

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
"AMEDEO AVOGADRO"**

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

**Corso di Laurea Magistrale in Farmacia
TESI DI LAUREA**

Titolo della tesi

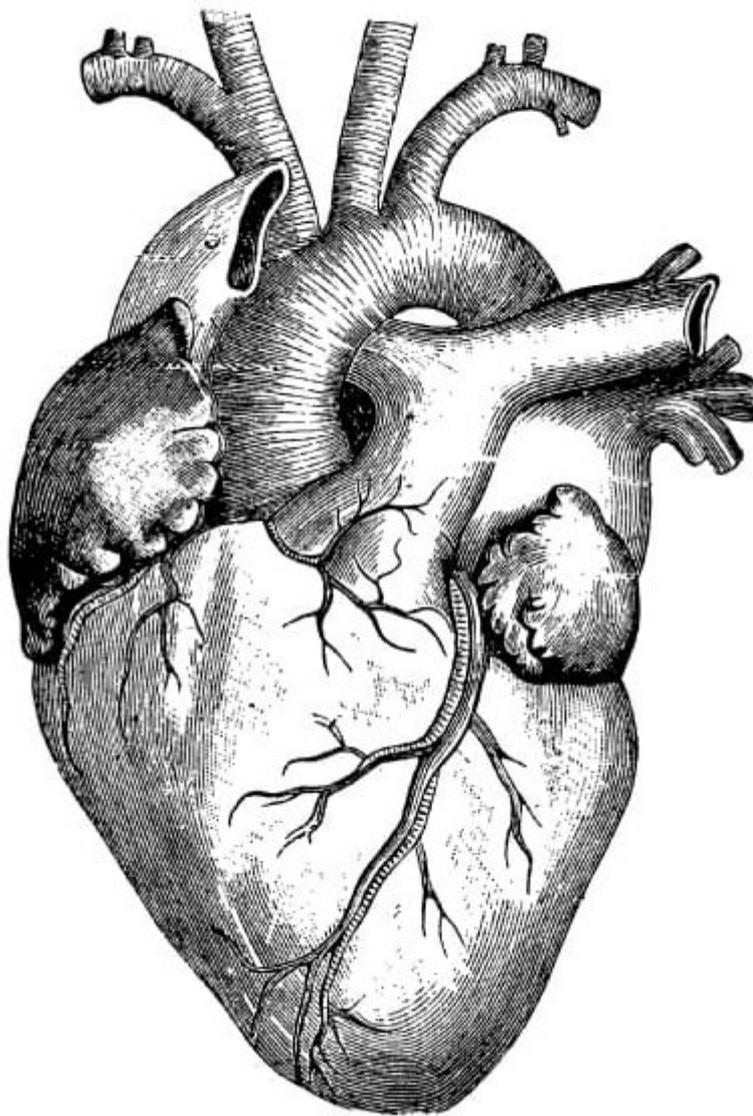
***"Valutazione dei Criteri Diagnostici nell'Insufficienza Cardiaca Congestizia:
Un'Analisi dei Marker Biomolecolari Attualmente in Uso
e Prospettive per il Futuro"***

**Relatore
Prof. Garavaglia Silvia**

**Candidato
Alessandro Agostinini**

**Anno Accademico 2022-2023
Sessione straordinaria**

**“Valutazione dei Criteri Diagnostici nell'Insufficienza Cardiaca
Congestizia: Un'Analisi dei Marker Biomolecolari Attualmente in Uso e
Prospettive per il Futuro”**



Sommario

<i>INTRODUZIONE</i>	5
<i>Complessità dell'Insufficienza Cardiaca</i>	7
<i>La Necessità di Marker Biochimici nell'Insufficienza Cardiaca</i>	7
<i>Fondamenti di insufficienza cardiaca</i>	9
<i>Classificazione dell'Insufficienza Cardiaca</i>	19
<i>Manifestazioni cliniche</i>	21
<i>Scompenso cardiaco acuto</i>	22
<i>Trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca</i>	25
<i>Diagnostica Radiologica per Insufficienza Cardiaca</i>	30
<i>Biomarker utilizzati per la diagnosi di insufficienza cardiaca</i>	34
<i>Proteina C Reattiva (CRP)</i>	34
<i>Creatinina</i>	36
<i>Peptidi Natriuretici</i>	39
<i>NT-Pro-BNP</i>	44
<i>MR-proANP</i>	46
<i>Vasopressina</i>	47
<i>Adrenomedullina</i>	49
<i>Ceruloplasmina</i>	51
<i>Troponine</i>	53
<i>Endotelina-1</i>	56
<i>Galectina 3</i>	58
<i>Recettore per l'Interleuchina 33 ST2</i>	61
<i>Procollagene di Tipo III N-Terminale</i>	64

<i>Biomarcatori associati a stress ossidativo e infiammazione</i>	66
<i>CA125</i>	69
<i>Micro RNA</i>	72
<i>GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15)</i>	74
<i>CONCLUSIONI</i>	77
<i>Bibliografia:</i>	80

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca, comunemente nota come scompenso cardiaco, è una condizione clinica complessa ed un crescente problema di salute pubblica. Si tratta di una patologia caratterizzata da un'incapacità del cuore di pompare sangue in modo sufficiente per soddisfare le esigenze metaboliche dell'organismo. La compromissione della capacità di pompaggio cardiaca si manifesta attraverso sintomi quali dispnea, edema, affaticamento e una ridotta capacità di esercizio¹. Questa malattia può insorgere in seguito a diverse cause, tra cui malattie cardiache ischemiche, ipertensione, miocarditi, valvulopatie e altri fattori che compromettono la funzione cardiaca. L'insufficienza cardiaca colpisce milioni di individui in tutto il mondo ed è associata a un carico significativo sia in termini di costo sanitario che di morbilità e mortalità². La gestione efficace dell'insufficienza cardiaca richiede una diagnosi precoce, un trattamento mirato e una valutazione accurata del rischio. Tuttavia, nonostante i notevoli progressi nella comprensione della fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca e nello sviluppo di terapie, esiste ancora una notevole variabilità nella diagnosi, nella prognosi e nella risposta al trattamento tra i pazienti. Questa variabilità sottolinea la complessità della malattia e la necessità di ulteriori ricerche per migliorare la gestione della patologia. L'insufficienza cardiaca sta emergendo come un problema di salute pubblica sempre più rilevante, con una crescente incidenza e prevalenza in tutto il mondo. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'insufficienza cardiaca è la principale causa di morte per malattia cardiaca in tutto il mondo. In Europa e negli Stati Uniti, l'IC colpisce approssimativamente 26 milioni di persone, con oltre 650.000 nuovi casi diagnosticati annualmente¹. L'incidenza di questa patologia, ovvero il numero di nuovi casi diagnosticati in un dato periodo di tempo è più alta nei paesi sviluppati, dove l'aspettativa di vita è più lunga¹. Tuttavia, l'insufficienza cardiaca è in aumento anche nei paesi in via di sviluppo, a causa dell'invecchiamento della popolazione e della diffusione di fattori di rischio, come l'ipertensione e il diabete. Questo incremento è attribuibile a molteplici fattori, tra cui l'invecchiamento della popolazione, l'aumento delle malattie cardiovascolari correlate allo stile di vita, e i progressi nella diagnosi che consentono di identificare casi precedentemente non rilevati. In Italia, l'incidenza dello scompenso cardiaco è di circa 3 casi per 1000 persone all'anno nei soggetti di età inferiore a 65 anni, e di circa 5 casi per 1000 persone all'anno nei soggetti di età pari o superiore a 65 anni². In termini assoluti, si stima che in Italia siano circa 600.000 le persone che soffrono di insufficienza cardiaca². I dati epidemiologici indicano una correlazione diretta tra l'età avanzata e il rischio di sviluppare

la patologia, suggerendo la necessità di approcci preventivi specifici per le diverse fasce d'età³. Anche la prevalenza dell'insufficienza cardiaca, ossia la cifra totale di casi presenti in una popolazione in un determinato istante, continua a manifestare una costante tendenza all'aumento. Ciò è imputabile a progressi nel trattamento delle condizioni cardiovascolari, che consentono una prolungata sopravvivenza dei pazienti, nonostante la presenza contestuale di patologie croniche. L'incremento della prevalenza sottolinea l'essenzialità di strategie di gestione a lungo termine e di interventi mirati volti al miglioramento della qualità della vita dei pazienti colpiti¹.

L'insufficienza cardiaca

Complessità dell'Insufficienza Cardiaca

L'insufficienza cardiaca (IC) riveste un profilo di complessità intrinseca, manifestandosi attraverso un ampio spettro di modalità eterogenee che spaziano dall'insorgenza acuta alla cronicizzazione dei sintomi⁴. La complessità dell'IC non è solamente circoscritta alle sue diverse espressioni temporali, ma si estende anche alla molteplicità dei fattori di rischio e delle comorbidità associate. Tra queste, rivestono particolare rilevanza il diabete, l'obesità e le malattie renali e polmonari, fattori che concorrono in modo sostanziale a complicare il quadro clinico sottostante. La gestione dell'insufficienza cardiaca emerge pertanto come una sfida intricata, richiedendo un approccio che tenga conto della variabilità di elementi che ne influenzano la comparsa e la progressione della malattia. L'analisi dettagliata dell'insufficienza cardiaca mette in luce la sua natura multifattoriale, coinvolgendo alterazioni su diversi fronti fisiopatologici. Le modificazioni a livello cardiaco, vascolare, neuroendocrino e infiammatorio concorrono sinergicamente a rendere complesso il quadro della patologia, sottolineando la necessità di un approccio integrato per la sua gestione⁵.

Per favorire una maggiore chiarezza nel presente elaborato si adotteranno i termini “scompenso cardiaco” e “insufficienza cardiaca” come sinonimi, indicando in entrambi i casi l'incapacità del cuore di pompare sangue in maniera sufficiente. E' opportuno notare che l'infarto miocardico rappresenta una condizione patologica distinta, sebbene frequentemente correlata, caratterizzata dalla morte per necrosi del tessuto miocardico.

La Necessità di Marker Biochimici nell'Insufficienza Cardiaca

Considerate le implicazioni della condizione di insufficienza cardiaca, emerge come prioritario sviluppare strumenti diagnostici e prognostici avanzati in grado di consentire un'analisi più precisa e personalizzata dei pazienti affetti da tale patologia. In questo contesto, si accentua l'importanza dei marker biochimici, i quali costituiscono molecole o proteine misurabili nel sangue o nelle urine in grado di fornire informazioni cruciali sulla funzione cardiaca, lo stress cellulare, l'infiammazione e altre condizioni fisiologiche correlate all'insufficienza cardiaca⁶. Malgrado il rilievo di tale patologia, l'approccio terapeutico dello scompenso cardiaco nella pratica clinica quotidiana risulta essere considerevolmente empirico, mettendo in luce la necessità di nuovi biomarcatori che possano elevare l'accuratezza

diagnostica, favorire una stratificazione più precisa del rischio, agevolare il monitoraggio e fornire indicazioni più specifiche nell'ambito terapeutico. E' pacifico che l'utilizzo di nuovi marcatori possa conferire informazioni aggiuntive degne di attenzione, superando l'apporto derivante dallo stato clinico del paziente, dai parametri ecocardiografici e dai peptidi natriuretici, soprattutto in considerazione dell'evoluzione verso un'era medica incentrata sulla precisione sia diagnostica e sia terapeutica. L'impiego di marker biochimico-clinici apre la strada ad un notevole miglioramento nella diagnosi, nell'identificazione dei pazienti a rischio, nel monitoraggio della progressione della malattia e nella valutazione della risposta al trattamento. Il presente elaborato si prefigge di esaminare in dettaglio i marker biochimici impiegati nella diagnosi, nella prognosi e nella gestione dell'IC, attraverso una revisione della letteratura scientifica e un'analisi dei dati esistenti. Un marker ideale dovrebbe possedere una serie di caratteristiche che lo rendano affidabile, sensibile e specifico per scopi diagnostici, prognostici e di monitoraggio della risposta al trattamento. Le caratteristiche di un marker ideale includono:

- **Specificità:**
il marker deve essere strettamente associato alla condizione patologica in esame, riducendo al minimo la possibilità di falsi positivi.
- **Sensibilità:**
il marker dovrebbe essere in grado di identificare accuratamente i pazienti affetti dalla malattia, riducendo al minimo i falsi negativi.
- **Stabilità e Riproducibilità:**
il marker deve essere stabile nel tempo e resistente alle variazioni pre-analitiche, garantendo risultati riproducibili e affidabili.
- **Disponibilità nei Fluidi Biologici:**
il marker ideale dovrebbe essere facilmente misurabile nei fluidi biologici di facile accesso, come il sangue o l'urina, per rendere la raccolta del campione agevole e non invasiva.
- **Correlazione con la Gravità della Malattia:**
il marker dovrebbe riflettere la gravità della condizione, consentendo una valutazione accurata del livello di coinvolgimento della malattia e delle sue eventuali complicanze.
- **Risposta Rapida ai Cambiamenti nel Contesto Clinico:**

il marker dovrebbe mostrare una risposta tempestiva e significativa ai cambiamenti nella condizione clinica del paziente, fornendo indicazioni immediate sulla progressione o sul miglioramento della malattia.

- **Costi Sostenibili e Ampia Accessibilità:**

il marker dovrebbe essere economicamente sostenibile e facilmente accessibile per garantire la sua utilità su scala più ampia in contesti clinici diversificati.

- **Validazione attraverso Studi Clinici:**

l'utilizzo del marker ideale dovrebbe essere supportato da prove scientifiche solide, ottenute attraverso studi clinici ben progettati e condotti su una popolazione rappresentativa.

- **Associato a Risposta al Trattamento:**

il marker dovrebbe riflettere le modifiche indotte dal trattamento, consentendo una valutazione efficace dell'efficacia delle terapie adottate

- **Utilizzo Multidimensionale:**

il marker ideale dovrebbe essere in grado di fornire informazioni su diversi aspetti della malattia, come la prognosi, la diagnosi e la risposta al trattamento.

La presenza di tali caratteristiche in un marker contribuirebbe in modo significativo alla sua utilità clinica nell'ambito della gestione delle malattie, inclusa l'insufficienza cardiaca.

Fondamenti di insufficienza cardiaca

Il cuore è un organo complesso che svolge un ruolo cruciale nell'assicurare la perfusione di sangue ossigenato a tutti gli organi e tessuti del corpo. La sua anatomia raffinata e la fisiologia complessa consentono una sequenza di eventi coordinati che culminano nella pompa cardiaca, che attraverso il sangue fornisce ossigeno e soddisfa le esigenze metaboliche tissutali e cellulari. Anatomicamente, il cuore è situato nel mediastino, una regione anatomica del torace, racchiuso dal pericardio, una membrana sierosa che protegge l'organo e ne favorisce il corretto funzionamento (Figura 1). La struttura del cuore è suddivisa in quattro camere principali: gli atri destro e sinistro, responsabili della raccolta del sangue, e i ventricoli destro e sinistro, che lo pompano nel circolo polmonare e sistemico⁷. Le valvole cardiache, meccanismi chiave nella regolazione del flusso sanguigno, separano le camere cardiache. La valvola tricuspide connette l'atrio destro al ventricolo destro, mentre la valvola mitrale svolge un ruolo simile tra l'atrio sinistro e il ventricolo sinistro. A livello delle grandi arterie, la valvola polmonare è situata alla

base del tronco polmonare, mentre la valvola aortica si trova alla base dell'aorta. Il ciclo cardiaco inizia con il ritorno venoso del sangue deossigenato nei due atri, seguito dalla contrazione degli atri che spingono il sangue nei ventricoli. Successivamente, avviene la contrazione dei ventricoli, noto come sistole, che espelle il sangue attraverso le arterie polmonari e l'aorta verso i polmoni e il resto del corpo⁸.

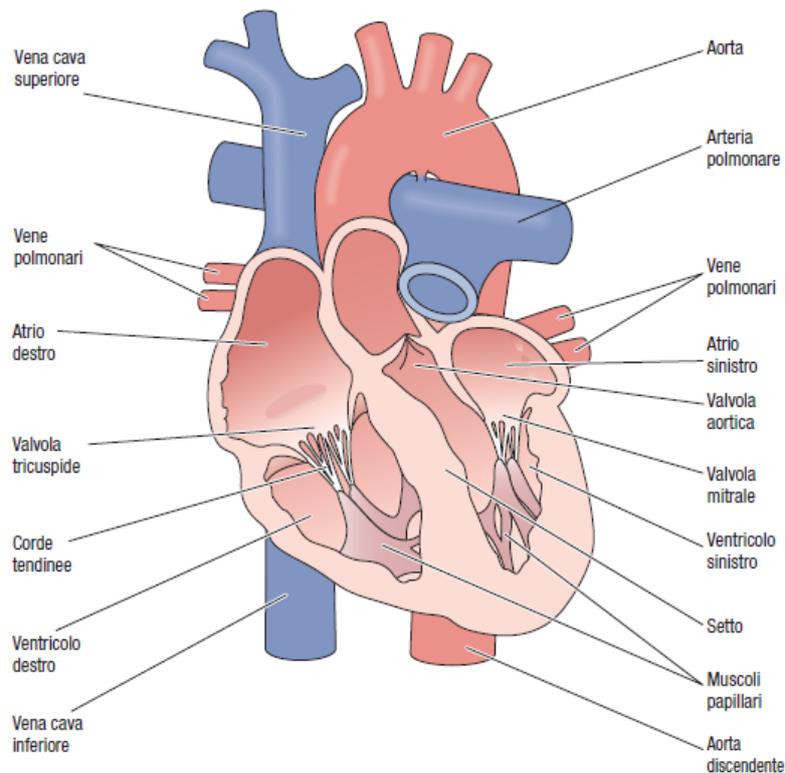


Figura 1. Rappresentazione schematica del cuore

Il sistema di conduzione elettrica del cuore regola il ritmo e la sincronizzazione delle contrazioni. Il nodo senoatriale (SA), situato nell'atrio destro, emette impulsi elettrici spontanei che stimolano le contrazioni atriali. L'impulso successivamente attraversa il nodo atrioventricolare (AV), il fascio di His, si dirama in branca destra e branca sinistra e infine attraversa le fibre del Purkinje⁹, garantendo una sequenza coordinata di contrazioni atrio-ventricolari (Figura 2). Dal punto di vista fisiologico, la pressione sanguigna è una variabile chiave. La pressione sistolica rappresenta la forza esercitata sulle pareti dei vasi sanguigni durante la contrazione del cuore, mentre la pressione diastolica corrisponde alla pressione quando il cuore si rilassa tra una contrazione e l'altra. La gittata cardiaca, ovvero il volume di

sangue pompato dal cuore in un minuto, è un altro parametro critico che influisce sulla pressione arteriosa. L'equilibrio tra questi fattori, unitamente alla contrattilità del muscolo cardiaco, contribuisce al corretto funzionamento del cuore. La comprensione dettagliata di questa interazione anatomico-fisiologica è essenziale per valutare e gestire efficacemente le condizioni fisiopatologiche cardiache e garantire la salute cardiovascolare.

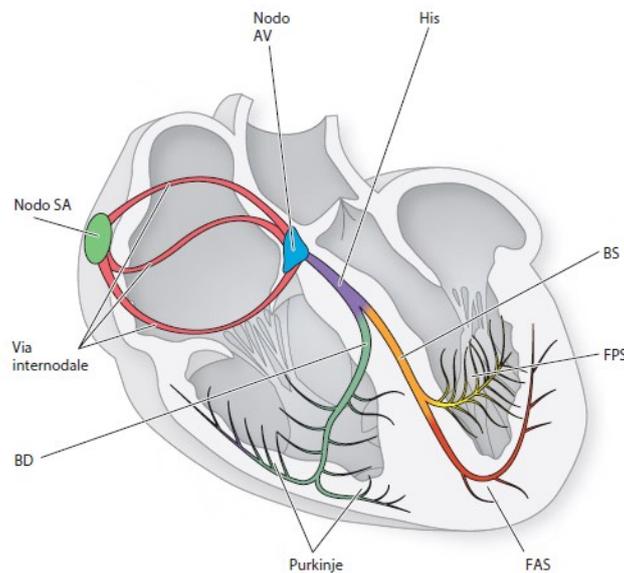


Figura 2. Rappresentazione del pathway elettrico cardiaco

In condizioni normali, il cuore riceve sangue a basse pressioni di riempimento durante la fase di diastole e successivamente lo espelle ad elevate pressioni durante la sistole. Lo scompenso cardiaco si manifesta quando il cuore non riesce a pompare sangue in quantità sufficiente per soddisfare le richieste metaboliche del corpo o può farlo solo se le pressioni di riempimento sono notevolmente aumentate. Sebbene questa definizione possa applicarsi anche quando condizioni esterne al cuore causano una perfusione tissutale inadeguata, come in caso di emorragia severa, o un aumento delle richieste metaboliche, come nel caso di ipertiroidismo, in questo elaborato prenderò in considerazione solo le cause di scompenso cardiaco di origine cardiaca⁷. Questo di solito si presenta come una sindrome clinica caratterizzata da sintomi quali affaticamento e dispnea e può costituire la manifestazione terminale e più grave di diverse forme di malattie cardiache, tra cui aterosclerosi coronarica, infarto miocardico, valvulopatie, ipertensione, malattie congenite cardiache e cardiomiopatie⁷. Il numero di pazienti affetti da scompenso cardiaco è in aumento, non solo a causa dell'invecchiamento della popolazione², ma anche grazie agli interventi che prolungano la sopravvivenza dopo un danno cardiaco, come nel

caso di infarto miocardico³. In un individuo sano, la gittata cardiaca (GC) rappresenta la quantità totale di sangue pompata dal cuore in un minuto e coincide con il fabbisogno metabolico complessivo dell'organismo. La gittata cardiaca è determinata dal prodotto della gittata sistolica (GS), che rappresenta il volume di sangue espulso ad ogni contrazione cardiaca, e dalla frequenza cardiaca (FC).

$$GC = GS \times FC$$

I fattori predominanti che influenzano la gittata sistolica includono il precarico, rappresentato dalla pressione di riempimento ventricolare alla fine della diastole; il postcarico, che si riferisce alla resistenza che il cuore deve superare durante l'eiezione del sangue; e infine, la contrattilità miocardica, che indica la capacità contrattile del tessuto cardiaco⁷ (Figura 3). Il concetto di precarico è stato descritto da Frank e Starling, si riferisce alla relazione tra il grado di stiramento del ventricolo durante la diastole e la quantità di sangue pompata durante la successiva contrazione sistolica^{4, 10}.



Figura 3. Fattori influenzanti la gittata sistolica

In ambienti sperimentali, essi dimostrarono che, all'interno dei limiti fisiologici, un aumento del riempimento ventricolare durante la diastole si associa ad una maggiore gittata cardiaca o gittata sistolica. Questa relazione è rappresentata dalla curva di Frank-Starling, nota anche come curva della funzione ventricolare (Figura 4)¹⁰. La curva di Frank-Starling, che illustra la performance cardiaca, quale la gittata cardiaca o la gittata sistolica, in funzione del precarico, mostra che quanto più il ventricolo è disteso alla fine della diastole, tanto maggiore sarà il

volume pompato durante la successiva contrazione sistolica⁸. Il precarico può essere concepito come il grado di stiramento miocardico alla fine della diastole, immediatamente prima della contrazione. Le misurazioni correlate allo stiramento miocardico, spesso utilizzate per indicare il precarico, sono il volume telediastolico (VTD) o la pressione telediastolica (PTD)⁷.

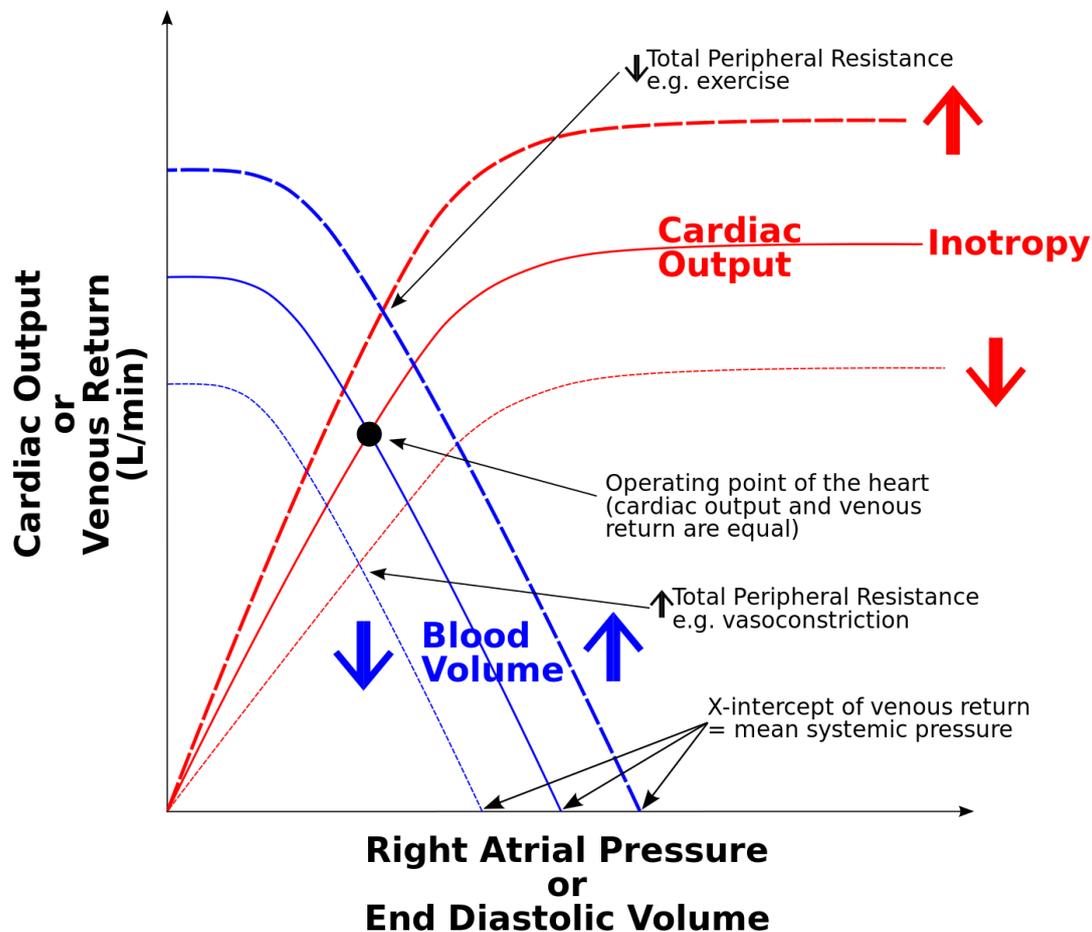


Figura 4: Curva di Frank Starling (in rosso)

Condizioni che riducono il volume intravascolare e, di conseguenza, il precarico ventricolare come disidratazione o emorragia severa, determinano un minore VTD e quindi una riduzione della gittata sistolica durante la contrazione. In contrasto, un aumento del volume all'interno del ventricolo sinistro durante la diastole, come nell'infusione di un grande volume di liquidi endovenosi, si associa a una gittata sistolica superiore rispetto alla norma. Il postcarico invece, rappresenta la resistenza che il ventricolo deve superare durante la fase di eiezione sistolica al fine di svuotare il suo contenuto. Da un punto di vista più formale, il postcarico è definito come lo stress della parete ventricolare generato durante l'eiezione sistolica, e tale stress può essere valutato utilizzando la relazione di Laplace¹¹. In questa prospettiva, lo stress sulla parete

ventricolare aumenta in risposta ad un maggiore carico pressorio o ad un aumento del volume della camera cardiaca. Un aumento dello spessore della parete ventricolare svolge un ruolo compensatorio nell'abbassare lo stress, poiché la forza viene distribuita su una massa maggiore per unità di superficie del muscolo⁷ (Figura 5).

