

# Evidenza obiettiva di intolleranza allo sforzo. Relazione con variabili cliniche

Ugo Corrà, Enzo Bosimini

*Divisione di Cardiologia, Fondazione Salvatore Maugeri, Clinica del Lavoro e della Riabilitazione, IRCCS, Istituto Scientifico, Veruno (NO)*

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 367-373)

Ricevuto il 30 novembre 1999; accettato il 30 gennaio 2000.

*Per la corrispondenza:*

Dr. Ugo Corrà

*Divisione di Cardiologia  
Fondazione Salvatore  
Maugeri, IRCCS  
Via per Revislate, 13  
28010 Veruno (NO)*

Nel soggetto sano, la possibilità di eseguire un determinato sforzo fisico dipende da una serie di adattamenti fisiologici e da fattori antropometrici, demografici ed ambientali<sup>1</sup>. La prestazione aerobica è vincolata alle caratteristiche ossidative del muscolo scheletrico, all'irrorazione distrettuale, ai meccanismi circolatori di trasporto dell'ossigeno ed alla funzione dei sistemi cardio-circolatorio e polmonare. Elementi altrettanto importanti per l'abilità funzionale sono età, sesso, peso, condizione fisica e tipo di esercizio. Nel paziente affetto da scompenso cardiaco cronico (SCC), in aggiunta a quanto detto per il soggetto sano, la tolleranza allo sforzo dipende dalla severità e durata della patologia cardiovascolare responsabile della sindrome e dalla presenza di comorbidità. L'influenza dei fattori antropometrici, demografici e delle patologie concomitanti sulla capacità funzionale nello SCC può essere rilevante e produrre importanti conseguenze cliniche e prognostiche.

## Età

Gli anziani hanno una ridotta capacità aerobica sia per l'effetto degli anni sul sistema cardiovascolare, polmonare e muscolare, sia per la possibile concomitanza di sedentarietà, decondizionamento, obesità, comorbidità, o tabagismo prolungato ed alcolismo<sup>2-4</sup>. La capacità aerobica si riduce di 0.4-0.5 ml/kg/min/anno negli uomini e di 0.2-0.35 ml/kg/min/anno nelle donne<sup>5</sup>. Gli anni "pesano" e determinano numerosi adattamenti: a) muscolari: riduzione del 25% della forza isometrica e sino al 38% della velocità di contrazione, alterazione dell'architettura muscolare dovuta alla con-

versione delle fibre per riduzione di quelle di tipo II (dato variabile a seconda dei distretti muscolari esaminati), alla selettiva ipertrofia compensatoria ed all'atrofia<sup>3</sup>, b) polmonari: aumentata ventilazione per un'eccessiva ventilazione dello spazio morto e per la precoce acidosi metabolica muscolare, eccessivo incremento della pressione polmonare sistolica e capillare relativo al consumo di ossigeno (VO<sub>2</sub>) in esercizio<sup>4</sup>, c) cardiovascolari: ridotta risposta alla stimolazione dei recettori β-adrenergici (incompetenza cronotropa), scarsa compliance ventricolare (insufficienza diastolica) e distensibilità dei vasi arteriosi che producono un incremento della pressione arteriosa, delle resistenze vascolari e del postcarico e facilitano l'ipertrofia ventricolare<sup>2</sup>.

Lo scompenso cardiaco è una patologia frequente nell'anziano. La prevalenza dello SCC aumenta da 20/1000 nei soggetti di età < 45 anni, a 50/1000 in quelli di età compresa tra 70-79 anni ed a 100/1000 in quelli di età > 80 anni<sup>6</sup>. L'incidenza varia da 1 a 10 casi per 1000 individui/anno, sino a > 40 per 1000 individui/anno per coloro che hanno > 75 anni<sup>6-11</sup>: in Italia, nel 1992 su 1323 pazienti anziani ricoverati in 26 ospedali, nel 49.3% di quelli tra 65-74 anni e nel 66.3% di quelli > 75 anni la diagnosi era di scompenso cardiaco<sup>12</sup>. Di fatto, il binomio SCC e anzianità è comune e, dal punto di vista funzionale, le ripercussioni periferiche dell'insufficienza cardiaca si sommano a quelle determinate dagli anni. Pardaens et al.<sup>13</sup> hanno confermato che il VO<sub>2</sub> e la frequenza cardiaca al picco dello sforzo sono inversamente correlati con l'età, che peso ed età sono i principali determinanti "classici" della capacità funzionale nello SCC e sono in grado di spiegare il 45% della variabilità del

VO<sub>2</sub> picco, mentre il rimanente 55% è da attribuire ad aspetti quali la severità e la durata della malattia, la condizione fisica, e fattori genetici ereditari. In definitiva, in modo analogo ai sani, nello SCC la capacità aerobica è sensibile ai meccanismi età- e sesso-relati che possono determinare significative variazioni del VO<sub>2</sub> picco. Questi aspetti debbono essere adeguatamente considerati nell'interpretazione clinica del VO<sub>2</sub> picco e ciò è avvalorato dal fatto che l'informazione prognostica della capacità aerobica nello SCC è più efficace se è espressa in valori percentuali rispetto al VO<sub>2</sub> teorico<sup>14,15</sup>.

