- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:16:27

La diagnosi preclinica di disfunzione ventricolare sinistra

Mauro Gori[1], Attilio Iacovoni[1], Alessandra Fontana[1], Paola Ferrari[1], Aurelia Grosu[1], Alessandro Filippi[2], Maria Rosaria Rutili[2], Luigi Donzelli[2], Marina Parolini[3], Renata De Maria[3], Paolo Ferrazzi[1], Michele Senni[1], Antonello Gavazzi[1]

[1]Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Ospedali Riuniti, Bergamo, [2]Medici di Medicina Generale, ASL, Bergamo, [3]Istituto di Fisiologia Clinica del CNR, Milano

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11 Suppl 1): 22S-25S)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Antonello Gavazzi

S.C. di Cardiologia
Dipartimento Cardiovascolare
A.O. Ospedali Riuniti
Largo Barozzi, 1
24128 Bergamo
E-mail: agavazzi@ospedaliriuniti.bergamo.it

Lo scompenso cardiaco (SC) è una patologia ad elevata prevalenza e letalità. I ricoveri ospedalieri sono in costante aumento nei paesi industrializzati ed in Italia, secondo i dati del Ministero della Salute, il DRG 127 (insufficienza cardiaca e shock) nel 2001 è stato il primo DRG medico ed il secondo DRG in assoluto per valore economico di spesa[1]. Dal recente studio multicentrico sullo scompenso acuto condotto dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), i pazienti con SC grave, ricoverati in terapia intensiva cardiologica, presentano a 6 mesi un tasso di mortalità del 20%, e di riospedalizzazione del 40%[2].

Lo SC è una sindrome clinica che rappresenta il punto di arrivo comune di molteplici processi patologici che coinvolgono il cuore sia in acuto, come per esempio per perdita di una porzione del miocardio nel caso dell'infarto, sia in cronico, per sovraccarico di volume o pressione determinato da valvulopatie, ipertensione arteriosa, o da altre cause. Lo SC può essere preceduto da una lunga fase di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (DVSA)[3,4].

La diagnosi non invasiva di disfunzione ventricolare sinistra sistolica viene posta quando la frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro determinata ecocardiograficamente è <50%, ma in alcuni studi vengono indicati valori di FE più bassi, <45 o 40%[4-6]. La presenza di disfunzione ventricolare sinistra sistolica anche in assenza di sintomi comporta un rischio aumentato di sviluppare uno SC, con un aumento quindi di morbilità e mortalità[7-9].

Molto più controverse sono le problematiche relative alla diagnosi non invasiva di disfunzione ventricolare di tipo diastolico. Tra i parametri ecocardiografici che valutano la funzione diastolica non è stato ancora individuato un criterio universalmente riconosciuto che permetta una diagnosi di disfunzione diastolica in maniera sensibile e sufficientemente semplice per essere applicato alla pratica clinica. Attualmente vengono in genere impiegati i criteri ecocardiografici indicati in un documento di consenso pubblicato nel 2007 da un gruppo di esperti della Società Europea di Cardiologia[6] o quelli pubblicati più recentemente dalla Società Americana di Ecocardiografia[10].

I pazienti con fattori di rischio cardiovascolare, come i diabetici, sono più propensi a sviluppare una disfunzione diastolica preclinica e studi pubblicati di recente hanno dimostrato che la disfunzione ventricolare sinistra diastolica asintomatica (DVSDA) diagnosticata tramite il Doppler tissutale si associa ad un aumentato rischio di morte, di sviluppo di SC e di fibrillazione atriale[11].

La prevalenza della DVSA sistolica (DVSSA) nella popolazione generale di età >45 anni varia da 3 a 8.5%, a seconda dei criteri diagnostici scelti[3,4,12,13]. I tassi di prevalenza sono marcatamente più elevati nei soggetti con alcuni fattori di rischio quali età avanzata[14], pregresso infarto miocardico, diabete e ipertensione[15].

Per quanto riguarda la DVSDA i valori di prevalenza riportati nei vari studi sono ancora più variabili, dallo 0.7 al 36%, a seconda dei criteri diagnostici prescelti, del grado di disfunzione e delle popolazioni esaminate[4,16,17].

