

**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PAVIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica
Dottorato di ricerca in medicina sperimentale**

***“L’insulino resistenza come fattore prognostico, patogenetico e predittore
dello scompenso cardiaco e delle malattie neurodegenerative nel paziente
anziano”***

RELATORE:

Chiar.mo Prof. Bruno Solerte

Tesi sperimentale di

DOTT.SSA INGUSCIO MARTA

INDICE

Il rischio cardiovascolare correlato all'insulino resistenza

- Valutazione fattori di rischio
- Stratificazione del rischio cardiovascolare

Lo scompenso cardiaco nell'anziano

- Definizione
- Epidemiologia
- Eziologia
- Patogenesi
- Scompenso diastolico
- Aspetti clinici
- Diagnosi
- Prognosi
- Trattamento: misure generali e farmacoterapia
- 3 Casi clinici di scompenso cardiaco a confronto

Emergenti ipotesi fisiopatologiche dello scompenso cardiaco

- Ruolo dei parametri metabolici
 - Insulino resistenza
 - *La triade cardio-lesiva*
 - *La cardiomiopatia diabetica*
 - *La malattia coronarica*
 - *L'ipertensione arteriosa*
 - *Il danno nefrovascolare*
 - *Dal diabete mellito allo scompenso cardiaco*
 - *Dallo scompenso cardiaco al diabete mellito*
 - *Conclusioni e Prospettive future*
- Ruolo dello stress ossidativo
 - Isoprostano

Emergenti ipotesi fisiopatogenetiche delle malattie neurodegenerative nel paziente

anziano:

- Ruolo dell'insulino resistenza nei deficit mnesici
- Invecchiamento cerebrale

Ricerca

- Scopo dello studio
- Soggetti e metodi
- Analisi di risultati
- Discussione
- Appendice -Tabelle e Grafici

INTRODUZIONE

La sindrome metabolica

Chiamata anche sindrome dismetabolica X, è un'entità clinica le cui principali caratteristiche sono: l'obesità addominale, la dislipidemia (aumento dei trigliceridi e delle piccole particelle di LDL, bassi livelli di HDL colesterolo), l'aumento della pressione arteriosa, l'insulino - resistenza, con o senza intolleranza al glucosio, e gli stati protrombotici e proinfiammatori. Queste situazioni comportano un forte aumento del rischio cardiovascolare.

La resistenza all'insulina si associa a disfunzione endoteliale, tappa precoce e importante nella patogenesi dell'ATS.

Nell'insulino-resistenza è anche presente iperuricemia e un'elevazione del PAI 1 che, insieme alla diminuzione del diametro delle LDL, può aumentare il rischio di malattia coronarica. Inoltre, è recentemente emerso nello studio IRAS che l'insulino-resistenza è significativamente correlata ad alti livelli di proteina C reattiva (PCR), di fibrinogeno a PAI 1.

Quest'ultimo e la PCR sono a loro volta predittori dell'insorgenza di diabete di tipo 2. Alcuni studi recenti hanno dimostrato che una via metabolica coinvolta nella patogenesi, nella progressione e nelle complicanze sia dell'ATS che del diabete tipo 2, è rappresentata da particolari recettori nucleari, i PPAR, che giocano un ruolo centrale nella regolazione del metabolismo lipidico e nel controllo della glicemia. I PPAR sono implicati anche nell'aterogenesi. E' interessante rilevare che i ligandi sintetici dei PPAR, cioè i fibrati e i glitazoni, migliorano la dislipidemia e la sensibilità all'insulina, permettendo di ridurre efficacemente il rischio di malattie cardiovascolari nei pazienti con sindrome metabolica e con diabete di tipo 2.

Valutazione e stratificazione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico

Valutazione dei fattori di rischio

Per un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare globale del paziente diabetico (diagnosticato secondo i criteri dell'OMS) è indispensabile considerare:

- Età
- Sesso (prima della *menopausa*)
- Familiarità per coronaropatia o morte improvvisa:
 - Positiva se coronaropatia o morte improvvisa presente in familiari di 1° grado prima dei 55 anni
- Attività fisica:
 - Livello di attività sia lavoro che extra
- Fumo:
 - 1) Numero di sigarette fumate al giorno e durata della abitudine al fumo
 - 2) Se ex fumatore, da quanto ha smesso e per quanto tempo ha fumato
 - 3) Esposizione passiva
- Peso corporeo e distribuzione del grasso:
 - 1) Anamnesi familiare/personale
 - 2) Ad ogni visita peso, altezza con calcolo dell'IMC ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$ sovrappeso, $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ obesità)
 - 3) Ad ogni visita circonferenza vita (adiposità addominale $\geq 102 \text{ cm}$ per uomo, $\geq 88 \text{ cm}$ per donna, adiposità addominale bordeline $\geq 94 \text{ cm}$ per uomo e $\geq 80 \text{ cm}$ per donna).
- Diabete
 - 1) Durata della malattia

2) Controllo glicemico: - HbA_{1c}

- Profilo glicemico domiciliare (autocontrollo su glicemia capillare)

- Microalbuminuria: rapporto albuminuria/creatininuria (ogni anno)
- Pressione arteriosa
 - 1) Anamnesi sia familiare che personale per ipertensione
 - 2) Pressione arteriosa sia in clino che in ortostatismo
- Lipidi plasmatici:
 - 1) Anamnesi familiare/personale, segni di iperlipidemia (xantelasmi, xantomi, lipemia retinalis)
 - 2) Colesterolo, Trigliceridi, HDL colesterolo, LDL colesterolo (calcolato con formula di Friedwald per valori di trigliceridi < 400 mg/dl) almeno una volta all'anno
 - 3) Test di funzionalità tiroidea (TSH), renale ed epatica per escludere dislipidemie secondarie

Oltre i sopraelencati fattori di rischio, la cui valutazione è fortemente raccomandata, per altri, per i quali le evidenze scientifiche non sono ancora altrettanto forti o per i quali non sono ancora disponibili interventi specifici, si ritiene opportuno, per il momento, consigliarne la valutazione a giudizio del medico curante:

- Fibrinogeno
- PAI
- Omocisteina
- Lp (a)
- Proteina C-reattiva
- Uricemia

Stratificazione del rischio cardiovascolare

Per quanto riguarda la stratificazione del rischio è importante premettere che:

1. non sono a tutt'oggi disponibili algoritmi che tengano conto non solo della presenza del diabete ma anche del livello di compenso;

2. quelli esistenti sono stati costruiti su popolazioni nord-americane o nord-europee, nelle quali la stima del rischio cardiovascolare utilizza parametri statici che tendono a sopravvalutare il rischio individuale nella popolazione italiana;
3. è in corso di definizione un algoritmo italiano basato, però, almeno per ora, su un numero di diabetici ancora limitato.

Pertanto, tenendo conto degli algoritmi attualmente esistenti ed, in particolare, di quelli utilizzati per le nuove note della CUF per il calcolo del rischio globale può essere indicato eseguire una stratificazione semiquantitativa del rischio che identifichi, in una maniera più semplice, gli individui ad alto rischio. Tale impostazione agevola l'immediatezza delle decisioni terapeutiche e al tempo stesso tiene conto di alcuni parametri di rischio specifici per i pazienti diabetici (compenso metabolico, livelli di trigliceridemia e/o HDL colesterolo, micro e macroalbuminuria).

Pertanto i pazienti diabetici sono da considerare a rischio cardiovascolare elevato (probabilità di sviluppo di evento cardiovascolare in 10 anni · 20%):

- A. In prevenzione primaria quelli con:
 - a) età >55 anni + 1 fattore di rischio
 - b) età tra 45 e 54 anni + 2 fattori di rischio
 - c) età tra 35 e 44 anni + 3 fattori di rischio

I fattori di rischio (FR) da considerare sono:

- 1) colesterolo LDL > 115 mg/dl o colesterolo totale > 190 mg/dl
 - 2) trigliceridi > 150 mg/dl o HDL colesterolo < 40 mg/dl
 - 3) pressione arteriosa > 130/85 mmHg
 - 4) fumo da tabacco
 - 5) micro e macro albuminuria
 - 6) iperglicemia ($HbA_{1c} > 7.5\%$) o instabilità della glicemia
 - 7) anamnesi familiare positiva per malattie cardio-vascolari (vedi valutazione fattori di rischio)
- B. In prevenzione secondaria - malattia cardiovascolare su base ischemica anche asintomatica ma documentata strumentalmente (ischemia miocardica, stenosi arteriosa extracoronarica emodinamicamente significativa) - tutti i pazienti.

I pazienti diabetici in prevenzione primaria che non ricadono nelle situazioni sopra elencate sono da considerarsi a rischio cardiovascolare moderato.

Valutazione della malattia cardiovascolare asintomatica

Nei pazienti diabetici, più che nei soggetti non diabetici, è importante per una precisa valutazione del rischio cardiovascolare globale riuscire a svelare l'eventuale presenza di forme subcliniche di malattia cardiovascolare che sono molto più frequenti che negli individui non diabetici.

Pertanto, per la diagnosi della malattia cardiovascolare subclinica e una migliore valutazione del rischio cardiovascolare, tutti i soggetti diabetici devono eseguire, indipendentemente dal livello di rischio, almeno 1 volta l'anno:

- Esame polsi periferici e soffi
- ECG a riposo (se età > 30 anni o durata > 10 anni o macroalbuminuria)
- Misurazione delle pressioni distali (Indice di Winsor: rapporto pressione arteriosa caviglia/braccio).

Nei diabetici a rischio elevato ($\geq 20\%$) sarebbe opportuno eseguire anche:

- Ecocolordoppler carotideo
- Ecocolordoppler arti inferiori (se Indice di Winsor < 0.80 o arterie incompressibili)
- ECG da sforzo o scintigrafia da sforzo o con stress farmacologico o ecocardiografia con stress farmacologico.

In caso di negatività è opportuno ripetere tali esami dopo un intervallo di tempo variabile per ciascun paziente (da 1 a 3 anni).

Poiché le indicazioni riguardanti gli approfondimenti diagnostici nei pazienti diabetici ad alto rischio si basano su un consenso di esperti più che su dati, va prevista, nel caso di implementazione delle linee guida, una raccolta dati sull'uso delle indagini diagnostiche per valutare nel tempo se le indagini proposte e le scadenze temporali suggerite siano appropriate.

Riduzione del rischio cardiovascolare ***(interventi, obiettivi e strategie)***

Terapia non farmacologia

La terapia non farmacologica è il cardine della terapia sia del diabete che della prevenzione cardiovascolare. Essa si basa su tre interventi distinti sullo stile di vita, che riguardano l'alimentazione, l'attività fisica e l'abitudine al fumo. Gli obiettivi e le strategie

relative a questi interventi sono uguali sia nella prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari che in quella secondaria e si basano su evidenze scientifiche ormai consolidate.

A. Alimentazione

I principi su cui basare una corretta alimentazione per il paziente diabetico devono tendere non solo al controllo della glicemia ma anche alla migliore correzione possibile di tutti i fattori di rischio cardiovascolare.

Paziente sovrappeso/obeso e/o con adiposità addominale

Obiettivi

Raggiungere e mantenere un IMC ≤ 25 Kg/m² o almeno una riduzione ponderale di 5 - 10 KG

Strategia

La riduzione ponderale deve essere ottenuta producendo un deficit calorico di 300-800 Kcal al giorno, a sua volta ottenuto diminuendo l'apporto calorico della dieta ed aumentando l'attività fisica.

Paziente normopeso senza adiposità addominale

Obiettivo

Mantenere il peso corporeo

Strategia

Dieta isoenergetica

Sia per il paziente normopeso che per quello in sovrappeso/obeso è necessario considerare con attenzione anche la qualità della dieta, le cui caratteristiche generali, sulla base delle evidenze sperimentali, devono essere le seguenti:

Obiettivi

- Ridurre i grassi saturi (< 10% delle calorie totali) e il colesterolo alimentare (<300 mg/giorno)
- Preferire i grassi insaturi, specie i monoinsaturi (15-20% delle calorie totali)

Strategie

- Limitare il consumo di grassi/alimenti di origine animale
- Scegliere oli di origine vegetale e margarine soffici (olio extravergine di oliva, oli e margarine di mais, arachide, girasole etc.)

- | | |
|---|--|
| 1. Aumentare consumo di: legumi, verdura, frutta, cereali non raffinati | - 3 porzioni di legumi/settimana
- 1 porzione di verdura/giorno
- 3-4 pezzi di frutta/giorno |
| 2. Aumentare il consumo di pesce | - Almeno 2-3 porzioni/settimana |
| 3. moderare il consumo di alcool | - 2 bicchieri di vino/giorno (salvo controindicazioni specifiche) |
| 4. Moderare il consumo di sale (< 6 g/giorno) | - Limitare l'aggiunta di sale agli alimenti, l'uso di alimenti conservati. Preferire acque con basso contenuto di sodio. |

B. Attività fisica

Anche per l'attività fisica ci sono ormai evidenze sperimentali che ne dimostrano i benefici, sia in termini di mortalità cardiovascolare che totale, anche indipendentemente dagli effetti sulla riduzione ponderale.

Obiettivo

Almeno 30 minuti di esercizio fisico aerobico di moderata intensità possibilmente tutti i giorni e comunque non meno 3 / 4 volte a settimana (cammino a passo svelto, ciclismo in piano o bici da camera, ginnastica, nuoto, ballo o giardinaggio).

Se il paziente desidera effettuare attività fisiche più intense, sempre di tipo aerobico, è necessario valutare eventuali controindicazioni e modulare dieta e terapia farmacologica. In questo caso può essere indicata l'esecuzione di un ECG da sforzo preliminare anche nei soggetti con rischio cardiovascolare non elevato.

C. Fumo di sigarette

Obiettivo

Abolizione del fumo

Sempre in associazione ^{alta} motivazione

Strategie

Motivazione del paziente e della famiglia

Uso di sostituti della nicotina (?)

Uso di altri farmaci (?)

Terapia ipoglicemizzante

Obiettivi:

1. Controllare 'iperglicemia non solo a digiuno ma anche nel periodo post-prandiale

Valori di riferimento dei parametri del controllo glicemico		
Parametri	Ottimali *	Accettabili **
Glicemia a digiuno (mg/dl)	80 - 120	< 140
Glicemia due ore dopo i pasto (mg/dl)	120 - 160	< 180
Glicemia prima di andare a letto (mg/dl)	100 - 140	< 160
HbA1c (%)	≤ 7.0	≤ 7.5

* Ottimali: da perseguire negli individui in cui l'età del paziente e/o le sue condizioni cliniche consentano di porsi l'obiettivo di prevenire lo sviluppo o ritardare le progressione delle complicanze.

** Accettabili: da perseguire negli anziani e negli individui in cui le condizioni cliniche consentano soltanto di porsi l'obiettivo di minima di evitare l'insorgenze di iperglicemie sintomatiche o di ipoglicemie

2. Cercare di minimizzare il rischio di ipoglicemia

Nel perseguire il controllo glicemico ottimale si deve prestare attenzione a non esporre il paziente, specie se anziano o con complicanze cardiovascolari, al rischio di ipoglicemie e, più in generale, all'instabilità glicemica che può agire come fattore scatenante di eventi cardiovascolari

Strategie:

- 1) Diabetici tipo 1: - terapia non farmacologica (dieta e attività fisica)

2) Diabetici tipo 2 in sovrappeso (con prevalente insulino-resistenza):

- terapia insulinica intensiva (3 somministrazioni di insulina rapida o analogo a breve durata + 1 o più somministrazioni di insulina ad azione intermedia)
- iniziare sempre con terapia non farmacologica (dieta ipocalorica + attività fisica)
- se entro il termine massimo di 6 mesi non si raggiungono gli obiettivi glicemici, in assenza di controindicazioni specifiche, il farmaco da preferire è la metformina (fino a 2.500 mg/die)
- se non si raggiungono gli obiettivi glicemici con terapia non farmacologica + monoterapia si può scegliere una delle seguenti opzioni terapeutiche:
 - intensificare l'approccio non farmacologico (alimentazione e attività fisica) e/o terapia comportamentale. Si può anche considerare la possibilità dell'uso di farmaci antiobesità (orlistat e sibutramina)
 - metformina + sulfoniluree (o altri secretagoghi)
 - metformina + insulina intermedia serale
 - terapia insulinica intensiva

Per ciascuno di questi diversi approcci può essere presa in considerazione l'aggiunta di un inibitore delle α - glucosidasi intestinali (acarbose).

3) Diabetici tipo 2 normopeso (con prevalente deficit secretorio):

- iniziare sempre con terapia non farmacologica (dieta + attività fisica)
- se entro 3 mesi non si raggiungono gli obiettivi glicemici iniziare terapia farmacologica con farmaci stimolati la secrezione insulinica (sulfoniluree o altri secretagoghi), fatte salve le contro-indicazioni specifiche.
- Se ancora non si raggiungono gli obiettivi glicemici scegliere una delle seguenti alternative (fatte salve le contro - indicazioni specifiche):
 - Sulfoniluree (o altri secretagoghi) + metformina
 - Sulfoniluree (o altri secretagoghi) + insulina intermedia serale
 - Terapia insulinica intensiva

Per ciascuno di questi approcci terapeutici può essere presa in considerazione l'aggiunta di un inibitore delle α - glucosidasi intestinali (acarbose).

4) Pazienti con infarto del miocardio
a) In fase acuta

- è consigliabile infusione e.v. di glucosio, potassio e insulina
- l'obiettivo glicemico è compreso tra 120 e 180 mg/dl
- sarebbe consigliabile terapia insulinica intensiva

b) Nel primo anno

Nel prosieguo l'approccio terapeutico va deciso, fatte salve le controindicazioni specifiche, in relazione a:

- a) raggiungimento degli obiettivi glicemici
- b) minimizzazione del rischio di ipoglicemia (con particolare cautela nei riguardi delle sulfoniluree a lunga durata d'azione)
- c) riduzione del profilo di rischio cardiovascolare (peso corporeo, lipidi, etc.)

Terapia antipertensiva

Gli obiettivi le strategie per tale tipo di intervento sono gli stessi sia in prevenzione primaria che secondaria e si basano su evidenze scientifiche forti e consolidate.

Obiettivi	Strategie
< 130/85 mmHg	1) per pazienti con valori pressori \geq 160/100mmHg: iniziare contemporaneamente terapia non farmacologica (vedi prima) e terapia farmacologica* 2) per pazienti con vari valori pressori \leq 160/100 mmHg a) terapia non farmacologica b) se non si raggiungono gli obiettivi in 3 mesi iniziare la terapia farmacologica*
* Per quanto riguarda la terapia farmacologica, è necessario ricordare che: 1) è più importante l'obiettivo da raggiungere che non il tipo di farmaco da usare; 2) nella maggioranza dei casi, per raggiungere l'obiettivo, è indispensabile utilizzare 2 o più farmaci; 3) per nessun farmaco antiipertensivo esiste contro-indicazione assoluta nel paziente diabetico. Pertanto tutti i farmaci antiipertensivi (Ace-inibitori, β bloccanti, calcio-antagonisti, diuretici a basse dosi, α -litici, antagonisti dei recettori dell'angiotensina II, centrali) possono essere utilizzati nel trattamento dell'ipertensione del paziente diabetico con alcune indicazioni specifiche per:	

Ace-inibitori:	da preferire in pazienti con microalbuminuria e con scompenso cardiaco (controllare potassiemia e creatininemia prima e 2 volte settimane dopo l'inizio della terapia)* nonché in quelli con pregresso infarto del miocardio e, in generale, in presenza di un elevato rischio cardiovascolare o nei pazienti di tipo 1
β-bloccati cardioselettivi:	da preferire in pazienti con pregresso infarto del miocardio

Terapia ipolipemizzante

L'importanza della riduzione del colesterolo LDL nella prevenzione cardiovascolare è suffragata da studi di intervento effettuati anche in pazienti diabetici (in genere sottogruppi di studi non specifici per il diabete). Per i diabetici è inoltre da sottolineare l'importanza della riduzione dei trigliceridi e/o dell'aumento delle HDL come evidenziato da studi recenti.

Prevenzione primaria

Obiettivi

- 1) LDL colesterolo < 115 mg/dl ** o Colesterolo Totale < 190 mg/dl
 - 2) Trigliceridi < 150 mg/dl
- HDL colesterolo > 40 mg/dl

Strategie

A. Per pazienti con rischio cardiovascolare	- terapia non farmacologica + ottimizzazione del compenso glicemico
---	---

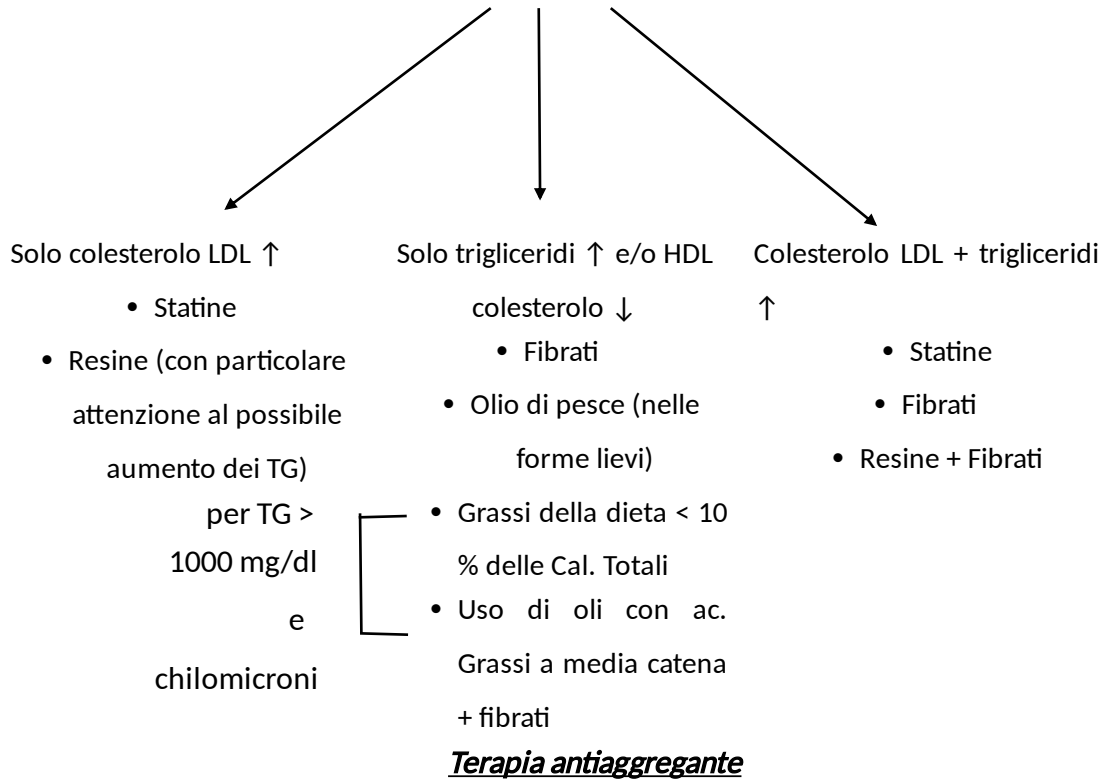
<p>elevato (vedi sezione stratificazione rischio)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - se dopo 3 mesi non si sono raggiunti gli obiettivi, per quanto riguarda il colesterolo LDL e quello totale iniziare terapia farmacologica specifica - se, invece, dopo 3 mesi, non si sono raggiunti gli obiettivi per quanto riguarda i trigliceridi e il colesterolo HDL insistere con la terapia non farmacologica e l'ottimizzazione del compenso, per valori di TG > 200 mg/dl, iniziare terapia farmacologica specifica
<p>B. Per gli altri pazienti con rischio cardiovascolare moderato</p>	<ul style="list-style-type: none"> - terapia non farmacologica + ottimizzazione del compenso glicemico - se dopo 3-6 mesi non si sono raggiunti gli obiettivi riguardanti il colesterolo LDL o totale, iniziare terapia farmacologica specifica - per quanto riguarda i trigliceridi e il colesterolo HDL insistere con la terapia non farmacologica la ottimizzazione del compenso e considerare l'opportunità di terapia farmacologica specifica per TG > 200 mg/dl

Prevenzione secondaria

Obiettivi	Strategie
<p>Colesterolo LDL < 100 mg/dl Trigliceridi > 150 mg/dl HDL colesterolo < 40 mg/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> - terapia non farmacologica + ottimizzazione del compenso glicemico - se dopo 3 mesi non si sono raggiunti gli obiettivi, iniziare terapia farmacologica specifica

	<ul style="list-style-type: none"> - nei pazienti con sindrome coronarica acuta è consigliabile iniziare contemporaneamente la terapia non farmacologica e quella farmacologica specifica.
--	---

Le indicazioni per la terapia ipolipidemizzante sono:



E' raccomandata come misura di prevenzione secondaria nei pazienti diabetici di ambo i sessi con:

- Pregresso Infarto del miocardio
- Pregresse Procedure di rivascolarizzazione
- ICTUS o attacchi ischemici transitori
- Segni strumentali di cardiopatia ischemica o di vasculopatia extracoronarica.

Sulla base delle attuali conoscenze è indicato l'uso degli antiaggreganti in prevenzione primaria nei pazienti diabetici con età > 50 anni o con età > 40 + 1 FR (tra quelli elencati per la stratificazione del rischio).

La maggior parte degli eventi disponibili ha utilizzato l'aspirina come agente antiaggregante.

