



PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno VIII - N. 4, 2016

ISSN 2039-8360

LA SOCIETÀ ITALIANA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA (SIIA)
E MARINA MILITARE: INSIEME CONTRO L'IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'IPERTENSIONE NELL'ANZIANO ALLA LUCE DEI RISULTATI
DELLO STUDIO SPRINT.
L'IMPORTANZA DELLA MODALITÀ DI MISURAZIONE

IPERTENSIONE ARTERIOSA NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI:
LE ULTIME NOVITÀ

METABOLISMO ENERGETICO MIOCARDICO;
IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE PER IL PAZIENTE DIABETICO
CON SCOMPENSO CARDIACO

PUFA N-3 NELLA PREVENZIONE DEL RIMODELLAMENTO
VENTRICOLARE NEL POST-INFARTO:
CONVINCENTI EVIDENZE DI EFFICACIA



La Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e Marina Militare: insieme contro l'ipertensione arteriosa <i>Giovambattista Desideri, Gianfranco Parati, Claudio Ferri, Claudio Borghi, Enrico Mascia</i>	4
L'ipertensione nell'anziano alla luce dei risultati dello studio SPRINT. L'importanza della modalità di misurazione <i>Andrea Ungar, Matteo Bulgaresi</i>	8
Ipertensione arteriosa nei bambini e negli adolescenti: le ultime novità <i>Eugenio Roberto Cosentino</i>	11
Metabolismo energetico miocardico; implicazioni terapeutiche per il paziente diabetico con scompenso cardiaco (Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 4, 2016) <i>Giuseppina Manzoni, Federico Martucci, Alice Oltolini, Maria Grazia Radaelli, Silvia Perra, Guido Lattuada, Gianluca Perseghin</i>	16
PUFA N-3 nella prevenzione del rimodellamento ventricolare nel post-infarto: convincenti evidenze di efficacia <i>Giovambattista Desideri, Pier Paolo D'Onofrio, Enrico Occhiuzzi</i>	27

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionsinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionsinergie.com

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico
Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancia
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
redazione@edizionsinergie.com

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura

10.500 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

*Copyright ©2016 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.*

La Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e Marina Militare: insieme contro l'ipertensione arteriosa

Giovambattista Desideri¹, Gianfranco Parati¹, Claudio Ferri¹, Claudio Borghi¹, Enrico Mascia²

¹ Consiglio Direttivo della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa

² Ammiraglio Ispettore della Sanità per la Marina Militare

La nave militare più bella del mondo per combattere il fattore di rischio cardiovascolare più importante nel mondo

L'ipertensione è la principale causa di malattie cardiovascolari, dall'infarto miocardico all'ictus e allo scompenso cardiaco, che in Italia provocano 240 mila morti ogni anno, pari al 40% di tutte le cause di morte. L'ipertensione, inoltre, predispone anche allo sviluppo di malattie renali, di demenza e di nuovi casi di diabete. Tutti i dati epidemiologici più recenti hanno documentato una elevata prevalenza della ipertensione arteriosa, "il killer silenzioso" che ogni anno costa la vita a 7.5 milioni di persone nel mondo. In Italia ne soffre il 30% della popolazione e nonostante la disponibilità di terapie efficaci per la grande maggioranza dei casi, solo un paziente iperteso su 4 è adeguatamente curato. Da molti anni la SIIA, Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, coordina per il nostro Paese la "Giornata Mondiale contro l'Ipertensione Arteriosa", campagna di sensibilizzazione nei riguardi delle problematiche di salute connesse all'ipertensione arteriosa promossa in tutto il mondo dalla "World Hypertension League¹" con lo slogan "Know your blood pressure²".

L'appuntamento annuale del 17 maggio, giunto ormai alla XII edizione, ha avuto quest'anno un testimonial d'eccezione, Gaetano Curreri³, leader del gruppo musicale degli

Stadio che nello spot di promozione, seduto al suo pianoforte, invita alla prevenzione per combattere l'ipertensione arteriosa: "Fai come me. Impara a conoscere e a misurare la tua pressione. Un gesto semplice che può salvarti la vita. E magari farti vincere Sanremo". Trenta secondi, un appello che dà voce a 16 milioni di italiani interessati da questo problema.

La campagna di sensibilizzazione "sul campo" si è svolta, come da tradizione, con l'immane supporto della Croce Rossa Italiana nelle piazze delle più importanti città d'Italia dove sono state allestite postazioni presso le quali è stato possibile misurare la pressione arteriosa, valutare il proprio profilo di rischio cardiovascolare e ricevere indicazioni sugli stili di vita più corretti. Tradizione rispettata anche per l'appuntamento SIIA con la suggestiva procedura di "punzonatura" delle autovetture protagoniste della Mille Miglia presso la postazione medica della Croce Bianca in Piazza della Vittoria a Brescia. L'edizione 2016 della "Giornata Mondiale contro l'Ipertensione Arteriosa", tuttavia, quest'anno è andata oltre la tradizione, estendendo le iniziative di sensibilizzazione dai dalla montagna al mare.

¹ La World Hypertension League (WHL) è un'organizzazione *non-profit*, non governativa costituita in prevalenza da volontari che si dedicano alla prevenzione e il controllo dell'ipertensione a livello mondiale. Cfr: www.worldhypertensionleague.org

² "Conosci la tua pressione sanguigna"

³ Gaetano Curreri, leader del gruppo musicale Stadio nonché cantante compositore e tastierista

In montagna la pressione si alza anche nel giovane in buona salute, nella generalità dei casi senza conseguenze. Diverso è il caso di chi ha un'ipertensione lieve o, peggio ancora, moderata o grave, perché l'incremento pressorio può aumentare il rischio di eventi cardiovascolari.

Misurare la pressione in alta quota

Grazie alla collaborazione con il Club Alpino Italiano e la Società Italiana di Medicina di Montagna, la SIIA ha deciso di portare le attività connesse alla campagna di sensibilizzazione ed informazione sull'ipertensione arteriosa in sette tra i più importanti rifugi montani (Fig. 1,2): Rifugio Carò, sulle Orobie Bergamasche; Rifugio Michela Motterascio, nel Canton Ticino; Rifugio Kostner al Vallon, in Alto Adige; Rifugio Città di Milano, in Alto Adige-Val Solda; Rifugio Martello, in Alto Adige; Rifugio Rinaldi, sul Monte Terminilletto nel Lazio; Rifugio Duca Degli Abruzzi, sul Monte Portella in Abruzzo. Domenica 21 agosto un migliaio di escursionisti e alpinisti hanno potuto sottoporsi gratuitamente alla misurazione della pressione e della percentuale di ossigeno nel sangue e ricevere indicazioni sulle precauzioni da osservare nel corso di escursioni in alta montagna nel caso in cui si sia affetti da ipertensione arteriosa. E' bene sapere, infatti, che oltre i duemila metri, ma per chi è più anziano già sopra 1.500-1.600 metri, l'organismo può faticare un po' ad adattarsi alla minor quantità di ossigeno nell'aria: malessere, difficoltà nel dormire e pressione più alta sono i segni del disagio. Il "mal di montagna" è molto più

comune di quanto si possa pensare. Se si sale velocemente oltre 3-4 mila metri c'è addirittura il pericolo di sviluppare edema polmonare o cerebrale. Invero, servono ore perché il problema si manifesti; salire sul ghiacciaio del Monte Bianco o sul Plateau Rosa con la funivia per immortalare qualche scorcio di panorama montano e poi riscendere non crea danni, ma se si dorme in alta quota occorre tenerne conto. In montagna la pressione si alza anche nel giovane in buona salute, nella generalità dei casi senza conseguenze. Diverso è il caso di chi ha un'ipertensione lieve o, peggio ancora, moderata o grave, perché l'incremento pressorio può aumentare il rischio di eventi cardiovascolari. Un soggetto di mezza età con ipertensione lieve-moderata che tollera perfettamente una prova da sforzo condotta al livello del mare, in condizioni di alta quota può manifestare sotto sforzo le alterazioni elettrocardiografiche tipiche dell'ischemia miocardica. La causa, non è la comparsa repentina di un'aterosclerosi o il suo aggravamento "galoppante", ma va ricercata nella difficoltà del cuore ad adattarsi acutamente alle mutate condizioni di pressione arteriosa ed alla minore disponibilità di ossigeno nell'aria che si respira. Le vette alpine, quindi, possono rivelarsi pericolose per chi non è in perfetta forma o se le si affronta senza la giusta preparazione. Anche gli ipertesi, tuttavia, possono godere della bellezza della montagna, passeggiare e sciare, purché lo facciano sotto controllo medico e con una terapia adeguata e senza esagerare con l'altitudine. I "tremila" possono rappresentare un limite ipotizzabile mentre è bene che l'iperteso si astenga da ascese in vetta più ambiziose, anche in ragione del fatto che ad altitudini superiori ai 3.400 metri i farmaci antipertensivi perdono gran parte della loro efficacia.



Figura 1

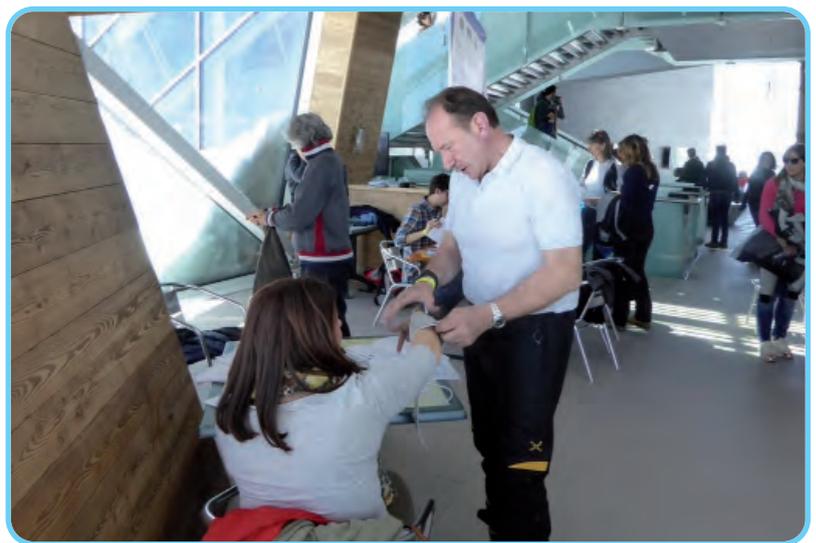


Figura 2

La nave Scuola Amerigo Vespucci è l'unità navale più anziana in servizio nella Marina Militare e tra le più longeve delle marine di tutto il mondo.

A scuola di salute con l'Amerigo Vespucci

Il ritorno della nave scuola Amerigo Vespucci a solcare i mari dopo due anni di lavori nell'Arsenale della Marina Militare di La Spezia ha rappresentato l'opportunità, più unica che rara, di sfruttare l'irresistibile potere attrattivo di questa meraviglia della marineria italiana per veicolare il messaggio di sensibilità ed attenzione nei riguardi dell'ipertensione arteriosa (Fig. 3).

La nave Scuola Amerigo Vespucci è l'unità navale più anziana in servizio nella Marina Militare e tra le più longeve delle marine di tutto il mondo. La sua storia inizia nella seconda metà degli anni Venti del secolo scorso quando la Marina Militare affrontò il tema di rinnovare le unità destinate all'addestramento degli allievi ufficiali dell'Accademia Navale di Livorno. Lo Stato Maggiore dell'allora regia Marina ritenne che, nonostante lo sviluppo della nuova flotta navale fosse orientato verso una tecnologia sempre più avanzata, il miglior impatto dei giovani allievi con l'ambiente marino e la sua conoscenza, fosse quello che si poteva apprezzare stando a bordo di una nave a vela di grandi dimensioni, che dalle azioni del mare e del vento subisce i maggiori condizionamenti e che degli elementi naturali richiede quindi la più ampia conoscenza. Del resto, già dal 1893 l'attività in mare per gli allievi ufficiali dell'Accademia Navale veniva effettuata a bordo di una nave a vela, che portava anch'essa il nome di Amerigo Vespucci, un ex-incrociatore entrato in servizio nel febbraio del 1885 come nave di "prima linea", poi adattato a Nave Scuola. Nel 1925 quindi, approssimandosi la fine della vita operativa del primo Amerigo Vespucci, fu decisa la costruzione di due navi scuola ispirate nelle forme ai vascelli della fine del Settecento/inizi Ottocento. La prima delle due Unità, il Cristoforo Colombo, entrò in servizio nel 1928 e fu impiegata come nave scuola fino al 1943. Nel 1949, a seguito delle clausole del Trattato di Pace firmato a Parigi, il Colombo fu ceduto in conto risarcimento danni di guerra all'Unione Sovietica che, con il nome di Dunay (Danubio), lo impiegò come nave scuola militare dalla base di Odessa in Mar Nero fino al 1959. Ceduto all'Istituto Nautico di Odessa per la Marina

Mercantile, nel 1961 avrebbe dovuto essere sottoposto a estesi lavori di manutenzione, ma a seguito di un devastante incendio le autorità sovietiche decisero di radiarlo definitivamente nel 1963. L'Amerigo Vespucci, impostato il 12 maggio 1930 nel Regio Cantiere Navale di Castellamare di Stabia (Napoli), fu varata il 22 febbraio 1931 ed entrò in servizio a luglio dello stesso anno.

Da allora il Vespucci ha svolto ogni anno attività addestrativa, principalmente a favore degli allievi dell'Accademia Navale mantenendo vive le vecchie tradizioni.

Le 26 vele (oltre 2.600 metri quadrati di estensione) sono in tela "olona" e come le "cime" sono di materiale vegetale e le manovre vengono rigorosamente eseguite a mano. Gli ordini per le manovre delle vele vengono dati dal comandante o su sua delega, ai suoi ufficiali, tramite il sottufficiale nocchiere più anziano: il Nostromo o i suoi sottordini usando il tradizionale "fischietto". Una lunga storia che è valsa al Vespucci il rispetto della marineria nel mondo. Memorabile a questo riguardo l'incontro nel Mar Mediterraneo con la portaerei americana *USS Independence*, nel 1962, che comunicò lampeggiando: "Chi siete?". Fu risposto: «Nave scuola Amerigo Vespucci, Marina Militare Italiana». La nave statunitense ribatté: «Siete la più bella nave del mondo». Un rispetto immutato nel tempo. Ancora oggi quando una nave o anche una piccola imbarcazione incrocia l'Amerigo Vespucci gli rende omaggio, suonando la sirena e lasciando la precedenza, in segno di saluto e riguardo.

Nell'anno della ricorrenza del suo 85° anniversario, nel maggio 2016, la Nave Scuola Amerigo Vespucci è partita da Livorno per la tradizionale campagna addestrativa estiva che l'ha vista



Figura 3

⁴ L'Amerigo Vespucci vede imbarcare anche gli allievi sottufficiali nocchieri e gli allievi della Scuola Navale Militare Francesco Morosini

⁵ Motto attribuito a Leonardo da Vinci



Figura 4

dapprima sostare in diversi porti italiani dove è stata visitata da oltre centomila persona e poi uscire dal Mar Mediterraneo. In cinque di questi porti - Bari, Trieste, Venezia, Ancona e Genova - ad attenderla c'erano anche i medici della SIIA che, in collaborazione con il personale dell'Ispettorato di Sanità della Marina Militare e del Corpo Infermiere Volontarie della Croce Rossa, hanno misurato la pressione arteriosa ad oltre tremila visitatori della nave e distribuito materiale informativo alle migliaia di persone che, con il rispetto dovuto ad una vera signora dei mari, hanno atteso pazientemente per ore prima di salire sulla passerella del veliero (Fig. 4). Misurare la pressione arteriosa a tante persone con la cornice eccezionale del Vespucci con i suoi alberi, pennoni, coperta in teak, è stata un'esperienza unica perché il fascino della nave pervade e non abbandona neppure quando si scende a terra.

Il motto della nave «Non chi comincia ma quel che persevera», esprime la sua vocazione alla formazione e all'addestramento dei futuri ufficiali della Marina Militare e rappresenta soprattutto un'esortazione ad essere tenaci nel perseguire le proprie scelte, i propri obiettivi. Leggendolo con la "deformazione professionale" dell'ipertensiologo, è immediato il riferimento al mantenimento nel tempo di una ottimale aderenza al trattamento, elemento cruciale per il successo di ogni strategia antipertensiva.

Misurare la pressione arteriosa a tante persone con la cornice eccezionale del Vespucci con i suoi alberi, pennoni, coperta in teak, è stata un'esperienza unica perché il fascino della nave pervade e non abbandona neppure quando si scende a terra.

La collaborazione SIIA-Marina Militare rientra nell'ambito delle attività che vengono condotte dalla Forza Armata a favore della collettività. La Marina Militare è da sempre impegnata in compiti che, per loro natura, sono connessi anche al mondo civile, con particolare riferimento al complesso ed articolato contesto dell'ambiente marittimo. Tutte le nuove navi della Marina, per assolvere ai loro compiti militari, sono state pensate e progettate con elevate capacità in termini di autosufficienza logistica, capacità di movimento, flessibilità d'impiego e possibilità di fornire diversi tipi di supporto e servizi, senza dovere interagire o dipendere dal territorio, sul quale o vicino al quale è richiesto di interagire o operare. Le navi della Marina sono, infatti, paragonabili a delle comunità o cittadine, più o meno grandi, autonome in ogni servizio (energia, acqua, viveri, allog-

gi, sanità, etc.) alle quali si aggiungono le capacità operative militari (comunicazione, scoperta subacquea, trasporto, etc.) che trovano utile applicazione anche per scopi non militari.

