

# La disfunzione alveolo-capillare nell'insufficienza cardiaca

Stefano De Vita, Marco Guazzi, Jacopo Oreglia, Maurizio D. Guazzi

Istituto di Cardiologia, Università degli Studi, Milano

**Key words:**  
Alveolar-capillary  
membrane;  
Heart failure.

**Heart failure increases the resistance to gas transfer across the alveolar-capillary interface. In different experimental conditions of vascular capillary injury, peculiar anatomical and functional abnormalities of the alveolar unit have been reported and consist of a disruption of its anatomical configuration and of a loss of fluid-flux regulation and gas exchange efficiency (i.e. "stress failure" of the alveolar-capillary membrane). In heart failure, the pathophysiological relevance of these changes has been only recently appreciated. Alveolar-capillary membrane conductance and capillary blood volume are subcomponents of lung diffusion capacity. A reduction of the former with an increase of the latter and consequent impairment of gas exchange are typical of heart failure syndrome.**

**Alveolar-capillary membrane conductance abnormalities have been shown to be a sensitive index of the underlying lung tissue damage, bring an independent prognostic information and play a significant role in the pathogenesis of exercise limitation and ventilatory abnormalities. This review examines the current knowledge on this topic.**

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (10): 1022-1026)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto il 10 aprile  
2002; nuova stesura il 21  
agosto 2002; accettato  
il 26 agosto 2002.

Per la corrispondenza:

Dr. Marco Guazzi

Istituto di Cardiologia  
Università degli Studi  
Via Parea, 4  
20138 Milano  
E-mail:  
marco.guazzi@unimi.it

Appare un'ipotesi suggestiva quella secondo cui l'insufficienza cardiaca ed i processi coinvolti nel fenomeno di rimodellamento miocardico hanno un corrispettivo fisiopatologico, nonché un parallelismo funzionale a livello polmonare che riconosce meccanismi comuni.

Qualsiasi insulto meccanico, pressorio o volumetrico, che abbia conseguenze sulla funzione del cuore esercita ripercussioni emodinamiche sul circolo polmonare. Indipendentemente dall'insulto meccanico, il processo di rimodellamento cardiaco ha carattere progressivo in virtù soprattutto dell'attivazione di fattori bioumorali e citotossici locali che portano a danno tissutale specifico caratterizzato oltre che da alterazione della funzione miocitaria anche da alterazione della sintesi e turnover della matrice extracellulare. Alla base di questi processi sta la riespressione di geni fetali non normalmente espressi nella fase adulta<sup>1</sup>.

Seguendo questo parallelismo, mentre ben caratterizzati sono gli effetti di un incremento pressorio e del relativo insulto meccanico sul microcircolo polmonare, meno si conosce sulla natura e sulle conseguenze tissutali di altri fattori ad azione locale attivati nell'insufficienza cardiaca. A questo proposito, solo recentemente si è dato interesse alle conseguenze del danno tissutale polmonare e al suo eventuale ruolo patogenetico nella progressione della patologia<sup>2</sup>.

## Aspetti di fisiologia

L'unità funzionale polmonare è costituita dalla membrana alveolo-capillare cui spetta un triplice ruolo: 1) permettere lo scambio dei gas; 2) regolare il passaggio di liquidi e soluti dal capillare all'interstizio alveolare; 3) favorire il riassorbimento di fluido dal lume alveolare all'interstizio. Tali processi sono di straordinaria importanza e vicendevolmente collegati. Per garantire queste funzioni la membrana, costituita da tre elementi (epitelio alveolare, spazio interstiziale stretto ed endotelio capillare) mostra una porzione più sottile tale da meglio permettere il passaggio dei gas, e una porzione più spessa, che presenta una vera e propria membrana basale tra endotelio ed epitelio, la cui funzione di regolazione di passaggio dei fluidi è prevalente. La parte più spessa offre inoltre maggiore resistenza verso l'insulto meccanico.