Nella pratica clinica corrente i pazienti ad alto rischio cardiovascolare in generale, e quelli con DVSSA in particolare, sono sotto-diagnosticati e sotto-trattati[18]. Peraltro studi di trattamento farmacologico precoce nel post-infarto[19], nella DVSSA[8], o in altre condizioni ad alto rischio cardiovascolare, come il diabete[20,21], hanno documentato che gli inibitori dei sistemi neurormonali, come i beta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:16:27

bloccanti e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, sono efficaci nel ridurre la mortalità e nel rallentare la progressione verso lo SC conclamato. Anche nel caso della disfunzione diastolica, l'identificazione precoce in pazienti senza sintomi evidenti potrebbe essere la premessa per prevenire la successiva progressione verso lo SC.

La diagnosi precoce della DVSA ha un forte razionale sia epidemiologico che clinico e costituisce il perno su cui costruire efficaci strategie di prevenzione dello SC.

Il test di riferimento per la diagnosi di DVSA è l'ecocardiogramma, un esame costoso che richiede competenza ed esperienza, e che non è prontamente disponibile nell'ambito della Medicina Generale o in altri ambiti extra-cardiologici[22,23]. Le apparecchiature portatili di ultima generazione possono ridurre significativamente il costo dell'esame ma sono ancora poco diffuse[14]. L'indiscriminato avvio allo screening ecocardiografico della popolazione generale non si è dimostrato costo-efficace per la bassa prevalenza di DVSA nei soggetti senza fattori di rischio aggiuntivi e non è quindi raccomandato[5]. Esperienze cliniche preliminari[24-26] indicano che la preselezione dei pazienti, effettuata su base clinica e supportata dall'ECG e dalla determinazione dei peptidi natriuretici, esami di facile realizzazione in ambito di Medicina Generale, può migliorare la selezione dei pazienti da avviare allo screening ecocardiografico e consentire di risparmiare sul numero di ecocardiogrammi[27]. In particolare il dosaggio di propeptide natriuretico cerebrale N-terminale (NT-proBNP) sembra superiore al BNP per l'identificazione della DVSA[28,29]. Tuttavia questi risultati sono ancora controversi[21].

Lo studio DAVID-Berg: risultati preliminari

La Medicina Generale è il setting ideale per la selezione dei soggetti a rischio da avviare alla strategia di screening, come recentemente ribadito dal documento di consenso sul percorso assistenziale del paziente con SC, elaborato dalle Società Scientifiche Italiane del settore con il coordinamento dell'ANMCO[30]. L'attuazione di un programma di screening della DVSA in stretta collaborazione fra Medicina Generale e Reparti Cardiologici Ospedalieri si pone nella linea di potenziamento della continuità assistenziale fra Ospedale e Territorio. In particolare l'esecuzione degli accertamenti di screening a livello di sede associativa di Medicina Generale in aree non urbane ha un'importante valenza di sanità pubblica nell'ambito degli obiettivi di riorganizzazione territoriale fissati dal Piano Sanitario Nazionale 2003-2005. Inoltre la revisione preliminare all'arruolamento dei pazienti costituisce l'occasione per un processo di autovalutazione dell'iter diagnostico nel paziente ad alto rischio cardiovascolare da parte dei Medici di Medicina Generale (MMG).

In base a tali presupposti il Dipartimento Cardiovascolare degli Ospedali Riuniti di Bergamo, in collaborazione con un gruppo di MMG della ASL di Bergamo ha messo a punto ed attuato lo studio DAVID-Berg (Detection of Asymptomatic Ventricular Dysfunction in Bergamo) che affronta il problema della prevenzione dello SC attraverso una diagnosi precoce di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica sul territorio. Finalità dello studio DAVID-Berg sono state:

- valutare fattibilità ed efficacia di uno screening della DVSA mediante ecocardiografo portatile nel setting della Medicina Generale;
- rilevare in pazienti ad alto rischio cardiovascolare identificati dai MMG la prevalenza di DVSSA e DVSDA;
- definire sensibilità, specificità, accuratezza e valore predittivo positivo e negativo per l'identificazione della DVSSA e DVSDA del NT-ProBNP, utilizzando come standard di riferimento la diagnosi ecocardiografica. La metodologia dello studio è schematizzata nella Figura 1.

