tra i 40 e i 70 Km/h sia in grado di determinare una CC (ed conseguente FV) qualora l'impatto avvenga nel periodo vulnerabile del ciclo elettrico cardiaco. Per velocità superiori, questi stessi "proiettili" possono causare rottura di cuore o di aorta<sup>2,5-10</sup>.

### Aritmie traumatiche

Il meccanismo che genera un'aritmia post-traumatica sembra essere un incremento repentino della pressione endocavitaria ventricolare che può raggiungere anche i 450 mmHg con effetto di stiramento acuto (*stretching*) delle fibrocellule miocardiche, e conseguenti anomale correnti elettriche del potassio e del calcio (Fig. 3), in grado di generare tachicardia o fibrillazione<sup>13</sup>.

La FV è l'evento aritmico più temibile in questi atleti, anche in considerazione del fatto che avviene in soggetti

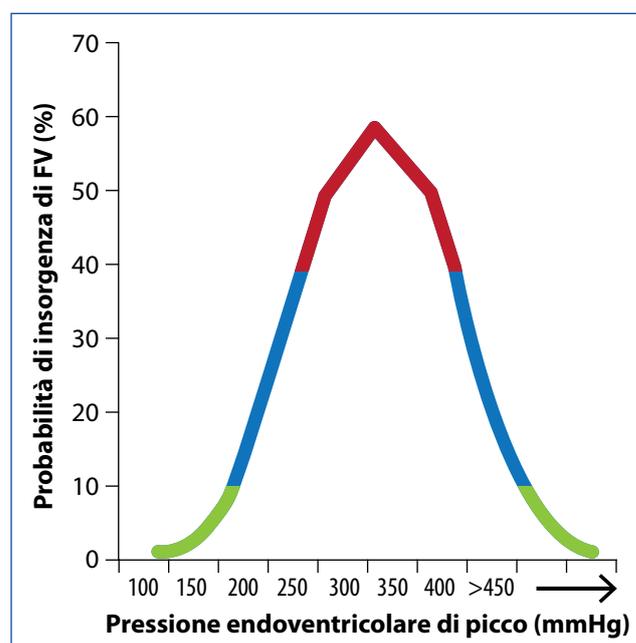


Figura 3 – Probabilità gaussiana di insorgenza di FV dopo stiramento acuto delle fibrocellule miocardiche (Adattata da Link et al<sup>13</sup>).

senza apparente patologia, ma è certamente più frequente in coloro che sono già affetti da patologie cardiache organiche, anche misconosciute<sup>2-9</sup>. Oltre alla FV, anche la **tachicardia ventricolare** e l'**asistolia** possono essere scatenate da un trauma chiuso. Quest'ultima è certamente la risposta aritmica peggiore, perché non suscettibile di cardioversione elettrica immediata, ma solo di massaggio cardiaco esterno sino a quando si possa disporre di elettrostimolazione esterna (spesso solo in ospedale) o si verifichi il ripristino spontaneo del battito cardiaco.

### Anatomia patologica

Uno studio di *Parmley e coll.*<sup>6</sup>, basato su dati autoptici, ha individuato un range di lesioni traumatiche che vanno dalla contusione lieve (ematoma/edema intramurale) alle lesioni gravi della parete cardiaca, quali lacerazioni parziali/totali e perforazioni. Il ventricolo destro, per sua natura meno robusto del sinistro, sembra essere la camera cardiaca dove più comunemente si sono osservate conseguenze traumatiche a seguito di impatti sulla parete anteriore del torace. Tuttavia, l'incidenza di FV non sembra essere clinicamente rilevante, contrariamente a quanto osservato se l'impatto interessa la parete anteriore del VS (Fig. 4). Nel 50% degli individui che

hanno subito traumi rilevanti sono stati osservati danni a più di una camera cardiaca, ed anche disfunzioni degli apparati valvolari, o rottura della parete aortica<sup>5-9,11</sup>. Teixeira e coll.<sup>12</sup> hanno rilevato che oltre il 30% delle morti conseguenti ad un trauma non penetrante del torace erano state causate da una CC, e in 2 casi su 3 l'impatto interessava tutte le camere cardiache. In un buon numero di casi, erano anche presenti lesioni toraco-polmonari associate, come fratture sternali o costali, emotorace o pneumotorace. Più di recente, è stata segnalata la possibilità di una occlusione coronarica post-traumatica con un quadro clinico indistinguibile da una sindrome coronarica acuta tradizionale. Questa evenienza, sebbene molto più rara della contusione miocardica "semplice", sembra interessare dal 5 al 7% dei pazienti con trauma cardiaco chiuso<sup>17</sup>. Per completezza nella trattazione, nella Tabella 1 riportiamo la classificazione dei traumi toracici e cardiaci secondo l'impostazione dell'*Association for the Surgery and Trauma Organ Injury*<sup>15,16</sup>.

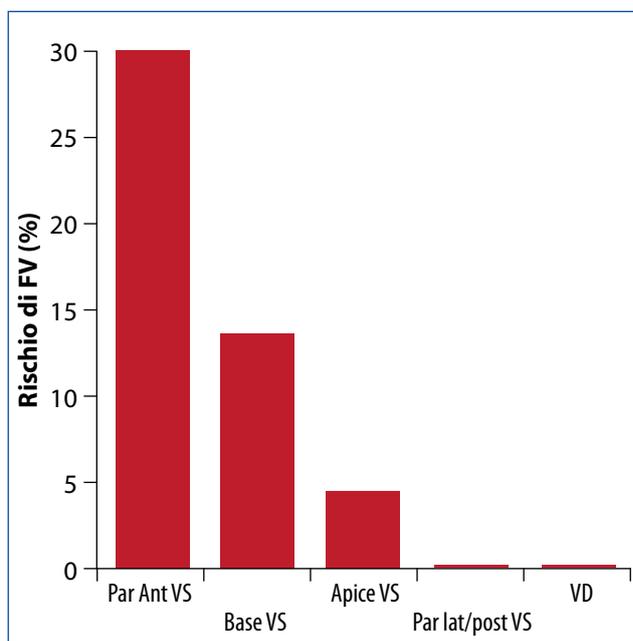


Figura 4 – Incidenza di fibrillazione ventricolare in relazione alla regione cardiaca di impatto di una pallina da baseball che viaggia a 30 miglia/h (modello animale). (Modificata da Link et al<sup>8</sup>).

GRADO	DESCRIZIONE
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trauma chiuso con minime alterazioni ECG</li> <li>- Trauma chiuso o penetrante, senza danno cardiaco, tamponamento o erniazione</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trauma chiuso con danno cardiaco (blocco AV, alterazioni ECG ischemiche, senza scompenso)</li> <li>- Trauma penetrante (tangenziale) della parete cardiaca sino all'endocardico (escluso), senza tamponamento pericardico</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trauma con aritmie ventricolari focali o multifocali (<math>\geq 6</math> battiti/m)</li> <li>- Trauma chiuso o penetrante, con rottura di setto, insufficienza valvolare dx, disfunzione muscoli papillari, occlusione coronarica distale, senza scompenso cardiaco</li> <li>- Trauma chiuso con lacerazione pericardica ed erniazione muscolare del cuore</li> <li>- Trauma chiuso con scompenso cardiaco</li> <li>- Trauma penetrante (tangenziale) della parete cardiaca sino all'endocardico (escluso), con tamponamento pericardico</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trauma chiuso o penetrante, con rottura di setto, insufficienza valvolare dx, disfunzione muscoli papillari, occlusione coronarica distale, con scompenso cardiaco</li> <li>- Trauma chiuso o penetrante, con insufficienza valvolare aortica o mitralica, senza scompenso cardiaco</li> <li>- Trauma chiuso o penetrante del ventricolo dx o di una delle camere atriali</li> </ul>
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trauma chiuso o penetrante, con occlusione coronarica prossimale, con scompenso cardiaco</li> <li>- Trauma chiuso o penetrante del ventricolo sin</li> <li>- Ferita multipla penetrante del ventricolo dx (con perdita <math>&lt;50\%</math> del tessuto) o di una delle camere atriali</li> </ul>
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avulsione traumatica chiusa del cuore</li> <li>- Ferita traumatica penetrante del cuore con perdita di almeno il 50% del tessuto di una camera cardiaca</li> </ul>

Tabella 1 – Classificazione dei traumi cardio-toracici (Adattato da *American Association for the Surgery and Trauma Organ injury scale: Heart*<sup>15</sup>)

## DIAGNOSI DI COMMOTIO CORDIS

La CC si può manifestare con segni clinici e strumentali sfumati, ma anche con dolore toracico associato ad anomalie elettrocardiografiche e/o alterazioni cinetiche parietali all'esame ecocardiografico.

Talora è presente un aumento degli indici miocardiocitocrosi (troponine, CPK, mioglobina) quando il danno muscolare cardiaco è rilevante<sup>1-8</sup>.

Purtroppo, però, non esistono criteri diagnostici definiti per la CC e non esiste un singolo marker che possa diagnosticarla con certezza. La diagnosi corretta è pertanto affidata ad una combinazione di tecniche diagnostiche, che vanno dall'ECG di superficie alla cardio-RMN o al

l'angio-TC, da scegliere in base alla gravità della lesione e al contesto generale<sup>18</sup>.

Nella Fig. 5 proponiamo un algoritmo semplificato basato solo su elementi clinici, elettrocardiografici, ecocardiografici e di laboratorio, facilmente disponibili in qualunque contesto territoriale, per escludere o confermare la diagnosi di CC. Ricordiamo che alcuni traumi toracici possono causare CC di lieve entità (**contusione benigna**) che non richiede alcun particolare trattamento. Altri possono esordire con shock cardiogeno e aritmie che devono essere attenzionati con approccio immediato ed intensivo. Le principali alterazioni elettrocardiografiche (presenti nel 40-80% dei casi) sono rappresentate da extrasistoli

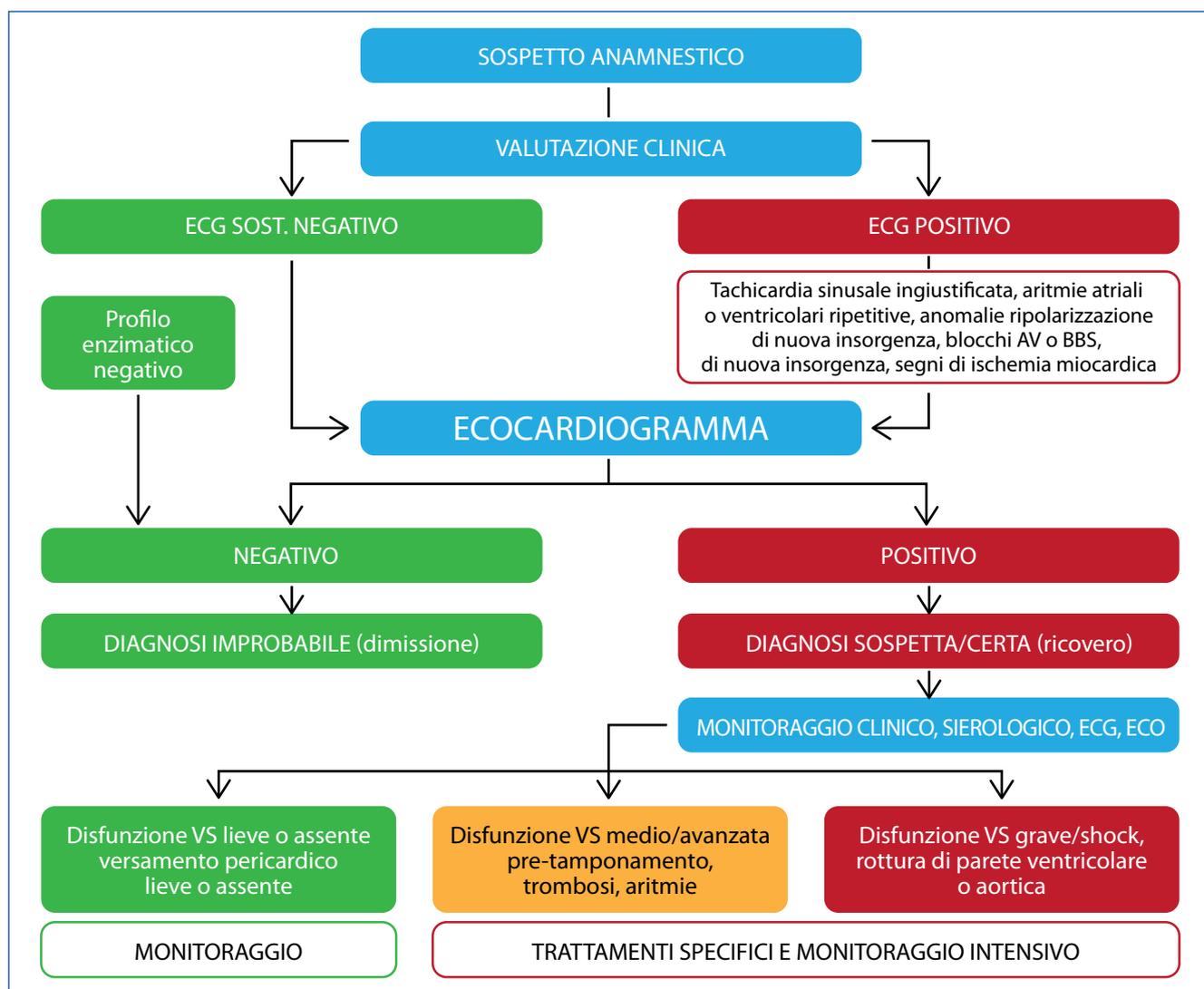


Figura 5 – Proposta di flow-chart semplificata per escludere o diagnosticare un trauma cardiaco chiuso.

(generalmente benigne), tachicardia sinusale sostenuta (specie se il trauma si associa ad emorragia interna), fibrillazione atriale parossistica (rara, ma con significato prognostico sfavorevole), blocchi AV o di branca<sup>1,2,9,12</sup>.

I reperti ecocardiografici più frequenti sono rappresentati da stunning miocardico di una o più pareti (ipocinesie o acinesie), disfunzione mitralica ischemica secondaria, versamenti pleuro-pericardici di entità variabile.

La prognosi è sfavorevole quando il quadro esordisce con perdita di coscienza, arresto cardiaco o shock, ma anche quando compaiono anomalie della ripolarizzazione di tipo ischemico (assenti in precedenza) con aumento degli enzimi cardiaci<sup>3,9,11</sup>.

## DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE

Secondo i dati riportati dal *US CC Registry*, un atleta su quattro ha una probabilità di andare incontro ad un evento traumatico durante una competizione sportiva<sup>1-5</sup>. La possibilità di evitare lesioni gravi e quindi sopravvivere ad un trauma potenzialmente fatale dipende dalle seguenti variabili:

- età, costituzione fisica e razza
- mezzi di protezione individuale
- pronto intervento (BLS) sul campo da gioco.

Abbiamo già parlato del fatto che la CC interessi prevalentemente la fascia d'età più giovane e soprattutto gli atleti che hanno una costituzione fisica debole. Altri dati della letteratura suggeriscono che la razza afro-americana abbia un rischio 8 volte superiore rispetto alla bianca di andare incontro a FV fatale<sup>19</sup>. Nell'ultimo decennio, tuttavia, le migliori conoscenze sulla fisiopatologia della CC e la realizzazione di numerosi dispositivi di protezione individuale del torace hanno contribuito a ridurre drasticamente le conseguenze, anche letali, di molti sport ad elevato rischio traumatico<sup>19-21</sup>. Negli sport come baseball, hockey, lacrosse, corse motociclistiche, la protezione individuale è molto più importante che in altre attività, soprattutto per i ricevitori di baseball, i portieri di hockey e lacrosse, e i piloti.

Nella Fig. 6 riportiamo un esempio di corpetto protettivo utilizzato nel baseball e nell'hockey.

Test di laboratorio e analisi statistiche sui traumi durante competizioni atletiche hanno dimostrato che i sistemi di protezione toracica riducono l'incidenza della CC e delle aritmie secondarie. Tale protezione dipende anche dal materiale impiegato per la costruzione, come il tipo di plastica dura, gommapiuma o schiuma. Le protezioni, tuttavia, possono essere incomplete. Si sono verificati casi in cui il corpetto lasciava vulnerabili alcune zone del torace e ciò non ha impedito che il trauma determinasse la contusione miocardica<sup>19-22</sup>. Studi di settore, comunque, hanno dimostrato che nelle competizioni ufficiali, dove



Figura 6 – Esempio di giocatore di Lacrosse, che usa un dispositivo di protezione facciale ma non toracico. Sotto, un corpetto utilizzato in attività sportive come il baseball o l'hockey.

i dispositivi di protezione sono obbligatori, l'incidenza di traumi fatali è minore di quanto avviene negli sport dilettantistici, dove sono utilizzati incostantemente<sup>19-22</sup>.

Infine, rimarchiamo ancora una volta la necessità di un tempestivo intervento dei soccorsi nel momento in cui si verifica una perdita di coscienza durante attività sportiva. Negli USA, dove la regolamentazione non è quella Italiana, la maggior frequenza di decessi post-traumatici potrebbe esser legata alla minore disponibilità di defibrillatori esterni nei campi sportivi o ad un maggior ritardo degli interventi sanitari. Anche se traumatica, la perdita di coscienza va trattata con procedura BLS standard e il defibrillatore semi-automatico va impiegato senza indugio non appena sia disponibile nella zona in cui si trova l'atleta che, nell'attesa, va massaggiato efficacemente e senza interruzioni, secondo le linee-guida dell'*American Heart Association*<sup>23</sup>.

## RIPRESA DELL'ATTIVITÀ FISICA DOPO CONTUSIONE MIOCARDICA

Fortunatamente, negli ultimi anni, si è osservato un aumento del numero di vite salvate dopo un violento impatto toracico, grazie al miglioramento delle conoscenze sul fenomeno ma anche grazie alla sensibilizzazione degli organi sanitari verso la sicurezza nello sport, che ha portato ad una maggiore sorveglianza sanitaria e alla dotazione obbligatoria di defibrillatori semiautomatici negli impianti sportivi, almeno in Italia.

Gli atleti che sopravvivono ad una CC, però, rappresentano un problema sanitario rilevante, anche sotto il profilo medico-legale. Non possiamo sottacere i potenziali rischi connessi alla ripresa di un'attività sportiva dopo aver subito un trauma toracico rilevante. Oltre ad essere fisicamente compromesso, l'atleta può presentare problematiche psichiche, mostrando timore o panico nel riprendere la stessa attività sportiva che gli ha procurato il trauma.

*Maron et al.*<sup>19</sup> hanno riportato che circa il 70% degli individui con storia di CC mostra una completa ripresa fisica e può ritornare alla pratica sportiva, mentre solo un

30% ha sequele (di variabile entità clinica), spesso neurologiche. In alcuni atleti, può residuare una disfunzione ventricolare sinistra post-traumatica che ovviamente limita l'idoneità sportiva agonistica, ma non impedisce un'attività di rieducazione motoria funzionale. In realtà è noto solo un unico caso di ricorrenza di CC.

La **contusione miocardica semplice**, benigna, usualmente non lascia esiti permanenti o invalidanti, e l'attività sportiva può essere ripresa gradualmente dopo un adeguato periodo di convalescenza (anche sino a 30 gg).

La **contusione miocardica complicata** da necrosi (più o meno parcellare), aritmie o altro, va trattata alla stessa stregua di un paziente che ha avuto un infarto miocardico o ha subito un intervento cardio-chirurgico.

Ovviamente, prima di riavviare l'atleta all'attività fisica o sportiva (specie se competitiva), è necessario sottoporlo ad esami diagnostici specialistici di secondo livello, che includono un ecocardiogramma, un holter cardiaco e un test ergometrico o cardiopolmonare massimale. Il ritorno alla pratica sportiva è comunque una decisione che va ponderata da tutto il team specialistico (cardiologo, medico dello sport, pneumologo, neurologo, psicologo e medico curante) e dal preparatore atletico, tenendo sempre presenti i principi di incolumità dell'atleta e il tipo di sport che andrà a praticare, tralasciando ogni interesse che non sia strettamente sanitario.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Maron BJ, Gohman TE, Kyle SB, et al. Clinical profile and spectrum of commotion cordis. *JAMA* 2002;287:1142-46.
- 2 Link MS. Mechanically induced sudden death in chest wall impact (Commotio Cordis). *Pr Bioph Mol Biol* 2003;82:175-86.
- 3 Maron BJ, Estes NA, Link MS. Commotio Cordis. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1371-73.
- 4 Maron BJ, Ahluwalia A, Hass TS, Semsarian C, Link MS, Estes NA. Global epidemiology and demographics of Commotio cordis. *Heart Rhythm* 2011;8:1969-71.
- 5 Maron BJ, Poliac LC, Kaplan JA, Mueller FO. Blunt impact to the chest leading to sudden death from cardiac arrest during sports activities. *N Engl J Med* 1995;333:337-42.
- 6 Parmley LF, Manion WC, Mattingly TW. Nonpenetrating traumatic injury of the heart. *Circulation* 1958;18:371-96.

- 7 Link MS, Wang PJ, Pandian NG, et al. An experimental model of sudden death due to low-energy chest-wall impact (commotio cordis). *N Engl J Med* 1998;338:1805–11.
- 8 Link MS, Maron BJ, VanderBrink BA et al. Impact directly over the cardiac silhouette is necessary to produce ventricular fibrillation in an experimental model of commotion cordis. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:649–54.
- 9 Talving P, Demetriades D. Cardiac trauma during teenage years. *Pediatr Clin N Am* 2014;61:111–30.
- 10 Jones KW. Thoracic trauma. *Surg Clin North Am* 1980;60:957–81.
- 11 Demetriades D, Charalambides C, Sareli P, et al. Late sequelae of penetrating cardiac injuries. *Br J Surg* 1990;77:813–14.
- 12 Teixeira PG, Georgiou C, Inaba K, et al. Blunt cardiac trauma: lessons learned from the medical examiner. *J Trauma* 2009;67:1154–62.
- 13 Link MS, Maron BJ, Wang PJ, et al. Upper and lower limits of vulnerability to sudden arrhythmic death with chest-wall impact. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:99–104.
- 14 Vago H, Toth A, Apor A, Maurovich-Horvat P, Toth M, Merkely B. Cardiac contusion in a professional soccer player visualization of acute and late pathological changes in the myocardium with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2010;121:2456–61.
- 15 Moore EE, Cogbill TH, Malangoni MA, et al. Organ injury scaling. *Surg Clin North Am* 1995;75:293–303.
- 16 Clancy K, Velopulos C, Bilaniuk JW, et al, Eastern Association for the Surgery of Trauma. Screening for blunt cardiac injury: an Eastern Association for the Surgery of Trauma practice management guideline of Trauma practice management guideline. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;73:S301–16.
- 17 Baccouche H, Beck T, Maunz M, Fogarassy P, Beyer M. Cardiovascular magnetic resonance of myocardial infarction after blunt chest trauma: a heart-breaking soccer-shot. *J Cardiovasc Magn Reson* 2009;11:39.
- 18 Chung JH, Cox CW, Mohammed TL, et al. ACR appropriateness criteria blunt chest trauma. *J Am Coll Radiol* 2014;11:345–51.
- 19 Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, et al. Increasing survival rate from commotion cordis. *Heart Rhythm* 2013;10:219–23.
- 20 Viano DC, Bir CA, Cheney AK, et al. Prevention of commotio cordis in baseball: an evaluation of chest protectors. *J Trauma* 2000;49:1023–1028.
- 21 Link MS, Maron BJ, Wang PJ, et al. Reduced risk of sudden death from chest wall blows (Commotio Cordis) with safety baseballs. *Pediatrics* 2002;109:873–7.
- 22 Doerer JJ, Haas TS, Estes NA III, Link MS, Maron BJ. Evaluation of chest barriers for protection against sudden death due to commotio cordis. *Am J Cardiol* 2007;99:857–9.
- 23 Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1: Executive summary 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010;122:S640–56.

# Nascita prematura e rischio cardiovascolare

## *Prematurity at birth and cardiovascular risk*

Giuseppe Mercurio<sup>1</sup>, Martino Deidda<sup>1</sup>, Christian Cadeddu Dessalvi<sup>1</sup>, Lucia Cugusi<sup>1</sup>, Pier Paolo Bassareo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Mediche "M. Aresu", Università degli Studi di Cagliari, Cagliari, Italia

Indirizzo per corrispondenza, email: mercurio@medicina.unica.it

**Parole chiave:** prematurità, basso peso, nascita, apparato cardiovascolare, rischio

### ABSTRACT

Grazie ai progressi della medicina neonatale e perinatale, negli ultimi due decenni il numero di soggetti nati pretermine e/o di basso peso che sopravvivono alle iniziali difficili condizioni di vita è aumentato sempre di più. Nonostante questi incoraggianti risultati, tuttavia, la prematurità ed il peso ridotto si associano ad un gran numero di sequele: neurologiche, oftalmologiche, gastroenteriche e, non meno importanti, anche a carico dell'apparato cardiovascolare.

Lo scopo di questo articolo è quello di illustrare come i neonati pretermine, divenuti ormai adulti, siano a maggior rischio di sviluppare malattie cardiovascolari rispetto ai loro coetanei nati a termine

### INTRODUZIONE

#### Generalità

In base alla classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) si definisce pretermine - o prematuro - il neonato partorito prima della 37<sup>a</sup> settimana di gestazione [1]. L'incidenza del parto pretermine nei paesi in via di sviluppo è compresa tra il 5 e il 10% di tutte le nascite e si è conservata immutata negli ultimi 30 anni. Ciò evidenzia come gli sforzi messi in atto sino ad oggi abbiano

solo in minima parte modificato l'occorrenza di tale evento [2-5]. La prematurità rappresenta una causa molto importante sia di morbilità che di mortalità neonatale; essa può determinare sequele anche gravi, in specie neurologiche, soprattutto nei piccoli nati con bassissima epoca gestazionale (prima della 26a settimana di gestazione). Il parto pretermine costituisce inoltre ancora oggi la principale causa di mortalità neonatale [6,7].