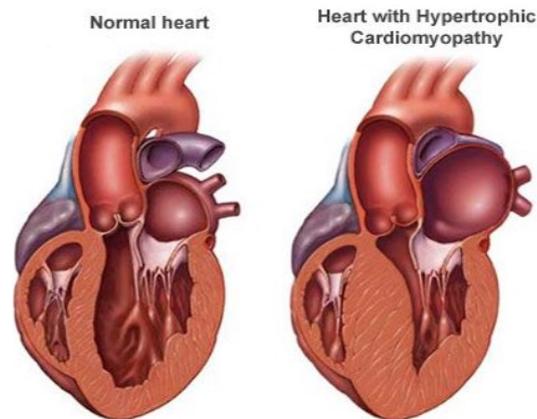


Figura 5: Miocardio normale Vs miocardio ipertrofico

Lo scompenso cardiaco cronico può derivare da una diversificata gamma di patologie cardiovascolari, le cui cause eziologiche possono essere categorizzate come segue⁷:

- condizioni che compromettono la contrattilità ventricolare
- condizioni che aumentano il postcarico
- condizioni che compromettono il rilasciamento e il riempimento ventricolare

La condizione di scompenso cardiaco che si origina da un alterato svuotamento ventricolare, causato da una ridotta contrattilità o un aumento eccessivo del postcarico, è formalmente definita come disfunzione sistolica⁷. Al contrario, la condizione di scompenso cardiaco derivante da alterazioni nel rilasciamento diastolico o nel riempimento ventricolare è denominata disfunzione diastolica. Queste due forme di disfunzione possono sovrapporsi, e molti pazienti possono manifestare contemporaneamente alterazioni nella funzione sistolica e diastolica. Normalmente, lo scompenso cardiaco ha origine da un'alterazione della funzione ventricolare sinistra⁷. In base alla frazione d'eiezione ventricolare sinistra, che rappresenta una misura della performance cardiaca⁸, i pazienti con scompenso cardiaco vengono comunemente classificati in due categorie principali:

- scompenso cardiaco con FE ridotta (HFrEF), indicante una disfunzione sistolica primaria;

- scompenso cardiaco con FE preservata (HFpEF), indicante una disfunzione diastolica primaria.

L'Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata (HFpEF) è caratterizzata da una funzione diastolica compromessa e una funzione sistolica conservata del cuore⁷. Si distingue dall'Insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) principalmente per il mantenimento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) nell'HFpEF (Figura 6). Nonostante l'assenza di una disfunzione sistolica significativa, i pazienti con HFpEF presentano i medesimi sintomi di insufficienza cardiaca, tra cui dispnea, intolleranza all'esercizio fisico e ritenzione di liquidi. Sono presenti comorbidità sottostanti comuni tra le due sottocategorie come ipertensione, obesità, diabete mellito e età avanzata che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione dell'HFpEF in HfrEF⁷. Altre comorbidità differiscono per prevalenza tra HFpEF, in cui troviamo l'età, uno stato infiammatorio generale e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), e HFrEF, in cui invece sono presenti ischemie pregresse o miocarditi. Le alterazioni strutturali, compresa l'ipertrofia ventricolare sinistra e la fibrosi miocardica, compromettono ulteriormente la funzione diastolica e portano ad un aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro.

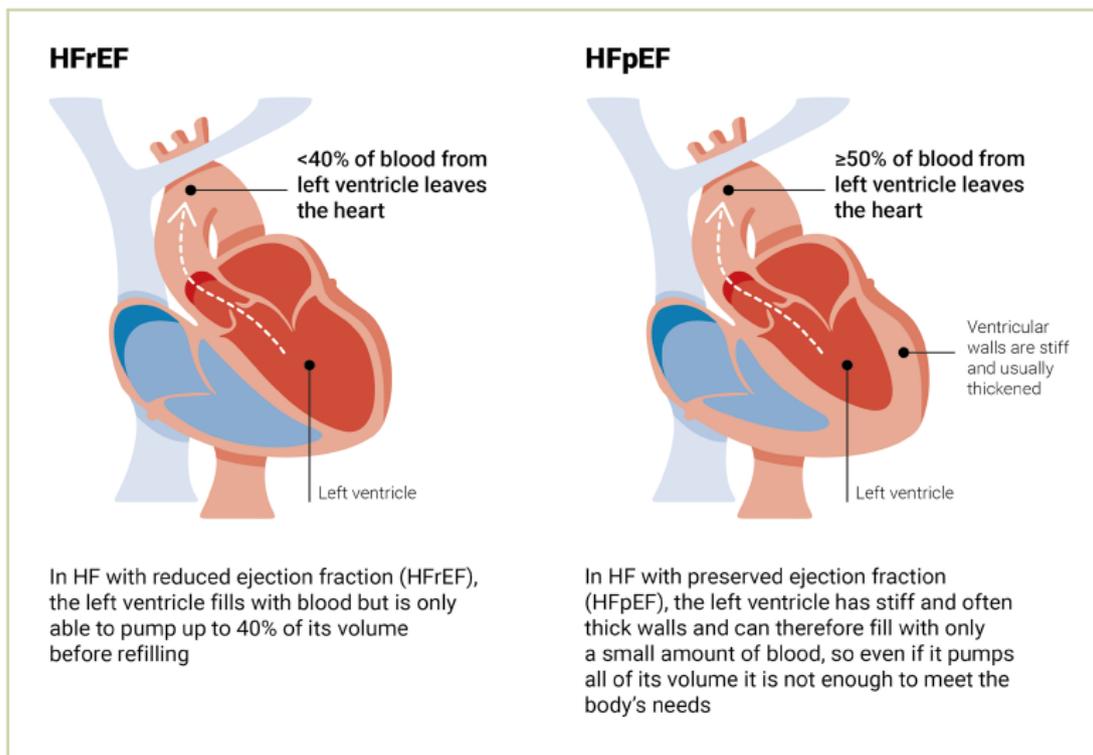


Figura 6: Differenze tra HFrEF e HFpEF

La gestione dell'HFpEF si concentra sulla riduzione dei sintomi, sul miglioramento della qualità della vita e sulla riduzione della morbilità e della mortalità. Le strategie terapeutiche includono l'ottimizzazione delle condizioni patologiche concomitanti, come l'ipertensione e il diabete mellito, le modifiche dello stile di vita e terapie farmacologiche mirate al sovraccarico di volume². In presenza di disfunzione sistolica, il ventricolo interessato manifesta una compromessa capacità di espellere il sangue, la quale può essere attribuita ad un'alterazione della contrattilità miocardica o a un sovraccarico pressorio. La perdita di contrattilità può originarsi da un deterioramento dei miociti, da un'alterata funzionalità del miocita stesso o da processi fibrotici⁸. Il sovraccarico pressorio, invece, incide sulla fase di eiezione ventricolare, generando un notevole aumento della resistenza al flusso sanguigno⁷. Durante la diastole, la pressione elevata nel ventricolo sinistro si propaga all'atrio sinistro attraverso la valvola mitrale e le vene capillari polmonari. Un aumento sostanziale della pressione idrostatica nei capillari polmonari, superando la soglia di 20 mmHg, induce la trasudazione di liquido nell'interstizio polmonare, con conseguente manifestazione di sintomi associati a congestione polmonare⁶. In caso di conservazione della frazione di eiezione, si osservano invece alterazioni nella funzione ventricolare diastolica nei pazienti. Determinate condizioni, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra o la fibrosi, inducono una rigidità cronica delle pareti: come conseguenza, durante la diastole, il riempimento del ventricolo si verifica a pressioni più elevate a causa di una ridotta compliance ventricolare, manifestandosi come congestione vascolare retrograda, verso le vene polmonari e sistemiche⁷. Rispetto al sinistro, il ventricolo destro presenta una parete più sottile ed una maggiore elasticità e questa caratteristica gli consente di accettare volumi di sangue a basse pressioni e di espellerli contro una bassa resistenza vascolare polmonare senza grandi variazioni di pressione⁷. L'insufficienza cardiaca destra comunemente deriva da un'insufficienza cardiaca sinistra, in cui l'elevato postcarico sottopone il ventricolo destro ad una significativa pressione a causa dell'incremento delle pressioni vascolari polmonari indotte dalla disfunzione del ventricolo sinistro⁸. La presentazione isolata dell'insufficienza cardiaca destra è invece rara⁷. Quando il ventricolo destro manifesta disfunzionalità, l'elevata pressione diastolica si propaga in direzione retrograda verso l'atrio destro, determinando la congestione delle vene sistemiche e manifestando segni di scompenso cardiaco destro. In modo indiretto, l'insufficienza cardiaca destra può influire sulla funzione cardiaca sinistra: la diminuita gittata ventricolare destra provoca una riduzione del ritorno venoso al ventricolo sinistro, causando un decremento della gittata sistolica ventricolare sinistra. Molti pazienti affetti da insufficienza cardiaca possono rimanere asintomatici per periodi prolungati, sia a causa di una lieve

disfunzione cardiaca, sia perché tale disfunzione è bilanciata da alcuni meccanismi compensatori come il meccanismo di Frank-Stirling o i meccanismi di compenso neuroormonali⁷. Le manifestazioni cliniche si evidenziano spesso in seguito a circostanze che incrementano il carico di lavoro cardiaco, destabilizzando così l'equilibrio e conducendo a uno stato di scompenso. I fattori precipitanti più comuni includono condizioni che inducono un'aumentata richiesta metabolica, come febbre o infezioni, che potrebbero non essere accompagnate da un adeguato incremento della gittata cardiaca in presenza di un cuore disfunzionale, manifestando quindi i sintomi dell'insufficienza cardiaca. Le tachiaritmie possono far accentuare lo scompenso cardiaco riducendo il tempo di riempimento ventricolare diastolico e aumentando la richiesta di ossigeno del miocardio. Allo stesso modo, una frequenza cardiaca troppo bassa può direttamente ridurre la gittata cardiaca. Il consumo eccessivo di sale, l'insufficienza renale o la non aderenza alla terapia diuretica prescritta possono incrementare il volume circolante, agevolando la congestione polmonare e sistemica. L'ipertensione non controllata può compromettere la funzione sistolica a causa dell'elevato postcarico⁷. Un'estesa embolia polmonare può provocare ipossiemia e aumentare il postcarico ventricolare. Eventi ischemici, come ischemia o infarto miocardico, l'assunzione di alcol o l'uso di farmaci inotropi negativi come ad esempio, elevate dosi di beta-bloccanti, possono tutti deprimere la contrattilità miocardica, inducendo i sintomi nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia che altrimenti sarebbero in uno stato stabile di compensazione⁷. Le implicazioni cliniche della congestione, ovvero l'accumulo anormale di liquidi, sangue o altri fluidi all'interno degli organi del corpo, nell'ambito dello scompenso cardiaco sono significative. La congestione può provocare danni, disfunzioni e, alla fine, insufficienza degli organi bersaglio, tra cui cuore, polmoni, reni, fegato, intestino, vasi sanguigni ed encefalo. La congestione polmonare è causata principalmente dall'aumento delle pressioni di riempimento del lato sinistro del cuore, che può portare a una serie di cambiamenti patologici, tra cui disfunzione endoteliale, fibrosi e ispessimento della matrice extracellulare, vasocostrizione polmonare e infine ipertensione polmonare⁸. La congestione degli organi nella cavità addominale è invece il risultato della disfunzione del lato destro del cuore e della conseguente congestione venosa. Ad esempio, l'epatopatia congestizia, causata dall'aumento della pressione venosa centrale, può inizialmente manifestarsi come colestasi, ma nel lungo termine può portare a fibrosi epatica e cirrosi¹². Analogamente, la nefropatia congestizia, dovuta all'aumento della pressione venosa centrale e alla compressione extrarenale, può determinare una riduzione del flusso sanguigno renale, ipossia renale, aumento della pressione interstiziale e infine fibrosi interstiziale¹³. La

congestione intestinale può aumentare la permeabilità intestinale e causare la traslocazione di endotossine, creando uno stato pro-infiammatorio. Questo può portare a ipoperfusione gastrointestinale, perdita di proteine attraverso l'intestino e cachessia. Inoltre, il coinvolgimento intestinale può compromettere il trattamento dello scompenso cardiaco cronico, riducendo l'assorbimento intestinale di alcuni farmaci, come nel caso delle modifiche edematose della parete intestinale che possono alterare la velocità di assorbimento di farmaci come la furosemide¹⁴. Le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca derivano quindi dalla compromissione della gittata cardiaca anterograda e dalle elevate pressioni venose, e sono correlate alla disfunzione ventricolare. I sintomi cronici progressivi dell'insufficienza cardiaca possono presentarsi nel paziente, o in alcuni casi si possono verificare in modo improvviso, come ad esempio in situazioni di edema polmonare acuto, causato dalla brusca riduzione della funzione cardiaca sinistra⁷. Una delle manifestazioni più evidenti dell'insufficienza cardiaca cronica sinistra è la dispnea da sforzo. Quando la pressione venosa polmonare supera approssimativamente i 20 mmHg, si verifica la trasudazione di liquido nell'interstizio polmonare e la congestione del parenchima polmonare⁶. Questo porta a una diminuzione dell'elasticità polmonare, aumentando il lavoro respiratorio necessario per spostare lo stesso volume di aria. Inoltre, l'eccesso di liquido interstiziale esercita pressione sulle pareti dei bronchioli e degli alveoli, incrementando la resistenza al flusso d'aria e richiedendo uno sforzo respiratorio maggiore⁷. Il paziente affetto da insufficienza cardiaca può sperimentare dispnea anche in assenza di congestione polmonare, poiché il ridotto flusso ematico ai muscoli respiratori sotto sforzo e l'accumulo di acido lattico possono contribuire a tale sensazione. Inizialmente, l'insufficienza cardiaca può causare dispnea solo durante l'esercizio, ma una disfunzione più grave può manifestarsi con sintomi persino a riposo⁷. Altre manifestazioni di ridotta gittata cardiaca anterograda includono un deterioramento dello stato mentale, attribuibile alla diminuita perfusione cerebrale, e una diminuzione della diuresi durante il giorno, a causa della ridotta perfusione renale, quest'ultima spesso si traduce in un incremento della frequenza degli stimoli urinari notturni quando, in posizione supina, si verifica una redistribuzione del flusso sanguigno verso il rene, favorendo la perfusione renale e la diuresi. Una perfusione insufficiente dei muscoli scheletrici può manifestarsi con sintomi quali affaticamento e debolezza¹³. Altre manifestazioni di congestione nell'insufficienza cardiaca comprendono ortopnea, dispnea parossistica notturna e tosse notturna. L'ortopnea si caratterizza per la sensazione di dispnea quando il paziente si trova in posizione supina, alleviata assumendo la posizione seduta. Tale sintomo deriva dalla redistribuzione del sangue intravascolare dalle parti

del corpo dipendenti dalla gravità, come addome ed estremità inferiori verso i polmoni, al momento della distensione⁷. La dispnea parossistica notturna rappresenta una forma severa di mancanza di fiato che sveglia il paziente poche ore dopo essersi coricato. Questo sintomo deriva dal graduale riassorbimento nell'apparato circolatorio dell'edema interstiziale delle estremità inferiori, al momento del riposo, con conseguente espansione successiva del volume intravascolare e aumento del ritorno venoso al cuore e ai polmoni. La tosse notturna, sintomo di congestione polmonare, è prodotta da un meccanismo analogo a quello dell'ortopnea⁷. L'emottisi, ovvero l'emissione di sangue proveniente dal tratto respiratorio con la tosse, può derivare dalla rottura di una vena bronchiale congesta. L'edema periferico, soprattutto a livello delle caviglie e dei piedi, riflette l'aumento della pressione idrostatica venosa; a causa dell'influenza della gravità, l'edema tende ad aggravarsi quando il paziente è in posizione eretta durante il giorno, migliorando invece al mattino dopo il riposo notturno in posizione supina. Prima ancora dell'insorgenza di edema periferico evidente, il paziente può notare un inatteso aumento di peso derivante dall'accumulo di liquido interstiziale.

I sintomi associati allo scompenso cardiaco sono comunemente valutati secondo la classificazione della New York Heart Association (Figura 7).

Classificazione dello scompenso cardiaco secondo la New York Heart Association	
Classe	Definizione
I	Nessuna limitazione all'attività fisica.
II	Leggera limitazione all'attività fisica. Dispnea e affaticamento per sforzi moderati (es. salire velocemente le scale).
III	Marcata limitazione all'attività fisica. Dispnea per sforzi minimi (es. salire lentamente le scale).
IV	Severa limitazione all'attività fisica. Sintomi presenti anche a riposo.

Figura 7: Classificazione HF della NYHA

Classificazione dell'Insufficienza Cardiaca

Nel corso degli anni, i pazienti possono transitare tra le diverse classi di classificazione nominate precedentemente, muovendosi in entrambe le direzioni. Un nuovo sistema di classificazione quindi categorizza i pazienti in base alla loro posizione lungo il continuum temporale dello scompenso cardiaco (Figura 8). Questo sistema prevede una progressione

unidirezionale, dallo stadio A allo stadio D, percorrendo la sequenza tipica delle manifestazioni cliniche dello scompenso cardiaco⁵.

Stadi dello scompenso cardiaco cronico	
Stadio	Descrizione
A	Il paziente è a rischio di sviluppare scompenso cardiaco, ma non ha ancora sviluppato una disfunzione cardiaca strutturale (es. paziente con malattia coronarica, ipertensione o storia familiare di cardiomiopatia).
B	Il paziente ha una malattia cardiaca strutturale associata a scompenso cardiaco ma non ha ancora sviluppato i sintomi.
C	Il paziente ha o ha avuto sintomi di scompenso cardiaco associati a malattia cardiaca strutturale.
D	Il paziente ha malattia cardiaca strutturale e sintomi dello scompenso cardiaco <i>refrattari</i> nonostante terapia medica massimale, con necessità quindi di interventi avanzati (es. trapianto cardiaco).

Figura 8: Stadi dello scompenso cardiaco cronico

Le linee guida delineano quattro stadi progressivi dell'insufficienza cardiaca al fine di individuare in modo precoce le persone a rischio e fornire un trattamento preventivo prima che si verifichino cambiamenti strutturali o una diminuzione della funzionalità cardiaca. Lo Stadio A si applica a individui a rischio di insufficienza cardiaca che non hanno ancora manifestato segni di patologia cardiaca strutturale o danni al miocardio. Questa categoria include soggetti affetti da ipertensione, diabete, obesità, esposizione a farmaci chemioterapici o con una predisposizione ereditaria all'insufficienza cardiaca. Oltre a promuovere uno stile di vita sano mediante esercizio fisico regolare, alimentazione equilibrata e astensione dal fumo, le linee guida raccomandano per questa categoria di mantenere la pressione sanguigna a riposo al di sotto di 120/80 mmHg. Inoltre, suggerisce che i soggetti con diabete di tipo 2 o patologie cardiovascolari prendano in considerazione l'assunzione di inibitori SGLT2 per il controllo glicemico¹⁵. Lo Stadio B include individui asintomatici per insufficienza cardiaca, ma con evidenze di patologia cardiaca strutturale, quali lesioni miocardiche, segni di compromissione della funzione contrattile, ipertrofia cardiaca, anomalie della contrattilità o malattie valvolari. A questi soggetti possono essere prescritti farmaci specifici. Lo Stadio C si riferisce a individui con sintomi sia di insufficienza cardiaca e sia di patologia cardiaca strutturale, come dispnea, tosse persistente, edema agli arti inferiori, affaticamento e nausea. Per questo cluster di pazienti è auspicabile un approccio multidisciplinare per la gestione e il monitoraggio della patologia e delle comorbidità. Inoltre, le linee guida sottolineano l'importanza della vaccinazione completa

Tuttavia, in pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico severo, possono manifestarsi segni di cachessia, evidenziati da un aspetto fragile e sciupato, attribuibili in parte alla mancanza di appetito ed in parte alle crescenti richieste metaboliche connesse all'incrementato sforzo respiratorio. Nel caso di scompenso cardiaco sinistro decompensato¹⁷, il paziente può presentare cianosi, attribuibile alla riduzione della gittata cardiaca, e sudorazione eccessiva, con estremità fredde derivanti dalla vasocostrizione arteriosa periferica. La tachipnea è comune, e in situazioni di scompenso cardiaco avanzato, può manifestarsi il respiro di Cheyne-Stokes, caratterizzato da fasi di iperventilazione alternate a periodi di apnea. Questa peculiarità è associata all'aumentato tempo di circolo tra i polmoni e il centro respiratorio nell'encefalo, evento tipico nello scompenso cardiaco, che interferisce con il normale meccanismo di feedback dell'ossigenazione sistemica⁷. La tachicardia sinusale, derivante dall'aumentata attività del sistema nervoso simpatico, è altresì comune. Il polso alternante, caratterizzato da contrazioni forti e deboli alternanti palpabili nel polso periferico, può essere indicativo di una disfunzione ventricolare avanzata. Nel contesto dello scompenso cardiaco sinistro¹⁷, i rantoli polmonari auscultabili derivano dall'apertura improvvisa durante l'inspirazione delle piccole vie aeree precedentemente chiuse a causa dell'edema. La compressione delle vie aeree di conduzione causata dalla congestione polmonare può provocare ronchi grossolani e respiro affannoso, comunemente denominato "asma cardiaca" in riferimento allo scompenso cardiaco^{17, 7}. Nello scompenso cardiaco destro, l'aumentata pressione venosa sistemica si evidenzia con la distensione delle vene giugulari, l'ingrossamento epatico e la sensibilità nel quadrante addominale superiore destro. L'edema si sviluppa progressivamente nelle parti inferiori del corpo, iniziando dagli arti inferiori nei pazienti che deambulano e nella regione sacrale in quelli confinati a letto. La pressione venosa sistemica elevata, generata dall'insufficienza cardiaca destra, si evidenzia attraverso la distensione delle vene giugulari. Versamenti pleurici possono manifestarsi sia nello scompenso cardiaco destro che in quello sinistro, poiché le vene pleuriche drenano sia nel sistema venoso sistemico e sia in quello venoso polmonare⁸.

Scompenso cardiaco acuto

I soggetti affetti da un quadro di scompenso cardiaco acuto si identificano quali individui che manifestano una sintomatologia di rilevanza critica, spesso intrinsecamente correlata a condizioni di potenziale pericolosità per la vita. L'insorgenza dell'insufficienza

cardiaca acuta può insorgere anche in pazienti finora asintomatici, ad esempio come conseguenza di una sindrome coronarica acuta, di un'ipertensione severa o di un improvviso rigurgito valvolare¹. Il trattamento dello scompenso cardiaco acuto richiede, comunemente, l'ospedalizzazione del paziente e l'implementazione di interventi medici di natura urgente¹⁷. La categorizzazione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto e l'adozione di un approccio terapeutico sono generalmente determinati sulla base della presenza o assenza di due determinanti principali:

1. sovraccarico volumetrico, che può essere categorizzato come "asciutto" o "bagnato", in relazione alle pressioni elevate di riempimento del ventricolo sinistro;
2. segni di ridotta gittata cardiaca, associati a una perfusione tissutale diminuita, manifestandosi attraverso sintomi quali estremità "fredde" o "calde".

I pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto possono essere categorizzati in quattro distinti profili mediante l'osservazione di alcuni parametri clinici (Figura 10).

		↑ Pressioni di riempimento (congestione polmonare e/o sistemica)	
		No	Si
Ridotta gittata cardiaca e vasocostrizione	No	Profilo A "Caldo e asciutto"	Profilo B "Caldo e bagnato"
	Si	Profilo L "Freddo e asciutto"	Profilo C "Freddo e bagnato"

Figura 10: Profili clinici di pazienti con sintomatologie differenti

Il profilo A, delineante di una normale emodinamica fisiologica, evidenzia sintomi cardiopolmonari la cui origine potrebbe derivare da eziologie differenti rispetto allo scompenso cardiaco, quali patologie del parenchima polmonare o ischemia miocardica. I profili B e C⁷ sono caratteristici di pazienti affetti da edema polmonare acuto. Nel profilo B, l'edema polmonare è associato a un'elevata permeabilità vascolare con conseguente accumulo di liquido

nei tessuti polmonari, pur mantenendo una perfusione tissutale conservata, identificata mediante estremità "calde". Il profilo C, di natura più grave, si caratterizza non solo per la congestione polmonare ma anche per una significativa riduzione della gittata cardiaca anterograda. Tale compromissione funzionale induce una marcata vasocostrizione sistemica in risposta all'attivazione del sistema nervoso simpatico, determinando, di conseguenza, estremità fredde. È opportuno notare che i pazienti appartenenti al profilo C presentano una prognosi meno favorevole rispetto a quelli appartenenti al profilo B, che, a sua volta, è associato a una prognosi più sfavorevole rispetto a quelli rientranti nel profilo A. I pazienti ascrivibili al profilo L⁷, distinto dalla casistica precedentemente delineata, non si configurano come una mera estensione diretta dei quadri clinici esaminati in precedenza. Piuttosto, essi si contraddistinguono per la manifestazione di estremità "fredde", fenomeno ascrivibile a una gittata cardiaca ridotta, da cui deriva l'etichetta "L" in riferimento a "Low". Nonostante la presenza di questo deficit funzionale, questi pazienti non manifestano concomitanti segni di congestione⁷. Il profilo appena descritto si riscontra comunemente in individui ipovolemici o in coloro la cui riserva cardiaca appare notevolmente limitata, senza tuttavia la concomitante presenza di sovraccarico volumetrico. Ad esempio, in pazienti affetti da dilatazione del ventricolo sinistro o da rigurgito mitralico, le cui attività fisiche causano dispnea in virtù della loro incapacità di generare una gittata cardiaca anterograda adeguata¹⁸. È fondamentale sottolineare che tali profili di scompenso cardiaco acuto devono essere distinti rispetto alla classificazione dello scompenso cardiaco cronico. Gli obiettivi primari della terapia rivolta allo scompenso cardiaco acuto sono orientati verso la normalizzazione delle pressioni di riempimento ventricolare e il conseguente ripristino di una perfusione tissutale ottimale. La decisione riguardante le modalità di intervento terapeutico è guidata dall'identificazione del profilo clinico specifico del paziente. In tale contesto, il paziente ascrivibile al profilo B richiederebbe una strategia terapeutica incentrata sull'uso di farmaci diuretici o vasodilatatori, mirati al controllo dell'edema polmonare. In contrapposizione, i pazienti caratterizzati dal profilo C potrebbero necessitare, in aggiunta, dell'impiego di farmaci inotropi endovena con l'obiettivo di potenziare la gittata cardiaca. Nel caso dei pazienti rientranti nel profilo L, si dovrebbe considerare la possibilità di implementare un'espansione di volume come componente essenziale dell'approccio terapeutico. L'individuazione di un profilo A, al contrario, dovrebbe fungere da catalizzatore per ulteriori indagini, al fine di identificare eventuali altre patologie o condizioni che potrebbero scatenare la sintomatologia⁷. La personalizzazione dell'approccio terapeutico in relazione al profilo del paziente, emerge quindi come elemento cardine nel

raggiungimento degli obiettivi terapeutici delineati, garantendo un trattamento mirato e adeguato alle specifiche esigenze cliniche. Un fenomeno comunemente riscontrato nell'ambito dello scompenso cardiaco acuto, prevalentemente osservato nei profili B e C, è rappresentato dall'edema polmonare, naturalmente di origine cardiaca. Tale manifestazione si caratterizza come già è stato descritto per l'accumulo rapido di liquido all'interno dell'interstizio e degli spazi alveolari polmonari, causato da un'elevata pressione idrostatica capillare. L'edema polmonare si instaura quando la pressione capillare polmonare, riflessione della pressione diastolica ventricolare sinistra, supera approssimativamente i 20 mmHg, in concomitanza con una normale pressione oncotica plasmatica¹⁸. Questo scenario clinico si associa frequentemente a ipossiemia, derivante dallo shunt, ovvero il passaggio del sangue attraverso regioni polmonari ipoventilate. Analogamente ad altre manifestazioni dell'insufficienza cardiaca acuta, l'edema polmonare può manifestarsi in modo repentino in individui precedentemente asintomatici, come nel caso di un infarto miocardico acuto, oppure in soggetti con scompenso cardiaco cronico, in risposta a specifici fattori scatenanti. L'esito di questa condizione patologica si traduce comunemente in una sintomatologia acuta caratterizzata da dispnea severa e uno stato di ansia, amplificati dallo sforzo necessario per il processo respiratorio¹⁸.