## Sesso

Le femmine sono diverse dai maschi, anche nello SCC. Le donne, oltre ad una minor incidenza di scompenso cardiaco, hanno differente eziologia, diversi processi di adattamento emodinamico e ventricolare e migliore prognosi<sup>16-20</sup>. In assenza di patologia, le donne hanno un VO<sub>2</sub> picco del 20-30% inferiore rispetto ai maschi, corrispondenti ad un riduzione media da 5 a 12 ml/kg/min, in relazione all'età ed alla condizione fisica<sup>21,22</sup>. Le potenziali cause della ridotta efficienza aerobica nelle donne sono lo stile di vita meno attivo, la minor massa magra e capacità circolatoria di trasporto dell'ossigeno (ridotta concentrazione di emoglobina e minor volume sanguigno), e le ridotte dimensioni delle fibre muscolari<sup>23</sup>.

Nel trial Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), che comprendeva pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra < 35%, in I-II classe funzionale NYHA, il VO<sub>2</sub> picco era di 15.4 ± 4.6 ml/kg/min per le donne e di 21.0 ± 6.3 ml/kg/min per i maschi<sup>24</sup>: in questa esperienza multicentrica, l'influenza dell'età sulla capacità aerobica non è stata valutata separatamente nei maschi e nelle femmine. Daida et al.<sup>25</sup> hanno confrontato la tolleranza nei due sessi nello SCC: i due gruppi (103 maschi, 47 femmine) erano omogenei per età, eziologia, disfunzione sistolica ventricolare sinistra, classe funzionale NYHA e terapia farmacologica, mentre i maschi erano più alti, pesanti (+20 kg) ed avevano una maggior concentrazione di emoglobina (+1 g/dl). Il VO<sub>2</sub> picco era di 17.6 ± 4.8 ml/kg/min per le donne e di 21.2 ± 6.3 ml/kg/min per i maschi, mentre frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, quoziente respiratorio e relazione ventilazione e produzione di anidride carbonica (VE/VCO<sub>2</sub>) erano paragonabili al massimo carico lavorativo. L'analisi multivariata, comprendente le principali caratteristiche cliniche e funzionali, permetteva di stabilire una differenza di VO<sub>2</sub> picco tra sessi di 4.1 ml/kg/min, che scendeva a 3.1 ml/kg/min se nel modello venivano inseriti la percentuale di massa grassa e la concentrazione di emoglobina. Pardaens et al.<sup>13</sup> hanno confrontato 99 maschi e 23 femmine affetti da SCC e il VO<sub>2</sub> picco era rispettivamente 17.0 ± 5.5 e 13.4 ± 3.3 ml/kg/min. La capacità aerobica, corretta per i valori di emoglobina e il peso, era ancora superiore nei maschi

(+12.8%) senza essere significativa. In uno studio retrospettivo su 520 pazienti con SCC condotto da Corrà et al.<sup>26</sup> è stato osservato che le donne avevano un ridotto VO<sub>2</sub> picco (12.0 ± 2.7 vs 15.8 ± 4.4 ml/kg/min), VO<sub>2</sub> alla soglia anaerobica ventilatoria (8.5 ± 1.8 vs 10.8 ± 2.6 ml/kg/min) e VO<sub>2</sub> normalizzato per la massa magra valutata alla plicometria (17.5 ± 4.4 vs 20.4 ± 5.9 ml/kg/min). La soglia anaerobica ventilatoria non era identificabile nel 40% delle donne e nel 19% dei maschi. Infine, nel FIRST Study<sup>18</sup> condotto in pazienti con SCC avanzato, la capacità funzionale sottomassimale delle 112 donne era significativamente ridotta rispetto ai 359 maschi (6-min walking test 129 ± 113 vs 192 ± 127 metri).

In definitiva, nello SCC, la capacità funzionale massima e sottomassimale è ridotta nelle donne rispetto ai maschi. Nella pratica clinica, la misurazione del VO<sub>2</sub> picco viene comunemente utilizzata nella valutazione per l'indicazione al trapianto cardiaco. Numerose esperienze hanno verificato l'efficacia del VO<sub>2</sub> picco nel processo decisionale valutativo e in termini prognostici e la percentuale di donne analizzate è in genere < 20%<sup>27-31</sup>. In una singola esperienza, è stata valutata la prognosi in base alla tolleranza allo sforzo in pazienti con SCC divisi per sesso: nelle donne affette da SCC, pur avendo un VO<sub>2</sub> picco ridotto (14.5 ± 2.3 vs 18.3 ± 5.2 ml/kg/min), la sopravvivenza era migliore rispetto ai maschi, a confermare che le donne sono diverse<sup>32</sup>.

