

## Valutazione ultrasonografica della reattività vascolare in pazienti con insufficienza cardiaca

Ugo Oliviero, Marilena di Martino, Giovanna Scherillo, Antonio Valvano

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche - Università degli Studi di Napoli "Federico II"

### Riassunto

L'endotelio esercita un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'omeostasi circolatoria attraverso una serie di complesse interazioni. In particolare, l'endotelio regola il tono vascolare attraverso la produzione bilanciata di sostanze vasodilatatrici, tra cui l'Ossido Nitrico (NO) e vasocostrittrici. Recentemente lo studio ecografico della vasodilatazione post-ischemica dell'arteria brachiale (FMD) è stato proposto quale metodica di scelta per la valutazione non invasiva della funzione endoteliale. Nel nostro lavoro abbiamo studiato la FMD di 22 pazienti affetti da insufficienza cardiaca da cardiopatia dilatativa idiomatica o post-ischemica in confronto ad un gruppo omogeneo di 20 soggetti volontari sani di controllo. I nostri risultati confermano che nei pazienti con insufficienza cardiaca la reattività vascolare endotelio-mediata è significativamente alterata, come dimostrato da una marcata riduzione della vasodilatazione post-ischemica dell'arteria brachiale.

### Summary

The endothelium acts to maintain vascular homeostasis through multiple complex interactions. Specifically, the endothelium regulates vascular tone by balancing production of vasodilators, including nitric oxide (NO) and vasoconstrictors. Recently, ultrasonographic measurement of endothelium-dependent vasodilatation (Flow mediated dilation, FMD) of the brachial artery has been proposed as a method to non invasively assess endothelial function. Aim of our study was to compare the flow mediated dilation of 22 patients affected by ischemic or idiopathic chronic heart failure (CHF) with 20 well-matched healthy controls. Our results confirm that a significant impairment of endothelial vascular reactivity can be demonstrated in CHF patients, as shown by a marked reduction of flow mediated dilation.

**Parole chiave:** Endotelio, Reattività vascolare, Insufficienza cardiaca

### Introduzione

L'endotelio esercita un ruolo fondamentale nel controllo di diverse funzioni fisiologiche, quali la fibrinolisi, la trombosi, l'infiammazione, la crescita ed il mantenimento del tono vascolare<sup>1</sup>.

In particolare per la regolazione del tono vascolare, l'endotelio rilascia una serie di sostanze vasoattive, ad azione vasocostrittiva (ad esempio endotelina) o vasodilatatrice (ad esempio ossido nitrico, NO).

L'ossido nitrico è sintetizzato a partire dall'aminoacido L-arginina e, una volta prodotto nelle cellule endoteliali attraverso l'azione della NO sintetasi, diffonde nelle cellule muscolari lisce della parete arteriosa dove provoca la conversione del GTP in guanosin-monofosfato (cGMP)<sup>1</sup> che, a sua volta, induce vasodilatazione attraverso la riduzione della concentrazione intracellulare di ioni calcio.

I pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica (chronic heart failure, CHF), presentano un'alterata reattività vascolare<sup>2,4</sup>, documentata da una ridotta risposta vasodi-

latrice all'infusione di acetilcolina (ach), dimostrata sia a livello coronarico<sup>5</sup> che a livello dell'avambraccio<sup>6</sup>.

La ridotta risposta all'ach è espressione di un'alterazione della reattività vascolare endotelio-dipendente, cioè che richiede endotelio integro e la presenza di NO; la reattività vascolare endotelio-indipendente, invece, è per gran parte conservata nei pazienti con CHF, come è dimostrato da una risposta vasodilatatrice pressoché normale all'infusione nell'avambraccio di nitroprussiato (NP), un diretto donatore di NO<sup>6</sup>.

L'alterazione della reattività vascolare che si osserva nei pazienti con insufficienza cardiaca ha una serie di conseguenze emodinamiche, tra cui l'aumento delle resistenze periferiche totali e dell'after-load, l'aggravamento della performance cardiaca e la riduzione della tolleranza all'esercizio fisico.

Per tali motivi, la disfunzione endoteliale che si osserva in corso di insufficienza cardiaca rappresenta uno dei fattori di progressione della malattia ed è estremamente importante poterla rilevare ed eventualmente misurarne le variazioni.