Trattamento farmacologico dell'insufficienza cardiaca

La gestione farmacologica dell'insufficienza cardiaca comprende una varietà di agenti farmacologici finalizzati al potenziamento della funzione cardiaca, alla mitigazione dei sintomi e alla prevenzione dell'aggravamento della condizione. La prima categoria di farmaci utilizzata nell'insufficienza cardiaca congestizia sono i diuretici. Favorendo l'eliminazione di sodio e acqua attraverso l'apparato renale, i diuretici si configurano come agenti farmacologici che concorrono alla riduzione del volume intravascolare, influenzando così il ritorno venoso al cuore. Il risultato di tale azione consiste nella riduzione del precarico del ventricolo sinistro, determinando una diminuzione della pressione diastolica al di sotto delle soglie che altrimenti promuovrebbero la congestione polmonare. L'obiettivo intrinseco di questa terapia è, pertanto, finalizzato a ridurre la pressione telediastolica e, di conseguenza, le forze idrostatiche che contribuiscono alla congestione polmonare, evitando contemporaneamente una sostanziale diminuzione della gittata sistolica. L'impiego dei diuretici in questa circostanza si distingue per la capacità di non recare un impatto significativo sulla gittata sistolica. Tuttavia, è opportuno non eccedere nel dosaggio di tali farmaci, in quanto una diuresi troppo marcata potrebbe

condurre ad una riduzione eccessiva delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro: tale situazione potrebbe tradursi in una caduta indesiderata della gittata cardiaca. Di conseguenza, l'impiego dei diuretici si giustifica solamente in presenza di segni evidenti di congestione polmonare, che si potrebbe manifestare attraverso la presenza di rantoli respiratori, o di un accumulo di liquido interstiziale a livello periferico, come nel caso di edema¹⁸. I cosiddetti diuretici dell'ansa, cioè farmaci che agiscono sulla porzione discendente dell'ansa di Henle, tra cui rientrano a titolo esemplificativo la furosemide, l'acido etacrinico, la torasemide e la bumetanide, emergono come diuretici di massima potenza nell'ambito della gestione dell'insufficienza cardiaca¹⁸. I diuretici tiazidici invece, quali l'idroclorotiazide, il clortalidone, la clorotiazide e l'indapamide, pur presentando un'utilità intrinseca, mostrano una minor efficacia nelle circostanze in cui si riscontra una perfusione renale ridotta, condizione spesso riscontrata in ambito di scompenso cardiaco¹⁸. Come già accennato, con l'utilizzo di farmaci diuretici il rischio preminente nei pazienti affetti da scompenso cardiaco è rappresentato da una diuresi eccessiva, la quale può tradursi in una significativa riduzione della gittata cardiaca e nella comparsa di alterazioni elettrolitiche, con particolare riferimento all'ipokaliemia e all'ipomagnesemia, fattori predisponenti alla comparsa di aritmie cardiache⁷. Nei casi di peggioramento in acuto dell'insufficienza cardiaca, la somministrazione di diuretici deve avvenire attraverso la via endovenosa, mediante boli o infusione continua. Questa modalità è preferibile poiché la congestione venosa può limitare l'assorbimento dei diuretici orali da parte dell'intestino. L'elevata presenza cronica di aldosterone nell'ambito dello scompenso cardiaco contribuisce in maniera significativa alla fibrosi cardiaca ed al rimodellamento ventricolare. Gli antagonisti di questo ormone, storicamente impiegati come diuretici di moderata efficacia, hanno dimostrato rilevanti benefici clinici nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. In un trial clinico condotto su pazienti con scompenso cardiaco avanzato che già assumevano ACE inibitori e diuretici, l'antagonista del recettore dell'aldosterone spironolattone ha manifestato una significativa riduzione del tasso di mortalità e un miglioramento dei sintomi correlati allo scompenso cardiaco¹⁹. È stato altresì documentato che l'eplerenone, un inibitore del recettore aldosteronico più specifico, concorre al miglioramento della sopravvivenza nei pazienti affetti da scompenso cardiaco congestizio post-infarto miocardico acuto, così come in quelli con forme più moderate di scompenso cardiaco cronico²⁰. Altra categoria di farmaci impiegati nel contesto terapeutico dell'insufficienza cardiaca è rappresentata dai farmaci inotropi positivi, la cui composizione comprende gli agonisti adrenergici, i glicosidi digitalici e gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 3. Il loro meccanismo d'azione converge sull'aumento della

concentrazione intracellulare di calcio, determinando, per ciascun farmaco, un incremento nella forza contrattile del ventricolo portando in questo modo ad un aumento della gittata sistolica. Questi farmaci trovano tipicamente applicazione limitata nei casi di scompenso cardiaco associato a frazione di eiezione conservata¹⁸. Gli agonisti β -Adrenergici, quali la dobutamina e la dopamina, costituiscono una sottocategoria di farmaci inotropi positivi e vengono somministrati attraverso via endovenosa al fine di fornire un sostegno emodinamico momentaneo in pazienti ospedalizzati²¹. L'utilizzo prolungato dei farmaci inotropi positivi è circoscritto da limitazioni quali l'indisponibilità di forme farmaceutiche orali e lo sviluppo di tolleranza farmacologica. Quest'ultima si concretizza in un graduale decadimento dell'efficacia terapeutica durante l'impiego continuato del farmaco, verosimilmente correlato a una diminuzione dell'espressione dei recettori adrenergici miocardici. Analogamente, l'impiego degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 3, tra cui il milrinone, è circoscritto al trattamento endovenoso dello scompenso cardiaco congestizio in pazienti in condizioni acute²¹. Una classe terapeutica longeva di inotropi è rappresentata dalla digitale, la quale può essere somministrata sia per via endovenosa che orale. I digitalici aumentano la contrattilità, alleviano i sintomi e incrementano la gittata cardiaca. In aggiunta, la digitale amplifica la sensibilità dei barocettori, attuando un attenuamento della stimolazione simpatica compensatoria, con un effetto di riduzione del postcarico ventricolare sinistro. Attraverso la ritardata conduzione nodale atrio-ventricolare e la conseguente riduzione della frequenza di contrazione ventricolare, la digitale manifesta un ulteriore effetto benefico nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio e fibrillazione atriale concomitante²². Tuttavia, malgrado la digitale possa migliorare la sintomatologia e ridurre il numero delle ospedalizzazioni nei pazienti con scompenso cardiaco, non è emerso alcun beneficio sulla sopravvivenza a lungo termine, pertanto il suo impiego è riservato ai pazienti che manifestano sintomatologia persistente nonostante l'applicazione di altre terapie standard²². Il ruolo dei farmaci beta-bloccanti è ancora dibattuto^{5,16} nel trattamento dello scompenso cardiaco, poiché si presume che il loro effetto inotropo negativo possa esacerbarne i sintomi. Tuttavia la terapia a lungo termine con beta-bloccanti conferisce alcuni benefici nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico stabile e ridotta frazione di eiezione, tra i quali si annoverano l'incremento della gittata cardiaca, una minore progressione emodinamica avversa, una ridotta necessità di ricovero ospedaliero e un miglioramento della sopravvivenza. Nonostante la spiegazione di tali effetti desiderati non sia chiara, è possibile associarli all'influenza di tali farmaci sulla riduzione della frequenza cardiaca e all'attenuazione dell'attivazione simpatica cronica, nonché alle loro proprietà anti-ischemiche. Tra i beta-

bloccanti più utilizzati in contesti di scompenso cardiaco si annoverano il carvedilolo, il metoprololo e il bisoprololo, quest'ultimo appartenente alla categoria dei farmaci β_1 selettivi. Tali farmaci si distinguono per la loro buona tollerabilità nei pazienti in condizioni stabili²³. Una novità terapeutica è stata l'introduzione della terapia vasodilatatoria nel trattamento dell'insufficienza cardiaca, con particolare enfasi sull'impiego di ACE inibitori. I meccanismi compensatori ormonali, intrinseci all'insufficienza cardiaca congestizia, spesso inducono una vasocostrizione eccessiva, ritenzione di liquidi e rimodellamento ventricolare, manifestandosi in un graduale deterioramento della funzione cardiaca. I farmaci vasodilatatori contribuiscono a ridurre tali conseguenze negative e, in aggiunta, alcune terapie di questo tipo hanno dimostrato di incrementare significativamente la sopravvivenza nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca²⁴. In particolare, i vasodilatatori venosi, come i nitrati, agiscono mediante l'incremento della capacità venosa, ovvero la capacità dei vasi venosi di espandersi e adattarsi al volume di sangue che scorre attraverso di essi, senza un aumento significativo della pressione, riducendo così il ritorno venoso al cuore e il precarico ventricolare sinistro. Ciò si traduce in una diminuzione delle pressioni diastoliche del ventricolo sinistro e una riduzione della pressione idrostatica capillare polmonare, risultando in un effetto emodinamico analogo a quello ottenuto mediante terapie diuretiche. Questa dinamica favorisce il miglioramento della congestione polmonare e la gittata cardiaca rimane costante nonostante la diminuzione delle pressioni di riempimento ventricolari²⁴. Altri farmaci vasodilatatori arteriolari come l'idralazina riducono le resistenze vascolari sistemiche, e diminuiscono conseguentemente il postcarico ventricolare sinistro. Sebbene ci si aspetti comunemente che un vasodilatatore arterioso provochi una riduzione della pressione arteriosa, effetto potenzialmente indesiderato nei pazienti con insufficienza cardiaca che possono già presentare ipotensione, tale aspettativa generalmente non si verifica. La vasodilatazione arteriolare, riducendo le resistenze vascolari, di solito si accompagna ad un contemporaneo aumento della gittata cardiaca, permettendo così il mantenimento della pressione sanguigna o una leggera diminuzione di quest'ultima²⁴. Alcuni farmaci inoltre inducono vasodilatazione sia a livello venoso e sia arterioso, con particolare rilevanza attribuita ai farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina-aldosterone. Tra questi, gli inibitori dell'enzima ACE svolgono un ruolo preminente nell'attenuare la vasocostrizione mediata dall'ormone angiotensina II nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. All'interruzione della produzione di angiotensina II da parte degli ACE inibitori, consegue a una modulazione della vasocostrizione, contribuendo al miglioramento della condizione di scompenso cardiaco. In aggiunta, il decremento dei livelli di aldosterone, concomitante alla

terapia con ACE inibitori, agevola l'escrezione di sodio, comportando una significativa riduzione del volume intravascolare e un conseguente miglioramento della congestione vascolare polmonare e sistemica. Attraverso tali effetti, gli ACE inibitori esercitano un'influenza limitante sul rimodellamento ventricolare, sia nei pazienti affetti da scompenso cardiaco che in quelli colpiti da infarto miocardico acuto²⁵. Pertanto, gli ACE inibitori costituiscono la terapia standard cronica di elezione per i pazienti affetti da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone può subire una modulazione farmacologica mediante l'impiego di un'altra classe di farmaci, inibitori del recettore dell'angiotensina 2 chiamati ARBs o Sartani. In virtù della capacità dei sartani di interferire con il processo alternativo di formazione dell'angiotensina II, essi assicurano una inibizione più completa del sistema rispetto agli ACE inibitori, agendo attraverso il blocco diretto del recettore specifico dell'angiotensina 2²⁵. Gli effetti emodinamici favorevoli e la riduzione della mortalità conseguente all'uso di sartani risultano simili a quelli osservati con gli ACE inibitori. Pertanto, questa classe di farmaci trova generalmente indicazione nel trattamento dell'insufficienza cardiaca quando gli ACE inibitori risultano poco tollerati, ad esempio a causa degli effetti collaterali associati all'aumento dei livelli di bradichinina quali tosse o angioedema²⁵. Infine, una recente categoria di farmaci sperimentati, conosciuta come glifozine, sembra manifestare rilevanti benefici, tanto da essere inclusa come terapia nelle linee guida sia americane che europee^{5,16}. Il dapagliflozin, un inibitore del cotrasportatore del sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2), inizialmente sviluppato per il trattamento del diabete mellito di tipo 2, si è affermato come una promettente opzione terapeutica emergente anche nel trattamento dello scompenso cardiaco. Trial clinici recenti hanno evidenziato che il dapagliflozin possiede un potenziale benefico nel contesto dello scompenso cardiaco, indipendentemente dalla presenza o dall'assenza di diabete mellito. Il meccanismo d'azione del dapagliflozin si fonda sulla riduzione del riassorbimento del glucosio nei tubuli renali, risultando in un aumento dell'escrezione urinaria di glucosio e sodio. Oltre al suo effetto ipoglicemizzante, il dapagliflozin ha dimostrato di possedere proprietà cardioprotettive, sebbene i meccanismi sottostanti richiedano ulteriori approfondimenti^{26,27}. Gli studi clinici randomizzati controllati hanno evidenziato che l'aggiunta di dapagliflozin alla terapia standard per lo scompenso cardiaco comporta una significativa riduzione del rischio di ricovero ospedaliero e di morte cardiovascolare, migliorando contemporaneamente i sintomi e la qualità di vita dei pazienti^{26,27}.

Diagnosi dell'Insufficienza Cardiaca

Diagnostica Radiologica per Insufficienza Cardiaca

La diagnostica radiologica, con le sue diverse modalità di imaging, svolge un ruolo fondamentale nella valutazione, nella gestione e nel monitoraggio del paziente affetto da scompenso cardiaco⁷. In questo paragrafo affronteremo più in dettaglio le tecniche radiologiche ad oggi in uso, le loro applicazioni cliniche e le implicazioni nel contesto dello scompenso cardiaco. Il primo e più rudimentale mezzo di diagnosi, seppur incidentale, è rappresentato dalla radiografia. La radiografia del torace infatti rappresenta una delle prime modalità diagnostiche impiegate nella valutazione dello scompenso cardiaco. Attraverso questo esame è possibile osservare una serie di segni e alterazioni che possono indicare la presenza di scompenso cardiaco, come la cardiomegalia, definita da un rapporto larghezza cardiaca-toracica superiore al 50%, la presenza di congestione polmonare con edema interstiziale o alveolare, l'ingrandimento delle camere cardiache e la presenza di versamenti pleurici. Le dimensioni e la forma cardiaca possono altresì rivelare segni di anomalie congenite quale difetto settale ventricolare o atriale, o patologie valvolari come stenosi mitralica o stenosi aortica. La radiografia toracica costituisce quindi un idoneo esame diagnostico iniziale, soprattutto nell'ambito della valutazione di pazienti affetti da dispnea, al fine di discriminare l'insufficienza cardiaca da patologie polmonari primarie²⁸. Un altro esame fondamentale per la diagnosi di insufficienza cardiaca è l'ecocardiografia, una tecnica di imaging non invasiva ampiamente utilizzata. Questo esame fornisce informazioni dettagliate sulla struttura e sulla funzione del cuore, consentendo diagnosi precise della condizione, e una valutazione della gravità, oltre a guidarne le decisioni terapeutiche. L'ecocardiogramma può essere eseguito in diverse modalità, tra cui l'ecocardiografia transtoracica (TTE), l'ecocardiografia transesofagea (TEE) e l'ecocardiografia tridimensionale (3D), a seconda delle esigenze diagnostiche del paziente¹⁸. Durante un'ecocardiografia, vengono utilizzati ultrasuoni ad alta frequenza per generare immagini in tempo reale del cuore e dei suoi movimenti (Figura 11).

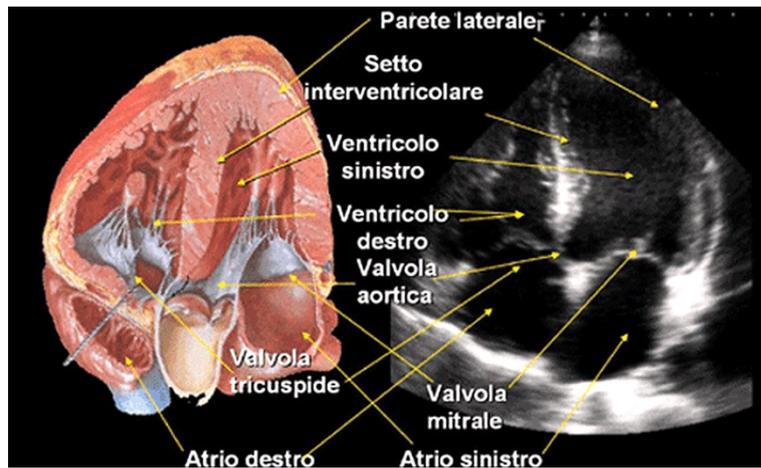


Figura 11: Ecocardiografia cardiaca

Queste immagini mostrano le dimensioni delle camere cardiache, lo spessore delle pareti, la funzione contrattile del miocardio e il flusso sanguigno attraverso le valvole cardiache. Inoltre, l'ecocardiografia può essere utilizzata per valutare la presenza di eventuali anomalie strutturali, come valvole cardiache malformate o difetti cardiaci congeniti. L'ecocardiografia può valutare la funzione di riempimento cardiaca, misurando vari parametri emodinamici. Questi dati forniscono informazioni sulla rigidità del ventricolo sinistro e sulla presenza di disfunzione diastolica, che può essere una causa o una complicanza dello scompenso cardiaco. Le immagini ecocardiografiche possono rilevare segni di congestione polmonare e stasi venosa sistemica, come l'edema polmonare, attraverso la valutazione del flusso sanguigno polmonare e delle dimensioni delle vene polmonari. Questi dati possono essere dirimenti nel valutare la gravità dello scompenso cardiaco e nell'identificare eventuali complicanze, come l'insufficienza mitralica o l'ipertensione polmonare, che possono richiedere un trattamento aggiuntivo. Le immagini ottenute con l'ecografia cardiaca forniscono informazioni particolarmente dettagliate sulla struttura anatomica del cuore e sulla posizione dei vasi sanguigni, nonché sull'emodinamica cardiaca²⁹. Un ulteriore esame radiologico è la tomografia computerizzata. Questo esame fornisce immagini tridimensionali ad alta risoluzione del cuore e delle strutture circostanti. Nello scompenso cardiaco, la TC può essere utilizzata per valutare le dimensioni del cuore, identificare la presenza di calcificazioni coronariche, valutare la presenza di emboli polmonari e per identificare eventuali patologie associate come tumori cardiaci o anomalie vascolari³⁰. Infine, la risonanza magnetica, in particolare quella cardiaca, è una modalità di imaging avanzata che fornisce immagini dettagliate del cuore con un'elevata risoluzione spaziale e temporale. Nell'insufficienza cardiaca, la RM può essere impiegata per valutare la

funzione ventricolare sinistra e destra, caratterizzare la presenza di fibrosi miocardica attraverso l'impiego di tecniche come la risonanza magnetica con contrasto tardivo, valutare la perfusione miocardica e identificare eventuali anomalie strutturali o neoplastiche³¹. Da ultimo, un esame strumentale chiave per la diagnosi di insufficienza cardiaca è l'elettrocardiogramma. Attraverso questo esame viene indagata l'attività elettrica cardiaca, dalla quale è possibile desumere l'attività meccanica ed eventuali alterazioni della stessa. Le alterazioni elettrocardiografiche riscontrate nei pazienti affetti da scompenso cardiaco costituiscono un importante aspetto da considerare nella valutazione clinica di tali pazienti (Figura 12). Queste manifestazioni possono presentare una vasta gamma di anomalie elettrocardiografiche, ciascuna delle quali fornisce preziose informazioni sulla fisiopatologia e sulla gravità della condizione cardiaca sottostante. Tra le alterazioni più comuni si riscontrano aritmie di vario genere, quali la fibrillazione atriale, le tachicardie ventricolari e le extrasistoli, le quali possono essere indicative di una compromissione della conducibilità elettrica del cuore³². Inoltre, possono essere presenti anomalie nell'intervallo QT, caratterizzate da un allungamento dell'intervallo, che possono aumentare il rischio di aritmie ventricolari potenzialmente fatali³². Sebbene non siano segni specifici di insufficienza cardiaca, se correttamente indagati questi segni potrebbero portare alla scoperta di una causa sottostante che ha causato l'alterazione. Deviazioni dell'asse cardiaco, osservabili come variazioni significative nella direzione dell'asse registrato sull'ECG, possono indicare ipertrofia o dilatazione delle camere cardiache, fenomeni spesso associati a scompenso cardiaco avanzato³².

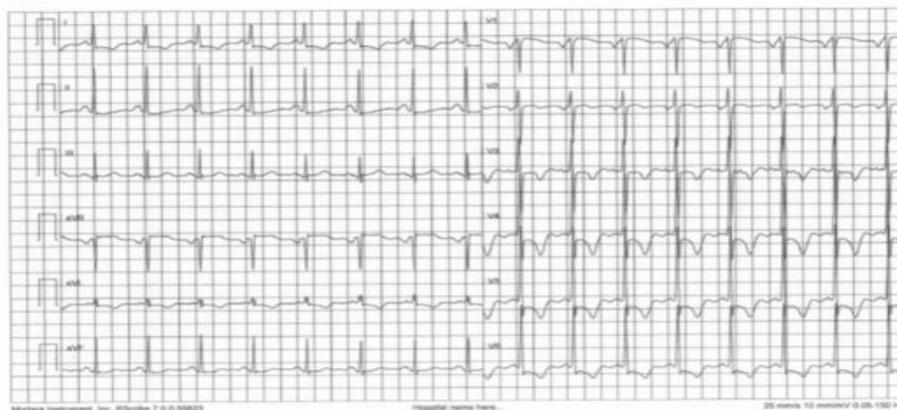


Figura 12: ECG di miocardio ipertrofico

Ulteriori segni di sovraccarico atriale o ventricolare, quali l'ingrossamento delle onde P o delle onde QRS, possono evidenziare un sovraccarico di volume o pressione nelle rispettive camere

cardiache, indicando il grado di compromissione della funzione cardiaca³². La presenza di anomalie suggestive di ischemia miocardica, come segmenti ST elevati o depressi, può indicare una compromissione dell'apporto di ossigeno al miocardio, ulteriormente complicando il quadro clinico e aumentando il rischio di eventi cardiovascolari avversi³². Infine, la comparsa di blocchi di branca, sia sinistri e sia destri, può riflettere una compromissione della conduzione elettrica nel sistema di conduzione cardiaca, suggerendo una maggiore complessità nella gestione e nel trattamento del paziente con scompenso cardiaco³². Sebbene dunque l'elettrocardiogramma non sia un esame prettamente specifico per la diagnosi di scompenso cardiaco, l'analisi dettagliata delle alterazioni elettrocardiografiche è essenziale per una corretta valutazione della gravità e della progressione dello scompenso cardiaco, fornendo preziose indicazioni per la progressione dell'iter diagnostico e il monitoraggio clinico del paziente. L'elettrocardiogramma inoltre, non ha solo valore ai fini della diagnosi, ma è anche utile per fornire valori prognostici di insufficienza cardiaca congestizia. Infatti, è stato dimostrato che diversi marcatori rilevati nell'ECG di routine sono associati a futuri eventi di scompenso cardiaco³². Tuttavia, al momento non è noto se esista un profilo di rischio differenziale per questi marcatori dell'ECG nella predizione di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta rispetto a scompenso con frazione di eiezione conservata. Specifiche alterazioni dell'elettrocardiogramma, quali la durata maggiore del complesso QRS, la deviazione dell'asse sinistro, la deviazione dell'asse destro, l'intervallo QT prolungato, l'asse QRS-T anomalo, l'ipertrofia ventricolare sinistra, le anomalie dell'onda ST/T e il blocco di branca sinistra, erano associate a un aumentato rischio di sviluppare scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta. Al contrario, una frequenza cardiaca a riposo più elevata, un asse anomalo dell'onda P e un asse QRS-T anomalo erano associati a un maggior rischio di sviluppare scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata³². Tali risultati sottolineano l'importanza dei marcatori dell'ECG nel discernere il rischio futuro di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata o ridotta, e suggeriscono un potenziale utilizzo di tali segni nella valutazione del rischio personalizzata per i diversi sottotipi di insufficienza cardiaca. Nonostante l'elettrocardiogramma mostri una minore capacità predittiva dell'insufficienza cardiaca rispetto ad altri strumenti diagnostici, può individuare segni che suggeriscono la presenza di una specifica causa di insufficienza cardiaca sottostante e rilevare aritmie indicative di patologia cardiaca e in grado di provocare o peggiorare l'insufficienza cardiaca. L'importanza cruciale dell'ECG risiede nell'identificare evidenze di infarto miocardico acuto o pregresso o di

ischemia acuta, entrambi in grado di manifestare sintomi di dispnea simili a quelli dell'insufficienza cardiaca e di contribuire al suo sviluppo o aggravamento⁷.

Biomarker utilizzati per la diagnosi di insufficienza cardiaca

L'utilizzo dei biomarker nel contesto della prognosi e della diagnosi dello scompenso cardiaco è un'area di grande interesse nella pratica clinica contemporanea. Questi indicatori biologici, misurabili attraverso una varietà di metodologie diagnostiche, tra cui esami ematici e analisi delle urine, consentono di ottenere una valutazione dettagliata dello stato cardiaco del paziente. I biomarker possono essere suddivisi in diverse categorie, ognuna delle quali fornisce informazioni specifiche sulla fisiopatologia e sulla progressione della malattia. Tra questi, alcuni indicano la presenza di stress miocardico o di danno cardiaco, mentre altri riflettono l'attività infiammatoria o lo stato di scompenso cardiaco. Questa diversità di marcatori biologici consente una valutazione completa e multidimensionale dello stato cardiovascolare del paziente. L'analisi accurata dei biomarcatori permette non solo la diagnosi precoce dello scompenso cardiaco, ma anche la valutazione della sua gravità e la predizione del rischio di eventi avversi. Inoltre, l'utilizzo combinato di diversi biomarcatori può migliorare la precisione diagnostica e prognostica, consentendo una gestione più mirata e personalizzata della patologia³³.