## Peso

Il significato clinico di un eccessivo e progressivo calo ponderale era già noto circa 2300 anni or sono alla scuola di medicina di Ippocrate<sup>33</sup>: "la carne si consuma e diventa acqua ... spalle, clavicole, torace, cosce si sciolgono completamente. Questa malattia è fatale ...". Nel 1875, Withering descriveva un paziente affetto da scompenso cardiaco<sup>34</sup>: "il suo aspetto era pallido, il suo polso celere e piccolo, il suo corpo fortemente emaciato, ad eccezione del ventre, che era molto grosso". Lo SCC può essere associato a cachessia cardiaca, la cui presenza prevede la perdita di più del 7.5% del peso nell'arco di 6 mesi, in assenza di altre cause che possono indurre un significativo calo ponderale, quali, tumori, patologie tiroidee o epatiche<sup>35</sup>. La cachessia è un indice prognostico indipendente negativo e si associa ad una significativa riduzione della capacità funzionale<sup>36</sup>. I meccanismi fisiopatologici che limitano la prestazione lavorativa nei pazienti con cachessia sembrano differenti dai non cachettici. Nei pazienti con cachessia cardiaca, il VO<sub>2</sub> picco correla con la risposta iperemica muscolare distrettuale, piuttosto che con la massa e la forza sviluppata, mentre nel gruppo senza cachessia, il VO<sub>2</sub> picco correla con l'età e la forza del muscolo scheletrico<sup>37</sup>. Nonostante la prestazione aerobica sia maggiormente limitata nei pazienti con SCC che hanno una ridotta massa muscolare<sup>38</sup>, le alterazioni muscolari qualitative sembrano avere un ruolo preminente.

## Condizione fisica

L'attività fisica quotidiana è uno dei principali determinanti della capacità aerobica nei soggetti sani<sup>39-44</sup>, mentre il decondizionamento e la restrizione dell'attività motoria influenzano negativamente l'abilità funzionale<sup>45</sup>. I pazienti con SCC hanno un ridotto dispendio energetico quotidiano e il conseguente decondizionamento è ritenuto uno dei maggiori responsabili della scarsa tolleranza allo sforzo<sup>24,46-50</sup>. La progressiva riduzione dei livelli di attività fisica può indurre importanti variazioni del  $\text{VO}_2$  picco anche in assenza di nuovi eventi clinici e/o approcci farmacologici. La conoscenza dello stile di vita del paziente con SCC, soprattutto in ottica funzionale, è necessaria per l'interpretazione della prestazione aerobica valutata in laboratorio e per l'impostazione di adeguate contromisure, ad esempio il training fisico, nei pazienti decondizionati.

## Eziologia dello scompenso

Lo scompenso cardiaco cronico è una sindrome conseguente a differenti patologie cardiovascolari: l'eziologia si è notevolmente modificata negli ultimi anni. Attualmente la cardiopatia ischemica costituisce la causa più frequente dello SCC, con un incremento di circa il 40% nel corso degli ultimi 20 anni, mentre in riduzione appare il ruolo dell'ipertensione e della valvulopatia reumatica, soprattutto nei paesi occidentali<sup>6,7,17,51</sup>. Nel 20% circa dei casi di SCC la causa è la cardiomiopatia dilatativa ipocinetica idiopatica. L'eziologia dello SCC sembra avere conseguenze prognostiche<sup>52</sup> mentre non si sa se influenzi la qualità della vita e la prestazione aerobica. La valutazione della tolleranza allo sforzo ed i meccanismi responsabili della limitazione funzionale sono stati ampiamente studiati, in modo indipendente dall'eziologia dello SCC<sup>53-61</sup>. In teoria, nello SCC da cardiopatia ischemica l'eventuale presenza di ischemia miocardica e/o vasculopatia polidistrettuale potrebbe condizionare la tolleranza all'esercizio, che potrebbe altresì essere limitata da una miopatia specifica nelle forme di SCC da cardiomiopatia dilatativa su base genetica<sup>62</sup>. Clark et al.<sup>63</sup> hanno verificato la tolleranza allo sforzo di 122 pazienti con SCC da cardiopatia ischemica e 90 da cardiomiopatia dilatativa: quelli con cardiomiopatia dilatativa erano più giovani ed avevano un  $\text{VO}_2$  picco superiore ( $19.9 \pm 7.9$  vs  $16.4 \pm 9.8$  ml/kg/min), nonostante il quoziente respiratorio e la pendenza della ventilazione per la produzione di anidride carbonica ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ) fossero simili nei due gruppi di pazienti. La capacità aerobica si manteneva superiore nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa dopo correzione per l'età. Pardaens et al.<sup>13</sup>, ai margini di uno studio mirato alla verifica dei determinanti antropometrici e demografici del  $\text{VO}_2$  picco nello SCC, hanno confermato la superiore capacità funzionale in 74 pazienti con cardiomiopatia dilatativa rispetto a