La pletismografia strain gauge è una delle metodiche di studio codificate della reattività vascolare, in quanto fornisce risultati affidabili e riproducibili sia per quanto riguarda la risposta endotelio dipendente (risposta alla somministrazione di ach), sia per quanto riguarda la risposta endotelio indipendente (risposta alla somministrazione di nitroprussiato)<sup>6</sup>.

Tuttavia, la pletismografia strain gauge costituisce una metodica invasiva, che richiede un laboratorio attrezzato e personale specificamente addestrato, cui i pazienti con insufficienza cardiaca si sottopongono malvolentieri, data la necessità di restare in clinostatismo per diverse ore. Del tutto recentemente sono state pubblicate le linee-guida sull'utilizzo della ultrasonografia nello studio della reattività vascolare della arteria brachiale<sup>7</sup>.

La metodica ultrasonografica, facilmente eseguibile e ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti, consente lo studio della cosiddetta "flow mediated dilatation" (FMD), cioè della vasodilatazione della arteria brachiale indotta dalla desufflazione di un manico di sfingomanometro posto sul braccio e mantenuto gonfio ad una pressione di 250 mm di Hg per 5 minuti.

La FMD studia la vasodilatazione endotelio-dipendente; per valutare la risposta endotelio indipendente si utilizza come donatore di NO la nitroglicerina sublinguale, valutando le modificazioni del diametro dell'arteria brachiale indotte dalla sostanza. Si ottiene così la cosiddetta NMD (nitroglicerina mediated dilatation), che è per larga parte, come detto endotelio-indipendente.

Scopo del presente lavoro è valutare, con metodica ultrasonografica, le alterazioni della reattività vascolare eventualmente presenti in un campione di pazienti affetti da insufficienza cardiaca in confronto ad una popolazione controllo omogenea.

### Pazienti e protocollo sperimentale

Lo studio è stato condotto su 22 pazienti con insufficienza cardiaca, da cardiopatia dilatativa idiomatica (12 pazienti) o post-ischemica (10 pazienti) e su 20 soggetti di controllo di età e sesso paragonabili, familiari di pazienti ricoverati o afferenti al nostro Dipartimento per patologie non cardiovascolari, ma non particolarmente invalidanti.

I criteri d'inclusione sono stati:

- evidenza ecocardiografica di diametro telediastolico del ventricolo sinistro > 58 mm e frazione di eiezione (metodo area-lunghezza) < 40%;
- evidenza clinica di segni e sintomi di insufficienza cardiaca;
- condizioni di stabilità della malattia nei 3 mesi precedenti l'esame.

	Pazienti	Controlli
Sesso (m/f)	14/8	12/8
Età (anni)	62±6	60±8
Eziologia (idiopatica o ischemica)	12/10	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26±1	24±2
Glicemia (mg/dl)	96±2	90±5
Colesterolo totale (mg/dl)	186±6	183±5
Trigliceridemia (mg/dl)	150±10	145±12
Pressione arteriosa sistolica (mm Hg)	120±8	130±5
Pressione arteriosa diastolica (mm Hg)	74±10	75±5
Frequenza Cardiaca (battiti/min.)	70±12	74±8
Diametro basale dell'arteria brachiale	3.4±0.8	3.6±0.6
Spessore intima-media dell'arteria brachiale (mm)	0.6±0.1	0.6±0.1
VTI (Velocity Time Integral) (m/sec)	50±4	55±6

Tab 1 - Caratteristiche antropometriche dei pazienti e dei controlli.

16/22 pazienti erano in II classe NYHA, 6/22 pazienti in III classe NYHA. Criteri di esclusione sono stati:

- età > 70 anni;
- infarto miocardico o interventi di rivascularizzazione eseguiti nei 6 mesi precedenti lo studio;
- presenza di aritmie maggiori (classe Lown > IV);
- obesità (body mass index > 27);
- ipertensione arteriosa;
- ipercolesterolemia;
- diabete;
- valvulopatie emodinamicamente significative.

Tutti i pazienti con CHF erano in terapia ed a tutti

è stata sospesa l'assunzione di Beta bloccante e/o di ACE inibitore almeno 3 giorni prima di eseguire l'esame ultrasonografico.

### Materiali e metodi

Tutti gli esami sono stati eseguiti da un singolo operatore che non conosceva la storia clinica eventuale del soggetto, in tarda mattinata (intorno alle ore 12.00), in una stanza provvista di condizionatore per il controllo della temperatura.