Tale capacità della Marina di fornire un servizio utile per la collettività nazionale e non che vada oltre quello più strettamente istituzionale dei compiti legati alla Difesa e Sicurezza, si concretizza, ad esempio, in attività a supporto di interventi della Protezione Civile per il soccorso di popolazioni e territori vittime di disastri naturali e calamità in genere, di aiuto sanitario con la possibilità di utilizzare le proprie camere iperbariche o strutture sanitarie, nella ricerca e bonifica di ordigni e residua-ti bellici in mare, nel supporto nella ricerca e controllo dei siti archeologici marini, nell'aiuto per il monitoraggio e protezione della fauna e flora marina con o senza la presenza di personale scientifico a bordo, nel supporto per lo svolgimento di campagne scientifiche e la raccolta di dati idro-oceanografici, nell'impiego delle Unità quali sedi di eventi di promozione, simposi e seminari legati a tematiche di pubblico interesse, quali mezzo di diffusione della cultura marittima e marinara o di supporto allo sviluppo di particolari terapie riabilitative mediante l'imbarco di giovani con difficoltà su alcune particolari unità a vela (Fondazione Tender To Nave ITALIAOnlus).

La collaborazione SIIA-Marina Militare rappresenta, quindi, un ulteriore ed eccellente esempio di attività a favore dei cittadini e dopo gli ottimi risultati dell'attività legata all'Amerigo Vespucci, si può sicuramente affermare: *la nave militare più bella del mondo per combattere il fattore di rischio cardiovascolare più importante nel mondo.*

Fonti di riferimento
www.siaa.it
www.marinadifesa.it

L'ipertensione nell'anziano alla luce dei risultati dello studio SPRINT. L'importanza della modalità di misurazione

Andrea Ungar, Matteo Bulgaresi

Centro di Riferimento Regionale per l'ipertensione arteriosa dell'anziano della Toscana

Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi e Università degli studi di Firenze

La prevenzione cardiovascolare nel paziente anziano incontra una serie di dilemmi relativi agli obiettivi terapeutici ed all'intensità degli interventi. Se è infatti noto che l'età è fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare, sappiamo anche che con l'età aumenta il tempo di esposizione ad altri fattori di rischio

La prevenzione cardiovascolare nel paziente anziano incontra una serie di dilemmi relativi agli obiettivi terapeutici ed all'intensità degli interventi. Se è infatti noto che l'età è fattore di rischio indipendente per malattia cardiovascolare, sappiamo anche che con l'età aumenta il tempo di esposizione ad altri fattori di rischio. L'ipertensione arteriosa rappresenta fattore di rischio cardine in prevenzione cardiovascolare. La decisione di trattare e come, quando iniziare un trattamento, per quanto tempo, con quale intensità e quali target raggiungere, è un processo che deve necessariamente considerare l'equilibrio complesso tra età, comorbidità e fragilità.

Un recente documento di consenso ESH/EUGMS (1) sottolinea la necessità di distinguere tra pazienti ipertesi anziani di età compresa tra 60 e 70 anni ed ipertesi "grandi anziani", di età superiore ad 80 anni, gruppo quest'ultimo, che, per incidenza e prevalenza di fragilità, comorbidità e perdita dell'autonomia, necessita di una caratterizzazione a sé stante.

I risultati dello studio HYVET (2) hanno mostrato che soggetti ultraottantenni potevano essere efficacemente trattati con perindopril ed indapamide in associazione o meno, con una riduzione di eventi cardiovascolari maggiori e morte da tutte le cause, rispetto a placebo. Tuttavia la maggior parte dei pazienti arruolati aveva un'età compresa tra 80 ed 84 anni,

lasciando inesplorato l'effetto del trattamento in soggetti di 85 anni ed oltre. Il follow-up dello studio è inoltre stato breve, in media 1.8 anni, in quanto precocemente interrotto; ed ancora lo studio ha arruolato pazienti anziani in buone condizioni fisiche e cognitive, escludendo invece soggetti a maggiore comorbidità, fragili e con ipotensione ortostatica, quindi non prendendo in considerazione aspetti frequenti nella comune pratica clinica. La fragilità influenza infatti significativamente l'associazione tra pressione arteriosa (PA) ed out-come in anziani ipertesi in trattamento. L'associazione tra PA e mortalità varia in base alla velocità del cammino (3), alla presenza di disabilità nelle attività di base della vita quotidiana (ADL) e di deficit cognitivo al Mini Mental State Examination (MMSE) (4). In pazienti con ridotta velocità del cammino non è stata dimostrata una relazione tra PA e mortalità (3), anzi, in coloro che non riuscivano a completare il test, la PA era correlata negativamente con la mortalità (5). Elevati valori pressori erano associati a riduzione della mortalità in soggetti ultra-settantacinquenni con deficit cognitivo (MMSE <25/30) o deficit in ADL <6/6, (4).

In pazienti anziani fragili ed istituzionalizzati, la mortalità maggiore era osservata in caso di poli-farmacoterapia antiipertensiva, >2 farmaci, in soggetti con PA sistolica (PAS)

La popolazione rappresentata dai "grandi anziani" è inoltre quella maggiormente a rischio non solo di eventi cardiovascolari legati all'ipertensione arteriosa, ma anche correlati all'ipotensione, quali ipotensione ortostatica appunto, sincope, cadute e traumi conseguenti.

<130 mmHg (6). L'eccessivo/intensivo controllo pressorio (PAS <128 mmHg) ha mostrato un declino cognitivo maggiore in pazienti con Mild Cognitive Impairment o demenza conclamata (7) (Fig. 1).

La popolazione rappresentata dai "grandi anziani" è inoltre quella maggiormente a rischio non solo di eventi cardiovascolari legati all'ipertensione arteriosa, ma anche correlati all'ipotensione, quali ipotensione ortostatica appunto, sincope, cadute e traumi conseguenti, elementi responsabili della cascata della fragilità e dello sviluppo di disabilità, da tenere quindi in considerazione prima di intraprendere una terapia antiipertensiva in un grande anziano (8). E' infatti dimostrato un significativo incremento dei ricoveri per frattura di femore nei 30 giorni successivi all'inizio della terapia antiipertensiva in "grandi anziani" (9).

Alla luce di questi risultati le recenti linee guida della Società Europea dell'Ipertensione e di Cardiologia (ESH/ESC) (10) raccomandano di iniziare la terapia farmacologica per valori di PAS >160 mmHg in ipertesi ultra-ottantenni [cut-off a cui

era stata intrapresa la terapia nello studio HYVET (2)], mirando ad una riduzione di PAS fino ad un target tra 150 e 140 mmHg. In anziani non fragili, con buono stato fisico e cognitivo è possibile intraprendere la terapia antiipertensiva per valori di PAS >140 mmHg, mirando ad una riduzione <140 mmHg, se ben tollerata (10) (Fig. 2)

Riduzioni più intensive sono oggetto di discussione, è noto infatti un andamento a J di mortalità e morbilità in soggetti anziani fragili, per eccessiva riduzione di PA (11). Il recente studio SPRINT ha invece mostrato il contrario (12). Pazienti di età > 75 anni, già in terapia antiipertensiva e ad elevato rischio cardiovascolare, sottoposti a trattamento antiipertensivo intensivo mirato ad una riduzione di PAS ≤120 mmHg, mostravano una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari e di mortalità da tutte le cause, rispetto a pazienti in regime di trattamento meno intensivo, mirato a riduzione di PAS <140 mmHg. Pur essendo tali risultati confermati anche in pazienti più fragili e con ridotta velocità del cammino (13), sono stati esclusi pazienti con decadimento cognitivo, istituzionalizzati, diabetici, con pregressi eventi cerebrovascolari, con scompenso cardiaco in fase di riacutizzazione, condizioni queste, che il clinico si trova a gestire nella pratica quotidiana, in quanto comunemente presenti nel paziente anziano iperteso. Nonostante i benefici, il trattamento intensivo si associava ad incremento di episodi sincopali, episodi ipotensivi, alterazioni elettrolitiche, peggioramento di malattia renale cronica, insufficienza renale acuta.

Quindi l'applicazione dei risultati SPRINT non dovrebbe essere incondizionata, in quanto, anche se rivelatisi utili ed attuabili in anziani ipertesi, sono difficilmente trasferibili in soggetti grandi anziani, comorbosi, in cui il target pressorio e le strategie atte a raggiungerlo, devono essere guidati soprattutto da stato funzionale e comorbilità. Un'ulteriore considerazione deve essere rivolta alla **modalità di misurazione pressoria** applicata nello studio SPRINT: rilevata 3 volte consecutive, ad 1 minuto l'una dall'altra, ottenendo la media aritmetica delle tre. Le rilevazioni venivano effettuate mediante dispositivo automatico, attivabile automaticamente dopo 5 minuti, in luogo isolato, in assenza di operatore sanitario, al fine di minimizzare l'effetto camice bianco. L'applicazione di tale metodologia consente una riduzione media dei valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica (PAD) di almeno

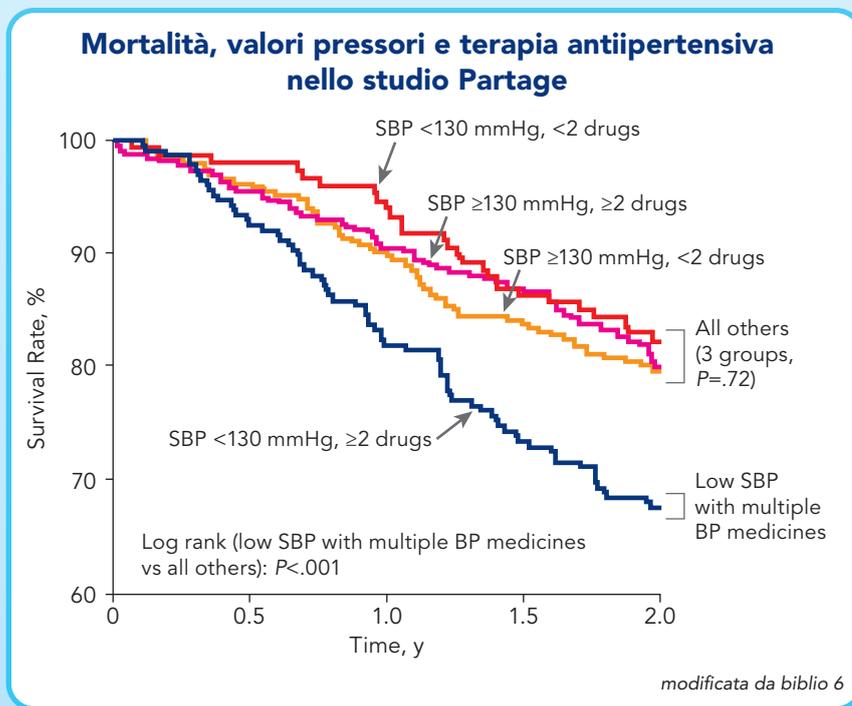


Figura 1

**Raccomandazioni delle linee guida ESC/ESH 2013
per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nell'anziano**

	Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref. ^c
SBP between 140 and 150 mmHg	In elderly hypertensives with SBP ≥ 160 mmHg there is solid evidence to recommend reducing SBP to between 150 and 140 mmHg	I	A	141 265
	In fit elderly patients <80 years old antihypertensive treatment may be considered at SBP values ≥ 140 mmHg with a target SBP <140 mmHg if treatment is well tolerated	IIb	C	-
"good physical and mental condition"	In individuals older than 80 years with an initial SBP ≥ 160 mmHg it is recommended to reduce SBP to between 150 and 140 mmHg, provided they are in good physical and mental conditions	I	B	287
	In frail elderly patients, it is recommended to leave decisions on antihypertensive therapy to the treating physician, and based on monitoring of the clinical effects of treatment	I	C	-
FRAIL elderly patient	Continuation of well-tolerated antihypertensive treatment should be considered when a treated individual becomes octogenarian	IIa	C	-
	All hypertensive agents are recommended and can be used in the elderly, although diuretics and calcium antagonists may be preferred in isolated systolic hypertension	I	A	444 449 451 452

modificata da biblio 10

Figura 2

10 mmHg rispetto ai valori rilevati alla misurazione clinica casuale (14). Pertanto, al fine di applicare nella pratica clinica tali obiettivi terapeutici, la stessa metodologia dovrebbe essere utilizzata, per evitare appunto riduzioni pressorie eccessive e dannose. Una importante alternativa peraltro potrebbe essere quella di usare come target la pressione arteriosa domiciliare rispetto a quella clinica (più vicina probabilmente ai valori pressori rilevati nello studio SPRINT), ma al momento non vi sono indicazioni in tal senso.

Una importante alternativa peraltro potrebbe essere quella di usare come target la pressione arteriosa domiciliare rispetto a quella clinica (più vicina probabilmente ai valori pressori rilevati nello studio SPRINT), ma al momento non vi sono indicazioni in tal senso.

Bibliografia

1. Athanase Benetos, Christopher J. Bulpitt, Mirko Petrovic, et al. An Expert Opinion From the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects. *Hypertension*. 2016;67:820-825.
2. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
3. Odden MC, Covinsky KE, Neuhaus JM, et al. The association of blood pressure and mortality differs by self-reported walking speed in older Latinos. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67:977-983.
4. Ogliari G, Westendorp RG, Muller M, et al. Blood pressure and 10-year mortality risk in the Milan Geriatrics 75+ Cohort Study: role of functional and cognitive status. *Age Ageing*. 2015;44:932-937.
5. Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5:259-352.
6. Benetos A, Labat C, Rossignol P, et al. Treatment with multiple blood pressure medications, achieved blood pressure, and mortality in older nursing home residents: The PARTAGE Study. *JAMA Intern Med*. 2015;175:989-995.
7. Mossello E, Pieraccioni M, Nesti N, et al. Effects of low blood pressure in cognitively impaired elderly patients treated with antihypertensive drugs. *JAMA Intern Med*. 2015;175:578-585.
8. Angelousi A, Girerd N, Benetos A, et al. Association between orthostatic hypotension and cardiovascular risk, cerebrovascular risk, cognitive decline and fall as well as overall mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32:1562-1571.
9. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med*. 2012;172:1739-1744.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;31:1281-357.
11. Denardo S, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010;123:-26.
12. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103-16.
13. Jeff D. Williamson, MD, MHS; Mark A. Supiano, MD; William B. Applegate, et al. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2673-2682.
14. Myers MG. *J. Clin Hypertens (Greenwich)* 2016. Epub ahead of print.

Ipertensione arteriosa nei bambini e negli adolescenti: le ultime novità

Prima che fossero disponibili dei normogrammi di riferimento per la pressione arteriosa nell'infanzia, la diagnosi di ipertensione veniva posta solo in presenza di valori molto elevati. In pratica venivano diagnosticate solo le più gravi forme secondarie

Eugenio Roberto Cosentino

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliera-Universitaria di Bologna

Prima che fossero disponibili dei normogrammi di riferimento per la pressione arteriosa nell'infanzia, la diagnosi di ipertensione veniva posta solo in presenza di valori molto elevati. In pratica venivano diagnosticate solo le più gravi forme secondarie. Dalla pubblicazione dei primi valori di riferimento (1) è stato possibile evidenziare che esiste un ampio numero di bambini con pressione arteriosa sopra i limiti di norma e che questa condizione è, quasi del tutto, da ascrivere a ipertensione primitiva. L'incremento di prevalenza di bambini in eccesso ponderale e l'aumentata sopravvivenza di soggetti con un peso molto basso alla nascita, lascia prevedere che il trend in aumento del numero di ipertesi in età pediatrica continuerà a peggiorare. Un basso peso alla nascita, indicatore di condizioni prenatali sfavorevoli, si è dimostrato inversamente correlato alla pressione arteriosa. Il meccanismo di questa correlazione inversa pare essere legato al numero di nefroni. La nefrogenesi avviene tra le 5 e le 36 settimane di EG: un ritardo di crescita intrauterino con basso peso alla nascita (così come una crescita postnatale accelerata), è associato ad una ridotta massa nefronica e a più alti valori di pressione arteriosa. La prevalenza e il tasso di diagnosi di ipertensione nei bambini e negli adolescenti sono in aumento (5). Numerosi studi di popolazione documentano che uno stato ipertensivo in età pediatrica aumenta la probabilità di essere ipertesi da adulti (3). Nella prima infanzia sono prevalenti le forme secondarie, mentre con l'aumentare dell'età diventano preminenti le forme primitive. La pressione arteriosa aumenta progressivamente fino all'età di 17-18 anni, quando

vengono raggiunti i valori dell'adulto. Tale incremento è più rapido nelle prime settimane di vita e durante la pubertà. I valori pressori sono correlati al sesso, all'altezza e alla massa corporea. L'obesità rappresenta un forte fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione infantile. Non ci sono dati sufficienti sul ruolo dell'etnia, anche se numerosi studi dimostrano che i bambini neri americani hanno una pressione superiore a quella dei bianchi (5,6). La familiarità per l'ipertensione infantile è stimata intorno al 50% (7). Il 49% dei soggetti con ipertensione infantile primaria ha un parente iperteso e il 46% dei bambini con ipertensione secondaria ha un parente con ipertensione secondaria (8). L'86% di adolescenti con ipertensione primaria ha una storia familiare positiva di ipertensione (9). L'allattamento al seno si associa a più bassi livelli di pressione in età pediatrica (10-12). Nel 2016 sono state pubblicate dalla Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa le raccomandazioni sull'ipertensione arteriosa in età pediatrica (13). I progressi della diagnostica nello svelare danni d'organo in fase subclinica, hanno permesso di capire che anche in età pediatrica una pressione elevata può accompagnarsi ad alterazioni della struttura e della funzione di alcuni organi. Il compito non è tuttavia semplice poiché in età pediatrica mancano studi osservazionali che stabiliscano una relazione tra valori pressori ed eventi cardiovascolari che potranno comparire solo molti anni più tardi. Inoltre nel bambino mancano ampi trials di intervento. L'ipertensione nel bambino è definita con un criterio statistico, stabilendo come limite il 95° percentile della distribuzione dei valori pressori sistole-diastolici, in relazione a sesso, età e altezza del bambino. Mentre la condizione di pre-ipertensione, o pressione normale alta per adeguarci alla terminologia adottata negli adulti, si configura quando i valori sono stabilmente superiori o uguali al 90° percentile, ma inferiori al 95° (4). La tabella 1 mostra l'algoritmo suggerito per una corretta diagnosi di

L'ipertensione nel bambino è definita con un criterio statistico, stabilendo come limite il 95° percentile della distribuzione dei valori pressori sistole-diastolici, in relazione a sesso, età e altezza del bambino.