L'epitelio alveolare più dell'endotelio capillare è scarsamente permeabile a qualsiasi tipo di molecola; è costituito da due tipi di cellule: quelle di tipo I, che costituiscono circa il 90% della superficie alveolare, e quelle cuboidali di tipo II, che costituiscono il restante 10%.

Le cellule di tipo I hanno una funzione di supporto meccanico, quelle di tipo II sono responsabili della produzione di surfattante, proliferano, possono differenziarsi in

cellule di tipo I qualora queste vengano danneggiate da insulti di varia natura, e infine partecipano al trasporto di ioni. Infatti, l'epitelio alveolare gioca un ruolo attivo nella rimozione di fluido dall'alveolo attraverso un sistema di trasporto di  $\text{Na}^+$  mediato da canali specifici per  $\text{Na}^+$  posti a livello della superficie apicale delle cellule alveolari di tipo II. Il trasporto di  $\text{Na}^+$  è inoltre facilitato da un sistema di co-trasporto  $\text{Na}^+$ -glucosio. L'acqua segue in maniera passiva  $\text{Na}^+$  attraverso i canali di acquaporina posti a livello delle cellule alveolari di tipo I; affinché la clearance sia efficace è necessario che siano integre le proprietà funzionali e anatomiche dell'epitelio alveolare. In particolare, le giunzioni strette sono le strutture critiche per la funzione di barriera dell'epitelio che esercita non solo un impedimento meccanico, ma anche una funzione "dinamica" regolata in parte dalle proteine del citoscheletro e dalla concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$ <sup>3</sup>. In accordo alla legge di Fick il passaggio di un gas attraverso una determinata superficie è collegato in maniera diretta all'area della superficie stessa e alla solubilità del gas e in maniera inversa allo spessore della superficie, al peso molecolare del gas e alla differenza di pressione del gas attraverso la membrana. Per una data pressione parziale del gas nell'alveolo il gradiente pressorio dipende dalla pressione parziale del gas nel capillare, la quale, a sua volta, è determinata dai processi dinamici tra la quota di gas legata all'emoglobina e quella disciolta nel plasma. I fattori, pertanto, coinvolti nella diffusione di ossigeno sono il rapporto della ventilazione alveolare/perfusione capillare polmonare, le proprietà fisiche dell'interfaccia alveolo-capillare, il volume ematico capillare ( $V_c$ ), la concentrazione di emoglobina e la velocità di reazione tra ossigeno ed emoglobina<sup>2</sup>. In accordo con quanto proposto da Roughton e Forster<sup>4</sup>, il trasferimento dei gas attraverso la membrana alveolare dipende dalla conduttanza alveolare di membrana (DM) e dalla componente eritrocitaria che si basa sulla velocità di reazione del gas con l'emoglobina e sul  $V_c$  disponibile per gli scambi gassosi.

La diffusione per il monossido di carbonio (DLco), valutata mediante la tecnica del respiro singolo, è correntemente utilizzata come indice di capacità diffusoria del polmone<sup>5</sup>.

### **Disfunzione alveolo-capillare nell'insufficienza cardiaca: rilevanza fisiopatologica e clinica**

Nell'insufficienza cardiaca si assiste, parallelamente alla severità della patologia, ad un aumento della resistenza che i gas incontrano a diffondere<sup>6</sup>; le ragioni dell'aumentata impedenza alla diffusione alveolo-capillare nell'insufficienza cardiaca non sono completamente note.

In condizioni acute, in un modello sperimentale di polmone isolato, si è visto che un incremento graduale della pressione capillare polmonare produce un nume-

ro crescente di "separazioni" delle giunzioni intercellulari dell'endotelio capillare e dell'epitelio alveolare a partire da pressioni pari a circa 24 mmHg<sup>7</sup>. Così come per l'insulto pressorio, è rilevante sottolineare gli effetti secondari a sovraccarico acuto di volume indotti in condizioni sperimentali, mediante infusione di soluzione salina per 180 min, tali da creare un incremento del peso del polmone del 6%. All'analisi morfometrica eseguita in fase precoce, il 44% del fluido si localizzava negli spazi extravascolari e di questo l'85% si accumulava nella porzione spessa della membrana<sup>8</sup>.

