

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche



**Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico
in Medicina e Chirurgia**

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche
Clinica delle Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

TESI DI LAUREA

Correzione della carenza di ferro in pazienti ambulatoriali con
insufficienza cardiaca in un centro di terzo livello

RELATORE

Chiar.mo Prof. Italo Porto

CANDIDATA

Francesca Luisa Rosa Trucco

CORRELATORE

Chiar.mo Prof. Pietro Ameri

Anno accademico 2022-2023

INDICE

| | |
|-----------------------|---|
| ABSTRACT | 3 |
|-----------------------|---|

CAPITOLO PRIMO

| | |
|--|----|
| 1. LO SCOMPENSO CARDIACO..... | 4 |
| 1.1. Definizione..... | 4 |
| 1.2. Epidemiologia..... | 4 |
| 1.3. Classificazione e meccanismi fisiopatogenetici..... | 5 |
| 1.3.1. HFrEF..... | 6 |
| 1.3.2. HFpEF..... | 10 |
| 1.3.3. HFmrEF..... | 13 |
| 1.4. Eziologia..... | 14 |
| 1.5. Clinica e comorbidità..... | 17 |
| 1.6. Diagnosi..... | 21 |
| 1.7. Trattamento..... | 24 |
| 1.8. Storia naturale e prognosi..... | 31 |

CAPITOLO SECONDO

| | |
|---|----|
| 2. CARENZA MARZIALE ED ANEMIA SIDEROPENICA..... | 33 |
| 2.1. Definizione..... | 33 |
| 2.2. Epidemiologia..... | 34 |
| 2.3. Fisiopatologia..... | 34 |
| 2.4. Eziologia..... | 35 |
| 2.5. Diagnosi..... | 37 |
| 2.6. Terapia..... | 38 |
| 2.7. Carenza marziale nelle malattie cardiovascolari..... | 41 |
| 2.8. Carenza marziale nello scompenso cardiaco..... | 46 |

CAPITOLO TERZO

| | |
|--|----|
| 3. LO STUDIO..... | 52 |
| 3.1. Selezione della coorte in oggetto ed obiettivo dello studio..... | 52 |
| 3.2. Variabili raccolte..... | 52 |
| 3.3. Definizioni parametri ecocardiografici..... | 53 |
| 3.4. Analisi statistica..... | 54 |
| 3.5. Risultati..... | 54 |
| 3.5.1. Popolazione di studio..... | 54 |
| 3.5.2. Caratteristiche generali, cliniche ed ecocardiografiche della popolazione studiata..... | 54 |
| 3.5.3. Profilo marziale della popolazione studiata..... | 60 |
| 3.5.4. Caratteristiche per singoli sottogruppi suddivisi in base all'EF..... | 61 |
| 3.5.5. Confronto tra la coorte di pazienti in oggetto e quella di riferimento del trial AFFIRM-HF..... | 62 |

CAPITOLO QUARTO

| | |
|--|-----------|
| 4. DISCUSSIONE..... | 66 |
| 4.1. Caratteristiche generali, cliniche ed ecocardiografiche della popolazione studiata..... | 66 |
| 4.2. Profilo marziale della popolazione studiata..... | 68 |
| 4.3. Confronto tra singoli sottogruppi suddivisi in base all'EF..... | 68 |
| 4.4. Limitazioni dello studio..... | 69 |
| 4.5. Conclusioni..... | 70 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 71 |
| RINGRAZIAMENTI..... | 76 |

ABSTRACT

Background: La carenza marziale è una condizione comune nei pazienti con malattie cardiovascolari, in particolare in quelli con insufficienza cardiaca (IC), ed è associata a ridotta capacità di esercizio e peggioramento della qualità di vita. Risulta pertanto indicata la reintegrazione, in particolare per via endovenosa con ferro carbossimaltosio (FCM).

Obiettivo: L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare le caratteristiche dei pazienti con IC che sono stati sottoposti a supplementazione di ferro in un ambulatorio di terzo livello

Metodi: Mediante revisione delle cartelle cliniche, è stata selezionata una coorte di 123 pazienti sottoposti a terapia con FCM. Sono state analizzate le caratteristiche di questi soggetti, e sono state inoltre confrontate con quelle del trial clinico randomizzato controllato AFFIRM-HF, che ha dimostrato un miglioramento della prognosi in seguito a correzione della carenza di ferro con FCM in pazienti ricoverati per IC.

Risultati: La popolazione analizzata ha mostrato un'età media di 69 ± 10 anni, un indice di massa corporea di 26.8 ± 5.5 kg/m² e sesso prevalentemente maschile (59%). Le principali comorbidità riscontrate sono state ipertensione arteriosa (47%), dislipidemia (47%) e diabete mellito (33%). La concentrazione media di NT-proBNP è risultata di 5743 ± 657 ng/L). Le classi NYHA emerse sono state I nel 29%, II nel 49%, III nel 20% e IV nell'1% dei pazienti. Rispetto alla popolazione AFFIRM-HF le differenze di maggior rilievo riguardano i valori di NTproBNP (4743 ± 2781 vs 5743 ± 657 ng/L $p=0.003$), classe NYHA (classe I 2% vs 29% $p<0.0001$; classe III 49% vs 20% $p<0.0001$) e ferritinemia (83.9 ± 62.2 vs 29 ± 21.2 ng/ml, $p<0.0001$).

Conclusioni: Nella realtà clinica fotografata da questo studio, la supplementazione con FCM risulta essere effettuata in pazienti ambulatoriali che hanno sideropenia conclamata e più spesso IC sintomatica con NT-proBNP elevato, sebbene non causa di scompenso acuto.

CAPITOLO PRIMO

LO SCOMPENSO CARDIACO

1.1 DEFINIZIONE

Lo scompenso cardiaco (Heart Failure, HF) è una condizione complessa ed estremamente eterogenea, per la quale ancora oggi non si è riusciti nell'obiettivo di trovarvi una definizione meccanicistica precisa che possa spiegarne la notevole complessità clinica.

Tra le varie definizioni che sono state date allo scompenso cardiaco, una tra le più utilizzate è quella di “sindrome clinica complessa caratterizzata da sintomi tipici (dispnea, gonfiore alle caviglie e faticabilità) che possono essere accompagnati da segni (pressione venosa giugulare elevata, crepitii polmonari, edemi periferici) causati da un'anormalità cardiaca di natura strutturale o funzionale, risultante in un ridotto output cardiaco o in un'elevata pressione intracardiaca a riposo o sotto sforzo” [1].

Questa definizione, fornita dalle linee guida ESC del 2021, fa in realtà riferimento ad una condizione in cui i sintomi clinici siano già manifesti, sebbene in realtà molti pazienti si presentino scevri da sintomatologia nonostante l'insufficienza funzionale o strutturale sottostante. Per questo motivo in molti casi si preferisce adottare la denominazione di “insufficienza cardiaca” (IC) per indicare quelle condizioni in cui vi sia una disfunzione sistolica, diastolica, o entrambe del ventricolo sinistro in assenza di manifestazioni cliniche. Questa situazione rappresenta una sorta di “stadio precursore” e presuppone la presa in carico del paziente e l'avvio precoce di trattamento, dal momento che la presenza di questa disfunzione silente rappresenta un indicatore prognostico negativo ed è stato osservato come agendo tempestivamente si possa ridurre la mortalità della patologia, in particolare nei pazienti con disfunzione sistolica asintomatica [2].

1.2 EPIDEMIOLOGIA

L'IC attualmente rappresenta una problematica di rilevante significato, con oltre 20 milioni di persone interessate a livello globale. La prevalenza totale nella popolazione adulta dei Paesi industrializzati è del 2%, prevalenza che aumenta notevolmente raggiungendo il 6-10% della popolazione nei soggetti con età >65 anni.

Le stime prevedono che questa prevalenza sia destinata, negli anni a venire ad aumentare, in ragione del fatto che le attuali terapie per le patologie cardiovascolari principalmente responsabili dell'insorgenza di IC (infarto miocardico, valvulopatie, aritmie) consentono una più lunga sopravvivenza dei pazienti [3].

1.3 CLASSIFICAZIONE E MECCANISMI FISIOPATOGENETICI

Esistono molteplici classificazioni riguardanti lo scompenso cardiaco, da quelle che suddividono i pazienti concentrandosi sull'aspetto clinico (e.g classificazione NYHA), a quelle che invece vertono a classificare questa condizione sulla base di parametri funzionali misurabili mediante strumenti diagnostici (classificazione morfo-funzionale basata sulla misurazione della frazione di eiezione). Altra classificazione di notevole rilevanza prognostica e di trattamento è quella eziologica, sebbene sia forse la più complessa da definire per il singolo paziente, in quanto soventemente più cause concorrono allo sviluppo della condizione di insufficienza cardiaca. Anche il parametro temporale risulta essere un utile elemento classificativo, permettendo di suddividere lo scompenso cardiaco in acuto e cronico.

Dal momento che le modificazioni alle quali va incontro il cuore in corso di IC riflettono l'eziologia dell'insufficienza stessa, la classificazione eziologica e quella basata sulla morfologia e funzione del ventricolo sinistro trovano spesso un'associazione tra loro. Inoltre, essendo nella maggior parte dei casi complesso risalire ad un'eziologia univoca, la classificazione basata sulla funzionalità del ventricolo sinistro è ad oggi quella più utilizzata.

La frazione di eiezione (ejection fraction, EF), è il parametro maggiormente adoperato nella valutazione della funzione sistolica del ventricolo sinistro (LVEF). Il suo calcolo avviene rapportando il valore del volume eiettato dal ventricolo sinistro al termine della fase di sistole (stroke volume "SV", a sua volta calcolabile mediante la differenza tra volume presente in ventricolo al termine della diastole o end diastolic volume "EDT" e volume presente in ventricolo al termine della sistole o end sistolic volume "ESV") con il volume di sangue presente nel ventricolo al termine della fase diastolica.

Si ottiene così la formula:

$$LVEF = \frac{EDV - ESV}{EDV} \times 100$$

La frazione di eiezione può essere calcolata con metodiche non invasive, di gran lunga le più frequentemente impiegate, o invasive. Tra quelle non invasive, le maggiormente utilizzate nella pratica clinica sono quelle che prevedono l'utilizzo di: (1) ecocardiografia (transtoracica o transesofagea); (2) risonanza magnetica; (3) tomografia computerizzata.

Sulla base della classificazione funzionale, l'insufficienza cardiaca può quindi essere suddivisa in tre categorie: (1) HF con EF ridotta (HFrEF, precedentemente definito come scompenso sistolico); (2) HF con EF preservata (HFpEF, precedentemente definito come scompenso diastolico); (3) HF con EF moderatamente ridotta (HFmrEF) [4].

1.3.1 SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA (HFrEF)

Definizione

Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta viene così definito in presenza di una LVEF < 40% [1]. Questa riduzione nella percentuale di EF trova la sua origine nella cosiddetta disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, una modificazione patologica per cui il muscolo cardiaco non dispone di forza sufficiente per immettere in circolo una quantità di sangue adeguata alle richieste dell'organismo.

Fisiopatologia

La patogenesi di questa condizione classicamente origina da un evento scatenante che porta ad una riduzione della funzionalità della pompa cardiaca. L'evento scatenante si può identificare sia con un danno acuto, come ad esempio l'infarto miocardico, sia con un danno che si sviluppa progressivamente nel tempo, come ad esempio un sovraccarico volumetrico di lunga data [5]. Anche le variazioni genetiche che conducono alla perdita della funzione contrattile dei miociti, alla loro morte o ad una maggior fragilità del sarcolemma possono rappresentare il primum movens dell'IC con ridotta frazione di eiezione.

I cambiamenti emodinamici che originano dalla riduzione della funzione di pompa miocardica vengono percepiti dai barocettori arteriosi periferici ed interpretati come una condizione di "ridotto riempimento" del circolo. Si attivano di conseguenza una serie di meccanismi compensatori che cooperano al mantenimento dell'omeostasi cardiovascolare. In particolare, questi meccanismi di compenso includono: (1) l'attivazione del sistema nervoso simpatico (SNS) e (2) l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone

(RAAS), i quali mantengono stabile il valore di output cardiaco attraverso aumentata ritenzione di sali e acqua, vasocostrizione arteriosa periferica ed aumentata contrattilità cardiaca. Contemporaneamente, si assiste anche ad un aumentato rilascio di mediatori dell'inflammatione, che saranno responsabili del rimodellamento cardiaco [6].

A caratterizzare la fisiopatologia dell'HFrEF, oltre all'attivazione dei meccanismi di compenso del SNS e del RAAS, si ritrovano anche importanti variazioni in quei sistemi che normalmente antagonizzano l'attivazione eccessiva del SNS e del RAAS, ovvero il tono del sistema nervoso parasimpatico ed i peptidi natriuretici. Un aumento della resistenza all'azione dei peptidi natriuretici ed una diminuzione del tono parasimpatico rappresentano uno step fondamentale nella genesi dell'IC. Nel complesso, tutta questa serie di eventi che si sviluppa in presenza di un danno cardiaco, prende il nome di "attivazione neurormonale" [7].

Nonostante l'efficacia di questi meccanismi nel mantenere un'iniziale omeostasi, le evidenze hanno dimostrato come nel lungo termine questo sistema di compenso causi un danno addizionale, qualora perduri nel tempo. L'attivazione sostenuta del SNS infatti esercita degli effetti deleteri su (1) reni, (2) vasi periferici e (3) cellule cardiache [8].

A livello renale, l'aumento del tono simpatico porta a vasocostrizione delle arterie renali e diminuzione del flusso all'apparato iuxtaglomerulare, con risultante rilascio di renina a livello dell'arteriola afferente. La renina determina la conversione dell'angiotensinogeno prodotto a livello epatico in angiotensina I, la quale a sua volta verrà convertita in angiotensina II grazie agli enzimi ACE (angiotensin-converting enzyme). L'angiotensina II, un potente vasocostrittore, mediante l'attivazione dei recettori di tipo 1 per l'angiotensina II (AT₁) situati a livello della zona glomerulare del surrene, conduce al rilascio dell'aldosterone, il quale detiene importanti effetti nella patogenesi dello scompenso cardiaco. Oltre allo stimolo per il rilascio dell'aldosterone, l'angiotensina II causa direttamente un aumento nella ritenzione di sodio a livello del tubulo contorto prossimale, al quale si sommerà l'aumentato riassorbimento di sodio del tubulo distale promosso dall'azione dell'aldosterone. Come ulteriore effetto, l'angiotensina II determina anche il rilascio di ADH a livello ipotalamico, il quale incrementa la quota di acqua libera riassorbita a livello renale, contribuendo a sviluppare una condizione di iponatriemia nei pazienti con scompenso cardiaco [9].

Gli effetti dell'attivazione del RAAS possono quindi essere riassunti come: (1) aumento della ritenzione di sodio attraverso l'azione di aldosterone e angiotensina II; (2) aumento della ritenzione di acqua libera attraverso l'azione dell'ADH.

In condizioni fisiologiche, l'attivazione del RAAS viene contrastato dall'azione di alcune molecole, i peptidi natriuretici atriale e cerebrale (ANP e BNP) [10]. Questi peptidi, prodotti in risposta alla distensione dei miocardiociti atriali, portano ad un aumento del cGMP a livello delle cellule bersaglio e vanno a "scaricare" funzionalmente il cuore attraverso la vasodilatazione periferica e l'aumento di escrezione renale di sodio e acqua. Nei soggetti con scompenso cardiaco, tuttavia, sussiste una resistenza periferica all'azione dei peptidi natriuretici che vanifica questo tipo di contrasto. L'importanza del corretto funzionamento del sistema dei peptidi natriuretici trova ulteriore conferma nell'efficacia della terapia farmacologica che sfrutta un inibitore della neprilisina, enzima che degrada i peptidi natriuretici, favorendo quindi la maggior persistenza di questi ultimi in circolo, con riduzione di mortalità e di tasso di ospedalizzazione se comparata con la terapia di inibizione degli enzimi ACE in monoterapia [10], [11].

A livello vascolare, l'attivazione adrenergica e del RAAS porta ad una vasocostrizione arteriosa periferica alla quale si associa anche un aumentato tono venoso, che ha il fine, secondo la legge di Frank Starling, di aumentare l'output cardiaco aumentando il pre-carico al ventricolo sinistro. Tuttavia questo ritorno venoso aumentato può condurre ad un incremento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, mentre la vasocostrizione periferica determina un maggiore post-carico. Queste modificazioni emodinamiche contribuiscono ad un rimodellamento sfavorevole del VS, ad un peggioramento della funzione di pompa e ad un ulteriore iperattivazione del sistema RAAS [5].

A livello cellulare e molecolare, la disregolazione del RAAS porta ad una serie di modificazioni a carico dei miociti dal punto di vista biologico, energetico e metabolico, nonché ad una perdita dei miociti stessi attraverso meccanismi di necrosi, apoptosi e morte cellulare autofagica. In aggiunta, anche la riorganizzazione della matrice extracellulare contribuisce al danno, a seguito della dissoluzione di una struttura organizzata della trama di collagene che circonda i miociti, la quale viene rimpiazzata da una matrice di collagene interstiziale che non provvede adeguatamente al supporto strutturale delle cellule cardiache. I miociti vanno incontro ad una serie di alterazioni ed importanti cambiamenti biologici che portano ad una progressiva perdita di funzione contrattile.

Le alterazioni indotte dall'iperattivazione del SNS e del RAAS, sia a livello sistemico che a livello cellulare e molecolare, concorrono a quello che viene definito rimodellamento ventricolare, il quale è poi il responsabile ultimo della disfunzione di pompa cardiaca in corso di HFrEF.

Modificazioni anatomo-strutturali

Il rimodellamento ventricolare consiste nelle modificazioni che riguardano massa, volume e forma del ventricolo, nonché della sua composizione microscopica in seguito allo stimolo dannoso che origina il quadro di IC. I cambiamenti nella geometria del VS contribuiscono grandemente alla progressione dell'insufficienza stessa, rendendosi spesso responsabili della comparsa del quadro clinico tipico dello scompenso [5].

Il VS rimodellato va incontro a due alterazioni cardine, entrambe determinate dalla condizione di sovraccarico di volume che origina dall'attivazione dei meccanismi di compenso neurormonali: (1) dilatazione della camera ed aumento dell'EDV e (2) assottigliamento di parete. L'associazione di queste due modificazioni porta ad un peggioramento ulteriore della funzione sistolica con accelerazione della progressione dell'insufficienza.

Oltre alle conseguenze negative sulla funzionalità del VS, che si traducono con una diminuzione della LVEF, l'elevata tensione telediastolica delle pareti dovuta al sovraccarico di volume, conduce a (1) ipoperfusione del subendocardio con conseguente ulteriore alterazione metabolica che porta a peggioramento della funzione ventricolare; (2) aumento dello stress ossidativo, risultante in un aumento della produzione di radicali liberi; (3) prolungata espressione dei geni attivanti lo stiramento e/o attivazione da stiramento delle vie metaboliche che portano ad ipertrofia di tipo eccentrico, con nuovi cardiomiociti che si vanno a disporre in serie rispetto ai pre-esistenti.

Il rimodellamento ventricolare rappresenta quindi la prima conseguenza del danno all'origine dell'insufficienza e contemporaneamente il responsabile di tutte quelle alterazioni della funzionalità del VS che esitano nello sviluppo di uno scompenso conclamato. Gli effetti negativi del rimodellamento non si esauriscono con le modificazioni a carico della parete muscolare del VS, ma vanno comprensibilmente a coinvolgere anche quelle strutture direttamente connesse con la morfologia del VS: la progressiva dilatazione della camera infatti, comporta una limitazione del movimento (tethering) dei muscoli papillari che risulta in un'incompetenza dell'apparato valvolare mitralico ed insufficienza mitralica su base

funzionale, la quale determina un ulteriore sovraccarico emodinamico del VS che si somma a quello già determinato dall'attivazione dei sistemi neuroormonali [3].

1.3.2 SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE PRESERVATA (HFpEF)

Definizione

Sulla base della frazione di eiezione, si classifica un paziente con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata quando questa si mantiene $>50\%$ in presenza di sintomi e/o segni clinici. Dal momento che la sintomatologia sistemica si manifesta allorquando si abbia una riduzione della perfusione periferica (nel caso dello scompenso cardiaco causata dalla disfunzione ventricolare), potrebbe sembrare controintuitivo il fatto che compaiano delle manifestazioni cliniche pur in presenza di una EF nei range di normalità.

Questa situazione trova la sua spiegazione in uno dei principali tipi di disfunzione (sebbene non il solo) che si collocano alla base dell'insorgenza di questa particolare condizione, la quale per lungo tempo è stata definita "scompenso diastolico". Quello che accade infatti è che vi sia una riduzione del volume telediastolico con invece una funzione sistolica conservata che risulta quindi del mantenimento del rapporto SV/EDV, a fronte però di una minor quantità di sangue in termini assoluti che viene immessa in circolo.

Fisiopatologia

Sebbene la metà dei pazienti con HF abbia un EF conservata, i meccanismi fisiopatologici che sottendono l'insorgenza di questa condizione sono meno conosciuti rispetto a quelli che invece portano alla comparsa dell'HFrEF. Per lungo tempo si è ritenuto che la disfunzione diastolica fosse il solo meccanismo responsabile dello sviluppo dell'HFpEF, tuttavia numerosi studi suggeriscono come in realtà altri meccanismi, sia cardiaci che extracardiaci, siano implicati nella genesi di questa particolare forma di IC [3].