Gli effetti benefici sono evidenti con dosaggi medio - bassi (75 - 100 mg). E' opportuno utilizzare preparati tamponati.

L'uso dell'aspirina è controindicato in caso di:

Sanguinamento intestinale recente

Epatopatia attiva

Tendenza al sanguinamento

Allergia

Terapia specifica per la prevenzione secondaria

Il rischio cardiovascolare del paziente diabetico che ha già avuto un evento è sicuramente elevato. Pertanto, per cercare di ridurre il più possibile tale rischio, è necessaria una terapia sia non farmacologica che farmacologica particolarmente intensiva nei confronti dei vari fattori di rischio cardiovascolare, come si è già detto nelle pagine precedenti, ed in più una terapia specifica che comprende, a seconda dei casi:

1. terapia medica
 - β bloccanti a ACE inibitori
 - terapia con piccole quantità di acidi grassi n-3 (850 mg/die) (Tale indicazione deve essere supportata da ulteriori studi clinici)
2. Rivascolarizzazione
 - By-pass aorto-coronarico
 - Procedure coronariche percutanee (angioplastica con e senza stent)

Tanto il by-pass quanto le procedure coronariche percutanee danno nei diabetici risultati inferiori rispetto ai non diabetici. Soprattutto l'angioplastica è gravata da una prognosi meno favorevole; tuttavia le evidenze attualmente disponibili si riferiscono a trial eseguiti senza utilizzo di stent e senza associazione degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (recettore piastrinico per il fibrinogeno); dati recenti anche se non definitivi suggeriscono un outcome migliore con l'associazione di stent e di inibitori GP IIb/IIIa (es. abiciximab). Ovviamente la prognosi è influenzata anche dalla condotta terapeutica in relazione al controllo della glicemia e degli altri fattori di rischio.

LO SCOMPENSO CARDIACO NELL'ANZIANO

Definizione

Lo scompenso cardiaco viene definito come una “condizione fisiopatologica” caratterizzata da segni e sintomi legati alla incapacità, da parte del cuore, di pompare il sangue in quantità sufficiente a soddisfare le richieste metaboliche tessutali, in genere associata ad un abnorme incremento di volume e pressione di riempimento” (1).

Epidemiologia

Lo scompenso cardiaco presenta una prevalenza crescente al crescere dell'età. L'epidemiologia avvalorata in modo inequivocabile la grande rilevanza clinica dello scompenso cardiaco in età geriatrica: attualmente negli USA circa 5 milioni di pazienti sono affetti da scompenso cardiaco cronico ed i dati di prevalenza fanno registrare 400.000 nuovi casi per anno (40). Circa 1 milione di ricoveri ospedalieri/anno è riferibile a pazienti con scompenso cardiaco e di questi l'80% presentano un'età superiore ai 65 anni (41); tale percentuale è destinata a crescere sia in virtù dell'incremento demografico della fascia di popolazione in età geriatrica, sia in virtù della riduzione di mortalità per infarto miocardico (42) e del migliore controllo farmacologico dell'ipertensione arteriosa (43). Anche in Italia i dati epidemiologici confermano la rilevanza dello scompenso cardiaco in età geriatrica. Le osservazioni dello “Italian Longitudinal Study on Aging” (ILSA) riportano una prevalenza di scompenso cardiaco che va da circa il 4% per soggetti di età compresa tra i 65-69 anni ad oltre il 13-14% negli ultraottantenni, con una prevalenza del sesso femminile in quest'ultima coorte (44). I dati dell'Osservatorio Geriatrico Campano (45), relativi alla presenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco in Italia, riportano una percentuale di circa il 49,3% per soggetti di età compresa tra i 65-74 anni e del 66,3% in soggetto con età > 74 anni, con una mortalità intraospedaliera di circa il 25% (46).

Eziologia

I principali meccanismi (1) della insufficienza cardiaca comprendono gli ostacoli alla eiezione anterograda, l'insufficienza muscolare cardiaca, l'alterato riempimento cardiaco e il sovraccarico di volume. Negli anziani, l'insufficienza cardiaca frequentemente è causata dalla ipertensione arteriosa sistemica, che ostacola l'eiezione anterograda e, alla fine, porta a insufficienza miocardica. L'ipertensione e la malattia arteriosa coronarica compromettono anche il riempimento cardiaco. Le malattie cardiache valvolari possono portare a scompenso cardiaco, ostacolando l'eiezione anterograda, con conseguente alterazione del riempimento cardiaco e sovraccarico di volume, che porta secondariamente a insufficienza miocardica. Lo scompenso cardiaco dovuto a miocardiopatia dilatativa idiopatica e a scompenso cardiaco di alta gittata, causato da malattie come tireotossicosi, anemia, fistole arterovenose, febbre e deficit di tiamina, è meno comune nei pazienti anziani rispetto a quelli più giovani.

Patogenesi

L'epidemiologia indica, inoltre, che una percentuale rilevante, anche oltre il 70% dei casi, di scompenso cardiaco presenta una funzione contrattile conservata (47). Come è noto, nella maggior parte dei casi lo scompenso cardiaco dipende da una disfunzione del muscolo cardiaco, salvo casi secondari a valvulopatie. Dal punto di vista fisiopatologico, si riconoscono due principali meccanismi alla base dello scompenso cardiaco, a seconda della alterazione dominante a carico del miocardio ventricolare sinistro: lo scompenso cardiaco con funzione sistolica ridotta e con funzione sistolica conservata (48).

Nel primo caso, tipicamente rappresentato dallo scompenso cardiaco secondario ad infarto del miocardio o a cardiomiopatia dilatativa, il ventricolo sinistro presenta una cinetica regionale anormale ed una funzione sistolica globale compromessa, di solito espressa da valori di frazione di eiezione ridotti. Nella seconda forma, l'accorciamento di parete e la frazione di eiezione sono conservati e si ipotizza che alla base dello scompenso cardiaco vi sia una incapacità del ventricolo sinistro di rilasciarsi e/o di riempirsi come di norma (disfunzione diastolica) (49).

Se già un certo grado di eterogeneità tra i diversi studi si rileva per quel che riguarda i dati

di prevalenza della sindrome di scompenso cardiaco maggiori differenze si riscontrano in merito all'epidemiologia delle due forme, quella con funzione sistolica conservata e quella con funzione sistolica ridotta.

Vasan et al. (47), in un lavoro di revisione di 31 studi condotti in ambienti prevalentemente ospedalieri e pubblicati tra il 1970 ed il 1999, ha evidenziato che la prevalenza dello scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata variava dal 13 al 74%, con un valore medio attorno al 40%. Indipendentemente dai criteri diagnostici utilizzati, la prevalenza di casi di scompenso cardiaco diastolico aumentava con l'età. In un altro studio, condotto da Pernenkil et. al (48) su 683 pazienti ultrasessantenni ammessi in ospedali per insufficienza cardiaca, la diagnosi di scompenso cardiaco diastolico cresceva con l'età, del 22% in soggetti tra i 70 e i 74 anni al 48% in soggetti di età > 84 anni. La variabilità dei dati di prevalenza dello scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata è stata confermata in recenti studi di popolazione, che hanno osservato questa fisiopatologia nel 40-71% dei casi di insufficienza cardiaca, con una media del 56% (49).

Scompenso diastolico

Diversi meccanismi contribuiscono a spiegare l'aumento di frequenza dello scompenso cardiaco con l'invecchiamento.

Alcuni di essi sono una conseguenza immediata, delle premesse epidemiologiche precedentemente illustrate. Con l'avanzare dell'età, infatti, aumenta la prevalenza di numerose malattie cardiovascolari (cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa e valvulopatie) che favoriscono lo sviluppo di scompenso cardiaco (50). Oltre ai fattori epidemiologici, si deve considerare che importanti progressi in campo terapeutico hanno determinato una netta riduzione del tasso di fatalità in fase acuta di molte malattie cardiovascolari. Ad esempio, come riportato da Goldberg (51) e confermato in altri studi, il tasso di fatalità ospedaliera nella fase acuta dell'infarto del miocardio si è ridotto dal 17,8% all'11,7% nel ventennio 1975-1995.

La maggiore sopravvivenza in fase acuta avviene, comunque, al prezzo di un più frequente sviluppo del quadro clinico dello scompenso cardiaco cronico a lungo termine. Ma molti dati indicano con chiarezza che l'invecchiamento stesso comporta cambiamenti anatoma-funzionali che sembrano facilitare l'evoluzione in scompenso cardiaco di una

cardiopatìa altrimenti ben tollerata in età più giovanile. In primo luogo, nell'anziano osserviamo una minore risposta alla stimolazione B-adrenergica, che deriva dalla riduzione numerica della popolazione recettoriale e dal disaccoppiamento funzionale dei B2 recettori del secondo messaggero. Inoltre, con l'età si riduce la distendibilità delle grandi arterie con conseguente aumento dell'impedenza vascolare e del lavoro del ventricolo sinistro, che si ipertrofizza. A livello cardiaco si verifica un aumento del contenuto di connettivo all'interno della matrice extracellulare, tale modificazione, associata all'ipertrofia, conduce ad un irrigidimento delle pareti del ventricolo sinistro stesso. La compliance ventricolare pertanto, si riduce e la fase di riempimento diastolico risulta conseguentemente alterata. Infine, con l'età sembra anche compromessa la produzione di energia da parte dei mitocondri delle cellule miocardiche (3). Questo complesso di modificazione "fisiologiche" incide dal punto di vista funzionale soprattutto quando si determina una condizione di accresciuta sollecitazione emodinamica, come durante l'attività fisica o il verificarsi di nuove patologie. È in queste condizioni che il cuore dell'anziano non riesce ad incrementare la portata cardiaca in misura adeguata alle esigenze.

Un altro fattore predisponente l'aumentata frequenza di scompenso cardiaco negli individui di età avanzata è rappresentato dalla comorbilità. La coesistenza di più patologie croniche può alterare l'omeostasi dell'anziano, facilitando l'insorgenza di complicanze o di altre patologie. Ad esempio, l'incidenza di scompenso cardiaco in corso di infarto acuto è nell'anziano accresciuta dalla pre-esistenza di insufficienza renale cronica più che dalla estensione dell'area di necrosi (52), che nel giovane ne è invece il determinante quasi esclusivo. In altri termini, anche una necrosi di medie o piccole dimensioni può nell'anziano portare a scompenso cardiaco se associata ad insufficienza renale cronica, probabilmente per il più facile instaurarsi di sovraccarico di volume.

Di particolare complessità è l'analisi dei meccanismi fisiopatologici che determinano la prevalente comparsa di scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata nell'anziano, rispetto ai soggetti giovani. Sono, a questo proposito, chiamati in causa diversi fattori, distinguendo tra quelli che agiscono determinando un incompleto o ritardato rilascio del ventricolo sinistro e quelli che, invece, modificano prevalentemente la fase di riempimento. Poiché il rilascio ed il riempimento rapido richiedono il sequestro (reuptake) attivo del calcio nelle cisterne sarcolemmatiche e sono

energia-dipendenti, agiscono su queste fasi condizioni in grado di causare un alterazione dei meccanismi di produzione di energia da parte della cellula miocardica (ad esempio, l'ischemia) o alterazioni proprie dello stesso processo di reuptake (53).

Nel caso invece, di un rallentato riempimento tardivo, vengono chiamate in causa alterazioni delle proprietà passive del muscolo cardiaco, dovute a fibrosi, ipertrofia, modificazioni della composizione del collagene e della geometria ventricolare (54).

Aspetti clinici

I sintomi e i segni clinici cardinali della insufficienza cardiaca (1) comprendono dispnea, astenia (soprattutto da sforzo), ortopnea ed edemi periferici. Essi sono frequenti sia nei pazienti giovani che in quelli anziani. Nei pazienti anziani l'edema periferico, come segno di scompenso cardiaco, è meno specifico rispetto a quelli giovani, nei pazienti allettati l'edema può verificarsi nell'area sacrale piuttosto che nelle estremità più basse. Anche la distensione venosa giugulare e il reflusso epatogiugulare sono frequenti. Nei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata, non scompensata, si verifica lieve tachicardia. Tuttavia, i pazienti anziani possono anche presentare sintomi e segni non specifici (sonnolenza, stati confusionali, disorientamento, astenia, etc) (49).

Nelle persone anziane, un quarto tono cardiaco, soprattutto se lieve, non necessariamente indica una cardiopatia clinicamente significativa. Tuttavia, un terzo tono cardiaco, di solito, la indica. Possono essere ascoltati grossolani rumori umidi inspiratori, soprattutto nei campi polmonari più bassi.

La classificazione della gravità dei sintomi secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA) aiuta nella scelta della terapia, nel seguire l'andamento clinico e nel determinare la prognosi.

Diagnosi

Essendo una condizione clinica definita dalla presenza di segni e sintomi comuni anche ad altre patologie, lo scompenso cardiaco, specialmente nelle fasi iniziali, spesso non viene correttamente diagnostico. Alcuni Autori riportano che meno del 50% delle diagnosi di scompenso cardiaco in fase iniziale fatte dai medici di Medicina Generale sono confermate da una visita specialistica successiva (55).

Inoltre, nel paziente geriatrico, la diagnosi di scompenso cardiaco diventa particolarmente difficile data la contemporanea presenza di altre condizioni patologiche con segni e sintomi in comune. In un recente lavoro, è stato dimostrato come su un campione di soggetti ultrasessantacinquenni, i criteri di Boston avevano una migliore capacità di individuare i soggetti con scompenso cardiaco rispetto ai criteri di Framingham, Goteberg e dell'European Society of Cardiology (56).

Nessun esame può consentire di fare diagnosi di scompenso cardiaco (1).

Piuttosto, la diagnosi si basa su dati clinici. La diagnosi è complicata perché i pazienti non percepiscono sostanziali o progressivi peggioramenti o essi attribuiscono tali peggioramenti all'avanzata.

La differenziazione dello scompenso cardiaco sistolico da quello diastolico, che spesso è sottostimata, è importante, perché la terapia è differente.

I pazienti con insufficienza cardiaca diastolica sono più spesso pazienti obesi e di sesso femminile. L'inizio dei sintomi può essere acuto e il deterioramento clinico improvviso. Un rapido deterioramento, può manifestarsi come edema polmonare acuto, che, generalmente, è correlato a ipertensione grave o a ischemia acuta. Anche la fibrillazione atriale con risposta ventricolare rapida è una causa precipitante comune. La disfunzione diastolica solitamente è accompagnata da un energico impulso apicale, poco lateralizzato a sinistra, e da un quarto tono cardiaco.

La disfunzione ventricolare sinistra sistolica produce segni di scompenso cardiaco destro secondari (distensione, venosa giugulare, edema periferico) più frequentemente della disfunzione diastolica ventricolare sinistra. La disfunzione sistolica solitamente è accompagnata da una dilatazione ventricolare sinistra (con dislocazione laterale o diffusa dell'itto) e da un terzo tono cardiaco. L'inizio dei sintomi può essere rapido, ma, più spesso, è graduale (in particolare quando essa è dovuta a miocardiopatia).

Malgrado queste differenze la disfunzione sistolica e quella diastolica, di solito, non sono distinguibili con sicurezza al letto del paziente (46). Perciò, la valutazione di uno scompenso cardiaco di nuova insorgenza deve comprendere un test di imaging, di solito l'ecocardiografia consente di valutare la funzione sistolica ventricolare sinistra ([p.es.](#), frazione di eiezione) aiuta a determinare l'eziologia dello scompenso cardiaco (p. es, tamponamento cardiaco, stenosi aortica, rigurgito valvolare grave) e può far escludere complicanze specifiche (p. es, aneurismi ventricolare sinistri, trombi murali).

Tipicamente, i pazienti con scompenso cardiaco diastolico primario hanno una normale

(di solito 50-65%) o alta (70%) frazione di eiezione (gittata sistolica divisa per il volume telediastolico), un ventricolo sinistro normale o piccolo, pareti ventricolari sinistre ispessite con ipertrofia concentrica e assenza di alterazioni cinetiche parietali. Tipicamente, i pazienti con scompenso cardiaco principalmente sistolico hanno una frazione di eiezione ventricolare sinistra significativamente ridotta (di solito <40%), una dilatazione ventricolare sinistra e alterazioni regionali multiple della cinetica parietale. I pazienti che hanno una disfunzione combinata sistolica con una frazione di eiezione del 40-50% hanno uno scompenso cardiaco misto. (1)

La frazione di eiezione, che può essere misurata con diversi test di imaging, fornisce una misura relativamente affidabile della funzione sistolica. Viceversa, non è disponibile un metodo di misura per la funzione diastolica. Gli indici di riempimento diastolico ventricolare sinistro, che comprendono il rapporto fra il riempimento proto diastolico e quello atriale (rapporto E/A) e il tempo di decelerazione precoce, possono essere valutati non invasivamente (p. es. con ecocardiografia doppler). Tuttavia, poiché questi indici sono influenzati da fattori, oltre alla normale diastolica (p.es., pressione arteriosa, farmaci, invecchiamento) essi non possono essere usati per una diagnosi definitiva di disfunzione diastolica.

Due test (1) relativamente economici, forniscono informazioni supplementari importanti: la radiografia del torace fornisce informazioni uniche su cardiomegalia, congestione vascolare polmonare e versamenti pleurici, l'ECG a riposo fornisce informazioni sul ritmo e la frequenza cardiaca, oltre che su ipertrofia ed infarto.

La misurazione di elettroliti sierici, creatinina, albumina, dei livelli dell'ormone tireostimolante, i test di funzionalità epatica, l'analisi delle urine sono utili quando lo scompenso cardiaco è appena diagnosticato.

Poiché i pazienti con ischemia miocardica attiva possono presentarsi con scompenso cardiaco, spesso è richiesto un test da sforzo o, se coesiste angina grave o instabile, una angiografia coronarica.

Prognosi

La prognosi (1) è determinata largamente dalla causa primaria e dalla sua gravità, dalla presenza di patologie associate e dall'età del paziente. Dati preliminari suggeriscono che nei soggetti anziani attivi, con età media di 70 anni, la frequenza annuale di mortalità è

del 9% per lo scompenso cardiaco diastolico e del 18% per lo scompenso cardiaco sistolico. Tuttavia, nei pazienti ospedalizzati molto anziani, le frequenze di mortalità per scompenso cardiaco diastolico e sistolico possono essere simili. L'ospedalizzazione recente per scompenso cardiaco comporta una prognosi scadente, indipendentemente dal fatto che lo scompenso cardiaco sia sistolico o diastolico (47-48).

Nello scompenso cardiaco sistolico, una classe NYHA alta, una bassa capacità di esercizio (che può essere oggettivamente misurata con un test cardiopolmonare) una frazione di eiezione molto bassa e una eziologia ischemica, sono indicatori importanti di cattiva prognosi. L'insufficienza renale è una patologia minacciosa e complica notevolmente il trattamento. Altri indicatori di cattiva prognosi comprendono l'iponatremia, anche quando è lieve, le anomalie di conduzione (p. es. blocco di branca sinistra) l'ectopia ventricolare identificabile all'ECG a riposo, l'alterazione degli esami di funzionalità epatica: la dilatazione grave (>60mm) ventricolare sinistra e assottigliamento miocardio circonferenziale entrambi identificabili all'ecocardiogramma. L'accorciamento del tempo di decelerazione della componente precoce del riempimento mitralico al Doppler è un indicatore negativo nei pazienti con miocardiopatia dilatativa, che costituiscono una parte sostanziale di quelli con disfunzione sistolica. Quando questo pattern di riempimento è caratterizzato da un pattern di riempimento diastolico restrittivo, la mortalità a 2 anni sembra essere di circa il 50%.

Trattamento: misure generali e farmacoterapia

Il trattamento (1) deve essere alla riduzione dei sintomi, al miglioramento della qualità della vita e della prevenzione delle esacerbazioni acute e delle ospedalizzazioni. Le misure generali comprendono i tentativi di identificare e trattare i fattori o le patologie scatenanti. I fattori scatenanti comuni comprendono disordini alimentari (p. es sodio), la mancata compliance alla terapia farmacologica e l'inadeguato controllo della pressione arteriosa. Le altre misure comprendono la cessazione del fumo e dell'alcool e il controllo dell'iperlipidemia e del diabete. La maggior parte dei pazienti deve essere incoraggiata a praticare regolarmente un'attività fisica moderna, in modo da mantenere una forma fisica sufficiente.

La scarsa capacità funzionale è infatti importante predittore di prognosi negativa sia nel

soggetto sano che nel cardiopatico (57). In particolare, nel paziente con scompenso cardiaco, il miglioramento della capacità fisica comporta un aumento della sopravvivenza e una riduzione della morbilità e del numero dei ricoveri ospedalieri.

La riduzione della capacità funzionale nel paziente anziano con scompenso cardiaco è dovuta principalmente a modificazioni strutturali della muscolatura scheletrica e ad una ridotta capacità di vasodilatazione dei vasi perimuscolari. Il training fisico (58) è in grado di indurre una regressione di tali alterazioni, oltre ad avere un dimostrato effetto favorevole sulla funzione diastolica del ventricolo sinistro e sulle alterazioni ventilatorie. I dati sull'effetto del training fisico nel paziente anziano con scompenso cardiaco sono limitati, ma consentono di affermare che 20 minuti di attività fisica continuativa al 40% della capacità massima di sforzo per almeno 3 volte alla settimana producono effetto favorevoli.

L'attività fisica nel paziente anziano con scompenso cardiaco è sicura, va incoraggiata e induce significativi miglioramenti della qualità di vita e della sopravvivenza (59).

La terapia medica dello scompenso cardiaco negli anziani è generalmente simile a quella dei pazienti più giovani, ma sono essenziali basse dosi iniziali di farmaco ed un lenta ed attenta titolazione della dose, al fine di evitare l'iperazotemia, lo squilibrio elettrolitico e l'ipotensione.

Trattamento dello scompenso diastolico

Una strategia terapeutica (47) ottimale per lo scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata non è ancora ben chiara, in quanto i pazienti con segni e sintomi di scompenso cardiaco e normale funzione sistolica sono stati esclusi dalla maggior parte dei trials clinici relativi al trattamento dello scompenso cardiaco e non esistono ancora studi su larga scala, randomizzati a doppio cieco, riguardanti tale condizione: le indicazioni terapeutiche attuali si basano quindi su studi di limitate dimensioni e sulla conoscenza, peraltro limitata, della fisiopatologia dello scompenso cardiaco diastolico. Un obiettivo primario della terapia è il controllo dei sintomi (1) che si attua innanzitutto attraverso una riduzione della ritenzione idrica e, quindi, della congestione polmonare: a tale scopo sono risultati utili i diuretici, i nitroderivanti e gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitori, antagonisti AT1, antagonisti dell'aldosterone) che, attenuando l'attivazione

neuro umorale tipica dello scompenso cardiaco, determinano anche una riduzione del contenuto di sodio e del volume circolante. La tachicardia risulta particolarmente mal tollerata nei pazienti con scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata in quanto essa riduce la durata della fase di rilasciamento e può causare, attraverso un incremento del consumo di ossigeno ed una ridotta perfusione coronarica, una ulteriore compressione del rilasciamento dello stesso, inoltre, poiché il rilasciamento ventricolare è già di base compromesso, non riesce a farsi più rapido di fronte ad un aumento della frequenza cardiaca, come invece avviene in assenza di disfunzione diastolica. I farmaci più frequentemente impiegati sono i B-bloccanti ed i Ca-antagonisti, quali verapamil o diltiazem, con l'obiettivo, pur sempre da individualizzare, di raggiungere una frequenza di circa 60-70 b/min (49).

Trattamento dello scompenso sistolico

Nei pazienti con scompenso cardiaco sistolico (1) senza edemi significativi e con sintomi solo lievi, la terapia iniziale abituale consiste in un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) che in alcuni casi può essere il solo farmaco richiesto. Se sono presenti sovraccarico di volume ed edema, la terapia va iniziata con un diuretico, la dose è aggiustata a quella più bassa in grado di mantenere l'euvolemia. Quando si sviluppano sintomi più gravi o fibrillazione atriale, viene aggiunta la digossina, con dosaggio proporzionato al livello medio/basso di digossina.

Con alcune eccezioni, si può quindi dire che i farmaci usati per lo scompenso cardiaco con ridotta funzione sistolica e quelli usati per lo scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata sono in molti casi gli stessi (47-49) da tenere presente che, essendo diverse le indicazioni terapeutiche ed il meccanismo fisiopatologico che i farmaci vanno ad alterare, anche la loro posologia può cambiare in modo significativo.

Nello scompenso cardiaco sistolico, i B-bloccanti, utilizzati per prevenire il rimodellamento del ventricolo sinistro e per modulare l'attivazione neuro umorale, devono essere somministrati con estrema cautela, incrementando il dosaggio in modo graduale, nei pazienti con scompenso cardiaco diastolico, dove le indicazioni principali

sono il controllo della tachicardia ed una più efficace risposta emodinamica allo sforzo, tale cautela può essere anche minore.

Un discorso invece sostanzialmente inverso si può fare per i diuretici, che nello scompenso cardiaco diastolico sono solitamente necessari in dosaggi più bassi, anche per una spiccata propensione di tali pazienti allo sviluppo di ipertensione.

Non è comunque chiaro, allo stato attuale, se il trattamento con B-bloccanti ed i Ca-antagonisti sia in grado, oltre che di ottenere un controllo dei sintomi, di determinare un effettivo miglioramento della funzione diastolica e del rilasciamento del ventricolo sinistro.