Proteina C Reattiva (CRP)

La proteina C reattiva (CRP) è un biomarcatore che è stato ampiamente studiato per la sua associazione con l'infiammazione sistemica e il rischio cardiovascolare. È costituita da cinque subunità identiche, formando una struttura pentamerica. Ogni subunità è composta da circa 206 amminoacidi e presenta una struttura globulare. Questa configurazione pentamerica conferisce alla PCR una maggiore stabilità e funzionalità rispetto alle forme monomeriche o oligomeriche. La CRP è in grado di legare specifici ligandi attraverso siti di legame situati sulla superficie del pentamero, mediando così varie funzioni biologiche, inclusa la risposta immunitaria e infiammatoria. La struttura pentamerica della CRP contribuisce alla sua capacità di rilevare e rispondere rapidamente a segnali infiammatori nel corpo, quindi è comunemente utilizzata come indicatore di infiammazione. La sua produzione aumenta rapidamente in risposta a vari stimoli infiammatori, compresi traumi, infezioni e malattie autoimmuni. La CRP è una proteina plasmatica che fa parte del gruppo delle proteine della fase acuta, che includono anche altre sostanze prodotte in risposta a uno stato infiammatorio. La CRP svolge dunque un

ruolo fondamentale nel processo infiammatorio, agendo come parte del sistema di difesa innato del corpo. I test ematici che misurano la CRP sono ampiamente utilizzati per monitorare e valutare il grado di infiammazione nel corpo: elevati livelli di CRP possono indicare la presenza di una condizione infiammatoria, ma non forniscono informazioni specifiche sulla causa dell'infiammazione. (Figura 13)

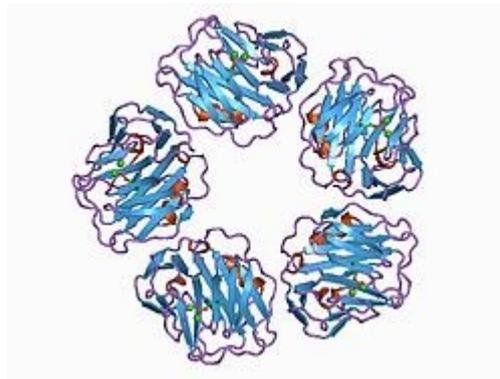


Figura 13: Struttura pentamerica della proteina C reattiva

Nel contesto dell'insufficienza cardiaca congestizia, la CRP ha attirato particolare attenzione per la sua potenziale utilità nella valutazione del processo infiammatorio implicato nella patogenesi della malattia. La sua genesi infatti è strettamente correlata alla stimolazione del sistema immunitario da parte di citochine pro-infiammatorie, principalmente l'interleuchina-6 (IL-6), prodotta da vari tipi cellulari, inclusi i macrofagi, durante il processo infiammatorio. A seguito di stimoli infiammatori, quali infezioni batteriche o virali, lesioni tissutali o patologie autoimmuni, l'IL-6 stimola il fegato a sintetizzare e secernere la CRP. Quest'ultima, una volta prodotta, si lega specificamente a determinati recettori cellulari, attivando il sistema del complemento e promuovendo la fagocitosi delle cellule infettate³⁴. L'espressione genica della CRP è regolata principalmente dal fattore di trascrizione noto come proteina legante l'elemento di controllo del citocromo P (C/EBP- β), il quale è stimolato dall'IL-6. Questo meccanismo di regolazione della trascrizione è fondamentale per la rapida e coordinata produzione di CRP durante l'infiammazione, garantendo una risposta efficace dell'organismo all'aggressione³⁴. Nonostante la CRP sia tradizionalmente considerata una proteina prodotta dal fegato, sono stati osservati anche livelli locali di CRP in vari tessuti e organi, suggerendo una possibile produzione extraepatica³⁴. Inoltre, oltre alla sua funzione tradizionale come indicatore di infiammazione, sono stati evidenziati altri ruoli della CRP, inclusi effetti pro-infiammatori e pro-trombotici, suggerendo un coinvolgimento più ampio nel processo patologico di diverse condizioni cliniche³⁴. Sebbene quindi la sua funzione primaria sia associata alla risposta

immunitaria, numerosi studi hanno evidenziato una relazione tra livelli elevati di CRP e l'infiammazione sistemica presente nell'insufficienza cardiaca congestizia. L'infiammazione è stata identificata come una determinante rilevante nell'insorgenza e nell'evoluzione dello scompenso cardiaco, con un'influenza significativa sulla fibrosi miocardica, la disfunzione endoteliale e la risposta neuroormonale. Tale processo infiammatorio è coinvolto in molteplici aspetti della patogenesi cardiaca, contribuendo alla progressione della malattia e alla compromissione della funzionalità cardiaca. Di conseguenza, la misurazione dei livelli di CRP può offrire informazioni utili sulla gravità dell'infiammazione e il rischio cardiovascolare nei pazienti con tale patologia³⁴. Tuttavia, l'interpretazione dei livelli di CRP deve essere fatta con cautela, poiché l'aumento della CRP può essere influenzato da una varietà di fattori, come l'obesità, il fumo di sigaretta e le infezioni acute. Inoltre, la CRP non fornisce informazioni specifiche sulla causa sottostante dell'infiammazione, limitando la sua capacità di discriminare tra insufficienza cardiaca e altre condizioni concomitanti. La CRP rappresenta quindi un biomarcatore valido per valutare l'infiammazione sistemica e il rischio cardiovascolare nell'insufficienza cardiaca sebbene data la sua aspecificità sia necessaria un'attenta valutazione clinica e l'integrazione con altri parametri diagnostici.

Creatinina

La creatinina, derivata dalla degradazione metabolica della creatina nei tessuti muscolari ed assume un ruolo di notevole rilevanza come indicatore biochimico, in particolare nel contesto della patologia cardiaca. La sua formazione e il suo rilascio nel flusso ematico rappresentano un riflesso diretto del metabolismo energetico muscolare, offrendo così una panoramica sulla funzione renale e sulla fisiopatologia cardiaca³⁵. La sintesi della creatinina inizia con la conversione della creatina, molecola coinvolta nel tessuto muscolare nel trasferimento di gruppi fosfato per la produzione di adenosina trifosfato (ATP), attraverso un processo di degradazione spontanea. Questo metabolismo muscolare costante e indipendente dall'assunzione dietetica di proteine alimentari determina la generazione continua di creatinina nel tessuto muscolare che viene poi rilasciata nel circolo sanguigno, dove viene filtrata attraverso i glomeruli renali e successivamente escreta principalmente attraverso la filtrazione glomerulare e la secrezione tubulare (Figura 14)³⁵. La creatinina sierica, pertanto, risulta come un indicatore diretto della funzionalità renale, con livelli che riflettono l'efficienza della filtrazione glomerulare e della clearance tubulare. Nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, l'alterata perfusione renale, causata dalla ridotta gittata cardiaca e dalla conseguente riduzione

del flusso ematico ai reni, può portare a un accumulo di creatinina nel sangue. Tale aumento dei livelli sierici di creatinina si associa a una compromessa funzione renale¹³, svolgendo così un ruolo di fondamentale importanza nel contesto della valutazione della gravità dello scompenso e nella prognosi clinica.

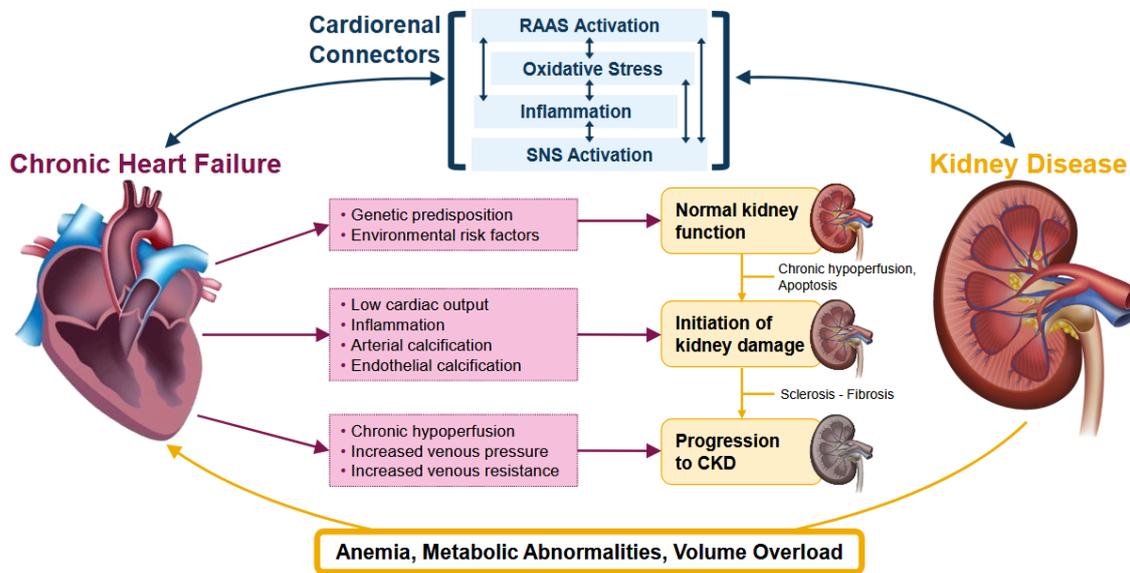


Figura 14: Relazione tra insufficienza cardiaca e insufficienza renale

La relazione tra la creatinina sierica e la funzionalità renale offre, quindi, una prospettiva positiva nella gestione dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. I livelli elevati di creatinina sierica possono fungere da segnale prognostico, consentendo una valutazione più accurata del rischio di complicanze e di esiti avversi³⁵. Inoltre, la misurazione regolare della creatinina sierica e il monitoraggio della sua evoluzione nel tempo possono fornire rilevanti indicazioni sulla risposta al trattamento e sull'efficacia delle terapie adottate. Tuttavia, sebbene ampiamente utilizzata come indicatore della funzionalità renale e, indirettamente, dell'insufficienza cardiaca, la creatinina mostra una serie di svantaggi che ne compromettono l'efficacia e la precisione nell'ambito diagnostico e prognostico. Tra le principali limitazioni riscontrate nella valutazione della creatinina sierica, vi è la sua scarsa sensibilità e specificità nel rilevare precocemente l'insufficienza cardiaca. L'aumento dei livelli di creatinina, nonostante sia associato comunemente a una ridotta funzionalità renale, può riflettere una vasta gamma di condizioni fisiologiche e patologiche, rendendo difficile una diagnosi precisa e tempestiva dell'insufficienza cardiaca³⁵. Inoltre, la creatinina come marker presenta una mancanza di dinamismo e reattività alle variazioni acute dello stato clinico del paziente. Poiché i livelli

sierici di creatinina possono rimanere invariati anche in presenza di significative fluttuazioni della funzionalità cardiaca, tale marcatura può risultare insufficiente nel fornire una valutazione accurata e tempestiva della progressione della malattia³⁵. Ulteriori criticità emergono dalla sua suscettibilità agli effetti di variabili esterne, come l'età, il sesso, la massa muscolare e l'assunzione di farmaci, che possono influenzare significativamente i livelli di creatinina sierica e, di conseguenza, la sua interpretazione clinica. Infine, la creatinina come indicatore biologico, sebbene utile nella valutazione della funzionalità renale, non fornisce informazioni dirette sulle alterazioni strutturali e funzionali del cuore, limitando la sua capacità di offrire una valutazione completa e integrata dello stato cardiaco del paziente affetto da insufficienza cardiaca.

Azotemia

Nell'utilizzo dell'azotemia quale marker dello scompenso cardiaco, sottendono una serie di meccanismi fisiopatologici uniti ad una vasta gamma di considerazioni cliniche che richiedono un'esplorazione ed un'esposizione dettagliata. L'azotemia, ovvero la concentrazione di azoto ureico nel sangue, costituisce un indicatore biochimico nella valutazione della funzionalità renale e delle alterazioni emodinamiche associate all'insufficienza cardiaca³⁶. L'origine multifattoriale dell'aumento di azotemia in questa popolazione di pazienti riflette l'interazione complessa tra il sistema cardiovascolare e renale, sottolineando la sua natura eterogenea e la sua sensibilità alle variazioni dinamiche dello stato clinico del paziente³⁶. Il sottostante substrato patofisiologico dell'aumentata quantità di azoto presente nello scompenso cardiaco può essere attribuito principalmente alla ridotta perfusione renale, conseguente ad una diminuzione della gittata cardiaca e ad un compromesso flusso ematico ai reni³⁷. Questo stato di ipoperfusione renale determina un'attivazione compensatoria del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema simpatico, con conseguente vasocostrizione renale e ritenzione di sodio e acqua. Tale processo induce un aumento del carico ematico renale e della pressione intravascolare, con conseguente aumento della pressione idrostatica nei capillari glomerulari e una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare³⁷. L'effetto cumulativo di tali alterazioni emodinamiche sul rene è ulteriormente accentuato dall'attivazione dei meccanismi neuroendocrini e infiammatori, che contribuiscono all'insorgenza e al mantenimento dello stato di aumentata azotemia nel paziente affetto da scompenso cardiaco. La produzione elevata di neuromoni, quali l'aldosterone e la vasopressina, nonché l'aumento delle citochine proinfiammatorie, svolgono un ruolo decisivo nella modulazione della funzione renale e nel reclutamento di processi patologici correlati³⁶. Inoltre, è necessario considerare

anche l'influenza dei trattamenti farmacologici comunemente impiegati nella gestione dello scompenso cardiaco, come gli ACE inibitori, i bloccanti del recettore dell'angiotensina II, quali ARB o sartani, e i diuretici, che possono influenzare in modo significativo la funzionalità renale e i livelli di azotemia nel paziente^{13, 25}. Detto ciò, è importante sottolineare che l'azotemia nel contesto dello scompenso cardiaco non rappresenta semplicemente una manifestazione di disfunzione renale, ma piuttosto un riflesso delle complesse interazioni tra il cuore e il rene nel mantenimento dell'omeostasi emodinamica e metabolica²⁵. L'aumentata concentrazione di azoto nello scompenso cardiaco è quindi strettamente correlata alla ridotta perfusione renale, conseguenza diretta della compromissione parziale della gittata cardiaca. Questa condizione conduce, come anticipato, ad un'ipoperfusione renale, in cui il flusso sanguigno ai reni risulta di minore portata. Di conseguenza, la capacità di filtrazione glomerulare viene ridotta, causando un accumulo di prodotti azotati nel sangue, come l'urea. L'elevata concentrazione di urea determina l'aumento dell'azotemia, evidenziando il compromesso della funzionalità renale in presenza di scompenso cardiaco³⁶. Tuttavia, è importante notare che l'azotemia non è sempre associata a un aumento della concentrazione di azoto ureico. Può verificarsi anche in condizioni in cui il rene funziona normalmente, come in presenza di un incremento del catabolismo proteico o di una dieta ricca di proteine³⁶. Per valutare l'eventuale associazione tra i livelli di azoto ureico nel sangue e l'outcome prognostico nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca è stata condotta un'analisi meta-analitica, attraverso una ricerca sistematica nella letteratura individuando e includendo nella metaanalisi 19 studi di coorte, per un totale di 56,003 pazienti³⁶. Utilizzando l'azotemia come variabile categorica, i risultati hanno indicato che i soggetti con livelli elevati di azotemia presentavano un rischio di mortalità per insufficienza cardiaca 2,29 volte superiore rispetto a coloro con livelli di azotemia inferiori. Inoltre, ogni volta che il livello di azoto ureico nel sangue aumenta di un'unità, il rischio di mortalità per insufficienza cardiaca aumenta del 2%³⁶. In conclusione, i dati indicano che un elevato livello di azotemia costituisce un predittore indipendente di mortalità per tutte le cause nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Al contrario, livelli inferiori di azoto ureico nel sangue sono associati a una prognosi più favorevole.

Peptidi Natriuretici

L'identificazione del peptide natriuretico atriale (ANP) nel 1981, seguita dalla scoperta del peptide natriuretico cerebrale o peptide natriuretici di tipo B (BNP), ha evidenziato la funzione endocrina del cuore e ha inaugurato un percorso di studio volto a caratterizzare queste

molecole come biomarcatori dell'insufficienza cardiaca³⁸. Il peptide natriuretico cerebrale (BNP), prende questo nome in quanto inizialmente è stato isolato dal tessuto cerebrale di suino, e il suo precursore NT-proBNP, derivano dalla sintesi di un pre-ormone di 134 aminoacidi, codificato dal gene NPPB³⁸. Dopo l'eliminazione di un residuo di 26 aminoacidi, si produce il BNP 1-108, successivamente convertito dagli enzimi furina o corina nel BNP 1-32, che costituisce la molecola biologicamente attiva, e nell'NT-proBNP 1-76, il cui frammento terminale N rimane inattivo (Figura 15)³⁸.

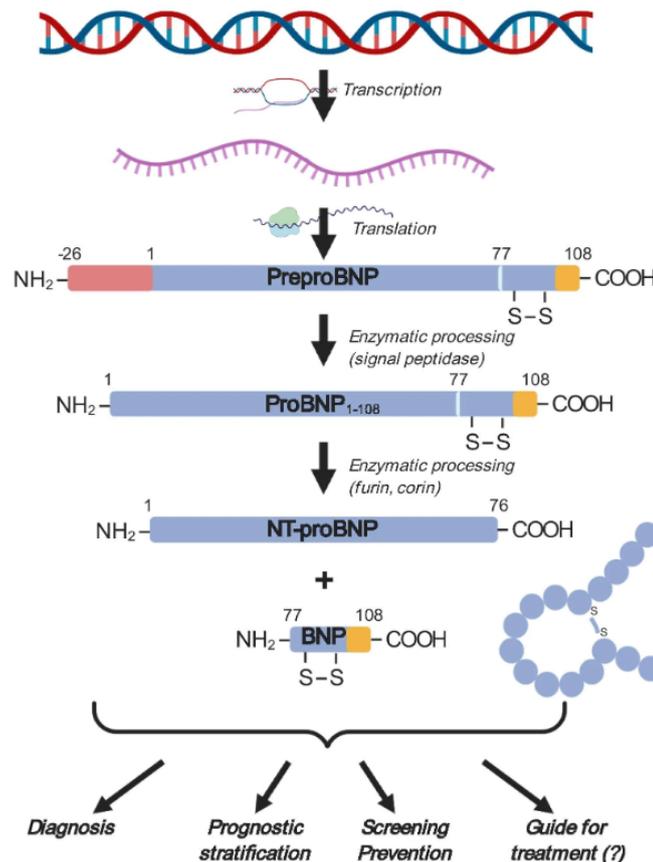


Figura 15: Formazione dei peptidi natriuretici

La comprensione attuale della biochimica del BNP e delle sue forme circolanti è ancora incompleta. La regolazione della secrezione di BNP avviene principalmente a livello della trascrizione genica, con una limitata regolazione a livello dei cardiomiociti. Il proBNP è convertito principalmente in BNP 1-32 e NT-proBNP 1-76, sebbene sia stata osservata una quantità limitata di BNP processato nei granuli secretori dei cardiomiociti atriali. Il sito di elaborazione nel proBNP si trova dopo la sequenza Arg73-X-X-Arg76, in un sito di clivaggio simile a quello riconosciuto dalla endoproteasi furina. Altre endoproteasi come la corina o le

proormone convertasi possono essere coinvolte nella maturazione post-traduzionale del proBNP. Il BNP manifesta attività biologica, mentre non è stata trovata alcuna funzione biologica definita associata al NT-proBNP³⁸. Il proBNP può essere rilevato anche nella circolazione come monomero, con effetti biologici deboli rispetto al BNP (Figura 15). Non vi sono prove di una modifica significativa del proBNP in BNP 1–32 e NT-proBNP nel circolo ematico. Le principali forme circolanti di BNP sembrano essere prodotti scissi di BNP 1–32, ma non sono state ancora completamente definite³⁸. La dipeptidil-peptidasi IV, nota anche come CD26, è un l'enzima che degrada il BNP 1–32 a BNP 3–32 alla sua estremità N-terminale. Anche il NT-proBNP sembra essere rapidamente troncato su entrambi i lati dallo stesso enzima. Entrambi proBNP e NT-proBNP sono glicosilati in misura variabile. Il BNP e il NT-proBNP vengono eliminati dai reni solo parzialmente, con emivite biologiche variabili. Il BNP viene eliminato attivamente dal flusso sanguigno attraverso recettori natriuretici che contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi del corpo e regolano i livelli di pressione sanguigna e di sodio, e in misura minore per degradazione enzimatica, mentre il NT-proBNP viene eliminato più passivamente da organi con spiccato flusso sanguigno. Il rapporto relativo tra proBNP circolante e BNP può variare da paziente a paziente ed è dipendente dalla patologia, con il proBNP che può essere la principale forma immunoreattiva di BNP nei pazienti con insufficienza cardiaca grave³⁸. Il peptide natriuretico atriale (ANP) si accumula invece all'interno delle cellule atriali in condizioni di normale funzione cardiaca e viene rilasciato in risposta alla distensione dell'atrio, fenomeno che può essere innescato da variazioni nella pressione ematica o da altri fattori che influenzano la tensione delle pareti atriali. Diversamente, il peptide natriuretico cerebrale (BNP) non è usualmente rilevabile in condizioni fisiologiche, tuttavia, è prodotto in risposta a condizioni di stress emodinamico che interessano il miocardio ventricolare, quali il sovraccarico di volume o pressione, o altre situazioni patologiche che influenzano la funzione cardiaca³⁸. Il principale stimolo che induce quindi la secrezione dei peptidi natriuretici è la distensione delle pareti cardiache, che si verifica in situazioni caratterizzate da un aumento del ritorno venoso. Ad esempio, si osserva una secrezione prevalente di ANP durante l'attività fisica o variazioni di postura che comportano un aumento del volume intravascolare, come per esempio la posizione supina. Infatti, quando una persona assume questa posizione, il ritorno venoso al cuore migliora poiché il peso del corpo non esercita pressione sulle vene principali come accade in posizione eretta. Di conseguenza, vi è un aumento del ritorno venoso e un aumento del volume di sangue all'interno dei vasi sanguigni.

Contrariamente, l'ipertrofia e la fibrosi, che determinano un'espansione delle pareti ventricolari, sono fattori che stimolano la sintesi e la secrezione del BNP³⁸. L'attività biologica dei peptidi natriuretici è mediata da specifici recettori di membrana, noti come NPR-A e NPR-B, che vengono selettivamente attivati rispettivamente dall'ANP e dal BNP, il primo, e dal CNP, il secondo. Il CNP, acronimo di C-type natriuretic peptide appartenente alla stessa famiglia dei peptidi natriuretici, ed è principalmente sintetizzato e rilasciato dalle cellule endoteliali dei vasi sanguigni. Il CNP svolge un ruolo essenziale nella regolazione della pressione sanguigna, nell'equilibrio idrico e nel rilassamento delle pareti vascolari³⁸. Le sue azioni fisiologiche comprendono la vasodilatazione, il miglioramento della funzione cardiaca e la modulazione della crescita e della rigenerazione dei vasi sanguigni. La sua produzione e secrezione possono essere influenzate da vari fattori, tra cui lo stress, l'attività fisica e condizioni patologiche come l'insufficienza cardiaca e l'ipertensione. I recettori natriuretici di tipo A e B presentano una struttura altamente simile, con circa il 44% di omologia nel dominio di legame extracellulare. Entrambi sono espressi nelle cellule renali e surrenali, ma il recettore di tipo A è prevalentemente distribuito nei grandi vasi sanguigni, mentre il recettore di tipo B è più diffuso a livello del sistema nervoso centrale. Le funzioni biologiche innescate da questi recettori sono mediate da un sistema di trasduzione del segnale a cascata che coinvolge il cGMP. Dopo il legame con i peptidi natriuretici attraverso il loro dominio extracellulare, entrambi i recettori sono rapidamente inattivati mediante un processo di defosforilazione. Il recettore di tipo C non presenta un'attività intrinseca legata alla guanil ciclasi; tuttavia, nel suo dominio citoplasmatico composto da 37 aminoacidi, contiene una sequenza che attiva la proteina G25. Questi recettori natriuretici sono ampiamente distribuiti e si trovano in diversi tessuti, inclusi l'endotelio vascolare, la muscolatura liscia, il cuore, il surrene e il rene³⁸. Quando l'ANP e il BNP si legano al loro recettore, vengono internalizzati e degradati enzimaticamente, dopodiché il recettore ritorna sulla superficie cellulare. Oltre a questo meccanismo, la rimozione dei peptidi natriuretici dal circolo avviene tramite una degradazione enzimatica eseguita dalla dipeptidil-peptidasi IV, una peptidasi zinco dipendente, che è ampiamente espressa sulla membrana cellulare di molti tessuti. Queste molecole sono riconosciute come elementi cruciali nel mantenimento dell'omeostasi idrica e nella regolazione della funzione cardiaca ed è stata dimostrata una stretta correlazione tra i livelli di BNP e la gravità dell'insufficienza cardiaca³⁸. L'ANP e il BNP, una volta rilasciati nel circolo sanguigno, manifestano una vasta gamma di effetti biologici essenziali per la regolazione della pressione arteriosa, del volume ematico e del bilancio idrico. In virtù dell'attivazione degli stessi recettori, sia l'ANP che il BNP inducono

effetti biologici convergenti. Uno degli effetti principali dell'ANP e del BNP è la promozione della vasodilatazione arteriosa. Questo meccanismo comporta una riduzione delle resistenze vascolari periferiche e, conseguentemente, una diminuzione della pressione arteriosa, facilitando così il mantenimento dell'omeostasi emodinamica³⁸. Inoltre, l'ANP e il BNP agiscono come potenti diuretici e natriuretici, stimolando l'escrezione di acqua e sodio a livello renale. Questo processo è cruciale per il controllo del volume ematico e per la gestione dell'equilibrio idrico nel corpo, svolgendo un ruolo determinante nella regolazione della pressione osmotica e nell'eliminazione dei prodotti di scarto. Dal punto di vista della patofisiologia cardiaca, l'ANP e il BNP sono noti per il loro effetto antiipertrofico e antifibrotico, che contrasta il rimodellamento cardiaco patologico associato ad alterazioni croniche della pressione arteriosa e dell'attività neuroendocrina. Questi peptidi sono in grado di ridurre la proliferazione cellulare e l'accumulo di tessuto fibroso nel miocardio, contribuendo così alla prevenzione della disfunzione ventricolare e alla progressione delle malattie cardiovascolari³⁹. Inoltre, l'ANP e il BNP esercitano un'influenza significativa sulla regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico, modulando l'attività di queste vie neuroendocrine e riducendo la loro eccessiva attivazione in condizioni patologiche. In particolare agiscono esercitando un'azione di inibizione sulla secrezione di renina, agendo come antagonisti dell'angiotensina II sui livelli ematici di aldosterone e vasopressina³⁹. Malgrado l'efficacia dei peptidi natriuretici nel contrastare la vasocostrizione e la ritenzione idrica, effetti che si dimostrano benefici per i pazienti affetti da scompenso cardiaco, tali meccanismi non risultano solitamente completamente sufficienti a neutralizzare in maniera esaustiva le azioni vasocostrittive e di ritenzione idrica indotte dagli altri sistemi ormonali attivati in condizioni patologiche. L'ANP e il BNP vengono sintetizzati come già accennato principalmente all'interno dei cardiomiociti, con una prevalenza di produzione dell'ANP negli atri e del BNP nei ventricoli. Questa specificità anatomica di produzione consente di attribuire una notevole specificità cardiaca ai livelli plasmatici di tali biomarcatori³⁸. Tenendo in considerazione la disparità di massa tra gli atri e i ventricoli, diviene comprensibile il motivo per cui, in reazione a uno stimolo, la quantità di molecole di BNP rilasciate in circolo supera notevolmente quelle di ANP³⁹. La misurazione dei livelli plasmatici di ANP e BNP è quindi un indicatore affidabile dello stato di funzionalità cardiaca e del rischio di eventi avversi, consentendo così una valutazione più accurata e tempestiva dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari. Tuttavia, la concentrazione dei peptidi natriuretici manifesta un incremento graduale con l'avanzare dell'età, soprattutto dopo i 50 anni, sia nelle donne che negli

uomini. Tale tendenza all'aumento potrebbe riflettere un adattamento conseguente alle modificazioni riscontrate, anche in individui privi di patologie evidenti, nel tessuto muscolare cardiaco e nell'emodinamica cardiovascolare associati all'invecchiamento²⁸. Inoltre, nonostante la constatazione dell'attività secretoria di BNP negli stati di sovraccarico ventricolare, emerge una variazione individuale e interindividuale significativa, sia nei soggetti sani e sia in quelli affetti da insufficienza cardiaca cronica stabile, che ostacola l'interpretazione accurata dei livelli di BNP³⁸. Le ragioni di queste variazioni sono diverse: nei soggetti sani, il livello di BNP è correlato al sesso e all'età, con un aumento progressivo in relazione all'invecchiamento e valori superiori nelle donne rispetto agli uomini. Nonostante l'aumento con l'età, BNP e ANP hanno dimostrato di essere efficaci nell'escludere l'insufficienza cardiaca congestizia in una popolazione anziana con dispnea acuta. La razza svolge altresì un ruolo determinante, con una maggiore variabilità riscontrata negli afroamericani rispetto ai caucasici³⁹. I livelli di BNP tendono ad essere inferiori nei pazienti obesi rispetto a quelli non obesi, e si è osservato che la genetica contribuisce alla variabilità di tali livelli. Oltre all'età, al sesso, alla genetica e all'indice di massa corporea, vi sono altri fattori fisiologici che influenzano la variabilità di BNP, tra cui la funzione renale. Pazienti con disfunzione renale mostrano livelli significativamente aumentati di BNP, mentre coloro che sono in emodialisi manifestano oscillazioni ritmiche più marcate nei livelli di questo peptide. Altri fattori, come l'età avanzata, la fibrillazione atriale, l'indice di massa corporea ridotto e l'anemia, sono stati identificati come predittori di livelli di BNP in un'area di incertezza diagnostica³⁹. Si è stabilito quindi che livelli di BNP inferiori a 100 pg/ml e superiori a 500 pg/ml presentano un valore predittivo positivo e negativo del 90%, rispettivamente, per la diagnosi di insufficienza cardiaca congestizia nei pazienti con dispnea acuta³⁸. Per valori compresi tra 100 e 500 pg/ml, è necessario considerare la possibilità di disfunzione ventricolare sinistra sottostante, gli effetti dell'insufficienza renale o la disfunzione ventricolare destra secondaria a malattia polmonare cronica o embolia polmonare acuta³⁹.