La disfunzione diastolica viene definita come "aumentato tempo di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro, lento riempimento ventricolare ed aumentata rigidità delle pareti del ventricolo durante la diastole" [12].

La "stiffness" miocardica, ovvero la rigidità delle pareti del VS è determinata da due componenti fondamentali: (1) la matrice extracellulare e (2) i cardiomiociti. È sufficiente una modificazione nella composizione di uno di questi due elementi per determinare un

cambiamento anche nell'altro, dal momento che ogni alterazione si trasmette tramite proteine della matrice cellulare.

Per quanto riguarda la matrice extracellulare, la stiffness è determinata nella sua maggior componente dalla regolazione della quantità totale di collagene, dall'abbondanza in termini relativi della quantità di collagene di tipo 1 e dal grado di cross-linking tra le fibre di collagene stesse.

Oltre alla stiffness miocardica, anche il difetto di rilasciamento del ventricolo sinistro assume un ruolo centrale nella genesi della disfunzione diastolica, dal momento che determina una riduzione dello SV, soprattutto ad elevate frequenze cardiache.

Nonostante la disfunzione diastolica sia il meccanismo probabilmente determinante e sicuramente quello maggiormente studiato, recentemente è stato dato un ruolo di maggior risalto anche ad altri elementi disfunzionali in corso di HFpEF, tra cui la componente di disfunzione sistolica, sebbene questa non sia predominante come invece avviene nell'HFrEF.

Nel 2002, due studi¹ hanno riportato che, in corso di HFpEF, valori di funzione sistolica in regioni isolate misurati tramite tecniche di imaging con Doppler tissutale risultano alterati, nonostante una EF normale. Il significato di questi risultati è rimasto a lungo incerto, dal momento che le misurazioni globali di funzione sistolica nell'HFpEF appaiono comunque preservate [13].

Recentemente, tuttavia, è stato supposto che lo stesso processo che promuove la stiffness diastolica in corso di HFpEF, possa aumentare anche la stiffness sistolica (End-systolic elastance, Ees), contribuendo così a ridurre la contrattilità miocardica e limitando la riserva sistolica. Pur rimanendo evidente che la funzione sistolica in corso di HFpEF non sia così alterata come nell'HFrEF, studi recenti hanno mostrato che anche una modesta limitazione nella contrazione in condizioni basali possa diventare molto più problematica in un contesto di esercizio fisico, dove l'incapacità di aumentare la contrattilità potrebbe essere associata ad una ridotta riserva cardiaca, sintomi più severi di intolleranza all'esercizio e ridotta capacità aerobica [12], [14].

¹ Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002

Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002

Per ultimo, anche meccanismi extracardiaci sembrano essere coinvolti nella fisiopatologia dell'HFpEF, dal momento che l'aumentata rigidità che si osserva a livello cardiaco si manifesta anche in ambito vascolare. Una riduzione nella distensibilità delle pareti aortiche, ad esempio, è fortemente associata con una diminuita tolleranza all'esercizio. Un aumento improvviso del post-carico, dato dalla maggior labilità della pressione sanguigna che si osserva in corso di un irrigidimento combinato ventricolo-arterioso, se avviene in un contesto di aumentata stiffness vascolare, provoca un aumento della pressione molto maggiore che si retrotrasmette a livello cardiaco causando un'ulteriore compromissione del rilasciamento diastolico, con un'elevazione drammatica delle pressioni di riempimento durante lo stress [12].

Modificazioni anatomo-strutturali

Storicamente, a causa delle modificazioni anatomo-strutturali a cui va incontro il muscolo cardiaco, l'HFpEF è stato quasi sempre visto come l'espressione ultima di una malattia ipertensiva in stato avanzato, con una condizione ipertensiva precedente l'insorgenza dello scompenso presente ad EF preservata nel 60-90% dei casi [15].

L'ipertrofia che si viene a sviluppare in corso di ipertensione è definita "ipertrofia concentrica", caratterizzata dalla presenza di cardiomiociti che si replicano in parallelo e comportano l'aumento di spessore della parete ventricolare, a cui segue l'aumento del rapporto spessore di parete/raggio della camera. Questo modello di rimodellamento ventricolare è di conseguenza quello maggiormente associato allo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata.

Nonostante però questo modello risulti essere estremamente accurato per un buon numero di pazienti con HFpEF, in altrettanti pazienti si è evidenziata una ben più eterogenea condizione, in accordo con la recente messa in risalto di altri meccanismi fisiopatogenetici, quali la disfunzione sistolica, il dissincronismo ventricolare, la diminuzione della funzionalità atriale sinistra, l'aumentata rigidità arteriosa e la riduzione nella capacità di estrazione dell'ossigeno a livello periferico. Tutto questo concorre alla presenza di diversi pattern di rimodellamento ventricolare in corso di HFpEF [15]. Gli studi ecocardiografici del trial I-PRESERVED, attualmente lo studio più ampio e comprensivo, hanno dimostrato come circa la metà dei pazienti presi in esame (46% dei 745 pazienti totali) mostri in realtà una normale geometria del VS [16]. In aggiunta a questo dato, il 7% dei pazienti dello studio PARAMOUNT ha mostrato invece un pattern di ipertrofia eccentrica (normalmente più

caratteristica di HFrEF) [17]. Queste evidenze, unite tra loro, sottolineano l'eterogeneità della morfologia ventricolare che si ritrova in corso di HFpEF.

L'eterogeneità strutturale correla comprensibilmente anche con una diversa rilevanza prognostica, come si evince nuovamente dallo studio I-PRESERVED. La presenza di ipertrofia è infatti risultata associata ad una maggiore mortalità per tutte le cause, una maggiore mortalità per scompenso cardiaco ed in generale un elevato tasso di ospedalizzazione [16]. Risultati simili sono stati ottenuti nel Northwestern HFpEF Registry, sebbene non sia stata evidenziata una significativa differenza nei tassi di incidenza tra pazienti con ipertrofia concentrica o eccentrica. Lo studio I-PRESERVED oltre ad analizzare la prognosi correlata al rimodellamento ventricolare, valuta anche quella associata al rimodellamento atriale in corso di HFpEF. La dilatazione dell'atrio sinistro infatti, che risulta essere un importante marker di disfunzione diastolica del VS e di pressioni di riempimento cronicamente aumentate, è risultata associata ad un aumentata mortalità in modelli multivariati [18].

1.3.3 SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE D'EIEZIONE MODERATAMENTE RIDOTTA (HFmrEF)

Definizione

Nel 2014, Lam e Solomon propongono per la prima volta il termine HFmrEF (Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction) per descrivere quell'insieme di pazienti che presentino una EF compresa tra il 40 ed il 49% e che comunemente sono stati esclusi dai trial effettuati per l'HFrEF e l'HFpEF. Nel 2016, la Task Force per la diagnosi ed il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico della Società Europea di Cardiologia (ESC) ha introdotto l'HFmrEF come un fenotipo distinto, andando a colmare quel vuoto terminologico rappresentato dall'area grigia dei soggetti con una EF ridotta ma non a tal punto da rientrare nella categoria dell'HFrEF. Nelle linee guida ESC del 2021 la denominazione Mid-Range Ejection Fraction è stata infine sostituita da Heart Failure with Mildly Reduced Ejection Fraction.

Dal punto di vista della EF quindi, la definizione di HFmrEF racchiude tutti quei pazienti che occupano una posizione intermedia tra l'HFrEF (LVEF < 40%) e l'HFpEF (LVEF > 50%), oltre che una serie di precisi criteri diagnostici, clinici, laboratoristici ed

ecocardiografici². Questa nuova definizione ha come obiettivo quello di fornire una propria dignità ad un'entità clinica con una prevalenza stimata del 13-14% dei pazienti totali affetti da scompenso cardiaco e di incentivare la ricerca sulle caratteristiche fisiopatologiche sottostanti, nonché di vagliare nuove strategie terapeutiche che possano migliorare la sopravvivenza di questo non esiguo gruppo di soggetti [19].

Dal momento che sono spesso stati osservati dei cambiamenti nei valori dell'EF nel corso del tempo, oltre alla definizione di HFmrEF sono state introdotte delle sottocategorie maggiormente chiarificatrici di questa evolutività: (1) HFmrEF migliorato (precedentemente HFrEF con EF <40%); (2) HFmrEF deteriorato (precedentemente HFpEF con EF > 50%); (3) HFmrEF immutato. Rimane sottinteso che per questa ulteriore sotto definizione siano necessarie almeno 2 misurazioni dell'EF.

Fisiopatologia

Attualmente, le evidenze fisiopatologiche dei meccanismi che determinano la condizione di HFmrEF sono limitate. Alcuni studi, i quali hanno misurato 37 biomarcatori di diversi domini fisiopatologici (stiramento miocardico, infiammazione, neoangiogenesi, stress ossidativo ed ematopoiesi), hanno dimostrato come l'HFrEF acuto sia maggiormente correlato allo stiramento delle cellule miocardiche, mentre l'HFpEF sia maggiormente legato ad una condizione infiammatoria. Tra questi meccanismi, l'HFmrEF si colloca in una situazione intermedia, con un profilo di biomarcatori a metà tra quelli caratterizzanti lo stiramento miocardico e quelli più tipici dell'infiammazione [19].

Resta evidente come siano necessari ulteriori studi fisiopatologici per meglio definire la genesi dell'HFmrEF.

1.4 EZIOLOGIA

Come precedentemente accennato, la classificazione eziologica dell'insufficienza cardiaca rappresenta spesso una sfida nella pratica clinica, dal momento che numerose sono le cause che possono concorrere alla genesi di questa condizione e che frequentemente si verifica un

² (1) presenza di sintomi e segni di HF; (2) LVEF tra 40-49%; (3) elevato livello di peptidi natriuretici (BNP \geq 35 pg/ml o NT-pro-BNP \geq 125 pg/ml); (4) rilevante cardiopatia strutturale (ipertrofia del VS con indice di massa del VS \geq 115 g/m² negli uomini e \geq 95 g/m² nelle donne) o slargamento dell'atrio sinistro (>34 ml/m²) o disfunzione

overlap di queste in uno stesso paziente. In generale, ogni condizione che porti ad un'alterazione della struttura o della funzione del VS può predisporre il paziente allo sviluppo di IC.

Esistono significative differenze geografiche dovute alle variegata condizioni socioeconomiche presenti globalmente: nei paesi industrializzati la malattia coronarica è emersa come la causa predominante, sia negli uomini che nelle donne, dando origine al 60-75% delle condizioni di insufficienza cardiaca. Anche l'ipertensione arteriosa, estremamente diffusa in tutta la popolazione mondiale, è responsabile della genesi di un elevato numero di casi di insufficienza cardiaca, sia a frazione di eiezione ridotta che preservata, essendo queste due entità fasi diverse della stessa condizione predisponente. L'aumento della pressione sanguigna, infatti, comporta l'esposizione dei cardiomiociti ad un elevato stress di parete, il quale determina ipertrofia ed aumento della massa miocardica.

Esistono poi delle comorbidità che aumentano ulteriormente il rischio di sviluppare l'IC, come ad esempio il diabete mellito, particolarmente incidente nei paesi ad alto reddito. Altra eziologia di notevole rilevanza clinica e sociale risulta essere quella esotossica, da alcol, sostanze stupefacenti o chemioterapici, oggi giorno in costante aumento.

Nei paesi in via di sviluppo, rimangono predominanti le cause infettive, come le miocarditi virali o quelle causate da *Trypanosoma Cruzi*, causante la malattia di Chagas (soprattutto in America latina). Altre infezioni invece conducono allo sviluppo di malattia valvolare reumatica, la quale causa una serie di alterazioni emodinamiche responsabili dell'insorgenza dell'insufficienza cardiaca.

Nonostante le moderne tecniche diagnostiche, nel 20-30% dei casi di IC con EF depressa l'eziologia rimane sconosciuta, dando origine alla categoria delle cardiomiopatie non ischemiche/dilatative/idiopatiche. Sta tuttavia diventando sempre più chiaro come un elevato numero di casi di cardiomiopatie dilatative siano secondari a specifici difetti genetici, in particolare a livello delle proteine del citoscheletro (desmina, miosina cardiaca, vinculina) e della membrana nucleare (laminina).

Le condizioni che determinano un'elevata gittata cardiaca (e.g fistola arterovenosa, anemia) possono dare origine ad una condizione di insufficienza cardiaca, seppur raramente. È più frequente riscontrare questo tipo di eziologia in presenza di già note ed esistenti patologie strutturali cardiache, sulle quali agisce l'elevata gittata per andare a determinare uno scompenso conclamato. [3]

L'eziologia dell'insufficienza cardiaca spesso correla con le alterazioni morfo-funzionali cui va incontro il ventricolo sinistro. Le principali cause di IC e le modificazioni che queste comportano a livello del muscolo cardiaco e della frazione di eiezione, sono riassunte nella tabella 1.1

Tabella 1.1 eziologie dell'insufficienza cardiaca in relazione alle conseguenti modificazioni della frazione di eiezione, tratte da *Harrison Principi di Medicina Interna, volume 2, insufficienza cardiaca: fisiopatologia e diagnosi*

| EF ridotta | EF preservata |
|--|--|
| Malattia coronarica (infarto/ischemia miocardica)* | Ipertrofia patologica <ul style="list-style-type: none"> - Primitiva (cardiomiopatia ipertrofica) - Secondaria (ipertensione – stadio iniziale) |
| Sovraccarico cronico di pressione <ul style="list-style-type: none"> - Ipertensione (stadio avanzato) - Patologia valvolare ostruttiva* | Cardiomiopatie restrittive <ul style="list-style-type: none"> - Patologie infiltrative (amiloidosi, sarcoidosi) - Malattie da accumulo (emocromatosi) |
| Sovraccarico cronico di volume <ul style="list-style-type: none"> - Insufficienze valvolari - Shunt intracardiaco (sinistra-destra) | |
| Malattia polmonare cronica | |
| Cardiomiopatia dilatativa non ischemica <ul style="list-style-type: none"> - Malattie familiari/genetiche - Malattie infiltrative* | |
| Danno indotto da farmaci/sostanze tossiche | |
| Malattia di Chagas | |
| Bradi/tachiaritmie croniche | |

* = *patologie che possono portare anche ad insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione preservata*

Identificare le diverse patologie che hanno condotto alla comparsa dell'insufficienza rappresenta una sfida importante, in quanto potrebbero essere disponibili dei trattamenti mirati per la specifica condizione scatenante.

1.5 CLINICA E COMORBIDITÀ

Segni e sintomi

La sintomatologia dell'insufficienza cardiaca è spesso poco specifica e non permette un'agevole diagnosi differenziale tra l'IC ed altre entità patologiche.

I sintomi più caratteristici possono essere identificati con affaticamento e dispnea. L'affaticamento è nella sua maggior misura determinato dalla riduzione della gittata cardiaca, ma un'importanza sempre maggiore sta venendo attribuita alle anomalie muscoloscheletriche ed alle comorbidity non cardiache più frequentemente associate ad IC (e.g anemia).

Per quanto invece concerne la dispnea, questa negli stadi iniziali compare solamente sotto sforzo, mentre mano a mano che la malattia progredisce può venire a manifestarsi per sforzi sempre più lievi, fino a presentarsi anche a riposo, limitando fortemente la qualità della vita del paziente. La dispnea in corso di scompenso cardiaco non ha un'origine univoca, ma è da ricondursi ad un'eziologia verosimilmente multifattoriale: nonostante questo, il meccanismo principalmente responsabile sembra essere la congestione polmonare, a cui consegue l'accumulo di liquidi in interstizio e la stimolazione dei recettori J iuxtacapillari, i quali vanno a determinare l'insorgenza della tipica respirazione rapida e superficiale, propria della dispnea di origine cardiologica.

Altri sintomi tipici, sebbene caratteristici di stadi più avanzati di scompenso cardiaco, sono l'ortopnea e la dispnea parossistica notturna (*nocturnal paroxysmal dyspnea, NPD*).

L'ortopnea viene definita come una dispnea che compare quando il soggetto assume la posizione supina. È causata da una redistribuzione dei liquidi accumulati a livello interstiziale in corso di scompenso cardiaco, i quali, quando il paziente è sdraiato, dal circolo splancnico e dalle estremità inferiori affluiscono alla circolazione centrale, causando un aumento della pressione capillare polmonare. La principale manifestazione di questo sintomo, oltre alla soggettiva difficoltà respiratoria, è la tosse notturna. Per questo motivo spesso il paziente tende a dormire in posizione seduta o utilizzando più cuscini, dato che sarà importante indagare in sede di valutazione clinica per meglio comprendere il corredo sintomatologico del soggetto ed il suo stato di congestione polmonare.

La dispnea parossistica notturna è indice di ulteriore gravità del quadro clinico e consiste in episodi acuti e gravi di mancanza d'aria e tosse che si presentano con maggior frequenza di

notte e, differentemente dall'ortopnea, non vengono alleviati dall'acquisizione della posizione seduta/eretta.

Il corredo sintomatologico può poi presentare altri sintomi meno caratteristici e specifici di insufficienza cardiaca, che possono manifestarsi con maggior variabilità interindividuale, come ad esempio sensazione di gonfiore, perdita dell'appetito, palpitazioni, sincopi, bendopnea (ovvero una sensazione di dispnea allorquando il paziente si fletta in avanti, tipicamente per raccogliere oggetti o allacciare le scarpe).

I segni più tipici di scompenso cardiaco, che vanno necessariamente indagati in corso di esame obiettivo, sono l'elevata pressione venosa giugulare, il reflusso epatogiugulare e la presenza del terzo tono (ritmo di galoppo). Meno specifici ma altrettanto rilevanti ai fini dell'esame clinico del paziente con insufficienza cardiaca, sono l'aumento repentino di peso (>2 kg/settimana), la presenza di edemi periferici e la presenza di crepitii polmonari. Sebbene questi ultimi siano segni presenti in molte altre condizioni cliniche, sono facilmente obiettivabili e forniscono un quadro immediato dello stato di compenso/scompenso del paziente.

L'esame delle vene giugulari ha lo scopo di fornire una stima della pressione vigente in atrio destro. La pressione normale si attesta a valori inferiori agli 8 cmH₂O: quando aumenta si manifesta con un rigonfiamento ed un aumentato turgore a livello di questi vasi. Nei primi stadi di IC la pressione venosa potrebbe non essere elevata a riposo, ma tende comunque ad aumentare esercitando una leggera pressione prolungata (circa 15 secondi) a livello addominale, determinando quello che viene definito reflusso addominogiugulare [3].

Tabella 1.2 segni e sintomi tipici e meno tipici di scompenso cardiaco, tratti da *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)*.

| Sintomi | Tipici | Respiro corto Ortopnea NPD Ridotta tolleranza all'esercizio Affaticamento |
|---------|------------|---|
| | Non tipici | Tosse notturna Sibili Sensazione di gonfiore Perdita dell'appetito Confusione (tipica degli anziani) Depressione Palpitazioni Vertigini Lipotimie/sincopi Bendopnea |
| Segni | Tipici | Aumentata pressione venosa giugulare Reflusso addominogiugulare Terzo tono cardiaco Dislocazione laterale dell'impulso apicale |
| | Non tipici | Aumento di peso (>2 kg/settimana) Perdita di peso e cachessia (stadi terminali) Edemi periferici Crepitii polmonari Versamento pleurico Tachicardia Tachipnea Epatomegalia Ascite Respiro di Cheyne-Stokes Estremità fredde Oliguria |

È importante monitorare ad ogni controllo clinico i sintomi ed i segni di scompenso cardiaco, prestando particolare attenzione ai segni di congestione, essendo questi i principali predittori di una riacutizzazione che può richiedere l'ospedalizzazione del paziente. Il monitoraggio dei segni e dei sintomi ricopre anche un ruolo di controllo dell'adeguatezza della terapia, dal momento che la persistenza o la ricomparsa di questi indica la necessità di implementare il trattamento [20].

Comorbidità

In corso di scompenso cardiaco è frequente la presenza di comorbidità, cardiache e non cardiache. Tra le principali comorbidità non cardiache si ritrovano, ad esempio, la malattia

renale cronica (con lo sviluppo della sindrome cardiorenale di tipo 1 e di tipo 2)³, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, i disturbi del sonno e l'anemia.

Il meccanismo principale alla base dello sviluppo della sindrome cardiorenale è la diminuzione della perfusione periferica conseguente alla condizione di scompenso cardiaco, che determina una minore filtrazione renale. Oltre a questo fattore principale, anche l'aumento della pressione venosa centrale conseguente allo stato di congestione del paziente con scompenso va a ricoprire un ruolo chiave, causando un aumento della pressione venosa a livello renale che si retrotrasmette a livello glomerulare ostacolando così la filtrazione. A queste alterazioni si vanno a sommare tutte le disfunzioni neuromonali alla base dell'insufficienza cardiaca, con un'iperattivazione del RAAS e del sistema nervoso simpatico, che comportano ulteriore vasocostrizione a livello delle arteriole renali [21].