48 con cardiopatia ischemica, senza fornire ulteriori dettagli o spiegazioni. Malgrado queste osservazioni, la relazione tra eziologia dello SCC e tolleranza allo sforzo è, per adesso, un'ipotesi non confermata.

## Severità dello scompenso

**Severità clinica.** Nel 1964, il Criteria Committee della New York Heart Association<sup>64</sup> ha elaborato un metodo, ancora oggi largamente impiegato, che permette di valutare la gravità dello SCC. La correlazione della classificazione NYHA con metodiche oggettive di valutazione della capacità funzionale è scarsa, variabile dal 36 al 74%<sup>59,65</sup>. Smith et al.<sup>66</sup>, nello studio V-HeFT, hanno documentato che il 28% dei pazienti con  $\text{VO}_2$  picco < 10 ml/kg/min era in I e II classe funzionale NYHA, mentre il 27% di quelli in III e IV classe funzionale NYHA aveva un  $\text{VO}_2$  picco > 15 ml/kg/min. In media, l'età, l'eziologia dello SCC, il  $\text{VO}_2$  picco, la frazione di eiezione ventricolare sinistra non erano differenti nelle classi NYHA I, II e III-IV. Quindi la classificazione NYHA è scarsamente affidabile nella valutazione della capacità funzionale, mentre il  $\text{VO}_2$  picco, per quanto parametro oggettivo ed efficace nella definizione della tolleranza allo sforzo, è poco rappresentativo del dispendio energetico quotidiano e della qualità della vita.

**Severità emodinamica.** Da alcuni anni ormai si è scoperto che guardando al di là del cuore si ottengono informazioni importanti. La visione centripeta dello SCC ha lasciato spazio ad uno scenario più complesso e centrifugo che coinvolge diversi sistemi ed organi<sup>67</sup>. Numerose esperienze, recenti e passate, hanno confermato che la capacità funzionale nello SCC dipende da fattori periferici e che il ruolo dell'emodinamica centrale, a riposo o in esercizio, è marginale<sup>53-58,60,61,68-79</sup>. In particolare, Wilson et al.<sup>80</sup> hanno verificato la risposta emodinamica durante sforzo in 64 pazienti con SCC candidati a trapianto cardiaco: nel 44% si osservava un inadeguato incremento della portata cardiaca associato ad elevata pressione capillare polmonare, nel 36% il comportamento della portata cardiaca era normale in presenza di pressione capillare polmonare elevata, e nel 20% il regolare aumento della portata cardiaca avveniva con pressione capillare polmonare < 20 mmHg. Nonostante la variabilità del comportamento emodinamico in esercizio, il  $\text{VO}_2$  picco era simile nei tre gruppi di pazienti ( $12.4 \pm 2.1$ ,  $13.9 \pm 2.7$ ,  $14.2 \pm 3.5$  ml/kg/min). In questo testo sono previsti capitoli dedicati all'argomento.

## Fibrillazione atriale cronica

In genere, i pazienti con fibrillazione atriale cronica riferiscono una precoce affaticabilità, hanno una ridotta capacità funzionale<sup>81-85</sup> e migliorano la tolleranza