NT-Pro-BNP

Il N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) rappresenta un ulteriore biomarcatore di estrema rilevanza nel contesto dell'analisi di una funzione cardiaca compromessa. Il suo rilievo deriva dalla stretta correlazione con i processi patofisiologici sottostanti e dalla sua capacità di riflettere in modo accurato e affidabile le alterazioni emodinamiche e strutturali del cuore⁴⁰. Come il BNP, il NT-proBNP è prodotto principalmente dalle cellule miocardiche, soprattutto dai ventricoli cardiaci, in risposta ad una vasta gamma di

stimoli, inclusi il sovraccarico di volume, l'ispessimento ventricolare e il danno miocardico. Il suo rilascio nel circolo ematico avviene come parte del processo di clivaggio del precursore, insieme ad altre molecole come il BNP, e si presenta come una forma biologicamente inattiva. Tuttavia, nonostante la sua inattività biologica, il NT-proBNP si distingue per la sua stabilità e persistenza nel sangue, rendendolo un marcatore diagnostico affidabile³⁸. La misurazione dei livelli sierici di NT-proBNP consente una valutazione precisa della funzionalità cardiaca e una diagnosi differenziale delle condizioni associate all'insufficienza cardiaca. Elevati livelli di NT-proBNP sono strettamente correlati all'aumento delle pressioni di riempimento del cuore, fungendo da segnale precoce di disfunzione ventricolare e di rischio di eventi avversi cardiovascolari. Pertanto, il NT-proBNP si configura come uno strumento diagnostico e prognostico, permettendo l'identificazione dei pazienti a rischio ed una gestione terapeutica mirata⁴⁰. Oltre alla sua utilità nella diagnosi e nella stratificazione del rischio, il NT-proBNP riveste un ruolo chiave anche nel monitoraggio della risposta alla terapia e nel follow-up dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Variazioni nei livelli sierici di NT-proBNP nel corso del tempo possono fornire informazioni sull'efficacia del trattamento e sull'andamento della malattia, consentendo un adattamento personalizzato delle terapie e una valutazione continua del rischio cardiovascolare⁴⁰. L'impiego simultaneo del Pro-BNP insieme al BNP è giustificato dalla necessità di acquisire una valutazione esaustiva e dettagliata della funzione cardiaca e dell'insufficienza cardiaca. Sebbene il BNP rappresenti il principale marker peptidico coinvolto nella regolazione della pressione sanguigna e nella risposta fisiologica al carico di lavoro cardiaco, il suo ruolo come biomarcatore diretto è limitato dalla sua rapida degradazione. D'altra parte, il Pro-BNP, essendo il precursore del BNP, possiede una maggiore stabilità e persistenza nel circolo ematico, offrendo uno strumento per una valutazione più approfondita e duratura della funzione cardiaca. In generale, come per la troponina cardiaca I e la troponina cardiaca T, non ci sono differenze sostanziali nell'utilità clinica di BNP e NT-proBNP. I risultati di BNP e NT-proBNP devono essere interpretati sempre insieme alle informazioni cliniche disponibili, e soglie diverse sono necessarie in contesti clinici diversi⁴⁰. L'utilizzo di un singolo marker per tutti gli scenari clinici è un'ipersemplificazione e risulta pertanto inappropriato, rendendo complessa l'interpretazione delle concentrazioni di BNP e NT-proBNP. Le caratteristiche di performance di entrambi i marcatori sono simili in molti scenari clinici, e ognuno può essere utilizzato nella pratica clinica. In generale, le concentrazioni di BNP e NT-proBNP si correlano tra loro molto bene, ma a causa dell'emivita più lunga, le concentrazioni di NT-proBNP sono di solito più elevate e mostrano fluttuazioni più lente rispetto a BNP³⁸. La scelta di quale peptide

natriuretico utilizzare è una decisione istituzionale e spesso dipende dai dispositivi di analisi disponibili nei laboratori ospedalieri. L'utilizzo combinato di BNP e NT-Pro-BNP consente pertanto di cogliere una molteplicità di aspetti legati alla patofisiologia dell'insufficienza cardiaca. Mentre il BNP fornisce un'istantanea del livello attuale di stress cardiaco e di disfunzione ventricolare, il Pro-BNP offre una visione più longitudinale e stabile dell'impatto cronico del carico cardiaco sulla produzione peptidica. Inoltre, l'analisi dei livelli di Pro-BNP può fornire indicazioni sulla prognosi a lungo termine e sull'andamento della malattia nei pazienti⁴⁰. In ultimo, nei pazienti con dispnea o anamnesi sovrapposta, i risultati dell'esame obiettivo, insieme a quelli radiografici spesso complicano la distinzione tra eziologia cardiaca e non cardiaca. Gli esami di BNP e di NT-pro-BNP rivestono un ruolo essenziale per la diagnosi differenziale della dispnea acuta e dell'insufficienza cardiaca congestizia⁴⁰. Questi biomarcatori possono assistere il medico d'urgenza nella corretta classificazione dei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e per confermare la diagnosi in situazioni cliniche ambigue o con comorbidità confondenti.

MR-proANP

Il Mid-Regional pro-Atrial Natriuretic Peptide (MR-proANP) è un peptide derivato dal clivaggio del precursore del peptide natriuretico atriale, ANP, che a sua volta è sintetizzato dalle cellule atriali cardiache. L'ANP è una molecola peptidica coinvolta nella regolazione dell'omeostasi idro-salina e nella diminuzione della risposta ipertensiva. La sintesi dell'ANP e del suo precursore inizia con l'espressione del gene ANP, che si trova nel cromosoma 1 umano. Il gene ANP contiene le informazioni genetiche necessarie per la produzione dell'ANP e del suo precursore, compreso il MR-proANP⁴¹. Dopo che il gene ANP è trascritto in una molecola mRNA, quest'ultimo viene tradotto dai ribosomi all'interno del reticolo endoplasmatico rugoso delle cellule atriali in un grande precursore del peptide natriuretico atriale. Questo precursore viene quindi elaborato in modo post-traduzionale, dando origine a diverse forme attive e inattive del peptide, tra cui l'ANP e il MR-proANP. Quest'ultimo, rappresenta una porzione del precursore del peptide natriuretico atriale. Viene rilasciato nel circolo ematico insieme all'ANP e ad altre forme peptidiche correlate, come parte della risposta fisiologica alle variazioni di volume e pressione cardiache⁴¹. MR-proANP e NT pro BNP, pur derivando entrambi dal clivaggio di precursori peptidici, si distinguono per le loro differenti radici cellulari e le conseguenti implicazioni diagnostiche e prognostiche. Il MR-proANP, con la sua genesi prevalentemente nelle cellule atriali, spicca come marker di indagine principale nelle dinamiche

atriali, in particolare nella regolazione dell'omeostasi idro-salina e nell'attenuazione delle variazioni pressorie. Il NT-proBNP, dall'altra parte ricopre una maggiore importanza per lo studio della funzionalità ventricolare. Ai fini della prognosi invece, emergono sottili distinzioni: il NT-proBNP sembra manifestare una maggiore capacità predittiva in specifiche condizioni, come l'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), mentre il MR-proANP potrebbe offrire maggiori indizi nelle forme di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF), mettendo in evidenza una sorta di affinità preferenziale⁴¹. Nonostante quindi il loro comune legame nel processo di clivaggio peptidico, MR-proANP e NT-proBNP si delineano come entità distinte, ognuna con il proprio repertorio di informazioni e predizioni che arricchiscono il panorama clinico.

Vasopressina

Un altro ormone comunemente utilizzato per valutare l'insufficienza cardiaca è l'ormone antidiuretico (ADH), anche noto come vasopressina e derivante dalla neuroipofisi⁴². Il processo di sintesi di ADH è una sequenza regolata di eventi cellulari e molecolari che coinvolgono diversi geni e proteine (Figura 16). Il gene della vasopressina, noto come gene AVP, è localizzato sul cromosoma 20 umano e presenta una struttura complessa comprendente vari esoni e introni. L'espressione del gene AVP è strettamente controllata da diversi fattori di trascrizione e regolatori epigenetici che modulano l'attività del promotore del gene. Questi elementi regolatori includono proteine leganti il DNA, fattori di trascrizione specifici e modificazioni chimiche dell'istone che influenzano l'accessibilità del DNA alla macchina trascrizionale. Durante la traduzione, il polipeptide prevasopressina viene convertito in provasopressina, che successivamente viene processata in vasopressina e neurofisina II nei granuli neurosecretori dell'ipotalamo⁴². Una volta sintetizzata, la vasopressina viene immagazzinata nei granuli neurosecretori e rilasciata in risposta a specifici stimoli fisiologici, come l'iperosmolarità del plasma o la diminuzione del volume ematico. Il rilascio di vasopressina è regolato da una serie di segnali neurali e ormonali che integrano l'informazione proveniente da varie fonti sensoriali e regolano la sua secrezione in modo da mantenere l'equilibrio idrico dell'organismo (Figura 16). Questo ormone manifesta un incremento osservabile in numerosi pazienti affetti da scompenso cardiaco, verosimilmente attraverso l'azione dei barocettori arteriosi e a causa delle elevate concentrazioni di angiotensina II⁴².

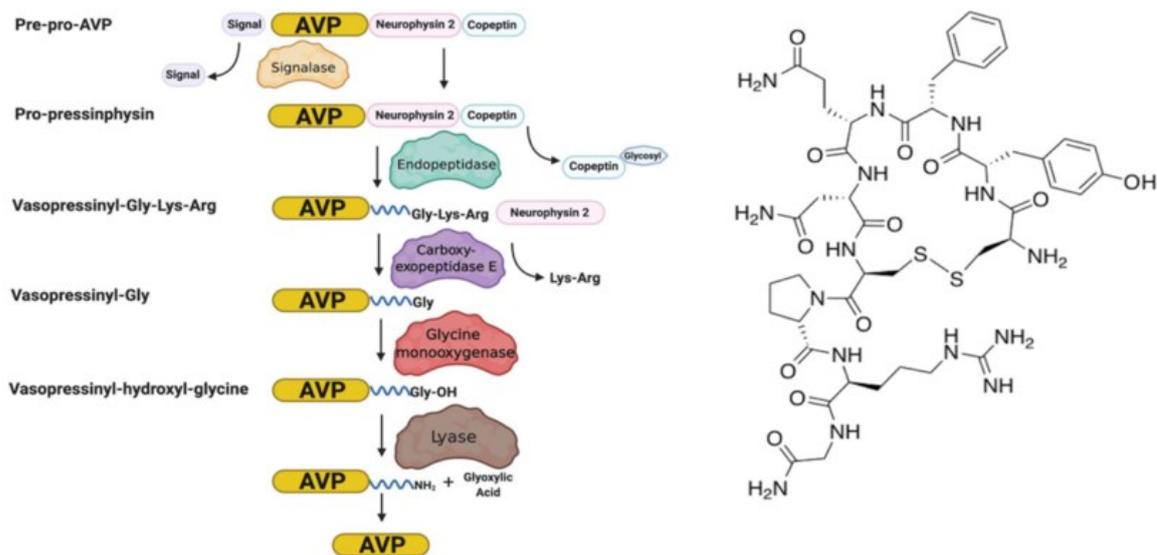


Figura 16: Genesi della Vasopressina

L'ADH agisce aumentando il volume intravascolare e promuovendo la ritenzione di acqua nel nefrone distale. Tale incremento del volume intravascolare contribuisce a un aumento del precarico ventricolare sinistro e, conseguentemente, della gittata cardiaca. In aggiunta, l'ADH sembra contribuire anche alla vasocostrizione sistemica⁴². Nonostante ognuna di queste alterazioni neuroormonali, nell'ambito dell'insufficienza cardiaca congestizia, si dimostri inizialmente vantaggiosa, l'attivazione ininterrotta di tali meccanismi tende a risultare dannosa nel lungo termine. L'aumento del volume circolante e del ritorno venoso al cuore infatti può progressivamente esacerbare l'ostruzione dei vasi polmonari, aggravando i sintomi di congestione polmonare. Inoltre, le elevate resistenze arteriolari possono incrementare il postcarico con cui il ventricolo sinistro disfunzionale deve contrarsi, portando potenzialmente ad una compromissione della gittata sistolica e ad una riduzione complessiva della gittata cardiaca^{8, 11}. La tachicardia associata all'aumento della frequenza cardiaca, inoltre, comporta un aumento della domanda metabolica, il che può ulteriormente compromettere le prestazioni di un cuore disfunzionale. La persistente attivazione del sistema simpatico può, infine, risultare nella riduzione dell'espressione dei recettori cardiaci β -adrenergici e nell'incremento dell'espressione delle proteine G inibitorie, riducendo così la sensibilità del miocardio alle catecolamine circolanti e la risposta inotropica complessiva^{28, 29}. I livelli persistentemente elevati di angiotensina II (AII) e di aldosterone, in condizioni di scompenso cardiaco, comportano una serie di effetti avversi addizionali. Questi ormoni attivano la produzione di citochine, piccole molecole proteiche che mediano la comunicazione intercellulare e coordinano le risposte immunitarie. Inoltre, stimolano l'attività dei macrofagi e dei fibroblasti, cellule fondamentali

nel processo infiammatorio e nel rimodellamento del tessuto cardiaco, portando alla comparsa di una condizione fibrotica e al rimodellamento negativo del miocardio disfunzionale⁴². La vasopressina emerge dunque come un elemento cruciale, influenzando il sistema cardiovascolare attraverso l'attivazione dei suoi recettori V1, V2 e V3. Livelli elevati di VP circolante, riscontrati nell'insufficienza cardiaca, nonostante un aumento del volume sanguigno, possono esacerbare la condizione⁴². La stimolazione dei recettori V1R provoca costrizione vascolare, aumentando le resistenze vascolari sistemiche e il postcarico, e determinando anche una vasocostrizione coronarica che compromette la circolazione coronarica e la contrattilità cardiaca. D'altra parte, la stimolazione dei recettori V2R promuove il riassorbimento di acqua libera, contribuendo al precarico aumentato e alla congestione del letto vascolare polmonare, con conseguente edema e iponatriemia, che sono indicatori di insufficienza cardiaca avanzata. In conclusione, la vasopressina emerge come un marker rilevante e potrebbe rappresentare un obiettivo terapeutico significativo.

Adrenomedullina

L'adrenomedullina (ADM) è un peptide vasodilatatore appartenente alla famiglia dei peptidi calcitoninici scoperto per la prima volta nel tessuto midollare del surrene, ma successivamente trovato anche in altri tessuti e fluidi biologici, incluso il cuore, i polmoni, i vasi sanguigni, il sistema nervoso centrale e i reni⁴³. La sua produzione primaria avviene principalmente nella zona midollare del surrene, in particolare nelle cellule cromaffini, che rappresentano la sede principale della sintesi di catecolamine, come l'adrenalina e la noradrenalina. Queste cellule esprimono il gene pre-proadrenomedullina, che subisce una modificazione post-traduzionale attraverso una serie di enzimi proteolitici per generare la forma attiva di adrenomedullina⁴³. Tuttavia, quest'ultima non è esclusivamente prodotta nella midollare del surrene: infatti è ampiamente distribuita in altri tessuti, tra cui polmoni, cuore, reni, sistema nervoso centrale e apparato gastrointestinale. In ciascuno di questi tessuti, l'adrenomedullina svolge funzioni specifiche, riflettendo la sua ampia gamma di attività biologiche. La sua sintesi avviene principalmente in risposta a stimoli fisiologici e patologici, tra cui stress, ischemia, infiammazione e ipossia. A livello fisiologico, l'adrenomedullina svolge un ruolo di rilievo nel mantenimento dell'omeostasi cardiovascolare attraverso la regolazione della pressione arteriosa e del flusso ematico, la riduzione della resistenza vascolare periferica e la protezione dei tessuti contro lo stress ossidativo e l'infiammazione. Inoltre, l'ADM agisce come un potente vasodilatatore, promuovendo la vasodilatazione arteriolare e venosa,

riducendo così la pressione sanguigna e migliorando il flusso ematico locale nei tessuti periferici e nei distretti vascolari (Figura 17).

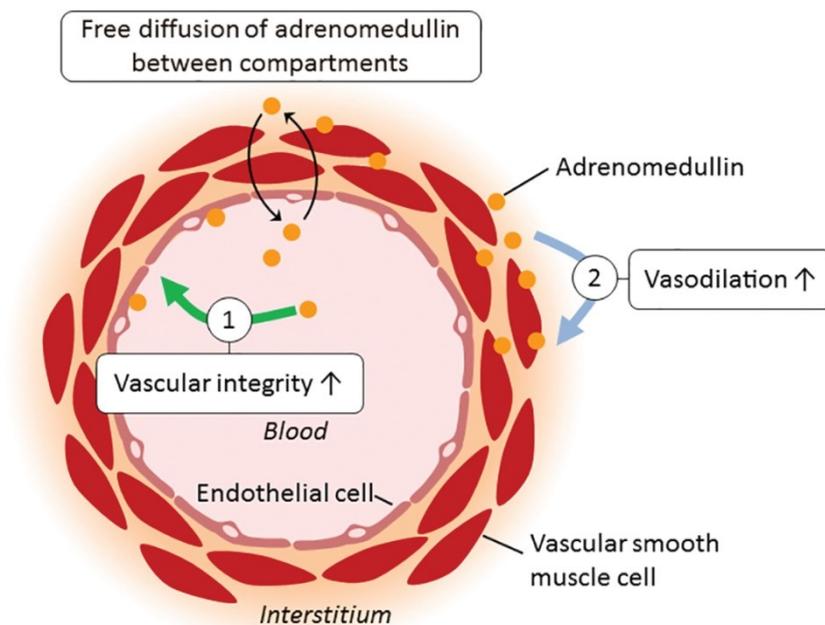


Figura 17: Ruolo dell'ADM nel lume vasale

Tuttavia, l'ADM svolge anche un ruolo significativo in diverse condizioni patologiche, tra cui lo scompenso cardiaco, dove i livelli di ADM sono spesso aumentati e correlati alla gravità della malattia e al peggioramento della prognosi. Inoltre, l'ADM è stato implicato in una serie di altre condizioni cardiovascolari, tra cui ipertensione, arteriopatia periferica, sindrome coronarica acuta e ipertrofia cardiaca. All'interno del quadro clinico dello scompenso cardiaco, l'ADM agisce come un potente vasodilatatore favorendo l'escrezione di sodio, riducendo il pre e il postcarico cardiaco e alleviando il sovraccarico idrostatico nei tessuti⁴³. Tuttavia, nonostante i suoi effetti benefici sulla funzione cardiaca e la perfusione tissutale, l'aumento dei livelli di ADM può riflettere il grado di danno miocardico e di stress fisiologico associato allo scompenso cardiaco, rendendo l'adrenomedullina un biomarcatore potenziale per la prognosi e il monitoraggio della malattia⁴³. È stato osservato un incremento dei livelli di ADM negli individui affetti da insufficienza cardiaca ed un'associazione tra questi e la presenza di tale condizione patologica. È stata inoltre evidenziata una correlazione significativa tra concentrazioni elevate di ADM e esiti clinici avversi⁴³. Sebbene l'analisi di una porzione stabile del precursore di ADM, nota come pro-adrenomedullina (MR-proADM), abbia facilitato tali valutazioni, questa metodologia presenta limitazioni nel distinguere tra forme biologicamente

attive e non funzionali del peptide. Un nuovo test immunologico, focalizzato sulla misurazione di ADM biologicamente attivo, è stato sviluppato come alternativa, dimostrando maggiore specificità⁴³. In pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca acuta, concentrazioni elevate di bio-ADM si sono rivelate predittive di eventi cardiovascolari e associate a una prognosi sfavorevole, inclusa una riospedalizzazione. Tale associazione è stata confermata da ricerche che hanno evidenziato il valore prognostico di misurazioni seriali di bio-ADM nel monitoraggio della congestione tissutale e nella valutazione della prognosi post-ricovero. Di conseguenza, l'impiego di bio-ADM come biomarcatore potrebbe agevolare strategie terapeutiche più mirate e favorire decisioni di dimissione più informate. Allo stesso tempo, l'utilizzo clinico dell'ADM come biomarcatore nello scompenso cardiaco presenta alcune limitazioni, tra cui la mancanza di standardizzazione e la variazione dei livelli di adrenomedullina in risposta a diversi fattori fisiologici e patologici. Inoltre, l'elevazione dei livelli di adrenomedullina può essere osservata anche in altre condizioni patologiche, come insufficienza renale e ipertensione, riducendone la specificità per lo scompenso cardiaco⁴³.

Ceruloplasmina

La ceruloplasmina è una glicoproteina di origine epatica che gioca un ruolo essenziale nel metabolismo del rame e nell'omeostasi del ferro. Si tratta di una proteina multifunzionale coinvolta in una vasta gamma di processi biologici, che spaziano dalla detossificazione dei metalli pesanti alla regolazione dell'ossidazione del ferro, e dall'attivazione dell'enzima lisilossidasi fino alla modulazione della risposta infiammatoria⁴⁴. La formazione della ceruloplasmina è regolata da una serie di fattori, tra cui l'espressione genica, la biosintesi proteica e le modificazioni post-traduzionali. La sua sintesi avviene principalmente nel fegato, dove viene sintetizzata e rilasciata nel circolo ematico. Inizialmente, il rame viene assorbito dal tratto intestinale e viene quindi trasportato al fegato, dove viene immagazzinato e metabolizzato. All'interno delle cellule epatiche, il rame viene legato a proteine di trasporto specifiche come l'apoceruloplasmina, una forma non funzionale della ceruloplasmina⁴⁴. Successivamente, l'apoceruloplasmina viene modificata mediante il legame con 6 atomi di rame, trasformandola nella forma attiva e funzionale della ceruloplasmina. Questa reazione è mediata da enzimi specifici, come la ferrossidasi, che catalizza l'incorporazione del rame nella struttura della ceruloplasmina. Una volta carica di rame, la ceruloplasmina viene rilasciata nel circolo ematico, dove svolge una serie di funzioni vitali. Tra queste, il suo ruolo principale è quello di trasportare il rame dai tessuti periferici al fegato e ad altri organi target, dove è

coinvolto in una vasta gamma di processi metabolici essenziali⁴⁴. La formazione e l'attività della ceruloplasmina sono strettamente regolate da diversi fattori, compresi gli ormoni, come l'ormone corticosteroide e il rame stesso. Pertanto, qualsiasi alterazione nel bilancio del rame o nei meccanismi di regolazione della ceruloplasmina può influenzare significativamente la sua produzione e funzione, portando a condizioni patologiche come l'accumulo di rame nei tessuti o la sua carenza sistemica. Una delle funzioni principali della ceruloplasmina è quindi quella di agire come un cuproenzima, facilitando il trasporto e la distribuzione del rame attraverso i tessuti e partecipando attivamente alla detossificazione del rame libero. Inoltre, la ceruloplasmina è coinvolta nell'ossidazione del ferro ferroso (Fe^{2+}) a ferro ferrico (Fe^{3+}), un passaggio essenziale per il trasporto del ferro dai tessuti periferici al midollo osseo, dove viene utilizzato per la sintesi dell'emoglobina⁴⁴. Oltre alla sua funzione di trasporto dei metalli, la ceruloplasmina agisce anche catalizzando la formazione di legami crociati tra le catene di collagene e conferendo resistenza e stabilità ai tessuti connettivi. Questa attività è essenziale per la formazione e il mantenimento di strutture tissutali integre e funzionali in tutto l'organismo⁴⁴. In ultimo, la ceruloplasmina svolge un ruolo cruciale nella regolazione della risposta infiammatoria. Essa può influenzare l'attività dei neutrofili e dei macrofagi, modulando la produzione di citochine pro-infiammatorie e l'attività fagocitaria delle cellule immunitarie. Questa capacità di modulare la risposta infiammatoria è importante per mantenere l'equilibrio tra l'immunità innata e l'infiammazione cronica. In condizioni patologiche, alterazioni dei livelli o della funzione della ceruloplasmina possono essere indicative di disfunzioni metaboliche, malattie epatiche, malattie genetiche del metabolismo del rame, come la malattia di Wilson, o disturbi dell'omeostasi del ferro⁴⁴. Contestualizzata nella patologia cardiaca, la ceruloplasmina evidenzia un'associazione significativa tra livelli elevati di marker e gravi disfunzioni cardiache⁴⁴. Inoltre, la ceruloplasmina si è dimostrata un indicatore indipendente di ridotta tolleranza all'esercizio, rimanendo predittiva anche dopo correzioni per fattori di confondimento come sesso, età e BMI⁴⁴. Dal punto di vista biochimico, livelli elevati di ceruloplasmina sono stati associati a una serie di indicatori di disfunzione epatica e infiammatoria, nonché a marcatori di stress ossidativo. E' stata poi evidenziata una correlazione positiva tra ceruloplasmina e prodotti di perossidazione lipidica, indicando un possibile coinvolgimento della ceruloplasmina nei processi ossidativi nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca⁴⁴. In conclusione, l'implicazione della ceruloplasmina quale potenziale biomarcatore per valutare la gravità e la prognosi nell'insufficienza cardiaca suggerisce un suo coinvolgimento nella risposta infiammatoria e ossidativa rilevante alla fisiopatologia della

malattia. Pertanto, la misurazione accurata dei livelli di ceruloplasmina e l'analisi della sua attività enzimatica potrebbero costituire strumenti utili per la diagnosi e il monitoraggio della patologia, sebbene siano indispensabili ulteriori approfondimenti in questa direzione.

Troponine

I cardiomiociti, danneggiati in maniera reversibile o irreversibile, rilasciano proteine intracellulari: tale fenomeno costituisce il presupposto fondamentale per la valutazione quantitativa del danno cardiaco attraverso il dosaggio delle troponine circolanti⁴⁵. Le troponine cardiache, rappresentate dalle isoforme TnT e TnI, emergono come biomarcatori di estrema rilevanza nell'ambito del danno cardiaco, indipendentemente dalla sua eziologia. Le troponine cardiache vengono infatti rilasciate a seguito di danno cardiaco, sia esso di origine ischemico necrotico, come nel caso di infarto del miocardio, sia di altra origine, come in caso di miocarditi, cardiomiopatie, insufficienza cardiaca o traumi⁴⁵. Dopo essere state rilasciate nel circolo sanguigno, le troponine cardiache risultano misurabili per un intervallo temporale compreso tra 4 e 10 giorni, successivamente vengono metabolizzate nel sistema reticolo-endoteliale e vengono eliminate attraverso l'escrezione renale⁴⁵. Le troponine cardiache sono proteine presenti nel muscolo cardiaco, che svolgono un ruolo fondamentale nella contrazione del cuore. Sono suddivise in tre tipi: T, I e C, e sono utilizzate come marcatori di danno cardiaco (Figura 18)⁴⁵. Le troponine sono dunque essenziali per il controllo e la regolazione della contrazione del muscolo cardiaco. Il complesso troponinico, costituito dalle proteine troponina I, inibitrice, troponina C, che lega il calcio e troponina T che lega la tropomiosina, svolge un ruolo cruciale in questo processo. Esistono diverse isoforme di ciascun sottotipo di troponina, presenti sia nel muscolo cardiaco e sia in quello scheletrico. Sebbene la maggior parte delle isoforme di troponina cardiaca sia coinvolta nell'apparato contrattile, una frazione di troponina I (cTnI) e troponina T (cTnT) si trova libera nel citosol⁴⁶. L'aumento dei livelli di troponine cardiache è prevalentemente indicativa della progressiva necrosi dei cardiomiociti, sebbene sia stata documentata anche la liberazione cronica di vescicole citoplasmatiche contenenti materiale cellulare. I meccanismi sottostanti a questo fenomeno possono includere un disequilibrio tra richiesta e apporto di ossigeno, soprattutto a livello subendocardico, e un danno miocardico diretto derivante dall'attivazione neuroormonale, dall'infiammazione e dallo stress ossidativo. Le troponine T e I sono le più comunemente utilizzate nei test di laboratorio come marker di danno cardiaco⁴⁶. Le troponine, essendo specifiche per il tessuto muscolare cardiaco, si configurano come biomarcatori di grande utilità poiché la loro rilevazione nel siero sanguigno

denota un danno cardiaco diretto, senza indicare altri organi. In aggiunta, la persistenza di livelli elevati di troponine nel sangue per un periodo prolungato dopo l'evento ischemico cardiaco necessario per la diagnosi tardiva di infarti, ne accresce ulteriormente la rilevanza clinica e diagnostica. La presenza di valori aumentati di troponine denota un danno miocardico, sebbene tali valori non forniscano informazioni dettagliate riguardo alla natura o alla severità del danno cardiaco. Pertanto, l'interpretazione dei risultati ottenuti mediante i test di troponine avviene sempre in combinazione con altri parametri clinici, esami diagnostici e manifestazioni sintomatologiche del paziente⁴⁵ (Figura 18).