Accanto al controllo dei sintomi, risulta fondamentale il trattamento della patologia che ha determinato lo sviluppo dello scompenso cardiaco diastolico stesso, fra cui, essenziale, un controllo pressorio soddisfacente ed il trattamento medico o chirurgico della cardiopatia ischemica o valvolare sottostante (1)

CASI CLINICI DI SCOMPENSO CARDIACO A CONFRONTO

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica e non una malattia, rappresenta la via finale comune di molte malattie cardiache, responsabile di oltre il 20% delle ospedalizzazioni di persone > 65 anni.

Nonostante i progressi della terapia, la prognosi è tuttora peggiore di molti tumori, con una mortalità annua di circa il 45%; in più la morte improvvisa è 6-9 volte maggiore nei pazienti con scompenso cardiaco.

I problemi dello scompenso cardiaco nell'anziano "reale" devono tener conto di due aspetti predominanti:

*La semeiotica e la valutazione della disabilità cardiovascolare

*La comorbidità e la politerapia

Ci si chiede:

"è possibile e razionale pensare a metodologie diagnostiche e terapeutiche differenziate per pazienti con una condizione clinica-funzionale diversa?"

Occorre, dunque, tenere a debito conto non solo la gravità clinica della condizione medica acuta (es.: classe NYHA per lo scompenso cardiaco), ma anche la gravità funzionale (motoria - cognitiva) del paziente per un approccio differente in base ai vari tipi di OUTCOME.

CASO CLINICO 1

- XY, uomo di 81 anni
- Pregressa rivascolarizzazione per malattia dei 2 vasi + plastica valvola mitralica per insufficienza di grado moderato
- Cardiopatia post-infartuale
- Ipertensione arteriosa stadio 2
- Diabete mellito tipo 2
- Esiti di resezione gastrica secondo Billroth II per malattia ulcero-peptica e successiva evidenza endoscopica di gastrite del moncone
- Anemia normocitica sideropenia di grado moderato secondaria
- Il paziente è stato ricoverato in Unità di Cura Sub Intensiva (SICU) per dispnea ingravescente ed ortopnea

ASSESSMENT Geriatrico	<i>Ingresso</i>	<i>Dimissioni</i>
Cognitività (MMSE)		25/30
Disturbo dell'umore (GDS)		11/15
Autosufficienza (BADL) (<i>Barthel Index</i>)	65/100	95/100
Autosufficienza (IADL) (<i>n. funzioni perse</i>)	1/5	1/5

Il paziente è stato definito **un intermedio**

- a) Stato funzionale: **non disabilità motoria né cognitiva,**
- b) Comorbilità: **diabete, gastroresezione**

E quindi con **aspettativa di vita (premorbo) di 6.7 anni.**

Si somministra trattamento sintomatico e salvavita, piuttosto aggressivo.

Alla dimissione il paziente recupera lo stato premorbo sia relativamente alla funzione cardiovascolare che motoria.

CASO CLINICO 2

- XYJ, donna di 88 anni
- Fibrillazione atriale permanente
- Decadimento cognitivo di grado moderato a verosimile genesi vascolare
- Iperensione arteriosa (grado 2, rischio aggiuntivo elevato)
- Anemia microcitica diseropenica di grado moderato
- Esiti di gastroraffia per ulcera gastrica
- Esiti di colecistectomia per colecistite acuta litiasica
- Pregressa artroprotesi d'anca bilaterale e di artroprotesi ginocchio destro
- Artrosi polistazionale

La paziente è stata ricoverata nella SICU per *dispnea ingravescente, ortopnea ed edemi declivi*

ASSESSMENT Geriatrico	Ingresso	Dimissioni
Cognitività (MMSE)		13/30
Disturbo dell'umore (GDS)		NV/15
Autosufficienza (BADL) (Barthel Index)	0/100	35/100
Autosufficienza (IADL) (n. funzioni perse)	7/8	7/8

La paziente è stata definita **disabile grave/demente**

- Stato funzionale*: disabilità motoria in esiti di arto protesi e si artrosi polistazionale + disabilità cognitiva;
- Comorbidità*: FA, anemia

E quindi con **aspettativa di vita (premorbo)** di *1.8 anni?*

Si somministra trattamento sintomatico e salvavita.

A fronte di un miglioramento dello stato funzionale cardiaco, lo stato funzionale motorio e cognitivo sono rimasti invariati (ripristino dello status premorbo).

CASO CLINICO 3

- XY, uomo di 67 anni
- Cardiomiopatia dilatativa a genesi ischemica, angina instabile associata a severa disfunzione sistolica (FE=24%) e diastolica del ventricolo sin.
- Insufficienza mitralica di grado moderato secondaria
- Ipertensione arteriosa (stadio 3)
- BPCO di grado moderato
- Dislipidemia
- Pregressa ulcera gastrica HP

Il paziente è stato ricoverato nella SICU per dispnea *ingravescente* seguita da *perdita di coscienza*

ASSESSMENT Geriatrico	Ingresso	Dimissioni
Cognitività (MMSE)		28/30
Disturbo dell'umore (GDS)		0/15
Autosufficienza (BADL) (Barthel Index)	0/100	90/100
Autosufficienza (IADL) (n. funzioni perse)	0/5	0/5

Il paziente è stato definito robusto

- a) *Stato funzionale*: integrità motoria e cognitiva, ma
- b) *Comorbidità*: malattia cardiovascolare severa con cardiomiopatia dilatativa ischemica e pregressa rivascolarizzazione miocardica BPCO

E quindi con **aspettativa di vita (premorbossa) di 18 anni**.

Si somministra trattamento sintomatico e salvavita.

Il paziente dimostra una aspettativa di vita maggiore considerando lo stato funzionale ma minore per la grave malattia cardiaca.

CONCLUSIONI

Questi casi clinici si propongono di sottolineare l'importanza di un approccio metodologico basato su un percorso diagnostico-terapeutico differente a seconda dello stato funzionale del paziente.

Nel processo decisionale sembra contare di più lo stato funzionale premorbossa (in particolare la integrità motoria e cognitiva) che il carico di comorbidità o la gravità della malattia acuta (es.: classe NYHA);

la prognosi della malattia acuta sembra diversa a seconda del soggetto.

Contano di più la "testa" e le "gambe" degli altri organi (cuore, polmoni, sangue, rene, etc.)?

"se non fosse per la grande variabilità tra gli individui, la Medicina sarebbe una Scienza, non un Arte".

Sir William Osler, 1882.

The Principles and Practice of Medicine

Emergenti ipotesi Fisiopatologiche dello Scompenso Cardiaco

Ruolo dei fattori di crescita e delle citochine infiammatorie

La sindrome dello scompenso cardiaco è stata interpretata secondo varie ipotesi fisiopatologiche.

Considerata inizialmente un puro disordine emodinamico e successivamente il risultato di

uno squilibrio del sistema neuromorale, è stata più recentemente associata ad una "ipotesi infiammatoria"(60-61), dopo numerose evidenze, sia cliniche che sperimentali, vi hanno riportato il coinvolgimento di citochine proinfiammatorie.

Le citochine sono costituite da proteine non strutturali, con peso molecolare estremamente variabile, da 8 a 40.000 Dalton.

Originariamente, esse erano state battezzate con il nome di linfocine e nonochine in virtù della loro presunta origine cellulare.

Divenne tuttavia rapidamente chiaro che il termine citochine descriveva meglio tale famiglia di molecole, in quanto ogni cellula nucleata è in grado di sintetizzarle e di rispondere ad esse (62).

Le citochine "attivate dallo stress" possiedono la capacità di produrre uno scompenso cardiaco, quando espresse a concentrazioni sufficientemente elevate (63-64). Queste molecole sono effettivamente in grado di svolgere un ruolo fondamentale nella mediazione della progressione di malattia della insufficienza cardiaca.

L'effetto a breve termine di queste citochine pro-infiammatorie è la up-regulation di una varietà di risposte citoprotettive a livello cardiaco; se tali molecole fossero assenti dopo un infarto miocardico, le dimensioni infartuali finali sarebbero molto maggiori. D'altra parte, se la risposta persiste e il sistema non la disattiva, tali molecole possono provocare un danno persino maggiore (65).

L'infiammazione a lungo termine è particolarmente problematica.

Tre tipi di osservazioni hanno identificato un legame tra flogosi e disfunzione miocardica. Come prima cosa, le infezioni acute e le patologie infiammatorie possono precipitare un quadro di insufficienza cardiaca transitoria. Inoltre, i mediatori proinfiammatori di tipo indogeno e di tipo microbico, come le endotossine batteriche IL-1 e TNF- α deprimono direttamente la contrattilità miocardica. Infine, elevate concentrazioni circolanti di tali molecole sono riscontrabili in pazienti affetti da insufficienza cardiaca per qualsiasi causa, correlando con un grado di disfunzione miocardica più severo.

E' interessante osservare come il maggior incremento dei livelli dei mediatori flogistici si verifichi alla transizione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco dalla classe NYHA II alla classe NYHA III; più i pazienti divengono sintomatici, più aumenta il livello dei mediatori della infiammazione.

TNF- α

Tra le citochine più enigmatiche, che maggiormente hanno attirato l'interesse della ricerca di base negli ultimi anni, vi è il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α .

La prima descrizione della molecola risale al 1975, ad opera di Carswell (61), il quale descrisse le proprietà di una sostanza a struttura sconosciuta in grado di essere indotta dalla endotossina e di causare necrosi delle cellule tumorali.

Una decade più tardi, altri Autori descrissero l'isolamento di una proteina indotta dalla endotossina, e la chiamarono cachetina, in quanto ritenuta responsabile della cachessia.

La clonazione dei geni codificanti per la cachetina ed il TNF- α ha confermato l'identità della molecola (66-67).

Il TNF- α è apparso nella letteratura cardiologica per la prima volta circa 10 anni fa, quando Levine (68) ne ipotizzò un ruolo nella genesi della cosiddetta cachessia cardiaca.

Quest'ultima è una condizione comune a molte malattie terminali, tra cui quelle neoplastiche o infiammatorie croniche, caratterizzata da un prevalere delle fasi cataboliche su quelle anaboliche, con conseguente depauperamento delle riserve lipidiche e proteiche dell'organismo.

Per la prima volta in letteratura, venne riportata una maggiore prevalenza di incremento dell'attività del TNF- α nei pazienti affetti da scompenso cardiaco rispetto ai soggetti di controllo.

Gli autori conclusero che l'elevazione dell'attività del TNF- α nei pazienti affetti da scompenso cardiaco era associata alla presenza di cachessia, e che tale elevazione correlava con le fasi più avanzate della malattia, caratterizzate da una maggiore attività reninica plasmatica e da una maggiore prevalenza di iponatriemia.

Vi è oggi una crescente consapevolezza che il TNF- α possa in realtà esercitare un ruolo ben più ampio nella fisiopatologia della sindrome "scompenso cardiaco", rispetto al semplice determinismo della cachessia cardiaca.

Il TNF- α è infatti elevato in pazienti senza evidenza di sindrome cachettica; correla scarsamente con le variabili emodinamiche sistemiche e distrettuali cardiache ed è strettamente associato alla classe funzionale di appartenenza.

Tuttavia, una lunga serie di evidenze presenti in letteratura negli ultimi anni, depongono fortemente per la possibilità che il TNF- α possa costituire un possibile meccanismo di automantenimento di danno cardiaco e di progressione della malattia cardiaca.

Le prove di un coinvolgimento del TNF- α nella patogenesi dello scompenso cardiaco,

derivano sia da esperimenti su topi transgenici, che hanno dimostrato come l'iperespressione di TNF- α determini un fenotipo del tutto sovrapponibile a quello dello scompenso cardiaco, sia da studi su pazienti con insufficienza cardiaca che hanno livelli elevati di TNF- α nelle biopsie e nel plasma.

La prima dimostrazione che il sistema del TNF- α possa costituire un parametro prognosticamente rilevante nei pazienti con scompenso cardiaco di grado avanzato, è comparsa nel 1995 (69).

Tale studio si era concentrato su un gruppo di pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II e IV. In esso si dimostra, per la prima volta, la superiorità del dosaggio dei recettori solubili circolanti del TNF- α rispetto alla determinazione del TNF- α stesso.

Il TNF- α , infatti è una molecola complessa e svolge la sua azione attraverso due recettori: il recettore di tipo I e il recettore di tipo II. Queste molecole, dopo attivazione col ligando, subiscono un clivaggio del dominio extracellulare, e si trasformano in molecole.

Questi recettori agiscono da meccanismo di deposito circolante di TNF- α , in quanto sono in grado di neutralizzare un eccessivo incremento, ma sono anche in grado di liberarlo progressivamente a lungo termine (69).

Quando i livelli di TNF- α sono stati correlati con i vari stadi della classificazione funzionale NYHA, si è visto che nella classe IV, cioè nei pazienti con scompenso conclamato, le concentrazioni plasmatiche di TNF- α e dei suoi recettori, in particolar modo di quello di tipo II, sono aumentate.

In un sottostudio del Vesnarinone trial (VEST), su una popolazione di 384 pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato (classe NYHA III-IV), solo i livelli del recettore II per il TNF- α , la frazione di eiezione e la classe NYHA sono risultati predittori indipendenti di mortalità (70).

Non sorprende quindi che, dal momento che le concentrazioni plasmatiche del recettore di tipo II del TNF- α sono correlate non solo con la gravità della insufficienza cardiaca ma anche con la prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca, i livelli elevati di questo recettore siano diventati un'indicazione importante nella valutazione dei pazienti da sottoporre a trapianto cardiaco.

Il TNF- α è in grado di agire sia sul cuore (promuovendo il rimodellamento del miocardio attraverso ipertrofia dei miociti, apoptosi e fibrosi), sia sull'endotelio (promuovendo l'apoptosi delle cellule endoteliali e lo stress ossidativo), e sia sui muscoli scheletrici

(attraverso l'apoptosi delle cellule muscolari ed una perturbazione dei processi metabolici e catabolici).

Vi sono ancora molte incertezze riguardo all'origine ed agli stimoli necessari per incrementare la sintesi delle citochine proinfiammatorie nel cuore scompensato.

Il fatto che la maggior parte delle citochine agisca in modo autocrino e paracrino suggerisce che la loro fonte principale possa essere il cuore stesso.

Ciò è stato confermato dalla recente osservazione della presenza di TNF- α nel cuore umano scompensato ma non in quello sano (71).

Lo stimolo preciso per l'aumento di sintesi di TNF- α deve ancora essere chiarito, ma si ritiene che possa essere indipendente dalle cause dello scompenso cardiaco (72).

Una ipotesi prevede che lo stress emodinamico sia il fattore principale in grado di regolare la produzione di TNF- α . Infatti è stato dimostrato che applicando un carico alle fibre cardiache si ha un aumento della produzione di TNF- α , mentre se si diminuisce il carico (per esempio applicando una pompa o cuore artificiale) i livelli di TNF- α diminuiscono di conseguenza. Inoltre è stato documentato che, in condizioni di stress emodinamico, il TNF- α viene prodotto proprio a livello del tessuto miocardio, in particolare dai miociti cardiaci e dai macrofagi presenti in loco (73).

Altri Autori suggeriscono che l'aumento della prostaglandina E2, che si osserva in condizioni di scompenso, possa stimolare la produzione di TNF- α (74); altri ancora che sia indotto dalla attivazione macrofagica determinata dalla ipossia locale (75).

Più recentemente è stata avanzata un'altra ipotesi patogenetica: nello scompenso cardiaco congestizio si verifica una alterazione della funzione di barriera dell'intestino a causa dell'edema interstiziale causato dall'aumento della pressione nei vasi splancnici (76-77).

Per cui batteri e tossine, che vengono patologicamente assorbiti dai vasi della parete intestinale, sembrano in grado di stimolare le cellule immunitarie, attivando i recettori CD14 de monociti, con conseguente aumento della produzione di TNF- α .

IL6

Molte sono le evidenze presenti in letteratura che sottolineano il ruolo dei mediatori dell'infiammazione come predittori indipendenti di eventi cardiovascolari, quali la cardiopatia ischemica, lo stroke e lo scompenso cardiaco.

Gli autori, hanno sottolineato che la contemporanea presenza di elevati livelli plasmatici

di TNF- α , IL-6 e PCR, espone ad un rischio maggiore di eventi cardiovascolari. Tuttavia, tra questi mediatori chimici, l'IL-6 sembra possedere un valore più forte e consistente come fattore di rischio cardiovascolare (78-79). Anche per i livelli plasmatici di IL6, così come già esposto per il TNF- α , esiste una correlazione diretta tra le sue concentrazioni plasmatiche, la classe funzionale NYHA e, in particolare, in alcuni studi, il grado di compromissione emodinamica (80-81). Alcuni studi sottolineano anche il valore prognostico dell'IL-6 nello scompenso cardiaco. E' stato infatti dimostrato che l'IL-6 è in grado di indurre l'espressione del fattore tissutale, con conseguente attivazione della via estrinseca del processo emocoagulativo. Si instaura così uno stato pro-trombotico, che può contribuire allo sviluppo di complicanze, come ad esempio lo stroke, con conseguente aggravamento della prognosi (82).

TNF- α e IL6

Una relazione di causa-effetto tra citochine proinfiammatorie e scompenso cardiaco non è ancora posta in modo definitivo, tuttavia numerosi Autori ritengono che TNF- α e IL-6 contribuiscano in modo diretto ai sintomi clinici dello scompenso cardiaco ed alla sua progressione (83).

A sostegno di tale posizione, in alcuni studi clinici questi mediatori sono stati associati allo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra (84), edema polmonare (84), cardiomiopatia (85), riduzione del flusso ematico periferico (86), ridotta dilatazione dei vasi periferici in risposta all'aumento del flusso sanguigno e aumento del catabolismo delle proteine nel muscolo scheletrico (87), che globalmente cooperano all'instaurarsi di intolleranza allo sforzo, il sintomo principale del paziente scompensato.

Ancora più suggestivi di un effetto diretto di questi mediatori sulla progressione dello scompenso cardiaco sono gli studi sperimentali, da cui emerge come TNF- α e IL-6 siano in grado di agire sia a livello delle cellule endoteliali (88-89), sia dei fibroblasti (90), che dei miociti.

I principali fenomeni associati al rimodellamento miocardico, quali l'ipertrofia del miocita (91), l'apoptosi dei miociti e delle cellule endoteliali (92), il disaccoppiamento dei recettori dall'adenilato ciclasi (93), e la riduzione delle proteine regolatorie del calcio intracellulare (94), possono essere tutti causati dall'effetto di queste citochine sul cuore

(95).

Queste molecole inoltre hanno effetti negativi diretti sulla concentrazione della nitrossido-sintetasi costitutiva delle cellule endoteliali, mentre stimolano la nitrossido-sintetasi inducibile (96) e ne alterano l'espressione bilanciata nel miocardio e nell'endotelio cardiaco. L'alterata produzione di nitrossido a livello cardiaco può poi causare una riduzione della contrattilità e indurre apoptosi cellulare.

Infine, vi è più di un punto di contatto tra ipotesi citochinica, stress ossidativo e scompenso cardiaco. I metaboliti ossidanti infatti, qualora inadeguatamente antagonizzati dagli antiossidanti, inducono disfunzione ed attivazione endoteliale (97), mediano lo stunning miocardico, inducono l'espressione di protocongeni (98) e contribuiscono all'apoptosi (99). Citochine come TNF- α e IL-6 depletano le riserve intracellulari di antiossidanti, e stimolano la produzione cellulare di radicali dell'ossigeno (100) determinano modificazione dell'espressione genica e infiammazione (102).

PCR

Oltre ai fattori infiammatori sopra descritti, un'altra molecola potrebbe partecipare direttamente alla risposta infiammatoria che si verifica nello scompenso cardiaco: la proteina C reattiva (PCR)

Questa proteina di fase acuta viene sintetizzata nel fegato in risposta al danno tissutale, all'infezione o all'infiammazione (103).

Quando lo stimolo cessa, ad esempio con una terapia antimicrobica efficace, la concentrazione precipita rapidamente (104).

In ambito cardiologico, questo marcatore di flogosi è stato correlato a differenti condizioni cliniche, assumendo significato diagnostico che prognostico. Il dosaggio della PCR è correlato con l'estensione del danno da infarto miocardico (105-106), ed è stato dimostrato che pazienti con cardiopatia postinfarto con segni di scompenso cardiaco, in assenza di infezione sistemica e malattia infiammatoria, hanno delle concentrazioni sieriche di PCR elevate (107-108). Più recentemente è stata proposta come marker di una trombolisi efficace e della riperfusione precoce nell'infarto cardiaco (109), ed il suo dosaggio in pazienti con angina instabile è risultato predittivo dell'incidenza di eventi

cardiaci (110).

Studi epidemiologici prospettici su soggetti inizialmente asintomatici hanno dimostrato una associazione tra livelli elevati di proteina C-reattiva e rischio di eventi coronarici, ictus, e malattia vascolare periferica, indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio (111). E' quindi ampiamente dimostrato che la PCR esercita un ruolo importante si anello sviluppo che nella progressione dello scompenso cardiaco (112).

VEGF

Il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) risulta coinvolto nella patogenesi delle patologie cardiovascolari.

Infatti il VEGF è in grado di regolare la proliferazione, la migrazione, la differenziazione cellulare e il meccanismo apoptotico. In particolare il VEGF, esercita un'azione promotiva sulle cellule endoteliali, concorrendo alla riparazione del tessuto miocardio, dopo che su di esso si è verificata una lesione di tipo ischemico (113).

In modelli animali, è stata dimostrata la sua azione pro-angiogenetica, con conseguente miglioramento della perfusione tissutale. Sempre in modelli animali è stato dimostrato che l'infusione diretta di VEGF migliora la frazione di eiezione (FE) dopo infarto miocardico acuto.

Anche nell'uomo è stato documentato che un aumentata concentrazione di VEGF contribuisce a migliorare la frazione di eiezione dopo infarto miocardico acuto.

I risultati di altri studi sperimentali condotti su modelli animali (113), hanno dimostrato che lo stato di insulino-resistenza si accompagna ad una minore espressione del fattore di crescita VEGF a livello miocardico.

La potenzialità dell'insulina di indurre una aumentata espressione del fattore di crescita VEGF nel miocardio, potrebbe venire meno quando questo è esposto a stati metabolicamente alterati, come ad esempio in corso di insulino resistenza, che è spesso presente nel paziente diabetico scompensato, ma che si verifica anche in assenza di diabete clinicamente evidente.

Ciò può offrire una spiegazione molecolare all'aumentata mortalità cardiovascolare nei pazienti con insulino resistenza, associata o meno a diabete mellito (113).

Anche nello scompenso cardiaco si è dimostrata una significativa riduzione dei livelli sierici di VEGF. La concentrazione di VEGF non è comunque correlata con la severità dello

scompenso cardiaco (classe NYHA) e il meccanismo attraverso il quale si verifica tale riduzione è ancora sconosciuto. Potrebbe essere dovuto ad una ridotta produzione e/o ad un'aumentata clearance (114-118).

IGF-1

A differenza del GH, che agisce sia sul muscolo cardiaco che scheletrico, l'IGF-1 presenta un'azione selettiva sul tessuto miocardico (119-120).

In particolare, in studi sperimentali sui ratti (121-123) si è visto che:

- Promuove lo sviluppo delle miofibrille dei cardiomiociti di ratti adulti in coltura.
- Promuove la contrattilità dei cardiomiociti dei ratti neonati in coltura.
- Possiede un effetto inotropo positivo sul cuore di ratto.
- Migliora la funzione miocardica in ratti adulti sani e in ratti adulti dopo infarto miocardico.

Nell'uomo (124-125):

- Abbassa l'insulinemia, incrementa l'insulino sensibilità.
- Migliora il profilo lipidico.
- Possiede effetti vasodilatanti sia sui vasi arteriosi che venosi.
- Marc Y et al, hanno recentemente dimostrato che l'IGF aumenta la gettata cardiaca e la frazione di eiezione, non solo in soggetti sani ma anche in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico. La riduzione delle resistenze vascolari periferiche suggerisce che la migliore portata cardiaca sia dovuta alla vasodilatazione e alla riduzione del post-carico.
- Possiede un effetto antiapoptotico, con effetto anabolico e promuovente la crescita di cellule miocardiche.

Per questi motivi, tra le nuove strategie terapeutiche per lo scompenso cardiaco, un nuovo approccio potrebbe essere rappresentato dall'utilizzo del IGF 1 ricombinante (126). L'IGF 1 possiede effetti cardiovascolari sia in acuto che a lungo termine e la somministrazione di IGF 1, in pazienti con insufficienza miocardica, comporta una riduzione del post-carico e un effetto inotropo positivo.

In studi sperimentali, condotti sia su modelli animali che sull'uomo, si è dimostrato che nello scompenso cardiaco cronico si verifica una riduzione dell'espressione dell'IGF 1 a livello del muscolo scheletrico. Questa riduzione localizzata dell'IGF 1 contrasta con la normalità dei livelli sierici. Quindi si verifica da una parte un aumento di citochine proinfiammatorie (127), che possiedono azioni cataboliche, e dall'altra un'alterazione dei livelli locali di IGF 1: tali alterazioni potrebbero contribuire allo stato catabolico, che a sua volta potrebbe determinare atrofia del muscolo scheletrico e cachessia cardiaca.

Ruolo dei parametri metabolici

Insulino resistenza

Che esista un rapporto stretto tra scompenso cardiaco e diabete mellito è noto da anni. Il diabete ha infatti una elevata prevalenza tra i pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Non sembra esserci un rapporto tra gravità dello scompenso cardiaco (valutata secondo la funzionale NYHA e la frazione di eiezione) e percentuale dei diabetici.

