

# IL “CUORE STANCO”: I SORPRENDENTI RISULTATI DEL PREDICTOR<sup>o</sup>

*A. Boccanelli, G.F. Mureddu\**

**Dipartimento per le Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio,  
Unità Operativa Complessa di Cardiologia,  
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata di Roma.  
\* UOS Prevenzione Cardiovascolare Secondaria ed Ecocardiografia,  
Unità Operativa Complessa di Cardiologia I,  
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata di Roma.**

<sup>o</sup> I dati presentati nella relazione che segue sono quelli preliminari dello studio PREDICTOR. Quelli definitivi sono in corso di pubblicazione.

Lo scompenso cardiaco (SC) è un problema di salute pubblica rilevante nei Paesi occidentali e si associa ad un'elevata mortalità, morbilità e costi sociali<sup>1</sup>. L'identificazione di una fase pre-clinica di disfunzione ventricolare asintomatica (ALVD), sistolica o diastolica, può consentire di evitare o ritardare, mediante provvedimenti farmacologici, la progressione verso lo scompenso cardiaco conclamato.

Secondo la letteratura sul tema, la prevalenza della ALVD varia dall'1% al 34%<sup>2-4</sup> nella popolazione generale ed è maggiore nella popolazione anziana. Poiché è atteso un continuo aumento dello SC negli anziani nei prossimi anni, la ricerca di ALVD e SC è importante ai fini di una strategia di prevenzione e cura precoce.

Lo studio PREDICTOR (Valutazione della PREvalenza di DISfunzione Cardiaca asinTomatica e di scompenso caRdiaco conclamato in un campione di popolazione di età ≥ 65 anni nel Lazio) è uno studio di popolazione che ha lo scopo di stimare la prevalenza di ALVD e SC in una popolazione di età compresa tra 65 e 84 anni nel Lazio per ottenere un profilo epidemiologico e clinico di una popolazione da seguire a tempi lunghi in studi futuri.

## **Metodi**

### *Disegno*

Il PREDICTOR è uno studio di popolazione trasversale. I soggetti partecipanti sono stati estratti dalle liste anagrafiche della popolazione generale compresa tra 65 e 84 anni e avviati a controllo presso otto Centri cardiologici ospedalieri. Tutti i partecipanti allo studio hanno rilasciato un consenso informato e tre membri del Comitato Direttivo dello studio costituivano il gruppo per l'aggiudicazione della diagnosi di SC.

### ***Dimensione del campione***

Un campione di 1.000 soggetti conferisce allo studio un potere discriminante le differenze tra gruppi del 95% con l'1% di significatività (assumendo una prevalenza di SC del 5.8% e di ALVD del 34%).

### ***Rilevazione dei dati***

Il personale medico e infermieristico istruito per lo studio registrava le variabili demografiche, i fattori di rischio per malattie cardiovascolari, i reperti obbiettivi, i farmaci assunti, le misure antropometriche, la pressione arteriosa. Un medico esperto per ciascun centro partecipante rilevava la presenza eventuale di sintomi e segni di SC e la diagnosi di SC veniva formulata in base ai criteri ESC<sup>5</sup> (tabella I).

*Tabella I - Criteria for the clinical diagnosis of HF (ESC 2005).*

---

*Symptoms of HF (at rest or on exercise)*

fatigue  
tiredness  
breathlessness  
ankle swelling

AND

*Objective evidence of HF*

tachycardia  
tachypnoea  
pulmonary rales  
wheezing  
hepatomegaly  
peripheral edema

---

Per ciascun soggetto venivano raccolti campioni di sangue a digiuno e il paziente forniva un campione di urine raccolto a casa la mattina. Tutti i parametri biologici, compresa la microalbuminuria, venivano analizzati localmente, mentre la valutazione del NT-pro BNP era centralizzata presso l'Istituto Mario Negri di Milano.

