

# Il peptide vasoattivo intestinale nello scompenso cardiaco

Piernatale Lucia, Stefania Caiola\*, Alessandro Coppola, Luca L. Manetti, Ettore Maroccia\*, Carlo De Martinis, Angela M. Buongiorno\*

*II Clinica Medica, Università degli Studi "La Sapienza", \*Dipartimento di Biochimica Clinica, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

**Key words:**  
**Heart failure;**  
**Vasoactive intestinal peptide.**

**Background.** The aim of our study was to investigate the pathophysiological role of the vasoactive intestinal peptide (VIP), a vasodilating neuropeptide with positive inotropic and chronotropic properties, in heart failure.

**Methods.** The study was carried out in 35 patients with heart failure due to dilated cardiomyopathy, who underwent a peripheral venous blood sample for radioimmunoassay of VIP within the first in-hospital day.

**Results.** The plasma concentration of VIP: 1) is not higher than normal in the whole group of patients with heart failure; 2) is higher in younger than in elderly healthy subjects but does not significantly change in relation to age in heart disease patients; 3) is higher in elderly (> 60 years) but not in younger (< 60 years) patients compared to healthy subjects of the same age; 4) is higher in NYHA functional class 2 than in NYHA functional class > 2 groups and in normal subjects; 5) is not correlated with echocardiographic parameters; 6) does not significantly change with respect to the etiology of dilated cardiomyopathy.

**Conclusions.** The plasma concentration of VIP in heart failure is conditioned by some epidemiological and clinical variables. Unlike the healthy group, differences are not detectable with respect to the age of patients; thus, in elderly heart disease subjects the neuropeptide productive potentiality is preserved. Taking into account the physiological properties of VIP, its plasma increase in the initial phase of heart failure can be reasonably regarded as a further mechanism to restore the compromised hemodynamic balance. Its decrease, related to worse clinical conditions, could be due to a progressive depletion from the pre-synaptic nerve endings and to a deficiency in the neurogenic productive capacity of the molecule.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (5): 679-685)

Ricevuto il 28 ottobre 1999; nuova stesura il 20 dicembre 1999; accettato il 28 dicembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Piernatale Lucia

*II Clinica Medica  
Università degli Studi "La Sapienza"  
Policlinico Umberto I  
Viale del Policlinico, 155  
00161 Roma*

## Introduzione

L'attivazione di alcuni sistemi neuroendocrini (nervoso simpatico, renina-angiotensina-aldosterone, peptide natriuretico atriale, arginina-vasopressina, ecc.) costituisce uno dei meccanismi che intervengono nel tentativo di ripristinare la compromessa omeostasi cardiocircolatoria in corso di scompenso cardiaco<sup>1,2</sup>. Anche se l'entità della loro attivazione appare generalmente proporzionale al progressivo peggioramento dello stato emodinamico<sup>3</sup>, i livelli circolanti dei vari ormoni presentano un range di variabilità molto ampio, pur in presenza di quadri clinici sovrapponibili<sup>4</sup>, e non sempre correlati con l'entità della compromissione emodinamica<sup>5-7</sup>. Va però ricordato che le funzioni endocrine sono fortemente influenzate, specie in presenza di una condizione patologica, da vari fattori come età<sup>8</sup>, dieta<sup>9,10</sup>, terapia (in particolare diuretici e ACE-inibitori)<sup>8</sup>. La frequente di-

versità dei protocolli di studio rende pertanto non sempre confrontabili i dati raccolti e giustifica in buona parte i differenti risultati raggiunti. D'altro canto, quando i gruppi di pazienti sono omogenei sia dal punto di vista epidemiologico che clinico e vengono studiati nelle medesime condizioni, i valori endocrini risultano largamente sovrapponibili<sup>8,11,12</sup>. Resta comunque da chiarire definitivamente se l'attivazione di alcuni sistemi neuroendocrini in corso di scompenso cardiaco costituisca un semplice epifenomeno dalle incerte conseguenze cliniche, un marker prognostico o rappresenti invece un evento importante in grado di influenzare la dinamica fisiopatologica della malattia.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di aggiungere un ulteriore tassello, attraverso lo studio del peptide vasoattivo intestinale (VIP), al mosaico di attività neuroendocrine che si viene a determinare nello scompenso cardiaco. Inizialmente consi-

derato fattore di esclusiva origine gastrointestinale, numerosi studi hanno definitivamente chiarito che le fibre nervose contenenti VIP sono pressoché ubiquitarie nell'organismo, largamente presenti nel sistema nervoso sia centrale che periferico<sup>13-15</sup>. Fibre VIPergiche sono presenti anche nel tessuto miocardico, abbondanti specialmente intorno ai nodi seno-atriale e, in minore quantità, atrioventricolare<sup>16</sup>, nella parete dei vasi sistemici e coronarici, per lo più localizzate nella zona di giunzione tra avventizia e media<sup>17</sup>. Il VIP determina una significativa azione vasodilatante con riduzione della pressione arteriosa sistemica e polmonare ed aumento del flusso ematico attraverso il marcato decremento delle resistenze periferiche<sup>18-21</sup>. Sul muscolo cardiaco il neuropeptide esercita una significativa azione inotropica<sup>20,22</sup> e cronotropa<sup>21</sup> positiva.