I disturbi respiratori del sonno sono particolarmente comuni in corso di IC, soprattutto nell'HFrEF. Questi si possono presentare in diverse modalità, dall'apnea ostruttiva del sonno, all'apnea centrale del sonno⁴ fino alla sua forma estrema, rappresentata dal respiro di Cheyne-Stokes, ovvero un tipo di respiro con atti inspiratori di intensità in crescendo-decrescendo a cui fa seguito una pausa di apnea. I frequenti periodi di ipossia determinati dalle apnee caratteristiche di tutti questi disturbi, associati ai ripetuti risvegli, portano alla genesi di picchi adrenergici che peggiorano l'eventuale stato ipertensivo pre-esistente ed in generale compromettono la funzione sistolica e diastolica cardiaca.

L'anemia rappresenta forse la comorbidità più comune nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, determinando severe alterazioni dello stato funzionale e della qualità della vita del soggetto, contribuendo inoltre ad aumentare il rischio di ospedalizzazione e la mortalità. La principale causa di anemia in corso di scompenso cardiaco è la carenza marziale, che risulta essere particolarmente più frequente negli anziani, nelle donne, nell'etnia afroamericana ed in generale nei pazienti con stadi avanzati di HFrEF [22]. Ulteriori approfondimenti sulla genesi di questa condizione, sui meccanismi fisiopatologici, sulla diagnosi e sul trattamento verranno forniti nei successivi capitoli di questo elaborato.

³ Tipo 1: sindrome cardiorenale acuta = scompenso cardiaco causante insufficienza renale acuta

Tipo 2: sindrome cardiorenale cronica = scompenso cardiaco cronico causante insufficienza renale cronica

⁴ Condizione causata da alterazioni del drive respiratorio, in assenza di una patologia ostruttiva delle vie aeree, causate principalmente da alterazioni dei livelli di CO₂

1.6 DIAGNOSI

La diagnosi di scompenso cardiaco risulta relativamente semplice quando il paziente si presenta all'attenzione del clinico con segni e sintomi classici. Tuttavia, non essendo questi ultimi né sensibili né specifici, l'approccio corretto alla diagnosi dovrebbe partire da un alto indice di sospetto, al quale faranno seguito ulteriori esami di laboratorio e, se necessarie, indagini strumentali.

Nei pazienti in un setting ambulatoriale, o più generalmente non in condizioni di urgenza, andrebbe indagata la probabilità di trovarsi dinanzi ad un caso di insufficienza cardiaca conclamata in base (1) alla storia clinica del paziente (e.g precedente malattia coronarica, ipertensione pre-esistente, utilizzo di diuretici); (2) alla presenza di sintomi clinici (e.g ortopnea, dispnea); (3) all'esame obiettivo (e.g edemi periferici bilaterali, aumento della pressione venosa giugulare) e (4) all'ECG a riposo. In caso di alterazione di anche uno solo di questi elementi, è indicato procedere con la misurazione dei valori plasmatici di peptidi natriuretici per identificare coloro che necessiteranno di approfondimenti di natura strumentale con ecocardiografia (Fig 1.1).

La concentrazione dei peptidi natriuretici (natriuretic peptides, NPs), può essere utilizzata come test diagnostico iniziale in un setting non acuto, soprattutto qualora l'ecocardiografia non fosse immediatamente disponibile. Valori elevati di NPs sono il primo passaggio per identificare i pazienti che hanno una maggiore probabilità di presentare insufficienza cardiaca e che dovranno essere indagati più approfonditamente. Il limite superiore di normalità del BNP (B-type natriuretic peptide) nei pazienti non acuti è di 35 pg/ml, mentre quello per l'NT-proBNP (N-Terminal pro B-type natriuretic peptide)⁵ è di 125 pg/ml. L'utilizzo di questi marcatori è particolarmente indicato per escludere la presenza di insufficienza cardiaca e non per stabilire la diagnosi, dal momento che esistono numerose condizioni di origine cardiovascolare e non cardiovascolare che possono comportare un aumento della loro concentrazione plasmatica anche in assenza di IC. Tra queste si ricordano soprattutto la fibrillazione atriale, l'età avanzata e la malattia renale cronica, rappresentando

⁵ Peptide inattivo rilasciato insieme al BNP (forma attiva) quando le pareti del cuore vengono eccessivamente distese o quando vi è un'aumentata pressione intracardiaca. Viene rilasciato in uguali quantità rispetto al BNP ma data la sua maggior stabilità rappresenta un ottimo marker di IC

i fattori di maggior impedimento nell'interpretazione dei risultati della misurazione dei peptidi natriuretici [23].

Oltre all'analisi dei livelli plasmatici di NPs, sarebbe opportuno eseguire, in corso di prima valutazione clinica, un elettrocardiogramma a riposo, che può aumentare la probabilità di diagnosi. È infatti raro riscontrare un ECG perfettamente normale in pazienti con insufficienza cardiaca, anche se va ricordato come anche quest'ultimo sia dotato di una bassa specificità. L'utilità dell'esecuzione dell'ECG è ulteriormente evidenziata dalla possibilità di ottenere informazioni riguardanti l'eziologia mediante l'analisi del tracciato (e.g IC causata da infarto miocardico).

Una volta indagati i livelli di NPs e le eventuali alterazioni elettrocardiografiche, l'esame che risulta essere di maggiore utilità per stabilire precisamente la diagnosi dei pazienti in corso di IC è l'ecocardiografia. L'esame ecocardiografico è infatti immediato, non invasivo, a basso costo e fornisce informazioni riguardanti il volume delle camere cardiache, la funzione sistolica e diastolica, lo spessore delle pareti cardiache, la funzione valvolare e l'eventuale presenza di ipertensione polmonare.

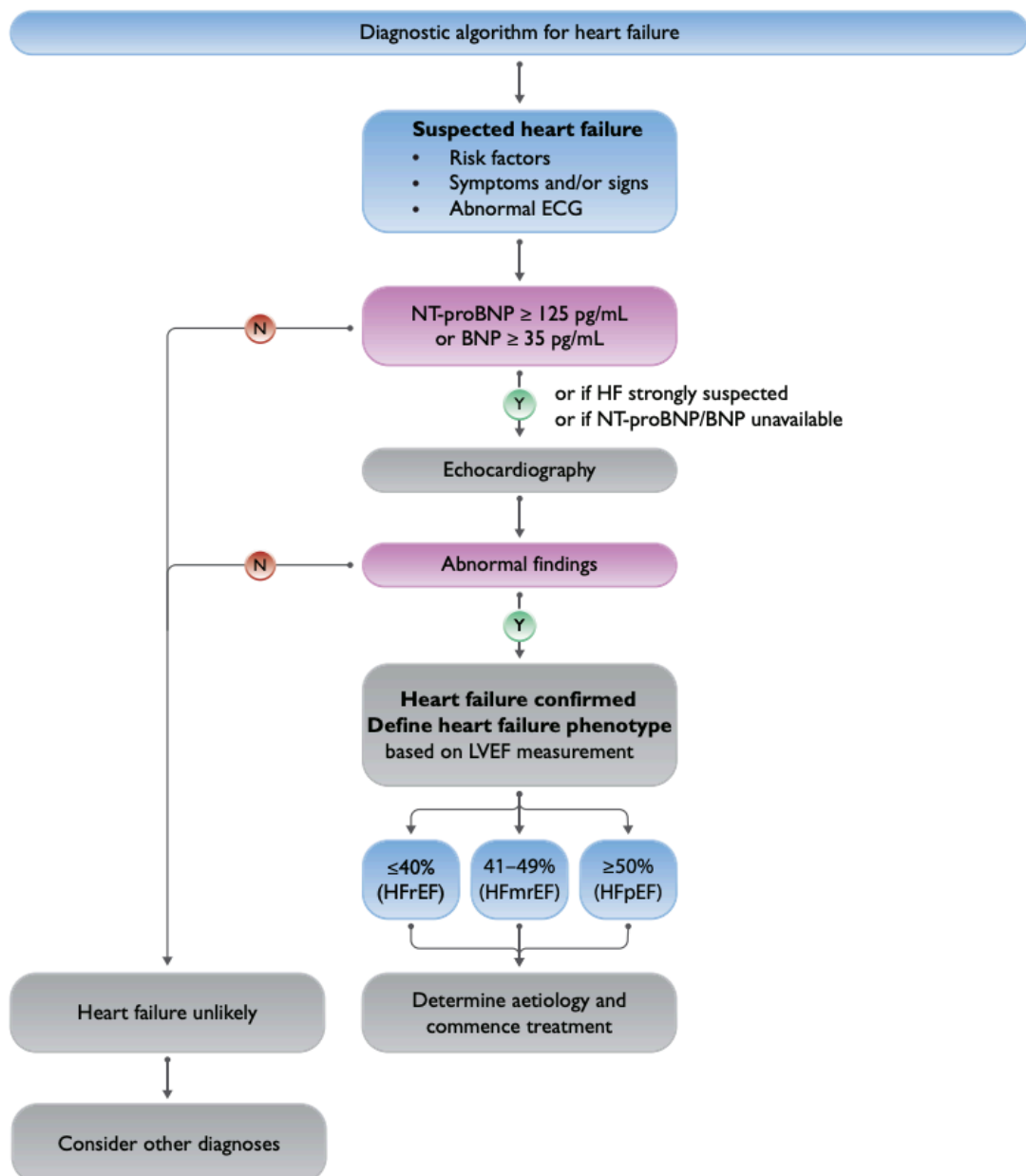
Altre tecniche diagnostiche e modalità di imaging sono disponibili e vengono utilizzate in corso di insufficienza cardiaca, ma il loro utilizzo risulta essere appropriato nei casi in cui si sospetti una condizione di IC che non riesce ad essere confermata dagli esami di primo livello, oppure nell'eventualità di una conseguenza clinico-terapeutica particolarmente rilevante per il paziente.

Ai fini di questo elaborato, risulta superfluo indagare le ulteriori e più specifiche indagini diagnostiche che possono essere effettuate in corso di IC sospetta: tra queste si citano, per quanto riguarda la diagnostica per immagini, (1) la risonanza magnetica cardiaca, attuale gold standard per la valutazione dei volumi, della massa e della EF in entrambi i ventricoli, oltre che per la definizione dell'eziologia ischemica/non ischemica dell'IC [24]; (2) la PET; (3) la TC coronarica, principalmente utilizzata per lo studio non invasivo del circolo coronarico in pazienti con probabilità medio-bassa di presentare coronaropatia e (4) la coronarografia, con specifica indicazione per pazienti con angina pectoris resistente alla terapia, pazienti con storia di aritmia ventricolare sintomatica o arresto cardiaco, pazienti con intermedia-elevata probabilità di coronaropatia pre-test o in presenza di positività per

ischemia miocardica in corso di esami non invasivi, in modo da poter confermare l'eziologia ischemica e valutare il grado di severità della coronaropatia.

Per quanto riguarda invece le indagini laboratoristiche, assume oggi sempre maggior rilievo la valutazione delle mutazioni genetiche che possano avere un significato patogenetico per la genesi della disfunzione ventricolare.

Figura 1.1 algoritmo diagnostico per la diagnosi di scompenso cardiaco ad insorgenza non acuta, tratto da *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)*.



1.7 TRATTAMENTO

Nella gestione del paziente con insufficienza cardiaca diventa ancora più rilevante la distinzione tra scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta e scompenso cardiaco a frazione di eiezione moderatamente ridotta/preservata. Si osserva infatti una significativa differenza tra la disponibilità di terapia farmacologica per i pazienti con HFrEF e per quelli con HFpEF, dal momento che per quest'ultima categoria non si è ad oggi riusciti a identificare un trattamento capace di ridurre la morbilità e la mortalità. Questa disparità trova la sua origine nell'eterogeneità fisiopatologica dell'HFpEF e dell'HFmrEF, che in aggiunta spesso presentano cause di ospedalizzazione e mortalità di origine non cardiovascolare [20].

Nell'ambito dell'HFrEF invece, negli ultimi 50 anni sono stati fatti notevoli miglioramenti nella gestione del paziente e della sua condizione. Si è passati da una gestione renocentrica costituita dall'impiego massiccio di diuretici ad una gestione volta alla modificazione della storia naturale della malattia con l'introduzione dei farmaci della famiglia degli antagonisti neuromonali. L'impiego di queste nuove molecole ha portato ad un notevole miglioramento della struttura e della funzione cardiaca, che si traduce in una riduzione della sintomatologia, del numero dei ricoveri ed in un globale miglioramento della qualità della vita del paziente. Non ultimo si è assistito ad una diminuzione dei tassi di mortalità a seguito dell'introduzione di questa nuova strategia di trattamento [22].

Attualmente, nei pazienti con HFrEF, gli obiettivi di trattamento sono il miglioramento delle manifestazioni cliniche, della capacità funzionale e della qualità della vita, la diminuzione dei tassi di ospedalizzazione ed infine la riduzione della mortalità.

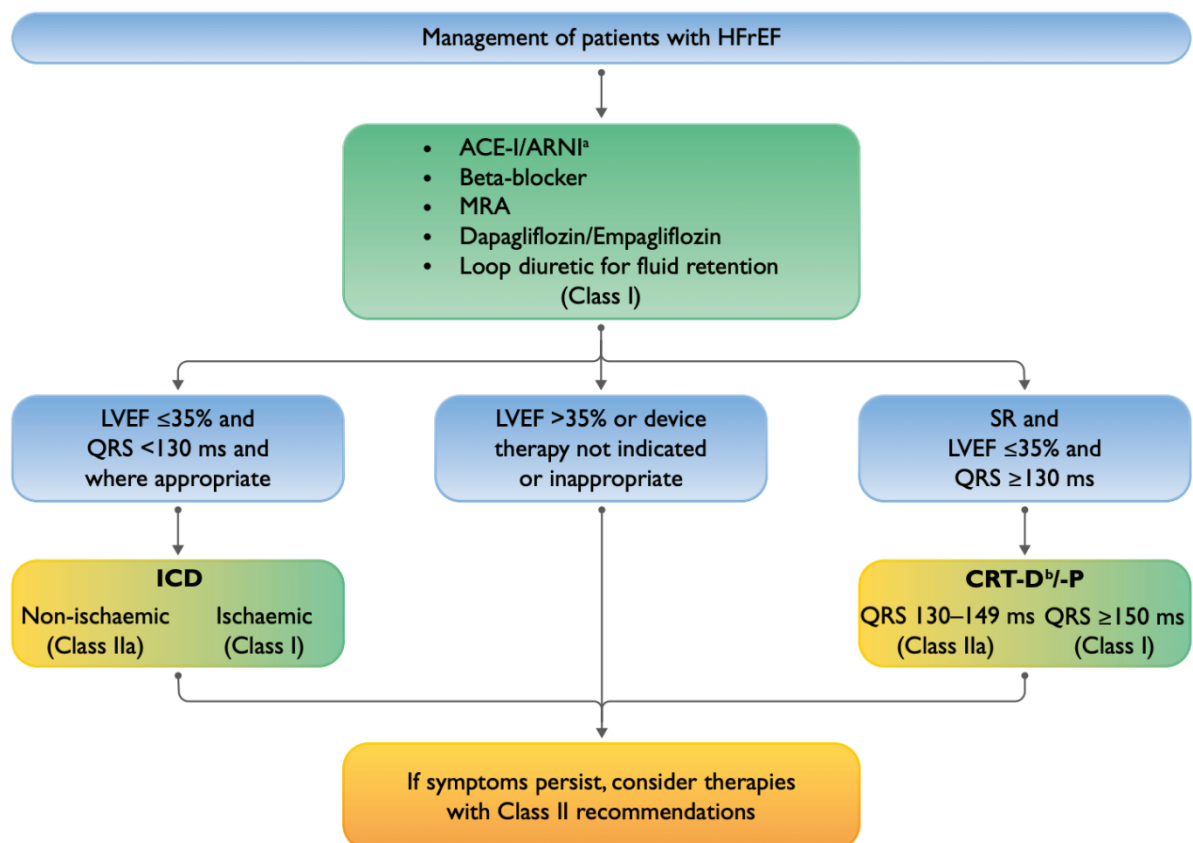
I capisaldi della terapia dell'HFrEF mirano alla modulazione del RAAS e dell'iperattivazione del SN simpatico e comprendono una triade composta da: inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI) o ACE-inibitori (ACE-I), antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRAs) e beta-bloccanti. Da alcuni recenti studi⁶ è emerso come gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i), se aggiunti alla terapia con ACE-I/ARNI/beta-bloccanti/MRAs riducano il rischio di morte cardiovascolare e di peggioramento dell'insufficienza cardiaca in pazienti con HFrEF [25], [26]. A questi farmaci si possono associare altre molecole specifiche per popolazioni

⁶ DAPA-HF trial, 2019; EMPEROR-Reduced trial, 2020

selezionate di pazienti, quali ad esempio l'ivabradina, che riduce le frequenze cardiache elevate spesso riscontrate in corso di HFrEF, e migliora l'outcome del paziente, ed i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBs), indicati nei pazienti che non riescono a tollerare gli ACE-I o un MRA.

Tutte queste terapie possono essere associate all'utilizzo di diuretici nei pazienti che presentino segni e sintomi di congestione. L'algoritmo terapeutico per i pazienti con HFrEF sintomatico può essere riassunto come in Fig 1.2

Figura 1.2 algoritmo terapeutico per i pazienti con scompenso cardiaco sintomatico ed EF ridotta, tratto da *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)*.



ACE-inibitori

Gli ACE inibitori hanno dimostrato di essere in grado di ridurre mortalità e morbilità in pazienti con HFrEF e risultano essere raccomandati in tutti i pazienti con HFrEF sintomatico a meno che non specificamente controindicati o non tollerati. Gli ACE-I andrebbero possibilmente titolati alla massima dose possibile per garantire un'efficace inibizione del RAAS. Questa categoria di farmaci risulta inoltre essere raccomandata in tutti i pazienti che presentino una disfunzione ventricolare sinistra, anche se in assenza di sintomi, in modo da ridurre il rischio di sviluppo di scompenso conclamato, di ospedalizzazioni e di morte [20], [27], [28].

Beta-bloccanti

I beta-bloccanti determinano una riduzione della mortalità e della morbilità nei pazienti con HFrEF sintomatico, in aggiunta alla terapia con ACE-I e nella maggior parte dei casi diuretici. I beta-bloccanti e gli ACE-I hanno dimostrato di essere complementari e possono essere iniziati simultaneamente non appena venga posta diagnosi di HFrEF. Il dosaggio dovrebbe essere aggiustato nel tempo, iniziando con una bassa dose nei pazienti euvolemici e clinicamente stabili, andando ad aumentare gradualmente fino al raggiungimento della massima dose tollerata. Anche questi farmaci, come gli ACE-I, sono indicati nella gestione di pazienti con pregresso infarto miocardico e disfunzione sistolica asintomatica del VS in modo da ridurre il rischio di morte.

Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi

Gli MRAs agiscono bloccando i recettori che legano i mineralcorticoidi come l'aldosterone (e con diversi gradi di affinità anche altri ormoni di natura steroidea). I farmaci appartenenti a questa classe che vengono impiegati nella terapia dell'HfrEF sono lo spironolattone e l'eplerenone, i quali hanno dimostrato una riduzione della mortalità e del tasso di ospedalizzazione, oltre che un miglioramento della sintomatologia, diventando quindi raccomandati per tutti i pazienti sintomatici in aggiunta al trattamento con ACE-I e beta-bloccanti [29], [30].

In corso di somministrazione della terapia con MRAs, particolare attenzione va posta ai pazienti con riduzione della funzionalità renale ed a coloro che presentino livelli di potassio sierico ≥ 5 mmol/L, rendendosi necessarie regolari valutazioni della potassiemia e della funzione renale.

Inibitori della neprilisina e dei recettori dell'angiotensina (ARNI)

Gli inibitori della neprilisina e dei recettori dell'angiotensina rappresentano una relativamente nuova classe di farmaci, di cui al momento esiste solo una molecola (LCZ696) composta dall'associazione di sacubitril e valsartan. Inibendo la neprilisina si ottiene una diminuzione ed un rallentamento nella degradazione dei peptidi natriuretici (ANP e BNP), i quali favoriscono la diuresi, la natriuresi ed il rilassamento miocardico, oltre ad antagonizzare il rimodellamento cardiaco. L'inibizione della neprilisina deve associarsi all'utilizzo di un bloccante del recettore per l'angiotensina II, dal momento che la diminuita attività della neprilisina determina una riduzione della degradazione anche dell'angiotensina II stessa, ed è quindi fondamentale prevenire l'azione negativa che questo ormone avrebbe sul sistema cardiovascolare in corso di scompenso cardiaco [31], [32]. Il trial PARADIGM-HF⁷ ha indagato gli effetti a lungo termine di sacubitril/valsartan comparato con enalapril (ACE-I) in termini di morbilità e mortalità. Nella popolazione analizzata⁸, sacubitril/valsartan (ad un dosaggio di 97/103 mg b.i.d) si è dimostrato superiore ad enalapril in termini di (1) riduzione delle ospedalizzazioni per riacutizzazione di scompenso, (2) mortalità cardiovascolare e (3) mortalità per tutte le cause. Benefici addizionali della terapia con ARNI sono risultati essere: miglioramento della sintomatologia, riduzione dell'incidenza di diabete con necessità di insulino-terapia, riduzione nel declino dell'eGFR e riduzione del tasso di iperkaliemia [33],[34],[35]. Inoltre, sembra esservi anche un effetto positivo in termini di possibilità di riduzione della terapia diuretica [36].