I risultati preliminari dello studio DAVID-Berg sono stati comunicati in occasione di recenti congressi nazionali e internazionali[31-34].

Tutti i soggetti di età compresa tra 55 e 80 anni, con ipertensione arteriosa e/o diabete mellito e/o malattia cardiocerebrovascolare conclamata, ma non noti per SC ed asintomatici per dispnea, sono stati sottoposti da uno specialista Cardiologo presso gli studi associati dei MMG a: visita (standard MONICA), ECG a 12 derivazioni, eco-Doppler cardiaco con ecografo portatile (VIVID I GE®) e dosaggio del NT-proBNP (Roche Diagnostic®). La funzione ventricolare sinistra è stata valutata all'ecocardiogramma mediante calcolo della FE con metodo planimetrico (metodo Simpson), definendo come DVSSA una FE ≤50% e come DVSDA una FE >50%, onda E settale <8 cm/s e volume atriale sinistro indicizzato ≥34 ml/m^2 (Figura 1).

In una popolazione totale di 13 625 assistiti sono stati sottoposti a screening 636 soggetti, di età media 69.9 ± 6.9 anni, 44% donne. La FE era disponibile in 603 pazienti.

Una DVSSA è stata diagnosticata in 51 pazienti (8.5%). I pazienti con DVSSA rispetto agli assistiti con normale FE erano caratterizzati da più elevata prevalenza di sesso maschile (68 vs 54%; p <0.02), consumo di alcol (78 vs 64%; p <0.02), malattia coronarica (51 vs 31%; p <0.001), patologia cerebrovascolare (29 vs 20%; p <0.03), fibrillazione atriale (13 vs 2%; p <0.001), anomalie elettrocardiografiche (82 vs 58%; p <0.001) e maggior durata del QRS (100 vs 90 ms; p <0.001).

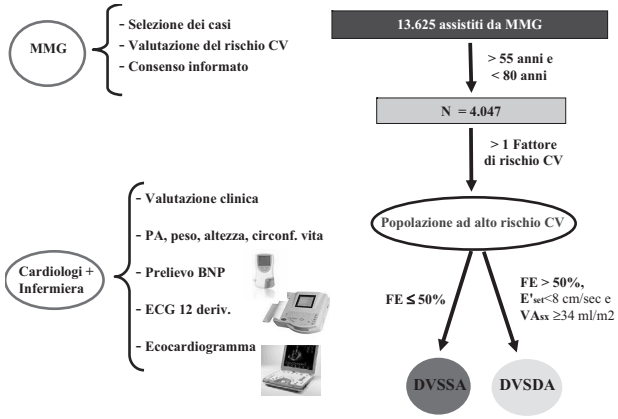

Figura 1. *Disegno dello studio DAVID-Berg.*
BNP = peptide natriuretico cerebrale; CV = cardiovascolare; DVSDA = disfunzione ventricolare sinistra diastolica asintomatica; DVSSA = disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica; FE = frazione di eiezione; MMG = Medici di Medicina Generale; PA = pressione arteriosa; VAsx = volume atriale sinistro.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:16:27

Il valore di NT-proBNP era significativamente maggiore nei pazienti con DVSSA rispetto a quelli con normale FE (mediana 449 pg/ml, range 165-1195 vs mediana 164 pg/ml, range 88-304; p <0.0001).

All'analisi multivariata i predittori di DVSSA erano l'NT-proBNP [odds ratio-OR 1.22 (intervallo di confidenza-IC 95% 1.15-1.30) ogni 100 pg/ml], una storia di infarto miocardico [OR 5.05 (IC 95% 2.59-9.87)], la presenza di malattia cerebrovascolare [OR 2.86 (IC 95% 1.31-6.26)] e di aumentata durata del QRS all'ECG [OR 1.16 (IC 95% 1.02-1.33) ogni aumento di 10 ms].

Tra i 552 soggetti ad alto rischio con normale funzione sistolica (età media 70 anni, 45% donne), 116 presentavano DVSDA (prevalenza 21%). Nel gruppo DVSDA si è osservata una maggiore prevalenza di donne (25 vs 18%, p <0.05), di pregressa chirurgia carotidea (43 vs 21%, p=0.02) e di ipertrofia del ventricolo sinistro all'ECG (37 vs 20%, p=0.02).