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di analizzare il comportamento della concentrazione plasmatica del VIP nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con l'obiettivo di valutare il ruolo del neuropeptide nella dinamica fisiopatologica della malattia in rapporto a diverse variabili epidemiologiche e cliniche.

## Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto in 35 pazienti, 27 maschi e 8 femmine, di età compresa tra 31 e 86 anni (età media  $65.63 \pm 13.09$  anni), affetti da scompenso cardiaco secondario a miocardiopatia dilatativa, selezionati in base a storia, documentazione clinica, sintomatologia, reperti obiettivi ed indagini strumentali (ECG, radiografia del torace, ecocardiogramma, scintigrafia miocardica perfusionale, ventricolografia radioisotopica, studio emodinamico), parametri che hanno inoltre consentito di precisare l'etiopatogenesi dello scompenso. La gravità del quadro clinico è stata valutata in ciascun paziente secondo la classificazione NYHA. Sono stati inoltre osservati i seguenti criteri di esclusione: 1) cuore polmonare cronico; 2) tachiaritmie croniche; 3) malattie cerebrovascolari invalidanti; 4) insufficienza respiratoria; 5) insufficienza renale; 6) insufficienza epatica; 7) grave scompenso metabolico; 8) altre malattie intercorrenti debilitanti e/o invalidanti. Dall'ecocardiogramma sono stati desunti alcuni parametri (diametro dell'atrio sinistro, telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro, frazione di eiezione e frazione di accorciamento del ventricolo sinistro), il valore dei quali è stato correlato con quello della concentrazione plasmatica del VIP.

Per quanto riguarda il trattamento praticato, il protocollo della ricerca non ha comportato alcuna modifica nella condotta terapeutica considerata la più appropriata per ogni malato. Salvo controindicazioni, i pazienti assumevano digossina (0.125-0.25 mg/die), furosemide (20-80 mg/die), spironolattone (50-100 mg/die), ACE-inibitori (captopril 37.5-75 mg/die oppure enalapril 10-20 mg/die), nitroderivati (20-25 mg/die

e.v. oppure 80-100 mg/die *per os*), acido acetilsalicilico (150 mg/die) e/o eparina (15 000-25 000 UI/die) oppure anticoagulanti orali (dosaggio variabile in base al valore dell'INR). Nel corso della degenza i malati seguivano inoltre dieta ipocalorica ed iposodica. I pasti venivano consumati alle ore 8.00 (colazione), 13.00 (pranzo) e 19.00 (cena).

Ciascun paziente è stato sottoposto al prelievo di sangue venoso periferico per il dosaggio del VIP entro le prime 24 ore di degenza, al mattino, in posizione clinostatica assunta da almeno 2 ore, procedura seguita allo scopo di standardizzare il più possibile e rendere confrontabili i dati ottenuti. Lo stesso protocollo di studio seguito nei cardiopatici è stato applicato al gruppo di controllo, composto da 20 soggetti normali comparabili per sesso ed età ai malati.

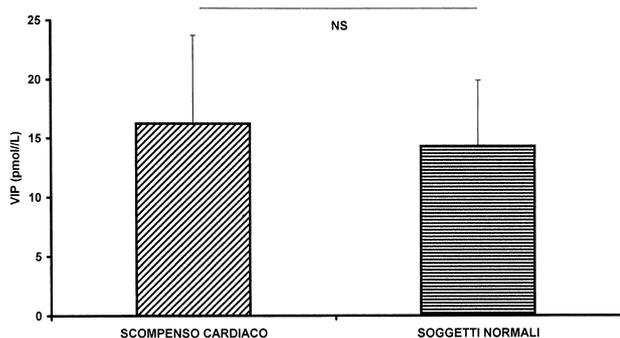
Il sangue, prelevato da un vaso venoso periferico in provette di vetro contenenti EDTA e aprotinina (500 UI/ml), è stato immediatamente centrifugato a 3000 giri per 15 min in apparecchio refrigerato; il plasma così ottenuto è stato conservato a  $-40^{\circ}\text{C}$  fino al momento del dosaggio, effettuato mediante metodica radioimmunologica (RIA) (Euro-Diagnostica AB, Malmoe, Svezia). Il metodo da noi usato ha le seguenti prestazioni analitiche: sensibilità 3 pmol/l; coefficiente di variazione per la precisione nel saggio: 6% per concentrazioni di VIP fino a 15 pmol/l, 5.1% per concentrazioni di VIP da 15 a 30 pmol/l; coefficiente di variazione per la precisione tra saggi: 8.5% per concentrazioni di VIP fino a 15 pmol/l, 6.6% per concentrazioni di VIP da 15 a 30 pmol/l.