Per questi motivi, le più recenti linee guida raccomandano che, in pazienti ambulatoriali con HFrEF che rimangono sintomatici nonostante terapia ottimale con ACE-I o ARB, vengano sostituiti questi ultimi con l'associazione sacubitril/valsartan. I pazienti che vanno incontro a questo switch terapeutico dovrebbero avere una pressione arteriosa adeguata ed un eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m², oltre che aver sospeso la terapia con ACE-I da almeno 36 ore per minimizzare il rischio di angioedema.

⁷ McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014

⁸ Pazienti ambulatoriali con HFrEF sintomatico e (1) EF $\leq 40\%$ (ridotta poi a $\leq 35\%$ nel corso dello studio); (2) elevati livelli di NPs plasmatici (BNP ≥ 150 pg/ml o NT-proBNP ≥ 600 pg/ml se presente un'ospedalizzazione per HF nei precedenti 12 mesi, altrimenti BNP ≥ 100 pg/ml o NT-proBNP ≥ 400 pg/ml); (3) eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m² e (4) capacità di tollerare due periodi di trattamento separati, prima con enalapril (10 mg b.i.d) e poi con sacubitril/valsartan (97/103 mg b.i.d).

Tra gli effetti collaterali evidenziati in corso di questo studio, sacubitril/valsartan risulta essere associato ad una maggiore probabilità di ipotensione sintomatica, ma nonostante questo rimangono superiori i benefici del trattamento con ARNI.

Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i)

Due studi recenti, DAPA-HF trial ed EMPEROR-Reduced trial, rispettivamente del 2019 e del 2020, hanno dimostrato come questa classe di farmaci (dapaglifozin ed empaglifozin) appartenente alla categoria degli ipoglicemizzanti orali, in aggiunta alla terapia medica ottimale (optimal medical therapy, OMT) dell'HF_rEF, abbia effetti a lungo termine estremamente positivi in popolazioni selezionate di pazienti con HF_rEF rispetto al placebo. Il DAPA-HF trial (dapaglifozin) ha dimostrato una riduzione del 26% nell'endpoint primario composto da (1) peggioramento dell'insufficienza cardiaca, definito come necessità di ospedalizzazione o di visita ambulatoriale urgente con somministrazione di terapia endovenosa per lo scompenso e (2) morte per cause cardiovascolari. Inoltre, l'utilizzo del dapaglifozin ha ridotto la mortalità per tutte le cause, ha migliorato la sintomatologia e migliorato la qualità della vita dei pazienti con HF_rEF sintomatico. È da sottolineare come i benefici di questo trattamento siano stati osservati, senza sostanziali differenze, in pazienti con e senza diabete mellito.

L'EMPEROR-Reduced trial (empaglifozin) ha dimostrato una riduzione del 25% nell'endpoint primario composto da (1) morte per cause cardiovascolari e (2) ospedalizzazione per riacutizzazione di scompenso cardiaco. L'EMPEROR-Reduced trial ha inoltre dimostrato una diminuzione del declino dell'eGFR ed è stato utilizzato anche in pazienti con eGFR < 30 ml/min/1.73 m².

Per entrambe le molecole si è osservato anche come l'effetto diuretico/natriuretico caratteristico della categoria degli SGLT2i possa contribuire ulteriormente ai benefici di questa terapia, riducendo la congestione e permettendo quindi una riduzione nella dose di diuretico.

Tra gli effetti collaterali, a causa dell'aumentata escrezione di glucosio con le urine indotta dal farmaco, è stata riportata una maggiore incidenza di infezioni fungine ricorrenti a livello genitale, per cui è consigliata ai pazienti un'attenta igiene intima.

In ultima analisi, sia dapaglifozin che empaglifozin sono raccomandate dalle ultime linee guida in aggiunta alla OMT con ACE-I/ARNI, beta-bloccante ed MRA nei pazienti con HF_rEF a prescindere dalla presenza di diabete mellito.

Diuretici

L'impiego dei diuretici dell'ansa (e.g furosemide) è raccomandato al fine di ridurre i segni ed i sintomi di congestione. Tuttavia, attualmente il loro utilizzo ha scopi esclusivamente sintomatici, mentre l'effetto sulla riduzione della morbilità e mortalità non è ancora stato adeguatamente studiato in trial randomizzati controllati, sebbene sia da specificare come in realtà i maggiori trials riguardanti terapia modificanti la malattia siano stati condotti su popolazioni di pazienti spesso in trattamento con diuretici dell'ansa.

I diuretici dell'ansa producono un effetto più intenso e meno duraturo rispetto ai diuretici tiazidici (eg. Idroclorotiazide, metolazone) ma possono essere associati a questi ultimi per trattare stati edemigeni particolarmente refrattari al trattamento sfruttando il loro effetto sinergico, sebbene questa associazione richieda cautela ed un attento monitoraggio clinico per il rischio aumentato di effetti avversi. Il dosaggio dei farmaci diuretici deve essere adeguato alle necessità individuali del singolo paziente, soprattutto nel corso del tempo e dell'andamento della patologia. Infatti, nei pazienti asintomatici euvolemici o addirittura ipovolemici, l'utilizzo di queste molecole può anche essere temporaneamente sospeso. L'obiettivo della terapia diuretica è infatti quello di raggiungere e mantenere uno stato di euvolemia con la dose minore possibile. I pazienti maggiormente complianti dovrebbero quindi essere istruiti per ottenere un'adeguata capacità di aggiustamento della dose di diuretico, sulla base di un auto-monitoraggio quotidiano dei segni ed i sintomi di scompenso.

Inibitori dei canali I_f : ivabradina

L'ivabradina è una molecola in grado di determinare una diminuzione della frequenza cardiaca attraverso l'inibizione dei canali I_f , portando ad una diminuzione della corrente pacemaker che controlla la depolarizzazione spontanea a livello del nodo seno-atriale. Proprio per il suo meccanismo d'azione a livello del nodo SA, il suo utilizzo deve essere limitato esclusivamente ai pazienti in ritmo sinusale.

Lo studio SHIFT ha dimostrato come l'ivabradina riduca entrambi gli endpoint di mortalità e ospedalizzazione nei pazienti con HFrEF ed $EF \leq 35\%$, in ritmo sinusale e con una frequenza cardiaca ≥ 70 bpm che abbiano subito una recente ospedalizzazione per riacutizzazione di scompenso cardiaco nei 12 mesi precedenti, in terapia con beta-bloccanti, ACEI (o in alternativa ARB) e MRA [37].

Bloccanti dei recettori di tipo 1 per l'angiotensina II (ARB)

L'utilizzo degli ARBs viene raccomandato attualmente esclusivamente come alternativa in pazienti che non tollerino la somministrazione di ACEIs a causa di gravi effetti collaterali.

Dispositivi impiantabili

Oltre alla terapia farmacologica, lo sviluppo di dispositivi impiantabili quali ICD (implantable cardioverter defibrillator)⁹ o CRT (cardiac resynchronization therapy)¹⁰, ha ulteriormente contribuito a diminuire la mortalità e migliorare la sintomatologia nei pazienti con scompenso cardiaco.

In termini di mortalità, una larga percentuale di decessi nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (soprattutto in quelli con sintomi moderati) si verifica in modo improvviso ed inaspettato, principalmente a causa dell'insorgenza di aritmie fatali come aritmie ventricolari, bradicardie ed asistolie. I dispositivi ICD rappresentano un'efficace strategia di prevenzione nei confronti delle bradicardie e di correzione delle aritmie ventricolari potenzialmente letali e possono essere utilizzati in prevenzione primaria o secondaria, secondo specifiche indicazioni¹¹.

L'impiego dei dispositivi di risincronizzazione cardiaca (CRT) trova invece il suo razionale nell'eziologia aritmica/da dissincronopatia dell'insufficienza cardiaca. È stato infatti osservato come l'utilizzo in pazienti selezionati di questi device, che vanno a ristabilire la corretta sequenza di contrazione delle camere e la sincronizzazione ventricolare, determini un miglioramento nella performance cardiaca, nella sintomatologia e nel benessere clinico, oltre a ridurre morbilità e mortalità [1], [38].

⁹ Cardiovertitori-defibrillatori impiantabili, dispositivi impiantati sottocute o a livello sottopettorale e dotati di elettrocateri che permettono di rilevare ritmi pericolosi per la vita e di interrompere questi ritmi mediante cardioversione o defibrillazione

¹⁰ Terapia di risincronizzazione cardiaca, sistema basato sull'utilizzo di dispositivi sottocutanei dotati di elettrocateri in grado di sincronizzare correttamente tra loro le camere cardiache

¹¹ Indicazioni in prevenzione primaria: pazienti con (1) scompenso cardiaco sintomatico di classe NYHA II-III; (2) EF \leq 35% nonostante \geq 3 mesi di terapia medica ottimale e (3) aspettativa di vita superiore ad un anno in buono stato funzionale, che presentino malattia ischemica (eccetto IMA nei precedenti 40 giorni) o cardiomiopatia dilatativa

Indicazioni in prevenzione secondaria: pazienti sopravvissuti ad aritmia ventricolare che ha causato instabilità emodinamica con aspettativa di vita superiore ad un anno in buono stato funzionale

1.8 STORIA NATURALE E PROGNOSI

Durante il corso degli ultimi 30 anni, l'implemento della terapia e l'introduzione di nuovi e più efficaci trattamenti, ha permesso di migliorare la sopravvivenza e ridurre la mortalità dei pazienti con HF (soprattutto quelli con EF ridotta). Nonostante questo, però, l'outcome finale della patologia rimane infausto: nella coorte di pazienti analizzata nello studio "*A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010*" [39] la mortalità ad 1 e 5 anni dalla diagnosi, per tutti i fenotipi di pazienti con scompenso cardiaco, è stata stimata del 20% e del 35% rispettivamente nel periodo compreso tra il 2000 ed il 2010. Lo studio "*Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction*" [40] il quale ha combinato i dati provenienti dalle coorti di pazienti del "*Framingham Heart Study (FHS)*" e del "*Cardiovascular Health Study (CHS)*" ha riportato un tasso di mortalità del 67% a 5 anni dalla diagnosi.

Dopo la diagnosi iniziale, si osserva una media di circa un'ospedalizzazione all'anno nei pazienti affetti. Dal 2000 al 2010, il tasso medio di ospedalizzazione riscontrato nella coorte di pazienti dello studio Olmsted County è stato di 1.3 per persona all'anno [1], [39]. Questo dimostra come la storia naturale della patologia preveda un andamento caratteristico in cui ad un periodo di discreto compenso fa seguito una precipitazione della condizione clinica, con scompenso acuto e necessità di ospedalizzazione, al termine della quale il paziente si ristabilizza mantenendosi però su un livello di benessere globale inferiore a quello antecedente la riacutizzazione.

Sebbene risulti complesso definire la prognosi del singolo soggetto, ciò che si può affermare è che lo sviluppo di scompenso cardiaco propriamente detto, e quindi di IC sintomatica, comporta tutt'oggi una prognosi sfavorevole: i pazienti che presentino sintomi anche a riposo (classe NYHA IV) hanno un tasso di mortalità annuale del 30-70%, mentre coloro nei quali i sintomi compaiano solo in seguito ad attività fisica di grado moderato (classe NYHA II) hanno un tasso di mortalità annuale del 5-10% [3]. Esistono inoltre alcune differenze basate sul fenotipo dell'insufficienza cardiaca, con una prognosi globale che risulta essere migliore nei pazienti con HFmrEF rispetto ai pazienti con HFfrEF. Va ricordato in ogni caso che variazioni nella percentuale della frazione di eiezione sono frequenti e che i pazienti che progrediscono da HFmrEF ad HFfrEF hanno una prognosi peggiore rispetto a coloro che rimangono stabili o che passano ad una categoria superiore di EF.

A causa dell'aumento della popolazione mondiale, dell'invecchiamento e della prevalenza delle comorbidità, il numero assoluto dei ricoveri per HF è destinato ad aumentare considerevolmente in futuro, addirittura si stima un aumento > 50% nei prossimi 25 anni [1].

CAPITOLO SECONDO

CARENZA MARZIALE ED ANEMIA SIDEROPENICA

2.1 DEFINIZIONE

L'anemia sideropenica è una patologia che globalmente colpisce più di 1.2 bilioni di individui e la carenza marziale (*iron deficiency, ID*) in assenza di anemia risulta essere ancora più frequente. La facilità con cui tende a svilupparsi questa condizione è legata alla fine regolazione omeostatica dell'organismo, il quale tenta di evitare un eccesso di ferro che potrebbe esporre al rischio di sviluppo di dannose specie reattive dell'ossigeno, spostando l'equilibrio verso una perdita piuttosto che verso un accumulo di questo ione.

La carenza di ferro si definisce come la deplezione del ferro corporeo totale, con particolare riferimento ai depositi siti a livello dei macrofagi e degli epatociti. Sebbene carenza marziale ed anemia sideropenica non siano sinonimi, dal momento che la maggior parte del ferro viene utilizzato per la produzione di eritrociti, l'anemia risulta essere il segno più evidente e caratteristico della sideropenia, facendo sì che queste due definizioni spesso vengano utilizzate come interscambiabili.

Tuttavia, la carenza marziale è una condizione molto più ampia che spesso precede l'insorgenza dell'anemia o che indica la carenza di ferro in specifici tessuti non necessariamente coinvolti con l'eritropoiesi, come ad esempio il muscolo scheletrico ed il cuore. Quest'ultimo in particolare soffre la riduzione delle riserve di questo ione, visto il largo impiego che ne viene fatto per la produzione di energia e di mioglobina a livello del muscolo cardiaco [41].

Ai fini di questo elaborato, risulta importante considerare la condizione di carenza marziale e di anemia sideropenica come due entità ben distinte, dal momento che in corso di insufficienza cardiaca le manifestazioni cliniche sfavorevoli di una carenza di ferro si manifestano anche in assenza di anemia conclamata, e lo stesso trattamento con supplementazione marziale è indicato anche in presenza di valori di emoglobina ancora nei limiti di normalità.

2.2 EPIDEMIOLOGIA

Secondo il “*Global Burden of Disease Study*” del 2016, l’anemia sideropenica risulta essere una delle cinque principali cause di anni vissuti con disabilità, e la prima in assoluto negli individui di sesso femminile [42]. Se si considera la definizione di anemia fornita dall’Organizzazione Mondiale di Sanità¹², un’indagine mondiale ha mostrato come nel 2010 l’anemia affligga ancora un terzo della popolazione, con circa la metà dei casi derivanti da carenza marziale.

Questa problematica risulta essere ancora più rilevante nel momento in cui si considera la carenza di ferro di tipo funzionale, la quale è definibile tale quando il ferro all’interno dei depositi è sufficiente, ma non riesce ad essere mobilizzato ed utilizzato come accade in corso di infiammazione cronica, oppure quando la spinta eritrogenica è molto marcata e si verifica uno squilibrio tra la richiesta di ferro e la sua disponibilità all’interno dei depositi cellulari.

In termini globali, l’anemia sideropenica ha un ruolo medico e sociale molto rilevante, comportando effetti negativi in diverse categorie di soggetti, dai bambini nei quali causa alterazioni di crescita e cognitive, alle donne in gravidanza, agli adulti in cui viene ridotta la capacità lavorativa e agli anziani, in cui è responsabile di declino cognitivo [41].

2.3 FISIOPATOLOGIA

L’omeostasi del ferro è finemente regolata dall’asse epcidina-ferroportina in modo da mantenere il sottile equilibrio che consente di garantire sufficiente disponibilità di ferro per le esigenze dell’organismo, senza però sfociare in un eccesso potenzialmente molto dannoso a causa della produzione di specie reattive dell’ossigeno che esercitano un’azione tossica su gran parte delle cellule e dei tessuti.

L’assorbimento di ferro dall’intestino e la messa in circolo di ferro da parte dei depositi macrofagici ed epatocitari è regolato sia a livello sistemico che locale.

Dal punto di vista sistemico i livelli plasmatici di epcidina, un ormone prodotto a livello epatico, sono i principali regolatori della quantità di ferro che viene immessa in circolo. L’epcidina agisce legandosi alla ferroportina (FPN), una proteina canale presente sulle

¹² Hb < 13 g/dl nei maschi, Hb < 12 g/dl nelle femmine e Hb < 11 g/dl durante la gravidanza

cellule, e la inibisce andando così a bloccare il passaggio di ferro. In questo modo viene inibito il trasferimento di ferro dalla membrana basale degli enterociti al circolo ematico, così come il passaggio dello ione dai depositi macrofagici al plasma.

A livello locale e cellulare invece, l'assorbimento intestinale è regolato da alcuni fattori come, ad esempio, il fattore inducibile dall'ipossia 2α (HIF2 α), che aumenta sia l'espressione di molecole presenti sul versante luminale degli enterociti che consentono il passaggio del ferro, sia della ferroportina a livello della membrana basale. I singoli macrofagi sono poi in grado di riciclare rapidamente il ferro che deriva dall'eliminazione degli eritrociti senescenti [41].

2.4 EZIOLOGIA

La carenza marziale, associata o meno alla comparsa di anemia sideropenica, può presentarsi in modo isolato o più spesso consegue ad un'alterazione che si verifica nel contesto di una condizione di multimorbilità, come accade ad esempio nei pazienti anziani. Il deficit di ferro è nella maggior parte dei casi acquisito, e solo in rare occasioni si presenta in forma ereditaria.

L'eziologia della carenza di ferro è molto variegata e si osservano significative differenze anche in base alla localizzazione geografica del soggetto in relazione alle diverse condizioni socioeconomiche. Nei paesi in via di sviluppo l'anemia sideropenica è nella maggior parte dei casi su base nutrizionale ed è il risultato di un diminuito introito di ferro con l'alimentazione. A questa causa spesso si affianca l'elevata incidenza di infezioni causanti emorragie, o di infestazioni da parte di vermi o parassiti, che possono causare sia sanguinamenti sia un alterato assorbimento intestinale.

Nei paesi più industrializzati invece le cause più frequenti di carenza marziale e di anemia sideropenica sono i sanguinamenti cronici originanti dal tratto gastrointestinale, ed il malassorbimento intestinale, che può essere determinato da interventi chirurgici, da patologie autoimmuni (e.g gastrite atrofica autoimmune), da infezioni ma anche dall'utilizzo di farmaci come gli inibitori di pompa protonica (PPI).

Nei pazienti più anziani, l'anemia sideropenica è spesso determinata da un insieme di condizioni patologiche. Con un'incidenza del 30% circa, la carenza di ferro è il risultato

dell'associazione di ridotto apporto, diminuito assorbimento e sanguinamenti gastrointestinali cronici. Purtroppo questa condizione viene spesso oscurata dalle numerose comorbidità del paziente e rimane non diagnosticata, sebbene anche una lieve anemia peggiori notevolmente l'outcome delle comorbidità stesse del paziente ed influenzi la mortalità [43], [44].

Tabella 2.1 principali cause di carenza marziale/anemia sideropenica, tratto da C. Camaschella, «Iron deficiency», *Blood*, vol. 133, fasc. 1, pp. 30–39, gen. 2019

| Tipo di causa | Condizione | Meccanismo fisiopatologico |
|---|--|---|
| Aumentate richieste | Neonati, bambini, adolescenti | Rapida crescita |
| | Gravidanza | Espansione massa eritrocitaria materna e fetale |
| | Terapia con stimolanti dell'eritropoiesi | Espansione acuta della massa eritrocitaria |
| Diminuito assorbimento intestinale | Gastrectomia, bypass duodenale, chirurgia bariatrica | Diminuzione della superficie assorbente |
| | Enteropatia glutine-indotta | |
| | Gastrite atrofica autoimmune | pH elevato |
| | Infezione da H. Pylori | pH elevato e perdita ematica |
| | Farmaci (PPI, H ₂ inibitori) | Blocco della secrezione acida gastrica |
| | IRIDA ¹³ | Alti livelli plasmatici di epcidina |
| Apporto insufficiente | Malnutrizione | Insufficiente apporto con la dieta |
| | Regimi alimentari specifici (es. veganesimo) | |
| Perdita ematica cronica | Infezione da anchilostoma | Sanguinamento dal tratto GI |
| | Lesioni gastrointestinali | |
| | Salicilati, FANS, corticosteroidi | |
| | Ciclo mestruale abbondante, ematuria | Sanguinamento dall'apparato genitourinario |
| | Emolisi intravascolare | Perdita urinaria di emoglobina (ferro) |
| | Anticoagulanti, antiaggreganti | Sanguinamenti sistemici |
| | Diatesi emorragiche | |
| | Frequenti donazioni di sangue | Salassi ripetuti |
| Condizioni multifattoriali | Infezioni croniche | Ridotto apporto e stato infiammatorio |
| | Malattia renale cronica | Diminuito assorbimento, aumentata perdita ematica, ridotta escrezione di epcidina |

¹³ Rara patologia recessiva che determina elevati livelli circolanti di epcidina

| | |
|------------------------------------|--|
| Scompenso cardiaco cronico | Diminuito assorbimento, aumentata perdita ematica, infiammazione |
| Malattie infiammatorie intestinali | Diminuito assorbimento, aumentata perdita ematica, alta epcidina |
| Anemia post-operatoria | Perdita ematica e stato infiammatorio |

2.5 DIAGNOSI

Dal momento che i segni clinici di anemia sideropenica (ed ancor più della sola carenza marziale) sono limitati e molto spesso poco specifici, la diagnosi richiede una conferma laboratoristica. I segni ed i sintomi in corso di anemia da carenza di ferro includono pallore, riduzione della papillatura della lingua, cheilosi, alopecia e difetti a livello del letto ungueale, tra cui leuconichia striata e coilonichia. Il sintomo tuttavia meno specifico eppure più invalidante risulta essere la faticabilità marcata, che viene spesso riferita come limitante le attività della vita quotidiana [45].