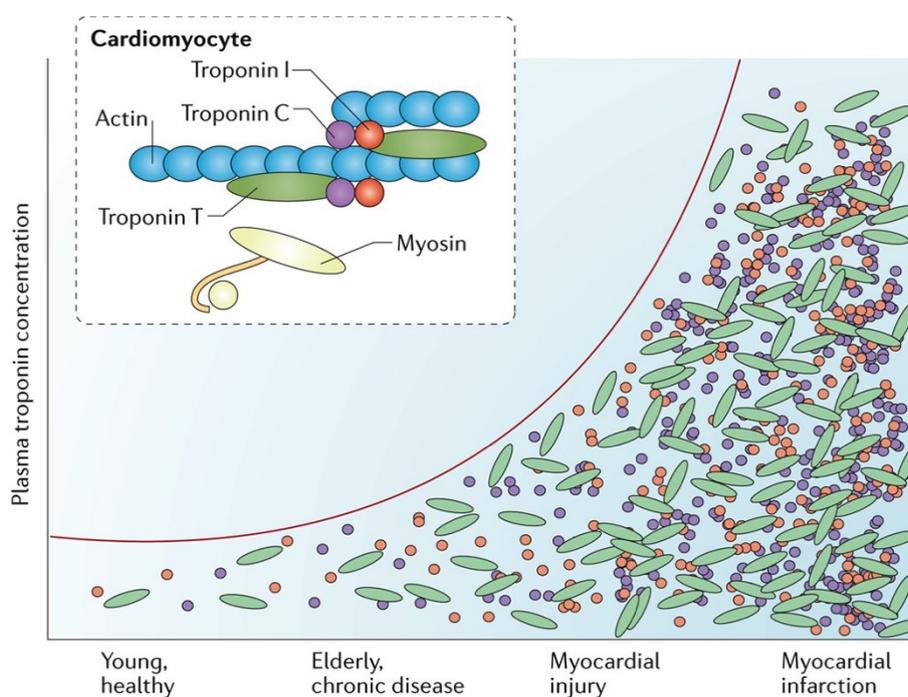


Figura 18. Struttura e innalzamento delle Troponine per patologia

Oltre alla diagnosi di infarto tuttavia, le troponine cardiache vengono utilizzate anche per monitorare i pazienti con insufficienza cardiaca. In questi casi, un aumento dei livelli di troponine può indicare un peggioramento della condizione e la necessità di un trattamento più intensivo o suggerire una variazione della terapia attuale. Esistono diverse teorie riguardanti la rilevanza di cTn nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. La teoria più diffusa è correlata all'ischemia subendocardica persistente, che potrebbe essere o meno correlata ad una malattia coronarica ostruttiva. Nell'insufficienza cardiaca acuta scompensata, la ridotta gittata cardiaca e l'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare possono peggiorare il gradiente di

perfusione coronarica. Questi meccanismi portano all'ischemia cardiaca e al rilascio di cTn⁴⁶. Nell'IC cronica, l'up-regolazione continua del sistema renina-angiotensina-aldosterone può portare a lesioni cellulari e morte persistenti. La cTn rilevabile è stata costantemente riscontrata nei pazienti con insufficienza cardiaca ischemica e non ischemica. Nei pazienti con insufficienza cardiaca non ischemica, vi è un'associazione tra cTn e un pattern mitralico restrittivo così come un rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro⁴⁶. Quando la cTn è elevata in un nuovo caso di insufficienza cardiaca acuta, diventa plausibile considerare se l'ischemia sia stata il fattore scatenante dell'episodio stesso o se il rilascio di cTn sia un seguito dello stato scompensato⁴⁶. Altre teorie riguardo al meccanismo di rilascio di cTn nell'insufficienza cardiaca includono il danno cardiaco cellulare da citochine infiammatorie o stress ossidativo⁴⁵. Con il miglioramento della sensibilità degli esami per la cTn, molte condizioni acute, tra cui setticemia, aritmie, ipertensione, cardiotossicità da chemioterapia e insufficienza renale, sono associate a cTn elevata⁴⁵. Le troponine cardiache non sono solo utili a scopo diagnostico, ma anche per prevenire possibili complicanze. Infatti, grazie alla loro sensibilità e specificità, possono essere utilizzate per individuare pazienti ad alto rischio di eventi cardiaci futuri e per adottare misure preventive⁴⁵. La maggior parte degli studi sulla troponina cardiaca nell'insufficienza cardiaca si concentra su come la sua presenza influenzi la prognosi durante le fasi acute di scompenso. I pazienti con cTn positiva hanno maggiori probabilità di avere esiti negativi, come una maggiore mortalità durante il ricovero in ospedale⁴⁵. Anche se la cTn può predire eventi negativi a breve termine durante l'ospedalizzazione, non sembra essere utile nel prevedere ciò che succederà dopo che il paziente è stato dimesso dall'ospedale. Inoltre, l'uso di test di troponina più sensibili ha evidenziato che anche leggeri aumenti della cTn possono essere associate ad un maggiore rischio di eventi avversi durante l'ospedalizzazione e dopo la dimissione⁴⁶. Per quanto concerne l'insufficienza cardiaca cronica, è stato valutato il significato prognostico della troponina cardiaca, evidenziando una correlazione tra la presenza di cTn e lo stadio della malattia, nonché con una maggiore mortalità a lungo termine⁴⁶. Inoltre, si è riscontrato che la cTn ad alta sensibilità era presente in una percentuale significativa di pazienti e la sua elevazione era associata ad un aumento della mortalità a lungo termine e delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca. Ulteriori analisi hanno confermato che l'aumento della cTn, soprattutto della sua forma più sensibile, era correlato ad un rischio significativamente maggiore di eventi avversi, tra cui mortalità e peggioramento della salute, nel contesto dell'insufficienza cardiaca cronica. In sintesi, i risultati di tali indagini supportano fortemente l'associazione tra la presenza di cTn e

una prognosi sfavorevole nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica⁴⁵. Tuttavia, nonostante la loro indiscutibile rilevanza clinica, l'utilizzo di troponine come biomarker, è associato a una serie di limitazioni che non possono essere trascurate. In primo luogo, livelli elevati di tali biomarcatori possono essere riscontrati in qualunque danno cardiaco, non solo in pazienti affetti da scompenso cardiaco ma anche in pazienti con infarto miocardico, miocardite e insufficienza renale. Tale sovrapposizione di condizioni patologiche potrebbe condurre a interpretazioni errate dei risultati dei test, potenzialmente portando a diagnosi erronee o ad una sovrastima della gravità della condizione clinica del paziente⁴⁶. Inoltre, l'utilizzo delle troponine cardiache come marcatori di scompenso cardiaco si fonda sulla loro elevata specificità per il tessuto cardiaco, sebbene rilevabili anche in altri tessuti, come il muscolo scheletrico. Tale riscontro solleva la possibilità, seppur meno probabile, di risultati falsamente positivi e di una conseguente riduzione della specificità nella diagnosi di scompenso cardiaco.

Un ulteriore svantaggio delle troponine cardiache è correlato alla loro cinetica, ossia alla velocità con cui aumentano e diminuiscono i loro livelli sierici. Tale cinetica può variare a seconda della gravità della lesione miocardica e può essere influenzata da una serie di fattori esterni, quali l'età del paziente, l'assunzione di farmaci e lo stato emodinamico. Questa eterogeneità nella cinetica delle troponine cardiache può compromettere la precisione nella valutazione dei risultati e la loro corretta interpretazione clinica, generando una possibile incertezza nella gestione terapeutica del paziente⁴⁷. L'identificazione dei pazienti ad alto rischio mediante l'utilizzo di troponine cardiache in combinazione con altri fattori di rischio contribuisce a determinare una stadiazione della patologia cardiaca e ad individuare quali pazienti sono più suscettibili a sviluppare complicanze cardiache in futuro.

Endotelina-1

L'endotelina-1 (ET-1) è una citochina vasoattiva e si distingue per la sua vasta gamma di implicazioni fisiologiche e patologiche nell'organismo. L'endotelina-1 viene prevalentemente sintetizzata dalle cellule endoteliali che rivestono l'interno dei vasi sanguigni, tuttavia questa molecola può anche essere prodotta da altri tessuti, inclusi quello epiteliale, muscolare liscio e neoplastico, evidenziando la sua ubiquità nel regolare molteplici processi biologici⁴⁸. L'endotelina-1 rappresenta un peptide della regolazione della funzione renale e, in generale, del tono vascolare, esercitando un impatto sulla produzione di urina e sull'omeostasi idrica. È altresì noto per la sua potente attività vasocostrittiva, agendo sia sulla circolazione polmonare sia su quella periferica. Pertanto, il sistema endotelina gioca un ruolo significativo

nell'equilibrio acqua/sodio e nella regolazione dell'acqua extracellulare, contribuendo alla comparsa di congestione che caratterizza tutte le fasi dell'insufficienza cardiaca (Figura X)⁴⁸. La regolazione della sintesi dell'endotelina-1 (ET-1) è soggetta a una complessa interazione di stimoli endogeni ed esogeni, tra cui citochine, fattori di crescita, e stress meccanico. Una volta secreta, l'endotelina-1 esplica principalmente il ruolo di vasoconstrictore con una notevole potenza, promuovendo la contrazione della muscolatura liscia delle pareti vascolari e conseguentemente riducendo il calibro dei vasi, fenomeno che incide sull'aumento della resistenza vascolare e, di riflesso, sulla pressione sanguigna (Figura 19)⁴⁸. Non limitandosi alla sua azione vasoconstrictoria, l'ET-1 manifesta effetti multifattoriali, inclusi aspetti proinfiammatori, promigratori e mitogeni su un'ampia gamma di tipi cellulari. Tale diversificazione funzionale si traduce in una modulazione della permeabilità vascolare, della cascata di coagulazione ematica e della contrattilità cardiaca, evidenziando la sua centralità nel mantenimento dell'omeostasi vascolare e sistemica⁴⁸.

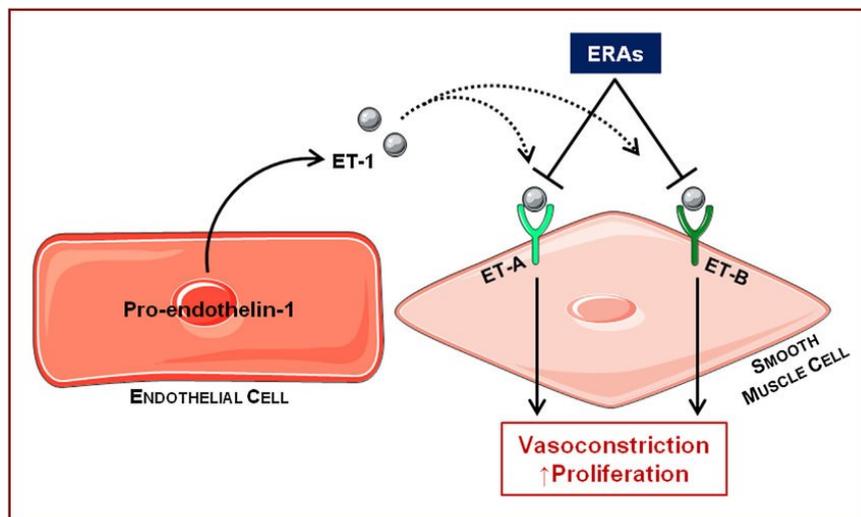


Figura 19: Meccanismo d'azione dell'Endotelina-1.

L'ET-1 esplica la sua azione attraverso l'interazione con due principali recettori, ET-A e ET-B, appartenenti alla famiglia dei recettori accoppiati a proteine G, che agiscono come snodi di segnalazione intracellulare (Figura 19). L'attivazione di tali recettori avvia una complessa cascata di eventi intracellulari, tra cui l'attivazione di enzimi quali la fosfolipasi C, la proteina chinasi C e la fosfatidilinositolo-3 chinasi, che, a loro volta, orchestrano una varietà di risposte cellulari, tra cui la contrazione muscolare, la secrezione di citochine e la proliferazione cellulare⁴⁸. Nel contesto del sistema cardiovascolare, l'endotelina-1 assume un ruolo

fondamentale nella modulazione del tono vascolare e del mantenimento della pressione ematica. In condizioni fisiologiche, questa molecola regola il flusso sanguigno locale e la perfusione tissutale, adattandola alle esigenze metaboliche dei vari distretti corporei. Tuttavia, durante stati patologici quali ipertensione, aterosclerosi e insufficienza cardiaca, alterazioni nei livelli di ET-1 possono contribuire alla disfunzione vascolare e al progredire della patologia⁴⁸. Oltre ai suoi effetti nel sistema cardiovascolare, l'ET-1 è coinvolta in una vasta gamma di patologie, tra cui l'ipertensione polmonare, la sclerodermia, l'asma e la crescita tumorale, a causa della sua influenza sulla crescita e sulla migrazione cellulare. Pertanto, l'inibizione dell'attività dell'endotelina-1 o dei suoi recettori emerge come una strategia terapeutica potenziale in diverse condizioni patologiche. Nel contesto dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, è stata osservata un'associazione significativa tra la concentrazione plasmatica di endotelina-1 e la gravità della malattia, nonché con gli esiti avversi correlati alla stessa. Tale relazione implica un potenziale ruolo prognostico dell'endotelina-1 nella valutazione e nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco⁴⁸. L'endotelina-1, agendo come potente vasocostrittore, contribuisce alla compromissione della funzione ventricolare sinistra attraverso la riduzione del flusso sanguigno coronarico e l'aumento delle resistenze vascolari periferiche, fenomeni che possono aggravare ulteriormente la disfunzione cardiaca. Pertanto, l'inibizione dei recettori dell'ET-1 emerge come un approccio terapeutico plausibile per mitigare gli effetti dannosi della vasocostrizione nella patogenesi dello scompenso cardiaco. Diversi studi clinici hanno dimostrato che i farmaci inibitori dei recettori dell'ET-1, attraverso il blocco selettivo di tali recettori e la conseguente riduzione della risposta vasocostrittoria mediata dall'ET-1, possono migliorare la funzionalità del ventricolo sinistro nei pazienti affetti da scompenso cardiaco⁴⁸. Tuttavia non sono stati ancora dimostrati benefici clinici a lungo termine con l'uso di tali farmaci in questa popolazione. Pertanto, mentre l'inibizione dei recettori dell'endotelina-1 può rappresentare una strategia terapeutica adatta per affrontare i meccanismi patofisiologici sottostanti allo scompenso cardiaco, è però necessario chiarire il suo impatto sui risultati clinici a lungo termine⁴⁸.

Galectina 3

La galectina-3, appartenente alla famiglia delle lectine β -galattoside, si distingue per la sua ubiquità e il suo coinvolgimento in una vasta gamma di processi biologici, tra cui l'adesione cellulare, la proliferazione cellulare, l'apoptosi e la risposta infiammatoria⁴⁹. La galectina-3,

una lectina di origine macrofagica coinvolta nei processi di rimodellamento tissutale e fibrosi, è notevolmente sovraespressa nell'ambito dello scompenso cardiaco. La galectina-3 infatti è in grado di indurre la trasformazione dei fibroblasti inattivi in miofibroblasti attivi, rappresentando un evento distintivo nel processo di fibrosi tissutale⁴⁹. Tuttavia, la sua utilità nella diagnosi di insufficienza cardiaca acuta è limitata, mostrando invece una significativa capacità predittiva per la riospedalizzazione in un periodo compreso tra 1 e 4 mesi⁵⁰. Questa proteina è stata individuata in vari tessuti e organi, compreso il cuore, dove svolge un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi e nella risposta a condizioni patologiche. La genesi della galectina-3 risale ad una complessa regolazione genetica e a meccanismi post-traduzionali che determinano la sua attività biologica. La galectina-3 è codificata da un'ampia famiglia di geni lectin, galactose binding, soluble (LGALS), e la sua sintesi è soggetta ad una serie di segnali intracellulari e molecolari. Dopo la sua traduzione, la galectina-3 può subire modificazioni post-traduzionali, come la glicosilazione e l'oligomerizzazione, che ne influenzano struttura e funzione (Figura 20)⁵⁰.

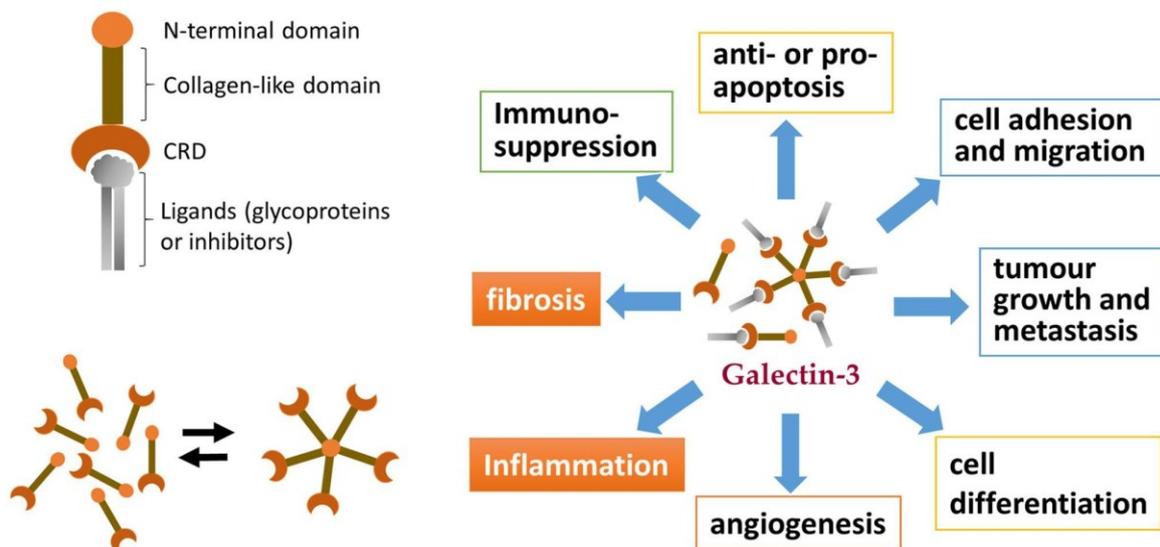


Figura 20: Ruoli noti in cui è coinvolta la Galectina-3

Dal punto di vista fisiopatologico, la galectina-3 è stata associata ad una serie di patologie, comprese le malattie cardiovascolari. Nel contesto delle patologie cardiache, la galectina-3 è stata implicata nella fibrosi cardiaca, nell'infiammazione, nella disfunzione endoteliale e nell'insufficienza cardiaca⁴⁹. La sua espressione aumentata è stata osservata in pazienti con scompenso cardiaco, dove è stato notato un ruolo nella progressione della malattia e nell'aggravamento della disfunzione ventricolare: l'elevata espressione di galectina-3 nel

tessuto cardiaco è associata ad una maggiore deposizione di collagene ed altri componenti della matrice extracellulare, contribuendo così alla fibrosi miocardica⁴⁹. Questo processo di fibrosi compromette la compliance del miocardio, riducendo la sua capacità contrattile e contribuendo alla disfunzione ventricolare, una caratteristica fondamentale dello scompenso cardiaco (Figura 20)⁵⁰. Inoltre, la galectina-3 è coinvolta nella regolazione dell'attività infiammatoria, contribuendo alla produzione di citochine pro-infiammatorie e alla chemiotassi dei leucociti, fenomeni che possono aggravare il danno miocardico e la disfunzione cardiaca, contribuendo così alla disfunzione ventricolare e alla progressione dello scompenso cardiaco⁴⁹. Un altro aspetto interessante relativo alla galectina-3 è il suo coinvolgimento nella disfunzione endoteliale, un fenomeno patologico che si manifesta con un'alterata funzione delle cellule endoteliali che rivestono l'interno dei vasi sanguigni. Queste cellule svolgono un ruolo cruciale nella regolazione del tono vascolare, nell'omeostasi ematica e nella risposta infiammatoria. Quando le cellule endoteliali non funzionano correttamente, si verifica un aumento della resistenza vascolare periferica, che contribuisce alla comparsa di ipertensione arteriosa e al peggioramento della funzione ventricolare sinistra. Livelli elevati di galectina-3 sono correlati ad una maggiore disfunzione endoteliale. Uno dei meccanismi attraverso cui la galectina-3 influisce sulla disfunzione endoteliale è la sua capacità di promuovere la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) nelle cellule endoteliali. Le ROS sono molecole altamente reattive che possono danneggiare le cellule endoteliali e comprometterne così la funzione⁵⁰. Inoltre, la galectina-3 può influenzare direttamente la regolazione della funzione endoteliale attraverso interazioni con recettori specifici presenti sulla superficie delle cellule endoteliali. Queste interazioni possono modulare segnali intracellulari che regolano il rilascio di molecole vasoattive e la permeabilità vascolare, contribuendo così alla disfunzione endoteliale. Livelli elevati di galectina-3 sono stati associati ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari avversi e ad una prognosi sfavorevole nei pazienti con scompenso cardiaco noto. Pertanto, la misurazione dei livelli sierici di galectina-3 può fornire informazioni utili sulla gravità della malattia e sul rischio di complicanze nei pazienti affetti da scompenso cardiaco⁴⁹. Il trial GALA⁵¹ (Galectin-3 in Acute heart failure) ha evidenziato che la galectina-3 costituisce un valido indicatore prognostico per la mortalità a 30 giorni, mentre tale predittività non si estende a 1 anno. Al contrario, analisi recenti di trial come RELAX-AHF⁵² ha posto in dubbio la capacità della galectina-3 di predire la mortalità a 6 mesi. Per quanto concerne l'insufficienza cardiaca cronica, pur presentando un certo valore prognostico sia nella frazione di eiezione ridotta (HFrEF) e sia in quella preservata (HFpEF), la galectina-3 si è dimostrata inferiore ad

altri biomarcatori come NT-proBNP o sST2, evidenziando, inoltre, una notevole dipendenza dalla funzione renale⁵⁰. Nonostante ciò, le linee guida ACC/AHA raccomandano l'analisi della galectina-3 per la stratificazione prognostica dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico.

Recettore per l'Interleuchina 33 ST2

La scoperta dell'Interleuchina-33 è relativamente recente, è stata infatti identificata per la prima volta come un membro della famiglia delle interleuchine-1 (IL-1) negli anni '90, ma è stata ufficialmente nominata e caratterizzata come IL-33 solo nel 2005⁵³. L'IL-33 è stata individuata inizialmente come una molecola correlata all'IL-1, basandosi sulla sua struttura primaria e sulla condivisione di sequenze di aminoacidi con altre interleuchine. L'interleuchina-33 (IL-33) è dunque una citochina appartenente alla famiglia delle interleuchine, che sono proteine coinvolte nella regolazione delle risposte immunitarie e infiammatorie nell'organismo. La IL-33 è coinvolta in una serie di processi biologici, tra cui l'infiammazione, l'immunità innata e adattativa, e la risposta tissutale al danno. Viene liberata da cellule tissutali in seguito a situazioni di stress, danno o necrosi, assumendo la funzione di segnale per innescare e modulare le reazioni del sistema immunitario⁵³. I recettori predominanti attraverso cui IL-33 esplica i suoi molteplici effetti sono il recettore ST2 e l'Interleukin-1 receptor accessory protein (IL-1RAP), ma è soprattutto il primo ad essere riconosciuto come il mediatore primario di gran parte delle azioni biologiche della IL-33. Tra le principali cellule bersaglio dell'IL-33 figurano le cellule T helper di tipo 2 (Th2), i mastociti, gli eosinofili e i basofili. L'interazione tra IL-33 e i suoi recettori innescano una cascata di eventi che culmina nella produzione di altre citochine, esercitando così un'influenza significativa sull'attivazione, la differenziazione e la funzione di tali cellule, con conseguente modulazione delle risposte immunitarie e infiammatorie. L'IL-33 riveste una vasta gamma di contesti fisiologici e patologici, abbracciando processi infiammatori, patologie allergiche e risposte immunitarie agli agenti patogeni. Il recettore ST2 è anche noto anche come Interleukin 1 Receptor-Like 1o IL1RL1, tuttavia nel contesto dello scompenso cardiaco, ciò che viene misurato nel sangue è una forma solubile del recettore, chiamata sST2 (soluble ST2)⁵³. L'asse IL-33/ST2L, sebbene principalmente coinvolto nei processi di segnalazione del sistema immunitario, riveste anche un ruolo significativo a livello cardiaco, manifestando effetti anti-apoptotici, anti-fibrotici ed anti-ipertrofici⁵³. Il sST2 agisce come un recettore circolante simulato per l'IL-33, manifestando effetti contrastanti rispetto all'interazione con ST2L. La produzione di sST2 avviene principalmente al di fuori del cuore in risposta a sovraccarico emodinamico, infiammazione e stimoli pro-fibrotici, condizioni

comuni nell'ambito dello scompenso cardiaco. Quando il tessuto cardiaco è danneggiato, ad esempio a causa di un processo infiammatorio cronico, le cellule cardiache rilasciano sST2 nell'ambiente circostante. Questo può avvenire attraverso vari meccanismi, come il rilascio passivo durante la morte cellulare o attivamente attraverso il processo di secrezione. Una volta rilasciato nel sangue, il livello di sST2 può essere misurato attraverso un semplice esame ematico. Le concentrazioni di sST2 risultano generalmente più elevate nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, tuttavia, la limitata specificità di questo biomarcatore ne preclude l'utilizzo per la diagnosi di tale patologia⁵³. In effetti, a differenza dei biomarcatori cardiaci tradizionali i livelli di sST2 possono risultare elevati sia nei pazienti affetti da scompenso cardiaco che in individui sani o in pazienti affetti da condizioni infiammatorie, quali polmonite e broncopneumopatie. Pertanto, l'analisi del sST2 non si rivela utile per discriminare tra le diverse cause della dispnea, in particolare tra quelle di origine cardiaca ed extracardiaca. Essendo un marcatore non cardiospecifico, il sST2 non può quindi essere impiegato per la diagnosi dell'insufficienza cardiaca acuta. Tuttavia, la sua misurazione risulta preziosa per la valutazione prognostica. I livelli aumentati di sST2 nel siero sono stati associati ad una maggiore gravità del danno cardiaco e ad un rischio aumentato di eventi avversi nello scompenso cardiaco, compresi eventi come ospedalizzazione ripetuta, peggioramento della funzione cardiaca e mortalità⁵³. Pertanto, la determinazione del livello di ST2 nel siero fornisce una metrica prognostica, permettendo una stratificazione del rischio e una possibile gestione clinica più mirata dei pazienti affetti da questa condizione. Un'analisi meta-analitica condotta su un campione di pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto, comprendente 4835 individui, ha rivelato che i livelli di sST2 al momento del ricovero e alla dimissione risultavano essere indicatori predittivi significativi di mortalità per tutte le cause e mortalità cardiovascolare. In particolare, i valori di sST2 alla dimissione prevedevano anche la probabilità di una successiva ospedalizzazione per scompenso cardiaco⁵⁴. È da notare che la ripetizione delle misurazioni di sST2 è risultata di particolare importanza e la variazione percentuale di sST2 durante il periodo di ricovero si è dimostrata essere un indicatore predittivo indipendente di mortalità a 3 mesi, indipendentemente dai livelli di BNP o NT-proBNP⁵⁴. La sua elevazione tuttavia può essere riscontrata anche in altre condizioni patologiche, come l'insufficienza renale cronica, l'infarto miocardico acuto, l'asma e le malattie polmonari croniche. Questa mancanza di specificità limita la capacità di sST2 di discriminare in modo definitivo tra diverse cause di danno tissutale e di fornire indicazioni diagnostiche precise. Un altro aspetto da considerare è che i livelli di sST2 possono fluttuare nel tempo in risposta a cambiamenti nella condizione clinica del

paziente o all'efficacia delle terapie. Questa dinamica può influenzare l'utilità di ST2 come biomarcatore per il monitoraggio a lungo termine del paziente e richiedere valutazioni ripetute nel corso del tempo⁵⁴. Un ulteriore studio (TRIUMPH), che ha coinvolto 496 pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto, sottoposti a 7 prelievi ripetuti nel corso di 1 anno di follow-up, ha evidenziato che i livelli basali di sST2 erano predittivi di mortalità per tutte le cause o ospedalizzazione per scompenso cardiaco. In particolare, la misurazione ripetuta di sST2 è emersa come un indicatore prognostico ancora più robusto, indipendentemente dai valori di NT-proBNP (Figura 21)^{55, 56}. L'importanza di sST2 nella stratificazione prognostica è stata confermata da numerosi studi e da una metanalisi in cui si è osservato che il valore prognostico di sST2 nello scompenso cardiaco cronico è indipendente da NT-proBNP e dai valori di Troponine, e risulta meno influenzato dall'età rispetto a questi ultimi. La capacità predittiva di sST2 è simile sia nell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) che in quella con frazione di eiezione preservata (HFpEF), e superiore a quella della galectina-3 nel contesto dello scompenso cardiaco cronico (Figura 21)⁵⁴. Inoltre, sST2 si è dimostrato essere un predittore indipendente di rimodellamento inverso, ossia il processo attraverso il quale il cuore, precedentemente affetto da una condizione patologica subisce un cambiamento strutturale positivo che porta al ripristino della sua forma e funzione più vicina alla normalità. Questo fenomeno implica una riduzione delle dimensioni delle cavità cardiache, una migliorata contrattilità e una diminuzione del tessuto cicatriziale o fibrotico (Figura 21).