I valori della concentrazione plasmatica del VIP sono espressi in pmol/l come media  $\pm$  DS. I pazienti sono stati inizialmente presi in considerazione come gruppo omogeneo. In seguito, si è proceduto alla suddivisione in più sottogruppi secondo l'età (inferiore o superiore a 60 anni), la classe funzionale (classificazione NYHA) e la patogenesi della miocardiopatia dilatativa (primitiva o secondaria ad altre cardiopatie). I confronti statistici sono stati effettuati mediante test t di Student per dati appaiati e non appaiati. La presenza di eventuali relazioni tra il valore del VIP con quello di altre variabili è stata valutata attraverso l'analisi della correlazione lineare di Pearson e per ranghi di Spearman. Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

La figura 1 mostra che la concentrazione plasmatica del VIP nell'intero gruppo di pazienti affetti da scompenso cardiaco non è superiore a quella dei soggetti normali ( $16.25 \pm 7.50$  vs  $14.33 \pm 5.62$  pmol/l,  $p > 0.05$ ).

Contrariamente a quanto rilevato per altri ormoni<sup>8</sup>, l'età dei malati non sembra incidere sui livelli plasmatici del VIP. Non si evidenzia infatti una significativa differenza nei valori del neuroormone tra i cardiopatici



**Figura 1.** Concentrazione plasmatica del peptide vasoattivo intestinale (VIP) nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e nei soggetti normali.

di età inferiore e superiore ai 60 anni ( $15.82 \pm 9.84$  vs  $16.29 \pm 6.68$  pmol/l,  $p > 0.05$ ) (Fig. 2). Al contrario, la concentrazione di VIP nei soggetti normali di età < 60 anni è maggiore rispetto a quella dei più anziani ( $15.76 \pm 5.81$  vs  $12.50 \pm 3.80$  pmol/l,  $p = 0.038$ ) (Fig. 2). Dal confronto tra cardiopatici e sani emerge che, mentre i pazienti di età < 60 anni non presentano un incremento dei valori del VIP rispetto ai coevi normali ( $15.82 \pm 9.84$  vs  $15.76 \pm 5.81$  pmol/l,  $p > 0.05$ ), negli scompensati con più di 60 anni i livelli circolanti del neuroormone sono significativamente superiori a quelli dei coetanei normali ( $16.29 \pm 6.68$  vs  $12.50 \pm 3.80$  pmol/l,  $p = 0.03$ ) (Fig. 2).

L'analisi della regressione lineare di Pearson dimostra la mancanza di una correlazione tra l'età dei pazienti e la concentrazione del VIP (Fig. 3).

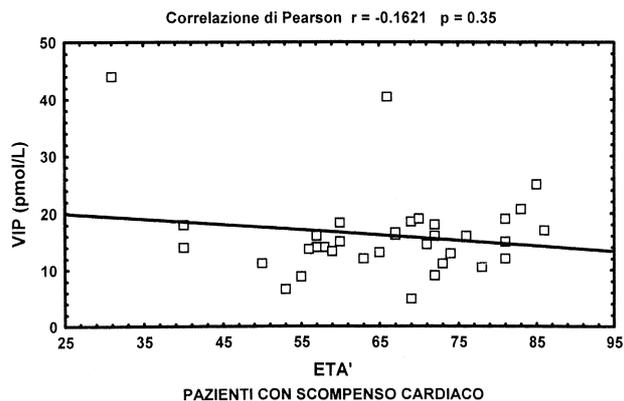
La figura 4 illustra la variabilità dei valori del VIP in rapporto alla classe funzionale NYHA dei pazienti scompensati. È evidente come i soggetti in classe NYHA 2 presentino livelli di neuroormone nettamente superiori a quelli riscontrati nei pazienti in classe NYHA > 2 ( $21.47 \pm 10.85$  vs  $13.75 \pm 4.08$  pmol/l,  $p = 0.004$ ) e nei soggetti sani ( $21.47 \pm 10.85$  vs  $14.33 \pm 5.62$  pmol/l,  $p = 0.024$ ); non emerge invece alcuna differenza tra cardiopatici in classe NYHA > 2 ed indivi-

dui normali ( $13.75 \pm 4.08$  vs  $14.33 \pm 5.62$  pmol/l,  $p > 0.05$ ). Va sottolineato che tra i pazienti in classe NYHA 2 e quelli con malattia più avanzata non è riscontrabile alcuna differenza di età ( $61.40 \pm 17.35$  vs  $67.37 \pm 11.16$  anni,  $p > 0.05$ ).

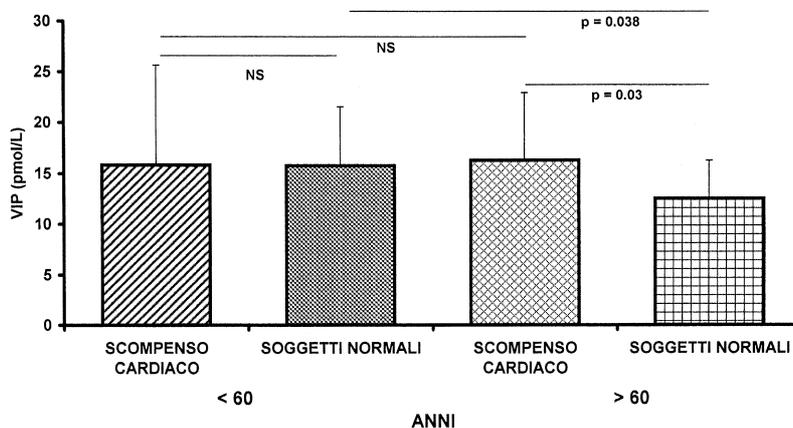
L'analisi della regressione per ranghi di Spearman conferma la presenza di una correlazione inversa tra concentrazione di VIP e classe funzionale NYHA (Fig. 5).