La diagnosi definitiva può essere ottenuta solo mediante la determinazione di alcuni valori di laboratorio. Nell'approccio al paziente con sospetto di carenza marziale, gli esami che dovrebbero essere inizialmente richiesti sono: (1) ferro sierico totale, (2) TIBC¹⁴, (3) ferritina sierica, (4) emocromo, in particolare conta totale degli eritrociti, MCV ed MCHC, (5) conta dei reticolociti, (6) livelli sierici del recettore per la transferrina sTfR e (7) concentrazione reticolocitica di emoglobina.

Il *ferro sierico totale* rappresenta il ferro legato alla transferrina, ovvero il ferro in grado di essere utilizzato per formare l'emoglobina e partecipare così al processo di eritropoiesi. I suoi livelli dipendono principalmente dalla capacità dei macrofagi tissutali di riciclare il ferro derivante dagli eritrociti senescenti e dalla quantità di ione assorbito dalla dieta. Il turnover quotidiano di ferro, e di conseguenza la quantità necessaria per supportare la produzione di nuovi eritrociti, è di circa 20 mg. Tuttavia, dal momento che il valore di ferro sierico totale subisce molte fluttuazioni durante le 24 ore ed è particolarmente suscettibile all'influenza esterna, potendo mutare acutamente, nessun valore può considerarsi assolutamente diagnostico di carenza marziale.

¹⁴ Total binding iron capacity

La *total iron binding capacity* (TIBC, $\mu\text{g/dl}$), ovvero la capacità totale dell'organismo di legare il ferro, è un valore funzionale che esprime il livello di transferrina presente in circolo. Il valore di TIBC si può ottenere moltiplicando il valore di transferrina espresso in mg/dl per 1.389.

Il valore di ferro sierico totale e di TIBC vengono utilizzati per calcolare la percentuale di saturazione della transferrina, TSAT. Un valore inferiore a 20% è già fortemente indicativo di inadeguate riserve di ferro.

La *ferritina sierica* è la proteina plasmatica che riflette lo stato dei depositi marziali in condizioni di normalità. Questo valore può risultare di difficile interpretazione, nell'ottica della diagnosi di carenza marziale, in presenza di infiammazione o danno epatocellulare, dal momento che il suo livello tende ad aumentare in presenza di queste condizioni. Se uno stato infiammatorio può essere escluso, allora la ferritina sierica può considerarsi un valido indice delle riserve di ferro dell'organismo [45]. Il range di normalità della ferritina è $> 300 \text{ ng/ml}$, al di sotto di questo valore si può sospettare una deplezione del ferro depositato, mentre per valori $< 100 \text{ ng/ml}$ solitamente si è già in presenza di anemia sideropenica conclamata [41].

La diagnosi di carenza marziale, secondo le linee guida, può essere confermata in presenza di un basso valore di TSAT ($< 20\%$) associato ad una bassa ferritina sierica. La sola TSAT può avere un valore diagnostico di deficit funzionale nei casi in cui la ferritina non fosse disponibile.

2.6 TERAPIA

In presenza di carenza marziale, l'obiettivo principale dovrebbe essere quello di identificare la causa scatenante la condizione, in modo da poterla se possibile risolvere. Il trattamento con supplementazione di ferro dovrebbe essere iniziato immediatamente, anche in assenza di anemia conclamata, soprattutto nei pazienti sintomatici.

La scelta del preparato e la sua via di somministrazione dipendono da una serie di specifici fattori, tra cui il grado di anemia, le condizioni cliniche del paziente, la reversibilità della causa scatenante e, in alcune circostanze, le preferenze del paziente. Le vie di somministrazione della supplementazione marziale sono quella orale e quella endovenosa.

Terapia orale

La terapia di reintegro marziale per via orale avviene utilizzando i sali di ferro, come ad esempio il ferro solfato, fumarato e gluconato, che rimangono i pilastri della terapia in corso di deficit assoluto di ferro. Recenti evidenze hanno dimostrato come basse dosi di ferro, somministrate a giorni alterni, siano in realtà più efficaci e meglio tollerate rispetto al dosaggio tradizionalmente consigliato di 100-200 mg di ferro al giorno. L'assorbimento del ferro non-eme risulta infatti complessivamente modesto, con una percentuale che si attesta intorno al 5-28% del totale. Per questo motivo somministrare alte dosi in un'unica soluzione si rivela controproducente e potenzialmente dannoso, aumentando il rischio di formazione di specie reattive dell'ossigeno, a fronte di uno scarso assorbimento. Inoltre, anche un lieve aumento di ferro sierico determina un aumento nei livelli di epcidina plasmatica, la quale inibisce l'assorbimento di ulteriore ferro dall'intestino. Questo effetto perdura almeno per 48 ore, rendendo meno efficace la terapia quotidiana [46], [47].

La principale problematica del ferro somministrato per via orale risiede nella presenza di effetti collaterali talvolta severi e fastidiosi per il paziente, che può essere maggiormente portato ad interrompere la terapia. Tra questi si ricordano nausea, vomito, diarrea o costipazione.

Terapia endovenosa

La terapia endovenosa rappresenta l'alternativa alla terapia orale per i pazienti intolleranti o non responsivi. Le indicazioni per la somministrazione endovenosa di ferro sono riportate nella tabella 2.2.

Tabella 2.2 indicazioni alla terapia con ferro endovenoso, tratto da *C. Camaschella, «Iron deficiency», Blood, vol. 133, fasc. 1, pp. 30–39, gen. 2019*

| Condizione | Causa |
|---|---|
| Intolleranza al ferro per via orale | Effetti gastrointestinali avversi persistenti |
| Refrattarietà alla terapia con ferro orale | Difetto di assorbimento |
| | Disordini intestinali (IBD, gastrite atrofica, infezione da H. Pylori...) |
| | Forme genetiche di carenza (IRIDA) |
| | Mancato aumento dell'Hb dopo 4 settimane di terapia orale |
| Anemia grave (Hb < 7-8 g/dl) | Necessità di rapido aumento dell'Hb |

| | |
|--|---|
| Secondo e terzo trimestre di gravidanza | Necessità di rapido aumento dell'Hb e spesso intolleranza ai preparati orali |
| Terapia con stimolanti dell'eritropoiesi | Maggior efficacia rispetto al ferro orale in corso di malattia renale cronica |
| Sanguinamenti cronici difficilmente gestibili con terapia orale | Sanguinamenti uterini abbondanti Patologie ereditarie dell'emostasi |
| Altro | Anemia post-operatoria dopo chirurgia maggiore Scompenso cardiaco cronico |

Tra i vantaggi della terapia infusioneale sono da sottolineare l'effetto rapido e la minor incidenza di tossicità gastrointestinale: infatti permette di evitare il danno ossidativo a livello della mucosa intestinale, elemento di rilevante importanza soprattutto nei pazienti con malattia infiammatoria cronica intestinale, particolarmente soggetti a carenza marziale.

Il ferro somministrabile per via endovenosa è disponibile in varie forme: ferro gluconato e ferro saccarato richiedono infusioni ripetute, mentre ferro carbossimaltosio, ferumoxitolo, destrani del ferro a basso peso molecolare e ferro isomaltoside possono essere somministrati ad alte dosi per rimpiazzare una carenza di ferro sierico totale in 1 o 2 somministrazioni [45]. Lo schema ad alte dosi contribuisce ad evitare visite ospedaliere ripetute ed è particolarmente utile quando si renda necessario un recupero in tempi brevi, come ad esempio nel II e III trimestre di gravidanza o in caso di sviluppo di anemia postpartum. Oltre a garantire un rapido aumento dell'emoglobina, questo tipo di protocollo di somministrazione contribuisce a ricostituire tempestivamente i depositi di ferro.

Una delle attuali problematiche che riguarda la somministrazione per via endovenosa di ferro è il profilo di sicurezza. Dal momento che il ferro rappresenta un fattore di crescita per numerosi patogeni, il suo utilizzo è controindicato in corso di infezione. Tuttavia, l'aumentato rischio di infezione in corso di terapia di reintegrazione infusioneale è ancora oggetto di controversia: Una meta-analisi¹⁵ riporta il riscontro di un rischio aumentato di infezione nei pazienti trattati con ferro somministrato per via endovenosa, mentre un'altra meta-analisi¹⁶ che ha analizzato più di 10.000 pazienti in corso di terapia integrativa con ferro per via orale, infusioneale o placebo non ha evidenziato sostanziali differenze in termini

¹⁵ Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and metaanalysis of randomised clinical trials. *BMJ*

¹⁶ Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015

di aumentato rischio infettivo. Si rende evidente quindi la necessità di ulteriori studi a lungo termine.

Altri effetti indesiderati della terapia reintegrativa marziale endovenosa possono essere: (1) transitoria e reversibile iperfosfatemia dopo somministrazione di carbosimaltoso ferrico; (2) reazioni infusionali di grado lieve-moderato, con comparsa di nausea, prurito, orticaria, flushing, dolore toracico o dorsale; (3) rare reazioni infusionali di grado severo, con insorgenza di ipotensione e dispnea.

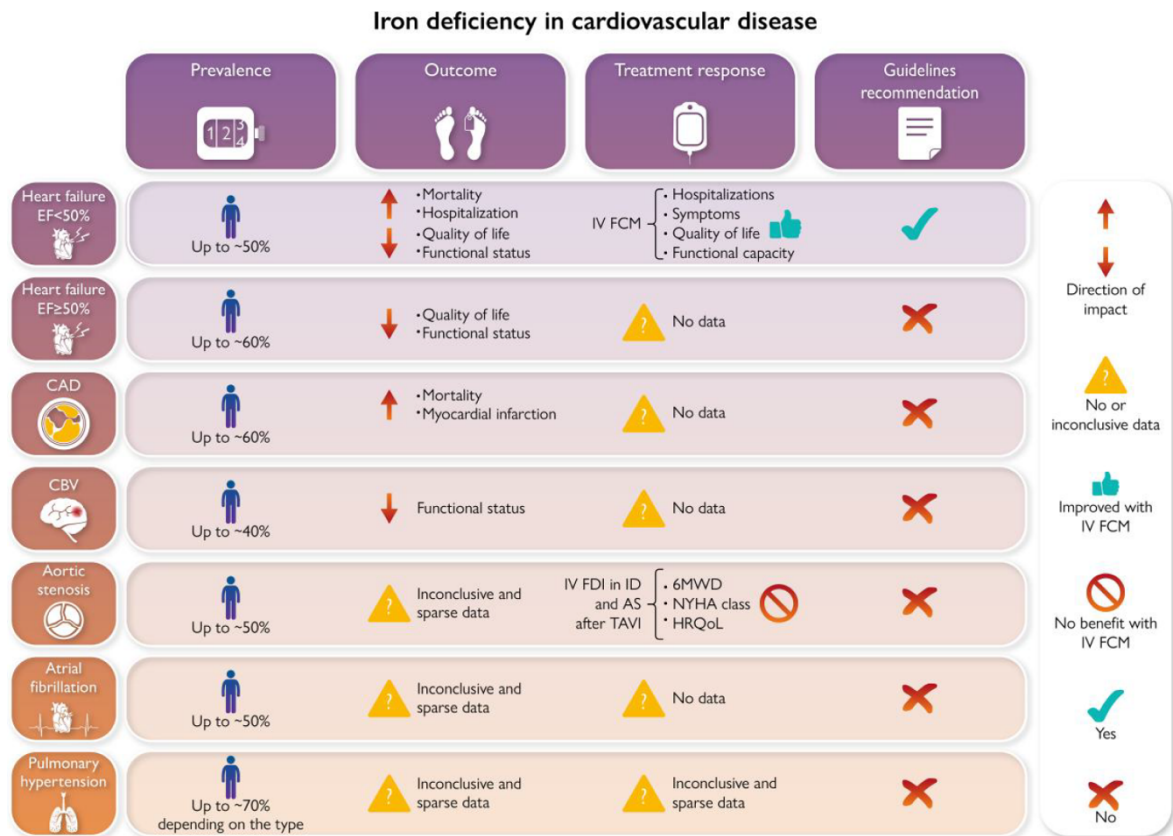
2.7 CARENZA MARZIALE NELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

La carenza marziale è una condizione di frequente riscontro nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari. Il 60% circa dei pazienti con malattia coronarica presenta una carenza di ferro, e la percentuale sembra essere addirittura più elevata nei pazienti con insufficienza cardiaca o ipertensione polmonare. I dati riguardanti la carenza marziale in corso di malattia cerebrovascolare, fibrillazione atriale e stenosi aortica risultano essere invece meno solidi, ed ulteriori studi sarebbero necessari per definire meglio l'epidemiologia di questa condizione e gli obiettivi di trattamento [48].

Il deficit di ferro che si osserva nei pazienti con malattie cardiovascolari sembra essere dovuto ad un aumento dei livelli circolanti di epcidina correlati allo stato infiammatorio caratteristico di queste patologie. In corso di insufficienza cardiaca un ulteriore meccanismo patogenetico è stato identificato nel ridotto assorbimento intestinale causato dagli edemi generalizzati tipici dello scompenso [49], [48].

In ambito cardiovascolare, la definizione di carenza marziale che viene utilizzata è quella derivante dai maggiori trials sullo scompenso cardiaco, definendo la carenza di ferro in presenza di valori di ferritina < 100 ng/ml o per una concentrazione di questa compresa tra 100 e 299 ng/ml in combinazione con una TSAT < 20%. Sebbene la ferritina sia in realtà un marcatore non ottimale di carenza marziale nei pazienti con malattie cardiovascolari, essendo queste associate ad uno stato infiammatorio cronico che determina un aumento dei livelli di ferritina circolante, va riconosciuto come nei trials che sono stati condotti e che hanno dimostrato i benefici della terapia reintegrativa con ferro, la ferritina è in realtà stata utilizzata come criterio di inclusione. Non sarebbe quindi indicato, attualmente, abbandonarla come strumento di selezione dei pazienti per il trattamento reintegrativo endovenoso [48].

Figura 2.1 Panoramica sulla carenza marziale nelle malattie cardiovascolari, tratta da G. Savarese, S. von Haehling, J. Butler, J. G. F. Cleland, P. Ponikowski, e S. D. Anker, «Iron deficiency and cardiovascular disease», *Eur Heart J*, vol. 44, fasc. 1, pp. 14–27, gen. 2023



Carenza marziale e scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco è sicuramente la condizione maggiormente indagata in merito alla carenza marziale, ed è quella che è risultato beneficiare di più di una diagnosi precoce di carenza e di una terapia di supplementazione. Circa la metà dei pazienti affetti da scompenso cardiaco presenta un deficit di ferro, con una prevalenza specifica in corso di insufficienza cardiaca cronica che si attesta tra il 47% ed il 68% in base alla definizione di deficit che viene utilizzata [50]. Una prevalenza leggermente più alta si osserva nei casi di HFpEF. È probabile che sussista un circolo vizioso per cui il peggioramento dello scompenso causi un'esacerbazione della carenza marziale, la quale comporta a sua volta un'ulteriore progressione dell'insufficienza.

Numerosi trials sono stati condotti per valutare la prevalenza e gli effetti del deficit di ferro nei pazienti affetti da scompenso cardiaco, oltre che per definire quali siano le strategie

terapeutiche più indicate. Una panoramica più dettagliata verrà fornita nel successivo paragrafo (2.8) di questo elaborato.

Carenza marziale e malattia coronarica

Nei pazienti affetti da malattia coronarica (coronary artery disease, CAD) la prevalenza di ID è del 63% quando quest'ultima viene definita come presenza di depositi extracellulari di ferro depleti ed un numero $\leq 10\%$ di eritroblasti contenenti ferro prelevati da un aspirato midollare. Di questi pazienti, solo il 32% presenta anche anemia. In uno studio¹⁷ che ha coinvolto 836 pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) è stato osservato come la presenza di carenza marziale associata a bassi valori di ferritina e di TSAT fosse predittore di un rischio aumentato del 50% di infarto miocardico e di morte cardiovascolare [51]. Un altro studio¹⁸ comprendente 141 pazienti ha evidenziato invece come a seguito di un primo evento di infarto anteriore di tipo STEMI trattato mediante angioplastica percutanea (PCI), la carenza di ferro fosse associata con un aumento delle dimensioni dell'area infartuata, maggior rischio di rimodellamento sfavorevole del ventricolo ed occlusione microvascolare più estesa [52].

Nonostante questi dati suggeriscano una correlazione tra carenza marziale ed outcome globale sfavorevole nei pazienti con CAD, non sono attualmente disponibili evidenze che spingano verso la necessità di trattamento reintegrativo.

Carenza marziale e malattia cerebrovascolare

I dati disponibili riguardanti il legame esistente tra assetto marziale e rischio di patologia cerebrovascolare sono attualmente scarsi e spesso in conflitto tra loro. L'esistenza di questa apparente discrepanza tra i risultati ottenuti nel corso dei vari studi condotti sembrerebbe riflettere la presenza di una relazione ad U tra assetto marziale e rischio di ictus. Lo studio NHANES I ha analizzato una popolazione di circa 5000 pazienti, uomini e donne, di età compresa tra i 45 ed i 75 anni che al baseline presentavano un'anamnesi negativa per ictus. Dallo studio è emerso come esista una relazione ad U tra il valore di TSAT ed il rischio di ictus, con un rischio che risulta aumentato di almeno due volte in presenza di una TSAT >

¹⁷ T. Zeller *et al.*, «Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome», *Biomolecules*, vol. 8, fasc. 3, p. 60, lug. 2018

¹⁸ J. Inserte *et al.*, «Implications of Iron Deficiency in STEMI Patients and in a Murine Model of Myocardial Infarction», *JACC Basic Transl Sci*, vol. 6, fasc. 7, pp. 567–580, lug. 2021

44% o < 20% nelle donne, mentre negli uomini non è stata osservata nessuna associazione [53].

La prevalenza di ID nei pazienti con malattia cerebrovascolare sembrerebbe attestarsi su un valore del 45% circa, ma sono ancora mancanti i dati sul valore prognostico di questa carenza e sull'impatto che una terapia integrativa potrebbe avere sui soggetti. Attualmente non vi è indicazione a trattare i pazienti, indipendentemente o meno dalla presenza di anemia.

Carenza marziale e stenosi aortica

Anche per quanto riguarda la stenosi aortica, i dati derivanti dagli studi effettuati fino ad oggi sono poco numerosi e spesso in conflitto tra loro. Ciò che emerge è la probabilità, da confermare con studi futuri, che sebbene la presenza di carenza marziale possa essere considerata un marcatore prognostico nei pazienti con stenosi aortica severa, contribuisca in realtà solo in minima parte a determinare outcome sfavorevoli per il paziente. Di conseguenza, il trattamento non modifica la prognosi finale del soggetto ed è per questo motivo attualmente non indicato.

Carenza marziale e fibrillazione atriale

I dati sull'epidemiologia e sul significato prognostico della carenza marziale in pazienti con fibrillazione atriale (FA) sono estremamente limitati. Analizzando il database del "*National Inpatient Sample*", il 2.5% dei pazienti andati incontro ad una prima ospedalizzazione per fibrillazione atriale è risultato carente di ferro, presentando un'associazione con alti tassi di incidenza di infarto miocardico acuto, necessità di utilizzo di vasopressori e ventilazione meccanica, ricoveri prolungati e danno renale acuto, ma non di mortalità o insorgenza di shock cardiogeno.

Lo studio IRON-AF ha attualmente l'obiettivo di randomizzare almeno 84 pazienti con carenza marziale e fibrillazione atriale in modo da poter valutare l'efficacia della reintegrazione di ferro con ferrocobossimaltoso vs placebo in termini di (1) variazioni del picco di VO₂ a 12 settimane misurato con test da sforzo cardiopolmonare; (2) qualità della vita; (3) 6 minutes walking test; (4) classe NYHA e (5) scores sul burden di FA [54]. Attualmente non vi sono indicazioni al trattamento della carenza di ferro nei pazienti con fibrillazione atriale, indipendentemente dalla presenza di anemia [48].

Carenza marziale ed ipertensione polmonare

La carenza marziale in corso di ipertensione polmonare pre-capillare risulta avere una prevalenza del 75% circa. Questa è inoltre maggiore nelle forme correlate a patologie del tessuto connettivo (prevalenza del 70%) rispetto alle forme idiopatiche e correlate a patologie cardiache congenite (circa 38-40%) ed a quelle causate da tromboembolia polmonare cronica (20%) [48].