Indipendentemente dal peso del neonato, il parto pretermine è infatti attualmente responsabile di circa il 75% delle morti neonatali [8]. La percentuale di neonati pretermine che sopravvive dopo la nascita è, comunque, progressivamente aumentata in tutto il mondo, grazie ai grandi progressi della medicina perinatale (immediato periodo dopo la nascita) e neonatale (le prime quattro settimane di vita dopo il parto). Tale progresso è risultato evidente soprattutto per i soggetti nati pretermine con un peso inferiore al chilogrammo [9].

#### Sequele correlate con la nascita pretermine

I nati pretermine hanno un rischio molto alto di sviluppare importanti sequele neurologiche; tra le più frequenti vi sono la paralisi cerebrale e le disfunzioni cognitive [10,11]. Anche le complicanze oftalmologiche (retinopatia del prematuro) e gastrointestinali (enteropatia necrotizzante) sono comuni [12].

La nascita pretermine è un fattore di rischio anche per il corretto sviluppo renale. I reni dei nati pretermine sono

caratterizzati, infatti, da un ridotto numero di unità filtranti (nefroni) alla nascita. La glomerulo-genesi, sebbene attiva per un breve tempo dopo la nascita, non è, tuttavia, in grado di compensare la ridotta riserva renale del pretermine, che rappresenta un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di una progressiva insufficienza renale in età adulta <sup>[13]</sup>. A tal proposito, è consigliato un attento follow up sin dall'età giovanile <sup>[14]</sup>.

## NASCITA PRETERMINE ED APPARATO CARDIOVASCOLARE

### Aumento del rischio globale

Esistono cospicue evidenze epidemiologiche circa l'incremento dei fattori di rischio, nonché l'aumento di mortalità per cause cardiovascolari nei pazienti nati prematuri. Una delle prime osservazioni in questo campo venne pubblicata nel 1993, allorquando –in un'ampia coorte di oltre 15000 soggetti nati nello Hertfordshire nel periodo 1911-1930 e di età inferiore ai 65 anni- venne dimostrato che la mortalità per malattia coronarica nei due sessi aumentava progressivamente al diminuire del peso alla nascita <sup>[15]</sup>. Una successiva ricerca ha mostrato un comportamento simile anche per l'ictus <sup>[16]</sup>.

Dalziel ha cercato di precisare il contributo fornito dall'età gestazionale e dalla ridotta crescita fetale all'aumento di rischio cardiovascolare di questi soggetti <sup>[17]</sup>. Per questo fine sono stati arruolati 458 giovani adulti di circa trent'anni (147 nati a termine, 311 pretermine), misurandone peso, altezza, *body mass index* (BMI), pressione arteriosa, assetto lipidico e livelli di cortisolo al mattino, dopo un carico orale di 75 grammi di glucosio. La nascita pretermine è risultata così associata ad un incremento della pressione arteriosa sistolica ed all'insorgenza d'insulino-resistenza intorno alla terza decade di vita. Una significativa correlazione è stata riconosciuta anche con la ridotta età gestazionale, ma non con il peso alla nascita. In complesso, questi risultati testimoniano come la nascita pretermine in sé, più che la ridotta crescita fetale, sia il maggior determinante dell'aumentato rischio cardiovascolare dei soggetti pretermine diventati adulti.

Poiché come detto, grazie ai progressi della scienza me-

dica, la percentuale di prematuri che sopravvive sino all'età adulta è in costante aumento, si sta col tempo delineando un'intera sotto-popolazione di individui ad aumentato rischio cardiovascolare globale.

### Relazione tra peso alla nascita e singoli fattori di rischio cardiovascolare

**Colesterolo totale** - Una ulteriore associazione è stata rilevata tra basso peso alla nascita ed ipercolesterolemia in età adulta. Tale riscontro, però, è stato descritto in modo sporadico e desunto da studi con un ridotto numero di pazienti. Per testare la reale consistenza di tale associazione, dal 1994 al 1996 sono stati studiati 132.000 impiegati dell'azienda telefonica britannica. Di essi, vennero registrati peso alla nascita e misurati statura e concentrazione totale di colesterolo. Dati completi vennero raccolti solo in 18.286 uomini e 7557 donne (intervallo d'età: 17-64 anni). Il database così raccolto ha consentito di riscontrare che il genere ed il peso alla nascita interagiscono nel predire i livelli di colesterolo totale negli adulti. Nei maschi, un più basso peso alla nascita si associa con un più alto livello di colesterolo da adulti (specificamente, si ha un aumento di 0.07 mmol/L di colesterolo totale per ogni diminuzione di 1 Kg del peso alla nascita).

Nessuna correlazione è stata riscontrata nelle donne. Anche l'aggiustamento per i potenziali fattori confondenti, compresa la corporatura da adulti, non ha alterato questi risultati. Negli uomini, una riduzione del BMI di una deviazione standard riduce il colesterolo totale circa 5 volte di più che un incremento di una deviazione standard nel peso alla nascita. In conclusione, l'associazione peso alla nascita e concentrazione di colesterolo totale è fortemente influenzata dal genere. Tale mancata associazione nelle donne non è spiegata dallo stato menopausale <sup>[18]</sup>.

Peraltro, si deve sottolineare che ponendo a confronto la relazione tra peso alla nascita e colesterolo totale con quella tra colesterolo totale e BMI, si è riscontrato che la prima associazione è assai più debole e di ridotto impatto sulla salute pubblica rispetto all'influenza esercitata dall'obesità infantile. A tali conclusioni ha portato una metanalisi condotta su un totale di 1532 soggetti (92% bian-

chi, 55% maschi) di 10 città della Gran Bretagna, reclutati in 32 studi precedenti (6 condotti nell'infanzia, 14 nell'adolescenza, 12 durante l'età adulta). In maggior dettaglio, i risultati hanno dimostrato l'esistenza di una correlazione inversa tra peso alla nascita e livelli di colesterolo totale (ogni riduzione di 1 Kg di peso alla nascita determina un aumento dei livelli di colesterolo totale pari a 0.061 mmol/L). Peraltro, la differenza nella concentrazione di colesterolo totale legata ad una diminuzione di un quartile di peso alla nascita (0.03 mmol/L) è risultata essere di circa un quarto di quella provocata da un equivalente incremento del BMI (0.11 mmol/L), indipendentemente dall'età dei soggetti esaminati [19]. L'influenza del genere nella correlazione inversa tra il peso alla nascita ed i livelli di colesterolo totale nel sangue è stata confermata anche da una metanalisi condotta sui coefficienti di regressione del colesterolo rispetto al peso alla nascita. Venne analizzato un totale di 34 coefficienti di regressione, derivati da 30 studi coinvolgenti 33.650 maschi e 23.129 femmine. Lo studio evidenziò che la correlazione inversa tra le due variabili in esame era più forte nel genere maschile. Questa differenza di genere si può spiegare con il fatto che, durante lo sviluppo fetale, differenze nel peso alla nascita riflettono processi biologici differenti tra maschi e femmine. Altri studi sono però necessari per una conferma di queste conclusioni [20].

L'esistenza di una correlazione inversa tra peso alla nascita e livelli ematici di colesterolo è stata utilizzata per proporre l' "ipotesi fetale" dell'origine di molte malattie cardiovascolari dell'adulto.

Un altro studio sistematico, teso a validare la consistenza della correlazione tra i suoi nominati parametri e la sua reale influenza sulla vita futura, ha utilizzato un'analisi statistica molto sofisticata per arrivare alle stesse conclusioni. Sono stati identificati tutti gli studi pubblicati sino al 30 Settembre 2004, utilizzando motori di ricerca come EMBASE, MEDLINE e MeSH e termini come *birth weight*, *intrauterine growth retardation*, *fetal growth retardation* incrociati con *cholesterol*, *lipoprotein and lipid*. Sono stati così selezionati tutti gli studi contenenti una stima qualitativa o quantitativa della suddetta associazione, in ter-

mini sia positivi che negativi verso l'esistenza di tale correlazione.

In totale sono stati selezionati 79 studi, coinvolgenti nel complesso 74.122 soggetti: 65 di essi riferivano una correlazione inversa tra concentrazione ematica di colesterolo e peso alla nascita. Solo in 14 di tali studi era stato pubblicato il coefficiente di regressione, che è comunque stato possibile ricavare in altri 58 studi, per un totale di 68.974 soggetti. Dall'analisi statistica è emerso che, nel complesso, vi era un incremento di 1.39 mg/dL (0.036 mmol/L) di colesterolo per ogni Kg di riduzione del peso corporeo alla nascita. Vi era però anche una forte eterogeneità nei risultati finali, che rifletteva una più forte correlazione inversa dei due parametri esaminati negli studi con un minor numero di pazienti ed in quelli condotti valutando i livelli di colesterolo nell'infanzia.

Le evidenze riscontrate hanno indotto gli autori a sostenere che, nonostante l'esistenza di una relazione proporzionalmente inversa tra peso alla nascita e concentrazione plasmatica di colesterolo totale, un simile rapporto tra i due parametri ha scarsa influenza nel determinare un aumento significativo di eventi cardiovascolari maggiori nel corso della vita adulta [21].

In una recente ed accurata metanalisi è stata dimostrato un aumento statisticamente significativo della concentrazione plasmatica delle *Low Density Lipoprotein* (LDL) nei soggetti adulti nati pretermine, la quale rappresenterebbe di per sé un fattore di rischio per il successivo sviluppo di aterosclerosi e malattie cardiovascolari [22].

**Sviluppo di aterosclerosi** - Come più sopra anticipato, il basso peso neonatale è associato ad un aumentato rischio di coronaropatia in età adulta. Ci si è chiesti se tale maggior rischio potesse essere identificato già in età giovanile, ad esempio sotto forma di una precoce disfunzione endoteliale, cioè come ridotta capacità di indurre vasodilatazione a seguito di stimoli appropriati (ischemia; somministrazione di nitrati sublinguali). La disfunzione endoteliale rappresenta il più precoce stadio del processo aterosclerotico identificabile strumentalmente [23].

Sulla base di questa ipotesi sono stati così arruolati 315

giovani adulti ex pretermine (165 femmine e 150 maschi, di età compresa tra 20 e 28 anni) per valutarne la capacità di vasodilatazione, nella componente dipendente dall'endotelio (*flow-mediated dilation* FMD) e indipendente da esso (riposta vasodilatatoria ai nitrati), a livello dell'arteria brachiale. La risposta vasoattiva è stata messa in relazione con i classici fattori di rischio cardiovascolare (fumo, assetto lipidico, pressione sanguigna, insulinemia, capacità fisica, BMI e punteggio di rischio combinato) e con il peso alla nascita. Il basso peso alla nascita è risultato associato con una ridotta FMD, ma non con la vasodilatazione endotelio-indipendente. La differenza nella capacità vasodilatativa dell'arteria brachiale tra il più basso quintile di peso alla nascita ed il più alto è risultata analoga a quella esistente tra i fumatori ed i non fumatori. La concomitanza di altri fattori di rischio ha aumentato la significatività della correlazione tra basso peso e disfunzione endoteliale. Utilizzando un pletismografo, una precoce disfunzione endoteliale è stata riscontrata anche in un gruppo di giovani adulti venuti alla luce con un peso estremamente basso (< 1 Kg), nei quali essa si è dimostrata essere correlata sia con il basso peso alla nascita che con la ridotta età gestazionale [24].

In conclusione, il basso peso si è associato ad una precoce disfunzione dell'endotelio degli ex pretermine che hanno raggiunto l'età adulta. È ipotizzabile che tale precoce condizione disfunzionale possa svolgere un ruolo facilitante un successivo processo aterogenetico [25]. Peraltro, le descritte evidenze – basate su studi reclutanti un numero relativamente ridotto di pazienti – sembrerebbero confutate da un articolo comparso su una rivista pediatrica molto autorevole che non ha evidenziato differenze statisticamente significative nei valori di FMD tra ex prematuri e gruppo di controllo di adulti nati a termine sani [26].

**Ipertensione arteriosa** - I nati prematuri con ritardo di crescita intrauterina hanno un aumentato rischio di diventare ipertesi in età adulta. Lo studio mediante il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa di 50 ventenni (21 nati piccoli per l'età gestazionale e 29 venuti alla luce pretermine, ma con un peso appropriato per l'età

gestazionale) in confronto con soggetti nati a termine, ha riscontrato che la pressione sistolica diurna nei primi due gruppi era più elevata di quella dei controlli di 3.6 e di 4.2 mmHg, rispettivamente. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata per la pressione diastolica diurna e per le pressioni notturne [27].

La differenza è stata dagli autori attribuita ad una imperfezione del processo di maturazione del parenchima renale – nefrogenesi -, che normalmente si completa in capo alla 31-32 settimane di gestazione [28]. Molti piccoli prematuri verrebbero, dunque, alla luce prima che la nefrogenesi abbia avuto il tempo di completarsi; e questa risulterebbe tanto più incompleta quanto più precocemente avvenga la nascita e quanto minore sia l'età gestazionale del prematuro.

Nefrogenesi incompleta significa anche che i reni hanno, nel complesso, un ridotto numero di unità filtranti (nefroni) [29]: una correlazione inversa tra numero di nefroni ed età gestazionale, come pure tra numero di nefroni e peso alla nascita è stata dimostrata sia in studi sull'animale di laboratorio che nell'uomo [30,31]. Le conseguenze di una nefrogenesi che non abbia avuto il tempo di completarsi sono una ridotta superficie filtrante dei reni, l'iperfiltrazione di ogni singolo nefrone, la sclerosi glomerulare ed un'aumentata apoptosi [32]. È noto come il rene giochi un ruolo cruciale nel predire il futuro sviluppo di ipertensione arteriosa e delle malattie cardiovascolari nell'età adulta. È la cosiddetta ipotesi di Guyton o foetal origin hypothesis [33]. Erikson et al, analizzando una coorte di 4630 maschi nati ad Helsinki nel decennio 1934-1944, hanno dimostrato una correlazione inversa tra insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori e peso alla nascita [34]. La stessa correlazione inversa esiste anche per lo sviluppo d'ipertensione arteriosa [35].

Le ipotesi etiologiche per spiegare l'origine fetale dell'ipertensione arteriosa sono almeno tre: l'ipotesi renale, quella vascolare e quella neuroendocrina.

1 L'ipotesi renale ricalca quanto già descritto e presuppone la riduzione globale del numero di nefroni, con conseguenti ridotta superficie filtrante dei reni, iper-

filtrazione di ogni singolo nefrone, sclerosi glomerulare e morte cellulare programmata. Una variante patogenetica di questa ipotesi riferisce lo sviluppo dell'ipertensione arteriosa non al ridotto numero di nefroni – che verrebbe bilanciata da un'ipertrofia compensatoria, con superficie filtrante totale invariata –, ma a modificazioni postglomerulari renali, con un maggior riassorbimento di sodio e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone<sup>[36]</sup>.

- 2 Lipotesi vascolare presuppone una correlazione inversa tra il contenuto in elastina della parete arteriosa ed il peso alla nascita<sup>[37]</sup>. L'incremento della rigidità arteriosa così determinatosi indurrebbe a sua volta una vasoconstrizione ed aumento conseguente della pressione arteriosa<sup>[38-41]</sup>.
- 3 Lipotesi neuroendocrina, infine, sostiene che l'esposizione materna ai glucocorticoidi sia responsabile della ridotta crescita fetale, come pure dell'aumento pressorio per attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con conseguente aumentata attività simpatica e del riassorbimento tubulare di sodio, attivazione surrenalica della secrezione di aldosterone, vasoconstrizione arteriolare diretta e ridotta secrezione pituitaria di ormone antidiuretico. Modelli animali dimostrerebbero come il basso peso alla nascita sia associato all'attivazione renale del sistema renina-angiotensina-aldosterone<sup>[42]</sup>.

Che il basso peso costituisca un fattore di rischio per lo sviluppo d'ipertensione arteriosa è stato confermato anche da una recente metanalisi di 37 studi sull'argomento, coinvolgenti, nel complesso, oltre 17.000 soggetti. Il genere femminile è apparso avere un rischio maggiore rispetto a quello maschile<sup>[22]</sup>.

L'associazione tra ridotta età gestazionale/basso peso alla nascita ed ipertensione arteriosa potrebbe anche essere modulata da fattori razziali, come suggerito da uno studio nel quale l'efficacia antipertensiva dei farmaci differisce in base alla razza e al genere degli ex prematuri. In particolare, nelle donne ex premature afroamericane i farmaci più efficaci nel controllo pressorio sono i Calcio-

antagonisti, mentre negli ex prematuri maschi bianchi vi è una migliore risposta agli ACE inibitori<sup>[43]</sup>. L'associazione tra il basso peso e lo sviluppo di pressione elevata riguarda soprattutto i valori della componente sistolica, mentre i valori diastolici non appaiono correlati<sup>[44]</sup>.

Quanto discusso, sottolinea come lo sviluppo d'ipertensione arteriosa nell'età adulta possa avere la sua origine nelle prime fasi della vita. Il meccanismo responsabile dell'associazione prematurità alla nascita/ipertensione non è ancora del tutto chiaro, ma è probabilmente multifattoriale.

**Iperuricemia** - Da circa trent'anni è stata osservata una piccola, ma significativa differenza nei valori di acido urico tra i nati a termine e quelli di basso peso<sup>[45]</sup>.

È noto come negli adulti livelli elevati di pressione arteriosa si associno, oltre che a disfunzione endoteliale, anche a più alti livelli di acido urico nel sangue. In uno studio relativamente recente si è cercato di capire se tale associazione esista già in età pediatrica, in soggetti venuti alla nascita appunto con un peso ridotto. Nei 78 piccoli pazienti selezionati (35 femmine e 43 maschi, di età compresa tra 8 e 13 anni) sono stati riscontrati livelli ematici di acido urico e pressioni sistoliche più elevati rispetto ai controlli sani nati a termine.

Il peso alla nascita è risultato essere inversamente proporzionale alla pressione sistolica (sebbene questa fosse ancora entro limiti normali) ed all'uricemia, mentre vi era una proporzionalità diretta tra livelli di acido urico e quelli della pressione sistolica. Il basso peso era fortemente correlato con una precoce disfunzione endoteliale, espressa come ridotta risposta vasodilatatoria ad uno stimolo ischemico, la cosiddetta FMD di cui abbiamo già parlato. L'analisi multivariata ha rivelato inoltre che l'uricemia è correlata in maniera inversamente proporzionale con la FMD, senza differenze di genere né di razza.

Nel complesso, i bambini nati con un basso peso hanno valori di uricemia e di pressione sistolica più alti rispetto ai controlli, come pure segni di una precoce disfunzione endoteliale. Tutto ciò potrebbe rivelarsi il preludio al futuro sviluppo di malattie cardiovascolari<sup>[46]</sup>.

L'osservazione che l'iperuricemia può svolgere un ruolo nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa ha stimolato la riflessione su come i nati con basso peso – e quindi anche con un ridotto numero di nefroni – possano essere predisposti all'ipertensione da adulti [47]. È noto che le madri a rischio di mettere alla luce neonati di basso peso sono spesso ipertese, obese o in stato di preeclampsia, tutte condizioni associate con elevati livelli di acido urico. Inoltre, l'iperuricemia materna è un fattore di rischio maggiore che predispone al basso peso del nascituro [48,49]. L'acido urico è una piccola molecola che facilmente attraversa la barriera placentare per entrare nella circolazione fetale, dove è in grado d'inibire la proliferazione delle cellule endoteliali [47,50].

Un incremento dell'uricemia materna nel terzo trimestre di gravidanza potrebbe influenzare negativamente il processo di formazione dei reni, che si formano nella parte finale della gravidanza stessa. Il neonato, pertanto, potrebbe nascere con un ridotto numero di unità funzionali renali, cioè i nefroni. Con la crescita successiva, il bambino potrebbe avere la stessa predisposizione materna a sviluppare iperuricemia ed ipertensione. Quest'ipotesi è confortata da studi in vitro ed anche su modelli animali. La riduzione del numero di nefroni nei ratti predispone infatti all'insorgenza di una malattia dell'arteriola afferente al glomerulo, innescando così il circolo vizioso del danno microvascolare e dell'infiammazione interstiziale che sostiene lo sviluppo dell'ipertensione arteriosa [51].

Adolescenti con una prima diagnosi d'ipertensione arteriosa hanno dimostrato livelli di acido urico più elevati rispetto a quelli dei controlli sani in circa il 90% dei casi; inoltre, tali livelli si sono dimostrati correlati con la severità dell'ipertensione arteriosa sistolica e diastolica. Rispetto al peso alla nascita, la correlazione si è rivelata inversa [52]. Non è stata invece riconosciuta una simile correlazione nei bambini con valori pressori normali, ipertensione da camice bianco o ipertensione secondaria [47]. Un'altra ipotesi patogenetica teorizza che la predisposizione all'ipertensione consista nella malattia microvascolare renale indotta dall'iperuricemia e non nel ridotto numero di nefroni. Alcune sperimentazioni animali dimo-

strano che i ratti con arteriole renali di piccolo calibro sviluppano ipertensione arteriosa essenziale in percentuale significativamente maggiore di quelli con un ridotto numero di nefroni [53,54].

Una dieta povera di proteine induce nel ratto basso peso alla nascita, con successivo sviluppo d'ipertensione arteriosa. Recenti ricerche hanno mostrato che questi ratti neonati soffrono di una malattia microvascolare renale e d'infiammazione interstiziale precoce, lesioni che possono essere bloccate con la somministrazione di micofenolato, che previene pure l'insorgenza dell'ipertensione [55]. In conclusione, la capacità dell'acido urico d'indurre disfunzione endoteliale e d'inibire l'angiogenesi è un meccanismo cruciale che potrebbe spiegare il legame tra il basso peso alla nascita ed il futuro sviluppo di malattie cardiovascolari. L'osservazione che la dieta occidentale, particolarmente ricca di fruttosio e purina, può innalzare di molto i livelli di acido urico rappresenta anche un meccanismo capace di spiegare il rapido sviluppo d'obesità ed ipertensione nel mondo anglosassone e ed in quello mediterraneo [56]. Naturalmente vi è anche la possibilità alternativa che l'iperuricemia sia un fenomeno secondario che riflette semplicemente una precoce disfunzione endoteliale. Solo nuovi studi sperimentali e clinici mirati potranno dissipare i dubbi attuali sull'argomento.

**Obesità** - La prevalenza dell'obesità è in drammatico aumento in tutto il mondo, specie nell'ultimo decennio, non solo nella popolazione adulta, ma anche in quella pediatrica [57]. Un gran numero di studi epidemiologici ha mostrato come vi sia una forte influenza del peso alla nascita sul BMI dell'infanzia e dell'età adulta. In particolare, il basso peso alla nascita pare avere una correlazione diretta con il futuro sviluppo dell'obesità centrale. Un'associazione è stata riscontrata anche tra obesità e diabete gravidico della madre. Tale condizione si inquadra nel cosiddetto *perinatal programming* dell'obesità, per il quale condizioni antecedenti, anche lontane nel tempo, possono influenzare la successiva deposizione e disposizione del grasso corporeo. Sia una ridotta disponibilità di nutrienti durante la vita fetale che un loro eccesso possono

indurre il successivo sviluppo d'obesità<sup>[58]</sup>. È altresì nota l'ipotesi del cosiddetto "fenotipo smunto/florido (*thrifty phenotype hypothesis*)", che teorizza uno squilibrio tra la nutrizione fetale ridotta e quella postnatale eccessivamente abbondante, probabilmente come conseguenza dell'ansia dei genitori che tendono ad ipernutrire i figli oppure di squilibri ormonali<sup>[59]</sup>. L'argomento è tuttora aperto a contributi speculativi.

Utilizzando un'analisi statistica con regressione logistica, Rajaleid ha studiato 1058 soggetti – messi a confronto con 1478 controlli – per valutare l'influenza del peso alla nascita sul rischio d'infarto del miocardio.

Anche il concomitante contributo del BMD da adulti è stato preso in considerazione, esprimendolo sotto forma di indice sinergico. È risultato che il peso molto basso alla nascita è associato con un aumentato rischio d'infarto del miocardio. Nei casi d'infarto non fatale, estrapolando l'influenza del rapporto circonferenza addominale/circonferenza delle anche, dell'insulino-resistenza, della pressione arteriosa e dell'assetto lipidico, la forza dell'associazione basso peso alla nascita-infarto si riduce però un pò. In conclusione, il sinergismo tra il basso peso alla nascita ed un BMI alto da adulti conforta l'ipotesi del fenotipo smunto/florido".

Comunque tale meccanismo pare sottendere solo ad una minoranza dei casi d'infarto ed appare così di ridotta importanza per la salute pubblica<sup>[60]</sup>.

Altri autori ritengono invece che solamente i neonati venuti alla luce macrosoma (peso alla nascita > 4 Kg) – e non quelli con basso peso- siano a maggior rischio per il successivo sviluppo di sovrappeso/obesità da adulti<sup>[61]</sup>.