È interessante notare che tale comportamento prescinde dall'età dei malati. Sia nel gruppo di pazienti di età inferiore ( $22.27 \pm 9.77$  vs  $12.04 \pm 3.04$  pmol/l,  $p < 0.05$ ) che superiore a 60 anni ( $20.26 \pm 7.74$  vs  $13.57 \pm 4.23$  pmol/l,  $p = 0.01$ ) si osservano infatti valori più elevati di VIP nei malati in classe NYHA 2 rispetto a quelli in classe NYHA > 2 (Fig. 6). Non si osservano invece significative differenze tra i pazienti di età inferiore e superiore a 60 anni sia nei gruppi in classe NYHA 2 ( $22.27 \pm 9.77$  vs  $20.26 \pm 7.74$  pmol/l,  $p > 0.05$ ) che in quelli in classe NYHA > 2 ( $12.04 \pm 3.04$  vs  $13.57 \pm 4.23$  pmol/l,  $p > 0.05$ ) (Fig. 6).

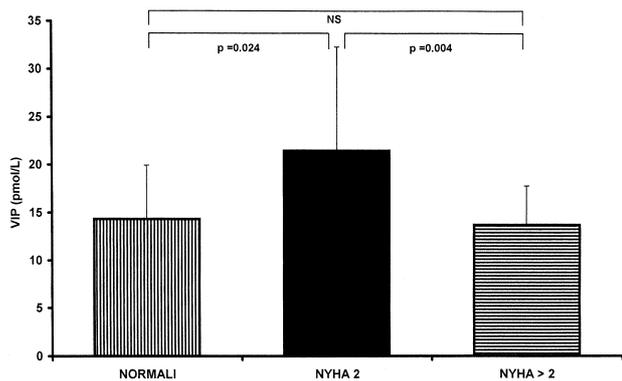
Non è stata riscontrata alcuna significativa correlazione tra la concentrazione plasmatica del VIP ed il va-



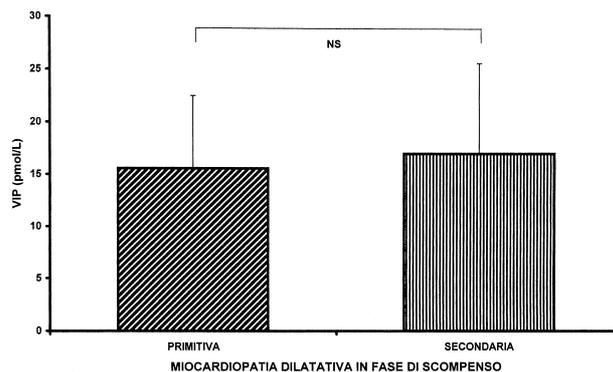
**Figura 3.** Correlazione tra concentrazione plasmatica del peptide vasoattivo intestinale (VIP) ed età nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.



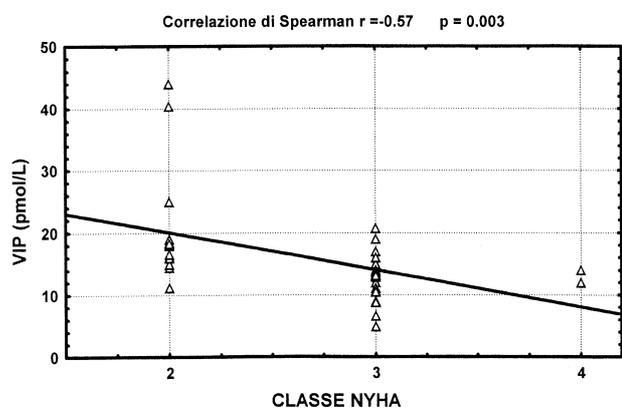
**Figura 2.** Concentrazione plasmatica del peptide vasoattivo intestinale (VIP) in rapporto all'età nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e nei soggetti normali.



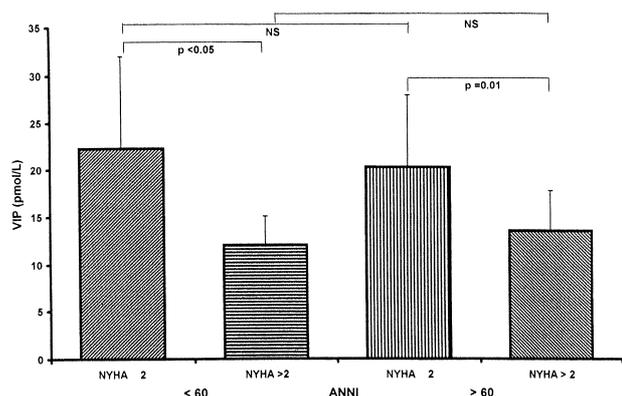
**Figura 4.** Concentrazione plasmatica del peptide vasoattivo intestinale (VIP) in rapporto alla classe funzionale NYHA nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.