I pazienti con DVSDA presentavano valori più elevati di pressione arteriosa [158 (136-170) mmHg vs 150 (133-166) mmHg; p=0.048] e di NTproBNP [217 (108-444) pg/ml vs 153 (77-295) pg/ml; p=0.007]. All'analisi multivariata erano indipendentemente associate a DVSDA il sesso femminile [OR 1.608 (IC 95% 1.040-2.465)] la pressione arteriosa [OR per ogni aumento di 10 mmHg 1.094 (95% IC 1.012-1.093)] ed i valori di NTproBNP [OR 1.015 (IC 95% 1.055-1.158) per ogni aumento di 100 pg/ml].

Il miglior valore discriminante di NTproBNP era >200 pg/ml [OR per DVSDA di 1.836 (95% IC 1.213-2.779)]

Un valore di NT-proBNP <200 pg/ml è risultato avere un elevato potere predittivo negativo sia per quanto concerne la DVSSA che la DVSDA, indipendentemente da età e sesso.

Conclusioni

La DVSA è una condizione patologica relativamente frequente, esistono i mezzi per arrivare facilmente alla diagnosi e, una volta individuati, i pazienti affetti possono essere utilmente trattati per prevenire o ritardare l'evoluzione verso forme conclamate e sintomatiche di SC. La diagnosi precoce della DVSA ha un forte razionale, sia dal punto di vista epidemiologico che clinico, e costituisce il perno su cui costruire degli algoritmi di efficace azione preventiva nello SC. Le strategie per porre diagnosi di DVSA sono ancora controverse, ma il ruolo dei peptidi natriuretici atriali, unitamente ai dati clinici, sembra fondamentale.

Nell'esperienza dello studio DAVID-Berg, condotto su una popolazione ad alto rischio cardiovascolare, si è osservata un'elevata prevalenza di DVSSA e di DVSDA e per la diagnosi di entrambe queste condizioni si conferma come la determinazione dell'NT-proBNP possegga un elevato valore predittivo negativo e sia di grande utilità. L'analisi preliminare di questi risultati suggerisce che i programmi di screening per la DVSSA e la DVSDA in una popolazione adeguatamente selezionata sono fattibili ed appropriati. Questi programmi in futuro dovrebbero essere usati più estensivamente nell'ambito di una politica sanitaria rivolta alla prevenzione di una patologia come lo SC così impegnativa dal punto di vista dei costi economici e sociali.

Bibliografia

1. Cacciatore P, Ceccolini C, Granella P. et al. Analisi dei ricoveri per insufficienza cardiaca in Italia. Anni 2001-2003. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_663_allegato.pdf [Accessed September 29, 2010].
2. Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, et al, for the Italian survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. Eur Heart J 2006; 27: 1207-15.
3. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. Circulation 2003; 108: 977-82.
4. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289: 194-202.
5. Wang TJ, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS. The epidemiology of "asymptomatic" left ventricular systolic dysfunction: implications for screening. Ann Intern Med 2003; 138: 907-16.
6. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539-50.
7. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. N Engl J Med 1997; 336: 1350-5.
8. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med 1992; 327: 685-91.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye 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: 669-77.
10. Nagueh SH, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22: 107-33.
11. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA 2006; 296: 2209-16.
12. Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. Lancet 2001; 358: 439-44.
13. Galasko GI, Barnes SC, Collinson P, Lahiri A, Senior R. What is the most cost-effective strategy to screen for left ventricular systolic dysfunction: natriuretic peptides, the electrocardiogram, hand-held echocardiography, traditional echocardiography, or their combination? Eur Heart J 2006; 27: 193-200.
14. Raymond I, Pedersen F, Steensgaard-Hansen F, et al. Prevalence of impaired left ventricular systolic function and heart failure in a middle aged and elderly urban population segment of Copenhagen. Heart 2003; 89: 1422-9.
15. Baker DW, Bahler RC, Finkelhor RS, Lauer MS. Screening for left ventricular systolic dysfunction among patients with risk factors for heart failure. Am Heart J 2003; 146: 736-40.
16. Betti I, Castelli G, Barchielli A, et al. The role of N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide and echocardiography for screening asymptomatic left ventricular dysfunction in a population at high risk for heart failure. The PROBE-HF study. J Cardiac Fail 2009; 15: 377-84.
17. Luers C, Wachter R, Kleta S, et al. Natriuretic peptides in the detection of preclinical diastolic or systolic dysfunction. Clin Res Cardiol 2010; 99: 217-26.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.204 Sat, 12 Jul 2025, 04:16:27