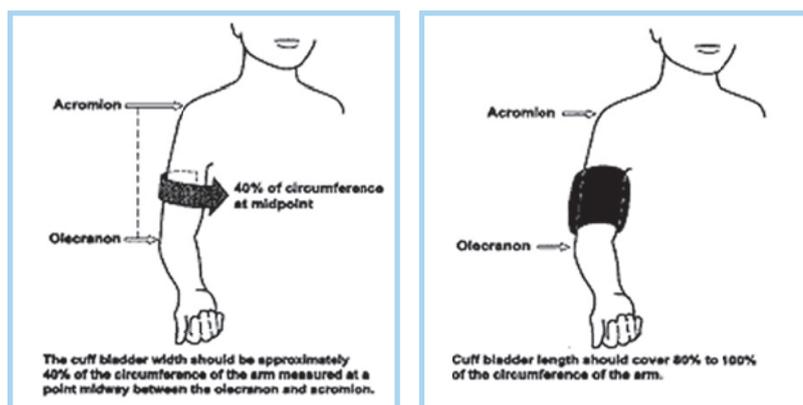
Definizione e classificazione di ipertensione nei bambini e negli adolescenti

Class	SBP and/or DBP percentile
Normal	<90th
High-normal	≥90th to <95th ≥120/80 even if below 90th percentile in adolescents
Stage 1 hypertension	95th percentile to the 99th percentile plus 5 mmHg
Stage 2 hypertension	>99th percentile plus 5 mmHg

modificata da biblio 13

Tabella 1

Dimensioni del bracciale



Un modo comodo per verificare l'adeguatezza del bracciale è quello di posizionare la parte più corta attorno al braccio nel suo punto medio e verificare che copra poco meno di metà circonferenza

Figura 1

ipertensione arteriosa. Una PA elevata nell'infanzia, è un predittore del probabile sviluppo di ipertensione nella vita adulta. Per rilevare correttamente la pressione arteriosa bisogna adeguare la modalità di misurazione a quella utilizzata per costruire le tavole di riferimento. Il bambino, calmo e rilassato, si deve sedere appoggiato ad uno schienale, con il braccio non dominante su un supporto rigido a livello del cuore. L'altezza della camera d'aria dovrebbe essere pari al 40% della circonferenza del braccio nel suo punto medio tra acromion e olecrano (Fig. 1). Il bracciale deve essere di misura adeguata. I bracciali piccoli sovrastimano, mentre quelli grandi sottostimano (Tab. 2). Nel bambino l'utilizzo del monitoraggio delle 24 ore è limitato della mancanza di valori di riferimento validati su popolazioni sufficientemente numerose. Gli unici normogrammi esistenti (raccomandati sia dall'American Heart Association che dalla

European Society of Hypertension) si riferiscono ad un lavoro in cui il numero di soggetti studiati è relativamente piccolo. Lo studio fornisce i valori del 75°, 90° e 95° percentile di pressione media diurna e notturna, divisa per sesso in accordo con l'età e l'altezza dei soggetti, ma in due tabelle separate. I test diagnostici raccomandati sono riassunti nella (Tab. 3). L'ipertensione arteriosa nel bambino correla con il danno cardiovascolare. L'ipertrofia ventricolare sinistra, che nell'adulto è correlata a morbilità e mortalità cardiaca, è il danno d'organo maggiormente documentato nel bambino e nell'adolescente iperteso. Sono limitati i dati relativi all'associazione tra ipertensione infantile e rischio cardiovascolare in età adulta (15,16). Tuttavia è stato dimostrato che nel bambino l'aumento sia fisiologico che patologico dei valori pressori modifica progressivamente la geometria del ventricolo sinistro determinando un incremento significativo degli spessori parietali (17,18) e che la massa cardiaca si modifica già negli stadi ipertensivi precoci (19) e correla con arteriosa sistolica delle 24 ore (20). Nei soggetti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, la normalizzazione della pressione arteriosa determina una normalizzazione ecocardiografica della massa e dei parametri funzionali del ventricolo, ma il rischio cardiovascolare rimane più elevato rispetto ai soggetti normotesi. In bambini ipertesi e con pressione normale alta è stata dimostrata una riduzione del riflesso barocettivo, rispetto a bambini normotesi. Ad oggi esistono pochi dati in letteratura che riguardano l'effetto della pressione arteriosa sul circolo retinico nei bambini. Il 51% dei bambini ipertesi avrebbero alterazioni retiniche rilevabili con oftalmoscopia diretta (22). La terapia non farmacologica deve prevedere un esercizio fisico aerobico regolare: almeno 30-60 minuti più volte alla settimana. Bisogna limitare le attività

Dimensioni raccomandate per i bracciali dello sfignomometro

Età	Larghezza	Lunghezza	Circonferenza massima del braccio (cm)
Neonato	4	8	10
Lattante	6	12	15
Bambino	9	18	22
Adolescente	10	24	26

Tabella 2

Test diagnostici raccomandati

Routine tests that have to be performed in all hypertensive children

- Full blood count
- Plasma sodium, potassium and calcium, urea, creatinine
- Fasting plasma glucose
- Serum lipids (cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol)
- Fasting serum triglycerides
- Urinalysis plus quantitative measurement of micro-albuminuria and proteinuria
- Renal ultrasound
- Chest Xray, ECG and 2-D echocardiography

Recommended additional screening tests

- Plasma renin activity, plasma aldosterone concentration
- Urine and plasma catecholamines or metanephrines
- Tc99 dimercaptosuccinic acid scan
- Urinary free cortisol

More sophisticated tests that should await results of above screening

- Color Doppler ultrasonography
- Captopril primed isotope studies
- Renal vein renin measurements
- Renal angiography
- I123 metaiodobenzylguanidine scanning
- Computed tomography/Magnetic resonance imaging
- Urine steroid analyses and more complex endocrine investigations
- Molecular genetic studies (Apparent mineralocorticoid excess, Liddle's syndrome, etc)

Test to be used in specific clinical conditions are included in Box 9

modificata da biblio Weihang Bao, Sam A. Threefoot et al. AJH. 1995; 8: 657-665

Tabella 3

sedentarie (TV, videogames, ecc.) a meno di 2 ore al giorno. Se il bambino è in sovrappeso, bisogna ridurre il peso corporeo e incrementare l'apporto dietetico di verdure fresche, frutta, fibre e latticini a basso apporto di grassi con la riduzione del sale nella dieta. Inoltre, bisogna controllare le dimensioni delle porzioni, limitare il consumo di bevande zuccherate e il consumo di snacks ipercalorici (Fig. 2). Per il trattamento farmacologico ci sono scarsi trial clinici e comunque a breve termine (3-

La terapia non farmacologica deve prevedere un esercizio fisico aerobico regolare: almeno 30-60 minuti più volte alla settimana. Bisogna limitare le attività sedentarie (TV, videogames, ecc.) a meno di 2 ore al giorno.

Se il bambino è in sovrappeso, bisogna ridurre il peso corporeo e incrementare l'apporto dietetico di verdure fresche, frutta, fibre e latticini a basso apporto di grassi con la riduzione del sale nella dieta. Inoltre, bisogna controllare le dimensioni delle porzioni, limitare il consumo di bevande zuccherate e il consumo di snacks ipercalorici.

24 settimane) con pochi farmaci (losartan e candesartan), scarsi studi comparativi o di associazione. In genere si prediligono farmaci sicuri e ben tollerati in short-term che modificano in positivo la progressione del danno d'organo. Farmaci utilizzati per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nel bambino e nell'adolescente che, vista la lunga emivita, sono somministrati una sola volta al giorno (Tab. 4). È sconsigliato l'uso delle forme retard che sono spesso riassorbite male in età pediatrica (una volta dimezzate, inoltre, l'effetto prolungato di queste forme viene meno). Concludendo, l'ipertensione arteriosa e le sue gravi complicanze si combattono efficacemente solo iniziando presto, prima che questa condizione abbia fatto danni a cuore e vasi arteriosi. Significa anche iniziare ad occuparsi del problema già nei bambini e negli adolescenti, con maggiore attenzione allo stile di vita e alla necessità di iniziare a misurare la pressione arteriosa anche in questa fascia di età. Un bambino iperteso sarà molto probabilmente un adulto iperteso, quindi a rischio di patologie cardiovascolari, che oggi rappresentano la prima causa di morte e di spesa sanitaria nei paesi occidentali.

Terapia non farmacologica



Esercizio fisico aerobico regolare: almeno 30-60 minuti più volte alla settimana



Limitare le attività sedentarie (TV, videogames, ecc) a meno di 2 ore al giorno



Se sovrappeso, ridurre il peso corporeo



Incrementare l'apporto dietetico di verdure fresche, frutta, fibre e latticini a basso apporto di grassi



Riduzione del sale nella dieta



Astensione da fumo e alcolici

Figura 2

Terapia farmacologica

Recommended initial doses for selected antihypertensive agents for the management of hypertension in children and adolescents

Class	Drug	Dose	Interval
Diuretics	Amiloride	0.4-0.6 mg/kg per day	q.d.
	Chlorthalidone	0.3 mg/kg per day	q.d.
	Furosemide	0.5-2.0 mg/kg per dose	q.d.-b.i.d.
	Hydrochlorothiazide	0.5-1 mg/kg per day	q.d.
	Spironolactone	1 mg/kg per day	q.d.-b.i.d.
Beta-adrenergic blockers	Atenolol	0.5-1 mg/kg per day	q.d.-b.i.d.
	Metoprolol	0.5-1.0 mg/kg per day	q.d. (ER)
	Propranolol	1 mg/kg per day	b.i.d.-t.i.d.
Calcium channel blockers	Amlodipine	0.06-0.3 mg/kg per day	q.d.
	Felodipine ^a	2.5 mg per day	q.d.
	Nifedipine	0.25-0.5 mg/kg per day	q.d.-b.i.d. (ER)
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	Captopril	0.3-0.5 mg/kg per dose	b.i.d.-t.i.d.
	Enalapril	0.08-0.6 mg/kg per day	q.d.
	Fosinopril	0.1-0.6 mg/kg per day	q.d.
	Lisinopril	0.08-0.6 mg/kg per day	q.d.
	Ramipril ^a	2.5-6 mg per day	q.d.
Angiotensin-receptor blockers	Candesartan	0.16-0.5 mg/kg per day	q.d.
	Irbesartan ^a	75-150 mg per day	q.d.
	Losartan	0.75-1.44 mg/kg per day	q.d.
	Valsartan	2 mg/kg per day	q.d.

q.d., once daily; b.i.d., twice daily; t.i.d., three times daily; ER, extended release.

The maximum recommended adult dose should never be exceeded.

^aNo dose referenced to weight is available.

modificata da biblio 13

Tabella 4

Un bambino iperteso sarà molto probabilmente un adulto iperteso, quindi a rischio di patologie cardiovascolari, che oggi rappresentano la prima causa di morte e di spesa sanitaria nei paesi occidentali.

Bibliografia

- Blumenthal S, Epps RT, Heavenrich R, Lauer RM, Lieberman E, Mirkin B, Mitchell SC, Boyar Naito V, O'Hare D, McFate Smith W, Tarazi RC, Upson D. Report of the Task Force on Blood Pressure Control in Children. *Pediatrics* 1977; 59:797-820.
- Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, Dillon MJ, Ferreira I, Invitti C, Kuznetsova T, Laurent S, Mancia G, Morales-Olivas F, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Stergiou G, Wühl E, Zanchetti A. Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension* 2009; 27:1719-1742.
- Chen X, Wang Y Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis *Circulation* 2008;117:3171-31.
- The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 114:555-576.
- Sorof JM, Lai D, Turner J, Poffenbarger T, Portman RJ. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics*. 2004;113:475-482.
- Berenson GS, Wattigney WA, Webber LS. Epidemiology of hypertension from childhood to young adulthood in black, white, and hispanic

population samples. *Public Health Rep.* 1996;111(suppl 2):3-6.

7. Jung FF, Ingelfinger JR. Hypertension in childhood and adolescence. *Pediatr Rev.* 1993;14:169-179.

8. Robinson RF, Batsky DL, Hayes JR, Nahata MC, Mahan JD. Significance of heritability in primary and secondary pediatric hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 917-921.

9. Flynn JT, Alderman MH. Characteristics of children with primary hypertension seen at a referral center. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 961-966.

10. Martin RM, Ness AR, Gunnell D, Emmett P, Davey Smith G. ALSPAC Study Team. Does breast-feeding in infancy lower blood pressure in childhood? The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) *Circulation* 2004;109:1259-1266.

11. Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, Irvine L, Hau C, Howie PW. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ.* 1998;316:21-25.

12. Lawlor DA, Najman JM, Sterne J, Williams GM, Ebrahim S, Davey Smith G. Associations of parental, birth, and early life characteristics with systolic blood pressure at 5 years of age: findings from the findings from the Mater-University study of pregnancy and its outcomes. *Circulation* 2004;110:2417-2423.

13. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, Invitti C, Litwin M, Mancia G, Pall D, Rascher W, Redon J, Schaefer F, Seeman T, Sinha M, Stabouli S, Webb NJ, Wühl E, Zanchetti A 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016 Oct;34(10):1887-920.

14. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20:1995-2007.

15. Stergiou GS, Yiannes NG, Rarra VC, Panagiotakos DB. Home blood pressure normalcy in children and adolescents: the Arsakeion School study. *J Hypertens* 2007; 25:1375-1379.

16. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-1566.

17. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1056-1062.

18. Urbina EM, Gidding SS, Bao W, Pickoff AS, Berdusis K, Berenson GS. Effect of body size, ponderosity and blood pressure on left ventricular growth in children and young adult in the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1995;91:2400-2406.

19. Burke GL, Arcilla RA, Culpepper WS, Webber LS, Chiang YK, Berenson GS. Blood pressure and echocardiographic measures in children: the Bogalusa Heart Study. *Circulation* 1987;75:106-114.

20. Kavey RE, Kveselis DA, Atallah N, Smith FC. White coat hypertension in childhood: evidence for end-organ effect. *J Pediatr* 2007;150:491-497.

21. Richey PA, Disessa TG, Hastings MC, Somes GW, Alpert BS, Jones DP. Ambulatory blood pressure and increased left ventricular mass in children at risk for hypertension. *J Pediatr* 2008;152:343-348.

22. Daniels SR, Lipman MJ, Burke MJ, Loggie JM. The prevalence of retinal vascular abnormalities in children and adolescents with essential hypertension. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:205-208.

Metabolismo energetico miocardico; implicazioni terapeutiche per il paziente diabetico con scompenso cardiaco

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 4, 2016

Giuseppina Manzoni¹, Federico Martucci¹, Alice Oltolini¹, Maria Grazia Radaelli¹, Silvia Perra¹, Guido Lattuada¹, Gianluca Perseghin^{1,2}

¹ Medicina Metabolica, Dipartimento di Medicina Interna e Riabilitazione, Policlinico di Monza, Monza

² Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano, Bicocca, Monza

Il cuore di un individuo sano è un organo che per generare il lavoro meccanico di pompa consuma fino a 5 kg di ATP al giorno (1) ed è duttile nella sua capacità di utilizzare diversi substrati quali acidi grassi e β -OH butirato prevalentemente a digiuno e glucosio, lattato, piruvato prevalentemente in condizioni post-prandiali

Metabolismo energetico cardiaco

Il metabolismo energetico di un cuore sano. Il cuore di un individuo sano è un organo che per generare il lavoro meccanico di pompa consuma fino a 5 kg di ATP al giorno (1) ed è duttile nella sua capacità di utilizzare diversi substrati quali acidi grassi e β -OH butirato prevalentemente a digiuno e glucosio, lattato, piruvato prevalentemente in condizioni post-prandiali (2,3). L'organo è flessibile e prontamente in grado di switchare l'utilizzo dei substrati in condizioni post-prandiali quando l'ambiente metabolico muta a causa dell'incremento dei livelli circolanti di insulina che sopprimendo la lipolisi inducono la mancata disponibilità degli acidi grassi circolanti e la conseguente produzione di corpi chetonici (2,3). Questa flessibilità ed efficienza metabolica viene garantita quando la perfusione è preservata e quindi l'apporto di ossigeno viene mantenuto ottimale.

Adattamento energetico del cuore insufficiente. Nel continuum fisiopatologico che porta un miocardio normale a diventare un miocardio insufficiente per diverse cause si è osservato in modelli animali un adattamento metabolico per il quale il cuore muta la sua predilezione per l'utilizzo degli

acidi grassi a favore dell'utilizzo del glucosio (1). Questo adattamento sembra essere finalisticamente e meccanicisticamente dovuto ad una pura convenienza energetica: a parità di lavoro meccanico da generare se il substrato preferenziale è glucosio invece che acidi grassi il consumo di ossigeno è minore (4). Questa strategia metabolica sembra essere positiva soprattutto nelle prime fasi della storia naturale di un miocardio che potrebbe evolvere verso l'insufficienza perché garantisce un risparmio di consumo di ossigeno e quindi di lavoro meccanico. Nel lungo termine quando l'insufficienza cardiaca è conclamata il miocardio si caratterizzerà per una ridotta capacità di utilizzo ossidativo dei substrati indipendentemente dalla loro disponibilità, tanto da meritare la denominazione di organo depauperato di energia (2).