In un recente studio (128) si è visto che non solo il diabete mellito, ma anche l'iperglicemia associata ad insulino-resistenza nei non diabetici, sono frequenti nei pazienti con scompenso; si è osservato che entrambe le patologie sono associate ad una maggiore gravità dei sintomi dello scompenso cardiaco e ad una peggiore capacità funzionale, con una distanza percorsa al *6 min walk test* significativamente più bassa rispetto ai pazienti non diabetici.

E' stato successivamente dimostrato che anche nei pazienti non diabetici valori più elevati suggerendo che anche modeste alterazioni del metabolismo glucidico sono in grado di influenzare significativamente la prognosi cardiovascolare (129).

Da questi dati però non è del tutto chiaro se sia il diabete a causare lo scompenso o viceversa.

Diabete ed insufficienza cardiaca rappresentano le due maggiori pandemie del mondo occidentale. E' interessante osservare che nella popolazione generale la stretta relazione tra alterato metabolismo glucidico e scompenso cardiaco dipende dall'entità dell'intolleranza glucidica presente e, quindi, in sostanza dall'insulino-resistenza.

L'effettiva incidenza dell'insufficienza cardiaca tra i diabetici, tuttavia, non è nota. Questo

dato rimane di difficile stima nella popolazione generale poiché i dati disponibili spesso fanno riferimento alle popolazioni selezionate nei grandi trials. In questi studi l'ingresso dei malati è stato condizionato dall'età, dalla presenza di disfunzione renale, dall'entità e dal tipo della compromissione ventricolare, penalizzando tra l'altro, la rappresentatività nei confronti del sesso femminile.

Gli studi osservazionali sin qui condotti sono di portata limitata e per lo più circoscritti alla popolazione ospedalizzata che rappresenta un campione di particolare gravità. Non bisogna inoltre trascurare che lo scompenso cardiaco costituisce già di per sé un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo del diabete clinico, mentre la presenza di squilibrio glicemico e, a sua volta, un fattore indipendente di evoluzione dell'insufficienza cardiaca. Il quadro è complicato dalla crescente incidenza di obesità e sindrome metabolica che, nel mondo occidentale, coinvolgono strati di popolazione sempre più giovane: entrambi sono riconosciuti come cause predisponenti al diabete ed allo scompenso cardiaco.

Volendo stimare l'incidenza di diabete nella popolazione con insufficienza cardiaca, tuttavia, una valutazione che si attesta tra il 30 e il 40% dei pazienti affetti da scompenso manifesto appare vicina alla realtà.

Il dato è di particolare gravità se si considera che dopo l'ospedalizzazione per scompenso la mortalità ad un anno è molte volte maggiore che nei pazienti non diabetici ed a ciò va aggiunto che, nonostante sia nota da decenni la frequenza dell'infausta associazione tra diabete e scompenso, le conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche in merito rimangono limitate.

Questa limitazione dipende principalmente dalla multi-fattorialità della sindrome da scompenso nel diabetico che deriva essenzialmente dai quattro elementi coinvolti nella patogenesi: la cardiomiopatia diabetica, la malattia coronarica, l'ipertensione arteriosa e il danno nefrovascolare.

La triade cardio-lesiva

La coesistenza di cardiomiopatia diabetica, d'ischemia miocardica e d'ipertensione arteriosa sembra contribuire all'evoluzione dell'insufficienza cardiaca in modo indipendente ed in modo correlato alle tre cause.

Gli effetti indotti a livello biochimico, anatomico e funzionale possono predominare singolarmente, ma consensualmente portano alla disfunzione della pompa cardiaca ed

alla sua progressione nel tempo. Questo è collegato all'aumento dell'incidenza di scompenso tra i pazienti diabetici in rapporto alla maggiore presenza di altre comorbidità.

La cardiomiopatia diabetica

E' noto che l'iperglicemia di per sè, determina una serie di modificazioni strutturali del cuore, principalmente legata alla maggior quota di fibrosi miocardica che è precocemente presente nei soggetti diabetici.

La conseguenza di questa alterazione è la comparsa di disfunzione diastolica che appare come prima caratteristica funzionale della miocardiopatia del diabetico.

In seguito le stesse alterazioni biochimiche e strutturali indotte dall'iperglicemia nel muscolo cardiaco alterano le proprietà elettriche e contrattili dei miociti portando all'insorgenza di disturbi di conduzione ed ad aritmie ipercinetiche che possono spiegare la maggiore frequenza di morte improvvisa., nonché alla disfunzione sistolica con caduta della frazione d'eiezione. L'estensione della fibrosi miocardica che può coinvolgere i muscoli papillari determinando severa insufficienza mitralica e sfericizzazione della cavità ventricolare, si correla con la prognosi più severa dello scompenso tra i diabetici.

La fibrosi inoltre appare associata ad una più rapida insorgenza dei sintomi da insufficienza cardiaca specificamente per la dispnea, comportando un più rapido deterioramento della qualità di vita.

Le ragioni della cardiomiopatia vanno probabilmente ricercate nell'accumulo nel miocardio di prodotti terminali della glicosilazione, ma nei diabetici di tipo II anche nell'aumento marcato dell'ipertrofia. Nello studio Framingham le donne diabetiche presentavano una massa miocardica del 10% maggiore rispetto ai soggetti normali di pari età, inoltre è presente in più del 10% dei diabetici normotesi. Al contrario della fibrosi, l'ipertrofia miocitica non sembra correlarsi all'iperglicemia, ma al quadro di resistenza insulinica ed alla iperinsulinemia conseguente. L'insulina ha infatti un'azione anabolica spiccata che porta alla risposta d'ipertrofia della miocellula e questo spiega le frequente propensione al diabete ed alla insufficienza cardiaca dei soggetti obesi insulino-resistenti. Questa propensione si ritrova nei soggetti con elevato indice di massa corporea che associano all'alterazione metabolica ed al quadro ipertensivo, un grado più marcato di produzione di mediatori dell'infiammazione principalmente generato del tessuto

adiposo. Molecole quali il TNF alfa, l'IL6, il fibrinogeno la proteina C reattiva, sono a loro volta coinvolte nella genesi del danno microvascolare multiorgano di cui la microalbuminuria è l'indicatore più diretto e facilmente riconoscibile.

La microalbuminuria quindi, può costituire la spia per la determinazione del danno vascolare endoteliale a livello renale, è più in generale di malattia vascolare presente anche a livello cardiaco e, quindi nel muscolo cardiaco stesso. Ciò si esprime anche con la maggior perdita di miociti sofferta dal cuore diabetico sia per apoptosi che per necrosi di diversa origine, sempre associata a maggiore fibrosi rispetto al cuore di un soggetto non diabetico. Tutto questo determina un milieu nel tessuto miocardico assai più fragile e vulnerabile a noxae patogene quali l'ischemia, il sovraccarico di pressione e di volume e gli stessi mediatori della flogosi.

La diagnosi precoce della cardiomiopatia diabetica è possibile, oggi, con l'uso dell'ecocardiogramma associato a Doppler pulsato. Poiché la cardiomiopatia è una condizione inizialmente assintomatica, ma con evoluzione clinicamente invalidante oltre che sfavorevole, essa andrebbe indagata precocemente. L'esame ecocardiografico dovrebbe essere eseguito ogni anno anche nei soggetti asintomatici soprattutto se vi è evidenza di un controllo glicemico inadeguato come suggerito dai valori di Hb glicata.

La malattia coronarica

Tutti gli autopsici condotti per confronto in soggetti non diabetici e diabetici, hanno dimostrato una maggiore incidenza della malattia coronarica associata a caratteri di gravità e di estensione delle lesioni assai maggiori tra i soggetti diabetici di pari sesso ed età.

Nei soggetti diabetici gli stessi studi hanno evidenziato: maggiore estensione dei circoli collaterali coronarici, esiti cicatriziali più numerosi, maggiore frequenza di infarto miocardio in sede anteriore. La gravità e l'estensione delle lesioni coronariche non si correlano, invece, alla severità del diabete.

La malattia coronarica del diabetico presenta elementi intrinseci di gravità maggiore: infatti l'ostruzione di un vaso esita in un infarto di maggiore ampiezza ed a parità o per minore estensione della lesione necrotica, la disfunzione cardiaca residua è più grave. Questi aspetti danno ragione della maggiore mortalità dell'infarto miocardio e

dell'aumentata incidenza di scompenso cardiaco clinicamente manifesto tra i soggetti diabetici.

L'ipertensione arteriosa

La prevalenza dell'ipertensione tra i soggetti diabetici è approssimativamente di due volte maggiore rispetto alla popolazione non diabetica. Essa è prevalente nel sesso maschile prima della quinta decade mentre, successivamente, prevale in quello femminile.

L'ipertensione arteriosa può danneggiare ulteriormente il muscolo cardiaco alterando le proteine contrattili, inducendo la propria genesi di fibrosi e d'ipertrofia miocardica che sono componenti e strumentale dell'insufficienza cardiaca.

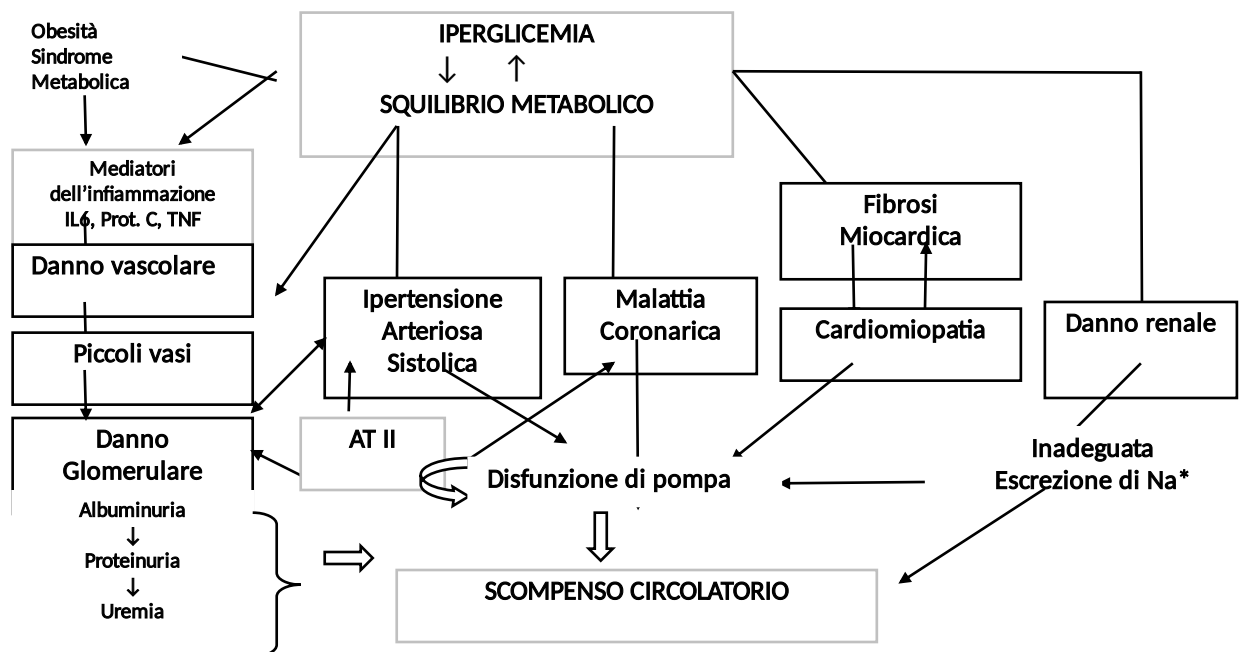
L'ipertensione riscontrabile nel paziente diabetico ha caratteristiche analogiche a quelle dell'anziano; si presenta, infatti, con una mancata elevazione delle resistenze vascolari, anche quando compare in giovane età. Probabilmente l'evoluzione di una aterosclerosi prematura nel diabetico iperteso contribuisce a premature variazioni senili a livello vascolare che si traducono nella prevalenza d'ipertensione di tipo sistolico. E' importante osservare che in presenza d'ipertensione tutte le complicanze sofferte nel diabete aumentano di incidenza e gravità. Nei soggetti portatori di diabete di tipo I, l'ipertensione tende ad apparire dopo l'insorgenza del danno renale nefrovascolare esplicitandone l'esistenza. Nei soggetti affetti da diabete di tipo II, invece, essa anticipa l'esordio della nefropatia proteinurica, ed è strettamente correlata all'insorgenza dell'albuminuria. Proprio l'albuminuria espressione della microangiopatia mesangiale è il primo passo verso la nefropatia proteinurica che divenne malattia uno dei meccanismi patogenetici più rilevanti della malattia diabetica. L'ipertensione arteriosa con l'instaurarsi ed il progredire del danno renale appare come fattore d'ingravescenza del danno stesso sino all'uremia (Figura).

Questo aspetto è generalmente poco considerato nella pratica clinica e porta ad una sottostima dei rischi connessi all'inadeguato trattamento dell'ipertensione nel malato diabetico.

Di fatto la presenza di una finestra temporale tra esordio del quadro ipertensivo ed esordio della nefropatia offre l'opportunità di un intervento clinico e terapeutico che può

conseguire il successo sia sul fronte cardiovascolare che su quello nefrologico. Inoltre il riscontro di albuminuria in un soggetto diabetico ed iperteso deve spingere ad una terapia particolarmente attenta alla verifica dell'efficacia sull'ipertensione e sulla funzione renale. Questa deve essere attentamente monitorata in quanto la progressione verso la proteinuria franca è l'indicatore certo della prossima necessità di terapia renale dialitica. D'altronde l'albuminuria è un indicatore assai precoce e sensibile di eventi cardiovascolari avversi sia nella popolazione diabetica che in quella non diabetica, e tra questi proprio lo scompenso è l'evento più frequentemente prospettato. Nel diabetico l'ipertensione si associa ad un incremento del sodio intra ed extravascolare che risulta aumentato già di circa il 10% anche nei soggetti diabetici normotesi. Ciò avviene poiché nei soggetti diabetici vi è una limitata capacità di eliminazione del sodio in eccesso, infatti essi non aumentano adeguatamente la sodiuria con l'immersione nell'acqua. Questo meccanismo di aumentata ritenzione non è stato chiaramente spiegato; si è postulata un'inadeguata produzione o sensibilità nei confronti di sostanze diuretiche come il fattore natriuretico, la dopamina, le prostaglandine ecc.. Si tratta probabilmente di un meccanismo multifattoriale a cui per altro non sono estranee, né marginali: l'insulino resistenza e l'iperglicemia.

Questo aspetto ha ovvie e rilevanti conseguenze sulla morbilità e mortalità dello scompenso cardiaco.



Il danno nefrovascolare

La presenza di alterazioni della permeabilità capillare renale che conducono alla perdita di albumina nella urine è una componente assai frequente e precoce della malattia vascolare diabetica. Essa costituisce un importante indicatore visibile del danno biologico indotto sul microcircolo dai mediatori della flogosi rilasciati dai tessuti metabolicamente e strutturalmente alterati dall'effetto tossico dell'iperglicemia e dell'eccesso d'insulina per l'insulino-resistenza.

La nefropatia diabetica si manifesta con il protrarsi della microalbuminuria e porta alla proteinuria franca che costituisce una delle complicanze più temibili nel soggetto diabetico ed è un fattore prognostico altamente sfavorevole sia singolarmente che in associazione alle altre patologie. Essa si sviluppa approssimativamente nel 30-40% dei soggetti diabetici e negli USA è la prima causa di dialisi.

Come già detto con la comparsa della nefropatia l'ipertensione si aggrava considerevolmente e, a sua volta, aggrava considerevolmente e, a sua volta, aggrava la nefropatia.

E' interessante notare che a pari grado d'ipertensione l'albuminuria appare assai più precocemente nei soggetti diabetici rispetto ai non diabetici confermando il ruolo essenziale dell'alterato metabolismo nella genesi della nefropatia.

Gli studi più recenti hanno confermato il ruolo cardinale dell'angiotensina II nel generare, mantenere ed aggravare, nel soggetto diabetico, la patologia renale oltre a quella cardiaca. Il tempestivo blocco dell'angiotensina II è in grado di fermare l'evoluzione della nefropatia verso la proteinuria franca e con essa la necessità di terapia dialitica. Ciò che è apparso di grande interesse, in questi studi, è che tra gli eventi avversi efficacemente contrastati, proprio lo scompenso cardiaco è risultato ridotto in modo indipendente dalla riduzione dei valori di pressione arteriosa.

Questo aspetto merita una speciale considerazione se si osservano i dati dello studio HOPE. In questo studio il Ramipril è stato somministrato ad una popolazione a rischio

cardiovascolare relativamente elevato in cui circa il 40% dei malati arruolati era diabetico, ma nessuno era portatore d'insufficienza cardiaca.

I risultati dello studio hanno dimostrato che la microalbuminuria si è ridotta tra i diabetici e, del pari, si è ridotta l'incidenza di nuovi casi di diabete e di scompenso cardiaco, mentre i valori medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica si sono modificati in modo non significativo. L'inibizione dell'angiotensina II sembra dunque indurre i propri benefici su cuore, rene e metabolismo in modo non strettamente dipendente dall'effetto ipotensivo. Questo risultato si è confermato con i dati provenienti da un altro studio condotto su larga scala in una popolazione selezionata solo sulla base della presenza di cardiopatia ischemica: lo studio EUROPA. In questo studio di Perindopril ha dimostrato uguale efficacia nella riduzione di nuovi casi di diabete e di scompenso rispetto alla popolazione di controllo.

Dal diabete mellito allo scompenso cardiaco

Nello studio di Framingham (130) era stato osservato che i pazienti con diabete mellito avevano una maggiore incidenza di scompenso cardiaco rispetto ai pazienti non diabetici. Si calcolò che tra i pazienti diabetici, di età compresa tra 45 e 74 anni, il rischio di sviluppare scompenso cardiaco era aumentato di circa 2 volte negli uomini e di circa 5 volte nelle donne. Si osservò anche soltanto i diabetici trattati con insulina avevano un aumento significativo dell'incidenza di scompenso cardiaco.

E' noto che i diabetici hanno una maggior prevalenza di ipertensione e coronaropatia, ma l'aumento rischio di scompenso cardiaco in tali pazienti non sembra derivare da queste patologie: infatti, anche escludendo i soggetti con coronaropatia o valvulopatia reumatica, dai dati dello studio di Framingham risultava che i pazienti diabetici avevano comunque una maggiore incidenza di scompenso cardiaco rispetto ai pazienti non diabetici, con un rischio aumentato di circa 4 volte negli uomini e di circa 5 volte nelle donne.

Questi risultati suggeriscono quindi che altri meccanismi possono essere coinvolti nel deterioramento delle funzione ventricolare sinistra nei pazienti diabetici.

Infatti, il diabete è in grado di determinare:

- Ipertrofia cellulare e necrosi dei miociti, con sostituzione fibrotica (8131), che possono essere più marcate in presenza di ipertensione;
- Microaneurismi capillari;

- Alterazioni della vasodilatazione endotelio-dipendente, con compromissione del flusso di sangue a livello miocardio, soprattutto in condizioni di elevate richieste metaboliche; l'iperglicemia acuta può infatti alterare la vasodilatazione endotelio-mediata anche in soggetti sani (132);
- Aumento del turnover degli acidi grassi liberi (133), con conseguente aumento della utilizzazione di ossigeno da parte del miocardio e accumulo intracellulare di prodotti intermedi. Questo può determinare dei disturbi di conduzione intracardiaca e aritmie, e interferire con le pompe ioniche: l'accumulo di Ca⁺⁺ intracellulare può essere responsabile della disfunzione contrattile, con disfunzione ventricolare inizialmente diastolica, successivamente anche sistolica, con il progredire delle alterazioni.

Probabilmente alcuni casi classificati come cardiomiopatia dilatativa idiomatica sono invece di origine diabetica. La cardiomiopatia diabetica è infatti indistinguibile a livello clinico-patologico da quella idiomatica, ma può migliorare con una terapia che assicuri un buon controllo dei valori glicemici, soprattutto se associata a trattamento della ipertensione e a un precoce riconoscimento e trattamento della ischemia miocardica. L'importanza di un attento controllo della glicemia è stato sottolineato anche nell'UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 35), dove si è visto che nei diabetici di tipo I il rischio di sviluppare scompenso cardiaco diminuisce del 16 % per ogni riduzione dell'1% dell'emoglobina glicata.

Dallo scompenso cardiaco al diabete mellito

Lo scompenso cardiaco è frequentemente associato a insulino-resistenza, che potrebbe dipendere dagli elevati livelli di catecolamine circolanti riscontrabili nei pazienti con scompenso cardiaco. Siccome l'insulino-resistenza rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di diabete non insulino-dipendente (135), è possibile che lo scompenso cardiaco possa essere esso stesso causa di una maggiore incidenza di diabete mellito.

Il rapporto tra elevati livelli ematici di catecolamine e insulino-resistenza può dipendere da diversi meccanismi:

- Le catecolamine sono in vivo dei potenti antagonisti della insulina

(136-137);

- Le catecolamine interferiscono sia con il processo di trasmissione del segnale insulinico sia con l'attività intrinseca dei trasporti di glucosio (138);
- La vasocostrizione dovuta alla operatività iperattività simpatica determinerebbe una riduzione del flusso sanguigno a livello dei muscoli scheletrici, che sono il principale sito di rimozione insulino-mediata del glucosio, e l'aumento della concentrazione di glucosio comporterebbe una iperinsulinemia compensatoria;
- Le catecolamine determinano un aumento della lipolisi e degli acidi grassi liberi circolanti, che vengono quindi captati in maggior quantità delle cellule; l'aumento conseguente della ossidazione lipidica a livello muscolare può inibire la captazione insulino-mediata del glucosio, mentre a livello epatico può stimolare la gluconeogenesi e aumentare le dismissione di glucosio; l'aumento della concentrazione di glucosio comporterebbe una iperinsulinemia compensatoria.

Conclusioni e prospettive future

L'insulino-resistenza che si riscontra nei pazienti con scompenso cardiaco potrebbe avere degli effetti deleteri anche direttamente sul cuore: si è ipotizzato che, a livello miocardico, la resistenza alla azione insulinica possa diminuire la disponibilità di glucosio come fonte di energia per le cellule muscolari cardiache, ma non è stata trovata ancora una relazione significativa fra frazione di eiezione ventricolare e misure della insulino-resistenza.

L'iperinsulinemia potrebbe essere dannosa nei pazienti con scompenso cardiaco anche perchè è stato dimostrato che l'insulina possiede un marcato effetto antinatriuretico (139).

Un trattamento farmacologico in grado di migliorare l'insulino-resistenza nei pazienti con scompenso potrebbe quindi non solo migliorare l'apporto di glucosio al cuore e ridurre l'iperinsulinemia, ma anche prevenire un peggioramento della funzione cardiaca, migliorando la prognosi dello scompenso cardiaco.

Nel soggetto diabetico l'insufficienza cardiaca si presenta come una condizione

conseguente alla multifattorialità del danno metabolico di cui è portatore. La disfunzione cardiaca è caratterizzata da una maggiore vulnerabilità del tessuto miocardico funzionalmente e strutturalmente compromesso dall'alterato metabolismo il che configura il quadro della miocardiopatia. Nei confronti di questa condizione patologica sottostante altre patologie non specifiche come l'ipertensione arteriosa e l'ischemia miocardica, presentano caratteri di maggiore aggressività giustificando la prognosi peggiore dei soggetti diabetici.

In questo contesto s'instaurano le conseguenze della malattia renale nel diabetico, caratterizzata dalla minore efficienza escrettrice del sodio e dalla progressiva riduzione della capacità di filtrazione del rene stesso che rendono precario l'equilibrio emodinamico in corso di disfunzione cardiaca e ne limitano l'efficacia del trattamento.

L'insieme spiega come la malattia diabetica costituisca una severa aggravante della patologia cardiovascolare in generale: per tale motivo il trattamento efficace e tempestivo dei fattori di rischio cardiovascolare appare come il presidio più efficace per contrastare diabete e scompenso cardiaco (170).

Ruolo delle molecole di adesione

VCAM, ICAM

Le molecole di adesione (140) sono glicoproteine di membrana, costituite da un gruppo glucidico extracellulare e da una zona transmembrana.

L'adesione dei leuciti all'endotelio, nei siti di flogosi, si estrinseca in un processo multifase coinvolgente una fase iniziale di legame instabile mediato dalle selectine (la cui espressione sull'endotelio è indotta dai mediatori della flogosi); segue l'attivazione delle β 2-integrine leucitarie, indotta da mediatori pro-infiammatori prodotti dall'endotelio o dai tessuti circostanti infiammati (la funzione delle β 2-integrine è quella di mediare, cioè, di "preparare e favorire" l'adesione stabile dei

leuciti all'endotelio).

Lo sviluppo di una adesione stabile richiede un legame tra LFA-1 (Leucocyte Function-associated Antigen), molecole di adesione leucocitarie, e ICAM s (inter-cellular adhesion molecules), molecole di adesione delle cellule immunocompetenti circolanti, e VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1), molecole di adesione dell'endotelio.