Queste alterazioni sono state identificate da West e Mathieu-Costello<sup>9</sup> con il termine di "stress failure" della membrana alveolare. Per lo meno in acuto è stata riportata completa reversibilità grazie alle elevate capacità riparative della membrana<sup>10</sup>. In condizioni croniche, tuttavia, ulteriori fattori patogenetici di ordine non solo meccanico ma anche neuromorale, citotossico e genetico portano a ulteriori modificazioni anatomico-funzionali responsabili di un vero e proprio processo di rimodellamento la cui reversibilità non appare certa<sup>2</sup>.

In un modello di insufficienza cardiaca cronica indotta da pacing ventricolare già a 4 settimane di distanza si è osservato un chiaro ispessimento della membrana, principalmente collegato con un'aumentata deposizione di collagene tipo IV ed interpretato come parzialmente protettivo verso l'insulto meccanico pressorio<sup>11</sup>. Simile ispessimento della matrice extracellulare si è osservato in pazienti con stenosi mitralica e ipertensione venosa polmonare<sup>12,13</sup>.

Uno dei quesiti di maggior interesse, e a cui solo recentemente si è rivolta l'attenzione, è se e quale ruolo abbia, soprattutto in presenza di insufficienza cardiaca cronica, l'eventuale disregolazione dei meccanismi che governano il passaggio dei liquidi dal capillare all'interstizio alveolare e di quelli  $\text{Na}^+$ -mediati responsabili del continuo riassorbimento di fluido dalla superficie alveolare. In ambito sperimentale si è osservato che alcuni fattori di crescita cellulare e le citochine proinfiammatorie, tra cui in modo particolare il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , alterano le proprietà permeabili della membrana e "sovraregolano" il passaggio di  $\text{Na}^+$  attraverso la stessa<sup>14</sup>. Questo ovviamente sposta l'attenzione sulla possibilità che nell'insufficienza cardiaca si assista, oltre che ad anomalie di ordine strutturale, anche ad anomalie funzionali della membrana stessa e che tipi di insulti aggiuntivi oltre a quello emodinamico possano avere un ruolo.

In uno studio recente<sup>15</sup>, pazienti con scompenso cardiaco e soggetti con normale funzione cardiaca sono stati sottoposti in ordine casuale ad infusione di soluzione salina (0.9%) e di soluzione glucosata (5%) nelle quantità di 150 ml (quantità equivalente al  $V_c$  polmonare nell'uomo in posizione supina) e di 750 ml (quantità 5 volte superiore) e sono state indagate le variazioni conseguenti dello scambio di gas. Gli effetti delle due diverse quantità di soluzione salina sono riassunti in tabella I.

**Tabella I.** Effetti della somministrazione di soluzione salina 0.9% su concentrazione di emoglobina, ematocrito e di proteine plasmatiche, su parametri diffusori e pressione di cuneo polmonare nei soggetti di controllo e nei pazienti con scompenso cardiaco.

Parametri	Pazienti		Controlli	
	150 ml	750 ml	150 ml	750 ml
Emoglobina	↓	↓↓	↓	↓↓
Ematocrito	↓	↓↓	↓	↓↓
Proteine plasmatiche	↓	↓↓	↓	↓↓
DLco	↓↓	↓↓	=	=
DM	↓↓	↓↓	=	=
Vc	↑↑	↑↑	=	=
Pressione di cuneo polmonare	=	=	=	=

DLco = diffusione per il monossido di carbonio; DM = conduttanza alveolare di membrana; Vc = volume ematico capillare. La freccia singola rappresenta una variazione statisticamente non significativa rispetto ai valori basali; la freccia doppia sta ad indicare una riduzione statisticamente significativa; il simbolo = sta ad indicare assenza di variazioni del parametro considerato. Da Guazzi et al.<sup>15</sup>, modificata.