Ai pazienti è stata consentita una frugale colazione al mattino, ma è stato proibito di fumare e di assumere alcun medicamento dalla sera prima dell'esecuzione dell'esame.

Tutti gli esami sono stati eseguiti sull'arteria brachiale dx, utilizzando un ecocolor Doppler (Nemio 30 Toshiba), fornito di trasduttore lineare di 7.5 MHz, con il paziente in posizione supina.

Sono state eseguite diverse scansioni ultrasonografiche dell'arteria brachiale in corrispondenza del gomito, fino a caratterizzare il vaso come una sorta di "ponte cinese" in cui erano chiaramente visibile il complesso intima-media della parete anteriore ("near wall") e della parete posteriore.

Per essere certi di ottenere immagini riproducibili, si è provveduto a marcare il punto esatto su cui veniva posto il trasduttore con un lapis demografico.

In tutti i pazienti veniva simultaneamente registrato l'ECG: tutte le misurazioni sono state eseguite con le immagini congelate in coincidenza della fine della diastole (apice dell'onda R).

Dopo che il paziente si era rilassato sul lettino da visita per almeno 10 minuti è stato determinato il diametro iniziale dell'arteria brachiale (valore medio di 4 misurazioni).

Insieme al diametro dell'arteria brachiale è stato misurato lo spessore intima-media all'apice del "ponte", sulla parete anteriore del vaso.

Inoltre, è stato misurato il VTI (Velocity Time Integral) correlato al flusso ematico, con il volume campione del doppler pulsato posto sull'arteria brachiale con un angolo di correzione di 60° rispetto all'asse longitudinale del vaso.

L'iperemia reattiva, che costituisce il "trigger" della vasodilatazione endotelio-dipendente, è stata indotta dalla rapida desufflazione di un manicotto di sfigmomanometro collocato sopra la piega del gomito, e mantenuto ad una pressione sicuramente superiore alla sistolica (250 mm Hg) per 5 minuti.

Dopo il rilascio della cuffia è stato misurato nuovamente il VTI e, nei successivi 100 secondi, sono state registrate immagini ecografiche ogni 10-15 secondi, ponendo la massima attenzione a che la posizione del trasduttore fosse esattamente la stessa del basale.

La media di 2 misurazioni durante questo periodo costituiva il diametro massimo post-iperemia.

Dopo 10 minuti di riposo, con arteria brachiale tornata nuovamente al proprio diametro basale, ai pazienti veniva somministrata nitroglicerina sublinguale (Natispray, Teofarma) alla dose di 2 puff da 0.3 mg.

Tre minuti dopo la somministrazione di Nitroglicerina veniva iniziata la registrazione di fotogrammi ogni 30 secondi, terminando allorché in 2 valutazioni successive si osservava una chiara riduzione del diametro dell'arteria brachiale rispetto al diametro post-nitroglicerina. La media delle 2 maggiori rilevazioni costituiva il diametro massimo post-nitroglicerina.

La FMD (flow mediated dilation) veniva pertanto calcolata in percentuale come segue:  $FMD = [(diámetro\ post-iperemia - diámetro\ basale) / diámetro\ basale] \times 100$ .

La NMD (nitroglicerina mediated dilation) veniva allo stesso modo calcolata come segue:  $NMD = [(diámetro\ post-nitroglicerina - diámetro\ basale) / diámetro\ basale] \times 100$ .

#### Analisi statistica

I dati sono stati processati con la versione 10.0 SPSS (SPSS, Inc, Chicago, Illinois).

Tutte le misure sono state espresse come valori medi  $\pm$  DS; gli intervalli di Confidenza considerati sono stati il 95%; le differenze tra i gruppi sono state analizzate utilizzando il test *t* di Student.

#### Risultati

La Tabella 1 mostra le caratteristiche antropometriche ed i dati laboratoristici dei pazienti con CHF e dei controlli.

Nessuno dei soggetti ammessi allo studio aveva segni ultrasonografici o clinici di aterosclerosi dell'arteria brachiale, ad esempio un aumento dello spessore intima-media, peraltro raro in quel distretto arterioso<sup>8</sup>.

Dall'esame della Tabella si osserva che il flusso arterioso all'avambraccio (espresso dal VTI basale) risultava simile in entrambi i gruppi. Il diametro dell'arteria brachiale, poi, era virtualmente sovrapponibile.