Anche secondo *Wei JN et al*, il basso peso alla nascita si associa solo ad un aumentato rischio di diabete infantile, ma non ad un più alto rischio di diventare sovrappeso/obesi. La condizione di macrosomia invece è quella correlata sia con l'obesità infantile che con il diabete. Comunque, nel criterio usato per reclutare i pazienti sono stati esclusi quelli pretermine, cioè quelli con un'età gestazionale inferiore alle 37 settimane. Con questo modo di agire si è esclusa completamente la possibile influenza della prematurità sulla deposizione postnatale di adipe.

Così facendo i prematuri di peso più basso, nati certamente ben prima delle 37 settimane di gestazione, e che avrebbero potuto portare a conclusioni statistiche diverse, sono stati esclusi dalla ricerca<sup>[62]</sup>.

Anche i neonati piccoli per l'età gestazionale sono esposti al rischio di andare incontro ad un rapido incremento di peso nel periodo postnatale, sino al punto di poter diventare obesi e di sviluppare malattie come il diabete di tipo 2, l'ipertensione arteriosa ed altre patologie cardiovascolari. Se da una parte si conoscono molti fattori di rischio potenzialmente responsabili di nascite di neonati piccoli per l'età gestazionale (fumo di sigaretta, madri di peso corporeo ridotto, madri di statura ridotta, dieta materna, influenze etniche, ipertensione materna), invece non è noto quale possa essere il legame tra l'essere venuti al mondo piccoli per l'età gestazionale ed il successivo andare incontro allo sviluppo di sovrappeso/obesità. Per risolvere questo dilemma *Morgan AR et al* hanno studiato la concomitante presenza, in 227 soggetti nati con questa condizione, di polimorfismi genetici già noti per essere associati all'obesità ed al diabete. Il gruppo di controllo era costituito da 319 bambini nati di peso appropriato per l'età gestazionale.

I risultati ottenuti hanno mostrato che alcune mutazioni genetiche (KCNJ11, BDNF, PFKF, PTER e SEC16B) – già note per essere presenti nei soggetti obesi o diabetici di tipo 2- sono associate anche con la nascita small for gestational age, essendo esse di gran lunga più diffuse in questo gruppo di pazienti che in quelli nati di peso appropriato. Allo sviluppo del fenotipo dei piccoli per l'età gestazionale, quindi, concorrono sia fattori ambientali che fattori genetici<sup>[63]</sup>.

**Diabete di tipo 2** - La nascita pretermine ed il basso peso alla nascita sembrerebbero anche predisporre all'insorgenza di diabete di tipo 2. Tipo ed entità di tale correlazione sono rimaste incerte sino a quando, nel 2008, è stata pubblicata una review sistematica su quanto pubblicato in letteratura, attinto dai motori di ricerca EMBASE (dal 1980), MEDLINE (dal 1950) e Web of Science (dal 1980)<sup>[64]</sup>. Dei 327 studi esaminati, solo 31 sono stati con-

siderati rilevanti. Nel complesso, essi coinvolgevano 152.084 soggetti. La correlazione tra le due condizioni in esame è stata espressa come *odds ratio* (OR) per chilogrammo d'incremento di peso. Sono stati quindi costruiti modelli statistici che hanno consentito sia correzioni (per il BMI e lo *status* socioeconomico) sia l'esclusione dell'effetto di fattori quali la macrosomia alla nascita ed il diabete gestazionale.

Una correlazione inversamente proporzionale tra basso peso alla nascita e diabete di tipo 2 è stata osservata in 23 di questi studi (in 9 di essi esisteva significatività statistica), mentre un'associazione comunque positiva è stata riscontrata in 8 (2 con significatività statistica). Le popolazioni in studio sono risultate abbastanza eterogenee, come testimoniato dal fatto che in 2 popolazioni di nativi nord americani vi era un'alta prevalenza di diabete materno, come pure anche in un'altra popolazione di giovani adulti latino americani. Nel complesso degli studi esaminati, l'OR per il diabete di tipo 2, aggiustato per età e genere, è risultato pari a 0.75 (95% CI, 0.70-0.81) per chilogrammo di peso.

La correlazione tra peso alla nascita e futura insorgenza di diabete di tipo 2 è risultata particolarmente evidente per pesi alla nascita inferiori ai 3 Kg. La correzione per il BMI da adulti rinforzava solo di poco la correlazione in esame (OR 0.76 prima della correzione e 0.70 dopo la correzione). La correzione per le condizioni socioeconomiche non influenzava l'associazione (OR, 0.77 prima della correzione e 0.78 dopo la correzione). In conclusione, nella gran parte delle popolazioni studiate esiste una proporzionalità inversa tra peso alla nascita e rischio di diabete di tipo 2 <sup>[64]</sup>.

Un altro recente studio è stato condotto su una popolazione danese per valutare l'associazione tra prematurità/peso alla nascita ed insorgenza di diabete di tipo 2, nonché il possibile effetto dell'insulino-resistenza e della funzionalità delle beta cellule pancreatiche.

Sono stati esaminati 4744 danesi di mezz'età. Le informazioni sul peso alla nascita e sull'età gestazionale sono state ricavate dai registri dei nidi di puericoltura; la glicemia, l'insulino-resistenza (indice di Matsuda) e la fun-

zionalità delle beta cellule pancreatiche (*disposition index*) sono stati testati dopo un carico orale di 75 g di glucosio. I partecipanti ex pretermine divenuti ormai adulti sono stati messi a confronto con un gruppo di soggetti adulti nati a termine e piccoli per l'età gestazionale.

I risultati hanno dimostrato che una riduzione di 1 Kg di peso è associata ad un aumentato rischio di sviluppare un diabete di tipo 2 del 51% dei soggetti in esame. Lo stesso vale per l'indice ponderale, che esprime la magrezza alla nascita, anch'esso associato all'insorgenza di diabete di tipo 2. La prevalenza di quest'ultimo indice è risultata simile nei prematuri e nei nati piccoli per l'età gestazionale, sebbene nei primi il peso alla nascita fosse maggiore. Inoltre, gli z-scores del peso alla nascita negli ex prematuri, che riflettono la crescita del feto, non sono risultati correlati con il rischio di sviluppare diabete di tipo 2 e con le altre misure della regolazione della glicemia. Tutto ciò significa che, mentre esiste una proporzionalità inversa tra il basso peso alla nascita e l'insulino-resistenza e la funzione delle beta cellule, invece la prematurità in sé è associata con la sola ridotta sensibilità all'insulina.

L'interpretazione di questi dati induce a ritenere che, mentre l'associazione tra basso peso alla nascita e rischio di diabete dipende sia dalla funzione delle beta cellule pancreatiche che dalla ridotta sensibilità all'insulina, la prematurità è correlata con il rischio di sviluppare diabete attraverso la sola ridotta sensibilità all'insulina ed indipendentemente dalla crescita fetale <sup>[65]</sup>.

La ridotta sensibilità all'insulina, o insulino-resistenza, svolge quindi un ruolo di fondamentale importanza nella patogenesi dell'aumentato rischio diabetico di chi è nato prematuro e/o con basso peso. Per valutare anche l'influenza esercitata sull'insulino-resistenza dalla crescita durante l'infanzia, sono stati messi a confronto 31 soggetti nati pretermine ed appropriati per l'età gestazionale, 28 soggetti nati pretermine piccoli per l'età gestazionale e 30 nati a termine con un peso normale (gruppo di controllo). I pretermine hanno dimostrato una ridotta sensibilità all'insulina rispetto ai controlli, come pure valori pressori più elevati. Aumenti di altezza e peso durante l'infanzia non fanno altro che accentuare queste differenze <sup>[66]</sup>.

## **INFLUENZA DEI FATTORI AMBIENTALI: IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE DEL NEONATO PRETERMINE SOTTOPOSTO A TERAPIA POSTNATALE CON CORTICOSTEROIDI**

Lo sviluppo nei nati pretermine di ipertrofia cardiaca indotta dalla somministrazione di corticosteroidi è ben noto da molto tempo. Tale ipertrofia comporta un incremento delle dimensioni dei miociti cardiaci, come pure la perdita del loro normale orientamento spaziale nel muscolo e lo sviluppo di fibrosi.

La somministrazione di corticosteroidi per prevenire e curare la cosiddetta “malattia polmonare cronica” (*chronic lung disease*, CLD) o bronco displasia del pretermine è stata ed è oggetto di un ampio dibattito. Sino ai primi anni novanta i corticosteroidi, in particolar modo il desametasone, sono stati largamente utilizzati nei reparti di terapia intensiva neonatale [67]. Questo comportamento era giustificato dai benefici effetti dei corticosteroidi nel migliorare la funzione respiratoria, nel ridurre sia il bisogno della ventilazione meccanica assistita che la necessità di somministrare ossigeno e nel ridurre la mortalità perinatale [9]. Tenendo conto dei numerosi effetti collaterali a breve ed a lungo termine dei corticosteroidi, sin dal 2002 l'Accademia Americana dei Pediatri e la Società Canadese di Pediatria ne hanno sconsigliato l'uso per la CLD del pretermine, suggerendo di limitarne la somministrazione alle circostanze cliniche estremamente severe (pretermine in condizioni critiche di massimo supporto ventilatorio e di somministrazione d'ossigeno) [68]. Nonostante queste avvertenze, i corticosteroidi continuano comunque ad essere ampiamente somministrati nelle terapie intensive neonatali di periferia, anche in condizioni cliniche di non estrema necessità. Tale terapia, tuttavia, non è scevra da effetti collaterali a livello del cuore.

Una terapia corticosteroidica postnatale protratta per 2-3 settimane può di regola determinare, infatti un ingrossamento delle pareti cardiache, con conseguente possibile ostruzione del tratto d'efflusso ventricolare sinistro; l'ipertrofia generalmente regredisce con l'interruzione del trattamento [69-70]. In relazione al meccanismo fisiopatologico responsabile di questo effetto avverso, è noto che la tera-

pia prolungata con corticosteroidi determina un aumento della sintesi proteica all'interno dei cardiomiociti, in grado di indurre la comparsa d'ipertrofia. L'effetto è generalmente transitorio, destinato a scomparire 1-2 settimane dalla cessazione della somministrazione [71,72]. In un numero ridotto di casi i corticosteroidi sono responsabili della comparsa sia di un'ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro sia d'insufficienza cardiaca [5]. Questi cambiamenti emodinamici richiedono un'intervento terapeutico di tipo cardiologico per ridurre il precarico, la congestione polmonare ed il calo dell'output cardiaco [73].

La letteratura riferisce di un singolo caso di pretermine con cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva indotta dai corticosteroidi con conseguenti riduzione del flusso coronarico ed infarto trans murale [74].

In considerazione dei potenziali, rapidi e significativi cambiamenti nello spessore delle pareti ventricolari sinistre e del tratto d'efflusso dello stesso ventricolo, si raccomanda di eseguire ecocardiogrammi seriati per avere un attento quadro della situazione [75].

Più gravi e preoccupanti sono invece i possibili effetti collaterali a lungo termine della terapia con corticosteroidi. Studi recenti hanno ipotizzato che i corticosteroidi somministrati nel periodo neonatale possano infatti avere anche un effetto negativo a lungo termine sul cuore, dovuto all'inibizione della mitosi dei cardiomiociti, che determinerebbe una riduzione del numero delle cellule muscolari cardiache da adulti [76]. Questi cambiamenti sembrano indurre la comparsa di una precoce disfunzione diastolica, secondaria allo sviluppo di cardiomiopatia dilatativa [77]. Tutto ciò potrebbe determinare una riduzione dell'aspettativa di vita, come osservato nelle cavie da laboratorio trattate con corticosteroidi nel periodo neonatale.

## **AUMENTATO RISCHIO ARITMICO**

Alcune recenti evidenze scientifiche inducono a ritenere che i nati pretermine abbiano un maggior rischio di sviluppare aritmie cardiache, sia sopraventricolari che ventricolari. Per quanto riguarda le prime, è stata osservata una maggiore prevalenza della fibrillazione atriale nei

soggetti adulti nati pretermine, probabilmente come conseguenza del prolungato stretching bi-atriale indotto dai macchinari per la respirazione assistita con elevate pressioni di insufflazione (dilatazione atriale destra) e/o la duratura pervietà del dotto arterioso di Botallo (dilatazione atriale sinistra) [78,79].

Per quel che concerne invece il rischio di aritmie ventricolari, è noto da tempo che la somministrazione dei neonati pretermine di un farmaco anti-reflusso esofageo come il Domperidone induce un aumento del tratto QT maggiore di quanto sia riscontrabile invece nei neonati a termine, con conseguente aumentato rischio aritmico [80]. Nei neonati pretermine è stata recentemente osservata un'alterazione della fase di ripolarizzazione, ovvero l'aumentata dispersione del tratto QT [81]. Quale pioniere in questo campo, il nostro gruppo di ricerca ha qualche anno addietro dimostrato come questa alterazione della depolarizzazione si mantenga nel tempo, sotto forma di un tratto QT quasi sempre ai limiti superiori della norma o lievemente allungato in un gruppo di giovani adulti nati pretermine con un peso estremamente basso [82].

Da un punto di vista pratico, questa osservazione suggerisce un'estrema prudenza nel somministrare a questi soggetti farmaci, anche di uso comune, in grado di per sé di allungare il tratto QT (diuretici, antidepressivi, ansiolitici, inibitori di pompa protonica [83].)

## INDICI DI MIOCARDIOTONECROSI

L'asfissia neonatale può produrre una prolungata anossia, di cui risente anche il cuore. Come conseguenza di ciò sono state riscontrate la concomitante presenza di alterazioni elettrocardiografiche ed aumenti della troponina e degli enzimi cardiaci analoghi a quelli che si verificano in corso d'infarto del miocardio [84].

## CONCLUSIONI

Specie nell'ultimo decennio, sono stati condotti molteplici studi epidemiologici sulla base dell'ipotesi dell'origine fetale delle malattie dell'adulto.

La definizione "perinatal programming" descrive proprio i cambiamenti adattativi a lungo termine cui un organismo va incontro in risposta ad uno stimolo precoce. Le evidenze da noi illustrate mostrano come anche l'apparato cardiovascolare possa essere negativamente influenzato dalla prematuranza e dal ridotto peso alla nascita, che possono ormai con ogni diritto essere considerati come dei nuovi fattori di rischio cardiovascolare.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75-84
- 2 Burke C, Morrison JJ. Perinatal factors and preterm delivery in an Irish obstetric population. *J Perinat Med* 2000; 28: 49-53
- 3 Weismiller DG. Preterm labor. *Am Fam Physician* 1999; 59: 593-602
- 4 Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Allen A, Platt R. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Engl J Med* 1998; 339: 1434-1439
- 5 Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Menacker F, Park MM. Births: final data for 2000. *Natl Vital Stat Rep* 2002; 50: 1-101
- 6 Evans N, Hutchinson J, Simpson JM, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F34-40
- 7 Costello AM, Osrin D. Micronutrient status during pregnancy and outcomes for newborn infants in developing countries. *J Nutr* 2003; 133 (Suppl 2): S 1757-1764
- 8 Guidelines N.I.C.E. Perinatal mortality surveillance, England, Wales, and Northern Ireland, CEMACH, 2008
- 9 Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ* 2008; 336: 1221-1223
- 10 Doyle LW, Morley CJ, Halliday J. Prediction of survival for preterm births. Data on the quality of survival are needed. *BMJ* 2000; 320: 648
- 11 Rieger-Fackeldey E, Blank C, Dinger J, Steinmacher J, Bode H, Schulze A. Growth, neurological and cognitive development in infants with a birthweight <501 g at age 5 years. *Acta Paediatr* 2010; 99: 1350-1355
- 12 Hellström A, Engström E, Hård AL, Albertsson-Wikland K, Carlsson B, Nilklasson A, Löfqvist C, Svensson E, Holm S, Ewald U, Holmström G, Smith LE. Postnatal serum insulin-like growth factor I deficiency is associated with retinopathy of prematurity and other complications of premature birth. *Pediatrics* 2003; 112: 1016-1020
- 13 Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, Locci A, Cabras T, Marinelli V, Puddu M, Zaffanello M, Monga G, Fanos V. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants: lessons from autopsy. *J Matern Fetal*

- Neonatal Med. 2010 Oct;23 Suppl 3:129-33
- 14 Puddu M, Fanos V, Podda F, Zaffanello M. The kidney from prenatal to adult life: perinatal programming and reduction of number of nephrons during development. *Am J Nephrol*. 2009;30:162-170
  - 15 Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmons SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993; 307: 1519-1524
  - 16 Lawlor DA, Ronalds G, Clark H, Smith GD, Leon DA. Birth weight is inversely associated with incident coronary artery disease and stroke among individuals born in the 1950s: findings from the Aberdeen Children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005; 112: 1414-1418
  - 17 Dalziel SR, Parag V, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors at age 30 following pre-term birth. *Int J Epidemiol* 2007;36:907-915
  - 18 Davies AA, Smith GD, Ben-Shlomo Y, Litchfield P. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: findings from an occupational cohort of 25,843 employees. *Circulation* 2004;110:1258-1262
  - 19 Owen CG, Whincup PH, Odoki K, Gilg JA, Cook DG. Birth weight and blood cholesterol level: a study in adolescents and systematic review. *Pediatrics* 2003;111:1081-1089
  - 20 Lawlor DA, Owen CG, Davies AA, Whincup PH, Ebrahim S, Cook DG, Davey Smith G. Sex differences in the association between birth weight and total cholesterol. A meta-analysis. *Ann Epidemiol* 2006;16: 19-25
  - 21 Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *JAMA* 2004;292:2755-2774
  - 22 Parkinson JR, Hyde MJ, Gale C, Santhakumaran S, Modi N. Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2013; 131: e1240-1263
  - 23 Yeboah J, Crouse JR, Hsu FC, Burke GL, Herrington GM. Brachial flow-mediated dilation predicts incident cardiovascular events in older adults: the Cardiovascular Health study. *Circulation* 2007; 115: 2390-2397
  - 24 Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Demuru P, Cadeddu F, Balzarini M, Mercurio G. Reduced brachial flow-mediated vasodilation in young adult ex extremely low birth weight preterm: a condition predictive of increased cardiovascular risk? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23 (Suppl 3): 121-124
  - 25 Leeson CP, Kattenhorn M, Morley R, Lucas A, Deanfield JE. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life. *Circulation* 2001; 10: 1264-1268
  - 26 Singhal A, Kattenhorn M, Cole TJ, Deanfield J, Lucas A. Preterm birth, vascular function, and risk factors for atherosclerosis. *Lancet* 2001; 358: 1159-1160
  - 27 Keijzer-Veen MG, Dülger A, Dekker FW, Nauta J, van der Heijden BJ. Very preterm birth is a risk factor for increased systolic blood pressure at a young adult age. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 509-516
  - 28 Hinchliffe SA, Lynch MR, Sargent PH, Howard CV, Van Velzen D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br J Obstetr Gynaecol* 1992; 99:296-301
  - 29 Brenner BM, Mackenzie HS. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Int Suppl* 1997;63: S124-127
  - 30 Hinchliffe SA, Sargent PH, Howard CV, Chan YF, van Velzen D. Human intrauterine renal growth expressed in absolute number of glomeruli assessed by the disector method and Cavalieri principle. *Lab Invest* 1991 Jun;64:777-784
  - 31 Vehaskari VM, Aviles DH, Manning J. Prenatal programming of adult hypertension in the rat. *Kidney Int*. 2001 Jan;59(1):238-245
  - 32 Lackland DT, Bendall HE, Osmond C, Egan BM, Barker DJ. Low birth weights contribute to high rates of early-onset chronic renal failure in the Southeastern United States. *Arch Intern Med* 2000;160:1472-1476
  - 33 Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 7th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1986: pp 257, 264-265, 457
  - 34 Eriksson JG, Forsén T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001;322:949-953
  - 35 Chauhan SP, Magann EF, Velthuis S, Nunn SL, Reynolds D, Scardo JA, Sanderson M, Thigpen BD, Martin JN Jr. Detection of fetal growth restriction in patients with chronic hypertension: is it feasible? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003;14:324-328
  - 36 Ritz E. Hypertension: the kidney is the culprit even in the absence of kidney disease. *Kidney Intern* 2007; 71: 371-372
  - 37 Martyn CN, Greenwald SE. Mechanisms in utero programming of blood pressure. In: Barker DJP, ed. *Fetal Origins of Cardiovascular and Lung Disease*. New York, NY: Marcel Dekker, Inc; 2001:49-59
  - 38 Relf IR, Lo CS, Myers KA, Wahlqvist ML. Risk factors for change in aorticiliac arterial compliance in healthy men. *Atherosclerosis* 1986; 6: 105-108
  - 39 Gired X, Laurent S, Pannier B, Asmar R, Safar M. Arterial distensibility and left ventricular hypertrophy in patients with sustained essential hypertension. *Am Heart J* 1991;122:1210-1214
  - 40 Tauzin L, Rossi P, Grosse C, Bousuges A, Frances Y, Tsimaratos M, Simeoni U. Increased systemic blood pressure and arterial stiffness in young adults born prematurely. *J Dev Origin Health Dis* 2014; 5: 448-452
  - 41 Bassareo PP, Saba L, Puddu M, Fanos V, Mercurio G. Impaired central arterial elasticity in young adults born with intrauterine growth restriction. *Int Angiol* 2014; in press
  - 42 Vehaskari VM, Stewart T, Lafont D, Soye C, Seth D, Manning J. Kidney angiotensin and angiotensin receptor expression in prenatally programmed hypertension. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F262-267
  - 43 Lackland DT, Egan BM, Syddall HE, Barker DJL. Associations between birth weight and antihypertensive medication in black and white Medicaid recipients. *Hypertension* 2002;39:179-183
  - 44 Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypert* 2000; 18: 815-831
  - 45 Marks JF, Kay J, Baum J, Curry L. Uric acid levels in full-term and low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1968; 73: 609-611
  - 46 Franco MC, Christofalo DM, Sawaya AL, Ajzen SA, Sesso R. Effects of low birth weight in 8- to 13-year-old children: implications in endothelial function and uric acid levels. *Hypertension* 2006;48:45-50
  - 47 Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang DH, Finch J, Johnson

- RJ. Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 281–287
- 48 Chang FM, Chow SN, Huang HC, Hsieh FJ, Chen HY, Lee TY, Ouyang PC, Chen YP. The placental transfer and concentration difference in maternal and neonatal serum uric acid at parturition: comparison of normal pregnancy and gestosis. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 1987; 35: 35–39
- 49 Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel CA, Markovic N, Ness RB, Powers RW. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1263–1269
- 50 Koopmans CM, van Pampus MG, Groen H, Aarnoudse JG, van den Berg PP, Mol BW. Accuracy of serum uric acid as a predictive test for maternal complications in pre-eclampsia: bivariate meta-analysis and decision analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 146: 8–14
- 51 Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Johnson RJ, Rodríguez-Ilturbe B, Herrera-Acosta J. Glomerular hemodynamic changes associated with arteriolar lesions and tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int Suppl.* 2003; 86: S9–14
- 52 Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood essential hypertension. *Hypertension.* 2003; 42: 247–252
- 53 Black MJ, Briscoe TA, Constantinou M, Kett MM, Bertram JF. Is there an association between level of adult blood pressure and nephron number or surface area? *Kidney Int* 2004; 65: 582–588
- 54 Skov K, Mulvany MJ. Structure of renal afferent arterioles in the pathogenesis of hypertension. *Acta Physiol Scand.* 2004; 181: 397–405
- 55 Stewart T, Jung FF, Manning J, Vehaskari VM. Kidney immune cell infiltration and oxidative stress contribute to prenatally programmed hypertension. *Kidney Int* 2005; 68: 2180–2188
- 56 Nakagawa T, Tuttle KR, Short RA, Johnson RJ. Fructose-induced hyperuricemia as a causal mechanism for the epidemic of the metabolic syndrome. *Nature Clinical Practice Nephrology* 2006; 1: 80–86
- 57 Marras AR, Bassareo PP, Mercurio G. Pediatric hypertension in Sardinia: prevalence, regional distribution, risk factors. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11: 142–147
- 58 Simmons R. Perinatal programming of obesity. *Semin Perinatol* 2008; 32: 371–374
- 59 Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia* 2012; 55: 2085–2088.
- 60 Rajaleid K, Janszky I, Hallqvist J. Small birth size, adult overweight, and risk of acute myocardial infarction. *Epidemiology* 2011; 22: 138–147
- 61 Hirschler V, Bugna J, Roque M, Gilligan T, Gonzalez C. Does low birth weight predict obesity/overweight and metabolic syndrome in elementary school children? *Arch Med res* 2008; 39: 796–802
- 62 Wei JN, Li HY, Sung FC, Lin CC, Chiang CC, Li CY, Chuang LM. Birth weight correlates differently with cardiovascular risk factors in youth. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 1609–1616
- 63 Morgan AR, Thompson JM, Murphy R, Black PN, Lam WJ, Ferguson LR, Mitchell EA. Obesity and diabetes genes are associated with being born small for gestational age: results from the Auckland Birthweight Collaborative study. *BMC Med Genet* 2010; 11: 125
- 64 Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, et al. Huxley R, Cook DG, Anazawa S, Barrett-Connor E, Bhargava SK, Birgisdottir BE, Carlsson S, de Rooij SR, Dyck RF, Eriksson JG, Falkner B, Fall C, Forsén T, Grill V, Gudnason V, Hulman S, Hyppönen E, Jeffreys M, Lawlor DA, Leon DA, Minami J, Mishra G, Osmond C, Power C, Rich-Edwards JW, Roseboom TJ, Sachdev HS, Syddall H, Thorsdottir I, Vanhala M, Wadsworth M, Yarbrough DE. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA* 2008; 300: 2886–2897
- 65 Pilgaard K, Færch K, Carstensen B, Poulsen P, Pisinger C, Pedersen O, Witte DR, Hansen T, Jørgensen T, Vaag A. Low birthweight and premature birth are both associated with type 2 diabetes in a random sample of middle-aged Danes. *Diabetologia* 2010; 53: 2526–2530
- 66 Rotteveel J, van Weissenbruch MM, Twisk JW, Delemarre-Van de Waal HA. Infant and childhood growth patterns, insulin sensitivity, and blood pressure in prematurely born young adults. *Pediatrics* 2008; 122: 313–321
- 67 Truffert P, Empana J, Bréart G, Saugstad OD, Goelz R, Halliday HL, Anceschi M. Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the Eurail survey. *Acta Paediatr* 2003; 92: 948–951
- 68 American Academy of Pediatrics, Canadian Paediatric Society. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 330–338
- 69 Skelton R, Gill B, Parsons J. Cardiac effects of short course dexamethasone in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 78: F 133–137
- 70 Israel B, Sherman F, Guthrie R. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for chronic lung disease in preterm infants. *Am J Perinatol* 1993; 10: 307–310
- 71 Werner J, Sicard R, Hansen T, Solomon E, Cowett RM, Oh W. Hypertrophic cardiomyopathy associated with dexamethasone therapy for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1992; 120: 286–291
- 72 Bensky A, Kothadia J, Covitz W. Cardiac effects of dexamethasone in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1996; 97: 818–821
- 73 Brand P, van Lingen RA, Brus F, Talsma MD, Elzenga NJ. Hypertrophic obstructive cardiomyopathy as a side effect of dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* 1993; 82: 614–617
- 74 Lilien L, Lilien R, Setrakian S. Hemopericardium and cardiac tamponade as presenting findings of dexamethasone-induced hypertrophic cardiomyopathy complicated by transmural myocardial infarction. *Pediatr Cardiol* 2003; 24: 280–283
- 75 Nelson N, Nylander E. Neonatal ventricular hypertrophy without cardiac malformations: a retrospective evaluation of 17 infants. *Prenatal and Neonatal Medicine* 2001; 6: 318–322
- 76 de Wries W, Bal M, Homoet-van der Kraak P, Kamphuis PJ, van der Leij FR, Baan J, Steendijk P, de Weger RA, van Bel F, van Oosterhout MF. Suppression of physiological cardiomyocyte proliferation in the rat pup after neonatal glucocorticosteroid treatment. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 36–42
- 77 Bal M, de Vries W, van Oosterhout M, Baan J, van der Wall EE, van Bel F, Steendijk P. Long-term cardiovascular effects of neonatal dexamethasone treatment: hemodynamic follow-up by left ventricular pressure-volume loops in rats. *J Appl Physiol* 2008; 104: 446–450