Da questi dati emerge che l'infusione di soluzione fisiologica, anche in quantità prive di un significativo effetto emodiluyente (vedi comportamento di emoglobina, ematocrito e proteine plasmatiche con infusione di 150 ml) e in assenza di variazioni pressorie idrostatiche a livello polmonare (vedi pressione di cuneo con entrambi i dosaggi di salina), induce nei soggetti con insufficienza cardiaca, e solo in questi, una diminuzione di DLco, che dipende esclusivamente da una riduzione di DM. Queste osservazioni sono a favore di una variazione acuta delle proprietà diffusorie dell'interfaccia alveolo-capillare nell'insufficienza cardiaca a seguito di salina. Un'interpretazione verosimile sembra essere quella dell'esistenza di un'aumentata permeabilità al sodio dell'endotelio capillare che, in presenza di eccesso di sodio, favorisce un incremento acuto dello spessore dell'interstizio alveolare e provoca impedimento al passaggio dei gas. In questo contesto è significativa l'estraneità delle variazioni idrostatiche e di emodiluzione. A conferma del possibile effetto non favorevole dell'aumentata concentrazione di Na<sup>+</sup> e di un suo alterato "handling" a livello alveolare vi è l'evidenza di un differente comportamento osservato dopo soluzione glucosata.

Come riportato in tabella II, a parità di volume di fluido infuso e in assenza di variazioni idrostatiche, la soluzione salina peggiora le capacità diffusorie dell'interfaccia alveolo-capillare, mentre la soluzione glucosata la migliora. Questo esclude, con ulteriore eviden-

**Tabella II.** Effetti della somministrazione di soluzione salina 0.9% e di soluzione glucosata sui parametri di diffusione alveolo-capillare nei soggetti scompensati.

Parametri	Salina		Glucosata	
	150 ml	750 ml	150 ml	750 ml
DLco	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑
DM	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑
Vc	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓
Pressione di cuneo polmonare	=	=	=	=

Abbreviazioni come in tabella I. Da Guazzi et al.<sup>15</sup>, modificata.

za, che l'effetto depressorio della soluzione salina sia primariamente di ordine idrostatico e prospetta l'evenienza che il glucosio, possibilmente grazie all'attivazione del co-trasporto glucosio-sodio<sup>16</sup>, riduca il patrimonio idrico dell'alveolo e diminuisca anziché incrementare l'impedenza alla diffusione gassosa tra alveolo e capillare.

L'informazione di maggior spicco che viene tratta da questi studi è che alle alterazioni strutturali dell'interfaccia alveolo-capillare nell'insufficienza cardiaca corrispondano delle alterazioni funzionali di cui una (forse la più significativa) è rappresentata da un eccesso di permeabilità al sodio.

In maniera interessante, Puri et al.<sup>17</sup> hanno osservato variazioni acute di DM dopo infusione di soluzione salina anche in soggetti con disfunzione ventricolare sinistra di grado lieve.

Molteplici e sempre più convincenti sono le evidenze che queste alterazioni giochino un ruolo patogenetico nella sindrome e che esse debbano essere considerate un target terapeutico specifico e aggiuntivo a quelli tradizionalmente noti. Una ridotta DM è stata identificata come l'alterazione intrinseca polmonare che più correla con l'intolleranza allo sforzo<sup>6,18</sup>. È interessante notare che, a parità di disfunzione emodinamica, vi possono essere sottogruppi di pazienti più esposti allo sviluppo di alterazioni funzionali di membrana.

In particolare, in un recente studio del nostro gruppo è stata indagata la possibilità che il diabete mellito di tipo 2 possa di per sé aumentare il rischio di sviluppo di anomalie dello scambio dei gas. A questo scopo è stato analizzato il comportamento di DLco, DM e Vc in 20 pazienti con insufficienza cardiaca e diabete messi a confronto con 20 soggetti con insufficienza cardiaca e comparabile disfunzione emodinamica senza diabete. Coloro che presentavano la comorbidità, insufficienza cardiaca-diabete, presentavano una più marcata riduzione di DLco, per imponente calo di DM<sup>19</sup>. Queste importanti differenze si mantengono anche quando si normalizzi la DM per il volume alveolare e questo correla strettamente con un consumo di ossigeno all'apice del-