La vasodilatazione post-ischemica (FMD) risultava significativamente ridotta ( $2.1 \pm 3.4\%$ ) nei pazienti con CHF rispetto ai controlli ( $5.8 \pm 4.8\%$ ;  $p < 0.002$ ) (Fig. 1). La vasodilatazione indotta da nitroglicerina (NMD), invece, risultava solo lievemente

ridotta nei pazienti con insufficienza cardiaca ( $7.2 \pm 5.0$  vs  $8.8 \pm 5.8\%$ ,  $p = NS$ ).

#### Discussione

In molte condizioni di rischio cardiovascolare aumentato (diabete, cardiopatia ischemica, ipertensione, ipercolesterolemia, fumo di sigarette, arteriopatia periferica, aterosclerosi degli assi carotidei) è stata riscontrata un'alterazione della reattività vascolare, soprattutto endotelio-

dipendente<sup>9,20,21</sup> e, anche recentemente, una evidente alterazione della funzione endoteliale è stata documentata nell'insufficienza cardiaca<sup>6</sup>. Una severa disfunzione endoteliale (riduzione della FMD) è stata osservata in pazienti con cardiopatia ischemica, ed è risultata correlata alla gravità ed all'estensione del coinvolgimento coronarico<sup>14</sup>. Similmente, in questo lavoro abbiamo documentato una riduzione della reattività vascolare endotelio-dipendente in pazienti con insufficienza cardiaca, laddove la vasodilatazione indotta da Nitroglicerina (endotelio-indipendente) restava sostanzialmente invariata nei 2 gruppi. Sebbene con alcune limitazioni (il campione di soggetti esaminati è comunque esiguo, i farmaci assunti, seppur sospesi almeno 3 giorni prima, potevano interferire con la reattività vascolare, i controlli, per quanto non affetti da patologia cardiovascolare, erano comunque soggetti afferenti al nostro Dipartimento e come tali eventualmente con problemi che potevano interferire con la valutazione della FMD), questo lavoro dimostra in maniera chiara che nei soggetti con insufficienza cardiaca è dimostrabile un'alterata reattività vascolare endotelio mediata.

Studi precedenti hanno già dimostrato che la insufficienza cardiaca è caratterizzata da un'alterazione della risposta endoteliale, che innesca vari meccanismi di progressione di malattia, tra cui certamente un incremento dell'afterload, la riduzione dell'irrorazione coronarica, la progressione della placca aterosclerotica, la riduzione della riserva di flusso nei muscoli scheletrici<sup>2,3</sup>. Lo studio ultrasonografico dell'arteria brachiale costituisce una metodica relativamente semplice, non invasiva ed ampiamente riproducibile attraverso cui valutare la funzione endoteliale in tutti i pazienti con riduzione della funzione contrattile cardiaca.

Tale metodica consente di programmare il follow up dei pazienti scompensati e documentare l'efficacia di eventuali interventi terapeutici che si sono dimostrati in grado di correggere la disfunzione endoteliale (ACE inibitori, Statine, ATII antagonisti etc.<sup>22,23,24</sup>).

È inoltre auspicabile, ed in un qualche modo prevedibile, che in un futuro non lontano lo studio ultrasonografico della reattività vascolare venga eseguito in tutti i pazienti con CHF al momento della diagnosi, in maniera da consentire una stratificazione prognostica dei pazienti con scompenso cardiaco e rappresentare un test di base relativamente semplice ed affidabile con il quale verificare l'efficacia dei diversi trattamenti eventualmente intrapresi.

#### Bibliografia

- Petty RG, Pearson JD. Endothelium- the axis of vascular health and disease. *J R Coll Physicians* 1989;23:92-101.
- Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SN. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation* 1991;84:1589-96.
- Drexler H, Hayoz D., Munzel T., et al. Endothelial function in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:1596-601.
- Katz SD. Mechanism and implications of endothelial dysfunction in congestive heart failure. *Curr Opin Cardiol* 1997;12:259-64.
- Suwaidi JA, Hamasaki S, Lerman A. Long-term follow up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction.

*Circulation* 2000;101:948-54.