Effetti sfavorevoli dell'insulino resistenza cardiaca in prevenzione primaria

Insulino resistenza cardiaca e metabolismo dei substrati. Il cuore di un paziente affetto da diabete è un organo insulino resistente nei confronti del metabolismo del glucosio. Questa alterazione metabolica è stata elegantemente dimo-

strata da Patricia Iozzo utilizzando metodiche in Positron Emission Tomography (PET) del miocardio sia perfusionale che metabolica in condizioni di digiuno e condizioni insulino stimolate (5,6). Nei pazienti diabetici nei quali una ridotta perfusione d'organo su base aterosclerotica è stata esclusa, l'uptake miocardico di glucosio durante somministrazione di insulina è risultato marcatamente compromesso e questa compromissione è risultata essere proporzionale alla riduzione della frazione di eiezione (6). Al contrario l'insulino resistenza cardiaca si associa ad un aumento dell'utilizzo energetico degli acidi grassi a livello del miocardio che può essere documentato anche in individui insulino resistenti ma non diabetici come in giovani donne obese (7).

Insulino resistenza cardiaca e alterato metabolismo energetico. L'insulino resistenza del cuore diabetico si oppone quindi a quel meccanismo di adattamento energetico di predilezione per l'utilizzo di glucosio. Diversi autori hanno infatti dimostrato che in parallelo a questa insulino resistenza cardiaca il cuore documenta uno sbilanciamento energetico del ventricolo sinistro che può rimanere sub-clinico in presenza di normale frazione di eiezione (8,9). Questa alterazione del metabolismo dei fosfati ad alta energia cardiaca non sembra dipendere da effetti mediati direttamente dall'iperglicemia, infatti in un particolare gruppo di pazienti con diabete di tipo 1, che a dispetto della lunga durata di malattia con un compenso mediocre non hanno sviluppato complicanze microvascolari, queste alterazioni non sono state riscontrabili (10). Ad ulteriore conferma del ruolo preponderante dell'insulino resistenza rispetto a quello dell'iperglicemia ci sono almeno due studi che documentano un'alterazione del metabolismo energetico cardiaco in soggetti obesi insulino resistenti non diabetici (11,12).

Effetti della modulazione della disponibilità di substrato sulla funzione cardiaca. I dati sopra descritti sono stati generati da studi trasversali caso controllo e sono quindi solo suggestivi dell'importante ruolo che la modulazione del metabolismo dei substrati potrebbe avere nel garantire una ricaduta funzionale cardiaca virtuosa in prevenzione primaria. Esiste però uno studio che ha utilizzato come sonde sperimentali la metformina e il pioglitazone somministrati per 24 settimane a pazienti con diabete di tipo 2 senza scompenso cardiaco nei quali il metabolismo cardiaco dei substrati è stato misurato in PET durante somministrazione di isotopo del glucosio e del palmitato per misurarne l'utilizzo cardiaco. Lo studio ha randomizzato > 70 pazienti a ricevere metformina 2 g al giorno o pioglitazone 30 mg die documentando un effetto positivo sui parametri di funzione diastolica del ventricolo sinistro in coloro che erano stati allocati a pioglitazone ma non in quelli allocati a metformina (13). L'effetto del pioglitazone poteva essere giustificato

I soggetti con scompenso cardiaco potrebbero giovare di terapie farmacologiche volte a ridurre la disponibilità di acidi grassi liberi a favore del glucosio come substrato energetico preferenziale del ventricolo sinistro.

Individui sani normali mostrano un'omeostasi energetica del ventricolo sinistro inversamente proporzionale alla frequenza cardiaca.

dall'effetto insulino sensibilizzante a livello dell'organismo in toto ma soprattutto a livello del ventricolo sinistro dove l'uptake e utilizzo del glucosio veniva significativamente migliorato dal trattamento con pioglitazone ma non dal trattamento con metformina a confermare l'effetto benefico sulla funzione cardiaca dell'utilizzo del glucosio rispetto a quello degli acidi grassi.

Adattamento energetico nel paziente con scompenso cardiaco congestizio e sua modulazione farmacologica sperimentale

Sulla base dei dati sopra discussi in diversi modelli in vivo nell'uomo di insulino resistenza sarebbe ragionevole ipotizzare che i soggetti con scompenso cardiaco potrebbero giovare di terapie farmacologiche volte a ridurre la disponibilità di acidi grassi liberi a favore del glucosio come substrato energetico preferenziale del ventricolo sinistro.

Effetti della modulazione dell'utilizzo ossidativo dei substrati sulla funzione cardiaca. Il primo studio che ha ipotizzato la possibilità di una terapia metabolica dello scompenso cardiaco ha utilizzato come sonda sperimentale la terapia con β -bloccante. L'utilizzo del β -bloccante nello scompenso cardiaco ha il suo razionale nella riduzione del consumo di ossigeno e nel miglioramento dell'efficienza energetica miocardica, e lo studio di Wallhaus TR et al (14) ha documentato, utilizzando metodiche PET e traccianti sia per il metabolismo del glucosio che degli acidi grassi, che questo effetto benefico potesse risiedere nella capacità di questa classe di farmaci (in questo studio si è trattato del Carvedilolo) di ridurre l'utilizzo ossidativo miocardico degli acidi grassi a favore di quello del glucosio. Questa osservazione si accompagna anche all'evidenza che individui sani normali mostrano un'omeostasi energetica del ventricolo sinistro inversamente proporzionale alla frequenza cardiaca (15). Per confermare questa ipotesi il nostro gruppo ha valutato quale fosse l'effetto della inibizione prolungata dell'ossidazione degli acidi grassi. Abbiamo utilizzato come sonda sperimentale la Trimetazidina che è un farmaco per os capace di inibire in modo reversibile (e quindi senza effetti collaterali neurologici) un enzima

chiave della β -ossidazione. Abbiamo verificato il suo effetto in due condizioni sperimentali, acuta e cronica. Nel setting cronico, il suo utilizzo per 3 mesi si è accompagnato nei pazienti con scompenso cardiaco ad un miglioramento della classe funzionale NYHA e il suo effetto benefico si è accompagnato ad un miglioramento dello stato energetico del miocardio e ad un piccolo ma significativo aumento della frazione di eiezione (16). Nel setting acuto la sua somministrazione 24 ore prima dell'esecuzione di un test da sforzo con treadmill (protocollo di Bruce) in pazienti con nota malattia coronarica, sia che i pazienti fossero a digiuno, o che avessero assunto un pasto ricco in carboidrati o ricco in lipidi ha determinato un miglioramento nel tempo di osservazione al sottoslivellamento del segmento ST di 1 mm e ha migliorato lo stress motion wall index (WMSI) rispetto ai pazienti che la sera prima avevano assunto il placebo (17).

Con una strategia simile altri autori hanno utilizzato la perixilina maleato, che è un farmaco anti anginoso che inibisce l'uptake mitocondriale degli FFA agendo sul sistema di navetta di trasporto carnitina palmitoil transferase-1 (CPT-1) e CPT-2 e quindi shiftando il metabolismo ossidativo dall'utilizzo di FFA a quello di glucosio. Gli effetti di questa terapia sono stati positivi migliorando la VO₂max, la frazione di eiezione e i sintomi dei pazienti con scompenso cardiaco (18). Sulla scia dei risultati di questi esperimenti si è considerata la possibilità di un effetto positivo della soppressione dei livelli circolanti degli acidi grassi liberi sul metabolismo cardiaco. A questo scopo l'Acipimox, un inibitore della lipolisi, ha costituito una sonda sperimentale largamente utilizzata che ha generato però risultati contrari all'atteso. La somministrazione di Acipimox acuta in pazienti con scompenso cardiaco si è accompagnata ad un peggioramento dei parametri di funzione del ventricolo sinistro invece che ad un loro miglioramento (19) e noi stessi abbiamo potuto dimostrare che questo peggioramento di funzione ventricolare associato alla somministrazione dell'Acipimox si accompagnava ad un peggioramento dell'omeostasi energetica del ventricolo sinistro (20). Questi risultati sorprendenti sulla base dei dati che avevano generato l'ipotesi inducono a considerare che gli effetti deleteri degli elevati livelli circolanti di alcuni substrati possono essere anche peggiori quando i livelli di substrato sono troppo bassi. Questo può accadere in condizioni di ipoglicemia iatrogena, che può costituire una potenziale causa di eventi cardiovascolari in pazienti fragili come quelli con scompenso cardiaco. Questi

dati possono quindi contribuire almeno in parte a spiegare gli effetti non sempre positivi che un trattamento intensivo dell'iperglicemia potrebbe generare se si accompagnasse ad un rischio elevato di ipoglicemia così come osservato in studi come l'ACCORD (21). Peraltro questi dati sono stati confermati da risultati ancor più convincenti anche se sorprendenti che hanno documentato un effetto negativo della somministrazione di Acipimox e conseguente soppressione degli acidi grassi liberi per una settimana non solo in soggetti con scompenso cardiaco ma anche in soggetti sani normali (22) suggerendo come il miocardio si caratterizzi per un metabolismo energetico complesso nel quale la disponibilità del substrato deve essere comunque garantita per la generazione di un efficace lavoro meccanico.

La lezione che si potrebbe imparare da queste esperienze sperimentali in vivo nell'uomo con scompenso cardiaco è che ridurre la disponibilità di substrato necessario a generare il lavoro meccanico può essere pericoloso anche quando il substrato che si limita è l'acido grasso, e quindi è importante non far mancare combustibile energetico al cuore fragile (2). Diventa necessario mantenere una appropriata disponibilità di glucosio come substrato che al netto viene verosimilmente preferito dal cuore per un bilancio di consumo di ossigeno favorevole rispetto agli acidi grassi (23), anche se gli effetti benefici delle terapie sopra discusse potrebbero manifestarsi non tanto grazie ad un effetto diretto sul metabolismo energetico del miocardio, quanto ad un effetto indiretto sistemico di riduzione del fabbisogno energetico dell'organismo in toto a ridurre come conseguenze le richieste di lavoro meccanico per miocardio stesso (24).

Rilevanza dello scompenso cardiaco nei pazienti affetti da diabete

Le malattie cardiovascolari costituiscono la principale causa di morte nei pazienti con diabete di tipo 2 (25). Negli anni l'esistenza di una cardiomiopatia diabetica, distinta dalla cardiomiopatia ischemica sostenuta da processi aterosclerotici, è stata riconosciuta e accettata anche se individuare le sue specifiche caratteristiche nel contesto della malattia rimane difficile perché il diabete può provocare danni cardiaci con diversi meccanismi che vanno dalla macro-angiopatia su base aterosclerotica alla disfunzione autonoma cardiaca, alla microangiopatia mescolandosi in quadri clinici complessi che rendono la prognosi cardiovascolare del paziente diabetico così sfavorevole (26). È stato ipotizzato che l'insulino resistenza cardiaca determinando alterazioni del metabolismo energetico dell'organo possa essere la causa dell'alterata funzionalità cardiaca nel diabete ma nello stesso tempo anche la conseguenza di un rimodellamento metabolico che nel diabete può precedere, causare e soste-

Negli anni l'esistenza di una cardiomiopatia diabetica, distinta dalla cardiomiopatia ischemica sostenuta da processi aterosclerotici, è stata riconosciuta e accettata.

I pazienti con diabete sono infatti a rischio 2-3 volte più elevato dei non diabetici di sviluppare scompenso cardiaco congestizio e questa differenza è più marcata nelle donne (29), e nel sottogruppo degli individui più giovani.

Nei pazienti con scompenso cardiaco pienamente manifesto l'associazione tra la mortalità e il compenso glicemico espresso come valore di HbA1c è a forma di U, con il rischio più basso di morte in coloro che hanno un valore di HbA1c > 7% ma < al 7.5-8%.

nera anche il rimodellamento geometrico e funzionale del miocardio (27). Nello specifico dello scompenso cardiaco il diabete costituisce un fattore di rischio maggiore (28).

Implicazioni per la prevenzione primaria dello scompenso nel paziente diabetico. I pazienti con diabete sono infatti a rischio 2-3 volte più elevato dei non diabetici di sviluppare scompenso cardiaco congestizio e questa differenza è più marcata nelle donne (29), e nel sottogruppo degli individui più giovani (28) anche se il soggetto anziano presenta anch'esso rischio più elevato (30). Alla base del rischio più elevato e come sopra discusso non c'è solo l'aumentato rischio di malattia aterosclerotica ma anche un peggiore compenso glicemico (il rischio aumenta del 30% per incrementi di 1 punto % di HbA1c) (28) e l'obesità (il rischio aumenta del 10-15% per incrementi di 2.5 punti di BMI)(31). In particolare l'incremento di peso che si può determinare in associazione alle terapie anti-diabetiche può spiegare almeno in parte questo rischio aumentato (32).

Implicazioni per la prevenzione terziaria dello scompenso nel paziente diabetico cardiopatico. Nel paziente diabetico che è già afflitto dallo scompenso cardiaco, la mortalità a 3 anni è del 40%, molto più alta che in un paziente con scompenso cardiaco non diabetico (33). Il diabete costituisce anche un importante predittore di ospedalizzazione indotta dalla riaccutizzazione dello scompenso cardiaco (34). La prognosi peggiore si accompagna non solo al diabete manifesto ma alla semplice alterata glicemia a digiuno (35) e lo studio CHARM ha suggerito come il rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso nel paziente diabetico con frazione d'eiezione preservata è superiore a quello del paziente con frazione d'eiezione già compromessa ma non diabetico (36).

Uno studio recente suggerisce che migliorare il compenso glicemico in pazienti in compenso insoddisfacente (HbA1c > 10%) possa determinare un miglioramento della funzione del ventricolo sinistro in tempi brevi e che questo miglioramento è proporzionale alla riduzione della HbA1c (37). A

dispetto di questo dato sperimentale incoraggiante i grandi clinical trials del primo decennio del nuovo secolo non hanno documentato un miglioramento della prognosi legata allo scompenso con una terapia anti iperglicemica più intensiva rispetto allo standard come dimostrato da analisi meta-analitiche (38). Inoltre, nei pazienti con scompenso cardiaco pienamente manifesto l'associazione tra la mortalità e il compenso glicemico espresso come valore di HbA1c è a forma di U, con il rischio più basso di morte in coloro che hanno un valore di HbA1c > 7% ma < al 7.5-8% (39), rendendo la scelta dell'obiettivo terapeutico e della strategia per perseguirlo particolarmente difficile.

La terapia antidiabetica e lo scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco congestizio costituisce oggi una sfida clinica quotidiana per l'appropriata gestione terapeutica di molti pazienti che afferiscono ai centri diabetologici sia per prevenirne la sua insorgenza sia per non aggravarne i suoi effetti con scelte terapeutiche che potrebbero esitare in eventi sfavorevoli in coloro che hanno già manifestato lo scompenso congestizio. Alcuni farmaci anti diabetici possono nascondere delle insidie in relazione al loro uso nei pazienti diabetici mentre altri potrebbero avere invece dei vantaggi proprio nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio clinicamente manifesto o con scompenso sub-clinico.

Insulina. Pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica hanno, negli studi osservazionali, una incidenza di scompenso cardiaco e outcomes peggiori dei pazienti in terapia con anti iperglicemici per bocca (40). Questa associazione però è trascinata dal fatto che i pazienti trattati con insulina sono più anziani, hanno durata di malattia più lunga, sono spesso più complicati proprio da una malattia cardiovascolare, da una insufficienza renale o da altre co-morbidità che si associano a prognosi peggiore. In questa tipologia di pazienti complessi e complicati non abbiamo a disposizione dati generati da clinical trial randomizzati. Nello studio BARI-2D i circa 2500 pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiaca venivano allocati a procedura di rivascolarizzazione e terapia medica intensiva o terapia medica intensiva da sola seguendo una strategia insulino-sensibilizzante (metformina e glitazone) o insulino-dispositiva (insulina o sulfanilurea). I pazienti allocati a terapia con insulina o sulfanilurea non hanno dimostrato un eccesso di ricoveri per scompenso cardiaco rispetto alla strategia di trattamento insulino sensibilizzante con metformina o pioglitazone (41). Nello studio UKPDS i pazienti con recente riscontro di diabete che sono stati allocati a insulina non hanno documentato differenza in scompenso cardiaco rispetto ai pazienti posti in sulfanilurea (42). Lo studio ORIGIN da ultimo ha randomizzato poco più di 12000 pazienti con alterata glicemia

a digiuno o diabete di recente riscontro (ma alla fine la popolazione aveva una durata di malattia media di circa 5 anni) alla terapia con insulina basale (Glargine) vs. placebo (43). A dispetto della recente diagnosi il profilo di rischio cardiovascolare di questi pazienti era elevato ma differenze tra i gruppi per l'ospedalizzazione dovuta a scompenso cardiaco non sono state osservate (HR 0.9; 95% CI 0.77-1.05).

Metformina. La metformina è considerata il farmaco di prima scelta per la terapia del diabete ed agisce grazie ad una specifica riduzione della velocità di gluconeogenesi epatica. Per molti anni il suo utilizzo nei pazienti con scompenso cardiaco è stato temuto a causa del fatto che questa condizione possa associarsi ad ipossiemia e in metformina si potrebbe associare a rischio di acidosi lattica. Esistono ormai numerosi studi osservazionali prospettici o retrospettivi che documentino in modo consistente un vantaggio dalla terapia con metformina rispetto alle sulfaniluree in termini di sopravvivenza. Infatti la metformina da sola o in combinazione si associa ad un rischio di morte ridotto rispetto alla sulfanilurea (44,45,46). In particolare, uno studio retrospettivo ha documentato un rischio ridotto di morte in pazienti diabetici nei quali la terapia è stata indicata come insulino sensibilizzante (metformina e pioglitazone) rispetto ai pazienti trattati con altre strategie non insulino sensibilizzanti (47). Infine, una revisione sistematica ha dimostrato che di minima, la metformina è un farmaco che nel paziente con scompenso cardiaco è sicura tanto quanto le altre strategie anti iperglicemiche senza associarsi ad un eccesso di acidosi lattica (48).