Le molecole LFA-1 e VLA sono espresse dai linfociti.- T-attivati quando, in un sito di infiammazione, nelle "piaghe" degli antigeni - HLA di classe II, viene loro presentato un antigene estraneo processato. La presentazione degli antigeni estranei ai linfociti - T- è operata da cellule, specifiche dei vari tessuti, denominate Antigen Presenting Cells (APCs) ed è subordinata ad una adesione specifica dei linfociti E alle APCs. Con questo "complesso" il linfocita-T riconosce il peptide antigenico estraneo nel contesto degli Antigeni-HLA di classe II esposti dalle APCs. Solo se c'è stato questo riconoscimento, il linfocita-T espone anche la molecola di adesione LFA-1 e si arriva alla adesione stabile. La funzione principale della $\alpha 4$ -integrina (detta anche VLA-4), presente sulle cellule immunocompetenti, consiste nel legarsi ad una proteina di superficie presente sulle cellule endoteliali, la VCAM-1. In pratica, il legame della $\alpha 4$ -integrina alla VCAM-1 fa 'aderire' le cellule immunocompetenti circolanti (linfociti e macrofagi) agli endotelii vasali.

Se in sede di flogosi non ci sono APCs tessutali che presentino l'antigene estraneo nel contesto degli Antigeni-HLa di classe II, endotelio vasale e cellule immunocompetenti circolanti non esprimono le molecole di adesione della fase finale: non si arriva ad una adesione stabile; non si ha infiltrazione linfomonocitaria; non si ha rottura della parete microvasale; non si ha travaso di globuli rossi, piastrine, complessi immuni circolanti.

L'adesione fra cellule si verifica quando un recettore della membrana plasmatica forma un legame con una molecola sita nella matrice extracellulare o sulla cellula confinante. Il recettore legante instaura poi una connessione con il citoscheletro della cellula. La reversibilità del processo, che può oscillare attraverso cicli di adesione e distacco, consente alle cellule di muoversi le une rispetto alle altre o nella matrice extracellulare. Il processo viene controllato dalla espressione e dalla funzione dei recettori e dal loro incontro con i rispettivi leganti. Quindi l'adesione cellulare

costituisce il tema più importante nei normali processi biologici e nei disordini patologici che coinvolgono le interazioni cellula-cellula e cellula-matrice. Ne sono esempio la fecondazione, l'embrionogenesi, la morfogenesi, la costruzione e la riparazione tessutali, l'emostasi e le risposte immunitaria e infiammatoria. Il processo di adesione cellulare permette alle cellule di essere indirizzate verso una particolare ubicazione all'interno dei tessuti o nell'organismo. Infatti, molte molecole che trasmettono i segnali sono posizionate in siti di adesione e la loro attivazione determina la produzione di messaggeri secondari. Questi comunicano con le vie di trasmissione i segnali cellulari che prendono parte alla regolazione dei processi di differenziazione, di proliferazione e di apoptosi.

Perciò l'adesione cellulare ha una duplice funzione, morfogenetica e di trasmissione dei segnali, che spiega il suo impatto nei processi biologici e patologici (140).

Dati recenti suggeriscono che la disfunzione endoteliale è caratterizzata da una alterata espressione di molecole di adesione, da un aumento nella produzione di citochine chemiotattiche e pro-infiammatorie, fattori di crescita, metalloproteasi, oltre che da una alterata proliferazione e/o morte cellulare. La disfunzione o senescenza delle cellule endoteliali accompagna quindi l'insorgenza e l'evoluzione di patologie cardiovascolari.

VCAM-1 (141-146) è una proteina espressa sulla superficie endoteliale già nelle fasi precoci del processo di aterosclerosi.

In questo studio (141), sono stati selezionati pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale e da vasculopatia periferica e sono stati confrontati con un gruppo omogeneo di pazienti affetti dalla sola ipertensione arteriosa essenziale e con un gruppo di controllo.

E' stata quindi misurata la concentrazione plasmatica di sVCAM-1, sE-selectine, sICAM-1 e di altri marcatori di disfunzione endoteliale (s-trombomodulina, inibitore dell'attivatore tissutale del plasminogeno tipo 1, fattore di Von Willebrand). Tutti questi marcatori sono stati correlati con la misura ecografia del massimo spessore intima-media (IMT max), valutata a livello della biforcazione carotidea, indicatore della aterosclerosi carotidea, secondo alcuni Autori, indicatore anche della aterosclerosi sistemica. I pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale e da vasculopatia periferica presentavano un indice IMT max maggiore rispetto ai pazienti con la sola ipertensione arteriosa essenziale. La forma solubile di VCAM era risultata il

parametro più fortemente correlato alla severità del processo aterosclerotico, come valutato dalla misura ecografia di IMT max. sVCAM potrebbe divenire quindi un indicatore di presenza e di gravità del processo aterosclerotico.

In letteratura viene descritto come le molecole di adesione, VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, e le citochine pro infiammatorie, siano responsabili, anche in presenza di cardiopatia ischemica, del reclutamento e del legame delle cellule infiammatorie all'endotelio vascolare (147).

In effetti l'accumulo di cellule mono-nucleari sull'endotelio vascolare è uno dei primi eventi del processo di formazione della lesione arterosclerotica.

In questo studio (147), i livelli sierici di VCAM-1, ICAM-1, E-selectina erano significativamente più elevati nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA), con angina instabile e con scompenso cardiaco rispetto ai controlli (soggetti sani senza fattori di rischio cardiovascolare). Inoltre, la concentrazione sierica delle molecole di adesione correlava con la concentrazione sierica dei parametri di infiammazione acuta e con i tradizionali fattori di rischio cardiovascolare ([p.es.](#) BMI, pressione arteriosa sistolica e diastolica e quadro lipidico). Quindi gli Autori propongono che la misura di VCAM-1 e ICAM-1, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco rispetto ai controlli (soggetti sani senza fattori di rischio cardiovascolare). Inoltre, la concentrazione sierica delle molecole di adesione correlava con la concentrazione sierica dei parametri di infiammazione acuta e con un indicatore aspecifico di un processo infiammatorio attivo sull'endotelio vascolare.

Parissis JT e i suoi collaboratori (148) hanno studiato il profilo dei livelli plasmatici di Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) e delle forme solubili delle molecole di adesione sICAM-1 e s-VCAM-1 in pazienti con infarto miocardico acuto (IMA).

Non esistono, infatti, studi in vivo di una correlazione esistente tra i livelli plasmatici di tali molecole e il grado di severità dell'infarto miocardico e della disfunzione ventricolare nel post-infarto.

I soggetti reclutati sono stati, quindi, suddivisi in un gruppo di pazienti con IMA non complicato (gruppo A) e in un gruppo che ha successivamente presentato le manifestazioni cliniche di un gruppo che ha successivamente presentato le manifestazioni cliniche di uno scompenso cardiaco (gruppo B). Un'importante incremento dei livelli plasmatici di GM-CSF, sICAM-1 e s-Vcam-1 sono stati osservati

solo nel gruppo B durante la prima settimana di ospedalizzazione. Dopo un mese di follow up, i pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra (LVEF \leq 35%) presentavano livelli plasmatici GM-CSF, sICAM-1 e s-Vcam-1 significativamente più elevati di quelli presentati dai pazienti con migliore frazione di eiezione (LVEF > 35%). E' stata quindi ritrovata una significativa elevazione del livello plasmatico di GM-CSF, sICAM-1 e s-Vcam-1 durante un IMA, con più elevati valori nei pazienti con IMA complicato da scompenso cardiaco e con disfunzione ventricolare sinistra nel post-infarto. Questi mediatori infiammatori monociti -correlati potrebbero quindi contribuire attivamente al processo fisiopatologico della cardiopatia ischemica e della disfunzione ventricolare successiva ad un danno ischemico.

Tousolis D e i suoi collaboratori (149-150), hanno valutato le concentrazioni plasmatiche di VCAM ed ICAM in pazienti affetti da scompenso cardiaco, su base ischemica o su base dilatativa, e in un gruppo di controllo. I livelli plasmatici di tali molecole di adesione sono risultati aumentati nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e in particolare VCAM è risultato correlato alla severità secondo la classe NYHA IV rispetto a quelli in classe NYHA II-III).

Ruolo dello stress ossidativo

Isoprostano

Gli isoprostani sono una famiglia di eicosanoidi, di origine non enzimatica, che deriva dalla ossidazione causale dei fosfolipidi di membrana da parte dei radicali liberi dell'ossigeno.

Gli isoprostani sono normalmente presenti nei fluidi biologici, in maggiori quantità in condizioni di stress ossidativo e nei campioni di tessuto non correttamente conservati o sottoposti ad ossidazione.

Lo stress ossidativo (151-154) è risultato di uno squilibrio tra i fattori antiossidanti e l'aumentata concentrazione dei radicali liberi, con conseguente danno cellulare, progressione del processo di invecchiamento e insorgenza di processi patologici. In particolare, in letteratura viene sottolineato un suo possibile ruolo patogenetico per

patologie cardiovascolari, quali l'aterosclerosi, l'ipertensione arteriosa, l'ischemia miocardica e lo scompenso cardiaco.

Ci sono evidenze di una aumentata sintesi del 15-F2t-isoprostano durante l'ossidazione lipoproteica. Una aumentata escrezione urinaria o una aumentata concentrazione plasmatica del 15-F2t-isoprostano è stata osservata nei fumatori, nei diabetici e nei cardiopatici.

Sia il peptide natriuretico cerebrale (brain natriuretic peptide BNP) che l'IL6 sono noti marcatori di mortalità indicatori prognostici nei pazienti con scompenso cardiaco. In questo studio (155-156), la concentrazione urinaria del 15-F2t-isoprostano nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cresce con l'aumentare della classe NYHA di appartenenza. Oltre al 15-F2t-isoprostano urinario, anche le concentrazioni plasmatiche del BNP e i livelli sierici dell'IL6, sono significativamente più elevate nei pazienti affetti da scompenso cardiaco severo, rispetto al gruppo dei controlli o al gruppo di pazienti affetto da scompenso cardiaco di media severità. Questo risultato avvalorava l'ipotesi che il 15-F2t-isoprostano urinario potrebbe essere utilizzato come marcatore quantitativo specifico, chimicamente stabile, dello stress ossidativo in vivo e, quindi, essere anche utilizzato con metodica, non invasiva, di monitoraggio della responsività ad una determinata strategia terapeutica scelta per il paziente affetto da insufficienza miocardica.

Infine, in questo studio, si è visto che la concentrazione urinaria del 15-F2t-isoprostano è significativamente correlata con la concentrazione plasmatica del BNP e con i livelli sierici dell'IL6. Questo potrebbe suggerire un ruolo come indicatore prognostico per il 15-F2t-isoprostano urinario con scompenso cardiaco.

Cracowski JL e i suoi collaboratori (157), hanno studiato il f(2)-isoprostano, isomero della PGF(2 α). Questo fattore induce vasocostrizione, soprattutto mediante la stimolazione dei recettori trombocitari. Sono stati ritrovati elevati livelli di F(2)-isoprostano nei fluidi biologici di pazienti affetti da aterosclerosi, cardiopatia ischemica e patologie infiammatorie vascolari; ciò ha suggerito l'esistenza di una correlazione tra tali patologie cardiovascolari e la perossidazione lipidica. Pertanto, in questa categoria di pazienti ipotizzare l'impiego del dosaggio di F2t-isoprostano come indicatore della risposta ad una strategia terapeutica antiossidante.

Anche l'isodroma 8-iso-PGF2 α è stata recentemente indicata come marcatore quantitativo specifico dello stress ossidativo in vivo. In questo studio (158) vengono

infatti ritrovati elevati livelli di 8-iso-PGF₂α nel liquido pericardico di pazienti affetti da insufficienza miocardica scompensata. Non sono state identificate le cellule responsabili di tale elevata produzione, anche se si suppone siano coinvolte tutte le cellule cardiache, sia le cellule cardiache, sia le cellule del miocardio sia le cellule del pericardio.

Inoltre, gli elevati livelli di 8-iso-PGF₂α nel liquido pericardico sono associati ai gradi di severità dello scompenso cardiaco secondo la classe NYHA. Pertanto, lo stress ossidativo potrebbe determinare la progressione dello scompenso cardiaco da asintomatico a sintomatico, e l'aggravamento della funzione cardiaca.

L'ipotesi è che il 8-iso-PGF₂α agisca come potente vasocostrittore locale, con possibile compromissione della perfusione ematica subendocardica e della funzione diastolica (159).

Un altro importante risultato di tale studio è che lo stress ossidativo potrebbe influenzare il rimodellamento ventricolare. Infatti i livelli nel fluido pericardico dell'8-iso-PGF₂α sono correlati con gli indici ecocardiografici di dilatazione ventricolare. Ciò è importante perchè molti studi hanno dimostrato che questi indici, ed altri parametri ecocardiografici sulla dilatazione ventricolare, sono fortemente determinati della prognosi in pazienti con scompenso cardiaco asintomatico e sintomatico (160-162).

Cracowski e i suoi collaboratori (157), hanno dimostrato che la concentrazione dell'15-F₂t-isoprostano urinario nei pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA IV era più elevata di quella riscontrata nei pazienti appartenenti a classi di severità inferiore (NYHA II e III). Mehrabi e i suoi collaboratori (163), hanno dimostrato una concentrazione elevata di 15-F₂t-isoprostano nelle valvole cardiache, aortica e polmonare, nei pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa idiopatica.

Alcuni Autori (159) hanno dimostrato che la concentrazione plasmatica di 8,12-isoprostano F(2α) cresce all'aumentare della severità dello scompenso cardiaco (dalla classe NYHA I alla III). Inoltre, i livelli plasmatici di 8,12-isoprostano F(2α) sono risultati inversamente correlati alla frazione di eiezione. Anche questi risultati potrebbero spingere alla ricerca di eventuali affetti benefici dei micronutrienti ad azione antiossidante nei pazienti con insufficienza miocardica. Pratico D. e i suoi collaboratori (164), hanno trovato una correlazione positiva tra i livelli plasmatici, sierici, urinari e salivari dell'isoprostano 8-epi-PGF (2α) e la classe NYHA e una

correlazione negativa con la frazione di eiezione in pazienti cardiopatici.

RICERCA

SCOPO DELLO STUDIO

Lo scompenso cardiaco del soggetto anziano può presentare importanti aspetti patogenetici riguardanti il ruolo dell'infiammazione, dello stress ossidativo e delle modificazioni di alcuni importanti fattori di crescita nella progressione stessa della patologia.

In questo contesto, lo scopo della presente ricerca è stato quello di analizzare l'interazione patogenetica tra queste diverse componenti, anche in relazione alla presenza o meno di insulino-resistenza, selezionando una popolazione di soggetti anziani con differenti stadi azione clinica dello scompenso cardiaco. La genesi dell'Insulino-Resistenza è multifattoriale in quanto partecipano sia fattori genetici sia [ambientali](#). La componente genetica è stata dimostrata in base all'osservazione che soggetti insulinoresistenti presentano familiarità positiva per diabete mellito di tipo 2 in parenti di primo grado. Non è ancora stato individuato un singolo gene specifico e responsabile ma sono state studiate mutazioni a carico di diversi geni, in particolare del gene dei trasportatori del glucosio, del recettore per l'insulina, del gene dell'insulina, del DNA mitocondriale, del gene della leptina e del fattore di necrosi tumorale- α (TNF- α). Per questo, l'IR è considerata una patologia poligenica. A livello molecolare l'IR sembra essere dovuta a difetti localizzati in diversi punti del percorso dell'insulina, dalla sua produzione al legame con il suo recettore fino ad un'alterazione delle vie di trasduzione del segnale. A livello recettoriale si possono presentare differenti tipi di alterazioni: un ridotto numero di recettori, un'alterata struttura del recettore stesso, una difettosa affinità di legame recettoriale o una difficoltosa trasmissione del segnale. Le alterazioni a livello post-recettoriale sono quelle per le quali vi è un maggior numero di evidenze scientifiche. Fisiologicamente, l'insulina, in seguito al legame con il suo recettore tirosinchinasico localizzato sulla superficie cellulare a livello dei tessuti bersaglio, determina l'attivazione di due vie di segnalazione intracellulare: la via della chinasi dell'inositolo-3 fosfato (IP3-kinasi) e quella della chinasi della proteina attivata dai mitogeni (MAPK). Gli effetti di queste due vie sono opposti: la via dell'IP3-kinasi stimola la captazione di glucosio da parte dei tessuti bersaglio⁵ e la produzione di ossido nitrico (NO) a livello endoteliale⁶, mentre la via della MAPK agisce a livello vascolare dove favorisce la proliferazione e la crescita delle cellule muscolari lisce, promuove la migrazione dei monociti⁷ ed ha un effetto protrombotico in quanto favorisce l'espressione dell'inibitore dell'attivatore del

plasminogeno-1 (PAI-1)⁸. Da ciò si deduce come la via di trasduzione del segnale dell'IP3-kinasi abbia effetti positivi a livello endoteliale favorendo la vasodilatazione insulino-mediata mentre la via delle MAPK può essere definita proaterogena. È stato dimostrato che in condizioni di IR si manifesta un difetto a livello selettivo della via dell'IP3-kinasi mentre la via della MAPK continua a funzionare correttamente. Ne consegue uno sbilanciamento dei segnali post-recettoriali che potrebbe essere responsabile dei danni a livello vascolare che si verificano in tale circostanza. Le alterazioni della via di trasduzione del recettore insulinico che causano IR possono essere indotte anche da alcune

molecole, denominate adipochine, secrete dal tessuto adiposo, che agiscono con un meccanismo di tipo endocrino. Le principali molecole prodotte dal tessuto adiposo in grado di favorire l'IR sono il TNF- α e la resistina⁹. La produzione di TNF- α è aumentata nel tessuto adiposo e muscolare di pazienti obesi ed insulino-resistenti. Questa citochina si lega a due diversi recettori che, una volta attivati, stimolano I κ B kinase (IKK), una proteina ad attività chinasi in grado di inattivare la proteina insulin receptor substrate-1 (IRS-1) che fa parte della cascata di fosforilazioni a partenza dal recettore insulinico¹⁰. Il TNF- α , inoltre, inibisce la lipoproteinlipasi (LPL), enzima che agisce a livello endoteliale favorendo il metabolismo delle lipoproteine, determinando in ultima analisi un aumento del colesterolo LDL e dei trigliceridi circolanti¹¹. Ulteriori alterazioni in grado di scatenare IR sono state riscontrate nell'ambito del sistema effetore: una difettosa azione del sistema di trasporto del glucosio mediata dal trasportatore GLUT-4 può essere riconducibile a diversi meccanismi, quali riduzione del contenuto intracellulare di GLUT-4, sua difettosa traslocazione sulla membrana cellulare o riduzione della sua attività funzionale¹².

L'insulino resistenza sembra essere particolarmente correlata alle patologie cardiovascolari attraverso vari meccanismi, nel nostro studio si valutano gli effetti in una patologia geriatrica con scompenso cardiaco. Che esista un rapporto stretto tra scompenso cardiaco e diabete mellito è noto da anni. Il diabete ha infatti una elevata prevalenza tra i pazienti affetti da scompenso cardiaco.

Non sembra esserci un rapporto tra gravità dello scompenso cardiaco (valutata secondo la funzionale NYHA e la frazione di eiezione) e percentuale dei diabetici.

In un recente studio si è visto che non solo il diabete mellito, ma anche l'iperglicemia associata ad insulino-resistenza nei non diabetici, sono frequenti nei pazienti con scompenso; si è osservato che entrambe le patologie sono associate ad una maggiore gravità dei sintomi dello scompenso cardiaco e ad una peggiore capacità funzionale, con una distanza percorsa al 6 min walk test significativamente più bassa rispetto ai pazienti non diabetici.

È stato successivamente dimostrato che anche nei pazienti non diabetici valori più elevati suggerendo che anche modeste alterazioni del metabolismo glucidico sono in grado di influenzare significativamente la prognosi cardiovascolare.

Da questi dati però non è del tutto chiaro se sia il diabete a causare lo scompenso o viceversa.

Diabete ed insufficienza cardiaca rappresentano le due maggiori pandemie del mondo occidentale. È interessante osservare che nella popolazione generale la stretta relazione tra alterato metabolismo glucidico e scompenso cardiaco dipende dall'entità dell'intolleranza glucidica presente e, quindi, in sostanza dall'insulino-resistenza.

L'effettiva incidenza dell'insufficienza cardiaca tra i diabetici, tuttavia, non è nota. Questo dato rimane di difficile stima nella popolazione generale poiché i dati disponibili spesso fanno riferimento alle popolazioni selezionate nei grandi trials. In questi studi l'ingresso

dei malati è stato condizionato dall'età, dalla presenza di disfunzione renale, dall'entità e dal tipo della compromissione ventricolare, penalizzando tra l'altro, la rappresentatività nei confronti del sesso femminile.

Gli studi osservazionali sin qui condotti sono di portata limitata e per lo più circoscritti alla popolazione ospedalizzata che rappresenta un campione di particolare gravità. Non bisogna inoltre trascurare che lo scompenso cardiaco costituisce già di per sé un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo del diabete clinico, mentre la presenza di squilibrio glicemico e, a sua volta, un fattore indipendente di evoluzione dell'insufficienza cardiaca.

Il quadro è complicato dalla crescente incidenza di obesità e sindrome metabolica che, nel mondo occidentale, coinvolgono strati di popolazione sempre più giovane: entrambi sono riconosciuti come cause predisponenti al diabete ed allo scompenso cardiaco.

Volendo stimare l'incidenza di diabete nella popolazione con insufficienza cardiaca, tuttavia, una valutazione che si attesta tra il 30 e il 40% dei pazienti affetti da scompenso manifesto appare vicina alla realtà. Il dato è di particolare gravità se si considera che dopo l'ospedalizzazione per scompenso la mortalità ad un anno è molte volte maggiore che nei pazienti non diabetici ed a ciò va aggiunto che, nonostante sia nota da decenni la frequenza dell'infausta associazione tra diabete e scompenso, le conoscenze fisiopatologiche e terapeutiche in merito rimangono limitate.

Questa limitazione dipende principalmente dalla multi-fattorialità della sindrome da scompenso nel diabetico che deriva essenzialmente dai quattro elementi coinvolti nella patogenesi: la cardiomiopatia diabetica, la malattia coronarica, l'ipertensione arteriosa e il danno nefrovascolare. I paesi occidentali stanno assistendo ad un vera e propria epidemia di sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2. Dati provenienti da molteplici studi indicano come la prevalenza della patologia sia in espansione generale, ma incida nettamente di più nell'anziano. In virtù di questo trend, è proprio in ambito geriatrico che assistiamo alla più alta probabilità di co-morbilità connessa al diabete mellito.

Due fattori sono sicuramente responsabili di questo fenomeno: l'incremento esponenziale della prevalenza di obesità a livello mondiale da una parte, e l'invecchiamento della popolazione dall'altra.

Per comprendere il reale impatto che il diabete sta esercitando sulla popolazione, bisogna tenere conto dell'enorme comorbidità che invariabilmente lo accompagna. Il diabete mellito di tipo 2 infatti, alla luce delle attuali conoscenze epidemiologiche e fisiopatologiche, non può essere considerato come una patologia a sé stante. Esso infatti appartiene sempre ad un cluster di alterazioni metaboliche che costituiscono la cosiddetta Sindrome Metabolica. Quest'ultima viene definita dalla co-occorrenza di diverse alterazioni metaboliche in uno stesso individuo, che comprendono: i) ipertensione arteriosa; ii) dislipidemia aterogena; iii) iperglicemia a digiuno/diabete. I movimenti eziopatogenici fondamentali comuni a tutte queste alterazioni sono l'obesità viscerale, la resistenza periferica all'insulinica e l'infiammazione cronica. Non esiste nessun caso di diabete mellito tipo 2 che non sia sostenuto all'inizio da uno stato di resistenza insulinica, ed è estremamente raro che la resistenza insulinica in età adulta non derivi dall'iper-accumulo di tessuto adiposo viscerale.

L'infiammazione, caratteristica fondante della sindrome metabolica, è anch'essa promossa e sostenuta dall'obesità patologica.

Il diabete mellito di tipo 2 e la sindrome metabolica raggiungono la prevalenza più alta nelle fasce di età anziane. In questa ottica, le comorbidità più frequenti nel paziente diabetico, prima fra tutte la demenza ed il declino cognitivo, sono sostenute dalle alterazioni metaboliche che accompagnano il diabete stesso; dall'iperglicemia e soprattutto dalla resistenza periferica all'insulina; dall'infiammazione cronica.

Una scolastica classificazione delle demenze, è quella che distingue in forme primitive e secondarie. Le forme primitive, sostenute per la quasi totalità dei casi dalla malattia di Alzheimer, sono quelle classicamente “neurodegenerative”, con molteplici fattori eziologici putativi sottostanti, in larga parte ancora ignoti. Le forme secondarie, quasi sempre a malattia cerebrovascolare, sono quelle che compromettono la funzione cerebrale mediante lesioni in aree strategiche, conseguenti a malattia vasale, sia di tipo ischemico che emorragico. Quando pensiamo al diabete mellito, è lecito aspettarsi una maggior componente cerebrovascolare, in virtù della ben nota angiopatia diabetica.

Da qualche anno, in virtù delle recenti acquisizioni, tale paradigma è stato quasi rovesciato. Sono proprio le forme neurodegenerative, prima tra tutte la malattia di Alzheimer, ad essere maggiormente rappresentate nella popolazione affetta da diabete e sindrome metabolica. Sempre maggiori evidenze sono disponibili circa l'importanza dei fattori di rischio cardio-metabolici nella patogenesi dell'Alzheimer.