za all'esercizio dopo ripristino del ritmo sinusale<sup>81,83-85</sup>. Le ragioni fisiopatologiche della limitazione funzionale della fibrillazione atriale cronica possono essere il mancato contributo atriale al riempimento ventricolare, l'irregolarità del comportamento della frequenza cardiaca a riposo ed in esercizio, lo scarso aumento della gittata cardiaca durante sforzo<sup>86-88</sup>. Nello SCC, la fibrillazione atriale cronica si manifesta nel 15-30%, ed i pazienti "fibrillanti" sono, in genere, più anziani, in classe funzionale NYHA superiore e hanno una maggior disfunzione sistolica ventricolare sinistra<sup>89</sup>. Lo studio V-HeFT I ha evidenziato una riduzione media del  $\text{VO}_2$  picco del 5.4% nei 99 pazienti con fibrillazione atriale rispetto ai 533 in ritmo sinusale, mentre una diminuzione dello 0.7% nei 107 pazienti con fibrillazione atriale rispetto ai 688 in ritmo sinusale è stata osservata nel V-HeFT II<sup>90</sup>. In entrambi gli studi, la tolleranza allo sforzo in termini di durata di esercizio era sovrapponibile nei due gruppi di pazienti. Bosimini et al.<sup>91</sup> hanno confrontato il comportamento emodinamico durante esercizio in pazienti con SCC divisi per la presenza o meno di fibrillazione atriale cronica, in assenza di terapia cardiovascolare cronotropica negativa. I pazienti in fibrillazione atriale ( $n = 17$ ) e quelli in ritmo sinusale ( $n = 87$ ) erano paragonabili per età, classe funzionale NYHA, funzione ventricolare sinistra e  $\text{VO}_2$  picco ( $13.7 \pm 5.1$  vs  $15.0 \pm 4.7$  ml/kg/min). In condizioni di riposo, i pazienti con fibrillazione atriale avevano gittata e portata cardiaca ridotti, a parità di frequenza cardiaca, mentre al passaggio in ortostatismo si assisteva ad un significativo incremento della frequenza cardiaca. Al picco dello sforzo, la portata cardiaca era simile nei due gruppi, ma i pazienti con fibrillazione atriale avevano un'accentuata risposta cronotropa in presenza di gittata cardiaca depressa. Confrontando i pazienti a parità di incremento cronotropo, si è osservato un calo significativo di  $\text{VO}_2$  picco (-24%) nei pazienti con fibrillazione atriale, a conferma dell'effetto di compensazione della frequenza cardiaca in esercizio e del contributo in termini di capacità aerobica. Pardaens et al.<sup>92</sup> hanno documentato una riduzione del 20% del  $\text{VO}_2$  picco in pazienti maschi con SCC e fibrillazione atriale ( $13.8 \pm 3.6$  vs  $17.1 \pm 5.6$  ml/kg/min) in presenza di frequenza cardiaca massima superiore e quoziente respiratorio simile ai pazienti in ritmo sinusale. I pazienti con fibrillazione atriale avevano, a parità di frequenza cardiaca a riposo, una ridotta gittata e portata cardiaca, ma erano simili a quelli in ritmo sinusale per eziologia, età, classe funzionale NYHA e terapia cardiologica. Oltre alla prestazione aerobica, anche l'identificazione della soglia anaerobica ventilatoria può essere condizionata dalla presenza di fibrillazione atriale<sup>26</sup>. La soglia anaerobica ventilatoria era identificata nel 50% in 116 pazienti con SCC e fibrillazione atriale, e nel 44% di quelli in fibrillazione atriale, III-IV classe funzionale NYHA, valutati entro 30 giorni dall'ultimo episodio acuto di instabilizzazione emodinamica, nonostante lo

sforzo fosse stato interrotto in presenza di un quoziente respiratorio  $> 1.05$ .

In definitiva, nello SCC, i pazienti con fibrillazione atriale cronica hanno un eccessivo incremento cronotropo durante sforzo che bilancia lo scarso aumento della gittata cardiaca: a questo particolare atteggiamento emodinamico non corrisponde in modo univoco una riduzione della capacità aerobica. La frequente concomitanza di fattori che condizionano la prestazione aerobica (anzianità, sesso femminile, classe funzionale NYHA avanzata, durata dello scompenso e la necessità di farmaci cronotropi negativi) non permette di stabilire se la fibrillazione atriale di per sé può peggiorare la tolleranza all'esercizio nello SCC.

### Diabete mellito

I pazienti diabetici, maschi o femmine, hanno un'incidenza da 4 a 8 volte maggiore di scompenso cardiaco rispetto ai sani di pari età e, d'altro canto, il 29% dei pazienti con SCC può manifestare il diabete mellito nel follow-up<sup>93</sup>. Il diabete può favorire una miocardiopatia specifica, indipendente da malattie valvolari, dall'aterosclerosi coronarica e dall'ipertensione arteriosa. La patogenesi della miocardiopatia diabetica non è del tutto chiara, essendone implicate la microangiopatia coronarica, l'accumulo interstiziale di collagene e numerose alterazioni metaboliche<sup>94</sup>. Oltre alla miocardiopatia, che determina alterazioni della funzione sistolica e diastolica, la neuropatia autonoma è un'entità precoce e frequente nel diabetico. La prevalenza della neuropatia autonoma varia dal 17 al 50% e può colpire tutti i sistemi o apparati dotati di innervazione vegetativa<sup>95</sup>. A livello cardiaco, la compromissione parasimpatica sembra più precoce. Le alterazioni metaboliche ed autonome possono favorire la vasculopatia polidistrettuale che, nelle forme gravi in seguito alla perdurante ridotta perfusione, determina conseguenze periferiche croniche (disfunzione vascolare e muscolare).