Sulfanilurea. Le sulfaniluree agiscono aumentando la secrezione endogena di insulina e malgrado si associno a rischio elevato di incremento del peso e di ipoglicemia non sono in grado di determinare ritenzione di sodio e di liquidi. Sfortunatamente non sono disponibili trial clinici randomizzati focalizzati sugli effetti delle sulfaniluree. Nello studio UKPDS, probabilmente l'unico a nostra disposizione ma eseguito in pazienti con un diabete di recente riscontro e quindi con breve durata di malattia, il gruppo trattato con la combinazione insulina e sulfanilurea (allora si trattava di clorpropamide, glibenclamide e glipizide) comparato al gruppo trattato in modo convenzionale con sola dieta in pazienti con recente riscontro di diabete non ha dimostrato un eccesso di scompenso cardiaco (3.0% vs. 3.3%, HR 0.91, 95% CI 0.54-1.52) (42). Gli studi osservazionali sono invece numerosi ma in relazione allo scompenso cardiaco i dati sono contraddittori. Nello studio sopracitato in una popolazione di pazienti diabetici canadesi (45) l'utilizzo di sulfaniluree si associava a rischio di scompenso superiore rispetto a Metformina anche se tale rischio si attenuava nettamente aggiustando per la storia pregressa di cardiopatia ischemica e uso di bloccanti del RAAS. Al contrario lo studio della

Cleveland Clinic ha dimostrato un effetto deleterio delle sulfaniluree, simile a quello osservato con i Tiazolidinedioni, anche dopo aver aggiustato l'analisi per diverse variabili potenzialmente confondenti (49). Anche uno studio Inglese con analisi di un data base dei medici di base ha documentato un eccesso di scompenso del 18-30% con le sulfaniluree di seconda generazione rispetto alla Metformina aggiustando l'analisi per numerose variabili (50). L'insicurezza dei dati, insieme al rischio di ipoglicemia e all'aumento di peso ben documentato per le Sulfaniluree, stanno portando ad una riduzione della popolarità di questa classe di farmaci a favore dei nuovi farmaci innovativi con profili di sicurezza e con azione di prevenzione cardiovascolare superiore.

Tiazolidinedioni. Rosiglitazone e Pioglitazone sono stati introdotti nella terapia anti-iperlipidemicica del diabete con la promessa di garantire effetti anti-aterosclerotici per i noti effetti insulino sensibilizzanti e positivi su funzione endoteliale, dislipidemia aterogena, ipertensione arteriosa ed effetto anti-infiammatorio. La promessa è stata in parte mantenuta con lo studio Proactive che ha documentato la riduzione dell'endpoint secondario (che equivale agli end-point primari prodotti con gli ultimi studi di safety cardiovascolare dei farmaci anti diabetici) costituito da mortalità cardiovascolare ed infarto e ictus non fatali (HR 0.84, 95% CI 0.72-0.90), a dispetto del fatto di non aver raggiunto l'endpoint primario che includeva anche le procedure di rivascolarizzazione (in particolare periferiche) (51). L'uso di questa classe di farmaci si associa a edemi periferici e ritenzione di fluidi e questo rischio aumenta sensibilmente quando i glitazoni si associano alla terapia insulinica. Questo effetto indesiderato ha luogo per ragioni non ancora chiarite ma che possono essere dovute ad effetto sul tubulo renale ma anche a livello distale (vasodilatazione periferica) con alterazione nella permeabilità dei vasi. In soggetti sani normali o in soggetti in classe NYHA I-II l'uso del glitazone non si associa ad alterazioni di funzione sistolica o diastolica del ventricolo sinistro (52,53). Il rischio di ricovero per scompenso cardiaco è stato invece osservato nei grandi clinical trials. Il rosiglitazone nello studio DREAM, che aveva reclutato soggetti non diabetici con alterata glicemia a digiuno, il rischio è risultato significativamente aumentato (54) così come nello studio RECORD che comparava terapie di associazione, i pazienti randomizzati a Rosiglitazone avevano un eccesso doppio di ricovero per scompenso cardiaco (55). Il Pioglitazone è stato studiato nello studio PROACTIVE

La metformina è un farmaco che nel paziente con scompenso cardiaco è sicura tanto quanto le altre strategie anti iperglicemiche senza associarsi ad un eccesso di acidosi lattica.

Analisi meta-analitiche che hanno combinato gli effetti sia di Rosiglitazone che di Pioglitazone permettono di concludere che in pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA I-II questi farmaci dovrebbero essere usati con cautela e controindicati nei pazienti in classe NYHA III-IV.

eseguito in pazienti con diabete di tipo 2 in prevenzione cardiovascolare secondaria o con profilo di rischio molto elevato. In questo studio il ricovero ospedaliero per scompenso è aumentato del 50% nel gruppo trattato con Pioglitazone rispetto al controllo in assenza di effetto sulla mortalità (51). Lo stesso farmaco nel recente studio IRIS eseguito in pazienti con pregresso ictus cerebri il cui scopo è stato quello di valutare il rischio di secondo evento cerebrovascolare (peraltro significativamente ridotto) non ha documentato un rischio aumentato di ricovero per scompenso anche se l'insufficienza cardiaca al basale era stato usato come criterio di esclusione (56). Analisi meta-analitiche che hanno combinato gli effetti sia di Rosiglitazone che di Pioglitazone permettono di concludere che in pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA I-II questi farmaci dovrebbero essere usati con cautela e controindicati nei pazienti in classe NYHA III-IV.

Agonisti del recettore del GLP1. Il GLP-1 è un ormone prodotto dall'intestino a seguito dell'ingestione degli alimenti e il suo recettore è disseminato in molti organi e tessuti tra cui le β -cellule (sopprime anche la secrezione di glucagone dalle β -cellule), ma anche cardiomiociti, endotelio vascolare, cellule muscolari lisce delle pareti arteriose, rene e SNC tra gli altri. Dalla classe dei farmaci degli agonisti del recettore del GLP1 quindi è lecito attendersi oltre ad effetti endocrini e metabolici anche effetti cardiovascolari. In effetti i GLP1-RA hanno molti effetti potenzialmente favorevoli per l'insufficienza cardiaca, come peraltro suggerito da studi in modelli animali e in vivo nell'uomo in studi di dimensioni contenute. Nello studio FIGHT, disegnato specificatamente per valutare un effetto sullo scompenso cardiaco, la somministrazione s.c. di Liraglutide in pazienti che erano stati recentemente ricoverati per episodio di ri-acutizzazione dello scompenso non ha sortito effetti clinici significativi (57) né in termini di mortalità che di ospedalizzazione per scompenso supportando la conclusione che Liraglutide non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti con insufficienza cardiaca allo scopo di migliorarne la performance cardiaca. Abbiamo inoltre a nostra disposizione i risultati di almeno tre gradi clinical trial randomizzati di safety cardiovascolare con farmaci di questa classe. Nello studio ELIXA, Lixisenatide somministrata una volta al giorno per via s.c. in pazienti con un recente ricovero per sindrome coronarica acuta non ha avuto un effetto sugli eventi cardiovascolari maggiori. In questo studio il 22% dei pazienti aveva scom-

penso cardiaco cronico al basale, e un effetto della terapia in generale e in questa sottopopolazione in termini di ricovero per scompenso non è stato osservato quando i pazienti in trattamento sono stati paragonati a quelli in placebo (58). Nello studio LEADER, gli effetti di Liraglutide sono stati paragonati a quelli del placebo in quasi 10000 pazienti in prevenzione secondaria (circa il 70%) o ad alto rischio cardiovascolare e il 18% aveva insufficienza cardiaca al basale. È stata riscontrata una riduzione dell'end-point primario (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale) del 13% (HR 0.87, 95% CI 0.78-0.97) e nel composito l'evento trainante la significatività è risultato essere la mortalità cardiovascolare (ridotta del 22%). La tipologia di eventi e la durata durante il periodo di osservazione prima di vedere manifestarsi l'effetto sono compatibili con un effetto positivo sull'aterosclerosi. In relazione ai ricoveri per scompenso, questi sono risultati essere numericamente, ma non significativamente, meno frequenti nei pazienti in Liraglutide rispetto a quelli in placebo (HR 0.87, 95% CI 0.73-1.05, $P=0.14$)(59). Da ultimo lo studio SUSTAIN-6 ha visto protagonista la Semaglutide, un GLP1-RA long acting a somministrazione s.c. settimanale, in uno studio che ha coinvolto quasi 3300 pazienti di cui l'83% in prevenzione secondaria e il 24% aveva insufficienza cardiaca al basale. In questo caso è stata riscontrata una riduzione dell'end-point primario (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale) più marcata e pari al 26% (HR 0.74; 95% CI, 0.58-0.95; $P<0.001$) e nel composito l'evento trainante è stato l'ictus non fatale e un trend per infarto non fatale con mancanza di chiaro effetto sulla mortalità cardiovascolare. I ricoveri per scompenso cardiaco non sono stati differenti tra i pazienti allocati a Semaglutide e quelli a placebo (60).

Questa classe di farmaci che ha documentato una sicurezza cardiovascolare consistente in tutti gli studi e dei vantaggi relativi al rischio basato verosimilmente sulla malattia aterosclerotica anche se con outcomes diversi e ancora pienamente da comprendere, costituisce uno strumento terapeutico sicuro nel paziente con insufficienza cardiaca, in assenza di vantaggi sull'omeostasi emodinamica dei pazienti.

DPP4-inibitori. Il GLP1 circolante viene degradato in circolo da una peptidasi nota come peptidasi DPP-4. La sua inibizione determina una aumentata disponibilità di GLP-1, migliorando l'effetto incretinico sulla secrezione insulinica post-prandiale. L'effetto della peptidasi DPP4 è però allargato anche a molti altri substrati, tra cui BNP, eritropoietina, glucagone, peptide vasoattivi. Anche in questo caso quindi un effetto cardiovascolare di questa classe di farmaci potrebbe essere atteso. Lo studio SAVOR-TIMI 53 ha reclutato quasi 17000 pazienti con diabete tipo 2 e storia pregressa di malattia cardiovascolare oppure rischio elevato e li ha allocati a ricevere, in aggiunta alla terapia preesistente,

Saxagliptin o placebo. L'end-point composito di sicurezza cardiovascolare non è risultato essere stato raggiunto nei due gruppi. In modo inatteso, il gruppo che ha ricevuto Saxagliptin ha documentato un aumento delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (61). Nello studio EXAMINE sono stati reclutati circa 5500 pazienti con diabete tipo 2 e un episodio recente di sindrome coronarica acuta che sono stati allocati a ricevere alogliptin o placebo in aggiunta alla terapia preesistente. Lo studio ha documentato che alogliptin non aumenta il rischio di eventi cardiovascolari in questa popolazione specifica di pazienti diabetici ad alto rischio in assenza di beneficio (62). Nello studio TECOS sono stati reclutati circa 15000 pazienti ad alto rischio cardiovascolare che sono stati trattati con Sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia preesistente. Non si è osservato un aumento del rischio cardiovascolare e neppure della ospedalizzazione per scompenso cardiaco (63). Sono state pubblicate diverse meta-analisi che hanno esplorato la possibile associazione fra DPP4 e scompenso cardiaco. Nella prima delle due metanalisi si è concluso che la terapia con DPP4-inibitore può associarsi ad un possibile lieve eccesso di ospedalizzazioni (8 casi/1000 pazienti trattati per 5 anni) (64). Nella seconda si è concluso per un'assenza di associazione (65). Quest'ultima raccoglieva i dati da uno studio multicentrico con 1,5 milioni di pazienti con 29.741 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (incidenza: 9,2 eventi per 1000 persone-anno). Da ultimo, uno studio Italiano osservazionale, retrospettivo, dei nostri colleghi dell'Università di Padova basato su DataBase dell'AIFA ha documentato una significativa riduzione del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca in pazienti diabetici in terapia con DPP4-inibitore rispetto ai pazienti che erano in terapia con sulfanilurea (66). **SGLT2-inibitori.** I co-trasportatori del Sodio-glucosio (SGLTs) facilitano il trasporto del glucosio e del sodio attraverso le membrane a livello intestinale e a livello del tubulo renale. L'isoenzima SGLT2 è confinato a livello del tubulo renale, mentre SGLT1 è distribuito a livello di diversi organi e tessuti. L'inibizione farmacologica dei trasportatori SGLT2 determina una glicosuria di circa 60-80 g/die di glucosio con miglioramento del compenso glicemico di 0.6-1% della Hb glicosilata (e quindi circa 250-300 Kcal die con riduzione ponderale di circa 2-3 kg, riduzione dei trigliceridi e dell'acido urico) ma bloccando il riassorbimento del sodio provoca anche un flusso dello ione verso la macula densa più massiccio con un feed back glomerulare di costrizione dell'arteriola afferente, riduzione della pressione intraglomerulare e riduzione dell'iperfiltrazione che può essere frequente nei pazienti affetti da diabete. La perdita di sodio è piccola rispetto a quella ottenuta con diuretici tiazidici ma al contrario di questi ultimi l'effetto dell'SGLT2inibitore in termini di riduzione del volume

plasmatico rimane costante con una conseguente riduzione della pressione arteriosa di circa 4 mmHg. Gli studi clinici che sono stati completati o sono in corso per stabilirne la safety cardiovascolare sono lo studio EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin), CANVAS (Canagliflozin, atteso per il 2017), DECLARE-TIMI 58 (atteso per il 2019).

Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha reclutato oltre 7000 pazienti diabetici con malattia cardiovascolare nota e che sono stati randomizzati ad assumere Empagliflozin 10 mg o 25 mg o placebo in mono-somministrazione orale giornaliera. La prevalenza di scompenso cardiaco al basale nella popolazione era circa del 10%, ma il 47% dei pazienti aveva avuto un pregresso infarto e il 45% circa era in terapia insulinica. L'insufficienza renale cronica (eGFR tra 30-60 mL/min) era presente nel 26% dei pazienti reclutati. La popolazione completamente costituita da pazienti in prevenzione cardiovascolare terziaria era in terapia ottimale con statina, ASA, ACE inibitori, ARBS con buon controllo generale. Alla fine del periodo di osservazione lo studio ha documentato un end-point primario (mortalità cardiovascolare ed infarto ed ictus non fatali) ridotto del 14% nei pazienti trattati con Empagliflozin (HR 0.86, 95.02% CI 0.74-0.99, P =0.04) con un effetto trascinate della riduzione di mortalità cardiovascolare pari al 38% (HR 0.62, 95.02% CI 0.49-0.77, P <0.001) (67). Empagliflozin ha documentato in un report successivo un effetto di nefroprotezione altrettanto significativo rallentando la progressione di riduzione del filtrato glomerulare tipica dell'invecchiamento e stabi-

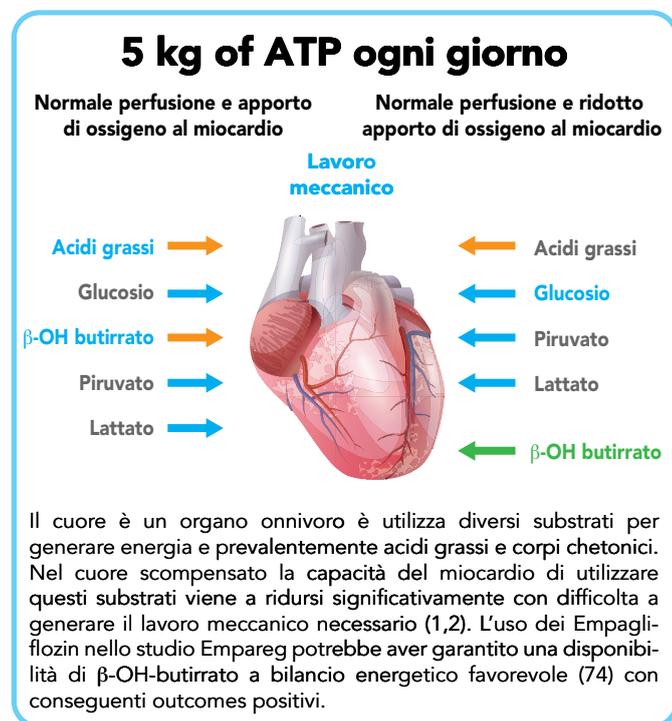


Figura 1

Lo studio EMPA-REG OUTCOME ... ha documentato un end-point primario (mortalità cardiovascolare ed infarto ed ictus non fatali) ridotto del 14% nei pazienti in Empagliflozin ... con un effetto trascinante della riduzione di mortalità cardiovascolare pari al 38%.

lizzandola nel tempo nonché riducendo eventi renali nella popolazione in trattamento (68). I motivi per i quali la terapia con Empagliflozin ha determinato una così marcata ed inattesa riduzione della mortalità cardiovascolare sono stati discussi nel dettaglio da diversi autori e da noi in un altro lavoro (69), ma al contrario di quanto osservato per l'effetto dei GLP1-RA, non può essere ascritta ad un effetto anti aterosclerotico della terapia perché l'effetto benefico è comparso nel tempo molto precocemente, già dopo poche settimane. È più probabile che l'effetto sia stato trascinato prevalentemente dall'impatto emodinamico e quindi sullo scompenso cardiaco come suggerito da minuziose analisi dei dati del trial (70). La riduzione del rischio di ricovero per scompenso cardiaco si è ridotto di un terzo, e questo effetto benefico è stato osservato praticamente in tutte le sottocategorie antropometriche (età, sesso, BMI) dei pazienti, compenso glicemico buono o mediocre, compenso pressorio, funzione renale, e indipendentemente dalla terapia farmacologica al basale. Nei pazienti che durante il trial sono stati ricoverati per scompenso cardiaco la mortalità è stata elevata, ma in coloro che assumevano Empagliflozin è comunque stata marcatamente ridotta rispetto al placebo (13.5% vs. 24.2%).