Nell'ipertensione polmonare causata da malattia polmonare cronica, il 53% dei pazienti con ID ha presentato un'associazione con un'elevata pressione arteriosa polmonare media ed una ridotta compliance arteriosa [55]. Similmente, pazienti con BPCO ed ID anche in assenza di anemia, hanno mostrato un aumento nella pressione arteriosa polmonare sistolica ed una limitazione nella capacità di diffusione [56].

Nel caso dell'ipertensione polmonare, il deficit di ferro sembrerebbe essere una conseguenza della policitemia indotta dall'ipossia, oppure di un ridotto assorbimento. I livelli di epcidina, infatti, sono risultati più elevati nei pazienti con ipertensione polmonare idiopatica rispetto ad un gruppo di controllo di pazienti sani.

Lo studio ORION-PH ha reclutato 22 pazienti con diverse forme di ipertensione polmonare ed anemia sideropenica, dimostrando un miglioramento nell'assetto marziale e nel valore di emoglobina, oltre che nel 6 minutes walking test, nei valori di NT-proBNP ed una diminuzione delle dimensioni del ventricolo destro 12 settimane dopo supplementazione orale con maltolo ferrico [57]. Nonostante questo, i dati attuali non permettono di fornire indicazioni alla terapia della carenza marziale nei pazienti con ipertensione polmonare, indipendentemente dalla presenza di anemia.

In conclusione si può affermare che, mentre nello scompenso cardiaco il ruolo della carenza marziale sia stato più ampiamente indagato e sia stato identificato come target terapeutico, nelle altre patologie, sebbene sia stato dimostrato un legame tra queste ultime e carenza marziale, manchino ancora dei dati che consentano una migliore caratterizzazione della fisiopatologia e del valore prognostico che una terapia di replezione potrebbe avere. Dal momento che l'ID è facilmente trattabile, lo scopo degli studi futuri dovrebbe essere quello di meglio caratterizzare i pazienti con malattia cardiovascolare, in modo da poter identificare quei fenotipi che potrebbero beneficiare maggiormente di un trattamento con supplementazione [48].

2.8 CARENZA MARZIALE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Come già precedentemente descritto, la carenza marziale è una comorbidità molto frequente in corso di insufficienza cardiaca, arrivando ad affliggere fino al 50% dei pazienti ambulatoriali. Il deficit di ferro si associa ad una diminuzione della capacità di esercizio, ad un peggioramento della qualità della vita e, più in generale, ad un peggioramento della condizione di benessere del paziente. Nel tempo sono stati identificati diversi valori di cutoff per definire l'ID in pazienti con scompenso, ma quello attualmente utilizzato e riportato nelle linee guida più recenti conferma la carenza marziale in corso di IC in presenza di valori di ferritina < 100 ng/ml oppure compresi tra 100 e 299 ng/ml in concomitanza con una saturazione della transferrina < 20%. Dal momento che questi valori di ferritina tendono ad essere significativamente differenti dai cutoff di normalità utilizzati in condizioni in assenza di infiammazione cronica (v.n 20 ng/ml), sta emergendo sempre di più la necessità di trovare cutoff differenti per la diagnosi di carenza marziale [58].

Gli studi riguardanti l'assetto marziale in corso di scompenso e l'impatto di quest'ultimo sulla prognosi del paziente, oltre che riguardanti la valutazione dell'efficacia di terapia reintegrativa, sono cominciati negli anni '90 quando, a seguito della somministrazione di una combinazione di ferro saccarato endovenoso ed eritropoietina sottocutanea, si è osservato un aumento della concentrazione emoglobinica media, della frazione di eiezione del VS e della classe funzionale NYHA a 6 mesi dal trattamento [59]. Questo primo lavoro ha dato una notevole spinta a trial successivi, fino ad arrivare ad un primo studio¹⁹ non controllato e non randomizzato, coinvolgente 16 pazienti, che ha dimostrato un miglioramento nella qualità della vita dei pazienti con scompenso trattati con ferro per via endovenosa [60]. La conferma di questo risultato si è ottenuta con un successivo trial randomizzato in doppio cieco che ha arruolato 40 pazienti, ottenendo gli stessi risultati [58], [61].

Attualmente la terapia di supplementazione con ferro è consigliata per tutti i pazienti presentanti ID, ed è importante sottolineare come venga consigliata anche in assenza di

¹⁹ A. P. Bolger *et al.*, «Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure», *J Am Coll Cardiol*, vol. 48, fasc. 6, pp. 1225–1227, set. 2006

anemia conclamata, ma viene ritenuta sufficiente la diminuzione di ferro e ferritina affinché sia posta indicazione al trattamento.

Per definire la quantità di ferro che deve essere impiegata per trattare il paziente, si utilizza solitamente la formula di Ganzoni, pubblicata nel 1970. Dal momento però che questa formula non tiene conto della quantità di ferro necessaria per ripristinare i depositi, una dose extra di circa 500 mg viene di solito sommata al risultato della formula, ottenendo così:

$$\text{deficit di ferro (mg)} = [\text{peso corporeo in kg} \times (\text{target Hb} - \text{Hb osservata}) \times 2.4 + \text{ferro destinato ai depositi}]$$

Nella maggior parte dei casi si ottiene un valore superiore ai 1000 mg e le formulazioni attuali di ferro endovenoso di solito consentono una somministrazione di questo tipo di dosaggi. Ad esempio, il ferrocabossimaltoso viene solitamente somministrato in una quantità compresa tra i 1000 ed i 2000 mg per rifornire i depositi. Tuttavia, la dose non dovrebbe essere > 1000 mg alla settimana, motivo per cui i pazienti con un elevato peso corporeo dovranno effettuare due infusioni separate a distanza di una settimana [58].

Supplementazione orale

I due studi che hanno valutato la supplementazione orale nei pazienti con scompenso sono stati (1) IRON 5-HF e (2) IRONOUT-HF. I dettagli sui criteri di inclusione, sugli endpoint primari e sulla durata dello studio sono raccolti nella tabella 2.2.

Entrambi questi studi hanno dimostrato come la supplementazione con composti orali contenenti Fe²⁺ non determinasse significativi miglioramenti sulla qualità di vita del paziente, sulla resistenza allo sforzo fisico e sul valore dell'NT-proBNP, sebbene fosse presente un lieve miglioramento dei valori di ferritina e TSAT. Ciò che è stato concluso è che i risultati ottenuti dagli studi non supportassero la supplementazione di ferro orale nei pazienti con HFrEF. Oltre alla scarsità dei benefici ottenuti, la terapia orale si associa anche ad un numero più elevato di effetti indesiderati, come gusto metallico dopo l'assunzione e disturbi gastrointestinali come nausea, diarrea, dolore addominale... inoltre, la replezione dei depositi marziali impiega molto tempo, dai 2 ai 6 mesi [58].

Tabella 2.2 trial pubblicati riguardo la terapia di supplementazione marziale per via orale, tratto da *S. von Haehling, N. Ebner, R. Evertz, P. Ponikowski, e S. D. Anker, «Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview», JACC Heart Fail, vol. 7, fasc. 1, pp. 36–46, gen. 2019*

| Nome dello studio | IRON 5 – HF | IRONOUT – HF[62] |
|-------------------------------------|--|--|
| Numero di pazienti arruolati | 54 | 225 |
| Randomizzazione | 1:1 (ferro:placebo) | 1:1 (FCM:placebo) |
| Mascheramento | Doppio cieco | Doppio cieco |
| Sintomi | Classe NYHA II-III | Classe NYHA II-IV |
| LVEF | < 50% | ≤ 40% |
| Definizione di ID utilizzata | Ferritina sierica < 100 ng/ml o ferritina 100-299 ng/ml con TSAT < 20% | Ferritina sierica < 100 ng/ml o ferritina 100-299 ng/ml con TSAT < 20% |
| Emoglobina | 8-13 g/dl negli uomini < 12 g/dl nelle donne | ≥9 - ≤ 13.5 g/dl |
| Peptidi natriuretici | NT-proBNP > 4000 pg/ml | NT-proBNP |
| Durata | 90 giorni | 16 settimane |
| Dosaggio | Ferroso solfato 200 mg per 3 volte al giorno per 90 giorni | 150 mg di Feramax ²⁰ orale 2 volte al giorno |
| Endpoint primario | Variazioni nel 6MWT dal baseline a 90 giorni | Variazione nel picco di VO ₂ dal baseline a 16 settimane |

Supplementazione endovenosa

Dal momento che fin dagli albori degli studi e della sperimentazione riguardo la terapia reintegrativa di ferro nei pazienti con scompenso è apparso chiaro come la via di somministrazione orale non fosse la strada più promettente, da subito ci si è orientati anche sullo studio di trattamenti somministrabili per via endovenosa, utilizzando una tra le svariate formulazioni esistenti. Le opzioni terapeutiche sono (1) ferro gluconato; (2) ferro saccarato; (3) ferro carbossimaltosio e (4) ferumoxitolo. Gli ultimi tre in particolare consentono l'utilizzo di una dose più elevata in una singola somministrazione. I principali studi che hanno portato alla definizione di uno schema terapeutico standardizzato sono stati, in ordine cronologico: (1) FAIR-HF, (2) CONFIRM-HF e (3) EFFECT-HF. I dettagli di questi studi sono riportati nella tabella 2.3.

²⁰ Complesso di polisaccaridi di ferro

Tabella 2.3 trial pubblicati riguardo la terapia di supplementazione marziale per via endovenosa, tratto da *S. von Haehling, N. Ebner, R. Evertz, P. Ponikowski, e S. D. Anker, «Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview», JACC Heart Fail, vol. 7, fasc. 1, pp. 36–46, gen. 2019*

| Nome dello studio | FAIR – HF[63] | CONFIRM – HF[64] | EFFECT – HF[65] |
|-------------------------------------|--|--|--|
| Numero di pazienti arruolati | 459 | 304 | 174 |
| Randomizzazione | 2:1 (FCM:placebo) | 1:1 (FCM:placebo) | 1:1 (FCM:SOC) |
| Mascheramento | Doppio cieco | Doppio cieco | In aperto |
| Sintomi | Classe NYHA II-III | Classe NYHA II-III | Classe NYHA II-III |
| LVEF | ≤ 40% se NYHA I ≤ 45% se NYHA II | ≤ 45% | ≤ 45% |
| Definizione di ID utilizzata | Ferritina sierica < 100 ng/ml o ferritina 100-299 ng/ml con TSAT < 20% | Ferritina sierica < 100 ng/ml o ferritina 100-299 ng/ml con TSAT < 20% | Ferritina sierica < 100 ng/ml o ferritina 100-299 ng/ml con TSAT < 20% |
| Emoglobina | ≥9 - ≤ 13.5 g/dl | < 15 g/dl | ≤ 15 g/dl |
| Peptidi natriuretici | Non inclusi | BNP > 100 pg/ml NT-proBNP > 400 pg/ml | BNP > 100 pg/ml NT-proBNP > 400 pg/ml |
| Durata | 24 settimane | 52 settimane | 24 settimane |
| Dosaggio | 200 mg di FCM | 200 mg di FCM | 500 mg di FCM per 3 volte |
| Endpoint primario | Variazioni all'autovalutazione con PGA ²¹ score e classe NYHA dal baseline a 24 settimane | Variazioni nel 6MWT dal baseline a 52 settimane | Variazione nel picco di VO ₂ dal baseline a 24 settimane |

A seguito della pubblicazione di questi studi, sono state scritte due meta-analisi tra il 2016 ed il 2017, entrambe riconfermanti l'effetto migliorativo della terapia infusione con ferro in termini di mortalità per cause cardiovascolari, mortalità per tutte le cause e tasso di ospedalizzazione per cause cardiovascolari o per riacutizzazione di scompenso cardiaco.

La prima meta-analisi ha incluso 851 pazienti, di cui 509 hanno ricevuto o ferro saccarato o ferro carbosimaltoso. L'analisi ha mostrato una riduzione del rischio dell'endpoint combinato di mortalità per tutte le cause ed ospedalizzazione per cause cardiovascolari, oltre che dell'endpoint combinato di mortalità per cause cardiovascolari ed ospedalizzazione per

²¹ Patient global assessment

riacutizzazione di scompenso cardiaco. Riguardo al benessere globale del paziente, la terapia con ferro endovenoso ha dimostrato di ridurre la classe funzionale NYHA, di migliorare i risultati sulla distanza nel 6 minutes walking test e di migliorare la qualità della vita.

La seconda meta-analisi ha incluso 839 pazienti, di cui 504 hanno ricevuto ferro carbossimaltoso. I pazienti trattati hanno dimostrato un tasso minore di ospedalizzazione per cause cardiovascolari, di mortalità per cause cardiovascolari e per tutte le cause, e di ospedalizzazioni per riacutizzazioni di scompenso [58].

L'insieme di questi dati ha dimostrato come esistano degli effetti benefici della terapia con ferro endovenoso in corso di scompenso, portando anche allo sviluppo di nuovi trials, tra cui il FAIR-HF 2, il quale ha come endpoint primario la combinazione tra tasso di morte cardiovascolare e ospedalizzazione ricorrente per scompenso cardiaco. Il trial è attualmente in corso e conta di reclutare 1200 pazienti.

I risultati positivi delle varie sperimentazioni hanno fatto sì che dal 2012 le linee guida ESC raccomandino lo screening di ID in tutti i pazienti con scompenso, valutando ferritina e TSAT. Anche l'anemia dovrebbe essere diagnosticata, richiedendo un emocromo completo. Entrambe queste valutazioni diagnostiche presentano una raccomandazione di classe I con livello di evidenza C. A seguito della pubblicazione del trial CONFIRM-HF, le linee guida ESC del 2016 hanno aggiornato il livello di raccomandazione per la terapia ad una classe IIa con livello di evidenza A [20]. Questo punto è stato conservato anche nelle linee guida del 2021, affermando che “la supplementazione endovenosa con ferro carbossimaltoso dovrebbe essere considerata nei pazienti sintomatici con LVEF < 45% e carenza marziale, definita come ferritina < 100 ng/ml o ferritina 100-299 ng/ml con TSAT < 20%, per alleviare i sintomi di scompenso, migliorare la tolleranza all'esercizio e la qualità della vita” [1]. Le linee guida europee attualmente supportano solamente l'utilizzo di ferro carbossimaltoso, dal momento che i trial su larga scala sono stati condotti utilizzando questo composto e la sicurezza è stata dimostrata solamente con quest'ultimo farmaco [58].

Sintetizzando, si può affermare che sia stato sufficientemente comprovato il fatto che l'utilizzo di una terapia reintegrativa di ferro nei pazienti affetti da scompenso cardiaco determini un miglioramento nella qualità della vita e nella tolleranza all'esercizio. I maggiori studi sono stati condotti utilizzando ferro carbossimaltoso ed hanno mostrato un buon profilo di sicurezza del farmaco. Inoltre, i dati provenienti da due metanalisi hanno suggerito

anche effetti benefici in termini di riduzione del tasso di ospedalizzazione per scompenso e di mortalità per cause cardiovascolari.

Risulta quindi indicato testare tutti i pazienti con HFrEF per carenza marziale e, qualora questa fosse identificata, la terapia reintegrativa dovrebbe prevedere l'utilizzo di un'iniezione in bolo o un'infusione in 15 minuti di ferro carbossimaltosio. Il dosaggio non dovrebbe superare i 1000 mg alla settimana. Tipicamente si assiste ad un rapido aumento dei livelli di ferritina nei momenti immediatamente successivi all'infusione, con un calo molto lento che si sviluppa nell'arco di diverse settimane o mesi. Una rivalutazione dell'assetto marziale del paziente andrebbe eseguito approssimativamente dopo 3-6 mesi. Tuttavia, se questa finestra temporale ed il dosaggio di 1000 mg o più siano ottimali rimane incerto, ed ulteriori studi dovrebbero essere condotti in tal senso.

Gli studi riguardanti la terapia infusione con ferro si stanno estendendo anche a due tipologie di scompenso cardiaco fino ad oggi meno indagate, ovvero l'HFpEF, per cui è in corso il trial FAIR-HFpEF e lo scompenso cardiaco acuto, per il quale si è concluso nel 2020 lo studio AFFIRM-AHF, che mostra una riduzione del rischio di re-ospedalizzazione per scompenso cardiaco a seguito di avvio di terapia con FCM in pazienti stabilizzati a seguito di un evento di scompenso acuto [58], [66].

CAPITOLO TERZO

LO STUDIO

3.1 SELEZIONE DELLA COORTE IN OGGETTO ED OBIETTIVI DELLO STUDIO

È stata condotta un'indagine retrospettiva riguardante tutti i pazienti con insufficienza cardiaca che sono stati sottoposti a terapia di reintegro marziale mediante somministrazione endovenosa di ferro carbossimaltosio (FCM) presso l'Unità Operativa Complessa (U.O.C) Clinica delle Malattie dell'apparato Cardiovascolare dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

Lo studio ha come obiettivo quello di analizzare le caratteristiche cliniche, laboratoristiche ed ecocardiografiche dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, afferenti al nostro centro di terzo livello, che sono stati sottoposti a supplementazione con ferro.

3.2 VARIABILI RACCOLTE

Mediante revisione manuale delle cartelle cliniche presenti presso l'ambulatorio scompenso cardiaco ed a seguito dell'integrazione dei dati estrapolati da queste ultime con quelli presenti sul database informatico "RedCap", sono stati raccolti parametri generali, clinici, biochimici ed ecocardiografici.

Oltre alle genericità dei pazienti, in termini di sesso ed età anagrafica, sono stati esaminati valori di natura clinico-costituzionale ed anamnestica, quali (1) indice di massa corporea (body mass index, BMI) ottenuto dal rapporto del peso del paziente, espresso in chilogrammi ed il quadrato della sua altezza espressa in metri, (2) pressione arteriosa sistolica e pressione arteriosa diastolica espresse in mmHg, (3) classe funzionale dello scompenso secondo la classificazione della New York Heart Academy (NYHA) e (4) eventuali comorbidità.

I parametri biochimici analizzati sono stati invece: (1) concentrazione di creatinina plasmatica espressa in mg/dl, (2) concentrazione plasmatica di potassio espressa in mmol/L,

(3) concentrazione plasmatica di emoglobina (Hb) espressa in g/dl e (4) frammento aminoterminale del pro-peptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) espresso in ng/L.

Infine, sono state analizzate alcune misurazioni dei più significativi parametri ecocardiografici, quali LVEF (%), IVSd (mm), PAPS (mmHg). A queste si è associata anche la valutazione del numero assoluto di pazienti presentanti rigurgito aortico e/o mitralico.

3.3 DEFINIZIONI DEI PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI

In merito ai parametri ecocardiografici, valutati mediante utilizzo di ecocardiografia bidimensionale, per LVEF si intende (come meglio definito nel primo capitolo di questo elaborato) la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, ovvero la quantità di sangue totale eiettata al termine di una sistole, in relazione al volume presente in ventricolo sinistro al termine della fase diastolica immediatamente precedente. Questo valore, espresso in %, permette la suddivisione dei pazienti con insufficienza cardiaca in 3 fenotipi, HFrEF, HFmrEF ed HFpEF²², come definito dalle linee guida ESC 2021 per la diagnosi ed il trattamento dello scompenso cardiaco [1].

Con IVSd si indica lo spessore del setto interventricolare espresso in millimetri e valutato principalmente nella proiezione parasternale asse lungo (parasternal long axis, PLAX). Questa proiezione permette una migliore visualizzazione del setto ed una più accurata misurazione del suo spessore, utile per definire la presenza o meno di cardiomiopatia ipertrofica o restrittiva. Il range di normalità varia in base al sesso e può essere identificato come compreso tra 6-9 mm nelle donne e 6-10 mm negli uomini. Un ispessimento del setto interventricolare definito come grave si definisce in presenza di un IVSd ≥ 16 mm nelle donne e ≥ 17 mm negli uomini.

Per quanto riguarda il parametro PAPS (pulmonary artery pressure), espresso in mmHg, questo risulta essere una misurazione indiretta della pressione sistolica in arteria polmonare ed equivale, in condizioni di assenza di stenosi polmonare, alla pressione sistolica del ventricolo destro (right ventricular systolic pressure, RVSP). L'RVSP viene valutata tramite il calcolo della velocità di picco del flusso di rigurgito tricuspide e dalla stima della

²² HFrEF = scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta; HFmrEF = scompenso cardiaco a frazione d'eiezione moderatamente ridotta; HFpEF = scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata

pressione atriale destra, ottenuta tramite la valutazione del diametro della vena cava inferiore (VCI) e del suo collasso in fase inspiratoria.

3.4 ANALISI STATISTICA

Nello studio in oggetto, le caratteristiche prese in esame sono state valutate utilizzando per le variabili continue misure di tendenza centrale, come la media e la deviazione standard (DS o standard deviation, SD), mentre le variabili categoriche sono state esaminate mediante l'uso di percentuali.

La coorte è stata poi suddivisa in tre gruppi in base al valore della frazione di eiezione: le differenze nelle caratteristiche ecocardiografiche e cliniche tra questi gruppi sono state valutate mediante l'utilizzo di test ANOVA (Analysis of Variance) per gruppi multipli.