In teoria, lo SCC e il diabete mellito possono avere ripercussioni sinergiche sulla capacità funzionale. Nonostante la percentuale di pazienti diabetici arruolati negli studi clinici sia rilevante, 23% nel CONSENSUS<sup>96</sup>, 25% nel SOLVD<sup>97</sup>, 20% nel V-HeFT II<sup>98</sup> e nell'ATLAS<sup>99</sup>, 27% nel RESOLVD<sup>100</sup>, l'influenza del diabete sulla tolleranza allo sforzo nei pazienti con SCC non è stata valutata in modo specifico.

### Bibliografia

1. Wassermann K, Sue DY, Hansen JE, et al. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1986: 3-83.
2. Johnson BD, Badr MS, Dempsey JA. Impact of aging of pulmonary system on the response to exercise. Clin Chest Med 1994; 15: 229-46.

3. Aoyagi Y, Shepard RJ. Aging and muscle function. *Sports Med* 1992; 14: 376-96.
4. Green JS, Crouse SF. Endurance training, cardiovascular function and the age. *Sports Med* 1993; 16: 331-41.
5. Burskirk ER, Hodgson JL. Age and aerobic power: the rate of change in men and women. *Fed Proc* 1987; 46: 1824-9.
6. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A.
7. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 208-25.
8. Epstein FH, Ostrander LD, Johnson BC. Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community - Tecum, Michigan. *Ann Intern Med* 1965; 62: 1170-85.
9. Schoken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301-6.
10. Philips SJ, Whisnant JP, O'Fallon WM, Frye RL. Prevalence of cardiovascular disease and diabetes mellitus in residents of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc* 1990; 65: 344-65.
11. Eriksson H, Svardudd K, Larsson B, et al. Risk factors for heart failure in the general population: the study of men born in 1913. *Eur Heart J* 1989; 10: 647-56.
12. Rengo F, Acanfora D. Lo scompenso cardiaco nell'anziano. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 1423-34.
13. Pardaens K, Vanhaecke J, Fagard RH. Impact of age and gender on peak oxygen uptake in chronic heart failure. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 733-7.
14. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1143-53.
15. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using predicted achieved peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-52.
16. Johnson MR. Heart failure in women: a special approach? *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: S130-S134.
17. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-15.
18. Adams KF, Sueta CA, Gheorghade M, et al. Gender differences in survival in advanced heart failure. Insights from the FIRST study. *Circulation* 1999; 99: 1816-21.
19. Lorell B, Weinberg E. Gender effects of ACE expression during cardiac growth. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): I-630.
20. Pelzer T, Shamin A, Schuman M, Stimpel M, Wolfges S, Neyses L. Gender specific differences in the hypertrophic response of cardiomyocytes. (abstr) *Circulation* 1997; 96 (Suppl I): I-630.
21. Astrand PO. Human physical fitness with special reference to sex and age. *Physiol Rev* 1956; 36: 307-35.
22. Hossack KF, Bruce RA. Maximal cardiac function in sedentary normal men and women: comparison of age-related changes. *J Appl Physiol* 1982; 53: 799-804.
23. Drinkwater BL. Women and exercise: physiological aspects. *Exerc Sport Sci Rev* 1984; 12: 21-51.
24. Liang C, Stewart DK, LeJemetel TH, et al, for the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators. Characteristics of peak aerobic capacity in symptomatic and asymptomatic subjects with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1207-11.
25. Daida H, Allison TG, Johnson BD, Squire RW, Gau GT. Comparison of peak exercise oxygen uptake in men versus women in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 85-8.
26. Corrà U, Bosimini E, Giannuzzi P. Undetermined anaerobic threshold in chronic heart failure. Incidence and clinical implications. (abstr) *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl): 692.
27. Saxon LA, Stevenson WG, Middlekauff HR, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993; 72: 62-5.
28. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, Mull R, Edmund LH, Wilson JR. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-86.
29. Myers J, Gullestad L, Vagelos R, et al. Clinical, hemodynamic, and cardiopulmonary exercise test determinants of survival in patients referred for evaluation of heart failure. *Ann Intern Med* 1998; 129: 286-93.
30. Opasich C, Pinna GD, Bobbio M, et al. Peak oxygen consumption in chronic heart failure: toward efficient use in the individual patient. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 766-75.
31. Osada N, Chiatman BR, Miller LW, et al. Cardiopulmonary exercise testing identifies low risk patients with heart failure and severely impaired exercise capacity considered for heart transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 577-82.
32. Richards DR, Mehra MR, Ventura HO, et al. Usefulness of peak oxygen consumption in predicting outcome of heart failure in women versus men. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1236-8.
33. Katz AM, Katz PB. Disease of heart in works of Hippocrates. *Br Heart J* 1962; 24: 257-64.
34. Aronson JK. An account of the floxglove and its medical uses. London: Oxford University Press, 1985: 11-100.
35. Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia. A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115: 836-47.
36. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-3.
37. Anker SD, Swan JW, Volterrani M, et al. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 259-69.
38. Volterrani M, Clark AL, Ludman PF, et al. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1994; 15: 801-9.
39. Jackson AS, Blair SN, Mahar MT, Wier LT, Ross RM, Stuteville JE. Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 863-70.
40. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH III, et al. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation* 1992; 86: 494-503.
41. Inbar O, Oren A, Scheinowitz M, Dlin R, Casaburi R. Normal cardiopulmonary responses during incremental exercise in 20- to 70-year-old men. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 538-46.
42. Jackson AS, Beard EF, Wier LT, Ross RM, Stuteville JE, Blair SN. Changes in aerobic power of men, ages 25-70 years. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 113-20.
43. Jackson AS, Wier LT, Ayers GW, Beard EF, Stuteville JE, Blair SN. Changes in aerobic power of women, ages 20-64 years. *Med Sci Sports Exerc* 1996; 28: 884-91.
44. Astrand P, Berg HU, Kilbom A. A 33-year follow-up of peak oxygen uptake and related variables of former physical education students. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1844-52.
45. Convertino V. Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29: 191-6.