l'esercizio più basso e con una più abnorme risposta ventilatoria durante sforzo. Nonostante le ragioni responsabili di una marcata alterazione della DM in questo sottogruppo di pazienti non siano completamente note, è verosimile che la presenza nel polmone di un ampio microcircolo e abbondante tessuto connettivo incrementi la possibilità che nel paziente diabetico la microangiopatia e la glicosilazione non enzimatica delle proteine tissutali ispessisca l'epitelio alveolare e la lamina basale del capillare alterando la meccanica respiratoria e lo scambio dei gas indipendentemente dalla disfunzione miocardica. Osservazioni in corso di pubblicazione suggeriscono un importante effetto favorevole sullo scambio dei gas da parte dell'insulina, sia in soggetti diabetici con insufficienza cardiaca<sup>20</sup> che in coloro con diabete e normale funzione cardiaca<sup>21</sup>.

Nonostante il ruolo prognostico delle alterazioni ventilatorie osservate durante sforzo in questi pazienti sia stato sottolineato a più riprese<sup>22-24</sup>, scarso interesse è stato rivolto al ruolo delle anomalie respiratorie documentabili a riposo.

Nel tentativo di meglio definire se e quali indicatori di funzione polmonare possano aiutare a definire la prognosi in questi pazienti, è stato recentemente condotto uno studio prospettico su 106 pazienti con insufficienza cardiaca cronica stabile. Analizzando mediante modello di Cox i test di funzione polmonare spirometrici a riposo e la diffusione alveolare nelle sue due componenti, l'unico predittore indipendente che emerge dall'analisi multivariata è la DM stessa ed un suo pari a 24 mmHg/ml/min è risultato la soglia al di sotto della quale la prognosi è particolarmente severa<sup>25</sup>. Queste osservazioni suggeriscono che, tra le anomalie respiratorie riscontrate in questi pazienti, quelle collegate all'alterato scambio dei gas più che quelle relative alle modificazioni dei volumi polmonari sono indicative del reale danno d'organo polmonare. A convincente supporto di queste osservazioni vi è l'evidenza che i volumi polmonari migliorano dopo terapia medica massimale e addirittura regrediscono dopo trapianto cardiaco<sup>26</sup>, mentre le alterazioni specifiche di membrana non si modificano anche a distanza dopo normalizzazione dell'emodinamica polmonare dopo trapianto cardiaco<sup>26-28</sup>; sebbene nell'insufficienza cardiaca una completa reversibilità di queste alterazioni non sia mai stata documentata, esiste la possibilità di "modulare" l'aumentata resistenza alla diffusione mediante ACE-inibitore<sup>2</sup>.

L'inibizione dell'enzima di conversione ottenuta con enalapril (20 mg/die) migliora la DLco grazie ad un'azione diretta sulla DM, effetto che si osserva dopo un periodo relativamente breve di trattamento (15 giorni)<sup>29</sup> e che si mantiene anche a distanza (follow-up di 1 anno)<sup>30</sup>, permettendo di postulare l'ipotesi che uno dei meccanismi, tra i tanti proposti, per cui l'ACE-inibizione migliora la prognosi nell'insufficienza cardiaca possa essere quello correlato ad un'azione diretta favorevole sulle proprietà diffusorie della membrana e sul danno tissutale polmonare.

L'azione a questo livello sembra essere indipendente da un puro effetto vasodilatatore; inefficaci, infatti, appaiono i farmaci dotati di simile azione vasodilatatoria e di una simile capacità di abbassare la pressione di cuneo polmonare, quale la combinazione isosorbide dinitrato-idralazina<sup>29</sup>. L'azione favorevole sulle proprietà di membrana da parte degli ACE-inibitori sembra esplicarsi preferenzialmente mediante la sovraespressione della via d'azione bradichinica in quanto, deprimendo l'attività prostaglandinica mediante acido acetilsalicilico<sup>29</sup>, vengono attenuati gli effetti favorevoli di questi composti, e l'inibizione del sistema renina-angiotensina mediante blocco dei recettori AT<sub>1</sub> non promuove gli stessi benefici<sup>31,32</sup>. Tra i meccanismi proposti per l'efficacia di questi composti vi è un effetto modulatore sulla sintesi e degradazione di collagene della membrana del basamento<sup>29</sup> e un'azione regolatrice sull'"handling" di Na<sup>+</sup> a livello della membrana stessa<sup>33</sup>. L'azione diretta organo-specifica sul polmone da parte degli ACE-inibitori sembra riflettere un effetto "antirimodellamento", che in un certo senso ricorda ciò che avviene a livello cardiaco.