18. Ho SF, O'Mahony S, Steward JA, Burr ML, Buchalter M. Left ventricular systolic dysfunction and atrial fibrillation in older people in the community – a need for screening? Age Ageing 2004; 33: 488-92.
19. Rochon PA, Tu JV, Anderson GM, et al. Rate of heart failure and 1 year survival for older people receiving low dose β-blocker therapy after myocardial infarction. Lancet 2000; 356: 639-44.
20. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. Circulation 2003; 107: 1284-90.
21. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIAB-HYCAR (Type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. Diabetes Care 2003; 26: 855-60.
22. D'Ambrosio G, Filippi A, Labriola R, Padula MS, Cricelli C. Identification of patients with asymptomatic left ventricular dysfunction: "real practice" results in primary care. Fam Pract 2010; 27: 359-62.
23. Galasko GI, Lahiri A, Senior R. Portable echocardiography: an innovative tool in screening for cardiac abnormalities in the community. Eur J Echocardiogr 2003; 4: 119-27.
24. Nielsen OW, Hansen JF, Hilden J, Larsen CT, Svanegaard J. Risk assessment of left ventricular systolic dysfunction in primary care: cross sectional study evaluating a range of diagnostic tests. BMJ 2000; 320: 220-4.
25. Ng LL, Loke I, Davies JE, et al. Identification of previously undiagnosed left ventricular systolic dysfunction: community screening using natriuretic peptides and electrocardiography. Eur J Heart Fail 2003; 5: 775-82.
26. Hedberg P, Lonnberg I, Jonason T, Nilsson G, Pehrsson K, Ringqvist I. Electrocardiogram and B-type natriuretic peptide as screening tools for left ventricular systolic dysfunction in a population-based sample of 75-year-old men and women. Am Heart J 2004; 148: 524-9.
27. Nielsen OW, McDonagh TA, Robb SD, Dargie HJ. Retrospective analysis of the cost-effectiveness of using plasma brain natriuretic peptide in screening for left ventricular systolic dysfunction in the general population. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 113-20.
28. Costello-Boerrigter LC, Redfield MM, Rodeheffer RJ, et al. NT-proBNP is superior to BNP in the detection of left ventricular systolic dysfunction in the community. J Cardiac Fail 2004; 10: S44.
29. Davenport C, Cheng EYL, Kwok YT, et al. Assessing the diagnostic test accuracy of natriuretic peptides and ECG in the diagnosis of left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Br J Gen Pract 2006; 56: 48-56.
30. Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. G Ital Cardiol 2006; 7: 387-432.
31. Guideri S, Fontana A, Gori M, et al. Prevalenza e predittori di disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica in una popolazione ad alto rischio cardiovascolare: risultati preliminari dello Studio DAVID-BERG. (abstr) G Ital Cardiol 2010: 11 (Suppl 1-5): 117S.
32. Ferrari P, Fontana A, Gori M, et al. Prevalenza di disfunzione ventricolare sinistra sistolica asintomatica e punteggio di rischio cardiovascolare (punteggio CUORE-ISS): risultati preliminari dello studio DAVID-BERG. (abstr) G Ital Cardiol 2010: 11 (Suppl 1-5): 115S-116S.
33. Grosu A, Gori M, Fontana A, et al. Prevalence and predictors of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a population with high cardiovascular risk: preliminary results of DAVID-BERG study (Detection of Asymptomatic VentrIcular Dysfunction in BERGamo). Eur J Heart Fail 2010; 9 (Suppl 1): S153-S154.
34. Gori M, Grosu A, Iacovoni A, et al. Screening of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction (ALVDD) in a high risk population enrolled in a primary care setting through ECG and natriuretic peptides. The DAVID-Berg study. (abstr) Eur Heart J 2010; 31: 728-9.