Inoltre, è stato condotto un raffronto tra le variabili esaminate nello studio in oggetto e la popolazione di riferimento del trial AFFIRM-HF. Questo confronto è stato realizzato mediante l'utilizzo del test t di Student per le variabili continue, mentre per le variabili categoriche è stato impiegato il test del chi-quadrato.

3.5 RISULTATI

3.5.1 POPOLAZIONE DI STUDIO

Lo studio ha coinvolto 123 pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica ai quali è stata somministrata la terapia di reintegrazione marziale con ferro carbossimaltosio per via endovenosa presso il nostro ambulatorio.

3.5.2 CARATTERISTICHE GENERALI DELLA POPOLAZIONE STUDIATA

Le caratteristiche generali, di tipo clinico, biochimico, anamnestico ed ecocardiografico della popolazione studiata vengono mostrate nelle tabelle da 3.1 a 3.5.

Purtroppo, non è stato possibile valutare tutti i parametri inizialmente selezionati, in quanto spesso mancanti nelle cartelle cliniche revisionate: è stato comunque per completezza

riportato anche il numero di soggetti per i quali non è stato possibile reperire una determinata variabile tra quelle prescelte (indicati come missing).

L'età media dei pazienti sottoposti a terapia con FCM si è rivelata essere pari a 69 ± 10 anni, con un BMI medio di 26.8 ± 5.5 kg/m², ed il rapporto femmine:maschi è risultato essere leggermente a favore del sesso maschile, con una prevalenza del 59% (*figure 3.1 e 3.2*).

Per quanto riguarda i parametri biochimici presi in esame, quali creatininemia, potassiemia ed emoglobinemia, i valori riscontrati nella popolazione studiata si sono mostrati mediamente nella norma. Il valore di NT-proBNP è risultato invece elevato, con un media corrispondente a 5743 ± 657 ng/L (*figura 3.3*).

In merito alla distribuzione dei pazienti in base alla classe funzionale NYHA, si osserva come il 77% dei soggetti rientri nelle due classi di minor gravità (NYHA I e II).

Le tre comorbidità più frequentemente osservate nella popolazione in oggetto sono state la l'ipertensione, la dislipidemia ed il diabete mellito, rispettivamente con una prevalenza del 57%, del 46% e del 32% (*figure 3.4 e 3.5*).

Tabella 3.1 caratteristiche generali, cliniche e biochimiche dell'intera popolazione studiata

| Caratteristica in esame | Coorte (n=123) | Missing |
|--------------------------------|-----------------------|----------------|
| Sesso maschile (n) | 73 (59 %) | |
| Sesso femminile (n) | 50 (41%) | |
| Età (anni) | 69 ± 10 | |
| BMI (kg/m²) | 26.8 ± 5.5 | 23 |
| PA_s (mmHg) | 124 ± 20 | 4 |
| PA_d (mmHg) | 74 ± 11 | 5 |
| Creatinina (mg/dl) | 1.26 ± 0.67 | 34 |
| Potassio (mmol/L) | 4.33 ± 0.50 | 40 |
| Emoglobina (g/dl) | 12.5 ± 1.89 | 38 |
| NT-proBNP (ng/L) | 5743 ± 657 | 80 |

Tabella 3.2 classe funzionale secondo la classificazione NYHA dell'intera popolazione studiata

| Classe funzionale NYHA | Coorte (n=123) | Missing = 2 |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|
| I | 35 (29%) | |
| II | 60 (49%) | |
| III | 25 (20%) | |
| IV | 1 (1%) | |

Tabella 3.3 comorbidità generali riscontrate nell'intera popolazione studiata

| Comorbidità | Coorte (n=123) | Missing |
|--------------------------------|-----------------------|----------------|
| Ipertensione | 71 (57%) | 2 |
| Dislipidemia | 57 (46%) | |
| Diabete mellito | 40 (32%) | |
| Storia di coronaropatia | 39 (31%) | |
| Storia di SCA | 37 (29%) | |
| IRC | 33 (26%) | |
| BPCO | 25 (20%) | 1 |
| Anemia cronica | 23 (18%) | 1 |

In termini eziologici, la causa maggiormente responsabile della genesi dell'insufficienza cardiaca nella popolazione studiata è risultata essere la cardiopatia ischemica, con una prevalenza del 38%, seguita dall'eziologia idiopatica, con una prevalenza del 28.4% (*figura 3.6*).

Dal punto di vista terapeutico, la quasi totalità dei pazienti è risultata essere in terapia con beta bloccanti (88%) e con diuretici dell'ansa (72%). Una buona percentuale è stata ottenuta anche dall'osservazione dei pazienti in terapia con ACE-I e MRA, rispettivamente con una prevalenza del 66% e del 62%. Percentuali minori si riscontrano invece nell'utilizzo di farmaci come ARNI ed SGLT2i, che si attestano rispettivamente ad un valore di prevalenza del 14% e 17%. In aggiunta all'analisi dei farmaci costituenti la terapia cardine dello scompenso cardiaco, sono stati esaminati anche i pazienti in terapia antiaggregante (singola o doppia), con un percentuale di soggetti ad essa sottoposti risultata pari al 44% (*figura 3.7*).

Tabella 3.4 terapia farmacologica assunta dalla popolazione studiata

| Terapia medica | Coorte (=123) | Missing |
|----------------------------|----------------------|----------------|
| Beta bloccanti | 111 (88%) | |
| ACE-I | 82 (66%) | 2 |
| MRA | 77 (62%) | 3 |
| ARNI | 19 (14%) | 1 |
| Diuretici dell'ansa | 89 (72%) | 7 |
| SGLT2i | 22 (17%) | |
| Antiaggreganti | 54 (44%) | 5 |

Alla valutazione ecocardiografica, la % media di LVEF si è attestata ad un valore di 34 ± 13 . I valori di IVSd sono risultati leggermente elevati, con una media di 11.2 ± 3.73 mm, mentre maggiormente elevate sono risultate le misurazioni riguardanti la PAPs (44 ± 12 mmHg). Inoltre, il numero di pazienti con riscontro di rigurgito mitralico è risultato essere di 37 (30%), mentre di quelli presentanti rigurgito aortico è emerso essere di 14 (11%).

Tabella 3.5 caratteristiche ecocardiografiche generali della popolazione studiata

| Caratteristica | Coorte (=123) | Missing |
|-------------------------|-----------------|---------|
| LVEF (%) | 34 ± 13 | 4 |
| IVSd (mm) | 11.2 ± 3.73 | 53 |
| PAPs (mmHg) | 44 ± 12 | 11 |
| Rigurgito mitralico (n) | 37 (30%) | 18 |
| Rigurgito aortico (n) | 14 (11%) | 19 |

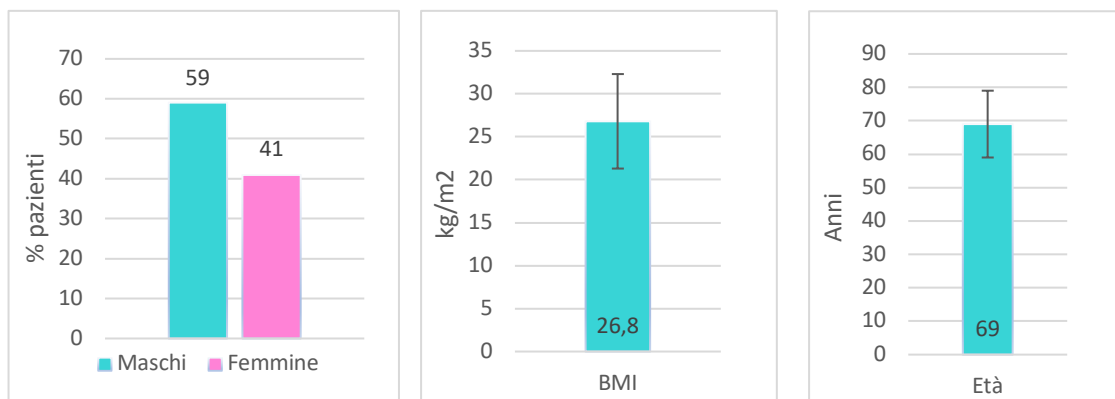


Figura 3.1 distribuzione del sesso (a sinistra); del valore di BMI \pm DS (al centro) e dell'età (a destra) nella popolazione intera

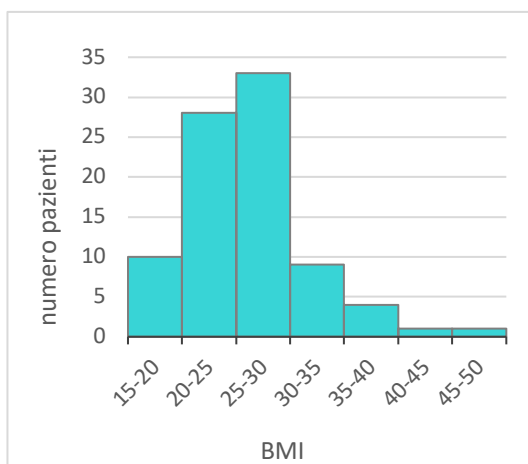


Figura 3.2 distribuzione del valore di BMI nella popolazione intera

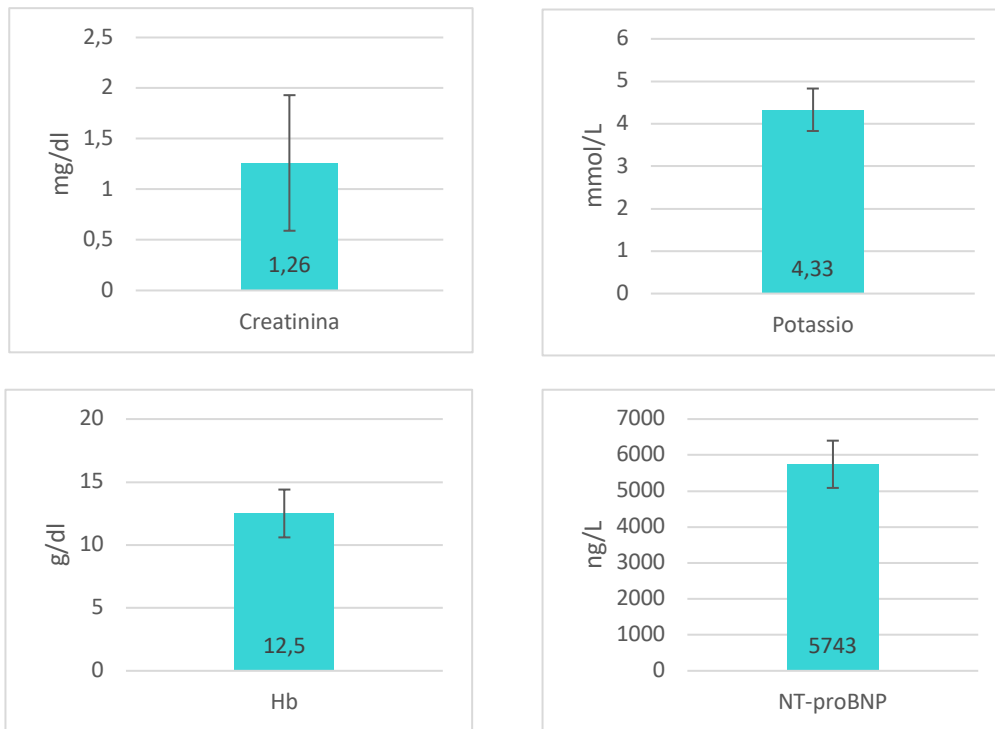


Figura 3.3 valori biochimici (\pm DS) dell'intera popolazione

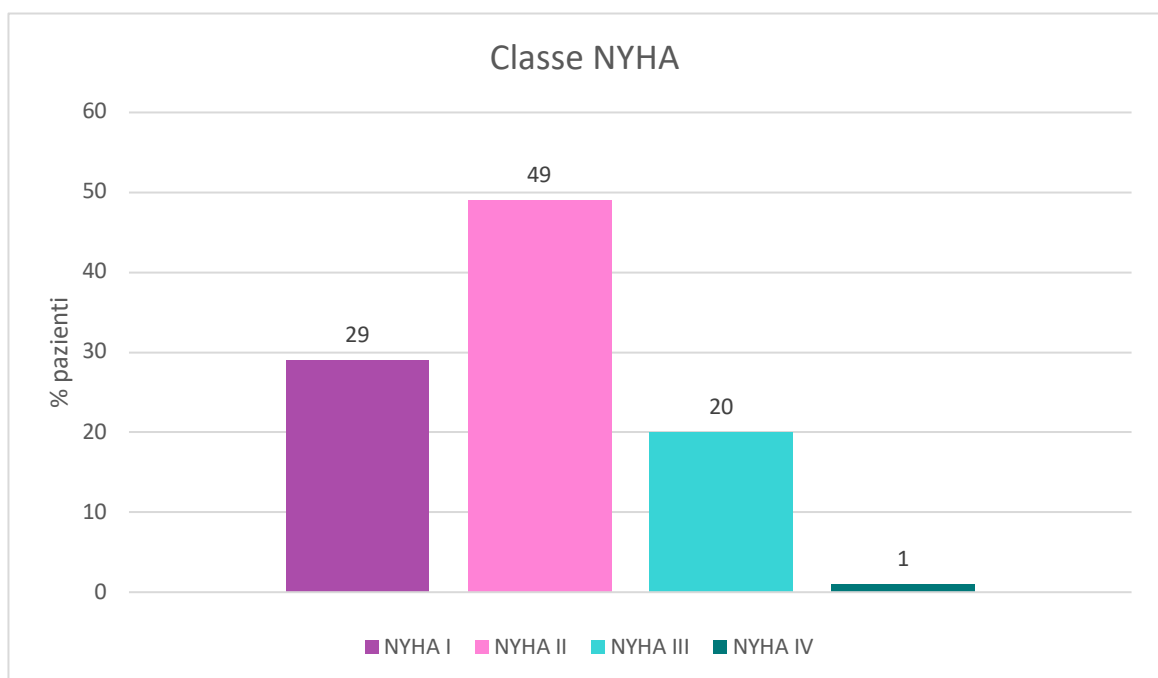


Figura 3.4 prevalenza dei pazienti nelle diverse classi NYHA dell'intera popolazione

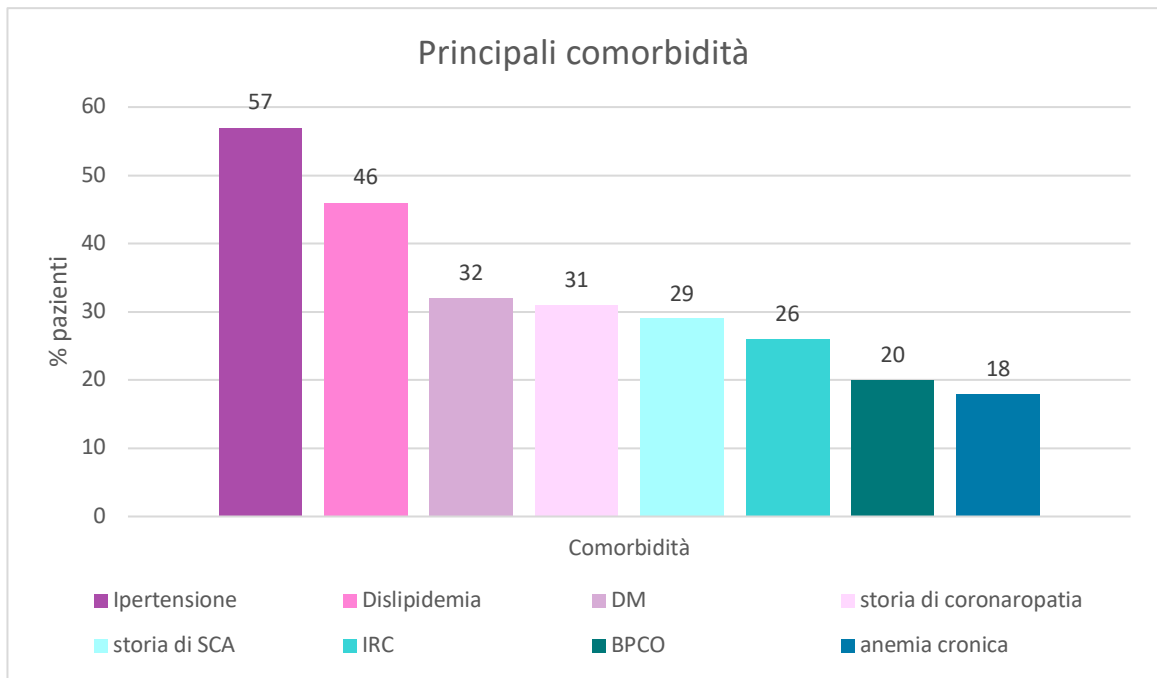


Figura 3.5 Prevalenza delle principali comorbidità riscontrate nell'intera popolazione

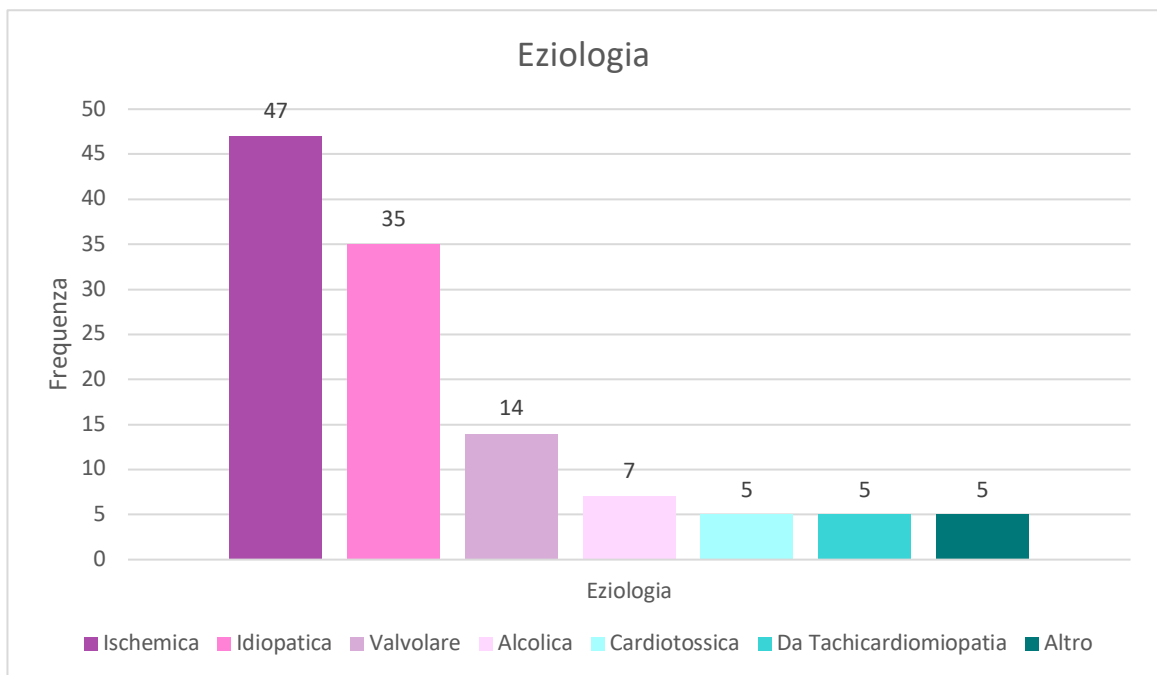


Figura 3.6 Frequenza delle diverse origini eziologiche dell'IC nell'intera popolazione

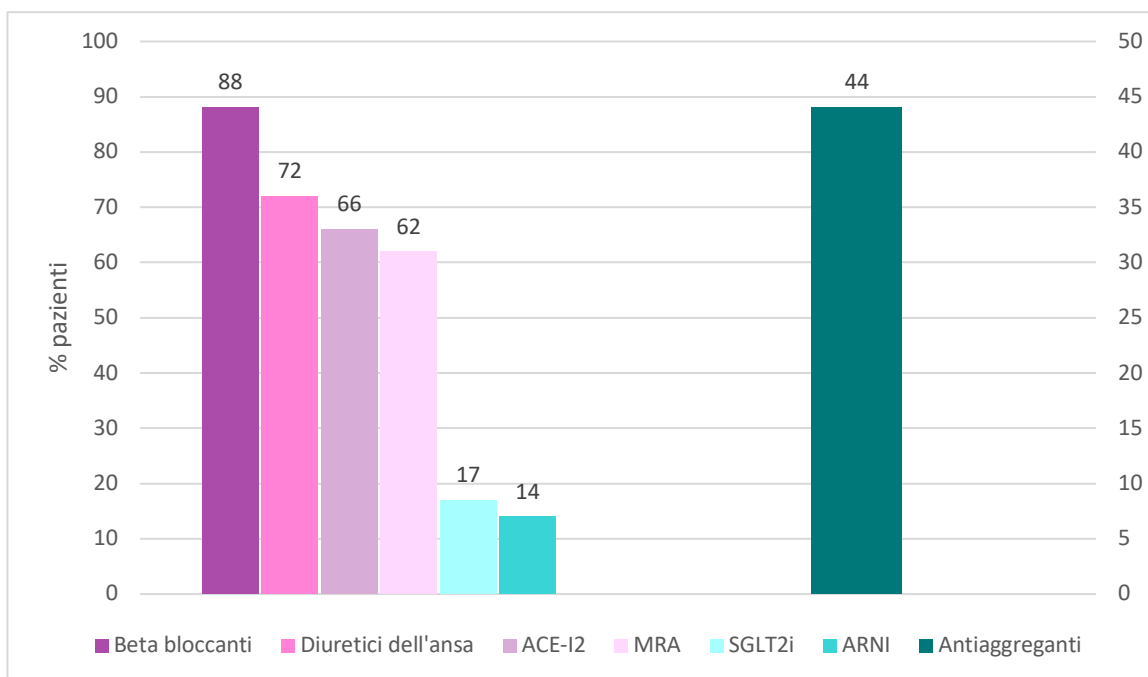


Figura 3.7 Prevalenza delle principali classi di farmaci impiegate nella popolazione studiata

3.5.3 PROFILO MARZIALE DELLA POPOLAZIONE STUDIATA

In termini di assetto marziale, sono stati valutati parametri quali (1) ferritina espressa in ng/ml, (2) transferrina espressa in mg/dl, (3) saturazione della transferrina (TSAT) espressa in percentuale ed utilizzando come cut-off il valore di 20%, come da indicazione delle linee guida e (4) sideremia totale espressa in mg/dl. I valori presi in esame sono raccolti nella tabella 3.6.