**Figura 7.** Concentrazione plasmatica del peptide vasoattivo intestinale (VIP) nei pazienti affetti da scompenso cardiaco secondario a miocardiopatia dilatativa primitiva o ad altre cardiopatie.



**Figura 5.** Correlazione tra concentrazione plasmatica del peptide vasoattivo intestinale (VIP) e classe funzionale NYHA nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.



**Figura 6.** Concentrazione plasmatica del peptide vasoattivo intestinale (VIP) in rapporto all'età ed alla classe funzionale NYHA nei pazienti affetti da scompenso cardiaco.

lore di alcuni dei principali parametri morfo-funzionali desunti dall'esame ecocardiografico (diametri dell'atrio sinistro, telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro, frazione di eiezione e frazione di accorciamento del ventricolo sinistro).

La figura 7 dimostra infine come l'etiopatogenesi non influenzi il comportamento dell'ormone nella fase

di scompenso della malattia. Non si evidenziano infatti differenze nei livelli circolanti di VIP tra pazienti scompensati con miocardiopatia dilatativa primitiva o secondaria ad altra cardiopatia ( $15.54 \pm 6.96$  vs  $16.94 \pm 8.63$  pmol/l,  $p > 0.05$ ).

## Discussione

Le recenti acquisizioni sulle proprietà fisiologiche del VIP, in particolare le azioni vasodilatante ed inotropica positiva, hanno fatto ragionevolmente ipotizzare il coinvolgimento del neuropeptide nella dinamica fisiopatologica dei fenomeni morbosi che colpiscono l'apparato cardiovascolare. A tutt'oggi, gli studi sull'argomento sono poco numerosi e sporadici. Alcuni recenti lavori condotti dal nostro gruppo sembrano comunque confermare tale ipotesi, seppure limitatamente alla cardiopatia ischemica<sup>23-26</sup>. È stato infatti rilevato un significativo incremento della concentrazione plasmatica del VIP nelle prime 24 ore dell'infarto miocardico acuto nei gruppi di pazienti di età < 60 anni, precocemente sottoposti a trattamento fibrinolitico, senza segni di insufficienza di pompa, che non vanno incontro all'exitus nelle prime 2 settimane di decorso dell'infarto. L'attivazione del VIP appare quindi associata ad una prognosi migliore dell'evento acuto coronarico.

Il primo dato che emerge dal nostro lavoro, l'assenza di una significativa variazione dei livelli plasmatici del VIP nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, sembra in contrasto con l'ipotesi che ha ispirato lo studio. L'ulteriore e più approfondita analisi dei risultati consente peraltro di modificare sostanzialmente il giudizio iniziale.

Appare innanzitutto interessante il comportamento del VIP in rapporto all'età. Al contrario dei soggetti sani, in cui si osservano valori maggiori nei più giovani, negli scompensati non è stata rilevata alcuna differenza nei livelli circolanti del VIP tra pazienti di età inferiore o superiore a 60 anni. Al pari di altri fattori endocrini<sup>27</sup>, l'avanzare dell'età determina negli individui

normali una significativa riduzione della produzione di VIP. Tale riduzione sembra però limitata all'incremento fisiologica basale dell'ormone in quanto appare conservata la capacità di risposta a fattori che ne stimolano la secrezione, come può configurarsi lo scompenso cardiaco. È infatti importante sottolineare che i cardiopatici più anziani presentano valori di VIP maggiori rispetto a quelli dei coevi normali. Questo comportamento ricalca quello della norepinefrina<sup>28</sup>. Al pari dell'ormone adrenergico, l'incremento che si osserva nei cardiopatici scompensati più anziani può essere secondario all'aumentata secrezione dai terminali nervosi, al ridotto reuptake neuronale<sup>29</sup>, alla diminuzione della clearance renale<sup>30</sup>, alla riduzione della densità recettoriale miocardica<sup>31</sup> come si verifica per i beta-recettori<sup>32</sup>.

Il dato più importante che documenta il coinvolgimento del VIP nella dinamica fisiopatologica dello scompenso cardiaco è, a nostro avviso, quello relativo al comportamento del neuropeptide in rapporto alla classe funzionale dei pazienti. Al contrario degli altri sistemi endocrini citati in precedenza, la concentrazione plasmatica del peptide risulta inversamente proporzionale alla gravità dello scompenso, essendo maggiore nei malati in classe NYHA 2 rispetto a quella riscontrata nei cardiopatici in classe NYHA > 2. Va inoltre sottolineato che, sia nei pazienti più giovani che in quelli più anziani, i valori più elevati e superiori alla norma di VIP si riscontrano nel gruppo con miglior equilibrio emodinamico e che non emergono differenze significative in rapporto all'età tra soggetti nella medesima classe funzionale. Questi dati documentano come la gravità dello scompenso costituisca un elemento in grado di influenzare in maniera determinante l'incremento di VIP. Un fenomeno simile è già stato descritto dal nostro gruppo nei pazienti colpiti da infarto miocardico acuto, in cui la presenza di insufficienza di pompa e l'exitus nelle prime 2 settimane di decorso erano associati a valori di VIP inferiori sia a quelli normali che a quelli rilevati negli infartuati sopravvissuti ed in buon compenso emodinamico<sup>23,25,26</sup>.