Ciascun centro eseguiva e inviava un tracciato ECG a 12 derivazioni in formato A4 (cartaceo o via web) al laboratorio centrale di lettura. Analogamente, l'ecocardiogramma Color-Doppler veniva eseguito nei centri periferici utilizzando macchine comuni e acquisendo i dati secondo un protocollo ecocardiografico concordato in formato DICOM standard su supporto digitale. Il protocollo di acquisizione prevedeva una valutazione completa della funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro. La lettura era centralizzata.

La disfunzione sistolica si definiva come FE <50% o accorciamento centro-parietale (MFS) <15%. La disfunzione diastolica veniva classificata come *normale*, *lieve* in presenza di alterato rilasciamento senza evidenza di aumento della pressione di riempimento, *moderata* in presenza di aumento della pressione di riempimento o riempimento pseudo-normale, *grave*, definita come riduzione di grado avanzato della compliance o in presenza di pattern restrittivo<sup>6</sup>.

### **Analisi statistica**

Le caratteristiche socio-demografiche dei partecipanti venivano tabulate per fasce di età e genere. Le differenze per genere ed età venivano valutate usando il test del Chi-quadro e veniva utilizzato il test della T per il confronto delle medie. Venivano calcolati gli intervalli di confidenza al 95% (95% CI) delle stime di prevalenza. La correlazione tra disfunzione sistolica e livelli di NT-proBNP veniva analizzata mediante curva ROC.

### **Risultati**

Dal Giugno 2007 a Dicembre 2008 sono stati arruolati 1.000 soggetti, le cui caratteristiche socio-demografiche, cliniche e abitudini di vita sono riassunte nella tabella II.

Il 51.7% dei soggetti era fumatore o ex fumatore, il 56.7% era iperteso, il 41.1% dislipidemico e il 17.2% diabetico. Circa un terzo dei soggetti aveva una anamnesi di malattie cardiovascolari e l'8.6% era stato sottoposto a procedure di rivascularizzazione.

La tabella III illustra i dati clinici e antropometrici al momento della visita.

Le donne avevano una maggiore prevalenza di obesità, mentre gli uomini erano più frequentemente in sovrappeso. La prevalenza di disfunzione sistolica (FE<50%) era simile tra i due generi, crescendo dal 6.6% (età 65-74 anni) all'11.4% (età ≥ 75 anni).

La tabella IV mostra la prevalenza di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra asintomatica nell'intera popolazione e secondo il genere. La prevalenza globale di SC era del 6.6% e non differiva tra i due generi e aumentava con l'età (11.4% sopra i 75 anni). La prevalenza di qualsiasi forma di disfunzione (sistolica o diastolica) era del 52.1% nell'intera popolazione e leggermente superiore negli uomini. La prevalenza generale di disfunzione sistolica era del 26.2% (ridotta FE o ridotto MFS). La prevalenza di disfunzione diastolica era del 47.7% nell'intera popolazione, 38.6% lieve e 7.4% moderata-severa.

Una ALVD (sistolica o diastolica) era presente nel 40.9% della popolazione, 45% negli uomini e 36.7% nelle donne (p<0.01).

Il valore di NT-pro BNP (valore mediano 113 pg/ml) era significativamente diverso tra i due generi (maschi = 91 pg/ml, femmine = 126 pg/ml, p<0.001) e aumentava per gruppi di età (89 pg/ml nella fascia 65-74 anni e 163 pg/ml in quella oltre i 75 anni, p<0.001). Era significativamente più alto nei soggetti con FE <50% (valore mediano 935 pg/ml) rispetto al gruppo con FE >50% (valore mediano 108 pg/ml, p<0.001); nei soggetti con disfunzione diastolica grave era più alto (valore mediano 2191 pg/ml) rispetto a quelli con disfunzione lieve-moderata, p<0.001); i soggetti con MFS < 15% avevano un valore mediano di 119pg/ml, significativamente diverso da quelli con MFS >15%, p<0.0103) (Figura 1).

### **Commento**

Il decorso pre-clinico della disfunzione ventricolare sinistra è caratterizzato da dilatazione ventricolare e/o riduzione della funzione contrattile in assen-

Tabella II - Risk factors and clinical characteristics of the study population.