46. Davies SW, Jordan SL, Lipkin DP. Use of limb movement sensors as indicators of the level of everyday physical activity in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1581-6.
47. Oka RK, Stotts NA, Dae MW, Haskell WL, Gortner SR. Daily physical activity levels in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1993; 71: 921-5.
48. Hoodless DJ, Stainer K, Savic N, Batin P, Hawkins M, Cowley AJ. Reduced customary activity in chronic heart failure: assessment with a new shoe-mounted pedometer. *Int J Cardiol* 1994; 43: 39-42.
49. Toth MJ, Gottlieb SS, Goran MI, Fisher ML, Poehlman ET. Daily energy expenditure in free-living heart failure patients. *Am J Physiol* 1997; 272: E469-E475.
50. Cohen-Solal A, Chabernaud JM, Gourgon R. Comparison of oxygen uptake during bicycle exercise in patients with chronic heart failure and in normal subjects. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 80-5.
51. Andersson B, Waagstein F. Spectrum and outcome of congestive heart failure in a hospitalized population. *Am Heart J* 1993; 126: 632-40.
52. Cowburn PJ, Cleland JG, Coats AJS, Komajada M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 696-710.
53. Minotti JR, Cristoph I, Massie BM. Skeletal muscle function, morphology and metabolism in patients with congestive heart failure. *Chest* 1992; 101 (Suppl 5): 333S-339S.
54. Wilson JR, Mancini DM. Skeletal muscle metabolic dysfunction. Implication for exercise intolerance in heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VII): VII104-VII109.
55. Sullivan M, Green H, Cobb F. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation* 1990; 81: 518-27.
56. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle change to 31P NMR skeletal muscle metabolic abnormalities in patients with heart failure. *Circulation* 1989; 80: 1338-46.
57. Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations in skeletal muscle in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 75: 1751-9.
58. Minotti JR, Cristoph I, Oka R, Weiner MW, Welles L, Massie BM. Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2077-82.
59. Franciosa JA. Functional capacity of patients with chronic left ventricular dysfunction: relationship of bicycle performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1979; 67: 460-6.
60. Franciosa JA, Park M, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indexes of resting left ventricular performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47: 33-9.
61. Fink LI, Wilson JR, Ferraro N. Exercise ventilation and pulmonary wedge pressure in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1986; 57: 249-53.
62. Perlov JK. Neurological disorders and heart disease. In: Braunwald E, ed. *Heart disease*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 1810-27.
63. Clark AL, Harrington D, Chua TP, Coats AJS. Exercise capacity in chronic heart failure is related to the aetiology of heart disease. *Heart* 1997; 78: 569-71.
64. Criteria Committee of the New York Heart Association. *Disease of heart and blood vessels. Nomenclature and criteria of diagnosis*. Boston, MA: Little Brown, 1964: 114.
65. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems assessing cardiovascular function class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1227-34.
66. Smith RF, Johnson G, Ziesche S, Bhat G, Blankship K, Cohn JN, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Groups. Functional capacity in heart failure. Comparison of methods for assessment and their relation to other indexes of heart failure. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VI88-VI93.
67. Coats AJS, Clark AL, Piepoli M, Volterrani M, Poole-Wilson PA. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994; 72: S36-S39.
68. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure. Muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. *Circulation* 1989; 80: 769-81.
69. Higginbotham MB, Morris KG, Conn EH, Coleman RE, Cobb F. Determinants of variables of exercise performance among patients with severe left ventricular dysfunction. *Circulation* 1983; 51: 52-60.
70. Meyers J, Froelicher VF. Hemodynamic determinants of exercise capacity in chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1991; 115: 377-86.
71. Clark A, Coats A. The mechanisms underlying the increased ventilatory response to exercise in chronic stable heart failure. *Eur Heart J* 1992; 13: 1698-708.
72. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, et al. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak exercise oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 31: 641-8.
73. Metra M, Dei Cas L, Panina G, et al. Exercise hyperventilation in chronic heart failure, and its relation to functional capacity and hemodynamics. *Am J Cardiol* 1992; 70: 662-8.
74. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Increased exercise ventilation in patients with chronic heart failure: intact ventilatory control despite hemodynamic and pulmonary abnormalities. *Circulation* 1988; 77: 552-9.
75. Clark AL, Poole-Wilson P, Coats AJS. Relation between ventilation and carbon dioxide production in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1326-32.
76. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1092-102.
77. Wilson JR, Mancini DM, Dunkaman B. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993; 87: 470-5.
78. Zannad F, Chati Z. Skeletal muscle metabolic morpho-histological and biochemical abnormalities in congestive heart failure. *Heart Failure* 1994; 10: 58-66.
79. Lipkin DP, Poole-Wilson PA. Symptoms limiting exercise capacity in chronic heart failure. *Br Heart J* 1986; 292: 653-5.
80. Wilson JR, Rayos G, Yeoh TK, Gothard P. Dissociation between peak exercise oxygen consumption and hemodynamic dysfunction in potential heart transplant candidates. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 429-35.
81. Ueshima K, Meyers J, Morris CK, Atwood JE, Kawaguchi T, Froelicher VF. The effect of cardioversion on exercise capacity in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 1993; 126: 1021-4.
82. Ueshima K, Meyers J, Graettinger WF, et al. Exercise and morphologic comparison of chronic atrial fibrillation and normal sinus rhythm. *Am Heart J* 1993; 126: 260-1.
83. Van Gelder IC, Crijns HJGM, Blanksma PK, et al. Time course of hemodynamic changes and improvement of exercise tolerance after cardioversion of chronic atrial fibrillation unassociated with cardiac valve disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 560-6.
84. Gosselink ATM, Bijlisma EB, Crijns HJGM, Landsman MLJ, Lie KI. Long-term effect of cardioversion on peak oxygen consumption in chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1994; 15: 1368-72.