È difficile spiegare le ragioni di un effetto così marcato dell'SGLT2-inibitore sullo scompenso cardiaco. Come suggerito da precedenti analisi di dati (71, 72), quello che si osserva è la riduzione del volume plasmatico e l'incremento dell'ematocrito che probabilmente rappresentano i parametri che meglio riescono a predire la miglior sopravvivenza dei pazienti allocati a ricevere Empagliflozin.

Non possiamo neppure trascurare l'ipotesi che l'effetto di Empagliflozin possa essere stato metabolico. Dal punto di vista metodologico questa rassegna è cominciata proprio discutendo la possibilità di modulare il metabolismo energetico cardiaco. È ben noto infatti che Empagliflozin determina livelli circolanti di glucagone elevati che possono contribuire a spiegare una marcata variabilità di risposta a questa terapia che è stata osservata tra pazienti. L'effetto del glucagone a livello epatico è marcato ed è noto essere presente non solo sul metabolismo del glucosio, ma anche su quello degli acidi grassi ed in particolare del loro utilizzo ossidativo. Il glucagone favorisce infatti il trasporto intramitocondriale degli acidi grassi rendendoli disponibili per il metabolismo ossidativo e favorendo quindi l'aumento della concentrazione circolante

di corpi chetonici ed in particolare di β -idrossi-butilirato (73). L'aumentata disponibilità di questo substrato può produrre un ri-arrangiamento favorevole del metabolismo energetico anche a livello del miocardio; secondo una recente ipotesi di Ferrannini et al (74) in condizioni di modesta ma persistente iperchetonemia il β -idrossi-butilirato viene liberamente (senza costo energetico) incorporato dal miocardio e ossidato in maniera preferenziale. Questa selezione di un substrato energetico (corpo chetonico) rispetto ad un altro (acido grasso) da parte del cuore è efficiente tanto quanto lo switch da acido grasso a glucosio sopra riportato nel generare lo stesso lavoro meccanico con un consumo di ossigeno ridotto, e favorendo quindi un bilancio energetico più favorevole in un cuore che è affamato di energia.

L'effetto sullo scompenso cardiaco osservato nello studio EMPAREG OUTCOME è stato così marcato che sono in corso ora diversi studi clinici che cercheranno di stabilire sia nei pazienti con frazione di eiezione preservata sia in coloro che hanno frazione di eiezione compromessa l'efficacia di questo approccio terapeutico. La promessa generata da tale studio è tale che questi studi in corso cercano di valutare anche se l'effetto possa essere documentabile non solo in pazienti affetti da diabete mellito, ma anche in coloro che non ne sono affetti (75).

Conclusioni

Lo scompenso cardiaco è una condizione di ridotta efficienza metabolica del miocardio. Il substrato disponibile e utilizzabile per generare energia e lavoro meccanico può fare la differenza. La terapia anti-iperglicemica, modulando potenzialmente la disponibilità di questi substrati, può determinare condizioni possibilmente favorevoli ma anche sfavorevoli alla costituzione di un ambiente metabolico adatto alla miglior efficienza possibile di un ventricolo sinistro affamato di energia come accade nell'insufficienza cardiaca. Il diabetologo deve quindi stabilire in modo cauto la terapia più appropriata per il paziente con scompenso cardiaco e il suo obiettivo principale dovrà essere quello di mantenere sempre la disponibilità del substrato; dovrà evitare l'ipoglicemia che in un paziente con queste caratteristiche costituisce un evento che può innescare outcomes sfavorevoli attraverso meccanismi emodinamici e metabolici.

Purtroppo le evidenze di efficacia dei farmaci in questi pazienti non sono molte soprattutto per quei farmaci che siamo sempre stati abituati ad utilizzare da molti anni e per i quali i clinical trial randomizzati eseguiti sono pochi. Per questi farmaci rimangono aperte molte domande e molte sono le perplessità relative al loro uso in questi pazienti. La consuetudine al loro utilizzo può essere robusta, con un profilo di sicurezza apparentemente appropriato, ma il loro uti-

Effetti della terapia anti iperglicemica sul rischio di ricovero per scompenso cardiaco

Terapia	Outcome sullo scompenso	
	Prevenzione CVD primaria	Prevenzione CVD terziaria
Insulina	Neutro	Non noto
Metformina	Neutro	Non noto
Sulfaniluree	Neutro	Non noto
Pioglitazone	Neutro	Cautela in pazienti NYHA I-II Controindicato III-IV
GLP1-RA	Neutro	Neutro
DPP4-inibitori	Neutro	Cautela
SGLT2-inibitori	Non noto	Positivo

Tabella 1

Abbiamo ora a disposizione, soprattutto per i pazienti che sono in prevenzione CVD terziaria, evidenze con farmaci innovativi che ne garantiscono di minimo la neutralità o un effetto positivo e che conseguentemente ci possono essere di aiuto per molti dei nostri pazienti.

lizzo in queste condizioni non è ben documentato come riassunto nella tabella 1.

Abbiamo ora a disposizione, soprattutto per i pazienti che sono in prevenzione CVD terziaria, evidenze con farmaci innovativi che ne garantiscono di minimo la neutralità o un effetto positivo e che conseguentemente ci possono essere di aiuto per molti dei nostri pazienti. Anche se ovviamente rimangono da stabilire e da definire esattamente quali possano essere i cut-offs di performance cardiaca che ci guidino nella scelta di un presidio terapeutico piuttosto che un altro nel tempo e nelle diverse fasi della storia naturale della malattia del nostro paziente, dopo molti anni di incertezza finalmente per il diabetologo alcune domande hanno cominciato a trovare delle risposte e dei sicuri supporti di EBM all'utilizzo di alcuni farmaci piuttosto che altri per il paziente diabetico con scompenso cardiaco.

Bibliografia

1. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 105: 1727-33, 2002.
2. Neubauer S. The failing heart: an engine out of fuel. *N Engl J Med* 356:1140-1151, 2007.
3. Ferrannini E, Santoro D, Bonadonna R, Natali A, Parodi O, Camici PG. Metabolic and hemodynamic effects of insulin on human hearts. *Am J Physiol* 264:E308-E315, 1993.

4. Korvald C, Elvenes OP, Myrnes T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 278: H1345-351, 2000.
5. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, Betteridge DJ, Camici PG, Ferrannini E. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the heart of patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 45: 1404-1409, 2002.
6. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Dutka D, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes* 51: 3020-3024, 2002.
7. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z, Dence C, Klein S, Marsala J, Meyer T, Gropler RJ. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. *Circulation* 109: 2191-2196, 2004.
8. Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, Blamire AM, Buckingham RE, Styles P, Radda GK, Neubauer S, Clarke K. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation* 107: 3040-3046, 2003.
9. Diamant M, Lamb HJ, Groeneveld Y, Endert EL, Smit JW, Bax JJ, Romijn JA, de Roos A, Radder JK. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 42: 328-335, 2003.
10. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Canu T, Ragogna F, Maffi P, Scifo P, Secchi A, Del Maschio A, Luzi L. Left ventricular function and energy homeostasis in patients with type 1 diabetes with and without microvascular complications. *Int J Cardiol* 154: 111-115, 2012.
11. Perseghin G, Ntali G, De Cobelli F, Lattuada G, Esposito A, Costantino F, Ragogna F, Canu T, Belloni E, Scifo P, Del Maschio A, Luzi L. Abnormal left ventricular energy metabolism in obese men with preserved systolic and diastolic functions is associated with insulin resistance. *Diabetes Care* 30: 1520-1527, 2007.
12. Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Holloway C, Pegg T, Robson MD, Tyler D, Byrne J, Clarke K, Neubauer S. Effects of catecholamine stress on diastolic function and myocardial energetics in obesity. *Circulation* 125: 1511-1519, 2012.
13. van der Meer RW, Rijzewijk LJ, de Jong HW, Lamb HJ, Lubberink M, Romijn JA, Bax JJ, de Roos A, Kamp O, Paulus WJ, Heine RJ, Lammertsma AA, Smit JW, Diamant M. Pioglitazone improves cardiac function and alters myocardial substrate metabolism without affecting cardiac triglyceride accumulation and high-energy phosphate metabolism in patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 119: 2069-2077, 2009.
14. Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, Russell DC, Stanko P, Nickles RJ, Stone CK. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. *Circulation* 103: 2441-2446, 2001.
15. Fragasso G, De Cobelli F, Spoladore R, Esposito A, Salerno A, Calori G, Montanaro C, Maranta F, Lattuada G, Margonato A, Del Maschio A, Perseghin G. Resting cardiac energy metabolism is inversely associated with heart rate in normal young adult males. *Am Heart J* 162: 136-141, 2011.
16. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, Esposito A, Palloschi A, Lattuada G, Scifo P, Calori G, Del Maschio A, Margonato A. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 27: 942-948, 2006.
17. Fragasso G, Montano C, Perseghin G, Palloschi A, Calori G, Lattuada G, Oggioni S, Bassanelli G, Locatelli M, Lopaschuk G, Margonato A. The anti-ischemic effect of trimetazidine in patients with postprandial myocardial ischemia is unrelated to meal composition. *Am Heart J* 151: 1238.e1-1238.e8, 2006.

18. Lee L, Campbell R, Scheuermann-Freestone M, Taylor R, Gunaruwan P, Williams L, Ashrafian H, Horowitz J, Fraser AG, Clarke K, Frenneaux M. Metabolic modulation with perhexiline in chronic heart failure. A randomized, controlled trial of short-term use of a novel treatment. *Circulation* 112:3280-3288, 2005.
19. Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Någren K, Hesse B, Airaksinen KE, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie LH, Knuuti J. Free fatty acid depletion acutely decreases cardiac work and efficiency in cardiomyopathic heart failure. *Circulation* 114: 2130-2137, 2006.
20. Salerno A, Fragasso G, Esposito A, Canu T, Lattuada G, Manzoni G, Del Maschio A, Margonato A, De Cobelli F, Perseghin G. Effects of short term manipulation of serum FFA concentrations on left ventricular energy metabolism and function in patients with heart failure; no association with circulating bio-markers of inflammation. *Acta Diabetol* 52: 753-761, 2015.
21. ACCORD Study Group., Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 364: 818-828, 2011.
22. Lehto HR, Pärkkä J Borra R, Tuunanen H, Lepomaki V, Parkkola R, Knuuti J, Nuutila P, Iozzo P. Effects of acute and one-week fatty acid lowering on cardiac function and insulin sensitivity in relation with myocardial and muscle fat and adiponectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3277-3284, 2012.
23. Hannukainen JC, Lautamäki R, Mari A, Pärkkä JP, Bucci M, Guzzardi MA, Kajander S, Tuokkola T, Knuuti J, Iozzo P. Elevated Glucose Oxidation, Reduced Insulin Secretion, and a Fatty Heart May Be Protective Adaptions in Ischemic CAD. *J Clin Endocrinol Metab* 101: 2701-210, 2016.
24. Fragasso G, Salerno A, Lattuada G, Cuko A, Calori G, Scollo A, Arioli F, Bassanelli G, Spoladore R, Luzi L, Margonato A, Perseghin G. Effect of partial inhibition of fatty-acid oxidation by trimetazidine on whole body energy metabolism in patients with chronic heart failure. *Heart* 97: 1495-1500, 2011.
25. Scherthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 31: S3-S13, 1996.
26. Picano E. Diabetic cardiomyopathy: the importance of being earliest. *J Am Coll Cardiol* 42: 454-457, 2003.
27. Taegtmeyer H, Razeghi P. Heart disease in diabetes - Resist the beginnings. *J Am Coll Cardiol* 43: 315, 2004.
28. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 27: 1879-1884, 2004.
29. KannelWB, HjortlandM, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34:29-34, 1974.
30. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 27: 699-703, 2004.
31. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 347: 305-313, 2002.
32. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 385: 2107-2117, 2015.
33. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, Gale CP, Batin PD, Aijan R, Kearney L, Wheatcroft SB, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diab Vasc Dis Res* 10:330-336, 2013.
34. Cubbon RM, Woolston A, Adams B, Gale CP, Gilthorpe MS, Baxter PD, Kearney LC, Mercer B, Rajwani A, Batin PD, Kahn M, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Prospective development and validation of a model to predict heart failure hospitalisation. *Heart* 100: 923-929, 2014.
35. Gotsman I, Shauer A, Lotan C, Keren A. Impaired fasting glucose: a predictor of reduced survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 16: 1190-1198, 2014.
36. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ, CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 29:1377-1385, 2008.
37. Leung M, Wong VW, Hudson M, Leung DY. Impact of improved glycemic control on cardiac function in type 2 diabetes mellitus. *Circ Cardiovasc Imaging* 9: e003643, 2016.
38. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE, Neal BC, Ninomiya T, Patel AA, Paul SK, Traver F, Woodward M. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52: 2288-2298, 2009.
39. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 54: 422-428, 2009.
40. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 27: 65-75, 2009.
41. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE, BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360: 2503-2515, 2009.
42. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
43. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S, ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367: 319-328, 2012.
44. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 28: 2345-2351, 2005.
45. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail* 10: 703-708, 2008.
46. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, Fosbøl EL, Køber L, Norgaard ML, Madsen M, Hansen PR, Torp-Pedersen C. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 32: 1900-1908, 2011.
47. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 111:583-590, 2005.
48. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 6:395-402, 2013.
49. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 46:145-154, 2009.

50. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral anti-diabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 339: b4731, 2009.
51. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J, PROactive Trial Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366: 1279-1289, 2005.
52. St John Sutton M, Rendell M, Dandona P, Dole JF, Murphy K, Patwardhan R, Patel J, Freed M. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25:2058-2064, 2002.
53. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GA, McMurray JJ, McMorn SO, Roberts JN, Zambanini A, Wilding JP. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association Functional Class I or II Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 49:1696-1704, 2007.
54. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR, DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1096-1105, 2006.
55. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ, RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373: 2125-2135, 2009.
56. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, Young LH, Inzucchi SE, Gorman M, Guarino PD, Lovejoy AM, Peduzzi PN, Conwit R, Brass LM, Schwartz GG, Adams HP Jr, Berger L, Carolei A, Clark W, Coull B, Ford GA, Kleindorfer D, O'Leary JR, Parsons MW, Ringleb P, Sen S, Spence JD, Tanne D, Wang D, Winder TR, IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischaemic attack. *N Engl J Med* 374:1321-1331, 2016.
57. Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, Redfield MM, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP, Heart Failure Clinical Research Network. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study. *Circ Heart Fail* 7: 673-679, 2014.
58. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC, ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373:2247-2257, 2015.
59. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB, LEADER Steering Committee and Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 311-322, 2016.
60. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingway I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 375: 1834-1844, 2016.
61. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 369: 1317-1326, 2013.
62. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369: 1327-1335, 2013.
63. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 37: 232-242, 2015.
64. Li L, Li S, Deng K, Liu J, Vandvik PO, Zhao P, Zhang L, Shen J, Bala MM, Sohani ZN, Wong E, Busse JW, Ebrahim S, Malaga G, Rios LP, Wang Y, Chen Q, Guyatt GH, Sun X. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies. *BMJ* 352: i610, 2016.
65. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, Hu N, Paterson JM, Targownik L, Turin TC, Udell JA, Ernst P. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med* 374: 1145-1154, 2016.
66. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S, Rosano G, Pecorelli S, Pani L; OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose-lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J* 36: 2454-2462, 2015.
67. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-2128, 2015.
68. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:323-334, 2016.
69. Perseghin G, Solini A. The EMPA-REG outcome study: critical appraisal and potential clinical implications. *Cardiovasc Diabetol* 15: 85, 2016.
70. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Trial Investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 37: 1526-1534, 2016.
71. Desai AS. Hemoglobin concentration in acute decompensated heart failure: a marker of volume status? *J Am Coll Cardiol* 61: 1982-1984, 2013.
72. Duarte K, Monnez JM, Albuissou E, Pitt B, Zannad F, Rossignol P. Prognostic value of estimated plasma volume in heart failure. *JACC Heart Fail* 3:886-893, 2015.
73. Ferrannini E, Baldi S, Frascerra S, Astiarraga B, Heise T, Bizzotto R, Mari A, Pieber TR, Muscelli E. Shift to Fatty Substrate Utilization in Response to Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Subjects Without Diabetes and Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes* 65: 1190-1195, 2016.
74. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: a 'thrifty substrate' hypothesis. *Diabetes Care* 39:1108-1114, 2016.
75. <https://www.boehringer-ingenheim.com/press-release/jardiance-empagliflozin-be-studied-treatment-people-chronic-heart-failure>.

PUFA N-3 nella prevenzione del rimodellamento ventricolare nel post-infarto: convincenti evidenze di efficacia

Il termine PUFA N-3 identifica gli acidi grassi polinsaturi (polyunsaturated fatty acids) caratterizzati dalla presenza di 3 o più doppi legami nella catena carboniosa, il primo dei quali occupa la terza posizione iniziando il conteggio dal carbonio terminale (carbonio ω , motivo per cui vengono anche definiti omega 3)

Giovambattista Desideri^{1,2}, Pier Paolo D'Onofrio^{1,2}, Enrico Occhiuzzi^{1,3}

¹ Dipartimento MESVA, Università dell'Aquila

² UO Geriatria, Ospedale di Avezzano

³ UO Cardiologia, Ospedale "Santa Maria della Stella" di Orvieto

Il termine PUFA N-3 identifica gli acidi grassi polinsaturi (polyunsaturated fatty acids) caratterizzati dalla presenza di 3 o più doppi legami nella catena carboniosa, il primo dei quali occupa la terza posizione iniziando il conteggio dal carbonio terminale (carbonio ω , motivo per cui vengono anche definiti omega 3) (1). La presenza in serie di più doppi legami conferisce alla catena carboniosa che compone gli acidi grassi un progressivo incremento dei punti di torsione, proprio in corrispondenza dei doppi legami.