	All (N=1000)	Men (N=522)	Women (N=478)	p-value *
<i>Smoking habit</i>				
Never	48.2	29.7	68.4	<0.001
Current	12.5	15.5	9.2	
Ex	39.2	54.6	22.4	
<i>Alcohol consumption</i>				
No	37.9	25.9	51.1	<0.001
Low	26.3	25.3	27.4	
Medium	31.9	42.1	20.7	
High	3.8	6.5	0.8	
<i>Physical activity</i>				
No	56.4	49.4	64.2	<0.001
Yes	43.4	50.4	35.9	
<i>Familiarity for cardiovascular diseases</i>				
No	76.2	81.2	71.6	<0.001
Yes	22.8	18.0	28.4	
<i>Dyslipidemia</i>				
No	56.9	63.4	50.9	<0.001
Yes	41.1	34.7	49.2	
<i>Hypertension</i>				
No	42.3	42.9	42.2	0.771
Yes	56.9	56.7	57.8	
<i>Diabetes</i>				
No	81.9	78.9	85.9	0.010
Yes	17.2	20.1	14.1	
<i>Cardiovascular diseases</i>				
No				0.047
Yes	30.4	33.1	27.4	
angina pectoris	7.8	9.5	6.1	0.048
atrial fibrillation	7.5	8.1	6.9	0.483
peripheral vasculopathy	8.8	8.7	9.0	0.848
cerebrovascular vasculopathy	5.3	6.4	4.2	0.128
<i>Previous myocardial infarction</i>				
No	93.7	90.6	97.1	<0.001
Yes	6.3	9.4	2.9	
<i>Revascularization procedures</i>				
No	91.4	87.5	95.6	<0.001
Yes	8.6	12.5	4.4	
<i>Comorbidities</i>				
No	48.9	53.6	43.7	0.002
Yes	51.1	46.4	56.3	

\* p-value of differences between genders

za di scompenso cardiaco manifesto. In questa fase il trattamento farmacologico è in grado di arrestare o rallentare la progressione verso lo SC<sup>7</sup>. Pertanto, le linee guida americane ed europee<sup>2,8</sup> raccomandano fortemente l'identificazione precoce dei soggetti a rischio di SC o con ALVD per prevenire lo svi-

luppo di SC clinico. Un'importante percentuale di SC, particolarmente nell'anziano, è dovuta a disfunzione diastolica (o SC con funzione sistolica conservata) e le indicazioni ESC riaffermano il ruolo centrale dell'ecocardiografia <sup>9</sup>. Nello studio PREDICTOR la maggiore prevalenza di ALVD è stata identificata mediante ecocardiografia Doppler (accorciamento centro-parietale ridotto o disfunzione diastolica).

Tabella III - Characteristics at examination of the study population overall and by gender.

	All (n=1000)		Men (N=522)		Women (N=478)		p value*
	mean	sd	mean	sd	mean	sd	
Age (years)	73	5	73	5	73	5	0.917
Weight (kg)	73	13	78	11	67	12	<0.001
Height (cm)	166	9	172	6	160	6	<0.001
BMI %							
<25	38.4		35.1		42.6		<0.001
25-30	43		49.2		36.9		
≥30	17.8		15.6		20.5		
Waist measurement %							
M: <94 cm, W: <80 cm	16.5		23.7		8.8		<0.001
M: 94-102 cm, W: 80-88 cm	20.1		27.6		12.2		
M: ≥102 cm, W: ≥88 cm	62.8		48.6		79.0		
Sistolic pressure (mmHg)	140	17	141	16	140	18	0.593
Diastolic pressure (mmHg)	82	9	82	9	81	10	0.030
Heart rate (bpm)	71	11	69	11	72	11	<0.001