78. Larsson SC, Drca N, Jensen-Urstad M, Wolk A. Incidence of atrial fibrillation in relation to birth weight and preterm birth. *Int J Cardiol* 2015; 178: 149-152
79. Bassareo PP, Fanos V, Mercurio G. Letter by Bassareo regarding the article of Larsson et al "Incidence of atrial fibrillation in relation to birth weight and preterm birth". *Int J Cardiol* 2015; 182: 222
80. Günlemez A, Babaoğlu A, Arisoy AE, Türker G, Gökalp AS. Effect of domperidone on the QTc interval in premature infants. *J Perinatol* 2010; 30: 50-53
81. Fouzas S, Karatza AA, Davlouros PA, Chrysis D, Alexopoulos D, Mantagos S, Dimitriou G. Heterogeneity of ventricular repolarization in newborns with intrauterine growth restriction. *Early Hum Dev* 2014; 90: 857-862
82. Bassareo PP, Fanos V, Puddu M, Cadeddu C, Balzarini M, Mercurio G. Significant QT interval prolongation and long QT in young adult ex-preterm newborns with extremely low birth weight. *J Matern Neonatal Med* 2011; 24:1115-1118
83. Bassareo PP, Fanos V, Mercurio G. Letter by Bassareo regarding the article of Fouzas et al "Heterogeneity of ventricular repolarization in newborns with intrauterine growth restriction". *Early Hum Dev* 2015; 91: 87
84. Vijlbrief DC, Benders MJ, Kemperman H, van Bel F, de Vries WB. Cardiac biomarkers as indicators of hemodynamic adaptation during postasphyxial hypothermia treatment. *Neonatology* 2012; 102: 243-248

# Cardiotoxicity in oncology: the role of old anthracyclines and new biological drugs

**Nicola Maurea**

*Struttura Complessa di Cardiologia; INT Fondazione Pascale.*

Indirizzo per corrispondenza, email: [n.maurea@istitutotumori.na.it](mailto:n.maurea@istitutotumori.na.it)

## ABSTRACT

Left ventricular dysfunction due to chemotherapy represents an increasing clinical issue to face while dealing with cancer patients. Anthracycline induced cardiotoxicity, which may ultimately lead to congestive heart failure, is a well known problem, whereas targeted therapies that revolutionized cancer treatment and outcomes, in terms of reducing the risk for recurrence and significantly increasing survival, at least for a subgroup of patients, are responsible of several off-target side effects.

Cardiovascular effects are the most dangerous for patients and need a specific management. Optimum management of cardiovascular disease before and during antineoplastic treatment is essential to reduce morbidity and mortality in cancer patients. This article reviews mechanisms and management of cardiotoxic effects of antineoplastic drugs with special focus on anthracyclines, ErbB2 inhibitors and anti-angiogenic agents.

## INTRODUCTION

Survival after cancer has improved, whereas cardiotoxicity induced by antineoplastic drugs has emerged as a relevant issue. Potential cardiovascular toxicities linked to anticancer agents include QT prolongation and arrhythmias, myocardial ischemia and infarction, hypertension, thromboembolism, left ventricular (LV) dysfunction and heart failure (HF). The latter is variable in severity, may

be reversible or irreversible, and can occur soon, after or as a delayed consequence of anticancer treatments.

The induction of late-onset HF after anthracyclines has historically been the most relevant problem. However, biological drugs, targeted to affect specific growth signaling pathways, do not act exclusively on cancer cells but also contribute to cardiomyocyte injury. Exposure of cardiomyocytes to targeted drugs can be deleterious, exerting damages per se to the myocardium or exacerbating anthracycline-related cardiotoxicity<sup>[1]</sup>. Among the biological anticancer drugs inducing HF, the best known is the ErbB2 blocker trastuzumab<sup>[2]</sup>.

Furthermore, biological therapies that interfere with the vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling pathway are widely used in cancer treatment. So far, at least five VEGFtargeting agents have been approved by the US Food and Drug Administration (FDA): bevacizumab, sunitinib, sorafenib, pazopanib, and vandetanib. By inhibiting VEGF signaling, these compounds inhibit tumor angiogenesis. Since VEGF is a major player in the maintenance of cardiovascular homeostasis, the association between anti-angiogenic drugs and hypertension, LV systolic dysfunction and HF is not surprising.

## ANTHRACYCLINES

Anthracyclines are among the oldest anticancer drugs known, with doxorubicin and epirubicin as the most

commonly used. These drugs are able to induce acute, early or late cardiotoxicity. According to the newest classification this is called type I cardiotoxicity, in which the earliest damage is myofibrillar disorganization, likely to progress into myocyte apoptosis and necrosis. When HF occurs, the clinical picture may stabilize, but the damage appears to be permanent and irreversible.

Acute anthracycline-induced cardiotoxicity is a rare event. It is seen in 1% of patients during or a few hours after anthracyclines infusion or within 1 week<sup>[3]</sup>. Tachycardia, hypotension, electrocardiographic abnormalities, and arrhythmia are usually reversible within a few days. Rarely, however, anthracyclines may induce acute HF or acute pericarditis-myocarditis syndrome.

Early anthracycline cardiotoxicity characterized by asymptomatic LV dysfunction or acute HF can develop within the first year after administration of the drug.

The peak time is three months after the last infusion. Late anthracycline cardiotoxicity can occur even one year after the last administration and in some cases may not be apparent until years to decades later.

Also in this case, asymptomatic LV dysfunction or HF is the most common expression. The reported incidence of doxorubicin-induced HF varies from 4%, at a cumulative dose of 500–550 mg/m<sup>2</sup>, to > 36% in patients receiving 600 mg/m<sup>2</sup> of doxorubicin.

Accordingly, nowadays medical oncologist choose lower cumulative dose schedules. As a matter of fact, the overall current incidence rate of anthracycline-induced clinical HF is 1.6% when doxorubicin is administered at a dose of 240–360 mg/m<sup>2</sup> in adjuvant chemotherapy. But even when the doxorubicin dose is as low as 180 mg/m<sup>2</sup>, sub-clinical cardiac abnormalities may arise in some patients, concomitant with microscopic evidence of myocardial tissue damage. In a retrospective study among childhood cancer survivors, the cumulative incidence of cardiac disorders due to anthracyclines 10, 20 and 30 years after diagnosis was much higher when the administered dose was >250 mg/m<sup>2</sup><sup>[4]</sup>.

Based on this experience, several strategies are employed to reduce the incidence of anthracycline-associated car-

diovascular complications. These include modifying the schedule of anthracycline administration (lower doses), screening for both patient-related and treatment-related cardiac risk factors, careful monitoring for cardiac abnormalities, and adopting an alternative strategy such as liposomal formulation.

However, the best predictor of cardiotoxicity is the total cumulative dose of anthracycline<sup>[5]</sup>. Before the patient is started on anthracyclines, he or she should undergo a careful evaluation, including medical history, baseline ejection fraction (EF), correction of risk factors. During therapy, close monitoring is essential, especially in patients receiving a higher anthracycline dose<sup>[6]</sup>.

## TARGETED BIOLOGICAL THERAPIES

The term “targeted therapy” refers to drugs that selectively target specific molecular pathways involved in tumorigenesis or tumor progression. Unfortunately, these pathways are involved not only in oncogenesis, but also in myocardial homeostasis. Of particular concern are ErbB2 inhibitors and antiangiogenic inhibitors. The cardiotoxicity associated with these biologicals is potentially life-threatening and clinical management is needed<sup>[7]</sup>.

## ERBB2 INHIBITORS

Trastuzumab was one of the first of the new gene-based therapies for use in breast cancer. Since 1998, this monoclonal antibody has been used to treat one quarter of the patients with breast cancer worldwide. In 2005, adjuvant studies demonstrated that trastuzumab, either following or in combination with chemotherapy, reduced the risk of relapse by ~50% and the risk of death by 33% in breast cancer patients. Unfortunately, cardiotoxicity, manifested as symptomatic HF or asymptomatic LV EF decline, was recognized as an important side effect. The cardiotoxicity of trastuzumab has been attributed to ErbB2 blockade in cardiomyocytes. Although the exact mechanism is not yet clear, it differs from that of anthracyclines in that trastuzumab does not seem to cause myocyte loss. In patients

with trastuzumab-related cardiac dysfunction, cardiac myocytes appear histologically normal and changes are seen only by using electron microscopy, in keeping with the reversible cardiomyopathy. This has led to the classification of trastuzumab cardiotoxicity as type II, distinguishing it from the irreversible changes associated with anthracyclines (type I). Furthermore, unlike anthracycline toxicity, trastuzumab cardiotoxicity is not dose dependent; it is reversible upon therapy withdrawal, and the drug can be safely re-administered after EF recovery. According to recent data, recovery from cardiotoxicity occurs in the majority of patients, but 20% do not recover after trastuzumab and do not have a favorable outcome [8]. There is evidence that trastuzumab cardiotoxicity is mediated through the binding of trastuzumab to the extracellular domain of ErbB2, which is overexpressed in 20–25% of breast cancers. However, ErbB2 is also expressed on cardiomyocytes, and blocking ErbB2–ErbB4 signaling disables the myocardial cell-protective, growth-promoting pathway [9]. The ErbB2 pathway is required for cell survival and continuing function, and seems to be stimulated when the myocardium is subjected to adverse he-

modynamics or other forms of stress, including anthracycline therapy. Withdrawal of trastuzumab restores the function of the pathway and reverses the decline in EF, in contrast to the permanent myocyte dysfunction induced by anthracyclines. This proposed mechanism is consistent with the increase in cardiac effects when trastuzumab is used in association with anthracyclines: the damage caused by anthracyclines is increased or uncovered by trastuzumab. Once the repair mechanisms for ErbB2 are blocked, the oxidative damage induced by anthracyclines is free to progress [10]. Indeed, experimental studies have shown that neuregulin-1 modulates doxorubicin damage in rat cardiomyocytes [11]. The cardiac monitoring schedule for patients receiving trastuzumab is shown in Table 1 [2].

### VEGF INHIBITORS (ANGIOGENESIS INHIBITORS)

Hypertension is the most common side effect observed in patients on VEGF inhibitors. This is a class effect and has been reported in every trial involving these drugs. The incidence of hypertension varies according to the particular inhibitor used.

TREATMENT PHASE	PATIENT PROFILE	MANAGEMENT STRATEGY
<b>Before trastuzumab-based therapy</b>	A No cardiac history or risk factor with normal EF	Treat and monitor EF every 3 months
	B Cardiac history and/or risk factors with normal EF	Treat. Ask of symptoms and perform PE before each cycle.
	C Decreased EF	Treat low EF (ACE-I or ARB, BB) and remeasure
<b>During trastuzumab-based therapy</b>	First decrease in EF*	Trastuzumab holiday for 1 month A Treat HF and remeasure 1 Return to baseline. Restart trastuzumab 2 If EF remains low: intensify HF treatment and remeasure
	Second decrease in EF*	3 If EF remains low: individual decisions A Stop Trastuzumab B If Trastuzumab only option: "holiday" and maximize HF therapy
<b>Completion trastuzumab-based therapy</b>	No change in EF an no symptom during treatment EF decreased or symptoms	No monitoring post-treatment completion Continue HF treatment. Monitor according to clinical practice for HF

\* > 15% absolute or > 10% and < LLN=50%

Tabella 1 – Prevention, monitoring, and management of cardiac events in patients undergoing trastuzumab therapy. (From [2])

The Cardiovascular Toxicities Panel of the *National Cancer Institute* (NCI) recommends weekly blood pressure monitoring during the first cycle of anti-VEGF therapy, as drug-related increases in blood pressure are more common early in treatment, and then at least every 2–3 weeks for the duration of treatment. Anti-VEGF type drugs can lead also to LVEF decline and/or HF<sup>[1]</sup>. Experimental studies suggest that this is due, at least in part, to direct cardiomyocyte toxicity.

To determine whether tyrosine kinase inhibitors are directly cardiotoxic, their effects in mice and in cultured cardiomyocytes have been examined. Surprisingly, cardiomyocyte apoptosis was seven-fold higher in the hearts of mice treated with the VEGF inhibitor sunitinib together with phenylephrine than in mice treated with phenylephrine alone ( $p=0.002$ )<sup>[12]</sup>.

Based on these findings, hypertension seems to play a role in myocardial injury and apoptosis, greatly enhancing sunitinib associated apoptosis and LV dysfunction. These experimental findings can be interpreted at the clinical level<sup>[13]</sup>. Specifically, a significant reduction in hypertension may lead to a reduction in the incidence of HF. The treat-

ment of patients with LV systolic dysfunction/HF induced by anti-angiogenic agents is described in the algorithm shown in Figure 1<sup>[1]</sup>.

## CONCLUSIONS

Despite a significant reduction of acute phase cardiotoxicity, late onset cardiotoxicity, occurring years or decades after the last anthracycline treatment, remains a serious problem. Anthracycline-induced cardiomyopathy is an important issue. LV remodeling triggered by myocardial damage after a low or single anthracycline dose is an ongoing process in which patients may remain asymptomatic or minimally symptomatic for years. Furthermore, an effective partnership between cardiologist and oncologist is required in dealing with the newest and unexplored field of toxicity due to biological therapies. The newest biological drugs tend to determine high rates of cardiovascular side effects, either acute or subacute. Nevertheless, cardiotoxicity induced by targeted therapies, after resolution of acute events, is reversible in the majority of cases, but the overall survival rate of these patients and side effects must be fur-

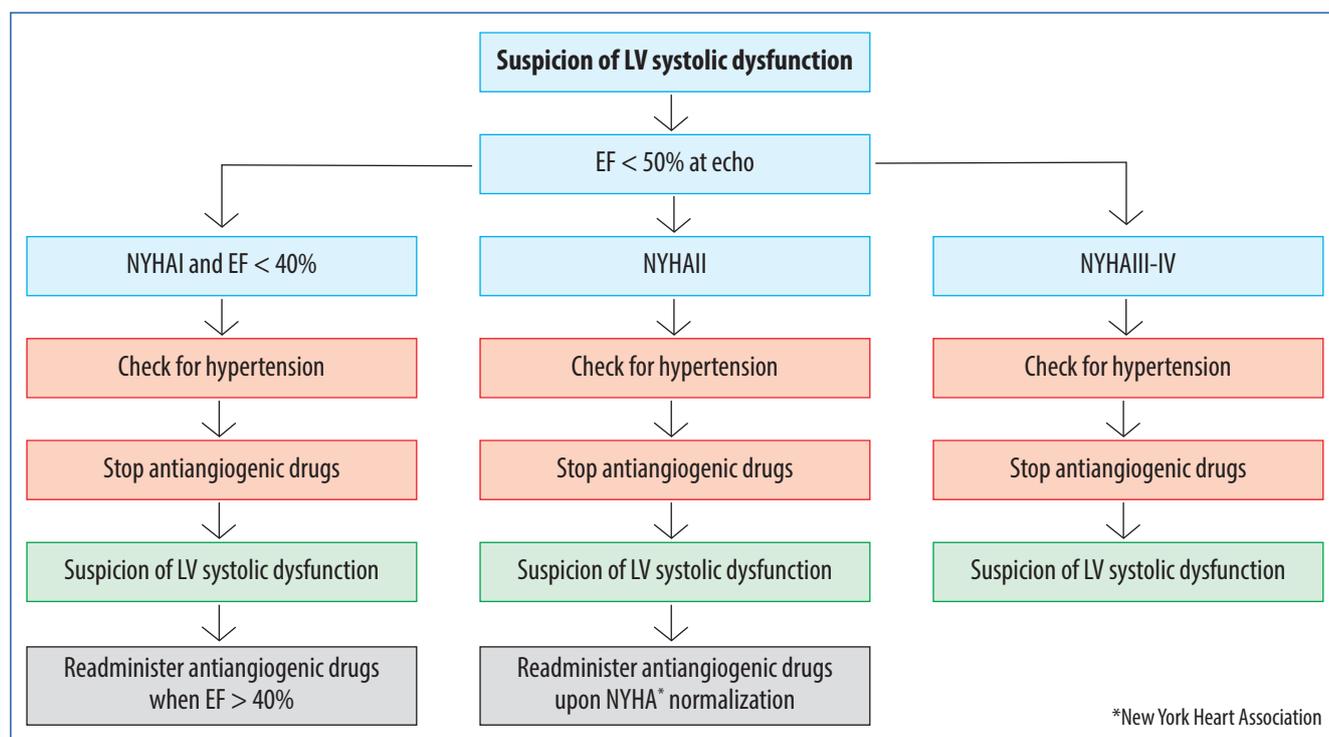


Figure 1 – Considerations in the management of left ventricular dysfunction and heart failure induced by antiangiogenic therapies. (From<sup>[1]</sup>)

ther studied. The long-term prognosis of patients who received biological therapy must, in many cases, be re-evaluated in clinical trials with a longer follow up.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Tocchetti CG, Gallucci G, Coppola C et al (2013) The emerging issue of cardiac dysfunction induced by antineoplastic angiogenesis inhibitors. *Eur J Heart Fail* 15:482-489
- 2 Tocchetti CG, Ragone G, Coppola C et al (2012) Detection, monitoring and management of trastuzumab-induced left ventricular dysfunction: an actual challenge. *Eur J Heart Fail* 14:130-137
- 3 Abu-Khalaf MM, Harris L (2009) Anthracycline-induced cardiotoxicity: risk assessment and management. *Oncology (Williston Park)* 23:239- 252
- 4 Franco VI, Henkel JM, Miller TL, Lipshultz SE (2011) Cardiovascular effects in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Res Pract* 2011:134679
- 5 Swain SM, Whaley FS, Ewer MS (2003) Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 97:2869-2879
- 6 Ewer MS, Ewer SM (2010) Cardiotoxicity of anticancer treatments: what the cardiologist needs to know. *Nat Rev Cardiol* 7:564-575
- 7 Maurea N, Coppola C, Ragone G et al (2010) Women survive breast cancer but fall victim to heart failure: the shadows and lights of targeted therapy. *J Cardiovasc Med* 11:861-868
- 8 Procter M, Suter TM, de Azambuja E et al (2010) Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *Clin Oncol* 28(21):3422-8
- 9 Fedele C, Riccio G, Coppola C et al (2012) Comparison of preclinical cardiotoxic effects of different ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 133:511-521
- 10 Ewer MS, Ewer SM (2010) Troponin I provides insight into cardiotoxicity and the anthracycline-trastuzumab interaction. *J Clin Oncol* 28:3901- 3904
- 11 Sawyer DB, Zuppinger C, Miller TA, Eppenberger HM, Suter TM (2002) Modulation of anthracycline-induced myofibrillar disarray in rat ventricular myocytes by neuregulin-1beta and anti-erbB2: potential mechanism for trastuzumab-induced cardiotoxicity. *Circulation* 105:1551-1554
- 12 Verheul HM, Pinedo HM (2007) Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 7: 475-485
- 13 Gallucci G, Tartarone A, Tocchetti CG et al (2013) Role of preeclampsia-related angiogenic factors in review of the literature. *Future Oncol* 9:127-133

# Cardiomiopatia dilatativa da acromegalia: descrizione di un caso clinico

## *Dilated cardiomyopathy due to acromegaly: a case report*

Carmen D'Amore, Paola Gargiulo, Giuseppe Napolitano, Gianluigi Savarese, Antonio Cassese, Pasquale Perrone Filardi  
Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università di Napoli Federico II, Italia

Indirizzo per corrispondenza, email: carmen.damore@gmail.com

### SOMMARIO

La cardiomiopatia dilatativa è una rara complicanza dell'acromegalia, dovuta agli effetti lesivi diretti e indiretti della secrezione cronica dell'ormone della crescita (*Growth Hormone*, GH) e della somatomedina C (*Insulin-like growth factor 1*, IGF-1) sui cardiomiociti ventricolari<sup>(1)</sup>. La relativa rarità dell'acromegalia e la frequente concomitanza di comorbidità e/o fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca può talvolta rendere la diagnosi complessa, pregiudicando la possibilità di guarigione e di restituito *ad integrum* della funzione ventricolare. Si riporta il caso di una paziente con severa disfunzione ventricolare sinistra secondaria ad acromegalia.

### SUMMARY

*Dilated cardiomyopathy is a rare cardiovascular manifestation of acromegaly, characterized by specific structural and functional changes of myocardiocytes due to chronically increased growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-I) levels<sup>(1)</sup>. Usually, the coexistence of cardiovascular risk factors makes the diagnosis of acromegaly difficult. However it is important to recognize this condition in a patient presenting with heart failure as it*

*is potentially reversible. We describe a case of severe congestive heart failure due to acromegaly.*

### CASE REPORT

Una donna di 52 anni, affetta da ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico con ramipril 5 mg e carvedilolo 12.5 mg, in buon controllo domiciliare, è ricoverata presso l'Area Funzionale di Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "Federico II" di Napoli per cardiopalmo e dispnea ingravescente da sforzo e a riposo. All'anamnesi patologica riferisce ex abitudine tabagica da circa un mese e nega recenti episodi infettivi, familiarità per malattie cardiovascolari e per morte improvvisa. All'esame obiettivo si evidenzia attività cardiaca ritmica interrotta da battiti extrasistolici, soffio sistolico 2/6 Levine all'apice cardiaco, accentuazione del II tono sul focolaio aortico, murmure vescicolare aspro all'auscultazione toracica, assenza di segni di stasi a carico del grande circolo e pressione arteriosa di 150/100 mmHg. All'ispezione generale si nota una costituzione grossolana con mani ingrandite e lineamenti del volto caratterizzati da lieve protrusione frontale e ingrandimento della mandibola. L'elettrocardiogramma a 12 derivazioni (ECG) re-

gistra ritmo sinusale a frequenza cardiaca di 75 battiti al minuto e frequenti battiti ectopici ventricolari (BEVs) (Figura 1).

Gli esami ematochimici mostrano assenza di stati infettivi (WBC 6.160/ $\mu$ L) e anemia (RBC 4.720.000/ $\mu$ L; Hb 14.10 g/dl), buona funzione renale (creatinina 0.6 mg/dl, azotemia 31 mg/dl), assenza di alterazioni elettrolitiche (Na 142 mmol/L, K 4.3 mmol/L) e normale funzione tiroidea (TSH 0,572  $\mu$ U/ml (0,3-4,2  $\mu$ U/ml), FT3 3,0 pg/ml (2,0-4,4 pg/ml), FT4 1,34 ng/dl (0,9-1,7 ng/dl)). Anche i marcatori di necrosi cardiaca si dimostrano negativi a dosaggi ripetuti. Gli esami ematochimici mostrano soltanto l'alterazione del profilo lipidico con ipercolesterolemia a digiuno (Col totale 228 mg/dl (fino a 190 mg/dl), LDL-C 142 mg/dl (<130 mg/dl), HDL-C 58 mg/dl, trigliceridi 138 mg/dl).