A livello tridimensionale ciò comporta la crescente tendenza di questi acidi grassi ad assumere una conformazione meno rigida che, sul piano morfo-funzionale, corrisponde ad una maggiore fluidità delle membrane entro cui queste molecole sono incorporate, caratteristica indispensabile per lo svolgimento di tutti i processi biochimici che hanno luogo nella cellula (1). La presenza dei PUFA N-3 nelle cellule di organi e tes-

suti, quindi, ne migliora la funzionalità. I principali acidi grassi PUFA-3 sono l'acido α -linolenico, di origine vegetale, a diciotto atomi di carbonio e con 3 doppi legami, e i PUFA N-3 a lunga catena, rispettivamente acido eicosapentaenoico (EPA, 20 atomi di carbonio e 5 doppi legami) e acido docosaesaenoico (DHA, 22 atomi di carbonio e 6 doppi legami) (1).

A differenza dei PUFA N-6, di cui la popolazione mediterranea assume quantità abbondanti tramite la normale alimentazione quotidiana perché sono contenuti negli oli vegetali, i PUFA N-3 sono meno rappresentati nella dieta abituale di larga parte della nostra popolazione (1). EPA e DHA, infatti, si trovano soprattutto nei pesci che vivono in acque molto fredde (tonno, salmone e pesce azzurro), nei crostacei e in alcuni oli vegetali (olio di semi di lino, olio di nocciole, olio di colza) che, tuttavia, sono più ricchi in acido linoleico (1). Peraltro, la produzione endogena di EPA e DHA a partire dall'acido α -linoleico è poco efficiente in ragione del fatto che PUFA N-3 e PUFA N-6 competono per i medesimi sistemi biosintetici, le elongasi, capaci di allungare la catena carboniosa, e le desaturasi, capaci

La presenza dei PUFA N-3 nelle cellule di organi e tessuti, quindi, ne migliora la funzionalità.

di aumentare il numero di doppi legami (1). Per questo motivo anche un apporto apprezzabile di acido α -linoleico, precursore dei PUFA N-3, non permette di raggiungere livelli adeguati di PUFA N-3 a lunga catena nel plasma e nelle membrane cellulari poiché la sintesi di questi acidi grassi è largamente sopravanzata dalla sintesi di PUFA N-6 per il predominante introito con la dieta del loro precursore acido linolenico che si trova negli oli vegetali (di cui siamo grandi consumatori perchè rientra nella composizione di molti alimenti confezionati) (1). Questi dati sottolineano l'importanza di introdurre un quantitativo adeguato di PUFA N-3 mediante una corretta integrazione alimentare.

I PUFA N-3 in prevenzione cardiovascolare

L'assunzione regolare di PUFA N-3 è in grado di influenzare favorevolmente una serie di parametri di salute cardiovascolare che spaziano dal miglioramento della funzione endoteliale e del profilo lipidico alla riduzione della flogosi vascolare aterogena e dell'aggregabilità piastrinica, dal miglioramento dell'equilibrio funzionale del sistema nervoso autonomo ad una riduzione dell'instabilità elettrica miocardica e, quindi, ad una riduzione delle problematiche aritmiche (1). A livello del profilo lipidico i PUFA N-3 esercitano sostanzialmente un'azione ipotrigliceridemizzante, riducendo la sintesi e la secrezione epatica delle VLDL (1). Tale effetto è più marcato in presenza di ipertrigliceridemia ed è direttamente correlato alla dose di PUFA n-3 assunta. Questi molteplici effetti biologici favorevoli dei PUFA N-3 forniscono una robusta plausibilità biologica alle evidenze derivanti da studi epidemiologici e di intervento suggestive di una efficace azione cardioprotettiva di questi acidi grassi. A questo riguardo, i dati di maggiore interesse sull'utilizzo dei PUFA N-3 in prevenzione cardiovascolare riguardano

L'assunzione regolare di PUFA N-3 è in grado di influenzare favorevolmente una serie di parametri di salute cardiovascolare.

La riduzione della morte improvvisa in corso di trattamento con PUFA N-3 nel post-infarto sembrerebbe esser dovuta primariamente ad un effetto antiaritmico diretto degli acidi grassi sui cardiomiociti ed essere, quindi, funzione del contenuto di EPA+DHA.

la prevenzione della morte improvvisa nel post-infarto, un bisogno terapeutico certamente critico e purtroppo ancora inevaso in ragione dell'inefficacia di molti trattamenti testati nel ridurre l'occorrenza nel periodo post-acute. Lo studio di riferimento in questo ambito è senza dubbio il Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto del miocardio (GISSI)-Prevenzione, condotto in 172 centri cardiologici italiani che hanno arruolato più di 11.000 pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico seguiti nel corso di un follow-up della durata media di tre anni e mezzo (2). Lo studio ha dimostrato una riduzione del 10% dell'end point primario cumulativo di mortalità, infarto non fatale e stroke, con una riduzione del 20% della mortalità cardiovascolare, dovuta in gran parte ad una riduzione del 33% di morte improvvisa nei pazienti che ricevevano PUFA N-3 (2). L'effetto di prevenzione secondaria, riscontrato nello studio GISSI-Prevenzione, non sembra essere legato all'effetto su parametri quali lipidi o pressione arteriosa, ma è primariamente riconducibile ad una significativa riduzione della morte improvvisa nel post-infarto, come peraltro suggerito anche dalla precocità di comparsa di questo importante effetto cardioprotettivo (Fig. 1) (3). La solidità dei dati dello studio GISSI-Prevenzione è tale da aver indotto l'autorità regolatoria ad autorizzare l'uso in regime di rimborsabilità nel post-infarto dei PUFA N-3 restringendo, tuttavia, l'indicazione ai soli preparati a base di acidi grassi polinsaturi con contenuto di EPA e DHA non inferiore all'85% ed in rapporto tra loro pari a 0.9-1.5 (4).

Dal punto di vista fisiopatologico la riduzione della morte improvvisa in corso di trattamento con PUFA N-3 nel post-infarto sembrerebbe esser dovuta primariamente ad un effetto antiaritmico diretto degli acidi grassi sui cardiomiociti ed essere, quindi, funzione del contenuto di EPA+DHA. A questo riguardo, lo studio GISSI-prevenzione prevedeva la randomizzazione dei pazienti all'assunzione di 1g/die di PUFA N-3 altamente purificati sotto forma di esteri, con un contenuto minimo di EPA e DHA \geq 850 mg/g (1). Studi con miscele di acidi grassi contenenti quantitativi differenti di EPA+DHA rispetto a quelli utilizzati nello studio GISSI Prevenzione non hanno dimostrato un effetto di protezione cardiovascolare suggerendo che il contenuto di EPA+DHA (minimo 850 mg/g) sia fondamentale per una efficace azione di protezione cardiovascolare (4). Si tratta, quindi, di un effetto far-

Incidenza di eventi cardiovascolari maggiori nel primo anno dopo l'inclusione nello studio GISSI-Prevenzione

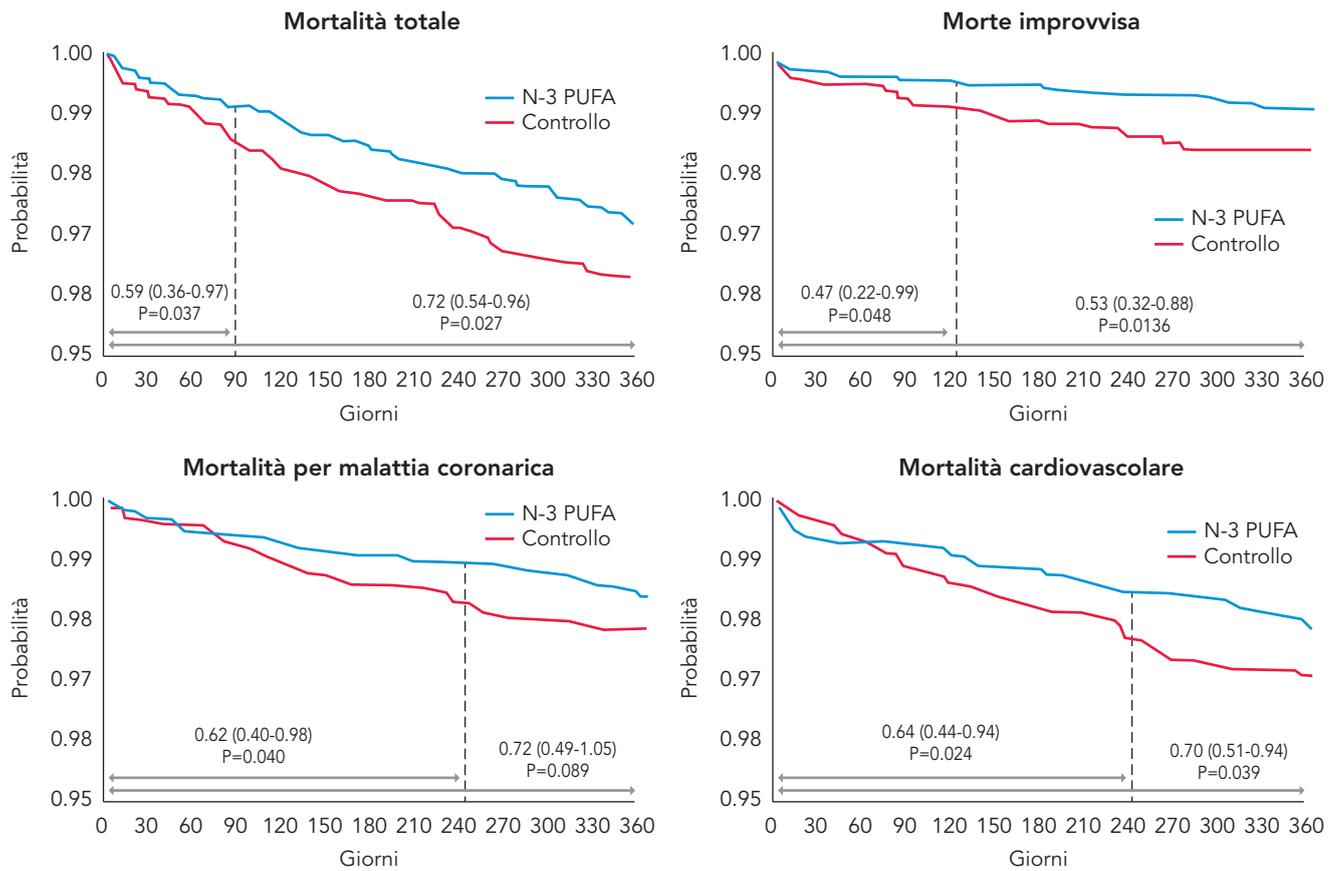


Figura 1

macologico non estendibile "sic e simpliciter" a formulazioni con dosaggi minori di EPA/DHA.

I risultati dello studio GISSI-prevenzione rappresentano solo una - probabilmente la più solida e convincente - delle molteplici evidenze derivanti da studi epidemiologici e di intervento suggestive di una efficace azione cardioprotettiva dei PUFA N-3 (1). Anche se non tutti gli studi hanno evidenziato i medesimi vantaggi derivanti dall'assunzione di PUFA N-3 è innegabile che i dati a favore del loro utilizzo in prevenzione cardiovascolare siano di provata solidità con un livello di concordanza dei risultati senza dubbio convincente. Di indubbio interesse a questo riguardo appaiono i risultati di un elegante studio, pubblicato del tutto recentemente, che aveva l'obiettivo di verificare nel "mondo reale" l'efficacia protettiva del trattamento con PUFA N-3 nei pazienti con sindrome coronarica acuta (5). I ricercatori hanno analizzato i dati amministrati

strativi di 5 Aziende Sanitarie Locali italiane per identificare i pazienti dimessi con diagnosi principale di sindrome coronarica acuta in un periodo di tempo di 2 anni (Gennaio 2010 - Dicembre 2011), caratterizzati in base ai dati dei 12 mesi pregressi (infarti precedenti, terapie in atto, patologie concomitanti) e seguiti nei 12 mesi successivi alla dimissione al fine di valutare il grado di applicazione delle terapie raccomandate nel post-infarto (statine, antiaggreganti, sartani, ACE-inibitori, betabloccanti e PUFA N-3) e gli effetti di questi trattamenti sulla probabilità di re-infarto o mortalità per tutte le cause. L'analisi dei dati ha dimostrato che circa 1/5 (21,5%) dei pazienti con sindrome coronarica acuta aveva ricevuto in dimissione la prescrizione di PUFA N-3 (con un contenuto in EPA+DHA >85%). La mortalità a 1 anno è risultata significativamente ridotta (-24.5%) nei pazienti che assumevano PUFA N-3 in aggiunta alla terapia standard. Si tratta di un risultato

di indubbio interesse se si considera l'elevata mortalità associata alla sindrome coronarica acuta nel mondo reale: in questo studio il tasso di mortalità a 1 anno è risultato, infatti, pari al 10.6%. Il rischio di re-infarto a 1 anno è risultato ridotto del 34.7% nei pazienti trattati con PUFA N-3. Il rischio di re-infarto non fatale ad 1 anno è risultato ridotto in misura ancora maggiore in corso di trattamento con PUFA N-3 (-47%). Se si considera che il rischio di recidiva infartuale nella popolazione analizzata è stato del 4.3% a 1 anno, è evidente come la riduzione degli eventi associata al trattamento con PUFA N-3 possa comportare un notevole guadagno in termini di salute.

I PUFA N-3 nella prevenzione del rimodellamento ventricolare nel paziente infartuato

L'evento infartuale rappresenta senza dubbio un punto di svolta nella storia clinica di ogni paziente perché esprime la transizione da una fase in cui il rischio - nella cui definizione è insita una connotazione di probabilità - diventa certezza ed il rapporto fisiopatologico tra i determinanti del suddetto rischio e l'evento cardiovascolare sempre di più assume le connotazioni di una relazione causale. Ciò giustifica la maggiore aggressività delle diverse strategie di intervento che le linee guida raccomandano in prevenzione secondaria. Invero, il problema non è solo prevenire nuovi eventi, la cui probabilità cresce in modo esponenziale dopo un primo episodio, ma anche evitare, o quantomeno limitare, quegli adattamenti fisiopatologici del cuore - comunemente noti con il termine di rimodellamento - che tipicamente seguono un evento infartuale e che possono avere ripercussioni sfavorevoli sia sulla morfologia del cuore che sulla prognosi. Dopo un infarto miocardico acuto, infatti, si verificano quasi immediatamente variazioni di forma e dimensioni del ventricolo sinistro in quanto la zona infartuata, incapace di contrarsi normalmente, è soggetta a forze generate dal miocardio vitale circostante (6,7,8,9). La perdita acuta di miocardio vitale dopo un episodio infartuale determina, inoltre, l'up-regolazione di un complesso pattern di fattori neuro-ormonali e genetici che contribuiscono in modo rilevante ai fenomeni di rimodellamento. L'attivazione di meccanismi infiammatori nell'immediato post-infarto anche in aree non direttamente interessate dall'ischemia acuta può contribuire allo sviluppo di alterazioni fibrotiche mentre lo stress biomeccanico del miocardio nelle fasi più tardi-

La mortalità a 1 anno è risultata significativamente ridotta (-24.5%) nei pazienti che assumevano PUFA N-3 in aggiunta alla terapia standard.

ve rappresenta un ulteriore stimolo all'ipertrofia di miocardiociti ed all'espansione della matrice extracellulare. Questi cambiamenti morfologici e funzionali che caratterizzano il rimodellamento ventricolare sono di solito reversibili in quanto il miocardio rimane relativamente plastico nella fase immediatamente successiva ad una occlusione coronarica. Invero, il rimodellamento ventricolare, un tempo ritenuto quasi inevitabile, è oggi in larga misura prevedibile e modificabile nella sua evoluzione a patto che vengano messe in atto, nella fase acuta e successivamente nel corso della gestione cronica della malattia, tutte le strategie, farmacologiche e non, che numerosi studi hanno dimostrato essere efficaci nel contenere o addirittura invertire questo sfavorevole processo evolutivo. In questo ambito, i farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone possono influenzare favorevolmente il rimodellamento ventricolare (9,10). Questi farmaci, oltre ad aumentare la capacità venosa, tendono a contrastare la risposta neuroumorale alla disfunzione ventricolare, modificando l'emodinamica nel circolo renale e stimolando l'escrezione del sodio, con conseguente riduzione sia del pre- che del post-carico (9,10). Un'altra famiglia di farmaci che in qualche modo può influenzare il rimodellamento ventricolare è quella dei beta-bloccanti (11,12). È stato, infatti, dimostrato che la somministrazione prolungata di beta-bloccanti riduce la progressione del rimodellamento ventricolare e migliora la funzione di pompa. Al di là del loro effetto inotropo e cronotropo negativo, potenzialmente sfavorevole sul rimodellamento ventricolare, i beta-bloccanti esercitano anche un'azione biologica favorevole mediata dalla riduzione dello stimolo noradrenergico, con conseguente riduzione di fenomeni apoptotici e di ipertrofia, e dalle loro proprietà antiossidanti. Sebbene il rimodellamento ventricolare non sia inevitabile, circa il 30% dei pazienti infartuati è destinato a sviluppare un certo grado di dilatazione ventricolare anche dopo infarti di piccole dimensioni e nonostante sia stata instaurata una terapia ritenuta ottimale. Appare evidente, quindi, la necessità di identificare ulteriori interventi terapeutici efficaci nel prevenire questi eventi "(mal)adattivi" che

Il trattamento con PUFA N-3 è risultato associato ad una significativa riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro rispetto al placebo.