\* p-value of differences between genders

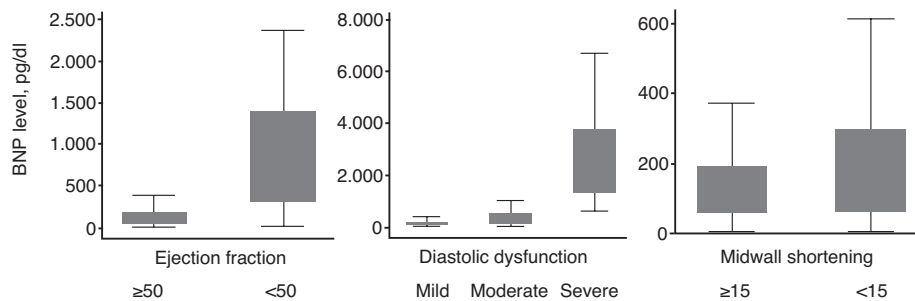


Fig. 1. Relazione tra NT-proBNP e disfunzione ventricolare sistolica e diastolica. Il valore mediano di NT-proBNP era significativamente maggiore nei soggetti con FE <50% rispetto a quelli con FE ≥50%, nei soggetti con disfunzione diastolica grave rispetto a quelli con disfunzione lieve-moderata (p<0.001) e nei soggetti con MFS <15% rispetto a quelli con MFS ≥15% .

Tabella IV - Left Ventricular Dysfunction and Heart Failure. Number of Subjects and Prevalence of the Condition by Gender.

	All			Men			Women			P-value*
	N	%	95%CI	N	%	95% CI	N	%	95% CI	
Heart failure - clinical diagnosis**	885	6.6	4.9-8.2	459	7.4	5.0-9.8	426	5.6	3.4-7.8	0.287
Heart failure clinical diagnosis with preserved EF (EF ≥ 50%)	854	4.2	2.9-5.6	440	4.1	2.2-6.0	414	4.3	2.4-6.3	0.852
Any Left Ventricular Dysfunction	972	52.1	48.9-55.2	499	55.1	50.7-59.5	473	48.8	44.3-53.3	0.050
Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction***	965	40.9	37.8-44.0	496	45.0	40.6-49.3	469	36.7	32.3-41.0	0.009
Systolic dysfunction										
ejection fraction <50%	920	3.5	2.3-4.7	467	6.0	3.8-8.2	453	0.9	0.0-1.7	0.001
midwall shortening <15%	769	30.4	27.2-33.7	374	34.2	29.4-39.0	395	26.8	22.5-31.2	0.026
any systolic dysfunction	920	26.2	23.4-29.0	467	28.7	24.6-32.8	453	23.6	19.7-27.5	0.080
ejection fraction <50% without HF clinical diagnosis	854	2.0	1.1-2.9	440	3.4	1.7-5.1	414	0.5	0.0-1.2	0.002
midwall shortening <15% without HF clinical diagnosis	721	25.1	21.9-28.3	357	28.3	23.6-33.0	364	22.0	17.7-26.2	0.051
Diastolic dysfunction (any)	902	47.7	44.4-50.9	468	50.0	45.5-54.5	434	45.2	40.5-49.8	0.197
mild	902	38.6	35.4-41.8	468	38.9	34.5-43.3	434	38.2	33.7-42.8	0.183
moderate/severe	902	7.4	5.7-9.1	468	9.2	6.6-11.8	434	5.5	3.4-7.7	
diastolic dysfunction (any) without HF clinical diagnosis	881	42.8	39.5-46.1	455	44.8	40.3-49.4	426	40.6	35.9-45.3	0.205

\* p-value of differences between genders

\*\* see Tab. I - ESC criteria

\*\*\* Left Ventricular Dysfunction without Heart Failure Clinical diagnosis

### **Prevalenza di SC**

Questo studio dimostra una prevalenza di SC variabile dal 6.6% (età 65-74 anni) all'11.4% (età  $\geq 75$  anni), che è superiore rispetto a quella riportata in altri studi. Nell'indagine Olmsted County la prevalenza era dell'1.5% per l'età 65-74 anni e 8.4% per l'età  $\geq 75$  anni <sup>6</sup>. I nostri risultati somigliano di più a quelli riportati dalle Linee Guida ESC <sup>10</sup>, che danno una prevalenza in Europa del 2-3%, che sale al 10-20% nella popolazione di 70-80 anni. Sono pochi gli studi italiani che si sono occupati del problema. Nello studio ILSA <sup>11</sup>, basato su una fase di screening seguita da visita per conferma della diagnosi, che includeva una popolazione sopra i 65 anni, la prevalenza di SC era del 5.3% negli uomini e del 7.4% nelle donne. Nello studio di Dicomano <sup>12</sup>, una comunità rurale vicino Firenze, in 553 partecipanti di 65-74 anni la prevalenza di SC (criteri ESC) era del 4% e del 20% in quelli  $\geq 75$  anni. In nessuno di questi studi, comunque, apparivano dati sulla disfunzione asintomatica.