Le prime evidenze della stretta associazione tra sindrome metabolica, diabete e demenza, sono di tipo epidemiologico. Dati pubblicati dall'organizzazione mondiale della sanità nel (WHO Report) mostrano come le curve della prevalenza in funzione dell'età, di diabete, sindrome metabolica e demenza di Alzheimer, abbiano un andamento praticamente sovrapponibile. Queste osservazioni hanno gettato il presupposto per indagare il reale impatto dei fattori di rischio cardio-metabolici nella genesi dell'Alzheimer.

Alzheimer è classicamente suddiviso in forme ad esordio precoce (generalmente prima dei 60 anni di età) e tardive. Le forme tardive, rappresentanti il 95% dei casi totali, sono proprio quelle dove i fattori di rischio cardio-metabolici hanno il ruolo maggiore.

Come già accennato, la demenza di Alzheimer è la forma più probabile nel soggetto diabetico. In letteratura, svariati studi clinici hanno dimostrato che tutti i classici fattori di rischio cardiovascolari, presi isolatamente, come l'ipercolesterolemia, il fumo, l'ipertensione e, appunto, il diabete e la resistenza insulinica, aumentano indipendentemente il rischio di malattia di Alzheimer nel soggetto portatore.

L'anziano affetto da diabete va incontro con estrema facilità a malattia dei piccoli vasi cerebrali, con riduzione del flusso regionale, ischemie sottocorticali focali e stroke.

Anche se la maggiore espressività neuropatologica della malattia di Alzheimer risiede nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, si ritiene come in realtà l'insulto patologico primario si manifesti nella sostanza bianca profonda. Il coinvolgimento cerebrale ed ippocampale sembrerebbe conseguente alla “deafferentazione” dei neuroni ivi residenti rispetto alle connessioni (con significato trofico) con la sostanza bianca profonda. L'atrofia secondaria potrebbe essere addirittura antecedente alla deposizione di Beta-Amiloide. La produzione di placche amiloidee è dovuta da un lato all'iper-accumulo patologico degli oligomeri, dall'altro lato alla ridotta clearance extracellulare degli stessi. L'amiloide è fisiologicamente eliminata dal tessuto cerebrale attraverso i vasi sanguigni, verso i quali migra nel corso del suo tempo biologico (=anni). E' chiaro come uno stato di sofferenza cronica dei piccoli vasi cerebrali, dovuto alle anomalie metaboliche, renda tali vasi meno permeabili all'amiloide. Il risultato è l'accumulo di amiloide dapprima attorno a tali vasi (=angiopatia congofila), poi nel tessuto cerebrale (=placche amiloide).

Un ulteriore movente patologico consegue alla deposizione di amiloide. L'amiloide insolubile può comportarsi da SUPERANTIGENE, attivando una risposta cronica infiammatoria sia umorale che cellulo-mediata. L'infiammazione tissutale è dapprima mediata dalla microglia attivata. Sia studi post-mortem che su biopsie, tramite immunoistochimica, hanno rivelato la presenza di

microglia attivata nelle placche amiloidee.

Studi immunohistochimici inoltre, hanno rivelato la positività per l'IL-1 (=marker di attivazione dell'immunità innata: macrofagi, microglia). L'insulto infiammatorio è probabilmente il maggior parte responsabile della perdita neuronale.

Molto interessante è il fatto, recentemente dimostrato, di un legame inscindibile tra infiammazione cerebrale e quella periferica. Come già accennato sia la sindrome metabolica che il diabete mellito sono caratterizzati da uno stato di microinfiammazione cronica. E' stato definitivamente dimostrato come le citochine infiammatorie, soprattutto quelle derivate dal tessuto adiposo (TNF alfa ed IL-1, soprattutto), possano fisiologicamente entrare nella barriera emato-encefalica, anche integra. E' chiaro che, quando i piccoli vasi cerebrali sono cronicamente lesi, è ancora più agevole l'ingresso di tali mediatori flogistici. La neuro-infiammazione ad origine periferica tuttavia non è limitata ai mediatori umorali (=citochine); è altrettanto importante l'immunità cellulo-mediata. Oltre alla microglia (=macrofagi modificati), nuovi monociti sono continuamente reclutati dalla periferia verso il tessuto nervoso. Anche qui l'ingresso è facilitato in presenza di vasi lesionati, ed una volta arrivati, i monociti stimolati assumono il fenotipo macrofagico. La neuroinfiammazione è quindi un momento eziopatogenetico fondamentale nella genesi del deterioramento cognitivo e della demenza correlati al diabete mellito ed alla sindrome metabolica.

Al momento eziologico fondamentale è rappresentato dalla resistenza all'insulina.

Nel modello murino si è osservato, in seguito a diabete spontaneo o indotto, lo sviluppo nel tempo di alterazioni neuropatologiche caratteristiche della malattia di Alzheimer: amiloidosi extracellulare ubiquitaria nella corteccia e nell'ippocampo; iperfosforilazione della proteina TAU con propensione alla formazione di grovigli neurofibrillari; perdita neuronale (Li et al., 2007).

AZIONI DELL'INSULINA A LIVELLO CENTRALE

L'encefalo era ritenuto nel passato un organo assolutamente insensibile all'insulina. Nel 1967 vennero le prime evidenze del passaggio fisiologico dell'insulina attraverso la barriera emato-encefalica. Si sa oggi che alcune zone cerebrali sono elettivamente coinvolte nell'azione insulinica. Queste sono soprattutto il bulbo olfattorio, la neocorteccia, il cervelletto e l'ipotalamo.

A livello del tessuto nervoso l'insulina lega uno specifico recettore ad attività tirosin-chinasica intrinseca. Tale via metabolica è implicata nell'attivazione di geni coinvolti nel trofismo neuronale e sinaptico, nella riparazione sinaptica dopo insulto tossico, e soprattutto nella modulazione della plasticità sinaptica dell'ippocampo, coinvolto nell'apprendimento e nella memoria. Una deficienza sistemica e/o la resistenza all'insulina, toglie all'encefalo il suo importante stimolo trofico. Altre azioni riconosciute all'insulina sono la fosforilazione dei recettori NMDA per il glutammato e la regolazione della sintesi di acetilcolina.

DIABETE MELLITO ED ALZHEIMER: STUDI CLINICI

In uno studio pubblicato nel 2011, è stato dimostrato come la presenza di diabete mellito, così come di altri fattori cardiovascolari (fumo, ipertensione, pregresso stroke, genotipo apo E4/4) sia

un potente predittore indipendente di malattia di Alzheimer.

E' stato stimato che l'81% dei soggetti affetti da malattia di Alzheimer presenta uno stato di iperglicemia a digiuno o diabete conclamato.

Nel Rotterdam Study è stata indagata l'associazione tra Diabete Mellito tipo 2 ed il grado di atrofia di amigdala ed ippocampo, tramite volumetria con RMN. E' stato dimostrato come i soggetti con DM2 presentavano significativamente volumi minori, e che il grado di resistenza insulinica era direttamente correlato all'atrofia dell'amigdala. Tale associazione permaneva invariata dopo aggiustamento per il grado di encefalopatia vascolare. Tale studio dimostrava addirittura come le forme di Alzheimer erano più prevalenti delle vascolari pure, nel soggetto diabetico.

Da queste evidenze è partito un enorme numero di studi sperimentali rivolti allo studio dell'azione ainsulinica a livello del sistema nervoso centrale.

INSUINORESISTENZA E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

I paesi occidentali stanno assistendo ad un vera e propria epidemia di sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2. Dati provenienti da molteplici studi indicano come la prevalenza della patologia sia in espansione generale, ma incida nettamente di più nell'anziano. In virtù di questo trend, è proprio in ambito geriatrico che assistiamo alla più alta probabilità di co-morbilità connessa al diabete mellito.

Due fattori sono sicuramente responsabili di questo fenomeno: l'incremento esponenziale della prevalenza di obesità a livello mondiale da una parte, e l'invecchiamento della popolazione dall'altra.

Per comprendere il reale impatto che il diabete sta esercitando sulla popolazione, bisogna tenere conto dell'enorme comorbidità che invariabilmente lo accompagna. Il diabete mellito di tipo 2 infatti, alla luce delle attuali conoscenze epidemiologiche e fisiopatologiche, non può essere considerato come una patologia a sé stante. Esso infatti appartiene sempre ad un cluster di alterazioni metaboliche che costituiscono la cosiddetta Sindrome Metabolica. Quest'ultima viene definita dalla co-occorrenza di diverse alterazioni metaboliche in uno stesso individuo, che comprendono: i) ipertensione arteriosa; ii) dislipidemia aterogena; iii) iperglicemia a digiuno/diabete. I movimenti eziopatogenici fondamentali comuni a tutte queste alterazioni sono l'obesità viscerale, la resistenza periferica all'insulinica e l'infiammazione cronica. Non esiste nessun caso di diabete mellito tipo 2 che non sia sostenuto all'inizio da uno stato di resistenza insulinica, ed è estremamente raro che la resistenza insulinica in età adulta non derivi dall'iper-accumulo di tessuto adiposo viscerale.

L'infiammazione, caratteristica fondante della sindrome metabolica, è anch'essa promossa e sostenuta dall'obesità patologica.

Il diabete mellito di tipo 2 e la sindrome metabolica raggiungono la prevalenza più alta nelle fasce di età anziane. In questa ottica, le comorbidità più frequenti nel paziente diabetico, prima fra tutte la demenza ed il declino cognitivo, sono sostenute dalle alterazioni metaboliche che accompagnano il diabete stesso; dall'iperglicemia e soprattutto dalla resistenza periferica all'insulina; dall'infiammazione cronica.

Una scolastica classificazione delle demenze, è quella che distingue in forme primitive e

secondarie. Le forme primitive, sostenute per la quasi totalità dei casi dalla malattia di Alzheimer, sono quelle classicamente “neurodegenerative”, con molteplici fattori eziologici putativi sottostanti, in larga parte ancora ignoti. Le forme secondarie, quasi sempre a malattia cerebrovascolare, sono quelle che compromettono la funzione cerebrale mediante lesioni in aree strategiche, conseguenti a malattia vasale, sia di tipo ischemico che emorragico. Quando pensiamo al diabete mellito, è lecito aspettarsi una maggior componente cerebrovascolare, in virtù della ben nota angiopatia diabetica.

Da qualche anno, in virtù delle recenti acquisizioni, tale paradigma è stato quasi rovesciato. Sono proprio le forme neurodegenerative, prima tra tutte la malattia di Alzheimer, ad essere maggiormente rappresentate nella popolazione affetta da diabete e sindrome metabolica. Sempre maggiori evidenze sono disponibili circa l'importanza dei fattori di rischio cardio-metabolici nella patogenesi dell'Alzheimer.

Le prime evidenze della stretta associazione tra sindrome metabolica, diabete e demenza, sono di tipo epidemiologico. Dati pubblicati dall'organizzazione mondiale della sanità nel (WHO Report) mostrano come le curve della prevalenza in funzione dell'età, di diabete, sindrome metabolica e demenza di Alzheimer, abbiano un andamento praticamente sovrapponibile. Queste osservazioni hanno gettato il presupposto per indagare il reale impatto dei fattori di rischio cardio-metabolici nella genesi dell'Alzheimer.

Alzheimer è classicamente suddiviso in forme ad esordio precoce (generalmente prima dei 60 anni di età) e tardive. Le forme tardive, rappresentanti il 95% dei casi totali, sono proprio quelle dove i fattori di rischio cardio-metabolici hanno il ruolo maggiore.

Come già accennato, la demenza di Alzheimer è la forma più probabile nel soggetto diabetico. In letteratura, svariati studi clinici hanno dimostrato che tutti i classici fattori di rischio cardiovascolari, presi isolatamente, come l'ipercolesterolemia, il fumo, l'ipertensione e, appunto, il diabete e la resistenza insulinica, aumentano indipendentemente il rischio di malattia di Alzheimer nel soggetto portatore.

L'anziano affetto da diabete va incontro con estrema facilità a malattia dei piccoli vasi cerebrali, con riduzione del flusso regionale, ischemie sottocorticali focali e stroke.

Anche se la maggiore espressività neuropatologica della malattia di Alzheimer risiede nella corteccia cerebrale e nell'ippocampo, si ritiene come in realtà l'insulto patologico primario si manifesti nella sostanza bianca profonda. Il coinvolgimento cerebrale ed ippocampale sembrerebbe conseguente alla “deafferentazione” dei neuroni ivi residenti rispetto alle connessioni (con significato trofico) con la sostanza bianca profonda. L'atrofia secondaria potrebbe essere addirittura antecedente alla deposizione di Beta-Amiloide. La produzione di placche amiloidee è dovuta da un lato all'iper-accumulo patologico degli oligomeri, dall'altro lato alla ridotta clearance extracellulare degli stessi. L'amiloide è fisiologicamente eliminata dal tessuto cerebrale attraverso i vasi sanguigni, verso i quali migra nel corso del suo tempo biologico (=anni). E' chiaro come uno stato di sofferenza cronica dei piccoli vasi cerebrali, dovuto alle anomalie metaboliche, renda tali vasi meno permeabili all'amiloide. Il risultato è l'accumulo di amiloide dapprima attorno a tali vasi (=angiopatia congofila), poi nel tessuto cerebrale (=placche amiloide).

Un ulteriore movente patologico consegue alla deposizione di amiloide. L'amiloide insolubile può comportarsi da SUPERANTIGENE, attivando una risposta cronica infiammatoria sia umorale che cellulo-mediata. L'infiammazione tissutale è dapprima mediata dalla microglia attivata. Sia studi post-mortem che su biopsie, tramite immunoistochimica, hanno rivelato la presenza di microglia attivata nelle placche amiloidee.

Studi immunoistochimici inoltre, hanno rivelato la positività per l'IL-1 (=marker di attivazione dell'immunità innata: macrofagi, microglia). L'insulto infiammatorio è probabilmente il maggior parte responsabile della perdita neuronale.

Molto interessante è il fatto, recentemente dimostrato, di un legame inscindibile tra infiammazione cerebrale e quella periferica. Come già accennato sia la sindrome metabolica che il diabete mellito sono caratterizzati da uno stato di microinfiammazione cronica. E' stato definitivamente dimostrato come le citochine infiammatorie, soprattutto quelle derivate dal tessuto adiposo (TNF alfa ed IL-1, soprattutto), possano fisiologicamente entrare nella barriera emato-encefalica, anche integra. E' chiaro che, quando i piccoli vasi cerebrali sono cronicamente lesi, è ancora più agevole l'ingresso di tali mediatori flogistici. La neuro-infiammazione ad origine periferica tuttavia non è limitata ai mediatori umorali (=citochine); è altrettanto importante l'immunità cellulo-mediata. Oltre alla microglia (=macrofagi modificati), nuovi monociti sono continuamente reclutati dalla periferia verso il tessuto nervoso. Anche qui l'ingresso è facilitato in presenza di vasi lesionati, ed una volta arrivati, i monociti stimolati assumono il fenotipo macrofagico. La neuroinfiammazione è quindi un momento eziopatogenetico fondamentale nella genesi del deterioramento cognitivo e della demenza correlati al diabete mellito ed alla sindrome metabolica.

Al momento eziologico fondamentale è rappresentato dalla resistenza all'insulina.

Nel modello murino si è osservato, in seguito a diabete spontaneo o indotto, lo sviluppo nel tempo di alterazioni neuropatologiche caratteristiche della malattia di Alzheimer: amiloidosi extracellulare ubiquitaria nella corteccia e nell'ippocampo; iperfosforilazione della proteina TAU con propensione alla formazione di grovigli neurofibrillari; perdita neuronale (Li et al., 2007).

AZIONI DELL'INSULINA A LIVELLO CENTRALE

L'encefalo era ritenuto nel passato un organo assolutamente insensibile all'insulina. Nel 1967 vennero le prime evidenze del passaggio fisiologico dell'insulina attraverso la barriera emato-encefalica. Si sa oggi che alcune zone cerebrali sono elettivamente coinvolte nell'azione insulinica. Queste sono soprattutto il bulbo olfattorio, la neocorteccia, il cervelletto e l'ipotalamo.

A livello del tessuto nervoso l'insulina lega uno specifico recettore ad attività tirosin-chinasica intrinseca. Tale via metabolica è implicata nell'attivazione di geni coinvolti nel trofismo neuronale e sinaptico, nella riparazione sinaptica dopo insulto tossico, e soprattutto nella modulazione della plasticità sinaptica dell'ippocampo, coinvolto nell'apprendimento e nella memoria. Una deficienza sistemica e/o la resistenza all'insulina, toglie all'encefalo il suo importante stimolo trofico. Altre azioni riconosciute all'insulina sono la fosforilazione dei recettori NMDA per il glutammato e la regolazione della sintesi di acetilcolina.

DIABETE MELLITO ED ALZHEIMER: STUDI CLINICI

In uno studio pubblicato nel 2011, è stato dimostrato come la presenza di diabete mellito, così come di altri fattori cardiovascolari (fumo, ipertensione, pregresso stroke, genotipo apo E4/4) sia un potente predittore indipendente di malattia di Alzheimer.

E' stato stimato che l'81% dei soggetti affetti da malattia di Alzheimer presenta uno stato di iperglicemia a digiuno o diabete conclamato.

Nel Rotterdam Study è stata indagata l'associazione tra Diabete Mellito tipo 2 ed il grado di atrofia di amigdala ed ippocampo, tramite volumetria con RMN. E' stato dimostrato come i soggetti con DM2 presentavano significativamente volumi minori, e che il grado di resistenza insulinica era direttamente correlato all'atrofia dell'amigdala. Tale associazione permaneva invariata dopo aggiustamento per il grado di encefalopatia vascolare. Tale studio dimostrava addirittura come le forme di Alzheimer erano più prevalenti delle vascolari pure, nel soggetto diabetico.

Da queste evidenze è partito un enorme numero di studi sperimentali rivolti allo studio dell'azione ainsulinica a livello del sistema nervoso centrale.

OBESITA', SINDROME METABOLICA E ALZHEIMER

Nel Baltimor longitudinalstudy of Aging, è stato chiaramente dimostrato come soggetti di entrambi i sessi, con BMI>30 kg/m², avevano un rischio notevolmente incrementato di AD. In un altro studio svedese, è stato osservato come all'aumento di 1.0 di BMI corrispondeva un aumento del 36% di AD dopo i 70 anni. La leptina, un ormone prodotto dal tessuto adiposo con importanti effetti trofici sul SNC potrebbe essere il mediatore comune tra obesità, diabete e demenza.

ALZHEIMER: DIABETE DI TIPO 3

Da tutti questi dati emerge come la relazione tra diabete mellito e malattia di Alzheimer possa essere definita come uno stato di "RESISTENZA INSULINICA CEREBRALE". La relazione tra Alzheimer e diabete è sicuramente biunivoca. Come ampiamente esposto, la maggior parte dei pazienti Alzheimer presenta uno stato di insulino-resistenza sia periferica che centrale.

Esistono svariate analogie tra diabete ed Alzheimer. La amiloidosi che spesso si osserva nel tessuto nervoso è speculare a quella che si osserva nelle insulae pancreatiche, e la sua entità sembra direttamente proporzionale agli anni di vita vissuti con diabete, come rivelato da studi neuropatologici.

Come già accennato, l'enzima di degradazione dell'insulina partecipa anche alla degradazione dell'amiloide. Quando c'è iperinsulinemia conseguente a resistenza recettoriale, una quota nettamente inferiore di amiloide può essere eliminata da questa via.

Il fatto che l'insulina sia un ormone ad azione neurotrofica e che l'iperinsulinemia provochi decadimento cognitivo potrebbe sembrare un paradosso. In realtà non è così, in quanto tale iperinsulinemia sia ssocia a down-regulation recettoriale con desensibilizzazione dei recettori superstiti.

Il deficit insulinico si manifesta nel tempo con ridotta possibilità di utilizzazione del glucosio a livello dei neuroni stessi, con conseguente ipometabolismo e perdita cellulare.

Trasportatori specifici per l'insulina a livello dei bulbi olfattori e di terminazioni del V° paio. In uno studio su soggetti con diagnosi di AD (criteri diagnostici NINCDS-ARDA) o mild cognitive impairment di tipo amnestico, la somministrazione nasale di insulina, sia alla dose di 20UI che di 40UI produceva effetti significativi, soprattutto sulla capacità di richiamo (=memoria di fissazione) rispetto ad altri parametri, in confronto al gruppo placebo. Tali effetti positivi venivano dimostrati anche tramite PET (18FDG), dove i soggetti che ricevevano insulina avevano, durante il follow-up, una perdita del metabolismo di alcune aree cerebrali, nettamente inferiori rispetto al gruppo placebo.

Le alterazioni metaboliche, connesse al diabete mellito che alla sindrome metabolica, rappresentano un fattore di rischio principale per malattia di Alzheimer, la prevenzione dei fattori di rischio cardiovascolari, il loro trattamento e la modificazione dello stile di vita saranno le armi più appropriate per la prevenzione delle demenze. La nutrigenomica, con l'ottimizzazione delle strategie diagnostiche della Medicina Predittiva, diventerà uno strumento sia di predizione che di prevenzione della malattia di Alzheimer; futuri studi indicheranno come la malattia di Alzheimer possa essere prevenuta o rallentata attraverso terapie anti-infiammatorie ed ipoglicemizzanti.

Un recente studio svolto su una popolazione di pazienti affetti da demenza frontotemporale, indica che le terapie farmacologiche (farmaci ipoglicemizzanti orali) e comportamentali (una dieta a basso contenuto di glucosio e moderata attività fisica), che riducono l'insulino resistenza possono prevenire o modificare la progressione dei disturbi demenziali.

L'insulino resistenza è una condizione in cui i tessuti dell'organismo responsivi (muscolo e tessuto adiposo), diventano meno sensibili all'insulina. Questo si traduce in uno stress per il pancreas, costretto a produrre maggiori quantità di insulina per compensare la resistenza ad essa, e in un aumento anomalo della glicemia stessa, elemento caratterizzante il diabete. L'insulino-resistenza comporta una difficoltà di utilizzo del glucosio a livello cellulare che non risparmia i neuroni, che vanno incontro a un deficit metabolico e quindi a uno stato di sofferenza. In precedenza era già stata dimostrata una relazione tra insulino-resistenza ed emicrania, e si ritiene che tale condizione possa essere una concausa nella comparsa di declino cognitivo, demenza di Alzheimer e, come ora dimostrato di demenza fronto-temporale. Il declino cognitivo deve essere pertanto considerato una spia importante: può giustificare l'eventuale sospetto di un diabete non ancora riconosciuto, come pure deve essere monitorato costantemente nell'individuo a cui questa patologia è stata già diagnosticata. Questo studio indica che tutte le strategie volte a ridurre l'insulino resistenza, sia di tipo farmacologico-ipoglicemizzanti orali che comportamentale - dieta e moderata attività fisica, possono servire a prevenire o modificare la progressione dei disturbi demenziali.

Vi è una forte correlazione tra resistenza all'insulina e malattia di Alzheimer, tanto che si può parlare di diabete di III tipo. L'ipotesi più accreditata riguardo al meccanismo d'azione è che l'assenza di insulina influenzi negativamente la fluidità delle membrane delle cellule nervose e quindi anche le sinapsi (le connessioni tra le singole cellule nervose).

Il diabete è un fattore di rischio per malattia di Parkinson e contribuisce alla sua progressione, ma non è vero il contrario ovvero la malattia di Parkinson non è un fattore di rischio per diabete.

La SLA è caratterizzata da una notevole accelerazione del metabolismo.

La demenza è un fattore di rischio per episodi ipoglicemici, ma non è vero il contrario.

Sembra che le statine, importanti farmaci per la riduzione dei livelli di colesterolo nel sangue, offrano protezione contro lo sviluppo di malattia di Parkinson, ma solo nei soggetti aventi meno

di 60 anni di età; è possibile che questo sia dovuto al fatto che riducono l'accumulo di alfa-sinucleina, la proteina che si accumula nei neuroni malati di Parkinson.

SOGGETTI E METODI

Casistica clinica

Lo studio è stato effettuato analizzando 28 soggetti (13 femmine, 15 maschi) con diversa classificazione clinica di scompenso cardiaco, in particolare la casistica è stata suddivisa in due differenti gruppi: un gruppo composto da 16 soggetti (7 femmine, 9 maschi, età media 68 +/- 6 anni) affetti da scompenso cardiaco in classe I-II NYHA, un gruppo composto da 12 soggetti (6 femmine, 6 maschi, età media 70 +/- 5 anni) affetti da scompenso cardiaco in classe III-IV NYHA.

I soggetti erano afferenti alle Strutture Cardiache di una Divisione di Medicina Generale. Un gruppo controllo di 32 soggetti sani (16 femmine, 16 maschi) di pari età (età media 67 +/- 11 anni), è stato reclutato per il confronto di tutti i parametri analizzati nello studio sperimentale.

I dati clinici ed ematochimici routinari dei due gruppi di soggetti sono riportati nella tabella I.

Metodologia di laboratorio

La valutazione della sensibilità insulinica e del relativo grado di insulino resistenza è stata determinata mediante il calcolo dell'HOMA - Insulino resistenza.

