SOCIETA' SCIENTIFICA DI MEDICINA INTERNA
FADOI
FEDERAZIONE DELLE ASSOCIAZIONI DEI DIRIGENTI OSPEDALIERI INTERNISTI

Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata

Premessa

La prevalenza dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata (HFpEF) è in aumento, eppure mancano ancora linee guida terapeutiche, anche perché non ne è chiaro l'esatto meccanismo fisiopatologico. Classicamente si pensava che l'HFpEF fosse secondario all'aumento del post-carico, tipico dell'ipertensione sistemica, ma si stanno accumulando evidenze da cui risulta che l'HFpEF continua a peggiorare nonostante un adeguato controllo della pressione arteriosa e dati emergenti inducono a pensare che un nuovo percorso fisiopatologico possa essere costituito dall'ischemia miocardica secondaria alla disfunzione micro-vascolare coronarica.

Diversi studi osservazionali mostrano che il decorso dei pazienti con disfunzione micro-vascolare, anche dopo un intervallo di diversi anni, è dominato dalle ospedalizzazioni per HFpEF. Inoltre, il fenotipo clinico più diffuso di pazienti con HFpEF (esempio, le donne anziane con poli-comorbilità) ricorda quello con disfunzione micro-vascolare coronarica, anche se avviene in età più avanzata. In questa revisione vengono fornite informazioni approfondite su questo modello emergente di HFpEF, indicandone le potenziali implicazioni terapeutiche.

Disfunzione micro-vascolare coronarica e malattia coronarica non ostruttiva

Tra i pazienti con sintomi e/o segni di ischemia sottoposti ad angiografia coronarica circa il 50% ha una malattia coronarica non ostruttiva. Molteplici dati documentano come i pazienti sintomatici con malattia coronarica non ostruttiva incorrono in costi sanitari e disabilità simili a quelli con malattia coronarica ostruttiva, principalmente a causa di ripetuti ricoveri per scompenso cardiaco e angina. Eppure in genere hanno una frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata: è, quindi, molto probabile un collegamento tra coronaropatia non ostruttiva/disfunzione micro-vascolare coronarica e HFpEF. In altre parole, la coronaropatia non ostruttiva con disfunzione micro-vascolare sembra rappresentare una sindrome o condizione "pre-HFpEF".

Comorbilità nei pazienti con HFpEF rispetto alla disfunzione micro-vascolare coronarica

I pazienti sintomatici per disfunzione micro-vascolare coronarica e coronaropatia non ostruttiva sono in genere donne di mezza età (40-65 anni) con più comorbilità (ipertensione, obesità, ipercolesterolemia, diabete, inattività e persino malattia renale cronica). Esibiscono spesso una disfunzione diastolica all'*imaging* cardiaca e un irrigidimento aortico. I pazienti con HFpEF hanno un fenotipo clinico molto simile, ma in genere sono più anziani (> 60 anni). Ciò fa pensare che il "fenotipo clinico" associato all'HFpEF sia notevolmente simile a quello dei pazienti con disfunzione micro-vascolare coronarica.

Esiste un rapporto di causa-effetto tra queste sindromi?

- L'**obesità** potrebbe contribuire allo sviluppo di HFpEF attraverso almeno due meccanismi importanti:
  1. l'obesità innesca l'infiammazione sistemica, con infiltrazione del tessuto adiposo, particolarmente viscerale, da parte di macrofagi. Questi rilasciano citochine pro-infiammatorie, che stimolano la fibrosi del miocardio e la disfunzione endoteliale all'interno della micro-vascolarizzazione coronarica. Lo stato infiammatorio sistemico è collegato all'ipertrofia ventricolare sinistra, al rimodellamento miocardico, alla fibrosi e alla rigidità dei vasi di conduttanza, tipica del HFpEF;

2. i pazienti obesi si muovono di meno, ma soprattutto tendono ad avere maggiore ritenzione di sale, attraverso un maggior riassorbimento tubulare del sodio. Inoltre, l'assunzione elevata di sale in pazienti con ipertensione sodio-sensibile porta a *stress* ossidativo sistemico, a causa della produzione renale di citochine pro-infiammatorie. Il cuore normale reagisce all'espansione volemica dilatandosi, ma in questo caso la dilatazione rimane limitata, a causa della sottostante fibrosi miocardica e della maggiore rigidità date dall'infiammazione sistemica e dall'ischemia sottostante. A sua volta, questa sequenza di eventi aumenta le pressioni di riempimento cardiaco e porta a scompenso cardiaco senza compromissione della funzione sistolica.