- Napoli R, Oliviero U, Saccà L. Growth hormone corrects vascular dysfunction in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:90-5.
- Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:257-65.
- Frick M., Schwarzacher S.P., Alber H.F., Rinner A., Ulmer H., Pachinger O., Weidinger F. Morphologic rather than functional or mechanical sonographic parameters of the brachial artery are related to angiographically evident coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1825-30.v
- Singh T.P., Groehn H., Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:661-5.
- Ravikumar R., Deepa R., Shantirani C.S., Mohan V. Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and non-diabetic subjects. *Am.J.Cardiol*. 2002; 90:702-
- Lieberman E., Gerhard M., Uehata A., Selwyn A.P., Ganz P., Yeung A., Creager M.A. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients < 40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78:1210-14.
- Neunteufl T., Katzenschlager R., Hassan A., Klaar U., Schwarzacher S., Glogar D., Bauer P., Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997; 129:111-118.
- Kuvin J., Patel A., Sliney K., Pandian N., Rand W., Udelson J., Karas R. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1843-9.
- Müesan M.L., Salvetti M., Monteduro C., Rizzoni D., Zulli R., Corbellino C., Brun C., Agabiti-Rosei E. Effect of treatment on flow-dependent vasodilation of the brachial artery in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33 (part III):575-80.
- Modena M.G., Bonetti L., Coppi F., Bursi F., Rossi R. Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:505-10.
- Gokce N., Holbrook M., Duffy S., Demissie S., Cupples L.A., Biegelsen E., Keaney J., Loscalzo J., Vita J. Effects of race and hypertension on flow-mediated and nitroglycerin-mediated dilation of the brachial artery. *Hypertension*.2001; 38:1349-54.
- De Jong S., Lilien M.R., Bakker H.D., Hutten B.A., Kastelein J.J.P., Stroes E. Family history of cardiovascular events and endothelial dysfunction in children with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 163:193-7.
- Neunteufl T., Heher S., Kostner K., Mitulovic G., Lehr S., Khoschsorur G., Schmid R.W., Maurer G., Stefanelli T. Contribution of nicotine to acute endothelial dysfunction in long-term smokers. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:251-6.
- Gokce N., Keaney J.F., Hunter L.M., Watkins M.T., Nedeljkovic Z.S., Menzoian J.O. Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1769-75.
- Celermaier D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., Spiegelhalter D.J., Miller O., Sullivan I., Lloyd J.K., Deanfield J.E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340:1111-15.
- Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial Function. A critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;109:II-27-II-33.
- Prasad A., Habib T.T., Schenke W., Mincemoyer R., Panza J.A., Waclawin M., Ellahham S., Quyyumi A. Acute and chronic angiotensin-1 receptor antagonism reverses endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2000; 101:2349-54.
- Celermaier DS, Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.
- Abiose AK, Mansoor GA, Barry MB, Soucer R, Nair CK, Hager D. Effect of Spironolactone on endothelial function in patients with congestive heart failure on conventional medical therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:1564-1566.

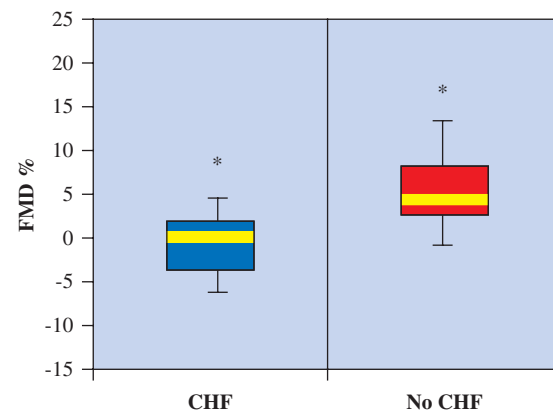


Fig. 1 - FMD dell'arteria brachiale nei pazienti con CHD e nei controlli (\*  $p < 0.002$ ).

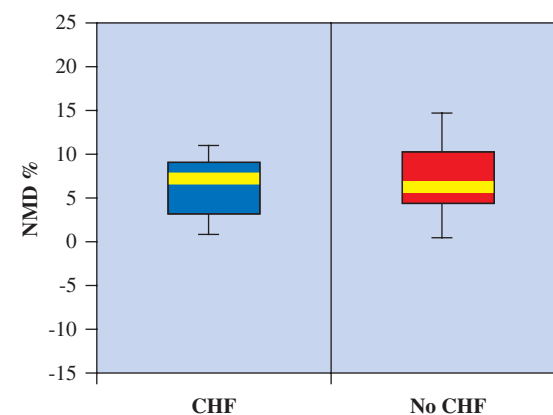


Fig. 2 - NMD dell'arteria brachiale nei pazienti con CHD e nei controlli.