L'HOMA - Insulino resistenza è stato derivato dal seguente calcolo:

$$[\text{glicemia}(\text{mmol/litro}) \times \text{insuline mia} (\mu\text{UΤ/ml})] / 22,5$$

La popolazione di soggetti con scompenso cardiaco è stata valutata misurando differenti gruppi di parametri:

a) Parametri dello stress ossidativo

Sono stati misurati enzimaticamente l'isoprostano e con metodica spettrofotometrica le molecole di adesione VCAM e ICAM

b) Parametri della infiammazione e fattori di crescita

I parametri selezionati sono stati valutati nei supernatanti delle cellule immunitarie Natural Killer (NK) selezionate più generalmente delle cellule

linfomonocitarie del sangue circolante (Peripheral Blood Monocyte Cells, PBMC).
I parametri in oggetto sono: Tumor Necrosis Factor (TNF- α), Insulin like Growth Factor 1 (IGF-1), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)
Il TNF- α il IGF-1 libero sono stati determinate anche su plasma.
La metodica di estrazione e di separazione delle cellule NK nonché la misurazione dei fattori sopra indicati nei supernatanti di coltura, è stata effettuata secondo una specifica procedura.

Procedura di separazione delle cellule NK

Nei soggetti anziani affetti da scompenso cardiaco con insulino resistenza, in condizioni di digiuno, è stato prelevato un campione di sangue in provette eparinizzate (Vacutainer, Hemogard, lithium heparin, Necton Dickinson, Meyland, France).

Le cellule mononucleate periferiche (PBMC) sono state isolate mediante centrifugazione su gradiente di densità Ficoll. Hypaque (Lympholite-H, Cedarle Laboratoires Ltd, Ornbly, Ontario, Canada) (165).

Le cellule aderenti sono state rimosse mediante incubazione per 1 ora a 37° C su piastre Petri in coltura.

La rimanente popolazione di cellule non aderenti è stata filtrata attraverso colonne di nylon, a loro volta preincubate per 1 ora a 37° C, con il 5% di CO₂ in terreno di coltura RPMI 1640, arricchito con il 10% di siero fetale bovino inattivato al calore (RPMI/AS).

I linfociti T e le cellule NK sono state ottenute lavorando le colonne con mezzo di coltura, eliminando così i linfociti B e i rimanenti monociti adesivi (166).

La frazione di cellule mononucleate contenente linfociti Y e le cellule NK è stata sottoposta a procedura di separazione magnetica.

Le cellule NK sono state separate in condizioni di assoluta sterilità.

Il sistema magnetico e il materiale per l'isolamento delle cellule (MACS, Miltenyi, Biotech GnbH, Bergish Glaback, Germany) è stato utilizzato per la separazione immunomagnetica delle cellule NK. Cellule mononucleate precedentemente lavate sono state risospese in 80 μ L da un reagente composto da anticorpi murini modificati anti CD3, CD4, CD19 e CD 33, isotipo Ig G1.

Successivamente i PBMC sono stati lavati in PBS e incubati per 15 minuti a 6° C con 20 μ L di un sistema colloidale supermagnetico di microgranuli in grado di marcare le cellule diverse dalle NK.

Le cellule marcate e quelle non marcate sono state separate mediante campo magnetico ad elevato gradiente, generato da un magnete permanente nel cui campo si è posta una matrice d'acciaio e lana (167-168). Le colonne, prima dell'uso, sono state brevemente sterilizzate in autoclave a 120°C.

Le cellule non marcate, rappresentanti nella totalità la frazione di cellule NK non magnetizzate, sono state isolate al di fuori del campo magnetico, mediante flusso laminare protetto per assicurare la completa asepsi.

L'efficacia della separazione è stata valutata attraverso la citometria-flusso, usando un FACScan (Necton Dickinson, Mountain View, Ca, USA).

Il campione ottenuto è stato trattato con anticorpi anti-cellule NK presenti. Sono stati utilizzati anticorpi anti-Leu 11b (anti CD16) e antileu (antiCD 56)

La procedura utilizzando il sistema MACS ci ha permesso di separare la popolazione di cellule NK in circa 2 ore, ottenendo delle concentrazioni maggiori del 95%, con precisione del 97 +/- 1% di cellule NK, CD16 e CD56 positive.

La vitalità è stata valutata prima attraverso il test del blu Triptano.

Le procedure immunologiche sono state eseguite in ambiente biologico completamente sterile, in una cappa a flusso laminare di classe II (Microflow 51426, MDH Ltd, Andover, UK)

Per la valutazione è stato utilizzato un terreno completo RPMI 1640 (Hyclone laboratories Inc, Logan Ut,USA) arricchito il 10% di un siero fetale bovino inattivo al calore (Hyclone Laboratories Inc, Logan UT, USA)

Dopo la separazione in campo magnetico e la validazione cellulare con FACScan, le cellule NK sono state lavate tre volte (con soluzione salina 0,9% e in terreno RPMI 1640 completo) e successivamente risospese in terreno completo alla densità cellulare di $7,75 \times 10^6$ cellule/ml, previa conta cellulare in un sistema automatico (Sismex Toa F800 Microcel Counter, Dasit, Bareggio, Italy)

Incubazione delle cellule NK con GHSA e sostanze modulatrici

Le cellule NK sono state incubate per 20 ore a 37° in aria umidificata al 95% con aggiunta di 5% di CO² in presenza di albumina umana glicata ovvero GHSA (5,10,20, 50 ug/ml/cellule) GHSA (20 ug/ml) + LPS (1 ug/ml) + AB (0,5 ug/ml/cellule), e senza l'aggiunta di sostanze modulatrici, al fine di valutare l'attività secretoria spontanea.

La concentrazione di albumina umana iniziale era di 100 mg/ml (albumina SIGMA chimica, Milano) l'albumina è stata incubata con glucosio 0,5 molare per la durata di 28 giorni.

Determinazioni di TNF- α , VEGF e IGF 1 nel surnatante di coltura delle cellule NK

Un volume di 300 μ L di surnatante è stato isolato dai pozzetti contenenti le cellule NK in coltura e congelato a -80% per la conservazione del campione.

In una fase successiva questa aliquota è stata utilizzata per la determinazione immunoenzimatica di TNF- α , VEGF e IGF 1 (highly specific and sensitive ELISA; R&D System Inv, Minneapolis MN, USA)

Le citochine e i fattori di crescita nei supernatanti di coltura sono state determinate in condizioni spontanee dopo incubazione delle cellule NK con l'interleuchina 2 (IL2), per quanto riguarda il TNF- α , con il GH per quanto riguarda il IGF-1, con il TGF B1 e il lipopolisaccaride (LPS), per quanto riguarda il VEGF.

Analisi statistica

È stato utilizzato il test t di Student per l'analisi non parametrica di dati appaiati e non appaiati. È stata eseguita l'analisi della variazione Anova ad un criterio di classificazione. La significatività statistica è stata validata per $p < 0,05$ (test a due code)

ANALISI DEI RISULTATI

Nella tabella I sono descritte le caratteristiche cliniche e biochimiche dell'intero campione esaminato, che risultava composto da 28 soggetti (13 femmine e 15 maschi) con età media di 69 +/- 6 anni, e da 32 soggetti normali di controllo. La triglicedemia risultava significativamente più elevata nei pazienti con scompenso cardiaco in classe III-IV, rispetto ai pazienti con classe NYHA.I-II (172 +/- 56 vs 124 +/- 38 mg/dl $p < 0,001$) e rispetto al gruppo di soggetti sani (172 +/- 56 vs 111 +/- 31) . anche la glicemia risultava

significativamente più elevata nei pazienti con scompenso cardiaco in classe III-IV rispetto ai pazienti con classe NYHA I-II (172+/- vs 111+/- mg/dl, $p<0.001$). Anche la glicemia risultava significativamente più elevata nei pazienti con scompenso cardiaco in classe III-IV, rispetto ai pazienti con classe NYHA I-II (115+/-32 vs 105+/-15 mmol/L, $p<0,01$) e rispetto al gruppo di soggetti sani (115+/-32 vs 79+/-6 mmol/L, $p<0,01$). Per quanto concerne l'albuminemia, sono state dimostrate concentrazioni plasmatiche significativamente inferiori nel gruppo di pazienti con scompenso cardiaco severo (III-IV NYHA) rispetto ai pazienti con scompenso più lieve (3.8 +/-0.4 vs 4.1+/-0.3 g/dL, $p<0.05$) e rispetto al gruppo di controllo (3.8+/-0.4 vs 4.3+/-0.4 g/dL; $p<0.05$). Infine, l'azotemia risultava essere significativamente più elevata nel gruppo di classe III-IV NYHA rispetto ai pazienti con scompenso cardiaco in classe I-II NYHA (64+/-22 vs 48+/-13 mg/dL, $p<0.05$) e ai soggetti normali (64+/-22 vs 39+/-10 mg/dL, $p<0.05$).

La figura 1 mostra le variazioni del rilascio spontaneo di VEGF da parte delle cellule NK nei gruppi di soggetti esaminati. I livelli di VEGF risultavano essere significativamente ridotti nei pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe III-IV, rispetto ai livelli riscontrati nei pazienti con scompenso cardiaco in classe I-II ($p<0.0001$) e nei soggetti normali ($p<0.0001$). Viceversa non sono state riscontrate differenze staticamente significative tra i livelli di VEGF dei gruppi di soggetti con insufficienza miocardica lieve e i soggetti normali di controllo.

La figura 2 mostra la variazione di rilascio di VEGF dopo incubazione delle cellule NK con il TGF- β 1 e il LPS. Nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe III-IV, la concentrazione di VEGF risultava essere significativamente ridotta rispetto alle concentrazioni di VEGF nel gruppo di pazienti con scompenso cardiaco di minore severità ($p<0.0001$) e nel gruppo dei controlli ($p<0.0001$). Inoltre, è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di VEGF nei pazienti con scompenso cardiaco classe I-II NYHA rispetto al gruppo dei soggetti sani (dopo incubazione con TGF- β 1, $P<0.01$; dopo incubazione con LPS, $p<0.05$).

La figura 3 presenta le variazioni del rilascio spontaneo di TNF- α del gruppo di soggetti con insufficienza miocardica lieve e il gruppo dei controlli normali.

La figura 4 descrive le variazioni del rilascio di TNF- α dopo incubazione delle cellule NK con 50 U di IL-2 e con 100 U di IL-2. Nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe III-IV, la concentrazione di TNF- α risultava essere significativamente aumentata rispetto

alle concentrazioni di TNF- α nel gruppo di pazienti con scompenso cardiaco di minore severità (dopo incubazione con IL-2 50 U, $p < 0.0001$; dopo incubazione con IL-2 100 U, $p < 0.0001$) e anche al gruppo dei controlli (dopo incubazione con IL-2 50 U, $p < 0.0001$; dopo incubazione con IL-2 100 U, $p < 0.001$). Inoltre, è stato riscontrato un aumento significativo dei livelli di TNF- α , dopo incubazione con IL-2 100 U, nei pazienti con scompenso cardiaco I-II NYHA rispetto al gruppo dei soggetti normali ($p < 0.05$); tra questi due gruppi, invece non sono state evidenziate differenze significative dei livelli di TNF- α , dopo incubazione con IL-2 50 U.

La figura 5 riporta le variazioni della IGF-1 libera plasmatica nei gruppi di soggetti esaminati. I livelli di IGF-1 risultavano essere significativamente ridotti nel gruppo di soggetti con scompenso cardiaco in classe III-IV, rispetto ai livelli riscontrati nel gruppo di soggetti con scompenso cardiaco in classe I-II ($p < 0.0001$) e anche nei confronti del gruppo di soggetti normali ($p < 0.0001$). Viceversa, i livelli di IGF-1 libera non mostravano diminuzioni significative nel gruppo dei soggetti affetti da scompenso cardiaco lieve rispetto al gruppo di controllo.

La figura 6 mostra le variazioni della secrezione di IGF-1, considerando sia il rilascio spontaneo che il rilascio dopo incubazione delle cellule NK con GH. La secrezione, indotta dal GH, è risultata essere significativamente ridotta nei pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe III-IV NYHA rispetto ai pazienti con scompenso cardiaco in classe I-II NYHA ($p < 0.0001$) e ai soggetti normali ($p < 0.0001$). Viceversa, i livelli di IGF-1 non risultavano essere significativamente differenti dal confronto tra i pazienti con scompenso cardiaco lieve e i soggetti normali.

Nella figura 7 vengono riportate le variazioni dell'indice HOMA-IR nella popolazione esaminata. L'HOMA dell'insulino-resistenza presentava valori significativamente più elevati nel gruppo di pazienti con scompenso cardiaco in classe III-IV, rispetto al gruppo di pazienti sani ($p < 0.0001$) e con scompenso cardiaco lieve (classe I-II) ($p < 0.0001$).

Nella tabella II sono descritte le variabili dello stress ossidativo e le molecole d'adesione (media e deviazione standard) valutate nei soggetti normali e nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe NYHA I-II e NYHA III-IV. I livelli di isoprostano nel gruppo di pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe III-IV NYHA risultavano essere significativamente più elevati di quelli riscontrati nei pazienti appartenenti alle classi I-II ($p < 0.001$) e nei soggetti normali ($p < 0.001$). Invece, i livelli di isoprostano nel gruppo di

pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe I-II NYHA risultavano essere più elevati rispetto a quelli riscontrati nei soggetti normali ($p < 0.005$). I livelli plasmatici di ICAM e VCAM nei soggetti affetti da scompenso cardiaco in classe III-IV NYHA risultavano essere aumentati rispetto ai livelli riscontrati nei pazienti in classe I-II NYHA ($p < 0.001$) e ai soggetti sani di controllo ($p < 0.001$). Inoltre, i livelli plasmatici ICAM nei soggetti affetti da scompenso cardiaco in classe I-II risultavano essere significativamente aumentati rispetto ai livelli riscontrati nel gruppo dei controlli ($p < 0.05$) e anche i livelli plasmatici VCAM nei soggetti affetti da scompenso cardiaco in classe I-II risultavano essere significativamente aumentati rispetto ai livelli riscontrati nei soggetti normali ($p < 0.001$).

DISCUSSIONE

Lo scompenso cardiaco si manifesta con una elevata prevalenza nella popolazione anziana (40-44). Tale sindrome “geriatrica” è stata interpretata secondo varie ipotesi fisiopatologiche e negli ultimi anni è stata proposta una “ipotesi infiammatoria”, dal momento che numerose evidenze cliniche e sperimentali hanno documentato il coinvolgimento di citochine proinfiammatorie primarie nella sua patogenesi.

La maggior parte degli studi ha attestato un aumento dei livelli di fattore di necrosi tumorale α (TNF- α) e di interleuchina 6 (IL6) nel plasma dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Gli Autori ritengono che TNF- α e IL-6 contribuiscano in modo diretto ai sintomi clinici dello scompenso cardiaco ed alla sua progressione (83).

Tali citochine sono, infatti, in grado di agire sia sul cuore, promuovendo il rimodellamento del miocardio attraverso l'ipertrofia dei miociti, l'apoptosi e la fibrosi, sia sull'endotelio vascolare, promuovendo l'apoptosi delle cellule endoteliali e sia sui muscoli scheletrici, modulando l'apoptosi delle cellule muscolari e una prevalenza dei processi catabolici.

Si riduce pertanto l'efficienza contrattile del miocardio e, proprio per l'associazione di questi markers alla sarcopenia, si riduce la forza muscolare e la performance fisica (88-95).

A livello dell'endotelio cardiaco, le citochine infiammatorie alterano la produzione

di nitrossido (NO), con conseguente riduzione della contrattilità cardiaca ad apoptosi cellulare (96). Le citochine stesse attivano il sistema emocoagulativo, a svantaggio dell'assetto fibrinolitico e anticoagulante: ne risulta uno stato protrombotico che predispone anche al rischio di complicanze cerebro e cardiovascolari (82). Inoltre, è noto che il TNF- α e l'IL-6 depletano le riserve intercellulari di antiossidanti e stimolano la produzione cellulare dei radicali liberi dell'ossigeno (100) con conseguente perpetuazione dello stato infiammatorio.

Nel nostro studio, i livelli di TNF- α , sia circolanti che cellulari, sono stati correlati con i vari stadi della classificazione funzionale NYHA. In accordo con i dati di diversi trials clinici (69-70 80-81), si è visto che nella classe NYHA III e IV, cioè nei pazienti con scompenso cardiaco conclamato, le concentrazioni plasmatiche di questo marker infiammatorio risultavano significativamente aumentate.

Anche la proteina C reattiva partecipa direttamente alla risposta infiammatoria che si riscontra nello scompenso cardiaco. Questa proteina di fase acuta svolge un'azione proinfiammatoria sull'endotelio e sui monociti, è un utile marker di attivazione flogistica e predice il rischio di malattia cardiovascolare. In letteratura è stato dimostrato che pazienti affetti da cardiopatia ischemica con segni di scompenso cardiaco, in assenza di infezione sistemica e malattia infiammatoria, hanno delle concentrazioni sieriche di PCR elevate (107-108). PCR e TNF- α possono quindi contribuire, in maniera sinergica, al mantenimento di un patologico status infiammatorio in soggetti con scompenso cardiaco. Nella patogenesi dello scompenso cardiaco risulta coinvolto anche il Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). Quest'ultimo è in grado di regolare la proliferazione, la migrazione, la differenziazione cellulare e il meccanismo apoptotico. In particolare, il VEGF esercita una azione pro-mitogena sulle cellule endoteliali, concorrendo alla riparazione del tessuto miocardico, quando si verifica una lesione di tipo ischemico (113).

I risultati di alcuni studi sperimentali condotti su modelli animali (113), hanno anche dimostrato che lo stato di insulino resistenza si accompagna ad una minore espressione del fattore di crescita VEGF a livello miocardico.

La potenzialità dell'insulina di indurre una aumentata espressione del fattore di crescita VEGF nel miocardio, potrebbe venire meno quando questo è esposto a stati metabolicamente alterati, come ad esempio in corso di insulino resistenza, che è spesso presente nel paziente diabetico scompensato, ma che si verifica anche in assenza di diabete clinicamente evidente.

Ciò può offrire una spiegazione molecolare all'aumentata mortalità cardiovascolare nei pazienti con insulino resistenza, associata o meno a diabete mellito (113).

Anche nello scompenso cardiaco, è stata dimostrata una significativa riduzione dei livelli sierici di VEGF. Le concentrazioni sieriche di VEGF non sembrerebbero comunque essere correlate con la severità dello scompenso cardiaco, secondo la classificazione funzionale NYHA, e il meccanismo attraverso il quale si verifica tale riduzione è ancora sconosciuto. Potrebbe essere dovuto ad una ridotta produzione e/o ad una aumentata clearance (114-118). Tuttavia questi studi si riferiscono sempre ai livelli circolanti di VEGF e non alle concentrazioni cellulari.

Nel nostro studio invece, nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV, la concentrazione di VEGF a livello cellulare (cellule NK), valutata in condizioni spontanee che dopo incubazione delle cellule NK con il TGF- β 1 e il LPS, risultava essere significativamente ridotta rispetto alle concentrazioni di VEGF, determinate nelle medesime condizioni, nel gruppo di pazienti con scompenso cardiaco di minore severità (Classe I-II) e nel gruppo dei controlli sani. Inoltre è stata riscontrata, dopo incubazione delle cellule NK con il TGF- β 1 e il LPS, una riduzione statisticamente significativa dei livelli di VEGF nei pazienti con scompenso cardiaco classe I-II NYHA rispetto al gruppo dei soggetti sani. Pertanto il VEGF sarebbe deficitario in tutti gli stadi dello scompenso cardiaco e maggiormente nello stadio III-IV NYHA: una riduzione in rapporto anche alla gravità clinica.

Nello scompenso cardiaco è stata riscontrata una riduzione di un altro importante fattore di crescita, l'Insulin Growth Factor-1 (IGF-1), che, come è noto, esercita un'azione selettiva sul tessuto miocardico. In condizioni normali, il suo ruolo è quello di incrementare l'insulino-sensibilità, di migliorare il profilo lipidico e di ridurre il post carico, grazie alla sua azione vasodilatante. Inoltre, l'IGF-1 esplica un effetto antiapoptotico ed anabolico (124-125).

Nello scompenso cardiaco si verifica, quindi, da una parte un aumento delle citochine proinfiammatorie, ad azione prevalentemente catabolica, e dall'altra una alterazione dei livelli generali e tissutali di IGF-1 (127). Tali alterazioni potrebbero contribuire alla ulteriore accentuazione dello stato catabolico, che a sua volta potrebbe determinare atrofia del muscolo scheletrico e cachessia miocardica.

Anche nella nostra casistica, i livelli di IGF-1, sia circolante che dopo incubazione

delle cellule NK con il GH, risultavano significativamente ridotti nei pazienti con scompenso cardiaco severo (classe III-IV), rispetto ai soggetti normali e con scompenso cardiaco in classe I-II NYHA.

Un altro importante aspetto riguarda i rapporti tra scompenso cardiaco e insulino resistenza; infatti lo scompenso cardiaco è frequentemente associato a insulino-resistenza e a sindrome metabolica.

Ciò potrebbe dipendere dagli elevati livelli di catecolamine circolanti riscontrabili nei pazienti con scompenso cardiaco. Infatti, le catecolamine sono *in vivo* dei potenti antagonisti della azione dell'insulina (136-137). Inoltre, la vasocostrizione, dovuta alla iperattività simpatica, determinerebbe una riduzione del flusso sanguigno a livello dei muscoli scheletrici, che sono il principale sito di rimozione insulino-mediata del glucosio e l'aumento della concentrazione di glucosio comporterebbe un'iperinsulinemia compensatoria con accentuazione dell'insulino resistenza. Infine le catecolamine determinano un aumento della lipolisi e degli acidi grassi liberi circolanti, che vengono quindi captati in maggior quantità dalle cellule; l'aumento conseguente della ossidazione lipidica a livello muscolare può inibire la captazione insulino-mediata del glucosio, mentre a livello epatico può stimolare la gluconeogenesi e aumentare la dimissione di glucosio. Tutto ciò conduce ad un aumento della concentrazione di glucosio con conseguente iperinsulinemia compensatoria.

L'insulino-resistenza che si riscontra nei pazienti con scompenso cardiaco potrebbe avere degli effetti deleteri anche direttamente sul muscolo cardiaco. Si è ipotizzato che, a livello miocardico, la resistenza all'azione insulinica possa diminuire la disponibilità di glucosio come fonte di energia per le cellule muscolari cardiache. Inoltre, l'iperinsulinemia, associata all'insulino resistenza, stimola la crescita delle cellule miocardiche, con conseguente ipertrofia cellulare, necrosi dei miociti e sostituzione fibrotica. In questo modo, viene favorito lo sviluppo di una ipertrofia ventricolare, che può compromettere la cinetica cardiaca complessiva.

L'iperinsulinemia potrebbe essere dannosa nei pazienti con scompenso cardiaco perchè è stato dimostrato che l'insulina possiede un marcato effetto antinatriuretico (139).

Un trattamento farmacologico in grado di migliorare l'insulino-resistenza nei pazienti con scompenso potrebbe quindi non solo migliorare l'apporto di glucosio al cuore e ridurre l'iperinsulinemia, ma anche prevenire un peggioramento della funzione

cardiaca, migliorando la prognosi dello scompenso cardiaco.

Nel nostro studio, la valutazione della sensibilità insulinica e del relativo grado di insulino resistenza, è stata determinata mediante il calcolo dell'HOMA-IR. Si è osservato che l'HOMA dell'insulino-resistenza presentava valori significativamente più elevati nel gruppo di pazienti con scompenso cardiaco in classe III-IV, rispetto al gruppo dei soggetti normali e con insufficienza miocardica lieve (classe I-II).

L'invecchiamento e le malattie ad esso correlate, tra le quali lo scompenso cardiaco, potrebbero anche essere il risultato dei danni indotti dal fenomeno dello stress ossidativo.

I radicali liberi rappresentati dalle specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto (ROS e RNS) sono in grado di indurre la produzione di molecole che possono determinare uno stato infiammatorio e, allo stesso tempo, altri tipi di molecole infiammatorie inducono la produzione di ROS e RNS.

E' possibile così che, nell'invecchiamento, che sappiamo essere caratterizzato da uno stato infiammatorio cronico subclinico, si inneschi un danno cellulare e un deterioramento recettoriale e dei meccanismi post-trascrizionali. In letteratura l'isoprostano viene indicato come possibile marker dello stress ossidativo in vivo. Sono stati ritrovati, infatti, elevati livelli di isoprostrano nei fluidi biologici di pazienti affetti da aterosclerosi, cardiopatia ischemica e patologie infiammatorie vascolari. Ciò ha suggerito l'esistenza di una correlazione tra tali patologie cardiovascolari e la perossidazione lipidica (157). L'isoprostano agisce come potente vasocostrittore locale. A livello cardiaco può quindi compromettere la perfusione ematica subendocardica e la funzione diastolica (159).

Ci sono inoltre altri studi che hanno dimostrato la correlazione tra i livelli di isoprostano nel liquido pericardico e gli indici ecocardiografici di dilatazione ventricolare (160-162).

Ciò significa che lo stress ossidativo è in grado di influenzare il rimodellamento ventricolare e quindi compromettere la funzionalità cardiaca.

Si è visto infatti che nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, valutato secondo la classe NYHA, esiste una correlazione positiva tra i livelli plasmatici, sierici, urinari e salivari di isoprostano e la classe NYHA (159-163-164) e una correlazione negativa tra queste concentrazioni e la frazione di eiezione.

Anche nella nostra casistica, i livelli di isoprostano nel gruppo di pazienti affetti da

scompenso cardiaco in classe III-IV NYHA, risultavano più elevati di quelli riscontrati nei pazienti appartenenti a classi di severità inferiori (I-II NYHA).