Considerate le conoscenze ancora relativamente modeste dei fattori che regolano l'incremento del VIP, è difficile fornire spiegazioni esaustive del fenomeno. Vanno probabilmente distinte due fasi successive nell'assetto neuroendocrino che si associa alla malattia.

Si può innanzitutto pensare che nelle fasi iniziali, al pari di quanto descritto per alcuni distretti vascolari<sup>33</sup> e considerata l'ubiquitarità dell'innervazione VIPergica, una ridotta o comunque alterata perfusione periferica induca un aumento generalizzato della produzione del neuropeptide incrementandone quindi i livelli circolanti. Va inoltre considerato che il VIP esercita anche un'azione diuretica e natriuretica; poiché anche una modesta insufficienza di pompa determina una riduzione della natriuresi<sup>34</sup>, questo ulteriore fattore potrebbe concorrere all'aumento dei livelli circolanti del neuropeptide. Anche se svariati studi sembrano dimostrare

che il VIP risente scarsamente dell'influenza del sistema simpatico<sup>17,35</sup> e renina-angiotensina<sup>36</sup>, non si possono comunque escludere del tutto interazioni con altri sistemi endocrini attivati nel corso dello scompenso cardiaco. Sul fenomeno potrebbe infine influire una ridotta clearance della molecola a livello epatico e renale. Considerate le proprietà fisiologiche del neuropeptide, l'incremento della sua concentrazione plasmatica può essere ragionevolmente inquadrato nell'ambito della più complessa attivazione neuroendocrina che l'organismo mette in atto per ristabilire l'equilibrio emodinamico compromesso.

Nello scompenso cardiaco severo, caratterizzato da una diminuzione dei livelli circolanti del VIP rispetto alla fase iniziale del quadro clinico, è stata rilevata una riduzione della concentrazione del peptide anche a livello del tessuto miocardico<sup>37</sup>. Il riscontro di livelli di VIP più bassi negli scompensati più gravi potrebbe essere innanzitutto ascrivibile alla parziale deplezione del neuropeptide dalle terminazioni nervose<sup>38</sup>, secondaria alla progressiva riduzione della capacità produttiva neurogenica della molecola che viene a determinarsi nel corso dell'evoluzione della malattia. Va infatti considerato che la sintesi e il rilascio in circolo di un ormone è un processo energia-dipendente<sup>39,40</sup>. Un persistente deficit perfusionale comunque prodottosi determina una riduzione della sintesi di fosfati ad alta energia con conseguente progressiva deplezione delle riserve tissutali di tali composti<sup>39</sup>. La diminuzione della produzione energetica intracellulare condiziona probabilmente in senso negativo anche la sintesi del VIP ed il suo trasporto sui siti di rilascio<sup>38</sup>, contribuendo a spiegare il declino della concentrazione plasmatica. Da un punto di vista clinico, il dato può rappresentare sia un semplice marker biochimico di aggravamento dello scompenso sia, ipotesi di maggiore rilevanza fisiopatologica, suggerire che l'entità dell'attivazione del VIP costituisca un fattore in grado di influenzare in senso positivo o negativo il decorso della malattia. Si ripropone a questo punto il quesito ancora inevaso già formulato in precedenza e, in generale, per gli altri sistemi neuroendocrini, se cioè la loro attivazione sia da considerare un semplice epifenomeno o rappresenti un evento importante in grado di condizionare l'evoluzione del quadro clinico.

Dai risultati del nostro studio non emerge una correlazione tra i valori di VIP e quelli di alcuni dei principali parametri morfo-funzionali desunti dall'esame ecocardiografico. Questo dato può apparire in contraddizione con la presenza della relazione tra VIP e classe funzionale dei pazienti. In realtà, tale rilievo non appare limitato al VIP, essendo già stato descritto in precedenza per altri sistemi endocrini<sup>5-7</sup>. Le spiegazioni del fenomeno possono essere varie. A nostro avviso, in accordo con quanto suggerito da altri autori<sup>41</sup>, l'ampia variabilità dei livelli plasmatici dei fattori neuroendocrini nello scompenso cardiaco potrebbe inficiare l'emergere di una correlazione con altri parametri morfo-fun-

zionali cardiaci, sicuramente più stabili ed omogenei. D'altro canto, è noto che non sempre esiste una corrispondenza tra alterazione dei valori dei parametri morfo-funzionali cardiaci con il grado di compromissione emodinamica e con la gravità clinica dello scompenso da cui dipende realmente l'entità dell'attivazione neuroendocrina<sup>41</sup>. Per tali motivi, alcuni autori considerano addirittura le alterazioni ormonali l'indice più sensibile della gravità dello scompenso<sup>41</sup>. Peraltro, tale risultato potrebbe dipendere dal numero relativamente ridotto del nostro campione di pazienti.