All'ecocardiogramma Doppler transtoracico si riscontra dilatazione dell'atrio sinistro (volume indicizzato 47 ml/m<sup>2</sup> (v.n. <34 mm/m<sup>2</sup>)), insufficienza moderata della valvola mitrale, ventricolo sinistro di aumentate dimensioni cavarie (diametro telediastolico 74 mm, diametro

telediastolico indicizzato 40 mm/m<sup>2</sup>, volume telediastolico 301 ml) e aumentati spessori parietali (setto interventricolare 12 mm; parete posteriore 11 mm), severa riduzione della cinesi del ventricolo sinistro (frazione di eiezione pari a 25%), in assenza di anomalie della cinesi segmentaria e insufficienza tricuspidaica di media entità con moderato aumento della pressione arteriosa sistolica polmonare (50 mmHg). Inoltre, si riscontra valvola aortica sclerotica con piccola calcificazione nodulare della cuspid coronarica destra e insufficienza di grado lieve, dilatazione dell'anulus aortico (15 mm/m<sup>2</sup>), dei seni di Valsalva (25 mm/m<sup>2</sup>) e dell'aorta ascendente (20 mm/m<sup>2</sup> visualizzata fino a 6 cm dal piano valvolare).

Stabilizzate le condizioni emodinamiche, la paziente pratica un test ergometrico al tappeto rotante massimale per raggiungimento del 92% della frequenza cardiaca massima teorica, ma dubbio per ischemia inducibile a causa di frequenti e persistenti BEVs polimorfi e organizzati in coppie e in numerosi episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta all'acme dello sforzo in assenza di angor e/o dispnea. Anche la registrazione ECG dinamica se-

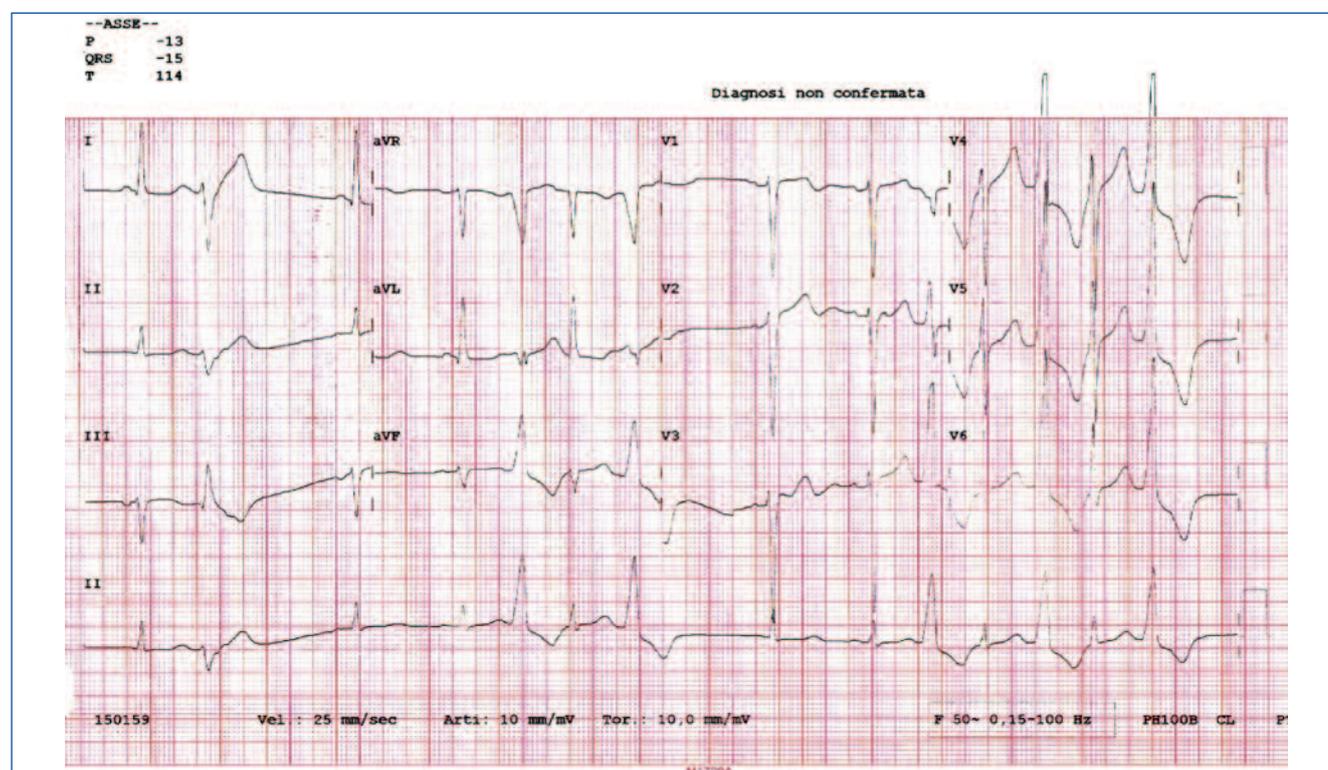


Figura 1 – ECG

condo Holter delle 24 ore conferma la presenza di numerosi BEVs (circa 22348) organizzati in 75 episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta e numerose e prolungate fasi di bigeminismo e trigeminismo ventricolare. Quindi, per escludere un'etiologia ischemica della cardiopatia, la paziente è sottoposta ad angiografia coronarica, che dimostra l'assenza di stenosi angiograficamente significative dei vasi epicardici ad eccezione di una stenosi critica di un ramo di biforcazione di piccolo calibro del I ramo diagonale con indicazione a terapia medica. L'assenza di significativa malattia coronarica e di anamnesi positiva per processi infettivi in atto o pregressi e la costituzione grossolana caratterizzata dall'ingrandimento delle estremità acrali suggeriscono di procedere al dosaggio dei livelli ematici del *Growth Hormone* (GH) e dell'*Insulin-like Growth Factor-I* (IGF-I) che risultano entrambi elevati e fortemente suggestivi per acromegalia [24,7 ng/ml (0-10 ng/ml) e 747 ng/ml (70-200 ng/ml), rispettivamente]. Per questo motivo, la paziente viene sottoposta a una risonanza magnetica (RM) dell'encefalo con e senza mezzo di contrasto che conferma il sospetto diagnostico, dimostrando la presenza di macroadenoma ipofisario. Infatti, il cavo sellare è aumentato di volume per la presenza una grossolana formazione ipointensa in T2, che mostra sfumata impregnazione dopo mezzo di contrasto, in corrispondenza dalla porzione di sinistra dell'adenoi-fisi. La paziente è pertanto dimessa con la diagnosi di "cardiomiopatia dilatativa in soggetto con albero coronarico interessato da una lesione significativa di una diramazione del I Ramo Diagonale. Acromegalia. Ipertensione arteriosa. Dislipidemia". La terapia medica domiciliare prescritta prevede l'assunzione di neivololo 5 mg/die, ramipril 5 mg/die, amiodarone 200 mg/die, amlodipina 5 mg/die e rosuvastatina 5 mg/die. La paziente è indirizzata presso l'A.F. di Patologia Neuroendocrina della nostra AOU per la prosecuzione dell'iter diagnostico e terapeutico. Infatti, la paziente inizia una terapia con analoghi della somatostatina (Octotride LAR ogni 28 giorni) e dopo sei mesi di terapia soppressiva si evidenzia alla RM della regione ipotalamo-ipofisaria una riduzione del diametro trasverso e cranio-caudale dell'adenoma GH secernente.

Contestualmente, si riscontra ipertiroidismo iatrogeno da amiodarone. La paziente, quindi, sospende amiodarone ed inizia il tiamazole 15 mg/die. Inoltre, per ottimizzare la terapia per lo scompenso, alla paziente è sospeso il neivololo ed iniziato il bisoprololo al dosaggio di 5 mg/die, progressivamente incrementato fino a 10 mg/die. Al *follow-up* semestrale, nonostante l'ottimizzazione della terapia medica, che è assunta al dosaggio massimo tollerato dalla paziente, la registrazione ECG dinamica secondo Holter delle 24 ore conferma la presenza di frequentissima attività ectopica ventricolare (23.134 BEVs polimorfi) organizzata in numerose fasi di bigeminismo e trigeminismo ventricolare, anche piuttosto lunghe e in alcuni brevi episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta (circa 5 secondi). All'ecocardiogramma si evidenzia miglioramento dei parametri di riempimento, con riduzione dell'insufficienza mitralica (da moderata a lieve) e della pressione arteriosa sistolica polmonare (da moderatamente aumentata a normale), ma si conferma la severa e uniforme riduzione della cinesi globale (frazione di eiezione 35%). Data la persistenza di severa disfunzione ventricolare, nonostante il miglioramento della patologia endocrinologica, la paziente è sottoposta a impianto di defibrillatore cardiaco (ICD) in prevenzione primaria.

## DISCUSSIONE

L'acromeglia è una malattia rara, caratterizzata da aumentati livelli ematici dell'ormone della crescita e della somatomedina C usualmente determinati da un adenoma secernente pituitario<sup>(2)</sup>. Le manifestazioni cliniche dell'ipersecrezione di GH e di IGF-1 sono spesso diagnosticate solo dopo dieci anni o più dall'insorgenza della malattia e possono essere varie, comprendendo abnorme crescita delle ossa acrali, diabete mellito, ipertensione arteriosa, severa insufficienza cardiaca e respiratoria (Tabella 1). In particolare, l'acromegalia determina complicanze cardiovascolari (Figura 2) e la causa di morte più frequente è lo scompenso cardiaco<sup>(3)</sup>. Nel nostro caso proprio il manifestarsi dello scompenso cardiaco ha reso possibile la diagnosi della malattia fino a quel momento misconosciuta.

**EFFETTI DELLA MASSA TUMORALE**

Cefalea  
 Difetti del campo visivo  
 Iperprolattinemia  
 Ipopituitarismo  
 Ipotiroidismo, ipogonadismo, ipocortisolemia

**EFFETTI SISTEMICI DELL'ECCESSO DI GH/IGF-1**

Visceromegalia  
 Ingrossamento delle estremità acrali  
 Iperidrosi, cute oleosa  
 Ipsessimento della pelle e imbibizione dei tessuti molli  
 Acanthosis nigricans

**EFFETTI CARDIOVASCOLARI**

Ipertrofia (cardiaco congestizio (sistolico e/o diastolico)  
 Coronaropatia  
 Aritmia cardiaca  
 Iperensione arteriosa

**EFFETTI SULL'APPARATO OSTEOARTICOLARE**

Artropatia  
 Sindrome del tunnel carpale  
 Indebolimento della muscolatura prossimale  
 Osteopenia

**EFFETTI METABOLICI**

Alterata tolleranza al glucosio  
 Diabete mellito  
 Insulino-resistenza

**MANIFESTAZIONI RESPIRATORIE**

Macroglossia  
 Ostruzioni delle vie aeree superiori  
 Apnee notturne (centrale o ostruttiva)  
 Disfunzione ventilatoria

**ALTRE CONSEGUENZE ENDOCRINOLOGICHE**

Ipercalciuria  
 Riduzione della libido, impotenza  
 Galattorrea  
 Alterazioni mestruali

Tabella 1 – Manifestazioni cliniche dell'acromegalia

Recenti studi hanno enfatizzato il ruolo dell'ipersecrezione del GH dell'IGF-1 nel determinare una specifica cardiomiopatia da acromegalia, caratterizzata dapprima da ipertrofia concentrica biventricolare e poi da riduzione della funzione sistolica del ventricolo sinistro in risposta all'esercizio. La specificità di tale relazione è stata

anche sottolineata dalla significativa regressione dell'ipertrofia ventricolare e dal miglioramento della disfunzione cardiaca in seguito alla soppressione farmacologica o alla resezione chirurgica dell'adenoma ipofisario<sup>(4-7)</sup>.

La cardiopatia acromegalica dal punto di vista funzionale evolve secondo tre stadi. Uno stadio precoce, identificato con una sindrome ipercinetica e caratterizzato da ipertrofia cardiaca con aumentato output cardiaco e da aumentate resistenze periferiche<sup>(8,9)</sup>. Segue uno stadio intermedio in cui all'ipertrofia miocardica si associano un anomalo riempimento diastolico del ventricolo sinistro a riposo e un'alterata performance cardiaca durante l'esercizio. Infine, il terzo stadio occorre nei casi di acromegalia non trattata o, come nel nostro caso, quando la diagnosi è posta tardivamente ed è caratterizzato da peggioramento della funzione sistolica e diastolica e da disfunzione valvolare, culminanti nello scompenso cardiaco congestizio<sup>(10)</sup>. Queste alterazioni della performance cardiaca sono sottese ad alterazioni morfologiche indotte dall'eccesso di GH e di IGF-1. Infatti, l'esposizione a dosi eccessive di tali ormoni determina sia ipertrofia dei miociti cardiaci per apposizione di nuovi sarcomeri<sup>(11)</sup> sia aumento della fibrosi interstiziale per deposizione di collagene extracellulare, derangement miofibrillare ed aree di necrosi miocitaria con infiltrazione di linfomonociti<sup>(1,12)</sup>. Nei pazienti affetti da acromegalia spesso coesistono altri fattori di rischio cardiovascolari come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e la dislipidemia, primitivi o secondari alla malattia, che a loro volta accelerano l'insorgenza e la progressione della cardiomiopatia acromegalica rendendo anche dubbia la natura della cardiomiopatia stessa.

In prima istanza, la presenza in anamnesi di ipertensione arteriosa e di abitudine tabagica (la paziente riferisce di aver smesso di fumare da circa un mese) e il riscontro di ipercolesterolemia agli esami ematochimici praticati al momento del ricovero ospedaliero fanno propendere per un'etiologia ischemica della cardiopatia. Tuttavia, la presenza all'esame coronarografico di una stenosi critica di un ramo di biforcazione di piccolo calibro del I ramo diagonale con indicazione a sola terapia medica consente di

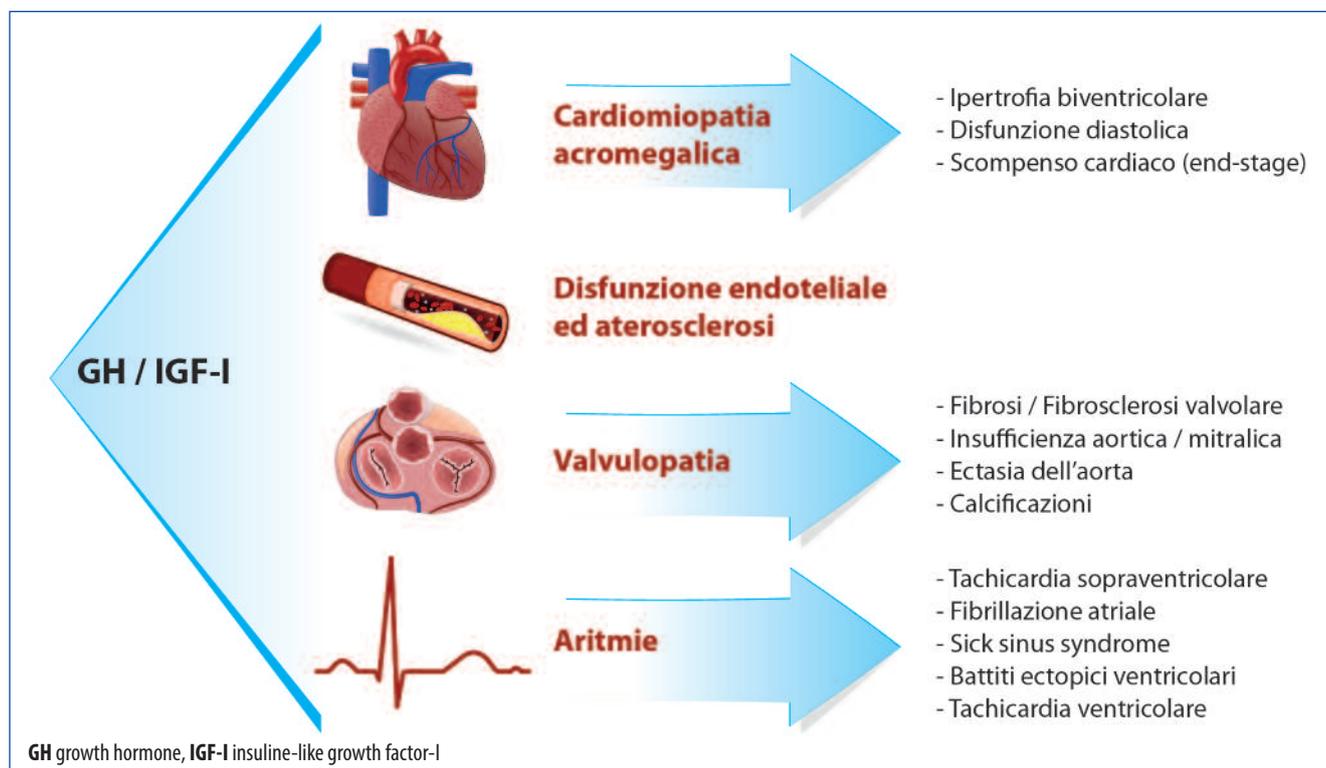


Figura 2 – Effetti dell'acromegalia sul sistema cardiovascolare

escludere una cardiopatia dilatativa post-ischemica. Analizzando il dato in maniera retrospettiva, il quadro coronarico presentato dalla paziente è conforme con quanto riportato in letteratura. Infatti, nei pazienti acromegalici l'interessamento coronarico riguarda principalmente i piccoli vasi, a carico dei quali si verifica importante ispessimento parietale<sup>(13)</sup>.

Esclusa l'eziologia ischemica, l'ipertensione arteriosa è stata indagata come possibile elemento patogenetico decisivo nello sviluppo della cardiomiopatia dilatativa della paziente. L'osservazione durante la degenza ha confermato il buon controllo dei valori pressori con la terapia, confermando quanto riferito dalla paziente circa l'omeostasi pressoria al domicilio. Tale dato era suffragato anche dal riscontro di ipertrofia ventricolare sinistra di entità lieve e, quindi, certamente non in grado di giustificare il severo quadro di insufficienza cardiaca. Anche questo dato è compatibile con la patologia di base. Infatti, nel 25-50% dei soggetti affetti da acromegalia si sviluppa ipertensione arteriosa di entità non severa, ben controllabile farmacologicamente, come conseguenza dell'ipersecrezione di

GH, che aumenta la risposta vascolare all'angiotensina 2, la ritenzione di sodio e di acqua, l'ipertrofia e la fibrosi delle cellule muscolari lisce delle arteriole periferiche, attraverso l'iperpressione del gene dell'IGF-1 e del fattore di crescita PDGF2b con conseguente aumento delle resistenze periferiche<sup>(14-16)</sup>.

Un'altra forma riconosciuta di cardiomiopatia dilatativa con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è quella secondaria a prolungati periodi di tachicardia sopraventricolare o ventricolare parzialmente o totalmente reversibile dopo la normalizzazione della frequenza cardiaca<sup>(17)</sup>. In genere, il tempo necessario perché si sviluppi una cardiomiopatia clinicamente evidente varia da alcune settimane a oltre venti anni dopo la prima documentazione dell'aritmia<sup>(18)</sup>. Anche studi sperimentali hanno dimostrato che la gittata cardiaca, la frazione di eiezione e i volumi ventricolari si deteriorano progressivamente sino a un quadro di scompenso cardiaco congestizio dopo circa un mese<sup>(19)</sup>. Inoltre, *Chugh et al.*<sup>(20)</sup> hanno descritto il caso di una giovane donna sintomatica per dispnea da sforzo in cui a causa dei frequenti battiti prematuri ven-

tricolari si è verificato il progressivo deterioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra in presenza di un cuore normale. Nel caso in questione la recente insorgenza del cardiopalmo (da circa 10 giorni) inducono a non ascrivere alla tachiaritmia un ruolo preponderante nella etiopatogenesi della disfunzione ventricolare, sebbene non si possa escludere un contributo addizionale. Nella nostra paziente, probabilmente la presenza di BEVs sono ascrivibili alle aree di fibrosi miocardica secondarie all'eccesso di GH e responsabili della rallentata e non omogenea conduzione dei potenziali d'azione<sup>(21)</sup>. Infatti, sono ben documentate anomalie del ritmo cardiaco quali battiti ectopici ventricolari, parossismi di fibrillazione atriale, di tachicardia sopraventricolare, tachicardia ventricolare e sick sinus sindrome nei pazienti affetti da acromegalia<sup>(22, 23)</sup>. È stata considerata anche l'ipotesi di cardiomiopatia dilatativa post- miocarditica esclusa per l'assenza in anamnesi di episodi infettivi e/o febbrili recenti. Appare poco plausibile anche una forma familiare in considerazione dell'anamnesi familiare negativa per cardiomiopatia dilatativa e morte improvvisa. Infine, le forme a etiologia reversibile<sup>(17)</sup>, secondaria a patologia tiroidea e ad abuso di alcool, sono state escluse rispettivamente dal riscontro di ormoni tiroidei nella norma e dall'anamnesi personale negativa per abuso di alcool. Nel caso presentato l'esclusione delle possibili cause di cardiomiopatia e la positività degli esami ematochimici per lo screening di acromegalia hanno consentito la diagnosi di cardiomiopatia acromegalica.

In ultima analisi, alla parziale regressione dell'adenoma in seguito ad un'inefficace terapia farmacologica soppressiva non hanno fatto seguito un adeguato recupero della funzione sistolica ventricolare sinistra e una soppressione di persistente attività ectopica ventricolare; si è quindi reso necessario l'impianto di un ICD come da linee guida europee (classe di raccomandazione IB)<sup>(24)</sup>.

Per quanto riguarda il trattamento prettamente endocrinologico del macroadenoma ipofisario, è stata scelta una terapia sostitutiva farmacologica piuttosto che chirurgica. Il trattamento d'elezione per la maggior parte dei pazienti è la resezione chirurgica per via trans-sfenoidale, che

conduce ad una rapida riduzione dei livelli ematici del GH e alla decompressione delle strutture contigue, con buon controllo dei livelli sierici di GH dopo la chirurgia nell'80% dei pazienti con microadenoma e solo nel 50% dei pazienti con macroadenoma<sup>(25, 26)</sup>. Tuttavia, il rischio di eventi cardiaci perioperatori nella nostra paziente è elevato sia in considerazione del tipo di intervento chirurgico richiesto, in quanto la chirurgia della testa e del collo è stimata come a rischio intermedio (1-5%), sia in considerazione della presenza di insufficienza cardiaca (predittore di rischio cardiologico maggiore secondo Goldman e Detsky)<sup>(27, 28)</sup>. Nel nostro caso unitamente ai dati epidemiologici, un attento esame del rischio cardiovascolare ha, quindi, indirizzato la scelta terapeutica verso una strategia conservativa farmacologica basata sull'utilizzo degli analoghi della somatostatina, che consentono la rapida riduzione dei sintomi della malattia e la diminuzione delle dimensioni del tumore come terapia adiuvante preoperatoria.

## CONCLUSIONI

Il caso riportato dimostra quanto sia necessario nella gestione dei pazienti un approccio il più possibile olistico che consenta di guardare oltre il punto di visuale prettamente specialistico. Nel paziente descritto il quadro clinico era, infatti, dominato dalla dispnea che trovava sostegno nel concorso di cause cardiache (frequenti BEV e insufficienza cardiaca) ed extracardiache (acromegalia) che, adeguatamente ricercate e corrette, hanno infine consentito una corretta diagnosi eziopatogenetica e l'impostazione di un'efficace terapia con beneficio clinico del paziente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, et al. Evidence for biventricular involvement in acromegaly: a Doppler echocardiographic study. *Eur Heart J* 1993;14(1):26-33.
- 2 Holdaway IM, Rajasoorya C. "Epidemiology of acromegaly," *Pituitary*, vol. 2, no. 1, pp. 29-41, 1999.
- 3 Pepine CJ, Aloia J. Heart muscle disease in acromegaly. *Am J Med* 1970;48(4):530-4.