## Riassunto

L'insufficienza cardiaca cronica aumenta la resistenza della membrana alveolo-capillare alla diffusione dei gas. In varie condizioni sperimentali di danno meccanico a livello capillare sono state riportate alterazioni specifiche anatomico-funzionali della membrana alveolo-capillare che possono essere riassunte in un'alterazione della normale configurazione anatomica dell'unità alveolare, abnorme funzione dei fattori deputati al riassorbimento di fluido e allo scambio dei gas.

In presenza di insufficienza cardiaca cronica la rilevanza fisiopatologica di queste alterazioni è stata apprezzata solo in tempi recenti. La conduttanza alveolare di membrana (DM) e il volume ematico capillare sono i determinanti principali della diffusione dei gas. Nell'insufficienza cardiaca è stato documentato a più riprese che a una riduzione di DM corrisponde un incremento compensatorio di volume ematico capillare. Nell'ambito della sindrome, le variazioni in DM risultano un indicatore sensibile del sottostante danno d'organo, con un potere prognostico indipendente e un ruolo significativo nel contribuire a limitare la tolleranza all'esercizio. Questa rassegna esamina quelle che sono le acquisizioni più recenti in materia.

*Parole chiave:* Insufficienza cardiaca; Membrana alveolo-capillare.

## Bibliografia

1. Hunter JJ, Chien KR. Signaling pathways for cardiac hypertrophy and failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 1276-83.