soventemente fanno seguito ad un evento infartuale. A questo riguardo una prospettiva terapeutica di grande interesse è stata del tutto recentemente suggerita dai risultati dello studio multicentrico OMEGA-REMODEL, coordinato dal direttore della Risonanza Magnetica Cardiaca del Brigham and Women's Hospital di Boston, Raymond Kwong, che ha fornito importanti indicazioni in merito all'efficacia protettiva dei PUFA N-3 nei confronti dei fenomeni di rimodellamento che seguono l'infarto miocardico (13). Lo studio ha valutato gli effetti dell'assunzione di PUFA N-3 sulle variazioni della struttura miocardica e delle caratteristiche tissutali, studiate mediante risonanza magnetica nucleare, nel post-infarto. Sono stati arruolati 358 pazienti con infarto miocardico acuto randomizzati, in doppio cieco, ad assumere con il pasto 4 capsule al giorno di PUFA n-3 (n=180) contenenti EPA 465 mg e DHA 375 mg o altrettante capsule di placebo (n=178) composto da olio di mais contenente 600 mg di acido linoleico, privo di PUFA n-3 e con un contenuto di acidi grassi trans <0.05%, per un periodo di tempo di 6 mesi, "on top" del trattamento codificato dalle linee guida per la gestione dei pazienti con infarto miocardico. Tutti i partecipanti avevano ricevuto adeguati consigli sullo stile di vita e sulla dieta, senza indicazioni specifiche in merito all'assunzione di PUFA N-3 ma con l'invito a non assumere prodotti da banco che contenessero i farmaci oggetto di studio. L'endpoint primario era rappresentato dal cambiamento del volume telesistolico del ventricolo sinistro indicizzato per la superficie corporea; gli endpoint secondari erano l'estensione della fibrosi miocardica nelle aree non infartuate, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e l'estensione della zona infartuale. Il trattamento con PUFA N-3 è risultato associato ad una significativa riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro rispetto al placebo evidente sia nell'analisi intention-to-treat (-5.8%, intervallo

di confidenza al 95% compreso tra -10.3% e -1.1%; P=0.017) che in quella per protocol (-6.6%, intervallo di confidenza al 95% compreso tra -11.3% e -1.8%; P=0.007) (Fig. 2). La ripetizione dell'analisi dopo esclusione dei pazienti con pregresso infarto miocardico ha confermato in modo ancora più evidente i benefici effetti dei PUFA N-3 in termini di riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro (-7.2% vs placebo, P=0.0056, nell'analisi intention-to-treat, e -7.7% vs placebo, P=0.0028, nell'analisi per protocol). Nei pazienti assegnati al trattamento con PUFA N-3 è stata anche osservata una significativa riduzione dell'estensione della fibrosi nelle aree non infartuali, evidente anch'essa sia nell'analisi intention-to-treat (-5.6%, intervallo di confidenza al 95% compreso tra -10.4% e -0.9%; P=0.022) che in quella per protocol (-5.5%, intervallo di confidenza al 95% compreso tra -10.4% e -0.6%; P=0.026) (Fig. 2). Anche in questo caso i benefici effetti del trattamento con PUFA N-3 sono risultati ben evidenti anche limitando l'analisi ai pazienti senza storia di infarto miocardico (-5.9% vs placebo, P=0.020, nell'analisi intention-to-treat, e -5.4% vs placebo, P=0.036, nell'analisi per protocol). La frazione di eiezione non ha mostrato variazioni significativamente

Variazioni percentuali dell'endpoint primario e di quelli secondari in corso di trattamento con PUFA N-3 o placebo nello studio OMEGA REMODEL

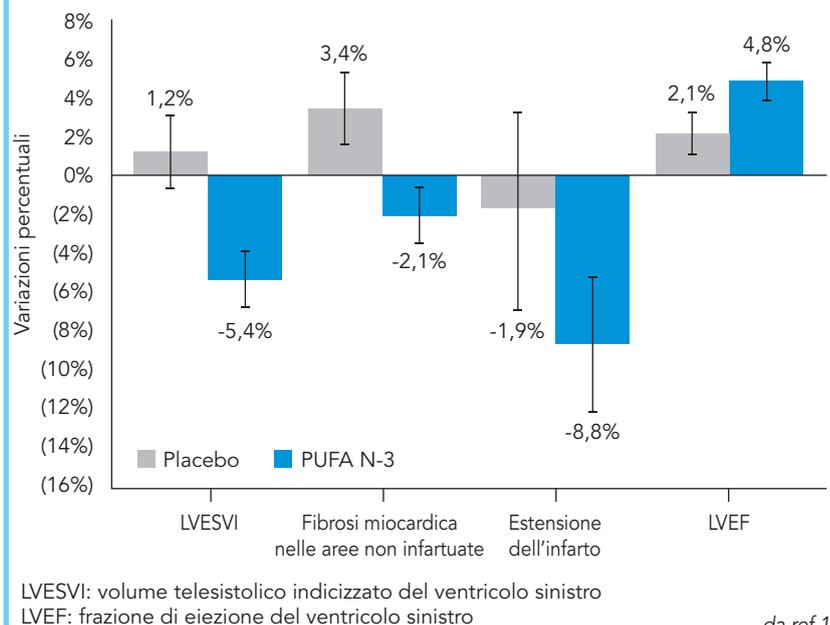


Figura 2

Lo studio ha anche dimostrato una diretta correlazione tra le variazioni del contenuto in PUFA N-3 nella membrana cellulare eritrocitaria ... e la riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro e della fibrosi nelle aree non infartuali ed il miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

differenti nei due gruppi di trattamento sia pur con un trend verso una maggiore efficacia del trattamento con PUFA N-3 (+4.8±11.3% versus +2.1±12.2%, P=0.073) (Fig. 2). In entrambi i gruppi di trattamento è stata osservata una riduzione dell'estensione dell'area infartuale, come era lecito attendersi in ragione del fatto che tutti i pazienti erano in trattamento con la terapia codificata dalla linee guida nel post-infarto senza evidenza di significative differenze tra i due gruppi di trattamento (-8.8±39.9% versus -1.9±57.7%, P=0.27) (Fig. 2).

Lo studio ha anche dimostrato una diretta correlazione tra le variazioni del contenuto in PUFA N-3 nella membrana cellulare eritrocitaria - espressione in vivo della biodisponibilità di questi acidi grassi polinsaturi - e la riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro e della fibrosi nelle aree non infartuali ed il miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro. L'analisi per quartili di contenuto eritrocitario di PUFA N-3 ha dimostrato una variazione lineare delle modificazioni del volume telesistolico del ventricolo sinistro (trend lineare p<0.0001) e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (trend lineare p=0.016) al crescere del contenuto di PUFA N-3 nella membrana eritrocitaria (Fig. 3). E' interessante notare come il trattamento con PUFA N-3 sia risultato associato ad una riduzione dei biomarker circolanti di infiammazione (mieloperossidasi -9.3%, p=0.034), e di fibrosi miocardica (ST2, -8.3%, P=0.026). Le variazioni di ST2, in particolare, sono risultate direttamente correlate con quelle della fibrosi miocardica valutata mediante risonanza magnetica (Fig. 4, r=0.650, P<0.0001). ST2 è un biomarcatore che viene up-regolato in condizioni di necrosi o di disfunzione miocardica e

di cui è nota la capacità di antagonizzare l'up-regolazione di interleuchina-33, citochina dotata di potenti effetti antiipertrofici e antifibrotici (14,15). Dal punto di vista fisiopatologico, l'evidenza di una significativa riduzione dei biomarker di infiammazione e di fibrosi miocardica, consensuale al miglioramento dei parametri di funzione e struttura del miocardio, lascia ipotizzare che i benefici effetti dei PUFA N-3 evidenziati dallo studio OMEGA-REMODEL possano dipendere almeno in parte da una riduzione della flogosi proaterogena sia a livello sistemico che a livello miocardico nella fase di convalescenza dopo un evento infartuale. A questo riguardo, alcuni studi hanno dimostrato una riduzione delle citochine infiammatorie in corso di trattamento con PUFA N-3 dopo infarto miocardico sia in modelli animali che nell'uomo (16,17,18). Oltre a ciò, il trattamento con PUFA N-3 è in grado di bloccare direttamente la trasformazione e la proliferazione dei fibroblasti cardiaci e la sintesi di collagene attraverso l'attivazione della pathway GMP/protein kinase G (19). Questi molteplici meccanismi attivati dai PUFA N-3 possono spiegare l'attenuazione della fibrosi miocardica ed il rimodellamento sfavorevole del ventricolo sini-

Variazioni percentuali dell'endpoint primario e di quelli secondari in relazione alle variazioni del contenuto di PUFA N-3 nella membrana eritrocitaria (quartili) nello studio OMEGA REMODEL

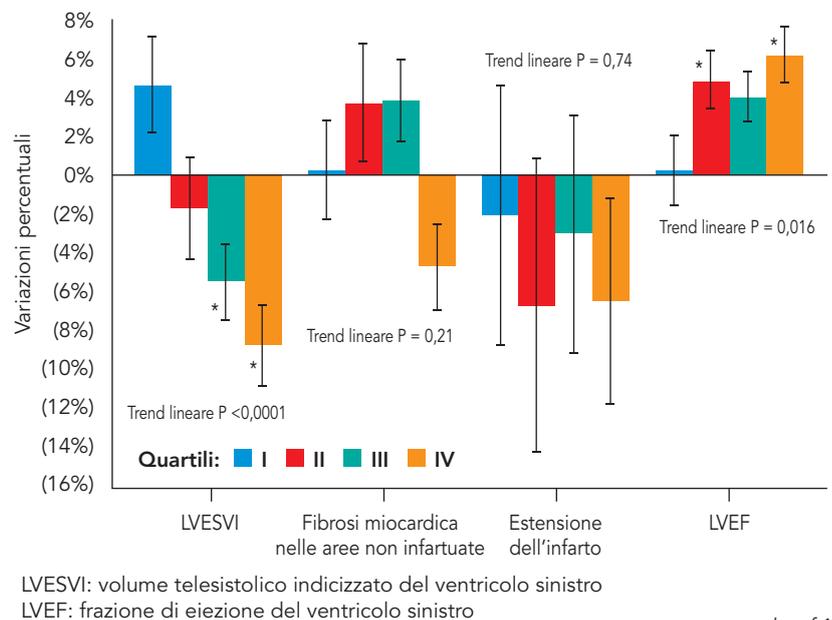
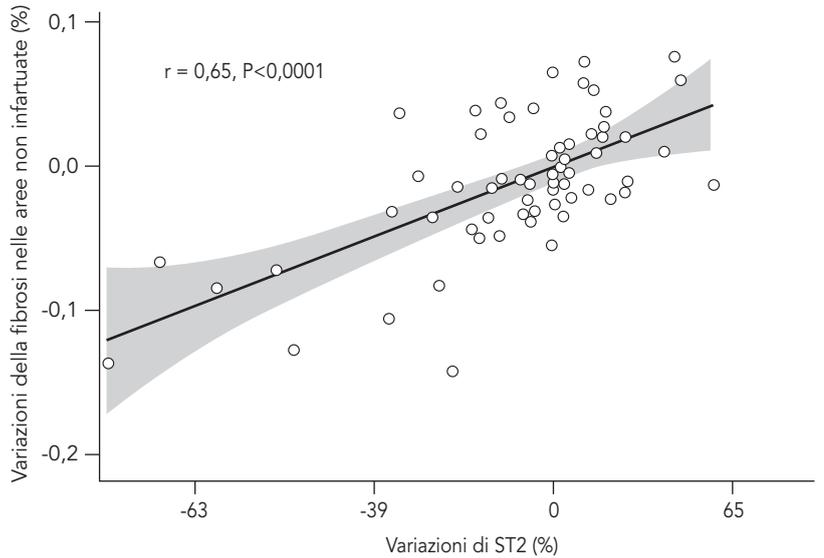


Figura 3

Relazione tra variazioni dei livelli circolanti di ST2 nel postinfarto in corso di trattamento con PUFA N-3 e variazioni del grado di fibrosi miocardica nelle aree non infartuate



da ref.13

Figura 4

stro osservata nei pazienti post-infartuati assegnati al trattamento con PUFA n-3 nello studio OMEGA REMODEL (13).

Nella loro globalità i risultati dello studio OMEGA-REMODEL forniscono una convincente dimostrazione dell'effetto benefico dei PUFA N-3, alla dose di 4 gr/die, sui fenomeni di rimodellamento post-infarto. Si tratta di dati di indiscutibile interesse perché numerosi studi hanno dimostrato come il miglioramento del volume telesistolico nel post-infarto rappresenti il più favorevole predittore di rischio, che segue parallelamente la riduzione della mortalità post-infartuale e rappresenta il meccanismo comune a diverse classi di farmaci che riducono la mortalità, la morte cardiaca improvvisa e l'incidenza di scompenso cardiaco (20,21,22). Nel sottostudio ecocardiografico dello studio Survival and Ventricular Enlargement (SAVE), ad esempio, la riduzione dell'espansione telesistolica del ventricolo sinistro dopo un episodio infartuale osservata nei pazienti trattati con captopril è risultata associata ad una riduzione della mortalità del 45% (23). Analogamente, nello studio Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) il trattamento con carvedilolo ha determinato una riduzione della mortalità per tutte le cause nel

post-infarto del 20% (24) a fronte di una riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro a 6 mesi di trattamento "soltanto" del 5.9% (25).

Non appare inutile sottolineare come i benefici effetti dei PUFA N-3 sui fenomeni di rimodellamento post-infartuale dimostrati dallo studio OMEGA-REMODEL siano stati osservati in pazienti che nel corso dello studio hanno mostrato un'ottima aderenza agli standard terapeutici codificati dalle linee guida per l'infarto miocardico; doppia antiaggregazione piastrinica con aspirina + clopidogrel o prasugrel (98%), beta-bloccanti (92%), statine (96.5%) ed inibitori del sistema renina angiotensina (73%). Oltre a ciò, il 91% dei partecipanti aveva raggiunto un flusso Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 3 nell'arteria responsabile dell'evento infartuale (13). Peraltro il trattamento con PUFA N-3, nonostante le dosi elevate, è risultato molto ben tollerato dai pazienti.

Conclusioni

L'utilizzo dei PUFA N-3 nel paziente con recente infarto miocardico per la prevenzione della morte improvvisa è supportato da robuste evidenze scientifiche e riconosciuto dall'autorità regolatoria che ne ha autorizzato la prescrizione in regime di rimborsabilità. L'evidenza prodotta dallo studio OMEGA-REMODEL che i PUFA N-3 siano in grado di contrastare efficacemente i fenomeni di rimodellamento cardiaco nel post-infarto getta solide basi per una ulteriore implementazione della protezione cardiovascolare in questi pazienti che va a sommarsi a quella garantita dagli standard terapeutici previsti dalle linee guida. Questo aspetto appare ancora più importante se si considera l'impatto prognostico ancora pesantemente sfavorevole dello scompenso cardiaco nei pazienti infartuati nonostante i progressi terapeutici. Un ulteriore tassello, quindi, nel complesso mosaico dei contesti clinici

Nella loro globalità i risultati dello studio OMEGAREMODEL forniscono una convincente dimostrazione dell'effetto benefico dei PUFA N-3, alla dose di 4 gr/die, sui fenomeni di rimodellamento post-infarto.

L'evidenza prodotta dallo studio OMEGA-REMODEL che i PUFA N-3 siano in grado di contrastare efficacemente i fenomeni di rimodellamento cardiaco nel post-infarto getta solide basi per una ulteriore implementazione della protezione cardiovascolare in questi pazienti che va a sommarsi a quella garantita dagli standard terapeutici previsti dalle linee guida.

cardiovascolari in cui i PUFA N-3 hanno dato prova di efficacia. Verrebbe quasi da dire... PUFA N-3 nel post infarto?"hic et nunc".

L'antica locuzione latina "hic et nunc" sembra riassumere molto bene l'uso dei PUFA N-3 nel post-infarto.

Verrebbe quasi da dire: "PUFA N-3 ne: hic et nunc".

Bibliografia

1. Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(20):2047-67.
2. GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354:447-455.
3. Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105:1897-1903.
4. Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Determinazione n. 1081 del 22/11/2013 "Istituzione della Nota AIFA n. 94" (Pufa Omega 3). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-94>.
5. Greene SJ, Temporelli PL, Campia U, et al. Effects of Polyunsaturated Fatty Acid Treatment on Postdischarge Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2016 Feb 1; 117(3): 340-6.
6. Zardini P, Marino P, Golia G, et al. Ventricular remodeling and infarct expansion. *Am J Cardiol* 1993; 72: 98G-106G.
7. Hockman JS, Bulkley BH. Expansion of acute myocardial infarction: an experimental study. *Circulation*. 1982;65(7):1446-50.
8. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81:1161-1172.
9. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res*. 1985;57(1):84-95.
10. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):21-32.
11. Florea VG, Cohn JN. The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res*. 2014;114(11):1815-26.
12. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Left ventricular

remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1060-6.

13. Heydari B, Abdullah S, Pottale JV et al. Effect of Omega-3 Acid Ethyl Esters on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction: The OMEGA-REMODEL Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2016;134:378-391.

14. Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*. 2002;106:2961-2966.

15. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal prohormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1936-1944.

16. Neschen S, Morino K, Rossbacher JC, et al. Fish oil regulates adiponectin secretion by a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma-dependent mechanism in mice. *Diabetes*. 2006;55:924-928.

17. Itoh M, Suganami T, Satoh N, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1918-1925.

18. Oh DY, Talukdar S, Bae EJ, et al. GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulinsensitizing effects. *Cell*. 2010;142:687-698. *cell*.2010.07.041.

19. Chen J, Shearer GC, Chen Q, et al. Omega-3 fatty acids prevent pressure overload-induced cardiac fibrosis through activation of cyclic GMP/protein kinase G signaling in cardiac fibroblasts. *Circulation*. 2011;123:584-593.

20. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*.1992;327:669-677.

21. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1060-1066.

22. White HD, Norris RM, Brown MA, et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation*. 1987;76:44-51.

23. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. *Circulation*. 1994;89:68-75.

24. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet*. 2001;357:1385-1390.

25. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al; CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation*. 2004;109:201-206.