- I pazienti con disfunzione micro-vascolare coronarica sono soggetti ad aumentata prevalenza di malattia renale cronica, che potrebbe essere secondaria ad altre comorbilità (come ipertensione e diabete) o a disfunzione endoteliale (aumento del superossido e riduzione di ossido nitrico). Negli stadi più avanzati della malattia renale cronica, la ritenzione uremica delle tossine aumenta ulteriormente lo *stress* ossidativo, col risultato di amplificare la disfunzione micro-vascolare.
- Come conseguenza dei disturbi del micro-circolo, i pazienti con scompenso cardiaco (indipendentemente dalla preservazione o meno della frazione di eiezione) hanno un'alterazione della struttura e della funzione della mucosa gastro-intestinale con aumento del *biofilm* batterico, che può contribuire a infiammazione cronica e malnutrizione.
- Anche la contrazione miocardica è modulata da molecole endoteliali come ossido nitrico e prostaglandine.

Nel complesso, dunque, il post-carico non sembra l'unico meccanismo alla base dell'HFpEF e probabilmente nel meccanismo dell'ischemia gioca un ruolo importante la disfunzione micro-vascolare coronarica.
Naturalmente, sebbene queste osservazioni suggeriscano che l'ipertensione non sia l'unico meccanismo sottostante all'HFpEF, ciò non esclude il ruolo del buon controllo della pressione arteriosa.
Anche altri fenotipi potrebbero essere associati alla disfunzione micro-vascolare coronarica con HFpEF: ad esempio, l'amiloidosi cardiaca spesso si presenta nella stessa fascia di età più avanzata della disfunzione micro-vascolare coronarica, con reperti emodinamici di HFpEF.

Implicazioni terapeutiche

Le future strategie di gestione dei pazienti con HFpEF non dovrebbero concentrarsi solo sul controllo della pressione arteriosa sistemica, che pure ha importanti benefici sulla mortalità nei pazienti con malattia coronarica, ma anche sul trattamento della disfunzione micro-vascolare coronarica e, in particolare, sulla disfunzione endoteliale. Sembra esserci un intervallo temporale tra l'insorgenza dei segni di ischemia micro-vascolare coronarica e lo sviluppo di HFpEF. Inoltre, non tutti i pazienti con ischemia micro-vascolare coronarica svilupperanno HFpEF. Esiste, quindi, l'opportunità di indirizzare la terapia in questa finestra temporale, con forse la possibilità di prevenire l'HFpEF.
Sono stati studiati percorsi infiammatori e agenti anti-infiammatori come le citochine immuno-modulatorie, con risultati incoraggianti nei modelli animali.
Alcuni suggeriscono che la terapia con **statine** potrebbe essere di beneficio contro lo sviluppo dell'HFpEF, poiché le statine esercitano un effetto anti-infiammatorio, indipendente dalla riduzione delle lipoproteine LDL, che riduce la produzione di anioni superossido e migliora la bio-disponibilità di ossido nitrico. Tuttavia, un'analisi dello studio GISSI-HF non ha mostrato alcun beneficio cardiaco con rosuvastatina in pazienti con frazione di eiezione > 40%.

Per migliorare la disfunzione diastolica nei pazienti con HFpEF è stato proposto l'uso degli **inibitori della fosfodiesterasi-5**, come il sildenafil, ma uno studio multicentrico randomizzato non ha riscontrato alcun miglioramento della capacità di esercizio o dello stato clinico a 24 settimane rispetto al *placebo*. Gli inibitori della fosfodiesterasi-5 esercitano un effetto vaso-dilatatore polmonare, che potrebbe migliorare i sintomi legati all'ipertensione polmonare. Due piccoli studi randomizzati, che hanno valutato il sildenafil nei pazienti con HFpEF e ipertensione polmonare, sono arrivati a risultati contraddittori. Alcuni dati suggeriscono che l'ipertensione polmonare associata all'HFpEF non è dovuta solo all'ipertensione post-capillare (cioè, all'aumento della pressione di riempimento ventricolare sinistra), ma un sottogruppo di questi pazienti svilupperebbe anche ipertensione polmonare pre-capillare.
Sebbene non sia stato dimostrato beneficio con ACE-inibitori o sartani nei pazienti con HFpEF, gli **inibitori della neprilisina**, come il sacubitril, che prevengono la degradazione di molti peptidi natriuretici vasoattivi, hanno mostrato risultati promettenti in uno studio di fase II in associazione con valsartan. Lo studio PARAGON-HF ha completato il reclutamento e dovrebbe far luce sul potenziale beneficio terapeutico di sacubitril/valsartan nei pazienti con HFpEF.
Evidenze emergenti suggeriscono che gli **SGLT-2 inibitori** potrebbero ridurre il rischio di ricoveri per insufficienza cardiaca in soggetti con diabete di tipo 2 e disfunzione coronarica micro-vascolare, poiché l'HFpEF è frequente nel diabete.

Bibliografia

1. Elgendy IY, Pepine CG. Heart failure with preserved ejection fraction: Is ischemia due to coronary microvascular dysfunction a mechanistic factor? Am J Med 2019, 132: 692-7.