85. Gosselink ATM, Crijns HJGM, Van Den Berg MP, et al. Functional capacity before and after cardioversion of atrial fibrillation: a controlled study. *Br Heart J* 1994; 72: 161-6.
86. Linde-Edelstam CM, Juhlin-Dannfelt A, Nordlander R, Pehrsson KS. The haemodynamic importance of atrial systole: a function of the kinetic energy of blood? *Pacing Clin Electrophysiol* 1979; 15: 1740-9.
87. Kristensson BE, Arnman K, Rydén L. The haemodynamic importance of atrioventricular synchrony and rate increase at rest and during exercise. *Eur Heart J* 1985; 6: 773-8.
88. Pehrsson KS. Influence of heart rate and atrioventricular synchronization on maximal work tolerance in patients treated with artificial pacemakers. *Acta Med Scand* 1983; 214: 311-5.
89. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
90. Carson PE, Johnson GR, Dunkman WB, Fletcher RD, Farrell L, Cohn JN. The influence of atrial fibrillation on prognosis in mild and moderate heart failure: the V-HeFT studies. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): VII102-VII110.
91. Bosimini E, Corrà U, Giannuzzi P. Atrial fibrillation in chronic heart failure. Influences on exercise capacity and therapeutic implications. (abstr) *Eur Heart J* 1999; 20 (Suppl): 692.
92. Pardaens K, Van Cleemput J, Vanhaecke J, Fagard RH. Atrial fibrillation is associated with a lower exercise capacity in male chronic heart failure patients. *Heart* 1997; 78: 564-8.
93. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
94. Solang L, Malmberg K, Rydén L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. Further knowledge needed. *Eur Heart J* 1999; 20: 789-95.
95. Ewing D. Cardiac autonomic neuropathy. In: Jarret R, ed. *Diabetes and heart disease*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984: 99-132.
96. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
97. The SOLVD Investigators. Effects of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
98. Cohn JN, Jonhson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
99. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al, on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low doses and high doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor lisinopril on morbidity and mortality in chronic heart failure. *J Card Fail* 1998; 11: 23S-37S.
100. Suskin N, Mc Kelvie RS, Roteaus J, et al. Increased insulin and glucose levels in heart failure. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 3 (Suppl): 249A.