### **Prevalenza di disfunzione ventricolare sinistra pre-clinica (ALVD)**

Nello studio Olmsted County <sup>6</sup> la prevalenza della ALVD sistolica o diastolica nella popolazione di età  $\geq 45$  anni era rispettivamente del 6% e 25% ed era associata ad un aumento di mortalità per tutte le cause di 2-8 volte. Nel nostro studio la ALVD, sistolica o diastolica, è stata trovata complessivamente nel 40.9% della popolazione. Inoltre, a differenza di altri studi, abbiamo calcolato il MFS, che ha portato la stima della disfunzione diastolica, basata sul solo calcolo della FE, dal 3.5% al 30.4%. Il MFS identifica la disfunzione ventricolare ad uno stadio più precoce e rappresenta un marker di disfunzione che spesso va parallelo all'insorgenza della disfunzione diastolica.

### **Conclusioni**

In conclusione, possiamo affermare che la prevalenza dell'insufficienza cardiaca clinica e pre-clinica nella popolazione di età  $> 65$  anni è elevata. In base ai nostri dati, possono essere rivalutati i bisogni, la fattibilità e le strategie di screening dello scompenso cardiaco nella popolazione anziana.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, Krumholz HM, Levy D, Mensah GA, Narula J, Shor ES, Young JB, Hong Y. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008; 117(19):2544-65
- 2) Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC Jr, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007; 115(12):1563-70

- 3) Wang TJ, MD, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural History of Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the Community. *Circulation* 2003; 108:977-98
- 4) Osterd A, Hoeks AW, de Bruyne MC, Deckers JV, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. The Rotterdam Study. *European Heart Journal* 1999; 20:447-455
- 5) The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2005. *Eur J Heart Fail* 2005; 26:1115-40
- 6) Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodehorst RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community. *J Am Med Assoc* 2003; 289:194-202
- 7) The 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
- 8) The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail* 2008 Oct; 10(10):933-89
- 9) Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira IAF, Borbely A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. 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. *European Heart Journal* 2007; 28:2539-50
- 10) Arnold JM, Howlett JG, Dorian P, Ducharme A, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: Prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007 January; 23(1):21-45
- 11) The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Int J Epidemiol* 1997; 26:995-1002
- 12) Di Bari M, Pozzi C, Cavallini MC, Innocenti F, Baldereschi G, De Alfieri W, Antonini E, Pini R, Masotti G, Marchionni N. The Diagnosis of Heart Failure in the Community Comparative Validation of Four Sets of Criteria in Unselected Older Adults: The ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1601-8

## APPENDICE

Comitato di coordinamento dello studio PREDICTOR:

*Alessandro Boccanelli (Chairman)*, S. Giovanni-Addolorata Hospital, Roma, Italy.

*Gian Francesco Mureddu*, S. Giovanni-Addolorata Hospital, Roma, Italy.

*Carlo Alberto Perucci*, Department of Epidemiology, ASL RM/E, Roma, Italy.

*Francesco Forastiere*, Department of Epidemiology, ASL RM/E, Roma, Italy.

*Nerina Agabiti*, Department of Epidemiology, ASL RM/E, Roma, Italy.

*Giuseppe Cacciatore*, S. Giovanni-Addolorata Hospital, Roma, Italy.

*Massimo Uguccioni*, A. Alesini Hospital, Roma, Italy.

*Furio Colivicchi*, S. Filippo Neri Hospital, Roma, Italy.

*Roberto Latini*, Mario Negri Institute, Department of Cardiovascular Research, Milano, Italy.

*Serge Masson*, Mario Negri Institute, Department of Cardiovascular Research, Milano, Italy.