- 4 Lopez-Velasco R, Escobar-Morreale H, Vega B, et al. Cardiac involvement in acromegaly: Specific myocardiopathy or consequence of systemic hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(4):1047–1053.
- 5 Bruch C, Herrmann B, Schermund A, et al. Impact of disease activity on left ventricular performance in patients with acromegaly. *Am Heart J* 2002;144(3):538–543.
- 6 Fazio S, Cittadini A, Sabatini D, et al. Growth hormone and heart performance. A novel mechanism of cardiac wall stress regulation in humans. *Eur Heart J* 1997;18(2):181–184.
- 7 Lombardi G, Colao A, Ferone D, et al. Effect of growth hormone on cardiac function. *Horm Res* 1997;48(Suppl 4):38–42.
- 8 Fazio S, Cittadini A, Biondi B, et al. Cardiovascular effects of short-term growth hormone hypersecretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):179–182.
- 9 Saccà L, Napoli R, Cittadini A. Growth hormone, acromegaly, and heart failure: an intricate triangulation. *Clin Endocrinol* 2003;59(6):660–671.
- 10 Colao A, Marzullo P, Di Somma C, et al. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol* 2001;54(2):137–154.
- 11 Colao A, Merola B, Ferone D, et al. Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):2777–2781.
- 12 Fazio S, Cittadini A, Cuocola A, et al. Impaired cardiac performance is a distinct feature of uncomplicated acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(2):441–446.
- 13 Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. *Am Heart J* 1980; 100: 41–52.
- 14 Terzolo M, Matrella C, Boccuzzi A, et al. Twenty-four hour profile of blood pressure in patients with acromegaly. Correlation with demographic, clinical and hormonal features. *J Endocrinol Invest* 1999;22(1):48–54.
- 15 Khorsandi M, Fagin JA, Fishbein MC, et al. Effects of hypophysectomy on vascular insulin like growth factor 1 gene expression after balloon denudation in rats. *Atherosclerosis* 1992;93(1–2):115–122.
- 16 Biglieri E, Watlington CO, Forsham PH. Sodium retention with human growth hormone and its subfractions. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:361–370.
- 17 Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113(14):1807–1816.
- 18 O'Neill BJ, Klein GJ, Guiraudon GM, et al. Results of operative therapy in the permanent form of junctional reciprocating tachycardia. *Am J Cardiol* 1989;63(15):1074–1079.
- 19 Shumacher B, Luderitz B. Rate issue in atrial fibrillation: consequences of tachycardia and therapy for rate control. *Am J Cardiol* 1998;82(8A):29N–36N.
- 20 Chugh SS, Shen WK, Luria DM, et al. First evidence of premature ventricular complex-induced cardiomyopathy: a potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000;11(3):328–329.
- 21 Maffei P, Martini C, Milanese A, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol* 2005;104(2):197–203.
- 22 Kahaly G, Olshausen KV, Mohr-Kahaly S, et al. Arrhythmia profile in acromegaly. *Eur Heart J* 1992;13(1):51–56.
- 23 Rodrigues EA, Caruana MP, Lahiri A, et al. Subclinical cardiac dysfunction in acromegaly: evidence for a specific disease of heart muscle. *Br Heart J* 1989;62(3):185–194.
- 24 McMurray JJ1, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787–1847.
- 25 Ludecke DK, Abe T. Transsphenoidal microsurgery for newly diagnosed acromegaly: a personal view after more than 1,000 operations. *Neuroendocrinology* 2006;83(3–4):230–239.
- 26 Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol* 2005;152(3):379–387.
- 27 Detsky AS, Abrams HB, Forbath N, et al. Cardiac assessment for patients undergoing noncardiac surgery. A multifactorial clinical risk index. *Arch Intern Med* 1986; 146(11):2131–2134.
- 28 Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med* 1977; 297(16): 845–850.
- 29 Kazmers A, Cerqueira MD, Zierler RE. Perioperative and late outcome in patients with left ventricular ejection fraction of 35% or less who require major vascular surgery. *J Vasc Surg* 1988;8(3):307–315.
- 30 Hammill BG, Curtis LH, Bennett-Guerrero E, et al. Impact of heart failure on patients undergoing major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108(4):559–567.

# Importanza della programmazione personalizzata nella malattia del nodo seno-atriale

## Importance of tailored programming in sinus node disease

Riccardo Bentivegna, Gianfranco Ciaramitaro, Mirko Luparelli, Pasquale Assennato

U.O.C. Cardiologia II con Emodinamica Laboratorio di Cardiostimolazione ed Elettrofisiologia Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica – DIBIMIS A.O.U.P. “Paolo Giaccone” di Palermo

Indirizzo per corrispondenza, email: mich.bentivegna@alice.it

**Parole chiave:** malattia del nodo del seno, stimolazione, bradycardia, fibrillazione atriale

**Key words:** sick sinus syndrome, pacing, bradycardia, atrial fibrillation

### SOMMARIO

#### Razionale

La fibrillazione atriale (FA) è una conseguenza molto frequente, quasi inevitabile, della malattia del nodo del seno. Diversi trial hanno dimostrato il ruolo determinante della stimolazione bicamerale nella prevenzione della fibrillazione atriale ed i dati del nostro studio mettono in risalto il ruolo svolto dall'accurata programmazione personalizzata.

#### Materiali e Metodi

Abbiamo preso in considerazione 132 pazienti con diagnosi di malattia del nodo del seno sottoposti ad impianto di pacemaker definitivo bicamerale presso il nostro laboratorio di cardiostimolazione ed elettrofisiologia, e li abbiamo seguiti per un periodo medio di 70 ( $\pm 5$ ) mesi attraverso visite semestrali ed annuali. L'outcome primario considerato era l'insorgenza di fibrillazione atriale cronica; l'outcome secondario includeva la fibrillazione atriale parossistica.

#### Risultati

Al termine del *follow-up*, la stimolazione atriale media è stata del 53.3%, mentre la stimolazione ventricolare media del 23.6%. Soltanto 12 pazienti (9.1%) hanno avuto un'evoluzione in fibrillazione permanente. Un totale di 37 pazienti (28%) hanno avuto episodi più o meno frequenti di fibrillazione atriale auto-risolventesi. Infine in 83 pazienti (62.9%) non si è invece registrato alcun episodio aritmico sopraventricolare.

#### Conclusioni

Nei pazienti con malattia del nodo del seno è di fondamentale importanza la prevenzione delle aritmie sopraventricolari.

La stimolazione bicamerale “ottimizzata”, cioè con un'accurata programmazione personalizzata sul singolo paziente, permette di ottenere una ridotta percentuale di pacing ventricolare, anche con dispositivi non di ultima generazione e quindi privi degli speciali algoritmi di minimizzazione del pacing ventricolare.

## ABSTRACT

### Aims

*Atrial fibrillation is a very common consequence of sinus node disease. Several trials have demonstrated the crucial role of dual-chamber pacing in the prevention of atrial fibrillation, and the data of our study highlight the role played by a careful tailored programming.*

### Materials and Methods

*We enrolled 132 patients with a diagnosis of sinus disease that underwent implantation of a dual-chamber pacemaker in our cardiac pacing laboratory. These patients were followed for a mean period of 70 ( $\pm 5$ ) months through six-monthly and annual visits.*

*The primary outcome considered was the onset of permanent atrial fibrillation; the secondary outcome included paroxysmal atrial fibrillation.*

### Results

*At the end of follow-up, the average atrial pacing was 53.3%, while average ventricular pacing was 23.6%. Only 12 patients (9.1%) developed into permanent atrial fibrillation. A total of 37 patients (28%) had episodes of atrial fibrillation self-solved. Finally, in 83 patients (62.9%) was not recorded any episode of supraventricular arrhythmia.*

### Conclusions

*In patients with sinus node disease, prevention of supraventricular arrhythmias. Dual-chamber pacing with an accurate tailored programming on the individual patient, allows to reduce the of ventricular pacing, even with old pacemaker devoid of special ventricular pacing minimization algorithms.*

## INTRODUZIONE

Per malattia del nodo del seno si intende uno spettro di condizioni cliniche caratterizzate dall'incapacità del nodo seno-atriale di funzionare normalmente.<sup>1</sup> Le aritmie di solito rilevabili nella malattia del nodo del seno comprendono in modo variabile da soggetto a soggetto bradicardia

o tachicardia sinusale spontanea persistente; disturbi della conduzione seno-atriale; alternanza di parossismi di tachicardia atriale rapida, regolare o irregolare, e di periodi di bassa frequenza atriale e ventricolare (sindrome bradicardia-tachicardia).<sup>2,3</sup> L'esatta incidenza della malattia non è nota, interessa uomini e donne in ugual misura, e diventa più frequente con l'aumentare dell'età.<sup>4</sup> I sintomi della malattia del nodo del seno si manifestano quando la frequenza cardiaca è molto bassa o si verificano pause molto prolungate. In caso di sindrome bradicardia-tachicardia, alla presenza dei sintomi legati alle bradiaritmie, possono associarsi anche quelli dovuti alla comparsa di tachiaritmie sopraventricolari (dolore toracico e palpazioni, in particolare).<sup>5</sup> Non essendo possibile individuare una specifica causa determinante la malattia del nodo del seno, l'unico trattamento efficace è "supportarne" la disfunzione con l'impianto di un pacemaker (PM).<sup>6,7</sup> Il problema centrale nei pazienti con malattia del nodo del seno che richiedano il pacing permanente è senza dubbio la preservazione della sincronia atrio-ventricolare e la prevenzione della fibrillazione atriale (FA). Nel corso degli anni si sono susseguiti numerosi studi (Danish, PASE, CTOPP, MOST, DANPACE), che hanno evidenziato come nella prevenzione della fibrillazione atriale la stimolazione atriale sia migliore della ventricolare, ma che l'incidenza è significativamente minore nel gruppo con stimolazione bicamerale.<sup>8-12</sup> Tuttavia, gli studi presenti in letteratura non hanno sottolineato l'importanza della programmazione personalizzata. Pertanto, lo scopo del nostro studio è quello di utilizzare un campione di pazienti con malattia del nodo del seno ed impianto di pacemaker bicamerale, valutandone l'evoluzione clinica e l'eventuale insorgenza di FA in relazione ad una programmazione mirata a ridurre il più possibile la stimolazione ventricolare

## MATERIALE E METODI

### Disegno dello studio

La popolazione oggetto del nostro studio è composta da 132 pazienti con diagnosi di malattia del nodo del seno (SSS) sottoposti ad impianto di pacemaker definitivo bi-

camerale presso il Laboratorio di Cardiostimolazione ed Elettrofisiologia della Unità Operativa Complessa (U.O.C.) Cardiologia II con Emodinamica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico (A.O.U.P.) "Paolo Giaccone" di Palermo. Si tratta di uno studio retrospettivo nell'arco di un intervallo di sei anni, campionando tutti i pazienti che transitavano presso il nostro ambulatorio di Aritmologia e che presentavano i criteri d'inclusione, cioè SSS con indicazione ad impianto di PM bicamerale. I dispositivi utilizzati sono stati Boston Scientific (Marlborough, MA, Stati Uniti d'America) *Insignia AVT* e Biotronik (Berlino, Repubblica Federale Tedesca) *Axios D*.

Per limitare il più possibile il ruolo delle comorbidità associate sono stati esclusi dallo studio i pazienti che sin dall'inizio del *follow-up* presentavano una valvulopatia mitralica di grado moderato e severo, dilatazione atriale e pazienti con scompenso cardiaco cronico, tutte condizioni che come ben noto si associano ad un'alta probabilità di sviluppo di FA, indipendentemente dal tipo di stimolazione. Tutti i pazienti presentavano una funzione ventricolare normale o solo lievemente ridotta (>50%).

Il *follow-up* medio è stato di 70 ( $\pm 5$ ) mesi, e le visite sono state eseguite nel periodo compreso dal Luglio 2007 al Settembre 2013, ad un mese dall'impianto, a 6 mesi e poi annualmente fino ai primi segni di decadimento della batteria del PM quando la cadenza dei controlli è stata intensificata. Dopo aver ottenuto tutti i dati relativi al funzionamento del *pacemaker*, alla fine di ogni visita pianificata, veniva effettuata un'attenta valutazione della programmazione del dispositivo, apportando, se necessario, le opportune correzioni. Al termine del controllo venivano azzerati i contatori. L'outcome primario considerato era l'insorgenza di fibrillazione atriale permanente; l'outcome secondario includeva la fibrillazione atriale parossistica. Al termine del *follow-up* è stata eseguita un'analisi *t* di student per le variabili "sviluppo FA" e "mantenimento ritmo sinusale".

### Criteri d'impianto

In accordo con le linee guida per la stimolazione permanente nella Malattia del Nodo del Seno, sono stati applicati i seguenti criteri d'impianto:<sup>13</sup>

- 1 Documentata bradicardia sintomatica (incluse frequenti pause sinusali sintomatiche)
- 2 Incompetenza cronotropa sintomatica
- 3 Bradicardia sinusale sintomatica secondaria a prolungata terapia farmacologica essenziale ed indispensabile per il paziente

### RISULTATI

L'età media dei pazienti all'impianto era di 69.6 ( $\pm 11.9$ ) anni, di cui i 2/3 (65.9%) avevano un'età compresa tra 60 e 80 anni (figura 1).

La popolazione in studio (tabella 1) era prevalentemente rappresentata da maschi (53.8%), il 78% (103 pazienti) della popolazione totale era rappresentata da ipertesi, mentre il 31.8% (42 pazienti) riferiva anamnesi di cardiopatia ischemica.

All'ingresso in reparto, il quadro ECGgrafico di 14 pazienti (10.6%) mostrava la sindrome bradicardia-tachicardia. Nessuno di essi presentava all'esordio una storia di FA parossistica.

La totalità dei pazienti considerata all'inizio dello studio non praticava terapia anti-aritmica, resasi necessaria per 8 di essi (6%) a seguito dell'insorgenza di fibrillazione parossistica.

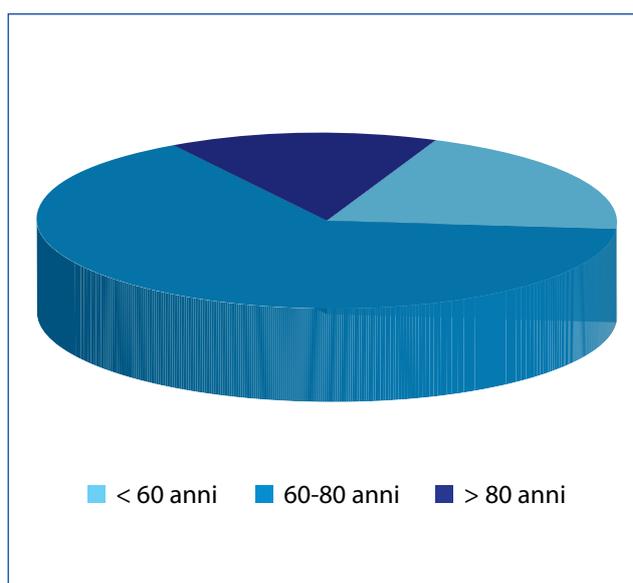


Figura 1 – Rappresentazione grafica sulla distribuzione per fasce d'età dei nostri pazienti all'impianto

DATI DELLA POPOLAZIONE		
<b>Popolazione totale</b>	132 pazienti con malattia del nodo del seno	
<b>Sesso</b>	71 M (53,8%)	61 F (46,2%)
<b>Età</b>	24 pz (<60aa)	87 pz (60-80aa) 21 pz (>80aa)
<b>Ipertensione</b>	103 SI (78%)	29 No (22%)
<b>Cardiopatia ischemica</b>	42 SI (31,8%)	90 NO (68,2%)
<b>Terapia in follow up</b>	8 pz (6%) trattati con amiodarone 200 mg/die per FA parossistica 26 pz (19,7%) trattati con bassi dosi $\beta$ -bloccanti per tachicardia	

Tabella 1 – Dati sulla popolazione oggetto dello studio

Questi 8 pazienti hanno praticato terapia con amiodarone 200 mg/die. Soltanto 26 pazienti (19,7%) praticavano basse dosi di  $\beta$ -bloccante per la presenza della manifestazione tachicardica della malattia.

Durante il *follow-up* medio di 70 ( $\pm 5$ ) mesi nessun paziente è stato perso. Analizzando i dati estratti dai vari *follow-up* è risultato che la stimolazione atriale media è stata del 53,3% ( $\pm 7,7$ ) mentre la stimolazione ventricolare media del 23,6% ( $\pm 5,4$ ) (figura 2).

Il dato certamente più interessante di questo studio è quello riguardante l'incidenza di fibrillazione atriale. Soltanto 12 pazienti (9,1%) della popolazione oggetto del nostro studio hanno avuto un'evoluzione in fibrillazione atriale permanente. In un totale di 37 pazienti (28%) sono stati registrati episodi più o meno frequenti di fibrillazione atriale auto-risolventesi. Infine in 83 pazienti (62,9%) non si è invece registrato alcun episodio aritmico sopraventricolare (figura 3).

Dal punto di vista demografico non sono emerse sostanziali differenze per quel che riguarda il sesso, mentre la totalità dei pazienti che ha avuto un'evoluzione in fibrillazione atriale cronica apparteneva alla seconda fascia anagrafica (60-80 anni).

I risultati dell'analisi statistica t di student (tabella 2) dimostrano che è presente un trend di correlazione positiva tra la percentuale di stimolazione ventricolare e l'evoluzione in FA, ma esso non è statisticamente significativo. Ciò in realtà è dovuto sia al numero di pazienti non elevato, sia alla possibile presenza dei fattori di comorbidità che potrebbero alterare il decorso clinico di alcuni pazienti.

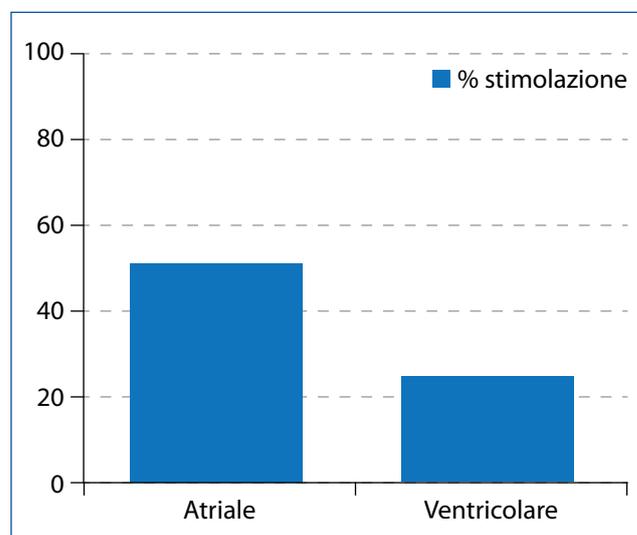


Figura 2 – Rappresentazione grafica della percentuale media di stimolazione al termine del follow-up

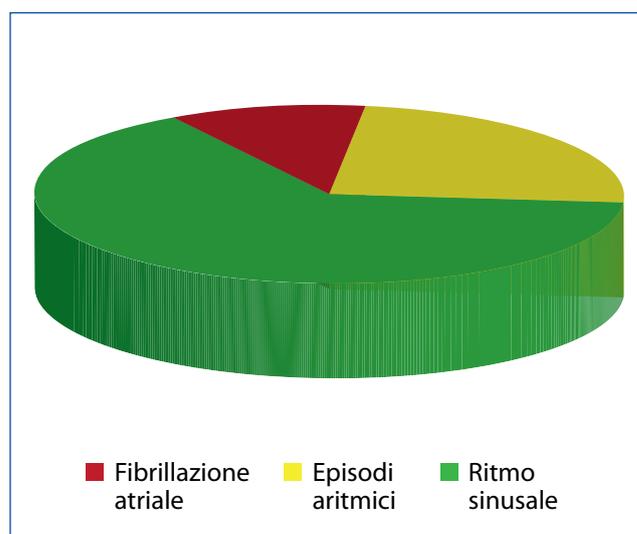


Figura 3 – Incidenza di eventi aritmici ed evoluzione in fibrillazione atriale cronica durante i vari follow-up

		% STIMOLAZIONE MEDIA		DEVIAZIONE STANDARD		P VALUE
		Atriale	Ventricolare	Atriale	Ventricolare	
<b>pz con FA cronica</b>	n = 12	50,75	30	34,83	32,88	p > 0,10
<b>pz con ritmo sinusale</b>	n = 120	53,51	23,61	35,66	31,14	p > 0,10
<b>popolazione intera</b>	n = 132	53,26	23,62	35,46	31,14	

Tabella 2 – Analisi statistica con test t di student

## DISCUSSIONE

Dal primo impianto di un pacemaker cardiaco in un essere umano nel 1958, abbiamo assistito ad enormi progressi tecnologici in questo campo.<sup>14</sup> La stimolazione bicamerale mantiene la sincronia atrio-ventricolare e può preservare meglio la normale funzione fisiologica rispetto a quella monocamerale, ma oltre ad essere più costosi, sono più complessi da impiantare e presentano un maggior tasso di complicanze.<sup>10,15-20</sup>

Pur con la limitazione del ridotto numero di pazienti (rispetto i grandi trial) e della mancanza di un confronto con il gruppo di stimolazione in modalità VVI/VVIR, questa analisi retrospettiva consente comunque di giungere a delle conclusioni interessanti e, peraltro, in linea con i dati di letteratura.

I dati della nostra casistica mostrano che il 91% dei pazienti ha mantenuto il ritmo sinusale nel corso del lungo *follow-up*. Tale dato è particolarmente rilevante se si considera che nella storia naturale della malattia del nodo del seno la fibrillazione atriale è un evento considerato quasi inevitabile. Questo dato è probabilmente ascrivibile a due fatti di uguale importanza: l'elevata percentuale di stimolazione atriale (53.2%) e la bassa percentuale di stimolazione ventricolare (23.6%).

Un'elevata percentuale di stimolazione atriale è in grado di evitare l'insorgenza della fibrillazione atriale in quanto "omogenizza" i periodi refrattari dell'atrio ed evita l'emergere di attività ectopica che può fungere da trigger dell'aritmia. D'altro canto invece una bassa percentuale di stimolazione ventricolare assume un'importanza non meno ri-

levante. È infatti ben noto che la stimolazione ventricolare destra apicale è in grado, a medio-lungo termine, di determinare alterazioni della geometria di contrazione ventricolare che si traducono in un peggioramento della funzione contrattile, in un incremento dell'insufficienza mitralica e in un'iperattivazione adrenergica, tutti fattori notoriamente favorevoli all'insorgenza della fibrillazione atriale.<sup>21</sup>

La bassa percentuale di stimolazione ventricolare è particolarmente rilevante poiché ottenuta con dispositivi che, nella maggioranza dei casi, erano per motivi "anagrafici" privi degli speciali algoritmi di minimizzazione del pacing ventricolare. Tale risultato è stato pertanto ottenuto grazie ad un'accurata programmazione personalizzata.

## CONCLUSIONI

I dati del nostro studio, pur con le sue limitazioni (casistica relativamente piccola e monocentrica, dispositivi privi di algoritmi di minimizzazione del *pacing*), confermano il ruolo determinante della stimolazione bicamerale "ottimizzata" sul singolo paziente nella prevenzione della fibrillazione atriale nei pazienti affetti da malattia del nodo del seno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gregoratos G. Sick Sinus Syndrome. *Circulation* 2003;108:e143-e144
2. Saksena S, Camm JA. *Electrophysiological disorder of the heart*. Philadelphia, PA: Elsevier Churchill Livingstone, 2004
3. Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH. *New Insights Into Pacemaker Ac-*

- tivity: Promoting Understanding of Sick Sinus Syndrome. *Circulation* 2007;115:1921-1932
4. Jones SA, Boyett MR, Lancaster MK. Declining into failure: the age-dependent loss of the L-type calcium channel within the sinoatrial node. *Circulation*. Mar 13 2007;115(10):1183-90
  5. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL. *Harrison's principles of internal medicine*: McGraw Hill, 18ed 2012
  6. Dual-chamber pacemakers for the treatment of symptomatic bradycardia. NICE Technology Appraisal TA88. February 2005
  7. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal* 2013 June; Vol. 34(29):2281
  8. Andersen HR. Long-term follow-up of patients from a randomised trial of atrial versus ventricular pacing for sick-sinus syndrome. *Lancet* 1997;350:1210-16
  9. Stambler BS. Predictors and Clinical Impact of Atrial Fibrillation after Pacemaker Implantation in Elderly Patients Treated with Dual Chamber versus Ventricular Pacing. *PACE* 2003;26:2000-2007
  10. Connolly SJ. Effect of Physiologic Pacing versus Ventricular Pacing on the Risk of Stroke and Death due Cardiovascular Causes. Canadian Trial of Physiologic Pacing Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:1385-1391
  11. Lamas G. Ventricular Pacing or Dual-Chamber Pacing for Sinus-Node Dysfunction. The Mode Selection Trial in Sinus-Mode Dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:1854-1862
  12. Andersen HR, Nielsen JC, Thomsen PE. A comparison of single lead atrial pacing with dual-chamber pacing in sick sinus syndrome. *EJM Med* 2011;32: 686-696
  13. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2008. Vol. 51(21):e1-62
  14. Elmqvist R, Senning A. Implantable pacemaker for the heart. In: Smyth CN, ed. *Medical electronics: proceedings of the Second International Conference on Medical Electronics, Paris, June 24-27, 1959*. London: Iliffe, 1960:253-4. Abstract
  15. Connolly SJ, Kerr C, Gent M. Dual-chamber versus ventricular pacing: critical appraisal of current data. *Circulation* 1996;94:578-83
  16. Lamas GA. Pacemaker mode selection and survival: a plea to apply the principles of evidence based medicine to cardiac pacing practice. *Heart* 1997;78:218-20.
  17. Lamas G. Physiological consequences of normal atrioventricular conduction: applicability to modern cardiac pacing. *J Card Surg* 1989;4:89-98.
  18. Rosenqvist M, Brandt J, Schuller H. Long-term pacing in sinus node disease: effects of stimulation mode on cardiovascular morbidity and mortality. *Am Heart J* 1988;116:16-22.
  19. Nielsen JC, Andersen HR et al. Heart failure and echocardiographic changes during long-term follow-up of patients with sick sinus syndrome randomized to single-chamber atrial or ventricular pacing. *Circulation* 1998;97:987-95.
  20. Hesselson AB, Parsonnet V, Bernstein AD. Deleterious effects of long-term single-chamber ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome: the hidden benefits of dual-chamber pacing. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1542-9.
  21. Nielsen MD: A Randomized Comparison of Atrial and Dual-Chamber Pacing in 177 Consecutive Patients with Sick Sinus Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:614-23

# Appropriato uso dei diuretici in pazienti con scompenso cardiaco cronico sottoposti a riabilitazione cardiorespiratoria: ruolo dello spazio morto

## *Diuretics in cardio-respiratory rehabilitation in chronic heart failure: the role of dead space*

Claudio Di Gioia<sup>1</sup>, Giuseppe De Simone<sup>1</sup>, Antonio Di Sorbo<sup>1</sup>, Gabriele Borzillo<sup>1</sup>, Giovanni D'Addio<sup>1</sup>, Walter Di Iorio<sup>1</sup>, Massimo Romano<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Casa di Cura Privata Villa Margherita Benevento (ITALY) – Reparto di Riabilitazione Cardiopneumologica – C/da Piano Cappelle – 82100 - Benevento.