2. Guazzi M. Alveolar-capillary membrane dysfunction in chronic heart failure: pathophysiology and therapeutic implications. *Clin Sci* 2000; 98: 633-41.
3. Dudek SM, Garcia JGN. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1487-500.
4. Roughton FJW, Forster FE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in human lung, with special reference to true diffusing capacity of blood in lung capillary. *J Appl Physiol* 1957; 11: 290-302.
5. American Thoracic Society. Single-breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique-1995 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (Part 1): 2185-98.
6. Puri S, Baker BL, Dutka DP, Oakley CM, Hughes JM, Cleland JG. Reduced alveolar-capillary membrane diffusing capacity in chronic heart failure. Its pathophysiological relevance and relationship to exercise performance. *Circulation* 1995; 91: 2769-74.
7. Tsukimoto K, Mathieu-Costello O, Prediletto R, Elliot AR, West JB. Ultrastructural appearances of pulmonary capillaries at high transmural pressures. *J Appl Physiol* 1991; 71: 573-82.
8. Conforti E, Fenoglio C, Bernocchi G, Bruschi O, Miserocchi GA. Morpho-functional analysis of lung tissue in mild interstitial edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L766-L774.
9. West JB, Mathieu-Costello O. Structure, strength, failure, and remodeling of the pulmonary blood-gas barrier. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 543-72.
10. Elliott AR, Fu Z, Tsukimoto K, Prediletto R, Mathieu-Costello O, West JB. Short-term reversibility of ultrastructural changes in pulmonary capillaries caused by stress failure. *J Appl Physiol* 1992; 23: 1150-8.
11. Tomsley MI, Fu Z, Mathieu-Costello O, West JB. Pulmonary microvascular permeability. Responses to high vascular pressure after induction of pacing induced heart failure in dogs. *Circ Res* 1995; 77: 317-25.
12. Kay JM, Edwards FR. Ultrastructure of the alveolar-capillary wall in mitral stenosis. *J Pathol* 1973; 111: 239-45.
13. Lee JS. Electron microscopic studies on the alveolar-capillary barrier in patients with chronic pulmonary edema. *Jpn Circ J* 1979; 43: 945-54.
14. Hocking DC, Phillips PG, Ferro JT, Johnson A. Mechanisms of pulmonary edema induced by tumor necrosis factor-alpha. *Circ Res* 1990; 67: 68-77.
15. Guazzi M, Agostoni P, Bussotti M, Guazzi MD. Impeded alveolar-capillary gas transfer with saline infusion in heart failure. *Hypertension* 1999; 34: 1202-7.
16. Matthay MA, Folkesson HG, Verkman AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung. *Am J Physiol* 1996; 270 (Part 1): L487-L503.
17. Puri S, Dutka DP, Baker BL, Hughes JM, Cleland JG. Acute saline infusion reduces alveolar-capillary membrane conductance and increases airflow obstruction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99: 1190-6.
18. Kraemer MD, Kubo SH, Rector TS, et al. Pulmonary and peripheral vascular factors are important determinants of peak oxygen uptake in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 641-8.
19. Guazzi M, Brambilla R, Pontone G, Agostoni PG, Guazzi MD. Effect of non-insulin-dependent diabetes mellitus on pulmonary function and exercise tolerance in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 191-7.
20. Guazzi M, Brambilla R, De Vita S, Guazzi MD. Diabetes worsens pulmonary diffusion in heart failure, and insulin counteracts this effect. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, in press.
21. Guazzi M, Oreglia J, Guazzi MD. Insulin improves the alveolar-capillary membrane conductance in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002, in press.
22. Chua TP, Ponikowski P, Harrington D, et al. Clinical correlates and prognostic significance of the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1585-90.
23. Ponikowski P, Francis DP, Piepoli MF, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and preserved exercise tolerance. Marker of abnormal cardiorespiratory reflex control and predictor of poor prognosis. *Circulation* 2001; 103: 967-72.
24. Guazzi M, De Vita S, Reina G, Guazzi MD. VE/VCO<sub>2</sub> slope normalized for the achieved exercise workload (watt) is a more powerful prognostic indicator than the VE/VCO<sub>2</sub> slope in chronic heart failure. (abstr) *Eur J Heart Fail* 2002; 1: 60.
25. Guazzi M, Pontone G, Brambilla R, Agostoni PG, Reina G. Alveolar-capillary membrane conductance: a novel prognostic indicator in heart failure. *Eur Heart J* 2002; 23: 467-76.
26. Hosenpud JD, Stibolt TA, Atval K, Shelley D. Abnormal pulmonary function specifically related to congestive heart failure: comparison of patients before and after cardiac transplantation. *Am J Med* 1990; 88: 493-6.
27. Ohar J, Osterloh J, Ahmed N, Miller L. Diffusing capacity decreases after heart transplantation. *Chest* 1993; 103: 857-61.
28. Ewert R, Wensel R, Bettman M, et al. Ventilation and diffusion abnormalities in long-term survivors after orthotopic heart transplantation. *Chest* 1999; 115: 1305-14.
29. Guazzi M, Marenzi G, Alimento M, Contini M, Agostoni P. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with enalapril in chronic heart failure and counteracting effect of aspirin. *Circulation* 1997; 95: 1930-6.
30. Guazzi M, Melzi G, Marenzi G, Marenzi GC, Agostoni P. Angiotensin-converting enzyme inhibition facilitates alveolar-capillary gas transfer and improves ventilation-perfusion coupling in patients with left ventricular dysfunction. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 319-27.
31. Guazzi M, Melzi G, Agostoni PG. Comparison of changes in respiratory function and exercise oxygen uptake with losartan versus enalapril in congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1572-6.
32. Guazzi M, Palermo P, Susini F, Pontone G, Agostoni PG. Synergistic efficacy of enalapril and losartan on exercise performance and oxygen consumption at peak exercise in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1038-43.
33. Guazzi M, Agostoni PG, Guazzi MD. Modulation of alveolar-capillary sodium handling as a mechanism of protection of gas transfer by enalapril, and not by losartan, in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 398-406.