Al pari di quanto già rilevato per altri ormoni<sup>8,42</sup>, i risultati dello studio evidenziano che i valori di VIP non variano in maniera significativa a seconda dell'etiologia (primitiva o secondaria) della miocardiopatia dilatativa che ha determinato lo scompenso. Ulteriori studi potrebbero essere indirizzati a ricercare eventuali differenze nell'incremento di VIP nell'ambito delle miocardiopatie dilatative secondarie in fase di scompenso.

## Riassunto

**Razionale.** Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare se il peptide vasoattivo intestinale (VIP), neuropeptide con azione vasodilatante ed inotropica e cronotropica positiva, esercita, al pari di altri fattori endocrini, un ruolo nella dinamica fisiopatologica dello scompenso cardiaco.

**Materiali e metodi.** Lo studio è stato condotto in 35 pazienti affetti da scompenso cardiaco secondario a miocardiopatia dilatativa di varia etiologia, sottoposti a prelievo di sangue venoso periferico per il dosaggio, mediante metodica radioimmunologica, del VIP plasmatico entro le prime 24 ore di degenza.

**Risultati.** La concentrazione plasmatica del VIP nel gruppo complessivo di pazienti affetti da scompenso cardiaco non risulta superiore alla norma. Al contrario di quanto si rileva nei soggetti normali, in cui è maggiore nei più giovani, non varia significativamente in rapporto all'età dei cardiopatici. Rispetto ai coetanei sani, il valore del VIP non presenta un incremento negli scompensati di età < 60 anni, mentre è significativamente superiore alla norma nei malati con più di 60 anni. La concentrazione del neuroormone è maggiore nei cardiopatici in classe funzionale NYHA 2 rispetto sia a quella dei soggetti normali che dei pazienti in classe funzionale NYHA > 2. Non è stata riscontrata alcuna significativa correlazione tra il valore del VIP e quello dei principali parametri morfo-funzionali desunti dall'ecocardiogramma. La concentrazione del VIP non varia in rapporto all'etiopatogenesi dello scompenso.

**Conclusioni.** La concentrazione plasmatica del VIP nello scompenso cardiaco appare in rapporto ad alcune variabili epidemiologiche e cliniche. Al contrario dei soggetti normali, non emergono differenze a seconda dell'età dei pazienti, risultando pertanto conservata la

potenzialità produttiva del neuropeptide nei cardiopatici più anziani. Considerate le proprietà fisiologiche del VIP, l'incremento dei suoi livelli circolanti nella fase iniziale dello scompenso può essere ragionevolmente considerato un ulteriore meccanismo volto a ristabilire l'equilibrio emodinamico compromesso. La riduzione dei valori plasmatici, associata ad un quadro clinico più severamente compromesso, potrebbe essere secondaria alla progressiva deplezione ed al deficit nella capacità neurogenica di produzione della molecola.

**Parole chiave:** Scompenso cardiaco; Peptide vasoattivo intestinale.

## Bibliografia

1. Francis GS, Goldsmith SR, Levine TB, Olivari MT, Cohn JN. The neurohumoral axis in congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1984; 101: 370-7.
2. Packer M. The neurohumoral hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 248-54.
3. Francis GS, Rector TS, Cohn JN. Sequential neurohumoral measurements in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1988; 116: 1464-8.
4. Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J, Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730-6.
5. Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relationship to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1659-66.
6. Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW, Levine TB, Cohn JN. Increased plasma arginine vasopressin levels in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1385-90.
7. Francis GS, Cohn JN, Johnson G, Rector TS, Goldman S, Simon A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993; 87 (Suppl VI): 40-8.
8. Benedict CR, Johnstone DE, Weiner DH, et al, for the SOLVD Investigators. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1410-20.
9. Luft FC, Rankin LI, Henry DP. Plasma and urinary norepinephrine values at extremes of sodium intake in normal man. *Hypertension* 1979; 1: 261-6.
10. Cody RJ, Covit AB, Achaer GL, Sealey JE, Laragh JH. Renin-sodium mechanism in chronic heart failure: response to sodium balance studies. (abstr) *Circulation* 1982; 66: II-286.
11. Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1978; 41: 233-43.
12. Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. The relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63: 645-51.
13. Said SI, Mutt V. Isolation from porcine intestinal wall of vasoactive octacosapeptide related to secretin and to glucagon. *Eur J Biochem* 1972; 28: 199-204.