<sup>2</sup> AOU, Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari, Università Federico II, Napoli

Indirizzo per corrispondenza, email: [claudiodigioia@cvirgilio.it](mailto:claudiodigioia@cvirgilio.it)

ABBREVIAZIONI: BMI = Body Mass Index; CV = Capacità Vitale; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease; FE = Frazione d'iezione; FEV<sub>1</sub> = Volume espiratorio forzato nel 1 secondo; FEV<sub>1</sub>/FVC = Indice di Tiffanau; NYHA = New York Heart Association; VCO<sub>2</sub> = volume di anidride carbonica eliminato attraverso la respirazione; VD = Spazio morto fisiologico; VD/VT = Rapporto spazio morto fisiologico/volume tidal; VE/VCO<sub>2</sub> slope = Pendenza del rapporto VE/VCO<sub>2</sub>; VO<sub>2</sub> = Consumo di ossigeno; VO<sub>2</sub>AT = Consumo di ossigeno alla soglia anaerobica; VR = Volume residuo; VT = Volume tidal; SCC = Scompenso cardiaco cronico; WT = test del cammino in 6 min

**Parole chiave:** Scompenso Cardiaco Cronico, Diuretici, Riabilitazione Cardiologica.

### RIASSUNTO

Senza dubbio nei pazienti con scompenso cardiaco cronico la terapia diuretica è di fondamentale importanza ma deve essere gestita in modo appropriato. L'utilizzo dei diuretici non è scevro da effetti collaterali soprattutto quando il dosaggio del farmaco diviene incongruo ed eccessivo. Tra i diversi effetti collaterali si descrivono: la deplezione idrica ed elettrolitica, l'ipotensione, l'insufficienza renale.

La dispnea e la conseguente ridotta tolleranza all'esercizio fisico possono riconoscere altri meccanismi patogenetici non correlati direttamente con la ritenzione idrica. Noi

riteniamo che l'aumento dello spazio morto correlato all'iperinflazione polmonare possa essere il principale meccanismo del peggioramento dei sintomi nel setting di pazienti studiato e che questo meccanismo non sia legato all'aumento dell'acqua polmonare. Questi pazienti alla fine di un trattamento riabilitativo assumono una terapia diuretica significativamente minore se confrontata con i dosaggi assunti prima del periodo riabilitativo abolendo, tra l'altro, alcuni effetti collaterali correlati ad alti ed impropri dosaggi del diuretico.

### Materiali e metodo

È stato studiato un gruppo di 104 pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico (62 maschi e 42 femmine, età media 61,69±8,3 anni) in III classe NYHA; FE 37,1±8,7%, FEV<sub>1</sub>/FVC 78,9±7,3%.

Ogni paziente è stato sottoposto ai test di valutazione della dispnea e della performance fisica prima di iniziare un periodo di trattamento fisico riabilitativo di quattro settimane. Alla fine del ciclo riabilitativo tutti i pazienti venivano sottoposti nuovamente ai test di valutazione della dispnea e della performance fisica.

### Risultati

Alla fine del trattamento riabilitativo i pazienti non mostravano significative variazioni della FE (da  $37,1 \pm 8,2$  a  $37,3 \pm 8,4$ ) con dispnea (test del cammino in 6 min (WT) da  $253,5 \pm 100,9$  a  $404,96 \pm 113,29$  con  $p < 0,001$ ; Scala di Borg da  $3,6 \pm 1,9$  a  $0,74 \pm 0,4$  con  $p < 0,001$ ; VAS da  $53,8 \pm 18,9$  a  $11,6 \pm 9,9$  con  $p < 0,001$ ). Infine si è evidenziato un aumento del  $VO_2AT$  (da  $11,72 \pm 1,9$  ml/kg per min. a  $13,01 \pm 1,3$  ml/kg per min.;  $p < 0,001$ ) del  $VO_2$  picco (da  $13,69 \pm 2$  ml/kg per min. a  $15,6 \pm 1,9$  ml/kg per min.;  $p < 0,001$ ), della CV (da  $3265,2 \pm 901,2$  ml a  $3528,1 \pm 821,2$  ml;  $p < 0,01$ ), una significativa riduzione del  $VE/VCO_2$  slope (da  $33,8 \pm 41$  a  $29,4 \pm 3,9$ ;  $p < 0,001$ ) del  $VD/VT$  al picco (da  $0,23 \pm 0,03$  a  $0,20 \pm 0,03$ ;  $p < 0,001$ ), del VR (da  $1891,7 \pm 1050,1$  ml a  $1051 \pm 520,81$  ml  $p < 0,001$ ) ed una correlazione statisticamente significativa tra i valori di  $VD/VT$  al picco e  $VE/VCO_2$  slope ( $p < 0,001$ ). Contestualmente si evidenziava una riduzione del dosaggio del diuretico dell'ansa (da  $41,3 \pm 27,5$  mg a  $25,4 \pm 13$  mg;  $p < 0,001$ ) ed una riduzione dei valori di creatinina sierica (da  $1,15 \pm 0,4$  mg/dl a  $0,9 \pm 0,2$ ;  $p < 0,001$ ).

### Conclusioni

La terapia diuretica è di fondamentale importanza nella gestione del paziente con SCC perché previene la ritenzione di liquidi. I meccanismi che generano la dispnea in questi pazienti, però, non sempre sono riconducibili alla ritenzione idrica. L'aumento dello spazio morto sembra essere il principale meccanismo di peggioramento dei sintomi nel setting di pazienti da noi studiato. In questo caso può addirittura essere dannoso il ricorso persistente ai dosaggi elevati di diuretici per gli effetti collaterali che determinano. Risulta invece utile fare ricorso ad un programma riabilitativo fisico cardio-respiratorio.

## ABSTRACT

### Introduction

*In Chronic heart failure (CHF) patients diuretic drugs are essential for symptomatic treatment when fluid overload is present and manifest as pulmonary congestion or peripheral oedema. Appropriate use of diuretics is key element in the success of other drugs used for the treatment of HF. Conversely, the use inappropriately high doses of diuretics can cause adverse effects as electrolyte and fluid depletion, hypotension and renal insufficiency. Dyspnoea and fatigue, in patients with hemodynamically stable HF, are not only related to fluid overload and/or fluid retention but other mechanisms are likely to be linked to the increase of symptoms. The increase of physiologic dead space could be the main mechanism of worsening symptoms in this setting of patients. These patients at the end of a rehabilitative treatment take lower doses of diuretics than before of starting the rehabilitative treatment, reducing the principal adverse effects the use of high doses of diuretics.*

### Material and methods

*We studied a group of 104 patients with CHF (62 males and 62 females, mean age  $61,69 \pm 8,3$  years) in III class New York Heart Association (NYHA); EF  $37,1 \pm 8,7\%$ ; without Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) ( $FEV_1/FVC$   $78,9 \pm 7,3\%$ ) Body mass index (BMI)  $24 \pm 1,9$ . All patients were included in a four weeks program of cardio-respiratory rehabilitation. Every patient, before beginning and at the end of the rehabilitative program, underwent evaluation the dyspnea, the exercise tolerance, echocardiographic evaluation and cardiopulmonary exercise testing. Azotemia, creatinine, potassium and sodium were also measured. Diuretics dosages only modified throughout the duration of the rehabilitative program.*

### Results

*At the end of the rehabilitative treatment these patients didn't show significant modification of both Ejection Fraction (EF) ( $p = 0,3$ ) and BMI ( $p = 0,2$ ) (tab. 2). Significant changes in of WT ( $p < 0,001$ ), Borg scale ( $p < 0,001$ ) and VAS ( $p < 0,001$ ) were showed. A significant reduction of*

both loop diuretic dosage ( $p < 0,001$ ), and serum creatinine ( $p < 0,001$ ), a significant increase in  $VO_2AT$  ( $p < 0,001$ ),  $VO_2$  peak ( $p < 0,001$ ), VC ( $p < 0,01$ ), a significant decrease of VE/VCO<sub>2</sub> slope ( $p < 0,001$ ), RV ( $p < 0,001$ )  $V_D/V_T$  peak ( $p < 0,001$ ) and a significant correlation between  $V_D/V_T$  peak VE/VCO<sub>2</sub> slope were shown.

### Conclusions

*In CHF patients diuretic drugs essential are for symptomatic treatment when fluid overload is present and manifest as pulmonary congestion or peripheral oedema. The use of diuretics results in rapid improvement of dyspnoea and increased exercise tolerance. In these patients, in the absence of venous congestion but in presence of increasing symptoms it is not useful to increase diuretics dosage. It is, instead, very useful to perform a rehabilitative treatment since other mechanisms could be linked to the increase of symptoms. An increased dead space, in particular, could be the main mechanism of worsening symptoms in this setting of patients.*

### INTRODUZIONE

La maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco cronico (SCC) deve essere trattata con la combinazione di 3 tipi di farmaci: un diuretico, un ACE-inibitore o un inibitore dei recettori dell'angiotensinaII ed un beta-bloccante<sup>1</sup>. I diuretici più utilizzati sono i diuretici dell'ansa. Questi farmaci agiscono incrementando l'escrezione urinaria del sodio e riducono i segni di ritenzione di liquidi in studi a breve termine<sup>2,3</sup> ed in studi a medio termine i diuretici hanno dimostrato di migliorare la funzione cardiaca, i sintomi e la tolleranza all'esercizio<sup>4,6</sup>. L'utilizzo dei diuretici non è scevro da effetti collaterali soprattutto quando il dosaggio del farmaco diviene incongruo ed eccessivo. Tra i diversi effetti collaterali si descrivono: la deplezione idrica ed elettrolitica, l'ipotensione, l'insufficienza renale. I diuretici possono, infatti, causare importanti deplezioni di cationi (potassio e magnesio) ed esporre i pazienti ad importanti eventi aritmici soprattutto se contemporaneamente viene assunta la digitale<sup>7</sup>. L'inappropriato sovradosaggio dei diuretici può determinare ipo-

tensione in associazione con ace-inibitori e vasodilatatori<sup>8,9</sup> ed insufficienza renale soprattutto in associazione con ace-inibitori e/o inibitori dei recettori dell'angiotensinaII<sup>10</sup>. Senza dubbio nei pazienti con SCC la terapia diuretica è di fondamentale importanza ma deve essere gestita in modo appropriato. Infatti spesso il grado di compromissione emodinamica e della performance cardiaca non è correlato con la sintomatologia di questa categoria di pazienti poiché la dispnea e la conseguente ridotta tolleranza all'esercizio fisico possono riconoscere altri meccanismi non correlati direttamente con la ritenzione idrica. I meccanismi responsabili della dispnea nei pazienti con SCC in fase di stabilità, infatti, sono prevalentemente rappresentati dalla alterata capacità di diffusione, dalla reattività bronchiale, dalle alterazioni morfologiche e metaboliche dei muscoli respiratori e dall'alterazione del rapporto ventilazione/ perfusione, tutti fattori che possono favorire la comparsa di dispnea durante l'esercizio<sup>11</sup>. La dispnea riferita dal paziente affetto da SCC è rappresentata prevalentemente dall'iperpnea<sup>12</sup>. La causa più importante dell'iperpnea, comunque, in questi pazienti è l'aumento dello spazio morto fisiologico determinato dall'ipoperfusione alveolare<sup>13-14</sup>. Un'altro importante meccanismo alla base della dispnea è costituito dall'incremento del volume di anidride carbonica eliminato attraverso la respirazione (VCO<sub>2</sub>) rispetto al consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>) dovuto al tamponamento dei bicarbonati nei confronti dell'acido lattico accumulato. Per tale motivo si genera iperpnea con conseguente riduzione della pressione parziale dell'anidride carbonica (PaCO<sub>2</sub>) ed inevitabile comparsa di acidosi metabolica<sup>15</sup>. È noto, inoltre, che questi pazienti generalmente presentano una condizione disventilatoria con pattern di tipo restrittivo<sup>16</sup> legata ad una riduzione della compliance del polmone che potrebbe riflettere anche una condizione di edema cronico perivascolare ed alveolare<sup>17</sup>. È noto che il training selettivo dei muscoli respiratori è in grado di alleviare la sintomatologia dispnoica durante le attività di vita quotidiana nei pazienti affetti da SCC<sup>18</sup> ed il training fisico migliora l'endurance dei muscoli respiratori, riduce la percezione della dispnea, aumenta la durata dell'eser-

cizio e, quindi, migliora la qualità di vita<sup>19-20</sup>. Questi pazienti alla fine del trattamento assumono una terapia diuretica significativamente minore se confrontata con i dosaggi assunti prima del periodo riabilitativo abolendo, tra l'altro, alcuni effetti collaterali correlati ad alti ed impropri dosaggi del diuretico. È evidente, quindi che in questi pazienti il meccanismo prevalente del peggioramento dei sintomi non è correlato all'aumento dell'acqua polmonare ma ad altri meccanismi di cui uno in particolare risulta poco studiato in letteratura: l'aumento dello spazio morto fisiologico verosimilmente correlato all'iperinflazione polmonare. Noi, infatti, riteniamo che in pazienti con SCC stabile in assenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ma con peggioramento della dispnea, l'aggravarsi sintomatologico sia da identificare proprio nell'aumento dello spazio morto legato all'iperinflazione polmonare. Pertanto, scopo del nostro studio è dimostrare che in questo setting di pazienti aumentare il dosaggio dei diuretici non è appropriato perché non riduce l'*air trapping* correlato al meccanismo dell'iperinflazione polmonare legato all'aumento dello spazio morto, ma risulta decisamente più appropriato ricorrere ad un trattamento riabilitativo fisico che comprenda esercizi di coordinazione respiratoria, rinforzo della muscolatura respiratoria e training aerobico di durata non inferiore a quattro settimane.

## MATERIALI E METODO

### Pazienti

In questo studio prospettico i criteri di inclusione per i pazienti sottoposti al programma di riabilitazione sono stati i seguenti: indice di tiffenau ( $FEV_1/FVC$ ) > 70%, classe NYHA III, assenza di rumori umidi da stasi polmonare, frazione d'iezione (FE) < 50%, FE stabile nell'ultimo anno, radiografia standard del torace negativa per segni di congestione venosa polmonare, età < 80 anni, dispnea valutata mediante scala di Borg e scala analogica visiva (VAS), Body Mass Index (BMI) < 28 kg/m<sup>2</sup>. I criteri di esclusione sono stati: angina instabile, recente infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca congestizia scompensata, malattia valvolare cardiaca emodina-

micamente significativa, malattia cronica polmonare, ipertensione arteriosa non controllata, limitazioni ortopediche o neurologiche, pazienti con nota insufficienza renale cronica di grado moderato-severo, pazienti con creatinina sierica superiore a 3 mg/dl, pazienti con livelli di emoglobina inferiore ad 11 g/dl, trattamento riabilitativo fisico negli ultimi 12 mesi, modifica della terapia farmacologica negli ultimi 2 mesi.

### Valutazione cardiologica

Dopo esame anamnestico ogni paziente è stato sottoposto ad esame obiettivo cardiologico, esame elettrocardiografico mediante ecg standard di superficie (Archimed 12 derivazioni) ed a Rx del torace nelle proiezioni standard postero-anteriore (PA) e proiezione laterale (LL). Il calcolo della FE è stato effettuato mediante ecocardiogramma (HP Sonos 5500) mono e bi-dimensionale effettuato ad ogni paziente di base ed alla fine del periodo di riabilitazione fisica in accordo con le raccomandazioni della società americana di ecocardiografia<sup>21</sup>. È stata utilizzata una sonda elettronica bidimensionale settoriale da 2.5 MHz. Il volume tele-sistolico (ESV) del ventricolo sinistro ed il volume telediastolico del ventricolo sinistro (EDV) sono stati ottenuti attraverso l'analisi della finestra apicale 4 camere e 2 camere con la regola di Simpson, mediante la quale la frazione d'iezione è stata ottenuta automaticamente dalla differenza dell'EDV e dell'ESV normalizzata per l'EDV. È stato utilizzato un algoritmo biplano per il calcolo dei volumi del ventricolo sinistro. Ogni paziente è stato sottoposto a test cardiopolmonare (*SensorMedics Vmax*) per stabilire il carico del lavoro al training aerobico (70% del  $VO_2$  di picco) e per valutare i seguenti parametri prima e dopo il trattamento:  $VO_2$  di picco, consumo di ossigeno alla soglia anaerobica ( $VO_{2AT}$ ),  $VE/VCO_2$  slope ed il rapporto spazio morto fisiologico/volume tidal ( $V_D/V_T$ ) al picco (valutato indirettamente dai valori del  $PetCO_2$  - *End-tidal CO<sub>2</sub> pressure*). Durante l'esercizio il paziente respirava attraverso un boccaglio. È stato utilizzato un protocollo di esercizio standardizzato con carico incrementale a rampa con incrementi di 10 W/min. Venivano inoltre valutati gli indici ematochimici di funzionalità renale (azotemia, creatininemia, sodiemia e potassiemia).

### **Valutazione dei parametri di funzionalità respiratoria**

I test di valutazione della funzionalità polmonare sono stati effettuati utilizzando una cabina pletismografia (V6200 *Autobox*, *Sensor Medics*) con spirometro (Vmax). I test della funzione polmonare sono stati effettuati in accordo con i criteri *American Thoracic Society*<sup>25</sup> (ATS). In modo particolare in questo studio sono stati valutati il rapporto FEV<sub>1</sub>/FVC (indice di Tiffeneau) e la capacità vitale (CV) e volume residuo (VR) prima e dopo il trattamento riabilitativo.

### **Performance fisica: test del cammino per 6 minuti**

È stato utilizzato questo test per la sua semplicità e rapidità di esecuzione e, soprattutto per l'ottima tollerabilità, nonché per la sua corrispondenza, in termini di richiesta metabolica, con le usuali attività quotidiane<sup>22-26</sup>. Il test si è basato sulla misurazione della distanza massima percorsa dal paziente camminando, senza correre, per 6 minuti secondo un protocollo standardizzato conforme con le linee guide dell'ATS: il paziente è stato invitato a deambulare il più velocemente possibile lungo un corridoio libero da ostacoli, lungo 30 metri, indossando un abbigliamento comodo. Il fisioterapista ad intervalli di 2 min. incoraggiava, sempre allo stesso modo il paziente. Prima e dopo il test del cammino veniva valutata la pressione arteriosa, la frequenza cardiaca (FC) e la saturazione arteriosa di O<sub>2</sub> (SaO<sub>2</sub>) misurata tramite saturimetro pulsometrico applicato al dito indice di una mano. Durante il test veniva costantemente monitorizzata la SaO<sub>2</sub> in quanto non veniva rimosso il saturimetro pulsometrico. La dispnea veniva valutata mediante la scala di Borg<sup>11</sup> prima e dopo il test del cammino.

### **Valutazione della dispnea: scala di Borg e scala di autovalutazione VAS**

Per la valutazione clinica della dispnea sono state utilizzate la scala di Borg, applicata dopo il test del cammino, che consiste in una scala che serve a valutare la percezione soggettiva dello sforzo in relazione all'entità o intensità dello sforzo stesso durante l'attività fisica. Inoltre è stata utilizzata la scala VAS che consiste in una scala analogica

visiva di autovalutazione della fatica in relazione alla dispnea. Entrambe le scale sono state scelte ed utilizzate per la loro riproducibilità dei sintomi in pazienti affetti da malattie cardiopolmonari<sup>22</sup> e soprattutto per i pazienti affetti da SCC<sup>23</sup>.

### **Programma riabilitativo fisico**

Il programma, nelle prime due settimane, prevedeva tre sedute giornaliere di ginnastica respiratoria prevalentemente di tipo diaframmatico ed esercizi di tipo isometrico per il potenziamento dei gruppi muscolari come gli esercizi a corpo libero, esercizi con barra, esercizi alla spalliera svedese ed esercizi in piedi ed al lettino con l'inserimento graduale di pesi per gli arti superiori da 0,5 kg fino ad 1 kg. Tutti gli esercizi di educazione fisica generale venivano effettuati sempre in sincronia con l'atto respiratorio. Nelle successive due settimane l'iter riabilitativo è proseguito introducendo una seduta giornaliera di attività fisica di tipo isocinetico per il raggiungimento di una migliore tolleranza all'esercizio fisico. Tale finalità è stata raggiunta tramite training aerobico al treadmill, all'ergometro a manovella ed al cicloergometro graduando la durata sempre maggiore dell'esercizio (max 30 min) ed il grado sempre maggiore di difficoltà (max 70% del VO<sub>2</sub> di picco). Tutti gli esercizi di training sono stati eseguiti sotto controllo telemetrico. Quotidianamente i pazienti effettuavano quattro ore di attività fisica riabilitativa.

### **Protocollo dello studio**

Ogni paziente, prima di iniziare il programma riabilitativo veniva inquadrato funzionalmente attraverso la valutazione cardiologica e l'applicazione dei test di valutazione della dispnea e della performance fisica, quindi, iniziava il periodo di trattamento fisico riabilitativo di quattro settimane. Alla fine del ciclo riabilitativo tutti i pazienti venivano sottoposti nuovamente alla valutazione cardiologica ed ai test di valutazione della dispnea e della performance fisica mediante test del cammino per 6 minuti e test cardiopolmonare. Alla fine del trattamento veniva riottimizzata la terapia farmacologica in base al miglioramento clinico ed agli esami ematochimici di funzionalità renale.

## ANALISI STATISTICA

I valori ottenuti sono stati espressi in media e deviazione standard. Tutte le variabili avevano distribuzione normale. Per i confronti tra i dati è stato utilizzato il t-test per campioni appaiati. Un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo. Per la correlazione tra i valori di  $V_D/V_T$  al picco e  $VE/VCO_2$  slope è stata utilizzata l'analisi della retta di regressione lineare prima e dopo il test.

## RISULTATI

È stato studiato un gruppo di 104 pazienti consecutivi, arruolati in un periodo compreso tra settembre 2001 e maggio 2010, affetti da SCC (62 maschi e 42 femmine, età media  $61,69 \pm 8,3$  anni) (tab. 1) sintomatici per dispnea (III classe NYHA; FE  $37,1 \pm 8,7\%$ ) (tab. 1) sottoposti a terapia farmacologia ottimizzata e massimizzata (tab. 2) e non affetti da patologie ostruttive croniche dell'albero respiratorio bronchiale ( $FEV_1/FVC$   $78,9 \pm 7,3\%$ ) (tab. 1), BMI  $24 \pm 1,9$  kg/m<sup>2</sup>, senza apparenti segni di ulteriore compromissione emodinamica (assenza di crepiti polmonari, assenza di edemi declivi, FE stabile, Rx torace invariata). Le cause dello SCC erano legate a cardiomiopatia dilatativa primitiva (37 casi) (tab. 1) ed a malattia coronarica (67 casi) (tab. 1). Sei pazienti erano portatori di defibrillatore impiantabile (ICD). Tutti i pazienti riferivano dispnea per sforzi abituali insorta entro 60 gg prima dell'arruolamento. Tutti i pazienti assumevano almeno un diuretico dell'ansa (furosemide x os con dosaggio medio di  $41,3 \pm 27,5$  mg).

Alla fine del trattamento riabilitativo i pazienti non mostravano significative variazioni della FE (da  $37,1 \pm 8,2$  a  $37,3 \pm 8,4$ ;  $p = 0,3$ ) e del *Body Mass Index* (da  $24 \pm 1,9$  kg/m<sup>2</sup> a  $24 \pm 1,5$  kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0,2$ ) (tab. 3). Si evidenziavano miglioramenti significativi degli indici di performance fisica e della dispnea (WT da  $253,5 \pm 100,9$  a  $404,96 \pm 113,29$  con  $p < 0,001$ ; Scala di Borg da  $3,6 \pm 1,9$  a  $0,74 \pm 0,4$  con  $p < 0,001$ ; VAS da  $53,8 \pm 18,9$  a  $11,6 \pm 9,9$  con  $p < 0,001$ ) (tab. 3). Contestualmente si evidenziava una riduzione del dosaggio del diuretico dell'ansa (da  $41,3 \pm 27,5$  mg a  $25,4 \pm 13$  mg con  $p < 0,001$ ) (tab. 3) ed una riduzione

dei valori di creatinina sierica (da  $1,15 \pm 0,4$  mg/dl a  $0,9 \pm 0,2$  mg/dl con  $p < 0,001$ ) (tab. 3). Infine si è evidenziato un aumento del  $VO_2AT$  (da  $11,72 \pm 1,9$  ml/kg per min. a  $13,01 \pm 1,3$  ml/kg per min.;  $p < 0,001$ ) del  $VO_2$  picco (da  $13,69 \pm 2$  ml/kg per min. a  $15,6 \pm 1,9$  ml/kg per min.;  $p < 0,001$ ), una significativa riduzione del  $VE/VCO_2$  slope

<b>N°</b>	104
<b>NON ISCHEMICI</b>	37
<b>ISCHEMICI</b>	67
<b>ETÀ</b>	$61,69 \pm 8,3$ anni
<b>CLASSE NYHA</b>	III
<b>FE</b>	$37,1 \pm 8,7\%$
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	$78,9 \pm 7,3$
<b>CV</b>	$3265,2 \pm 901,2$ ml
<b>BODY MASS INDEX</b>	$24 \pm 1,9$ kg/m <sup>2</sup>
<b>DOSE MEDIA FUROSEMIDE</b>	$41,3 \pm 27,5$ mg
<b>VO<sub>2</sub>AT ML/KG PER MIN.</b>	$11,72 \pm 1,9$
<b>VO<sub>2</sub> AL PICCO ML/KG PER MIN.</b>	$13,69 \pm 2$
<b>VE/VCO<sub>2</sub> SLOPE</b>	$33,8 \pm 41$
<b>V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> AL PICCO</b>	$0,23 \pm 0,03$

**NYHA:** New York Heart Association; **FE:** frazione d'eiezione; **FEV<sub>1</sub>/FVC:** indice di tiffenau; **CV:** capacità vitale; **VR:** volume residuo; **BMI:** body mass index; **VO<sub>2</sub>AT:** soglia anaerobica; **VO<sub>2</sub> al picco:** consumo di ossigeno al picco; **VE/VCO<sub>2</sub>:** pendenza del rapporto  $VE/VCO_2$ ; **V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> al picco:** rapporto spazio morto/volume tidal al picco.