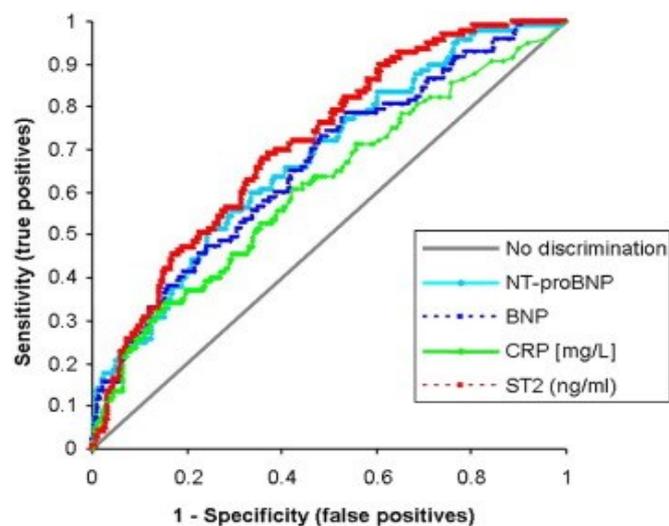


Figura 21: Relazione tra Specificità e sensibilità tra vari Biomarker

Le ultime linee guida ACC/AHA¹⁶ raccomandano il dosaggio di sST2 per la valutazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco cronico, mentre le linee guida ESC⁵ non forniscono una raccomandazione definitiva, poiché riconoscono che non vi è ancora sufficiente evidenza a supporto dell'utilizzo clinico di sST2. Tuttavia, è importante notare che la maggior parte degli studi significativi sul ruolo di sST2 nell'insufficienza cardiaca acuta e cronica sono stati pubblicati dopo la pubblicazione delle linee guida sopra menzionate. Nonostante ciò, non esiste ancora un consenso unanime riguardo al valore di cut-off ottimale per la prognosi di sST2 nello scompenso cardiaco cronico.

Procollagene di Tipo III N-Terminale

La fibrosi miocardica svolge un ruolo cruciale nel processo di rimodellamento strutturale del miocardio nello scompenso cardiaco⁵⁷. Di conseguenza, negli ultimi anni sono stati oggetto di studio diverse molecole candidate che potrebbero fungere da biomarcatori della fibrosi miocardica, sia ai fini prognostici e sia diagnostici, nonché per valutare la risposta alla terapia. Tuttavia, solo un limitato numero di queste molecole ha confermato efficacemente il proprio ruolo in tal senso. La fibrosi miocardica si manifesta quando la sintesi di collagene di tipo I e tipo III supera la quantità degradata, dando luogo a due forme di fibrosi: una macroscopica, tipica degli esiti cicatriziali post ischemici, e una microscopica, più diffusa, coinvolgente lo spazio interstiziale e perivascolare. Quest'ultima è tipica di condizioni croniche come l'ipertensione, la stenosi aortica, le cardiomiopatie e altre cause di scompenso cardiaco cronico, e si sviluppa quando le fibre di collagene di tipo I prevalgono sulle fibre di tipo III. La modalità più diretta per valutare la presenza e l'entità della fibrosi miocardica, sia qualitativamente e sia quantitativamente, è tradizionalmente rappresentata dalla biopsia miocardica. Pertanto, diversi biomarcatori proposti per la fibrosi miocardica sono stati associati alla presenza di fibrosi nel tessuto miocardico ottenuto tramite biopsia. È stato osservato che la fibrosi interstiziale è correlata alla disfunzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, nonché alla suscettibilità alle aritmie e al rischio di morte cardiaca improvvisa. Inoltre, la fibrosi si è dimostrata essere un potenziale predittore della risposta alla terapia⁵⁷. Il Procollagene di Tipo III N-Terminale, o PIIINP, membro essenziale della famiglia delle procollageni, è una molecola implicata nella formazione e nella stabilizzazione della matrice extracellulare del tessuto connettivo; viene sintetizzata principalmente dai fibroblasti, le cui attività metaboliche culminano nella produzione e nella secrezione della forma procollagene di tipo III⁵⁷. Questo processo richiede una serie di interazioni cellulari e molecolari, coinvolgendo un'ampia gamma

di fattori di regolazione e di segnali extracellulari. La sintesi della PIIINP viene innescata dal riconoscimento del gene procollagene di tipo III da parte dei fattori di trascrizione specifici, che promuovono l'espressione genica e l'avvio della trascrizione. Il precursore procollagenico viene poi tradotto nel reticolo endoplasmatico rugoso, dove subisce un'elaborazione post-traduzionale. Durante questo processo, le estremità N- e C-terminale del procollagene vengono modificate, dando origine alla forma procollagene matura. Questo processo avviene attraverso l'azione coordinata di enzimi specifici, tra cui le procollagene-peptidasi, che rimuovono gli amminoacidi terminali non strutturali, e le proteine chaperone, che facilitano la corretta piegatura e l'assemblaggio delle molecole procollagene. Una volta completata la matrice, le molecole di procollagene sono trasportate attraverso il sistema di Golgi e rilasciate nell'ambiente extracellulare, dove subiscono ulteriori modificazioni per formare le fibre di collagene mature. Il PIIINP, in quanto frammento N-terminale rilasciato durante il processo appena descritto, può essere rilevato nel siero e nelle urine come un marcatore della biosintesi del collagene di tipo III. Il fisiologico ricambio della matrice extracellulare è strettamente regolato da un delicato equilibrio tra il processo di deposizione e quello di riassorbimento, prevalentemente orchestrato dalle metalloproteasi della matrice (MMP) e dai loro inibitori tissutali (TIMP)⁵⁷. Tuttavia, nell'ambito dello scompenso cardiaco, tale equilibrio subisce una significativa alterazione. Uno dei vantaggi principali nell'impiego di PIIINP come marker nell'insufficienza cardiaca congestizia è la sua associazione con la fibrosi miocardica⁴⁷, una caratteristica comune nelle fasi avanzate della malattia. Poiché la fibrosi contribuisce alla disfunzione ventricolare e all'insufficienza cardiaca, la valutazione dei livelli di PIIINP può fornire informazioni utili sulla progressione della malattia e sulla risposta al trattamento. Inoltre, i livelli sierici di PIIINP possono servire come indicatore di rischio prognostico. Livelli elevati di PIIINP sono stati associati ad una maggiore incidenza di eventi avversi, come ospedalizzazione per scompenso cardiaco, peggioramento della funzione ventricolare e mortalità⁵⁷. Tuttavia, ci sono anche alcune considerazioni da tenere presente nell'utilizzo di PIIINP come marker nello scompenso cardiaco. In primis i livelli di PIIINP possono variare in risposta a fattori diversi, come l'età, il sesso e la presenza di comorbidità, il che potrebbe influenzare l'interpretazione dei risultati e richiedere un'analisi longitudinale nel monitoraggio dei pazienti nel tempo. Inoltre, mentre livelli elevati di PIIINP possono indicare un aumento dell'attività fibrotica nel miocardio, non forniscono informazioni specifiche sulla causa sottostante della fibrosi o sulla sua risposta al trattamento. Pertanto, l'utilizzo di PIIINP dovrebbe essere integrato con altre informazioni cliniche e strumentali per una valutazione

completa del paziente e per guidare decisioni terapeutiche appropriate⁵⁷. In considerazione delle limitazioni che caratterizzano il Procollagene di Tipo III N-Terminale come marker, la sua applicazione isolata dovrebbe essere sconsigliata. In tal senso, la valutazione di PIIINP dovrebbe costituire una componente di un approccio integrato e multidimensionale alla diagnosi e prognosi della condizione. La sua utilità potrebbe essere massimizzata attraverso una sinergia con altri biomarcatori, al fine di compensare le limitazioni intrinseche e fornire una valutazione più esaustiva e accurata della patologia⁵⁷.

Biomarcatori associati a stress ossidativo e infiammazione

L'insufficienza cardiaca congestizia è intrinsecamente caratterizzata da un quadro infiammatorio persistente, il quale si autoalimenta tramite il continuo danno cellulare, contribuendo in parte al progressivo rimodellamento del tessuto cardiaco⁵⁸. Tale processo infiammatorio può essere innescato sia da danni diretti ai cardiomiociti, come ischemia o sovraccarico pressorio, sia riflettere uno stato sistemico infiammatorio associato a comorbidità. Quest'ultimo meccanismo sembra essere particolarmente cruciale nello sviluppo e nell'evoluzione della forma di scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF). Abbiamo già trattato il primo marker di infiammazione, ovvero la proteina C-reattiva (CRP), e dalla sua scoperta sono state condotte svariate ricerche che hanno esplorato questa relazione, evidenziando un ruolo prognostico di vari possibili marker, tra cui il fattore di necrosi tumorale alfa e l'interleuchina-6 nel contesto dello scompenso cardiaco cronico⁵⁸. Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α) è una citochina pro-infiammatoria e riveste un ruolo significativo nella regolazione delle risposte immunitarie e infiammatorie nell'organismo umano. Questa molecola, prodotta principalmente dai macrofagi ma presente anche in altre tipologie cellulari, quali linfociti T, mastociti, cellule NK e cellule dendritiche, risulta un attore chiave nella modulazione della risposta del sistema immunitario a segnali infiammatori, infezioni o lesioni tissutali. Il TNF- α , appartenente alla famiglia delle citochine TNF, svolge una molteplicità di funzioni biologiche che spaziano dall'induzione dell'infiammazione e della difesa contro le infezioni alla regolazione della risposta immunitaria e alla modulazione della crescita e della morte cellulare. Tale versatilità è espressa attraverso l'interazione del TNF- α con i suoi recettori cellulari specifici, noti come TNFR1 e TNFR2, i quali, una volta attivati, innescano complesse vie di trasduzione del segnale all'interno delle cellule bersaglio. In condizioni fisiologiche, il TNF- α svolge un ruolo cardine nella difesa dell'organismo contro le infezioni e nella promozione dei processi di guarigione tissutale. Tuttavia, un'eccessiva

produzione o una risposta aberrante a questa citochina possono contribuire al manifestarsi di patologie infiammatorie croniche e autoimmuni, quali artrite reumatoide, malattia di Crohn e psoriasi. In virtù del suo ruolo centrale nelle dinamiche infiammatorie, il TNF- α costituisce un importante bersaglio terapeutico. Farmaci anti-TNF- α sono stati sviluppati con l'obiettivo di mitigare l'infiammazione e alleviare i sintomi clinici associati a patologie infiammatorie croniche. Tale approccio terapeutico ha dimostrato di essere efficace nella gestione di diverse condizioni, offrendo un'opzione terapeutica mirata a modulare l'eccessiva attività infiammatoria del TNF- α ⁵⁸. L'espressione del gene TNF- α è regolata a diversi livelli, includendo la trascrizione del DNA, la traduzione dell'mRNA e la secrezione della proteina. L'attivazione della trascrizione del gene TNF- α è mediata da una varietà di segnali provenienti da fattori di trascrizione, quali NF- κ B e dal fattore di attivazione delle proteine 1 (AP-1), che sono attivati in risposta a segnali infiammatori e di stress cellulare. Una volta che il gene TNF- α è trascritto in mRNA, questo viene tradotto nei ribosomi del reticolo endoplasmatico rugoso, dove viene sintetizzata la pre-proTNF- α . Questo precursore proteico viene quindi elaborato tramite un taglio proteolitico, che converte la pre-proTNF- α in proTNF- α , una forma ancora non attiva della proteina. Il taglio proteolitico successivo, mediato da enzimi come la TNF- α convertasi, genera la forma solubile e biologicamente attiva di TNF- α . Una volta prodotto, il TNF- α può essere secreto dalle cellule immunitarie, come i macrofagi, in risposta a segnali infiammatori, infezioni o lesioni tissutali e successivamente rilasciato nell'ambiente circostante dove può agire sulle cellule target, inclusi altri macrofagi, cellule endoteliali e fibroblasti. Nella pratica clinica, TNF- α viene già ampiamente utilizzato per valutare l'attivazione del sistema immunitario e l'infiammazione sistemica⁵⁸. Il TNF- α è stato identificato infatti come biomarker in una varietà di condizioni mediche, tra cui malattie autoimmuni come artrite reumatoide, malattia di Crohn e psoriasi, nonché malattie infiammatorie croniche come l'asma e la broncopneumopatia cronica ostruttiva. In queste condizioni, livelli elevati di TNF- α possono indicare l'attività della malattia e possono essere utilizzati per monitorare la risposta al trattamento. L'impiego di TNF- α nell'ambito dell'insufficienza cardiaca congestizia è attualmente oggetto di analisi. In condizioni di scompenso cardiaco, si osserva un'attivazione del sistema immunitario e infiammatorio, con un aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie, tra cui il TNF- α . Livelli elevati di TNF- α sono stati associati a un'infiammazione cronica, alla progressione della disfunzione ventricolare e alla prognosi sfavorevole nell'insufficienza cardiaca⁵⁸. Un altro possibile marker di infiammazione valutato nell'ambito dell'insufficienza cardiaca è l'interleuchina 6 (IL-6), una citochina pro-infiammatoria nota per la sua versatilità nel regolare

una vasta gamma di processi biologici e fisiologici⁵⁸. Essa viene prodotta principalmente da cellule del sistema immunitario, come i linfociti T e i macrofagi, in risposta a stimoli infiammatori, tra cui infezioni, lesioni tissutali e stress cellulare. A livello cellulare, l'IL-6 esercita le sue azioni legandosi al suo recettore specifico, composto da due subunità: IL-6R α (alfa) e gp130 (beta), quest'ultima presente sulla superficie di molte cellule del corpo umano. Questa interazione attiva una serie di vie di segnalazione intracellulari che influenzano l'espressione genica e mediano molteplici risposte cellulari. L'IL-6 svolge una vasta gamma di funzioni biologiche, regolando l'infiammazione, promuovendo la produzione di altre citochine pro-infiammatorie come l'IL-1 β e il TNF- α , e modulando la risposta immunitaria, stimolando la differenziazione dei linfociti T e delle cellule B. Inoltre, è coinvolta nella termoregolazione, inducendo la produzione di prostaglandine e la febbre in risposta a infezioni. Oltre al suo ruolo nell'infiammazione e nell'immunità, l'IL-6 svolge una serie di funzioni metaboliche, tra cui la regolazione del metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine. Essa può influenzare il metabolismo energetico e la resistenza all'insulina, nonché essere coinvolta nella patogenesi di malattie metaboliche come il diabete e l'obesità. L'IL-6 è spesso sovraespressa, riflettendo l'elevata attivazione infiammatoria associata alla malattia che può derivare da diverse fonti, tra cui il danno miocardico, l'ischemia, lo stress ossidativo e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone. L'IL-6, insieme ad altre citochine pro-infiammatorie come il TNF- α e l'interleuchina 1 beta, contribuisce all'infiammazione cronica osservata nello scompenso cardiaco. Questo stato infiammatorio persistente è associato ad una serie di conseguenze dannose, tra cui il danno miocardico progressivo, il rimodellamento cardiaco e la disfunzione ventricolare. L'elevata concentrazione di IL-6 nel siero è stata correlata ad una maggiore gravità della malattia e ad un peggioramento delle prognosi nei pazienti affetti da scompenso cardiaco⁵⁸. Nell'ambito della valutazione dello scompenso cardiaco, livelli elevati di IL-6 sono stati associati a un aumento del rischio di eventi avversi, come ricoveri ospedalieri, deterioramento della funzione ventricolare e mortalità. Inoltre, l'IL-6 sembra svolgere un ruolo rilevante nella patogenesi della cachessia cardiaca, una complicanza comune dello scompenso cardiaco caratterizzata da una significativa perdita di massa muscolare e una riduzione della capacità funzionale⁵⁸. Tuttavia, l'utilizzo di IL-6 come biomarcatore o bersaglio terapeutico nello scompenso cardiaco va preso in esame con una serie di considerazioni: in primo luogo, l'IL-6 è coinvolta in una vasta gamma di processi infiammatori nell'organismo, non limitati al solo scompenso cardiaco, il che riduce la sua specificità come biomarcatore diagnostico. Inoltre, lo scompenso cardiaco è una patologia multifattoriale con molteplici vie patogenetiche

coinvolte, e l'IL-6, come anche il TNF- α , rappresentano solo due dei molti mediatori infiammatori coinvolti nella malattia, il che potrebbe limitare la loro capacità di riflettere appieno la complessità della fisiopatologia. Allo stesso tempo, l'IL-6 può essere influenzata da terapie farmacologiche utilizzate nel trattamento dello scompenso cardiaco, rendendo difficile l'interpretazione dei risultati dei test e limitandone l'utilità come biomarcatore di monitoraggio della risposta al trattamento. In ultima analisi dunque la limitata specificità di tali biomarcatori di stress ossidativo per le patologie cardiovascolari ne riducono le potenziali applicazioni.

CA125

L'Antigene Carboidrato 125, o CA125, è una glicoproteina complessa, conosciuta anche come Antigene Tumorale 125 o Antigene Carcinoma 125, che rappresenta un importante biomarcatore nel contesto della medicina clinica, in particolare viene ampiamente utilizzato nell'ambito dell'oncologia e della patologia ginecologica⁵⁹. Il CA125 è una glicoproteina transmembrana di grandi dimensioni generalmente espressa sulla superficie delle cellule derivate dalla maggior parte delle membrane mesoteliali. A differenza delle neoplasie che sovraesprimono le mucine, caratterizzate dalla presenza di un'elevata quantità di carboidrati uniti ad una proteina centrale, il miocardio non è una fonte di CA125. La sua scoperta risale al 1981, quando fu identificato tramite il 125° anticorpo monoclonale sviluppato contro una linea cellulare di cancro ovarico. Strutturalmente, il CA125 è costituito da circa 22.000 aminoacidi, conferendogli la caratteristica di essere la mucina associata alla membrana più ampia conosciuta. Presenta tre distinti domini: un dominio N-terminale, un dominio di ripetizione tandem e un dominio C-terminale. I domini N-terminali e quelli di ripetizione tandem sono localizzati completamente all'esterno della cellula e sono caratterizzati da un'elevata glicosilazione. La porzione extracellulare del CA125 può essere rilasciata dalla superficie cellulare mediante clivaggio proteolitico, consentendo al CA125 di fungere da biomarcatore circolante⁵⁹. La sua sintesi è principalmente attribuita alle cellule mesoteliali presenti nel pericardio, nella pleura o nel peritoneo. Sebbene il suo ruolo biologico non sia completamente chiaro, sono state identificate molteplici vie di coinvolgimento, inclusa la partecipazione alle risposte immunitarie mediate dalle cellule⁵⁹. Il CA125 è stato oggetto di un'ampia indagine come biomarker circolante per il monitoraggio del cancro ovarico, dove trova attualmente maggiore impiego diagnostico. Tuttavia, è importante notare che valori elevati possono essere riscontrati anche in altre condizioni patologiche, maligne e benigne. Negli ultimi anni, l'accumulo di evidenze scientifiche ha suggerito un utilizzo del CA125 anche nelle malattie

cardiovascolari, specialmente nell'ambito dello scompenso cardiaco e durante la transizione verso la stabilità clinica. È stato riscontrato che livelli elevati di CA125 sono presenti in circa due terzi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco acuto e sono strettamente correlati alla gravità dell'insufficienza cardiaca⁵⁹. I meccanismi che determinano l'aumento di CA125 nello scompenso cardiaco sono ancora poco definiti; tuttavia, sia gli stimoli emodinamici e sia quelli infiammatori sembrano rivestire un ruolo fondamentale (Figura 22)⁶⁰. Si ipotizza che l'attivazione delle cellule mesoteliali in risposta all'aumento delle pressioni idrostatiche, allo stress meccanico e all'attivazione citochinica appresenti il meccanismo chiave che promuove la sintesi di CA125⁶⁰. Il ruolo biologico del CA125 rimane in gran parte sconosciuto. Si è ipotizzato che il CA125 possa agire come un lubrificante proteggendo la superficie epiteliale dallo stress meccanico (Figura 22)⁵⁹.

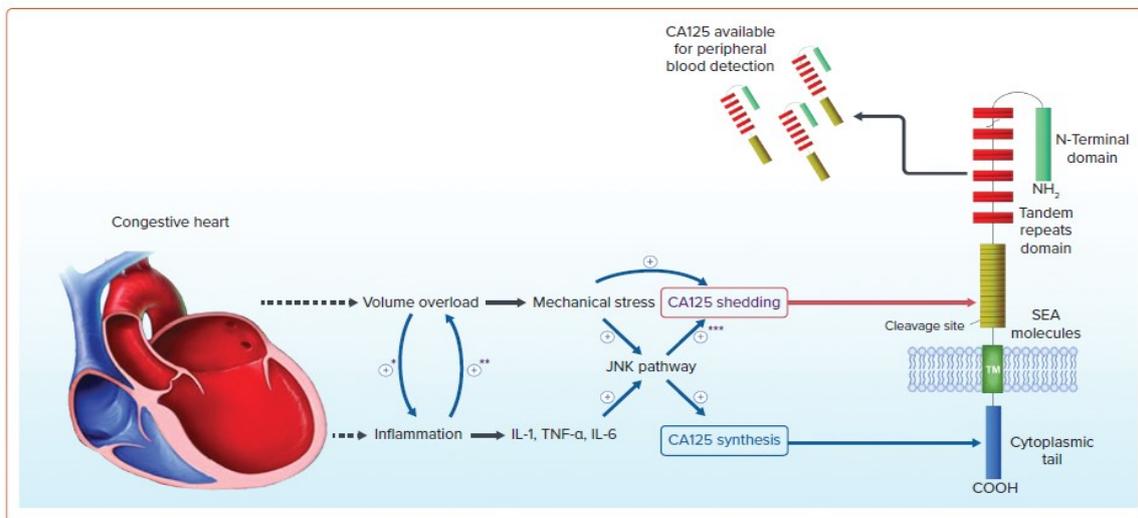


Figura 22: Ipotesi di formazione di CA125 a seguito di scompenso cardiaco

Inoltre, l'interazione tra le mucine transmembrana e altre proteine mesoteliali/interstiziali sembra supportare il coinvolgimento del CA125 nei processi che regolano il trasporto di fluidi e cellule, l'infiammazione, la riparazione tissutale e la diffusione tumorale. Gli N-glicani, ossia modifiche post-traduzionali che avvengono nel reticolo endoplasmatico e associati al CA125, sono coinvolti nella modulazione della risposta immunitaria innata e adattativa, con evidenze che indicano la capacità del CA125 di sopprimere l'attività dei natural killer mediante l'interazione con varie proteine leganti i carboidrati, tra cui le galectine⁵⁹. E' stato osservato che il CA125 funge da recettore per le galectine, mostrando una maggiore affinità per galectina-1 e la galectina-3⁵⁹. Si presume che il CA125 possa influenzare il processo di rimodellamento

cardiaco regolando l'attività delle galectine o addirittura modificando la composizione e la rigidità della matrice intracellulare. Sono state osservate infatti correlazioni positive tra galectina-3 e indicatori di infiammazione, come interleuchina-6 e TNF- α , solo nei pazienti con valori di CA125 sopra la mediana, suggerendo un'interazione complessa tra questi marcatori⁵⁹. Elevati livelli di CA125 sono correlati ad esiti clinici sfavorevoli, specialmente in casi di scompenso cardiaco acuto. La misurazione seriale di CA125 nel tempo è inoltre correlata alla mortalità a lungo termine, e ciò dimostra un potenziale nell'identificazione di sottogruppi a rischio inferiore o superiore⁵⁹. Le variazioni di CA125 nel corso del trattamento dello scompenso possono riflettere cambiamenti della condizione clinica, fornendo così uno strumento dinamico per la stratificazione del rischio^{59, 60}. Questa valutazione dinamica sembra offrire informazioni prognostiche aggiuntive rispetto ai marcatori tradizionali. Come precedentemente accennato, il CA125 non manifesta una specificità cardiaca intrinseca, e la sua sovraespressione può verificarsi in una serie di malattie benigne e neoplastiche. Pertanto, in assenza di una diagnosi di scompenso cardiaco, livelli elevati di CA125 possono indicare una vasta gamma di condizioni patologiche, richiedendo pertanto una valutazione clinica completa del paziente. Nei casi di neoplasie ovariche e metastatiche, i livelli di CA125 solitamente si attestano a valori notevolmente superiori rispetto a quelli riscontrati nel contesto dello scompenso cardiaco, acuto e cronico. Nel contesto dell'insorgenza di scompenso cardiaco acuto, fino al due terzi dei pazienti possono presentare livelli di CA125 superiori a 35 U/mL, e tali valori risultano fortemente correlati ai segni clinici di congestione cardiaca. Al contrario, nella maggior parte dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico stabile, i livelli di CA125 tendono a essere inferiori o uguali a 35 U/mL⁵⁹. Pertanto, l'interpretazione dei risultati relativi al CA125 deve essere integrata con l'analisi dei sintomi e dei segni clinici, dei parametri ecocardiografici e dello stato di altri biomarcatori, quali ad esempio i peptidi natriuretici. I pazienti affetti da scompenso cardiaco decompensato e con livelli elevati di CA125 richiedono una valutazione dettagliata dei parametri e delle prestazioni cardiache, soprattutto a carico della porzione cardiaca destra. L'andamento del CA125 nelle prime settimane o mesi dopo la dimissione è strettamente correlato all'evoluzione clinica del paziente. La normalizzazione del CA125 (≤ 35 U/mL) è associata a un miglioramento clinico e ad un ridotto rischio di eventi avversi, mentre valori in aumento o la mancata normalizzazione possono indicare scompenso persistente e un rischio più elevato di eventi avversi. Un costante aumento del CA125 nel tempo potrebbe invece richiedere ulteriori indagini diagnostiche. In conclusione CA125 si configura come un promettente indicatore di insufficienza cardiaca e infiammazione nell'ambito di vari

scenari di scompenso cardiaco acuto. Le attuali evidenze sottolineano il suo ruolo potenziale nella stratificazione del rischio, nel monitoraggio e nell'orientamento della terapia nelle prime fasi successive a un evento di scompenso cardiaco acuto⁶⁰. La sua ampia disponibilità renderebbe agevole il suo utilizzo su vasta scala nella pratica clinica.