14. Giachetti A, Said SI, Reynolds RC, Koniges FC. Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in brain: localization in and release from isolated nerve terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 3424-8.
15. Lundberg JM. Evidence for coexistence of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) and acetylcholine in neurons of cat exocrine glands: morphological, biochemical and functional studies. *Acta Physiol Scand Suppl* 1981; 496: 1-57.
16. Forssmann WG, Triepel J, Daffner C, et al. Vasoactive intestinal peptide in the heart. *Ann NY Acad Sci* 1988; 527: 405-20.
17. Brum JM, Bove AA, Sufan Q, Reilly W. Action and localization of vasoactive intestinal peptide in the coronary circulation: evidence for nonadrenergic, noncholinergic coronary regulation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 406-13.
18. Said SI, Mutt V. Potent peripheral and splanchnic vasodilator peptide from normal gut. *Nature* 1970; 225: 863-4.
19. Unverferth DV, O'Dorisio TM, Muir WW III, et al. Effect of vasoactive intestinal polypeptide on the canine cardiovascular system. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 542-50.
20. Frase LJ, Gaffney A, Lynda DL, et al. Cardiovascular effects of vasoactive intestinal peptide in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1987; 60: 1356-61.
21. Smitherman TC, Popma JJ, Said SI, Krejs GJ, Dehmer GJ. Coronary hemodynamic effects of intravenous vasoactive intestinal peptide in humans. *Am J Physiol* 1989; 257: H1254-H1262.
22. Christophe J, Waelbroeck M, Chatelain P, Robberecht P. Heart receptors for VIP, PHI and secretin are able to activate adenylate cyclase and mediate inotropic and chronotropic effects: species variations and physiopathology. *Peptides* 1984; 5: 341-53.
23. Lucia P, Caiola S, Coppola A, et al. Early increase of vasoactive intestinal peptide in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; 132: 187-9.
24. Lucia P, Caiola S, Coppola A, et al. Effect of age and relation to mortality on serial changes of vasoactive intestinal peptide in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 644-6.
25. Lucia P, Caiola S, Coppola A, et al. Vasoactive intestinal peptide (VIP) in acute myocardial infarction (AMI) with and without heart failure. (abstr) *Journal of Heart Failure* 1996; 3: 131.
26. Lucia P, Caiola S, Coppola A, et al. Vasoactive intestinal peptide in acute myocardial infarction. Relation to functional class and early mortality. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 1998; 31 (Suppl C): 4.
27. Cugini P, Murano G, Lucia P, et al. The gerontological decline of the renin-aldosterone system: a chronobiological approach extended to essential hypertension. *J Gerontol* 1987; 42: 461-5.
28. Dutka DP, Olivotto I, Ward S, Oakley CM, Impallomeni M, Cleland JGF. Effects of aging on neuroendocrine activation in subjects and patients in the presence and absence of heart failure with left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1197-201.
29. Majewski H, Hedler L, Starke K. The noradrenaline release rate in the anaesthetized rabbit: facilitation by adrenaline. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1982; 321: 20-7.
30. Kaye DM, Lefkovits J, Cox H, et al. Regional epinephrine kinetics in human heart failure: evidence for extra-adrenal, non-neural release. *Am J Physiol* 1995; 269: H182-H188.
31. Hershberg RE, Anderson FL, Bristow MR. Vasoactive intestinal peptide receptor in failing human ventricular myocardium exhibits increased affinity and decreased density. *Circ Res* 1988; 65: 283-94.
32. Lakatta EG. Deficient neuroendocrine regulation of the cardiovascular system with advancing age in healthy humans. *Circulation* 1993; 87: 631-6.
33. Modlin IM, Bloom SR, Mitchell S. Plasma vasoactive intestinal peptide (VIP) levels and intestinal ischaemia. *Experientia* 1978; 34: 535-6.
34. Hostetter TH, Pfeffer JM, Pfeffer MA, Dworkin LD, Braunwald E, Brenner BM. Cardiorenal hemodynamics and sodium excretion in rats with myocardial infarction. *Am J Physiol* 1983; 245: H98-H103.
35. Rigel DF. Effects of neuropeptide on heart rate in dogs: comparison of VIP, PHI, NPY, CGRP, and NT. *Am J Physiol* 1988; 255: H311-H317.
36. Porter JP, Thrasher TN, Said SI, Ganong WF. Vasoactive intestinal peptide in the regulation of renin secretion. *Am J Physiol* 1985; 249: F84-F89.
37. Unverferth DV, O'Dorisio TM, Miller MM, et al. Human and canine ventricular vasoactive intestinal polypeptide decrease with heart failure. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 11-6.
38. Hill MRS, Wallick DW, Martin PJ, Levy MN. Effects of repetitive vagal stimulation on heart rate and on cardiac vasoactive intestinal polypeptide efflux. *Am J Physiol* 1995; 268: H1939-H1946.
39. Jennings RB, Reimer KA. Lethal myocardial ischemic injury. *Am J Pathol* 1981; 102: 241-59.
40. Johnson RG Jr. Accumulation of biological amines into chromaffin granules: a model for hormone and neurotransmitter transport. *Physiol Rev* 1988; 68: 232-307.
41. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
42. Galatius-Jensen S, Wroblewski H, Emmeluth C, Bie P, Haunso S, Kastrup J. Plasma endothelin in congestive heart failure: effect of the ACE inhibitor fasinopril. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 1148-54.