Tabella 1 – Caratteristiche pazienti

<b>DIGOSSINA</b>	42
<b>ACE-INIBITORI</b>	84
<b>ANTAGONISTI DEI RECETTORI DELL'ANGIOTENSINA II</b>	37
<b>FUROSEMIDE</b>	104
<b>BETA-BLOCCANTI</b>	71
<b>ALFA-BLOCCANTI</b>	22
<b>CALCIO-ANTAGONISTI</b>	41
<b>AMIODARONE</b>	39
<b>SOTALOLO</b>	8
<b>STATINE</b>	69
<b>ANTIAGGREGANTI</b>	61
<b>ANTICOAGULANTI</b>	28
<b>ANTI-ALDOSTERONICI</b>	78

Tabella 2 – Farmaci assunti dai pazienti

PARAMETRI VALUTATI	PRIMA DEL TRATTAMENTO	FINE DEL TRATTAMENTO	P
Scala di Borg	3,6±1,9	0,74±0,4	<0,001
VAS	53,8±18,9	11,6±9,9	<0,001
6 min.WT	253,5±100,9 m	404,96±113,29 m	<0,001
Dose furosemide	41,3±27,5 mg	25,4±13 mg	<0,001
Creatinemia	1,15±0,4 mg/dl	0,9±0,2 mg/dl	<0,001
FE	37,1±8,2%	37,3±8,4%	NS
BMI	24±1,5 kg/m <sup>2</sup>	24±1,7 kg/m <sup>2</sup>	NS
VO <sub>2</sub> AT picco	11,72±1,9 ml/kg per min	13,01±1,3 ml/kg per min	<0,001
VO <sub>2</sub> al picco	13,69±2 ml/kg per min	15,6±1,9 ml/kg per min	<0,001
VE/VCO <sub>2</sub> slope	33,8±4,1	29,4±3,9	<0,001
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> al picco	0,23±0,03	0,20±0,03	<0,001
CV (ml)	3265,2±901,2 ml	3528,1±821,2 ml	<0,01
VR (ml)	1891,7±1050,1	1051±520,81 ml	<0,001

**VAS**, scala visuale analogica; **6 min. WT**: test del cammino in 6 min; **BMI**: body mass index; **FE**: frazione d'eiezione; **VO<sub>2</sub>AT**: soglia anaerobica; **VO<sub>2</sub> al picco**: consumo di ossigeno al picco; **VE/VCO<sub>2</sub> slope**: pendenza del rapporto VE/VCO<sub>2</sub>; **V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> al picco**: rapporto spazio morto/volume tidal al picco; **CV**: capacità vitale; **VR**: volume residuo

Tabella 3 – Parametri valutati prima e dopo il trattamento

(da 33,8±4,1 a 29,4±3,9; p < 0,001) del V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> al picco (da 0,23±0,03 a 0,20±0,03; p < 0,001) ed un aumento significativo della CV (da 3265,2±901,2 ml a 3528,1±821,2 ml; p < 0,01) con riduzione del VR da 1891,7±1050,1 ml a 1051±520,81 ml; p < 0,001).

L'analisi delle rette di regressione lineari ha evidenziato una correlazione statisticamente significativa tra i valori di V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> al picco e VE/VCO<sub>2</sub> slope prima e dopo trattamento riabilitativo (Fig. 1 e Fig. 2).

Le differenze tra i risultati basali e finali sono state ottenute da tutti i pazienti sottoposti allo studio.

## DISCUSSIONE

Il nostro studio dimostra che in alcuni soggetti affetti da SCC il trattamento riabilitativo determina un netto miglioramento della sintomatologia dispnoica, un miglior grado di tolleranza all'esercizio fisico, un miglioramento dell'efficienza ventilatoria durante esercizio nonostante la non variazione della FE e la riduzione della terapia diuretica alla fine del trattamento.

Questo può suggerire che il grado di compromissione

della performance cardiaca non è proporzionalmente correlato con la sintomatologia in questa categoria di pazienti. Infatti la dispnea e la conseguenziale ridotta tolleranza all'esercizio nei pazienti con SCC possono riconoscere meccanismi patogenetici non direttamente correlati alla ritenzione di liquidi. In questi casi, allora, piuttosto che incrementare ulteriormente il dosaggio del diuretico, quando non sono presenti i segni della congestione venosa, il paziente dovrebbe essere inviato ad un trattamento di riabilitazione cardio-respiratoria. In questo modo, i pazienti con SCC in fase di stabilità emodinamica, possono evitare gli effetti collaterali del sovradosaggio farmacologico del diuretico e garantirsi comunque un miglioramento sintomatologico. Nei pazienti con SCC interviene un elevato mismatching ventilazione/perfusione. Infatti, in questi pazienti durante esercizio fisico si può determinare vasocostrizione polmonare<sup>27,28</sup> incrementando il rapporto V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub> ed inducendo iperpernea. La stasi, con il relativo ridursi dello shear-stress nel sangue venoso polmonare, può ridurre la produzione di ossido nitrico ed incrementare la produzione di endotelina, entrambi le situazioni possono determinare vasocostrizione.

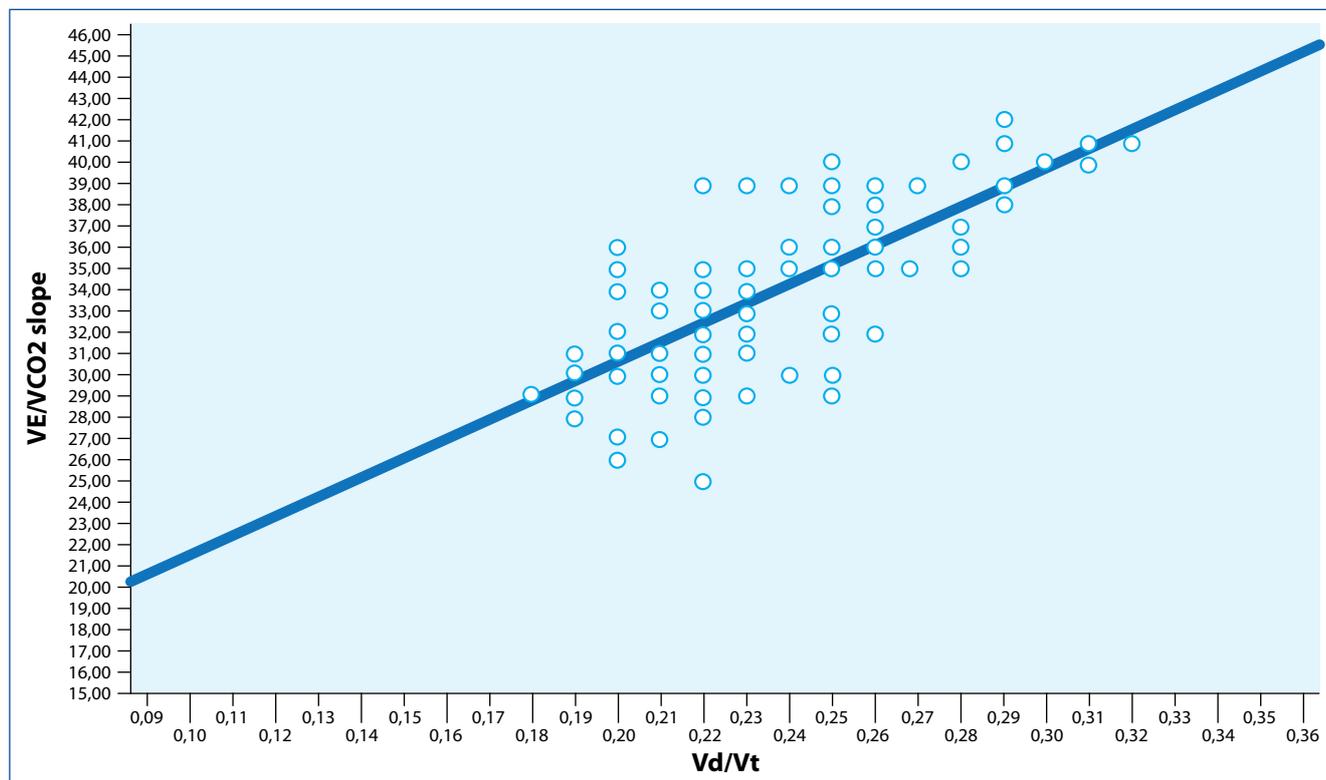


Figura 1 – Correlazione mediante l’analisi della retta di regressione lineare prima del trattamento riabilitativo tra i valori di VE/CO<sub>2</sub> slope e VD/VT al picco  
r: 0.77; p < 0,001

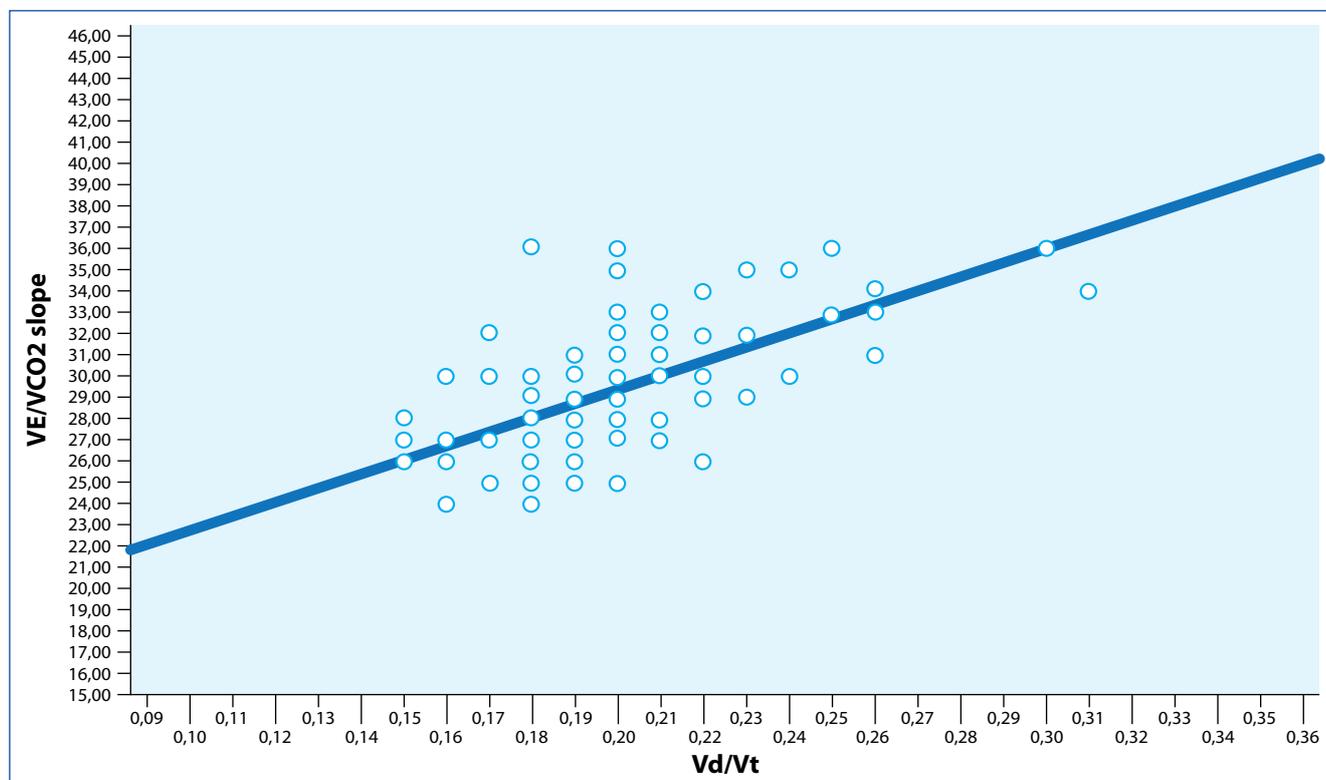


Figura 2 – Correlazione mediante l’analisi della retta di regressione lineare dopo trattamento riabilitativo tra i valori di VE/CO<sub>2</sub> slope e VD/VT al picco  
r: 0.54; p < 0,001

zione. La vasocostrizione derivata dalla riduzione dei vasodilatatori paracrini e dell'aumento dei vasocostrittori paracrini nella circolazione polmonare potrebbe aumentare il  $V_D/V_T$ . Questo meccanismo vasocostrittorio paracrino nella circolazione polmonare potrebbe difendere dall'edema polmonare<sup>29</sup>. L'ipoperfusione regionale, conseguente alla vasocostrizione, determina una riduzione alveolare della  $PCO_2$  la quale induce una modificazione del pattern ventilatorio in direzione restrittiva<sup>29,30</sup> a seguito del fenomeno della pneumocostrizione osservato anche da Swenson<sup>31</sup>. La restrizione polmonare si verifica attraverso una contrazione della muscolatura liscia dei dotti alveolari che determina una riduzione della compliance polmonare senza incremento delle resistenze aeree.

La riduzione della  $PCO_2$  alveolare spiega il meccanismo della pneumocostrizione perchè la ridotta distensibilità reverte nel polmone normoperfuso quando viene ventilato con  $CO_2$  al 6%<sup>31</sup>. È chiaro, quindi, che la contrazione della muscolatura liscia può verificarsi nelle regioni periferiche dei polmoni, riducendo la compliance polmonare senza incremento delle resistenze aeree (pneumocostrizione).

È noto, inoltre, che l'agonista alfa-adrenergico metosamina<sup>32</sup>, un agente in grado di prevenire l'osservata iperreattività dei pazienti con SCC, sembra in grado di aumentare la tolleranza all'esercizio<sup>33</sup>. Questi ed altri dati ottenuti da studi con agenti broncodilatanti suggeriscono che la broncocostrizione contribuisce alla limitazione all'esercizio di questi pazienti<sup>34</sup>.

Un'altro importante meccanismo alla base della dispnea durante esercizio è costituito dall'incremento della  $VCO_2$  rispetto al  $VO_2$  dovuto al tamponamento del bicarbonato nei confronti dell'acido lattico accumulato con conseguente riduzione della  $PaCO_2$  legato all'iperpnea e quindi comparsa di acidosi metabolica<sup>15</sup>. Inoltre, l'iperinflazione dinamica può determinare una condizione non favorevole per i muscoli respiratori a generare forza<sup>35</sup> in questi pazienti. Ancora, è dimostrata sia un'alterazione centrale e periferica del controllo ventilatorio<sup>36</sup> che un'alterata attività dei chemocettori e dell'ergoriflesso nei muscoli sottoposti al lavoro fisico<sup>37-38</sup>.

Infine, l'iperinflazione polmonare può contribuire in maniera significativa a determinare un peggioramento della dispnea in pazienti con SCC nonostante terapia massimizzata ed ottimizzata<sup>39</sup>. La correlazione statisticamente significativa tra i valori di  $V_D/V_T$  al picco e  $VE/VCO_2$  slope dimostra che lo spazio morto influenza il  $VE/VCO_2$  slope e quindi l'inefficienza ventilatoria aumentando la dispnea nel nostro setting di pazienti. Lo stesso incremento della CV e la riduzione del VR a fine trattamento riabilitativo rinforzano questo concetto. Infatti alla fine del trattamento l'aumento della CV e la riduzione significativa del VR dimostrano che il ripristino di una ventilazione efficace è legata ad una quota di spazio morto eccedente precedentemente aumentato a causa di un fenomeno di iperinflazione polmonare.

Tutte queste considerazioni possono essere utili per poter comprendere che non sempre la dispnea e la ridotta tolleranza all'esercizio in pazienti con SCC in fase stabile possono regredire aumentando il dosaggio del diuretico perché non riconoscono una manifesta congestione venosa correlata con la ritenzione idrica. In questo caso invece risulta ragionevole consigliare un programma riabilitativo cardio-respiratorio per far regredire la sintomatologia ed evitare gli effetti del sovradosaggio farmacologico.

## LIMITAZIONI

Il nostro studio deve essere valutato tenendo conto di alcune limitazioni. Lo studio è stato condotto da un unico centro e non è presente una popolazione di controllo. Non sono stati distinti i risultati in base al sesso o all'età dei pazienti e non sono stati valutati le differenze dei valori basali al test cardiopolmonare in base alla terapia iniziale assunta dai pazienti. Inoltre la valutazione del  $V_D/V_T$  è stata effettuata misurando in modo indiretto il  $V_D$  mediante i valori della  $PetCO_2$ .

I dati ottenuti pertanto non possono ancora essere generalizzati e comunque sono necessari ampi trials multicentrici, randomizzati e controllati che confermino quanto da noi osservato in questo studio.

## CONCLUSIONI

La terapia diuretica è di fondamentale importanza nella gestione del paziente con SCC perché previene la ritenzione di liquidi. I meccanismi che generano la dispnea in questi pazienti, però, non sempre sono riconducibili esclusivamente alla ritenzione idrica. Nel setting di pazienti da noi studiato l'aumento dello spazio morto, verosimilmente correlato all'iperinflazione polmonare, potrebbe essere il meccanismo maggiormente indiziato nel peggioramento sintomatologico. In questo caso può addirittura essere dannoso il ricorso persistente a dosaggi elevati di diuretici per gli effetti collaterali che determinano. Risulta invece utile fare ricorso ad un programma riabilitativo cardio-respiratorio.

## BIBLIOGRAFIA

- Packer M, Cohon JN, Abraham WT, et al. Consensus recommendations for the management of heart failure. *Am J Cardiol.* 1999;83:1A-38A.
- Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM, et al. For the Toresmide Investigators Group. Oral toseamide in patients with chronic congestive heart failure. Effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Pharmacotherapy* 1994;14:514-21.
- Sherman LG, Liang CS, Baumgardner S, et al. Piretanide, a potent diuretic with potassium-sparing properties, for the treatment of congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40:587-94.
- Wilson JR, Reiehek N, Dunkman WB, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med* 1981;70:234-9.
- Parker JO. For the Ibopamine Study Group. The effects of oral ibopamine in patients with mild heart failure: a double blind placebo controlled comparison to furosemide. *Int J Cardiol* 1993;40:221-7.
- Richardson A, Bayliss J, Scriven AJ, et al. Double-blind comparison of captopril alone against furosemide plus amiloride in mild heart failure. *Lancet* 1987;2:709-11.
- Stein E, Olesen KH. Cardiac arrhythmias induced by hypokalaemia and potassium loss during maintenance digoxin therapy. *Br Heart J* 1976;38:167-72.
- Cody RJ, Franklin KW, Laragh JH. Postural hypotension during tilt with chronic captopril and diuretic therapy of severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1982;103:480-4.
- Massie B, Kramer B, Haughom F. Postural hypotension and tachycardia during hydralazine-isosorbide dinitrate therapy for chronic heart failure. *Circulation* 1981;63:658-64.
- Packer M, Lee WH, Medina N, Yushak M, Kessler PD. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern. Med* 1987;106:346-54.
- Mancini DM. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patient with heart failure. *Prog Cardiovasc Disease.* 1995;37:347-70.
- F.X. Kleber, MD; G. Vietzke, MD; K. D. Wernecke, PhD et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure. *Circulation*, 2000; 101:2803.
- Reindl I, Wernecke K.D.; C. Opitz et al. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J.* 1998; 136: 778-785.
- Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988 Mar; 77 (3):552-9.
- Guazzi M., Reina G., Tumminello G., and Guazzi M.D. Exercise ventilation inefficiency and cardiovascular mortality in heart failure: the critical independent prognostic value of the arterial CO<sub>2</sub> partial pressure. *European Heart Journal.* 2005 Mar;26(5):472-80. Epub 2004 Dec 14.
- Bruce D. Johnson, PhD; Kenneth C. Beck, PhD; Lyle J. Olson, MD et al. Pulmonary function in patients with reduced left ventricular function. *CHEST* 2001; 120: 1869-1879.
- Agostani PierGiuseppe; Riccardo Pellegrino; Cristina Conca et al. Exercise hyperpnea in chronic heart failure: relationships to lung stiffness and expiratory flow limitation. *J Appl Physiol.* 1409-1416,2002.
- Donna M. Mancini, MD; David Henson, MD; John La Manca, PhD et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation.* 1995; 91:320-329.
- Belardinelli R. et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation.* 1999 Mar 9;99(9):1173-82.
- McConnel TR, Mandak JS, Sykes JS et al. Exercise training for heart failure patients improves respiratory muscle endurance, exercise tolerance, breathlessness, and quality life. *J Cardiopulm Rehabil.* 2003 Jan-Feb; 23 (1): 10-6.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography: American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-367.
- Guimaraes GV, Bellotti G, Bascal F, et al. Can the cardiopulmonary 6-minute walk test reproduce the usual activities of patients with heart failure? *Arq Bras Cardiol.* 2002 Jun; 78 (6) :553-60.
- Cullen DL, Rodak B. Clinical utility of measures of breathlessness. *Respi Care.* 2002 Sep; 47(9): 986-93.
- Grant S., McMurray J., Aitchison T, et al. The reproducibility of symptoms during a submaximal exercise test in chronic heart failure. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Mar ; 45(3) :287-90.
- ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J resp Crit Care Med.* Vol 166 pp 111-117, 2002.
- Solway S., Broks D., Lacasse Y., et al. A Qualitative systematic overview of the measurement Properties of functional walk test used in the cardiorespiratory domain. *CHEST.* 2001; 119: 256-270.

- 27 Epstein FH. Mechanisms of disease: endothelins. *N Engl J Med.* 1995; 333:356-363.
- 28 Bocchi EA, Bacal F, Auler JOC, et al. Inhaled nitric oxide leading to pulmonary edema in stable severe heart failure. *Am J Cardiol.* 1994;74:70-72.
- 29 Colebatch HJH, Olsen CR, Nadel JA. Effect of histamine, serotonin, and acetylcholine on the peripheral airways. *J Appl Physiol.* 1966;21:217-226.
- 30 Nadel JA, Colebatch HJH, Olsen CR. Location and mechanism of airway constriction after barium sulfate microembolism. *J Appl Physiol.* 1964;19:387-394.
- 31 Swenson EW, Finley TN, Guzman SV. Unilateral hypoventilation in man during temporary occlusion of one pulmonary artery. *J Clin Invest.* 1961;40:828-835.
- 32 Cabanes LR, Weber SN, Matran R, et al. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med.* 1989 Dec 21;321(25):1317-22.
- 33 Cabanes L, Costes F, Weber S, et al. Improvement in exercise performance by inhalation of methoxamine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med.* 1992 Jun 18;326(25):1661-5.
- 34 Uren NG, Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Inhaled bronchodilators increase maximum oxygen consumption in chronic left ventricular failure. *Eur Heart J.* 1993 Jun;14(6):744-50.
- 35 Sharp JT and Hyatt RE. Mechanical and electrical properties of respiratory muscles. In: *Handbook of Physiology. The Respiratory System. Mechanics of breathing.* Bethesda, MD: Am. Physiol. Soc., 1986, sect. , vol. III, part 2, p. 389-414.
- 36 Chua TP, Clark AM, Amadi AA, Coats AJ. The relationship between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:650-657.
- 37 Piepoli M, Clark AM, Volterrani M, Adamopoulos S, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1996;93:940-952
- 38 Ponikowski PP, Chua TP, Francis DP, et al. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Circulation* 2001;6:2324-2330.
- 39 Di Gioia C., Romano M, De Simone G, Di Sorbo A, Gabriele B., D'Addio G., Elefante G, De Martino M, Pepe A, Meoli I, Bianco A. Valore predittivo dei parametri di funzionalità respiratoria dopo trattamento riabilitativo in relazione alla funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro in pazienti con scompenso cardiaco cronico. *It. J. Practice cardiol.* 2012;1(1): 71-82.



ACQUA FIUGGI.  
IL TUO PERCORSO VERSO IL BENESSERE.



SECONDO I NOSTRI CALCOLI, PER RAGGIUNGERE IL BENESSERE  
BISOGNA TORNARE ALLA FONTE.

La salute è un percorso meraviglioso. Scopritelo con Fiuggi. Non perdetevi le caratteristiche uniche dell'acqua che da generazioni si prende cura degli italiani con purezza, qualità e genuinità. Godetevi le proprietà depurative dell'acqua termale più famosa d'Italia e tutto il piacere di coccolarvi all'insegna del benessere e della leggerezza, beneficiando della riconosciuta stimolazione della funzionalità renale. Fiuggi, inoltre, vi aspetta con tutta la bellezza dei suoi scenari naturali. Lasciatevi incantare dai paesaggi mozzafiato, dal rilassante campo da golf e dalle rigeneranti e benefiche terme.

www.acquafiuggi.com

Nuove evidenze  
dalla ricerca