Micro RNA

Il Progetto Genoma Umano ha evidenziato che meno del 3% del trascrittoma totale codifica per proteine, mentre il restante 97% dell'RNA totale, considerato precedentemente come "Junk DNA" in quanto non tradotto in proteine, è stato riconosciuto come potenzialmente funzionale nell'ambiente cellulare⁶¹. Le evidenze attuali dimostrano che il Junk DNA, in passato trascurato, genera molecole di RNA dotate di significative funzioni regolatrici⁶². Gli RNA non codificanti (ncRNA), in particolare, hanno ampliato la comprensione della patogenesi delle malattie, giocando un ruolo cruciale nella modulazione genetica. In base alla lunghezza del nucleotide, gli ncRNA si suddividono in due categorie principali:

- piccoli ncRNA, formati da meno di 200 nucleotidi, che includono microRNA (miRNA), RNA PIWI-interacting (piRNA), RNA circolari (circRNA) e short interfering RNA (siRNA);
- RNA lungo non codificante (lncRNA), con una lunghezza superiore a 200 nucleotidi.

I microRNA, o miRNA, costituiscono una classe di molecole di RNA a singolo filamento, di lunghezza approssimativa di 22 nucleotidi, che rivestono un ruolo preminente nell'orchestrare la regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica. Il loro impatto nell'ambito biologico è ampio e variegato, poiché partecipano attivamente a diversi processi cellulari, tra cui differenziamento, proliferazione, apoptosi e sviluppo. La disfunzione dei miRNA è stata associata a una vasta gamma di patologie umane, tra cui i disturbi cardiovascolari, sottolineando la loro rilevanza biologica e clinica. La formazione dei miRNA inizia con la trascrizione di geni specifici chiamati geni di microRNA, i pri-miRNA, da parte dell'RNA polimerasi II. Questi pri-miRNA sono poi processati nel nucleo da una complessa macchina enzimatica, nota come Drosha-DGCR8, che converte i pri-miRNA in precursori di miRNA, o pre-miRNA. Successivamente, i pre-miRNA vengono trasportati nel citoplasma tramite il complesso di esportazione di esonucleasi 5'. Qui, il pre-miRNA subisce un'ulteriore elaborazione catalizzata dalla ribonucleasi III, che converte il pre-miRNA in un doppio filamento di miRNA⁶³. Infine, uno dei due filamenti del miRNA viene caricato nel complesso RISC, o complesso di silenziamento indotto da RNA, dove agisce come guida per il riconoscimento e l'associazione

con gli mRNA bersaglio, promuovendo la repressione traduzionale o la degradazione dell'mRNA, e quindi influenzando l'espressione genica. La loro modalità d'azione avviene tramite il legame complementare con le regioni 3' non tradotte dette untranslated region o UTR dei bersagli mRNA, portando ad una serie di effetti che possono includere la repressione della traduzione proteica o la degradazione dell'mRNA stesso. Questa capacità di modulare finemente l'espressione genica li rende cruciali per il mantenimento dell'omeostasi cellulare e per il coordinamento di molteplici processi fisiologici⁶³. Nel contesto specifico dello scompenso cardiaco, i miRNA sono stati valutati a causa della loro capacità di influenzare i meccanismi patogenetici alla base della malattia. Sono stati identificati miRNA specifici coinvolti nel rimodellamento cardiaco, nell'infiammazione, nello stress ossidativo e nella fibrosi, tutti processi critici che contribuiscono alla progressione dell'insufficienza cardiaca⁶². Sono stati identificati percorsi regolati dai miRNA per la maggior parte dei processi di danno miocardico. Due esempi classici di miRNA cardiaci, i cui ruoli nelle malattie cardiovascolari sono stati ampiamente caratterizzati, sono miR-1 e miR-133. Questi miRNA sono particolarmente abbondanti nel tessuto miocardico e sono implicati nella cardiogenesi, nonché, nel cuore adulto, nel rimodellamento miocardico, nell'ipertrofia e nei disturbi del sistema di conduzione⁶³. Questi frammenti di RNA infatti sono in grado di riflettere le alterazioni patologiche che caratterizzano lo scompenso cardiaco, tra cui infiammazione, stress ossidativo e rimodellamento cardiaco, fornendo così indicazioni sullo stato fisiopatologico del cuore. In aggiunta alla loro utilità come biomarcatori, i miRNA partecipano attivamente alle dinamiche molecolari coinvolte nella patogenesi dello scompenso cardiaco. Possono agire influenzando la traduzione di specifici geni bersaglio coinvolti nei processi chiave della malattia, contribuendo in questo modo alla modulazione dei meccanismi patologici sottostanti. I miRNA possono regolare la risposta infiammatoria, controllare la risposta allo stress ossidativo e modulare i percorsi molecolari legati alla contrattilità cardiaca, con implicazioni dirette sulla funzione cardiaca complessiva. L'impiego dei microRNA nella pratica clinica presenta comunque una serie di limitazioni da considerare. In primo luogo, la vastità e la complessità del loro ruolo regolatorio nell'espressione genica richiedono un'analisi dettagliata e approfondita per comprendere appieno il loro impatto sulla fisiopatologia cardiaca. Questo rende necessario una continua ricerca per identificare e validare i miRNA rilevanti esclusivamente per l'insufficienza cardiaca. In secondo luogo, la stabilità e la quantità di miRNA nel campione biologico possono variare notevolmente in base a fattori pre-analitici, come la raccolta, la conservazione e la manipolazione del campione stesso. Questa variabilità può influenzare l'affidabilità dei risultati

e la riproducibilità degli studi, rendendo necessarie metodologie standardizzate e procedure di controllo della qualità. Inoltre, la varietà delle fonti di campionamento biologico, quali il sangue, il tessuto cardiaco o le urine, presenta ulteriori complicazioni nella uniformazione dei protocolli per l'estrazione e l'analisi dei miRNA. Un altro limite riguarda la necessità di confrontare i profili di espressione dei miRNA con dati clinici dettagliati e parametri di outcome, al fine di stabilire correlazioni significative e comprendere il loro impatto sulla malattia. Questo richiede una collaborazione interdisciplinare tra clinici, scienziati di laboratorio e bioinformatici per integrare i dati molecolari con informazioni cliniche. Infine, sebbene i miRNA abbiano il potenziale di fungere da biomarcatori utili per la diagnosi, la prognosi e la risposta al trattamento nell'insufficienza cardiaca, è ancora necessario sviluppare modelli predittivi robusti e validati che possano essere tradotti in strumenti diagnostici e terapeutici efficaci nella pratica clinica⁶³. Questo richiede ulteriori studi longitudinali su larga scala ed una valida convalida dei risultati ottenuti attraverso approcci multicentrici e indipendenti. In sintesi, i microRNA rappresentano una componente molecolare di rilevanza potenziale nello scenario dello scompenso cardiaco. Il panorama della ricerca sui microRNA sta evolvendo rapidamente e ad oggi, sono stati identificati oltre 2000 miRNA nell'uomo; tuttavia, solo un numero limitato di essi è stato adeguatamente contestualizzato in termini di funzione biologica. La loro duplice funzione, come biomarcatori e attori chiave nella regolazione genica, offre opportunità diagnostiche, prognostiche e terapeutiche che potrebbero rivelarsi utili, tuttavia attualmente si presentano ancora come marcatori in fase di sviluppo, non ancora maturi per l'applicazione pratica in ambito clinico.

GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15)

Il Growth Differentiation Factor 15 o GDF-15, noto anche come “macrofaage-inhibitory cytokine-1” (MIC-1), è una citochina appartenente alla famiglia del TGF- β . A livello cellulare, la sua espressione può essere regolata da fattori di trascrizione, quali p53 e NF- κ B, che rispondono a segnali di stress, infiammazione, e danno cellulare⁶⁴. Inoltre, diversi stimoli ambientali, come l'ipossia, l'infiammazione, il danno tissutale, e lo stress ossidativo, possono influenzare l'espressione e la secrezione di MIC-1/GDF-15. Questa plasticità nella regolazione dell'espressione genica consente a MIC-1/GDF-15 di adattarsi dinamicamente ad una vasta gamma di stimoli endogeni ed esogeni⁶⁴. Una volta prodotto, il MIC-1/GDF-15 viene rilasciato dalle cellule in forma di propeptide e subisce una serie di modificazioni post-traduzionali, inclusa la proteolisi, che converte il propeptide in una forma biologicamente attiva. Questa

forma attiva può quindi esercitare i suoi effetti attraverso l'interazione con i suoi recettori e, una volta legato ai suoi recettori, MIC-1/GDF-15 attiva una serie di vie di trasduzione del segnale intracellulare, tra cui la via SMAD e la via MAPK, che mediano i suoi effetti biologici. Da un punto di vista funzionale, il MIC-1/GDF-15 è coinvolto in vari processi biologici, tra cui l'omeostasi energetica, la regolazione dell'appetito, la risposta infiammatoria, la risposta allo stress, l'apoptosi, e la differenziazione cellulare. In condizioni fisiologiche, il MIC-1/GDF-15 svolge un ruolo chiave nel mantenimento dell'omeostasi cellulare e nell'adattamento alle variazioni ambientali⁶⁴. Dal punto di vista molecolare, il GDF-15 viene espresso principalmente in tessuti come il cuore, il fegato, i reni e il sistema nervoso centrale, ma può essere anche secreto da vari tipi cellulari, inclusi macrofagi, miociti cardiaci, cellule endoteliali e adipociti, in risposta a stimoli di stress, infiammazione o danno tissutale. Una volta secreto, il GDF-15 può esercitare i suoi effetti attraverso il legame a recettori specifici come il ACVR2B, ACVR2A e il corecettore β -glicoproteina 3, attivando diverse vie di segnalazione intracellulari. Inoltre, il GDF-15 ha dimostrato di essere coinvolto nella regolazione del bilancio idroelettrolitico, dell'omeostasi del ferro, della sensibilità insulinica e della risposta immunitaria. Tuttavia, il GDF-15 può anche avere effetti patologici, contribuendo alla progressione di malattie cardiovascolari, tumori e condizioni infiammatorie croniche. Nel contesto clinico, il GDF-15 ha suscitato grande interesse come biomarcatore diagnostico, prognostico e terapeutico, infatti, pur non essendo un marker cardio specifico, l'incremento del GDF-15 plasmatico sembra avere implicazioni prognostiche nell'ambito dello scompenso cardiaco⁶⁴. Nei pazienti con insufficienza cardiaca, i livelli di GDF-15 sono frequentemente elevati e si correlano con la gravità della disfunzione cardiaca e la prognosi clinica. L'aumento dei livelli di GDF-15 riflette il grado di stress miocardico, danno cellulare, infiammazione e risposta sistemica all'insufficienza cardiaca⁶⁴. Il GDF-15 svolge diversi ruoli nella patofisiologia dello scompenso cardiaco, infatti contribuisce alla progressione della fibrosi cardiaca, un processo patologico che porta a un'alterata struttura e funzione del tessuto cardiaco. La fibrosi cardiaca è associata ad una maggiore rigidità delle camere cardiache, compromettendo la capacità di contrazione e rilassamento. Il GDF-15 è poi coinvolto nella regolazione della risposta infiammatoria, un processo che svolge un ruolo critico nello sviluppo e nella progressione patologica. L'infiammazione a livello cardiaco contribuisce al danno miocardico e alla disfunzione cardiaca, e il GDF-15 può amplificare questa risposta infiammatoria. In uno studio analitico condotto su dati derivanti da RELAX-AHF⁵², l'incremento del fattore di differenziazione della crescita-15 durante l'ingresso ospedaliero per scompenso cardiaco si è rivelato essere un

predittore significativo di mortalità cardiovascolare a 180 giorni o di morte per eventi cardiovascolari combinati, o ricovero per scompenso cardiaco⁵². Inoltre, da un altro studio⁶⁴ condotto su pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, GDF-15 ha manifestato una capacità predittiva autonoma sulla mortalità, mantenendo la sua efficacia prognostica nonostante l'analisi contemplasse le fluttuazioni nel tempo delle variabili cliniche e di laboratorio, inclusi il NT-proBNP, la proteina C reattiva e la troponina T ad alta sensibilità. A differenza dell'NT-proBNP, GDF-15 non risente dell'influenza della fibrillazione atriale, suggerendo la sua utilità anche in tale sottogruppo di pazienti. Livelli elevati di GDF-15 sono quindi associati a una prognosi sfavorevole nei pazienti con insufficienza cardiaca e pazienti con livelli elevati di GDF-15 hanno un maggior rischio di mortalità, ricovero ospedaliero e altri eventi cardiovascolari avversi⁶⁴. Di conseguenza, la misurazione dei livelli di GDF-15 può essere utile per identificare i pazienti ad alto rischio e guidare le decisioni terapeutiche⁶⁴.

CONCLUSIONI

Le attuali linee guida per la diagnosi dello scompenso cardiaco delineano un approccio graduale e sistematico che si basa su una valutazione dettagliata della storia clinica del paziente e sull'esame obiettivo, l'analisi dell'elettrocardiogramma e l'esecuzione dell'ecocardiografia. Questi primi passaggi costituiscono il pilastro fondamentale per l'identificazione preliminare di eventuali anomalie cardiache sospette. Successivamente, per confermare la presenza di insufficienza cardiaca congestizia, si ricorre alla valutazione dei livelli plasmatici di NT-proBNP, il quale deve superare la soglia di 125 pg/mL, e del BNP, il cui valore dovrebbe essere superiore a 35 pg/mL. Questi, secondo le linee guida più recenti^{5, 16}, sono i due biomarcatori cardine, fornendo informazioni sullo stato di stress e di sforzo cardiaco, per consolidare la diagnosi. Una volta confermata la presenza di scompenso cardiaco, è necessario procedere con ulteriori indagini volte a determinarne la causa sottostante e a classificarla in modo appropriato (Figura 23). Questa fase richiede una valutazione clinica e strumentale, che potrebbe includere test di laboratorio aggiuntivi, imaging avanzati e valutazioni specialistiche, al fine di individuare le condizioni patologiche specifiche sottostanti. L'integrazione dei nuovi biomarcatori, quali il CA125, ST2, GDF15, microRNA, IL-6, TNF-alfa, PIIINP, galectina-3, endotelina-1, adrenomedullina, vasopressina, MR-proANP e la ceruloplasmina, in questo ambito, rappresenta un passo fondamentale verso una comprensione più approfondita delle complesse dinamiche patofisiologiche coinvolte nella malattia. L'ampio spettro di nuovi possibili biomarcatori offre un'opportunità per esplorare e quantificare la vasta gamma di processi patologici che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione della patologia. Tale diversità consente una valutazione dettagliata e più precisa dello stato fisiologico e patologico cardiaco ed emodinamico, fornendo informazioni aggiuntive per la diagnosi, la prognosi e la gestione terapeutica dei pazienti. I nuovi biomarcatori descritti possono dunque essere complementari a quelli tradizionalmente impiegati nella pratica clinica, arricchendo sia la diagnosi che la prognosi. L'interesse verso approcci multimarker sta crescendo in virtù dei vantaggi che offrono rispetto ai singoli biomarcatori, poiché sono in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica e di raffinare la stratificazione del rischio nei pazienti affetti da scompenso cardiaco. L'utilizzo di biomarcatori specifici, come il CA125, il cui incremento è associato all'infiammazione e alla fibrosi miocardica, o lo ST2, marker di stress meccanico e infiammatorio, arricchisce la comprensione delle molteplici vie patologiche coinvolte nello scompenso cardiaco. Allo stesso modo, biomarcatori come il GDF15, noto per il suo ruolo nella

risposta allo stress cellulare e all'infiammazione, forniscono una visione più dettagliata della complessa interazione tra stress ossidativo, infiammazione e danno miocardico.

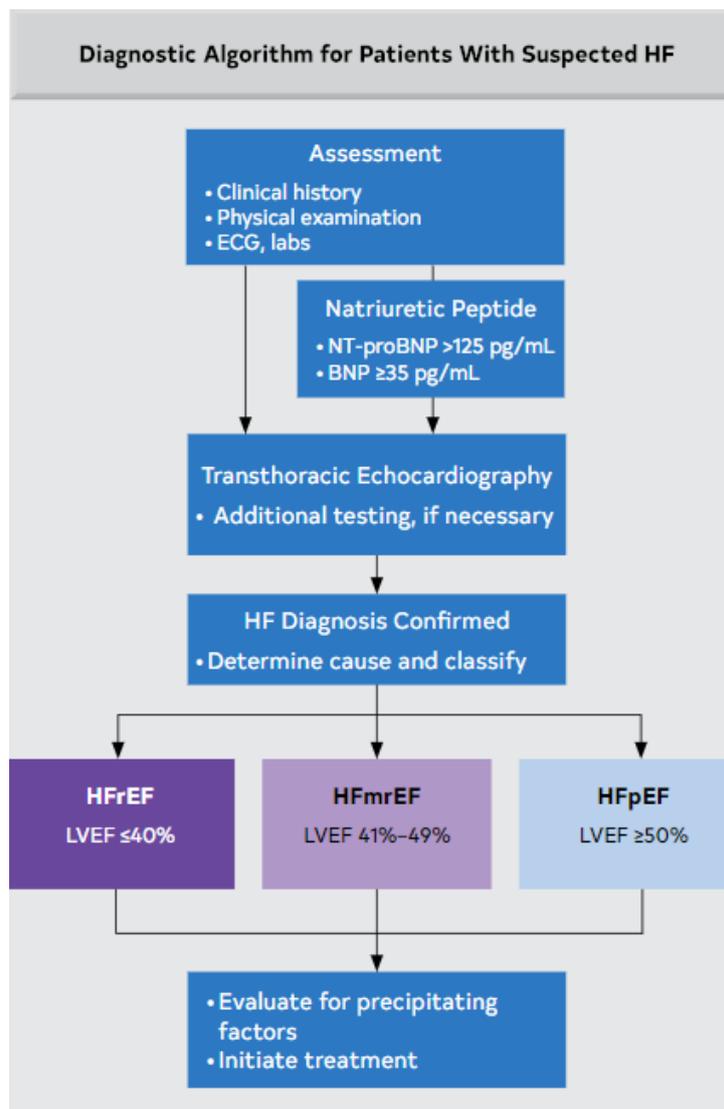


Figura 23: Algoritmo diagnostico per pazienti con sospetta insufficienza cardiaca

Tuttavia, l'efficace implementazione di questi biomarcatori richiede la standardizzazione dei protocolli di misurazione e interpretazione, oltre a una valutazione critica delle loro limitazioni e potenziali fonti di errore. È essenziale sviluppare approcci metodologici robusti e protocolli clinici chiari per l'integrazione di questi biomarcatori nella pratica clinica comune. Inoltre, alcuni biomarcatori possono essere influenzati da fattori non cardiaci, come condizioni infiammatorie sistemiche o altre comorbilità, rendendo difficile l'interpretazione dei risultati

nel contesto clinico. Mentre i nuovi biomarcatori offrono una visione più dettagliata della fisiopatologia dello scompenso cardiaco, la complessità dei meccanismi patologici coinvolti richiede un'analisi integrata di più marcatori per ottenere una valutazione completa e accurata della condizione del paziente. Infine, è importante considerare che i biomarcatori da soli potrebbero non essere sufficienti a guidare decisioni terapeutiche complesse. La valutazione clinica globale, compreso l'uso di strumenti di imaging avanzati e l'analisi dei dati clinici, rimane essenziale per una gestione ottimale del paziente affetto da scompenso cardiaco, sia esso cronico che acuto.

Bibliografia:

1. Heart failure. *Lancet*. 2005 McMurray JJ, Pfeffer MA.
2. Prevalence, incidence and survival of heart failure: a systematic review; *Heart*. 2022, Emmons-Bell S, Johnson C, Roth G.
3. Characteristics, costs and outcomes of patients hospitalized for heart failure (HHF): analysis of a community database of nearly 3 000 000 subjects. *Eur J Heart Fail* 2014, Maggioni AP, Rossi E, Cinconze E, Rielli R, De Rosa M.
4. The Many Faces of Heart Failure. *Card Electrophysiol Clin*. 2019 Snipelisky D, Chaudhry SP, Stewart GC.
5. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2021 ESC *Eur Heart J* 2021; McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.
6. Congestion in heart failure: a circulating biomarker-based perspective. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association, European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2022 Núñez J, de la Espriella R.
7. Pathophysiology of Heart Disease; An Introduction to Cardiovascular Medicine; Leonard S. Lilly.
8. The Endocardium and Heart Valves. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020 Dye B, Lincoln J.
9. The fascinating discovery of the electrical system in the heart: A story telling. *Int J Cardiol*. 2020 Thiene G, Basso C, Cozza A, Zanatta A.
10. Frank Starling Law. 2023 Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Delicce AV, Makaryus AN.
11. Wall stress and hypertension. *J Cardiovasc Risk*. 2000 James MA, Saadeh AM, Jones JV.
12. Congestive hepatopathy. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Wells ML, Venkatesh SK.
13. Congestive Nephropathy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 22; D' Marco L.
14. Visceral Congestion in Heart Failure: Right Ventricular Dysfunction, Splanchnic Hemodynamics, and the Intestinal Microenvironment. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Polsinelli VB, Sinha A, Shah SJ.
15. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B.
16. ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail*. 2022 Writing Committee Members.
17. Acute Heart Failure: Definition, Classification and Epidemiology. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Kurmani S, Squire I.
18. Congestive heart failure: Diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respir Care*. 2006 Figueroa MS, Peters JI.
19. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J.
20. The EPHEMUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2001 Pitt B, Williams G, Remme W, Martinez F, Lopez-Sendon J, Zannad F.
21. Meta-analysis Comparing the Efficacy of Dobutamine Versus Milrinone in Acute Decompensated Heart Failure and Cardiogenic Shock. *Curr Probl Cardiol*. 2023 Biswas S, Malik AH, Bandyopadhyay D, Gupta R, Goel A, Briasoulis A, Fonarow GC, Lanier GM, Naidu SS.
22. Digitalis in heart failure: declining use and ongoing outcome trials. *Eur Heart J*. 2023 van Veldhuisen DJ, Bauersachs J.
23. Beta-Blocker Use and Heart Failure Outcomes in Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2023 Arnold SV, Silverman DN, Gosch K, Nassif ME, Infeld M, Litwin S, Meyer M, Fendler TJ.
24. Vasodilator Therapy in Acute Heart Failure. *JAMA*. 2019 Curfman G.
25. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin*. 2014 Sayer G, Bhat G.
26. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 McMurray JJV, Solomon SD.
27. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B.
28. Acute Decompensated Heart Failure Complicated by Respiratory Failure. *Circ Heart Fail*. 2019 Miller PE, van Diepen S, Ahmad T.
29. Physiopathology and Diagnosis of Congestive Heart Failure: Consolidated Certainties and New Perspectives. *Curr Probl Cardiol*. 2021 La Franca E, Manno G, Ajello L, Di Gesaro G, Minà C.

30. Emerging role of cardiac computed tomography in heart failure. *ESC Heart Fail.* 2019 Aziz W, Claridge S, Ntalas I, Gould J, de Vecchi A.
31. Cardiac MRI for the prognostication of heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Magn Reson Imaging.* 2021 Assadi H, Jones R, Swift AJ, Al-Mohammad A, Garg P.
32. Electrocardiographic Predictors of Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction, *J Am Heart Assoc.* 2017 Wesley T. O'Neal, Matylda Mazur, Alain G. Bertoni.
33. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022 Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M.
34. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases.* 2023 Mouliou DS.
35. The Cardiorenal Syndrome in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2020 Costanzo MR.
36. Predictive value of blood urea nitrogen in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Duan S, Li Y, Yang P.
37. The role of the kidney in heart failure. *Eur Heart J.* 2012 Metra M, Cotter G, Gheorghide M, Dei Cas L, Voors AA.
38. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr.* 2013 Maries L, Manitiu I.
39. The natriuretic peptide system in heart failure: Diagnostic and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2021 Kuwahara K.
40. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr.* 2013 Maries L, Manitiu I.
41. Diagnostic value of MR-proANP for heart failure in patients with acute dyspnea: a meta-analysis. *Acta Cardiol.* 2020 Chen Y, Wen Z, Peng L, Liu X, Luo Y, Wu B, Li S.
42. Vasopressin in Heart Failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018 Iovino M, Iacoviello M, De Pergola G, Licchelli B, Iovino E, Guastamacchia E, Giagulli VA.
43. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application; *Eur J Heart Fail.* 2019 Adriaan Kremer, Daan Geven, Christopher Maaten, Jozine Struck, Joachim; *European Journal of Heart Failure.*
44. Ceruloplasmin as Redox Marker Related to Heart Failure Severity. *Int J Mol Sci.* 2021 Lazar-Poloczek E, Romuk E, Rozyntryt P, Duda S, Gąsior M, Wojciechowska C.
45. Cardiac troponins: from myocardial infarction to chronic disease. *Cardiovasc Res.* 2017 Park KC, Gaze DC, Collinson PO, Marber MS.
46. Troponin in Heart Failure. *Heart Fail Clin.* 2018 Shah KS, Maisel AS, Fonarow GC.
47. High-sensitivity assays for troponin in patients with cardiac disease. *Nat Rev Cardiol* 14, 472–483, 2017. Westermann, D., Neumann, J., Sørensen, N. et al.
48. Endothelin and heart failure. *Heart Fail Rev.* 2001 Nambi P, Clozel M, Feuerstein G.
49. β -Adrenoceptor activation affects galectin-3 as a biomarker and therapeutic target in heart disease. *Br J Pharmacol.* 2019 Du XJ, Zhao WB, Nguyen MN, Lu Q, Kiriazis H.
50. Galectin-3 is Associated with Heart Failure Incidence: A Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rev.* 2023. Baccouche BM, Mahmoud MA, Nief C, Patel K, Natterson-Horowitz B.
51. The GALA study: relationship between galectin-3 serum levels and short- and long-term outcomes of patients with acute heart failure. *Biomarkers.* Miró Ó, González de la Presa B, Herrero-Puente P, Fernández B.
52. RELAX-AHF, BLAST-AHF, TRUE-AHF, and other important truths in acute heart failure research. *Eur J Heart Fail.* 2017 Cotter G, Cohen-Solal A, Davison BA, Mebazaa A.
53. Soluble ST2: a valuable prognostic marker in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022 Savarimuthu S, Goel P, Harky A.
54. sST2 Predicts Outcome in Chronic Heart Failure Beyond NT-proBNP and High-Sensitivity Troponin T. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018 Emdin M, Aimo A, Vergaro G, Bayes-Genis A, Lupón J, Latini R, Meessen J.
55. Biomarkers and low risk in heart failure. Data from COACH and TRIUMPH. *Eur J Heart Fail.* 2015 Meijers WC, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Hillege HL, Maisel AS, Di Somma S, Voors AA, Peacock WF.
56. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr.
57. Biomarkers of Myocardial Injury and Remodeling in Heart Failure. *J Pers Med.* 2022 Ponikowska B, Iwanek G, Zdanowicz A, Urban S, Zymlński R, Ponikowski P, Biegus J.
58. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2020 Hanna A, Frangiannis NG.
59. Antigen carbohydrate 125 as a biomarker in heart failure: a narrative review. *Eur J Heart Fail.* 2021 Núñez J, de la Espriella R, Miñana G, Santas E, Llácer P, Núñez E, Palau P, Bodí V, Chorro FJ, Sanchis J.
60. CA125: An Increasingly Promising Biomarker of Heart Failure. *Curr Pharm Des.* 2021; Pan C, Zhou M, Jian Y, Zeng Y, Wang M, Chen F.

61. The sequence of the human genome. *Science*. 2001 Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural.
62. The evolution of noncoding DNA: how much junk, how much func? *Trends Genet*. 2005 Castillo-Davis CI.
63. A Review on the Evolving Roles of MiRNA-Based Technologies in Diagnosing and Treating Heart Failure. *Cells*. 2021 Kennel PJ, Schulze PC.
64. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circ Res*. 2006 Feb Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Klevitsky R, Hewett TE, Breit SN, Molkentin JD.
65. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2022 Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M.
66. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Ciccoira M, Doehner W, Ponikowski P, Filippatos GS, Rozenz P, Drexler H, Anker SD, Wollert KC.