L'isoprostano potrebbe quindi essere utilizzato come metodica, non invasiva, di monitoraggio della responsività ad una determinata strategia terapeutica scelta per il paziente affetto da un'insufficienza miocardica e scompenso, strategia rivolta al contenimento dello stress ossidativo e della risposta metabolica del miocardio.

Le azioni svolte dalle molecole di adesione rientrano in alcuni processi biologici, tra i quali la risposta immunitaria ed infiammatoria (140).

In particolare, la Vascular Cellular Adhesion molecule 1 (VCAM-1) è responsabile del legame delle cellule immunocompetenti circolanti (linfociti e macrofagi) agli endoteli vasali, mentre la Inter Cellular Adhesion molecule (ICAM) è responsabile dell'adesione leucocitaria.

Dati recenti suggeriscono che la disfunzione endoteliale (anche legata all'insulino-resistenza e allo stress ossidativo) è caratterizzata da un'alterata espressione di molecole di adesione. Ciò favorirebbe l'insorgenza e l'evoluzione delle patologie cardiovascolari (141). Inoltre, la VCAM-1, è una proteina espressa sulla superficie endoteliale già nelle fasi precoci del processo di aterosclerosi (142-146). D'altra parte i livelli sierici di VCAM-1 e ICAM sono risultati essere significativamente più elevati nei pazienti con infarto miocardico acuto (IMA), con angina instabile e con scompenso cardiaco rispetto ai controlli (gruppo omogeneo di soggetti sani, senza fattori di rischio cardiovascolare) (147).

Nella nostra casistica, in accordo con quanto riportato in letteratura (149-150), i livelli plasmatici di tali molecole di adesione risultavano correlati al grado di severità della classe NYHA dello scompenso cardiaco.

Un'ulteriore conclusione, la popolazione di soggetti anziani con scompenso cardiaco presa in esame nel nostro studio, presentava uno stato metabolico caratterizzato da insulino resistenza, al quale si venivano a sovrapporre elevati livelli di indicatori dello stress ossidativo, elevate concentrazioni di citochine infiammatorie e ridotta espressione dei fattori anabolici di crescita VEGF e IGF-1. Queste alterazioni si ipotizza possano generare una sofferenza strutturale, funzionale e metabolica del miocardio, che favorirebbe la progressione della severità dello scompenso cardiaco, in rapporto proprio alla concomitante azione di fattori ad azione catabolica, proapoptotica, trombogenica e

antiangiogenetica.

Risulta quindi importante disegnare strategie terapeutiche ottimizzate al controllo di questi fattori di rischio per lo scompenso, riducendo conseguentemente la mortalità e la disabilità per insufficienza cardiaca nella popolazione in età geriatrica.

APPENDICE

Tab.1 – Variabili cliniche (media e d.s.) e biochimiche valutate nei soggetti normali e nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe NYHA 1+2 e NYHA 3+4

	Soggetti Normali	Pazienti NYHA 1+2	Pazienti NYHA 3+4
N.	32	16	12
Sesso (F:M)	16:16	7:9	6:6

Età (anni)	67 (11)	68 (6)	79 (5)
BMI (Kg/m ²)	22.1(1.6)	23.9(2.0)	24.1(1.5) [°]
Colesterolo (mg/dL)	173 (28)	176 (25)	188 (33)
Trigliceridi (mg/dL)	111(31)	124 (38)	172 (56) ^{°°***}
Glicemia (mmol/L)	79 (6)	105 (15)	115 (32) ^{°°**}
Albumina (g/dL)	4.3 (0.4)	4.1 (0.3)	3.8 (0.4) ^{*°}
Azotemia (mg/dL)	39 (10)	48 (13)	64 (22) ^{°*}

*p<0.01, **p<0.01, p<0.001 vs Pazienti NYHA 1+2; °p<0.05, °°p<0.001 vs Soggetti anziani normali

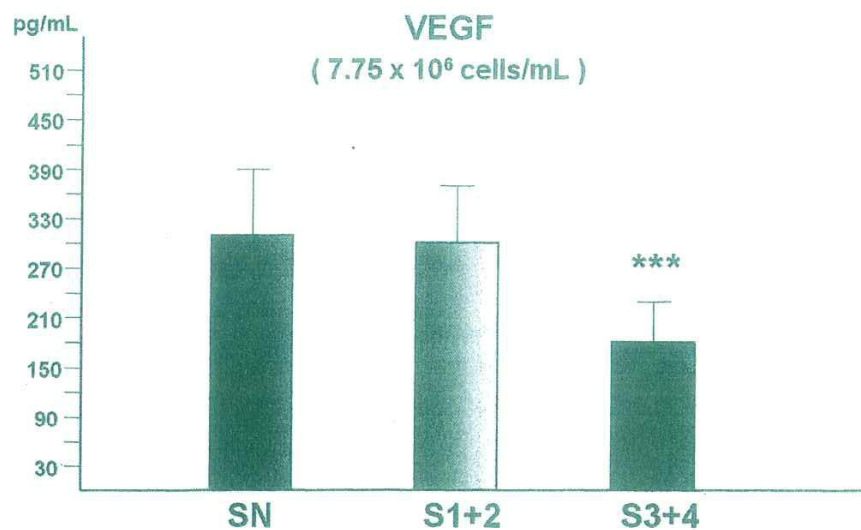


Fig.1 Variazioni (\pm SD) del rilascio spontaneo di VEGF dalle cellule NK nei soggetti normali (SN) e nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe 1+2 NYHA (S1+2) e 3+4 NYHA (S3+4). ***p<0.0001 vs SN e S1+2

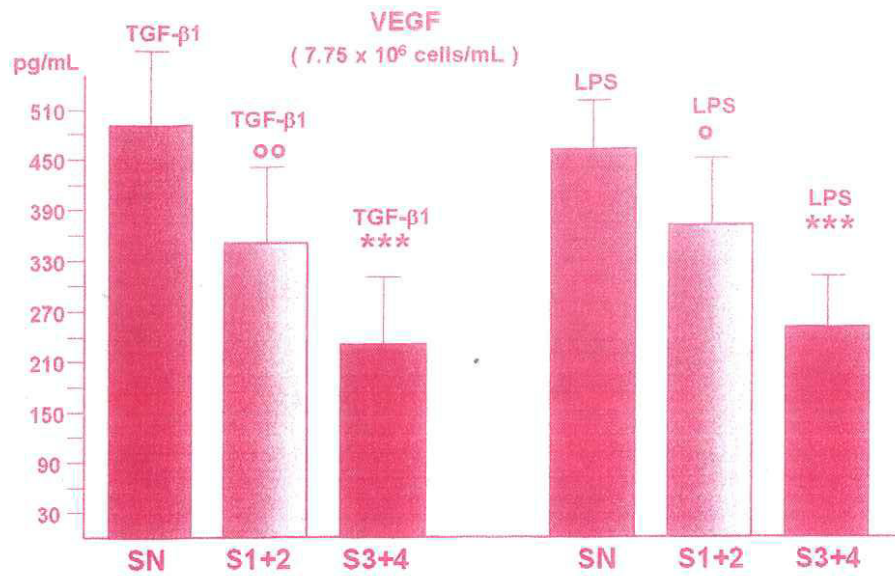


Fig.2 Variazioni (\pm SD) del rilascio di VEGF, dopo TGF- β e LPS, dalle cellule NK dei soggetti normali (SN) e dei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe 1+2 NYHA (S1+2) e 3+4 NYHA (S3+4). ^o p<0.05, ^{oo} p<0.01 vs SN ; ^{***} p<0.0001 vs SN e S1+2

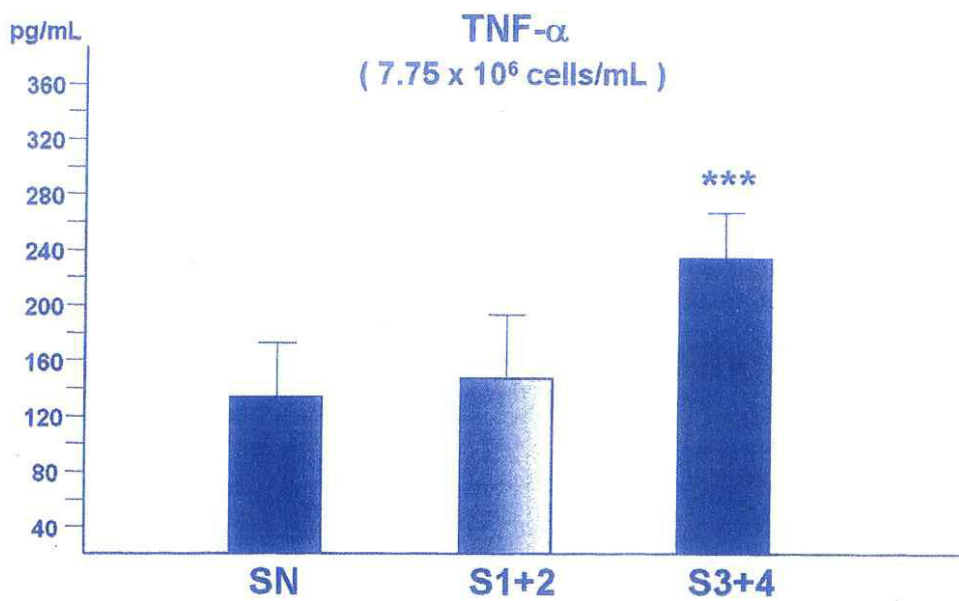


Fig.3 Variazioni (\pm SD) del rilascio spontaneo di TNF- α dalle cellule NK nei soggetti normali (SN) e nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe 1+2 NYHA (S1+2) e 3+4 NYHA (S3+4). ^{***} p<0.0001 vs SN e S1+2

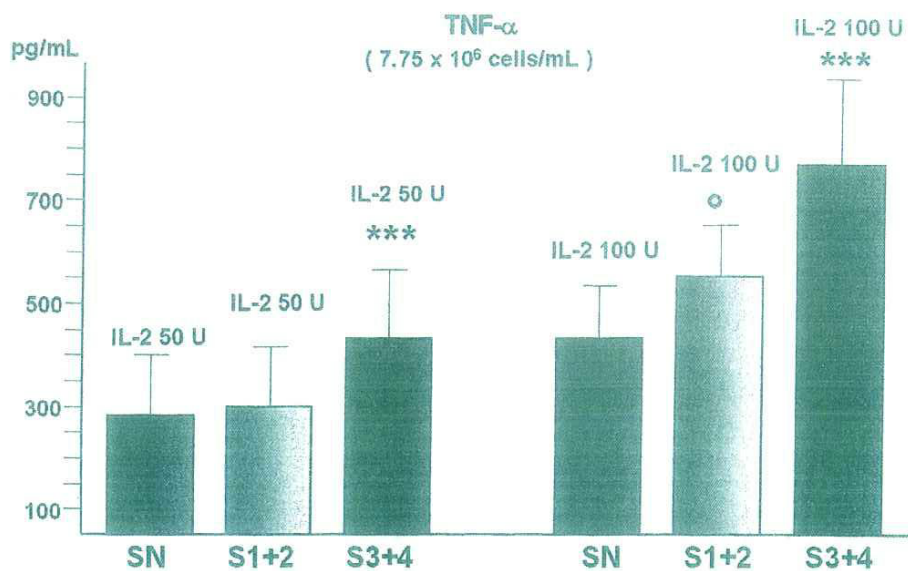


Fig.4 Variazioni (\pm SD) del rilascio di TNF- α , dopo IL-2 (50 U/mL e 100 U/mL), dalle cellule NK dei soggetti normali (SN) e dei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe 1+2 NYHA (S1+2) e 3+4 NYHA (S3+4). ° $p < 0.05$, °° $p < 0.01$ vs SN ; *** $p < 0.0001$ vs SN e S1+2

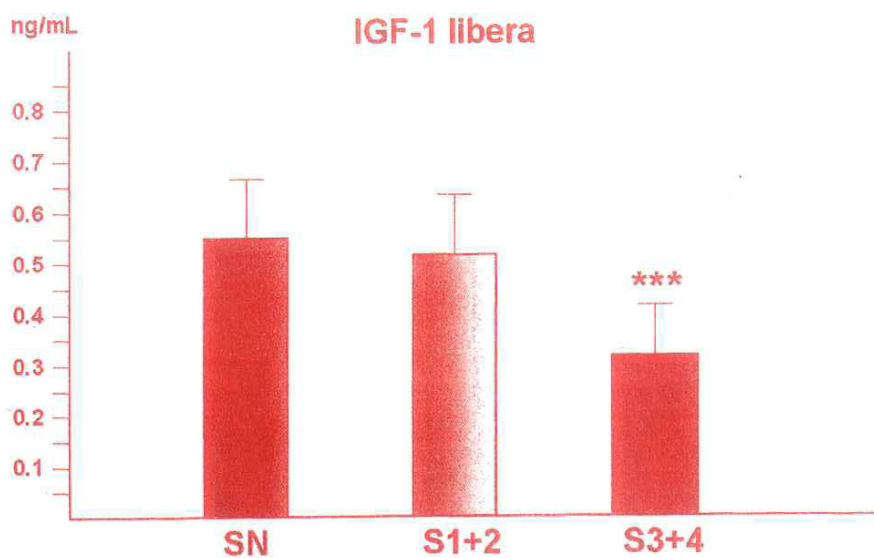


Fig.5 Variazioni (\pm SD) della IGF-1 libera plasmatica nei soggetti normali (SN) e nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe 1+2 NYHA (S1+2) e 3+4 NYHA (S3+4). *** $p < 0.0001$ vs SN e S1+2

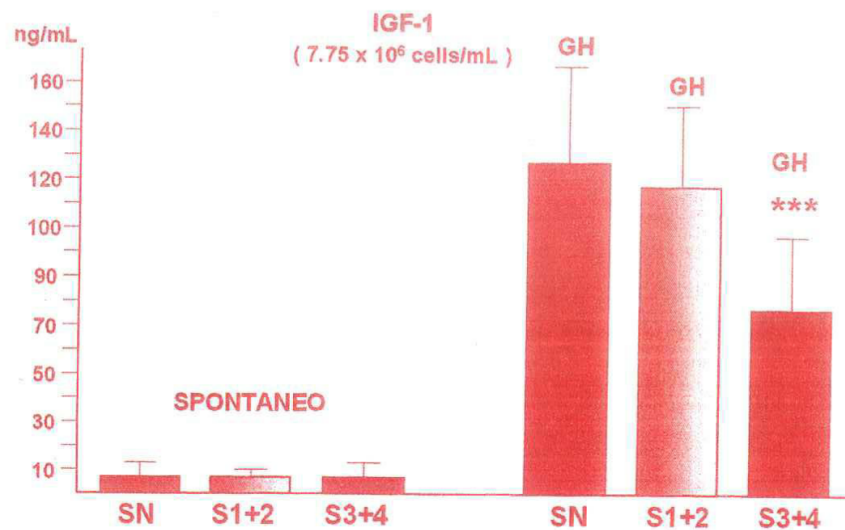


Fig.6 Variazioni (\pm SD) del rilascio spontaneo e dopo GH di IGF-1 dalle cellule NK nei soggetti normali (SN) e nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe 1+2 NYHA (S1+2) e 3+4 NYHA (S3+4). *** $p < 0.0001$ vs SN e S1+2

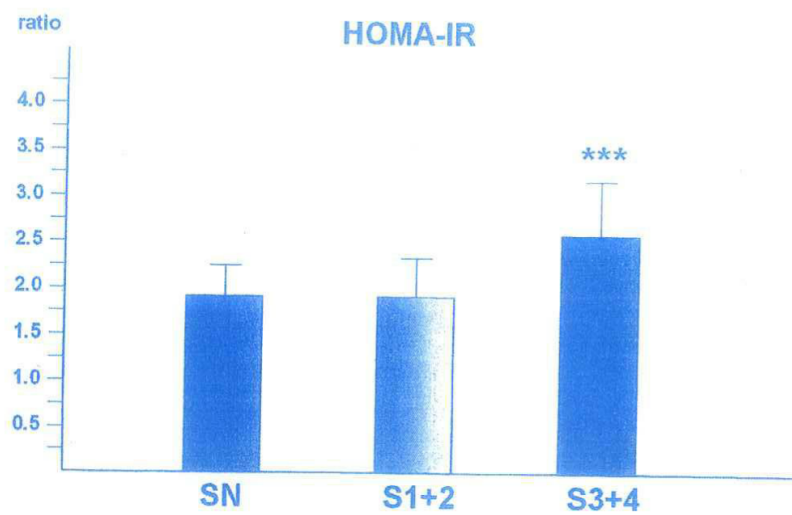


Fig. 7 Variazioni (\pm SD) dell'indice HOMA-IR nei soggetti normali (SN) e nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe 1+2 NYHA (S1+2) e 3+4 NYHA (S3+4). *** $p < 0.0001$ vs SN e S1+2

Tab.II - Variabili dello stress ossidativo e molecole d'adesione (media e d.s.) valutate nei soggetti normali e nei pazienti anziani con scompenso cardiaco in classe NYHA 1+2 e NYHA 3+4.

	Soggetti normali	Pazienti NYHA 1+2	Pazienti NYHA 3+4
N.	32	16	12
Isoprostano ($\mu\text{mol/L}$)	187 (6.3)	276 (8.2) [°]	410 (9.9) ^{°°***}
I C A M ($\mu\text{mol/L}$)	207 (6.9)	288 (6.2) [°]	364 (8.3) ^{°°***}
V C A M ($\mu\text{mol/L}$)	307 (11)	553 (15) ^{°°}	667 (20) ^{°°***}

*** p<0.001 vs Pazienti NYHA 1+2 ; °p<0.05, °°p<0.001 vs Soggetti anziani normali

BIBLIOGRAFIA

PUDDU P. Atherosclerosis oggi. Dalla biologia alla clinica. Bologna. CLUEB; 2003 HUGHES S. Novel risk factors for coronary heart disease: emerging connections. *Card Nurs*, 14: 91 – 103; 2000.

PUDDU P. Homocysteine and risk for atherothrombotic events. *Cardiologia*, 44: 627-631; 1999

MUSCARI A, MELE MC, BASTAGLI L, POGGIOPOLLINI G, TOMASSETTI V, DRAGO G, LEGNANI C, BARINI A, CAPPELLETTI O, BONI P, PUDDU P. Conditional risk factors in men with previous myocardial infarction: relevance of C3 and homocysteine. *Acta Cardiol*, 56: 303-311; 2001

RIDKER PM, STAMPFER MJ, RIFAI N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (aa), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA*, 285:2481-2485; 2001

RUBERG FL, LOSCALZO J. Prothrombotic determinants of coronary atherothrombosis. *Vascular Medicine*, 7: 289-299; 2002

HAFFNER SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol*, 92: 181-269;2003

MUSCARI A, BOZZOLI C, PUDDU GM, SANGIORGI Z, DORMI A, ROVINETTI C, DESCOVICH GC, PUDDU P. Association of serum C3 levels with the risk of myocardial infarction. *Am J Med*, 98: 357-364;1995

MUSCARI A, PUDDU P. Immunoglobulins, C3, and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 159: 2364-2365; 1999

MUSCARI A, MASSARELLI G, BASTAGLI L, POGGIOPOLLINI G, TOMASSETTI V, DRAGO G, MARTIGNANI C, PACILLI P, BONI P, PUDDU P. Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-aged men. *Eur Heart J*, 21: 1081-1090;2000

MUSCARI A, BASTAGLI L, POGGIOPOLLINI G, TOMASSETTI V, MASSARELLI G, BONI P, PUDDU P. Short term affect of atorvastatin and vitamin E on serum levels of C3, a sensitive marker of the risk of myocardial infarction in men. *Cardiovasc Drugs Ther*, 15: 453-458;2001

MUSCARI A, BASTAGLI L, POGGIOPOLLINI G, TOMASSETTI V, MASSARELLI G, CAPPELLETTI O, PLATE L, BONI P, PUDDU P. Different associations of C-reactive protein, fibrinogen and Cε with traditional risk factors in middle-aged men. *Int J Cardiol*, 83: 63-71;2002

DORNBROOK - LAVENDER KA, PIEPER JA. genetic polymorphism in emerging cardiovascular risk factors and response to statin therapy. *Cardiovasc Drugs Ther*, 17: 75-82; 2003

WOOD D, JOINT EUROPEAN SOCIETIES TASK FORCE. Establishes and emerging cardiovascular risk factors. *Am Heart J*, 141: 549-557; 2001

PUDDU P, PUDDU GM, MUSCARI A. Current thinking in statin therapy. *Acta Cardiol*, 56: 225-231; 2001

PUDDU P, PUDDU GM, MUSCARI A. HMG-CoA REDUCTASE INHIBITORS: Is the endothelium the main target? *Cardiology*, 95: 9-13; 2001

169. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005 Jul 20;294(3):334-41

Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab*. 1997;23(3):213-8

Arronow WS, AHN C, Incidence of heart failure in 2.737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 199 Mar; 115 (3) 867-8

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001;285:2486-2497.

Cowie MR, Fox KF, Wood Da, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. *Eur Heart J*. 2002 Jun; 23 (11): 877-85.

Fonarow GC. The management of the diabetic patient with prior cardiovascular events. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4 Suppl 6:S38-49

Fonarow Gc. Managing the patient with diabetic mellitus and heart failure: issues and considerations. *Am J Med* 2004; 116:76S-88S

BII DSH. Heart failure the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2433-2441.

Albert CM, Che CU, Grodstein F et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation*. 2003; 107 (16): 2096-2101

Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left

ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group.

J Am Coll Cardiol. 1989 Jul; 14 (1): 49-57

Rodrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. Cardiovasc Res. 1992 Oct; 26 (10): 13-22

Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex - related differences in the Framingham Heart Study. Circulation. 2003 Jan 28; 107 (3): 448-54.

Phillips RA, Krakoff LR, Dunaif A, Finegood DT, Gorlin R, Shimabukuro S Relation among left ventricular mass, insulin resistance, and blood pressure in nonobese subjects. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Dec; 83 (12): 4284-8

Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Mohanty P, Garg R Metabolic Syndrome: A comprehensive Perspective Based on Interaction Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. Circulation 2005; 111: 1448-1454.

Palmieri V, Tracy RP, Roman MJ, Liu JE, Best LG, Bella JN, Robbins DC, Howard BV, Devereux RB; Strong Heart Study. Related Articles. Relation of left ventricular hypertrophy to inflammation and albuminuria in adults with type 2 diabetes: the strong heart study. Diabetes Care. 2003 Oct; 26(10): 2764-9

Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Masari A, Nadal-Ginard B, Anversa P. Myocardial cell death in human diabetes. Circ Res. 2000 Dec 8; 87 (12): 1123-32 Bell ET.

A Postmortem study of vascular disease in Diabetics Arch Pathol 53: 444-455, 1952

Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, Turi ZG, Strauss HW, Willerson JT, Robertson T, et al. Related Articles. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. J Am Coll Cardiol. 1989 Jul; 14 (1): 49-57

Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, McGovern PG, Hahn LP. Related Articles. Trend in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. Diabetes Care. 1991 Jul; 14 (7): 537-43

The national high blood pressure educational program working group. The national high blood pressure educational program working group report on hypertension and diabetes. Hypertension 1994; 23: 143-150.

Sower JR, Levy J, Zemel MB, Hypertension in diabetes. Med Clin N Am 1988; 72: 1399-1414

Mogensen CE, Hansen KW, Pederson MM, Christensen CK. Renal factors influence in IDDM. Diabetes Care 1991; (suppl.4): S13-S26

Spoelstra - de Man AME, Brouwer C B, Stehouwer CDA, Smulders YM Rapid Progression of Albumin Excretion Is an Independent Predictor of Cardiovascular Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Diabetes Care, december 1, 2001; 24 (12): 2097-2101

Gerstein HC, Mann JFE, Yu O, et al. Albuminuria and Risk of Cardiovascular Events, Death, and Heart Failure in Diabetic and Nondiabetic Individuals JAMA. 2001; 286: 421-426.

Roland JM, O'Hare JP, Walters G, Corral RJ. Related Articles. Sodium retention in response to saline infusion in uncomplicated diabetes mellitus. Diabetes Res. 1986 May; 3 (4): 213-5

O'Hare JP, Roland JM, Walters G, Corral RJ. Related Articles. Impaired sodium excretion in response to volume expansion induced by water immersion in insulin-dependent

diabetes mellitus. *Clin Sci (lond)*. 1986 Oct; 71 (4): 403-9

Nosadini R, Sambataro M, Thomeseth K, Pacini G, Cipollina MR, Brocco E, Solini A, Carraro A, Vellussi M, Frigato F, et al Related Articles, role of Hyperglycemia and insulin resistance in determining sodium retention in non-insulin-depedent diabetes. *Kidney Int*. 1993 Jul; 44 (1): 139-46

Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO.HOPE substudy. *Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet* 2000 Jan 22; 355 (9200): 253-9. Erratum in: *Lancet* 2000 Sep 2; 356 (9232): 860

Sower J, Epstain M Diabetes Mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropathy: an update. *Hypertension* 1995; 26 (6): 869-879

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860

Brenner BM, Cooper M E, de Zeeuw D et al Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New Engl J Med* 2001; 345 (12): 861-869

Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO_HOPE substudy. *The Lancet - Vol. 355, Issue 9200, 22 January 2000, Pages 253-259*

Arnold JM, Yusuf S, Young J, Mathew J, Johnstone D, Avezum A, Lonn E, Pogue J, Bosch J; HOPE Investigators. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (hope). Study *Circulation*. 2003 Mar 11; 107 (9): 1284-90

Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *The Lancet - Vol. 362, Issue 9386, 6 September 2003, Pages 782-788*