Tabella 3.6 caratteristiche del profilo marziale dell'intera popolazione studiata

| Profilo marziale | Coorte (n=123) | Missing |
|---------------------------------|----------------|---------|
| Ferritina (ng/ml) | 29 ± 21.2 | 5 |
| Transferrina (mg/dl) | 291 ± 52 | 87 |
| TSAT (%) | | 99 |
| < 20% | 21 (17%) | |
| > 20% | 3 (3%) | |
| Sideremia totale (mg/dl) | 55 ± 28 | 33 |

Osservando i dati raccolti, si evidenzia un valore medio molto basso di ferritina, pari a 29 ± 21.2 ng/ml, a cui si associa una sideremia totale inferiore o ai limiti inferiori di norma (55 ± 28 mg/dl). Valutando la TSAT, emerge come dato di spicco l'assenza della misurazione di

questo parametro nella quasi totalità dei pazienti (80%). Nei pazienti in cui invece il valore è stato riportato, questo si colloca nell'87.5% dei casi al di sotto del cut-off del 20% (figura 3.8).

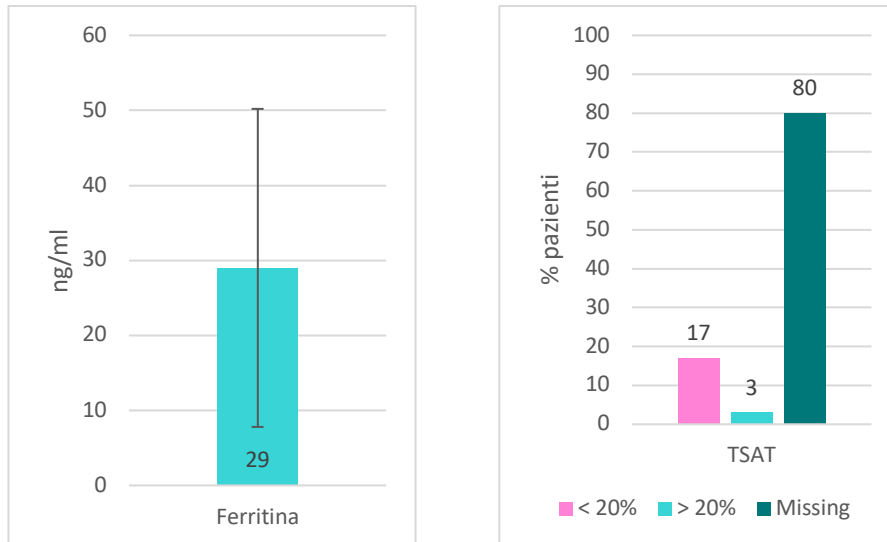


Figura 3.8 Valore medio di ferritina (\pm DS) nella popolazione (a sinistra); prevalenza di pazienti per cui è stata valutato il valore di TSAT e ripartizione in categorie utilizzando il cut-off fornito dalle linee guida (a destra)

3.5.4 CARATTERISTICHE PER SINGOLI SOTTOGRUPPI DI % EF

I pazienti della coorte oggetto di studio sono stati suddivisi sulla base del valore dell'EF, ottenendo così una ripartizione in 3 fenotipi clinici, le cui caratteristiche cliniche, ecocardiografiche e di assetto marziale sono state riportate in tabella 3.7, 3.8 e 3.9.

La suddivisione adottata è stata la seguente:

- EF < 35% = 69 pazienti
- EF 35-45% = 28 pazienti
- EF > 45% = 21 pazienti

Tabella 3.7 Valori di NT-proBNP e di misurazione ecocardiografica dell'IVSd per singoli sottogruppi di EF

| | EF < 35% (n=69) | EF 35-45 % (n=28) | EF > 45% (n=21) |
|-------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| NT-proBNP (ng/L) | 6549 \pm 5342 | 5441 \pm 3241 | 2751 \pm 2301 |
| IVSd (mm) | 10.4 \pm 1.93 | 11.1 \pm 2.74 | 14.7 \pm 13.7 |

Tabella 3.8 Classificazione dei pazienti in classi NYHA per singoli sottogruppi di EF

| Classe NYHA | EF < 35% (n=69) | EF 35-45 % (n=28) | EF > 45% (n=21) |
|-------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| I | 17 (24%) | 10 (36%) | 6 (29%) |
| II | 34 (49%) | 12 (43%) | 14 (66%) |
| III | 17 (24%) | 4 (14%) | 1 (5%) |
| IV | 1 (1%) | | |

Tabella 3.9 Valori medi (\pm DS) dei parametri dell'assetto marziale per singoli sottogruppi di EF

| Assetto marziale | EF < 35% (n=69) | EF 35-45 % (n=28) | EF > 45% (n=21) |
|-----------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| Ferro (mg/dl) | 52 \pm 25 | 53 \pm 21 | 50 \pm 30 |
| Transferrina (mg/dl) | 291 \pm 50 | 297 \pm 47 | 276 \pm 45 |
| Ferritina (ng/ml) | 28 \pm 23 | 23 \pm 20 | 23 \pm 19 |

Da una prima valutazione emerge come i pazienti che afferiscono al nostro ambulatorio siano prevalentemente affetti da IC con una EF piuttosto ridotta (< 35%).

Nei singoli sottogruppi poi è stato osservato come sussistano alcune differenze, soprattutto per quanto riguarda i valori di NT-proBNP, risultati in media molto più elevati nei pazienti con EF < 35%, ed i valori di spessore del setto interventricolare, che è emerso essere invece più alti nei pazienti con EF > 45%.

Per quanto riguarda la classe NYHA, si nota come classi di maggior gravità (III e IV) siano maggiormente frequenti nel sottogruppo EF < 35%, con una prevalenza rispettivamente del 24% e dell'1%, per un totale di prevalenza del 26%, in confronto ai sottogruppi EF 35-45% ed EF > 45%, nei quali la classe III ha una prevalenza rispettivamente del 14% e del 5%, mentre addirittura non sono presenti pazienti con classe NYHA IV.

Valutando per ultimo l'assetto marziale, non sono emerse particolari differenze tra i diversi sottogruppi per i parametri presi in considerazione.

3.5.5 CONFRONTO TRA LA COORTE DI PAZIENTI IN OGGETTO E QUELLA DEL TRIAL AFFIRM-HF

Confrontando la coorte di pazienti valutati nel nostro studio e quella del trial AFFIRM-HF [66], si possono notare alcune somiglianze, ma anche alcune sostanziali e significative differenze.

Le due popolazioni presentano caratteristiche grossomodo simili dal punto di vista dei parametri generali: il rapporto femmine:maschi risulta essere a favore del sesso maschile, con una prevalenza del 56%, anche nella coorte di pazienti AFFIRM-HF, similmente a quanto evidenziato nella popolazione oggetto di studio. L'età anagrafica, la cui media nel gruppo di pazienti AFFIRM-HF si discosta di soli 2.2 anni dalla media della coorte analizzata nello studio, risulta essere pari a 71.2 ± 10.8 anni (confronto al valore di 69 ± 10 anni riscontrato nei pazienti oggetto del nostro studio). Per ultimo, il valore medio di BMI si attesta a 28.1 ± 5.6 kg/m² nel gruppo AFFIRM-HF, risultando di poco distante dal valore medio di 26.8 ± 5.5 kg/m² emerso dall'analisi della coorte di pazienti in oggetto (*figura 3.9*).

Tabella 3.10 Confronto tra le caratteristiche generali della coorte di studio e quella di riferimento del trial AFFIRM-HF

| Caratteristiche | Coorte di studio (n=123) | AFFIRM-HF (n=558) | p-value |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|----------------|
| Sesso maschile (n) | 73 (59%) | 314 (56%) | p=0.6 |
| Sesso femminile (n) | 50 (41%) | 244 (44%) | p=0.6 |
| Età (anni) | 69 ± 10 | 71.2 ± 10.8 | p=0.01 |
| BMI (kg/m²) | 26.8 ± 5.5 | 28.1 ± 5.6 | p=0.03 |

Le differenze più significative si riscontrano invece per ciò che concerne la classe funzionale NYHA ed i valori laboratoristici, quali NT-proBNP ed assetto marziale.

Analizzando la classe NYHA, si osserva una prevalenza maggiore di pazienti appartenenti alla classe funzionale I nella coorte del nostro studio (29%), confronto alla popolazione del trial AFFIRM-HF in cui la prevalenza dei soggetti classificati come NYHA I si attesta al 2%. Allo stesso modo, le classi associate ad una maggiore gravità clinica (classi III e IV) risultano essere molto più rappresentate nel gruppo di pazienti AFFIRM-HF, con una prevalenza rispettivamente del 49% e del 3%, rispetto al 20% ed all'1% dello studio in oggetto (*figura 3.10*).

Questa differenza è da ascriversi principalmente alla diversa condizione clinica dei pazienti studiati nei due gruppi. Infatti, nel trial AFFIRM-HF sono stati valutati esclusivamente soggetti andati incontro ad ospedalizzazione per scompenso acuto, mentre la popolazione analizzata dal nostro studio è composta da pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico in regime di gestione ambulatoriale e di conseguenza presentanti condizioni cliniche più stabili.

Tabella 3.11 Confronto tra la distribuzione dei pazienti nelle diverse classi NYHA, nella coorte di studio ed in quella di riferimento del trial AFFIRM-HF

| Classe funzionale NYHA | Coorte di studio (n=123) | AFFIRM-HF (n=558) | p-value |
|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------|
| I | 35 (29%) | 14 (2%) | p<0.0001 |
| II | 60 (49%) | 255 (46%) | p=0.4 |
| III | 25 (20%) | 272 (49%) | p<0.0001 |
| IV | 1 (1%) | 16 (3%) | p=0.1 |

Alla luce di questa analisi, un dato interessante è rappresentato dal valore medio di NT-proBNP, che risulta essere pari a 5743 ± 657 ng/L nella coorte di pazienti dello studio ed a 4743 ± 2781 ng/L nella coorte AFFIRM-HF. Questo riscontro sembrerebbe in contrasto con la diversa gravità clinica osservata valutando la classe NYHA, sebbene sia da considerare come nel gruppo AFFIRM-HF la deviazione standard risulti essere molto più elevata rispetto a quella della coorte di studio (*figura 3.11*).

Anche il valore medio di ferritina plasmatica è emerso essere più alto nella coorte di pazienti AFFIRM-HF (83.9 ± 62.2 ng/ml) rispetto a quello riscontrato nel gruppo di pazienti del nostro studio (29 ± 21.2 ng/ml). A questo dato deve però affiancarsi la valutazione della prevalenza dei pazienti con TSAT < 20%, che risulta essere molto maggiore nella popolazione AFFIRM-HF (73%) rispetto a quella dello studio (17%), evidenziando come più dei due terzi dei pazienti AFFIRM siano risultati ferro depleti (*figura 3.12*).

Tabella 3.12 Confronto tra i valori medi di ferritina (\pm DS) e tra la prevalenza di pazienti con TSAT < 20% nella coorte di studio ed in quella di riferimento del trial AFFIRM-HF

| | Coorte di studio (n=123) | AFFIRM-HF (n=558) | p-value |
|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Ferritina (ng/ml) | 29 ± 21.2 | 83.9 ± 62.2 | p<0.0001 |
| TSAT < 20% (n) | 21 (17%) | 408 (73%) | p<0.0001 |

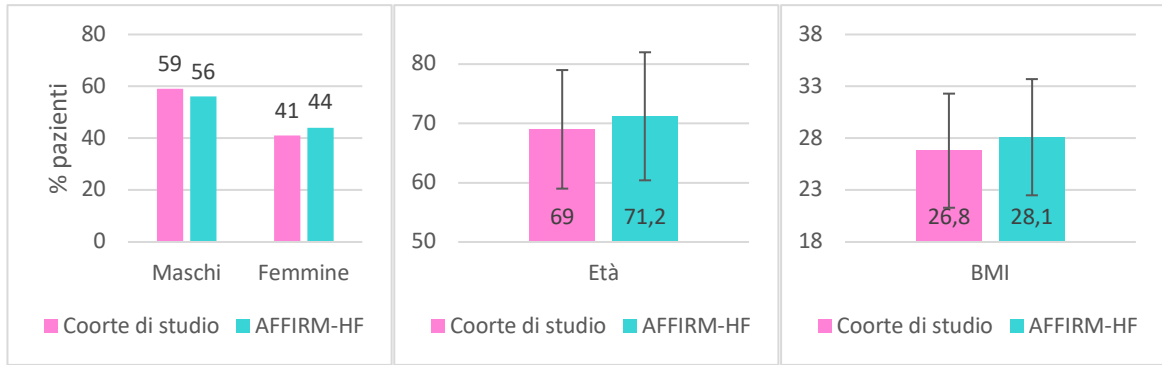


Figura 3.9 confronto tra la popolazione oggetto di studio e quella del trial AFFIRM-HF riguardo la prevalenza di sesso (a sinistra), al valore medio di età \pm DS (al centro) e di BMI \pm DS (a destra)

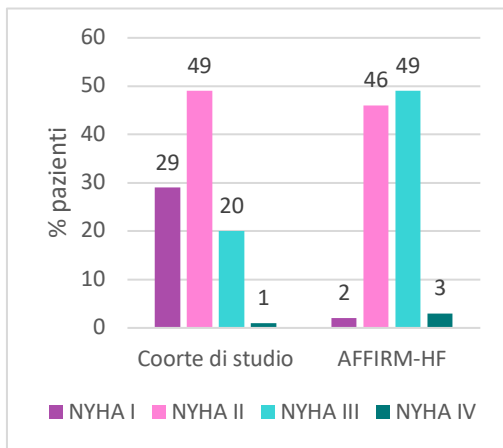


Figura 3.10 Confronto tra la prevalenza delle diverse classi NYHA nella popolazione oggetto di studio e in quella del trial AFFIRM-HF

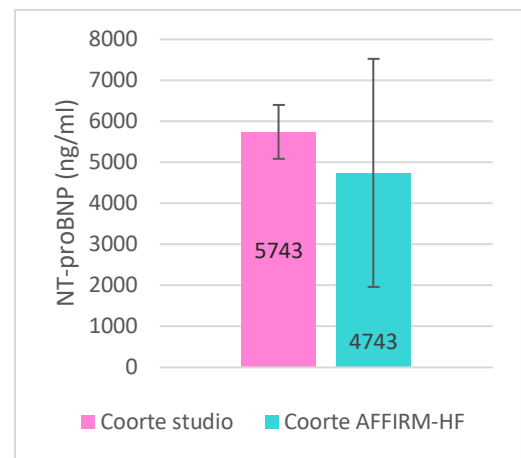


Figura 3.11 Confronto tra i valori di NT-proBNP \pm nella popolazione oggetto di studio e in quella del trial AFFIRM-HF

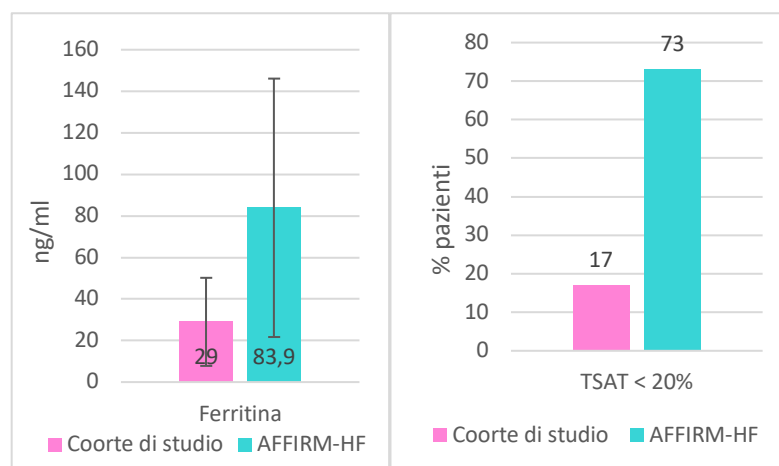


Figura 3.12 Confronto tra i valori medi di ferritina (\pm DS) nella popolazione oggetto di studio e in quella del trial AFFIRM-HF (a sinistra) e confronto tra la prevalenza di pazienti con TSAT < 20% nei due gruppi (a destra)

CAPITOLO QUARTO

DISCUSSIONE

L'insufficienza cardiaca è una condizione complessa ed eterogenea, dal punto di vista sia clinico che laboratoristico ed ecocardiografico. Inoltre, l'elevata prevalenza di carenza marziale contribuisce ad aggravare le condizioni globali dei pazienti, soprattutto in termini di qualità della vita, e ad aumentare la difficoltà nella gestione terapeutica dei malati. Sebbene negli ultimi anni siano stati fatti diversi progressi nella comprensione della patogenesi di questa condizione e nell'elaborazione di nuove strategie terapeutiche, preme sottolineare come ulteriori studi di carattere clinico ed epidemiologico siano importanti per ampliare le attuali conoscenze, estendendole anche a particolari categorie di pazienti che risultano ancora poco studiate [58].

4.1 CARATTERISTICHE CLINICHE ED ECOCARDIOGRAFICHE DELLA POPOLAZIONE IN ESAME

Nella popolazione esaminata, osservando i parametri generali, si nota come il rapporto femmine:maschi risulti essere leggermente a favore del sesso maschile, con una prevalenza del 59%. Questo dato, seppur possa inizialmente apparire in contrasto con l'epidemiologia tipica dell'insufficienza cardiaca, trova probabilmente spiegazione in quella che è l'eziologia prevalente dei pazienti esaminati, ovvero l'eziologia ischemica, che vede generalmente coinvolti più gli uomini che le donne.

I valori degli esami ematochimici sono sostanzialmente in linea con le ampie casistiche di pazienti presenti in letteratura, dove in particolare si evidenzia un elevato valore di NT-proBNP (5743 ± 657 ng/L) concorde con la patogenesi stessa dell'IC

Analizzando la classe funzionale NYHA, si osserva come il 77% dei pazienti della popolazione in esame si collochi nelle due classi di minor gravità, ovvero le classi NYHA I e II. Questo dato evidenzia come, nei pazienti affetti da IC cronica che vengono seguiti da centri di terzo livello per la gestione della patologia, la sintomatologia sia sostanzialmente ben controllata, garantendo una minore limitazione nelle attività quotidiane.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica assunta dalla popolazione in esame, si nota come i farmaci pilastri della terapia dell'IC siano quelli maggiormente assunti, in accordo con quanto affermato dalle linee guida, che prevedono la somministrazione, nei pazienti con EF ridotta, di beta bloccanti, ACE-I o ARNI, ed MRAs. I beta bloccanti vengono assunti dall'88% dei pazienti esaminati, gli ACE-I dal 66% e gli MRAs dal 62%. Spunto di riflessione è il dato riguardante gli ARNI, che sebbene attualmente rientrino nelle linee guida del trattamento, sono assunti dalla popolazione studiata in una percentuale più ridotta, pari al 14%. A questo dato si accompagna quello della percentuale di pazienti che assumono SGLT2i, anch'essi raccomandati dalle linee guida, che si attesta al 17%. Una spiegazione di questi risultati può essere ricercata nella recente introduzione, in termini temporali, di queste due classi di farmaci nelle LG. Si può ipotizzare che questi dati tenderanno ad aumentare nei prossimi anni, dal momento che attualmente ai pazienti con nuovo riscontro di IC si tende ad impostare uno schema che preveda da subito la somministrazione di entrambe queste classi di farmaci. Il dato riguardante la somministrazione di diuretici invece, conferma ciò che emerge dai trials sull'efficacia della terapia modificante la malattia presenti in letteratura, ovvero che nella maggior parte dei pazienti che assume terapia modificante la malattia concomita l'impiego di farmaci diuretici.

Menzione particolare merita la valutazione della percentuale di pazienti che assumono terapia antiaggregante (mono o duplice terapia): il 44% è risultata essere sottoposta a somministrazione di farmaci antiaggreganti, dato che ulteriormente conferma la predominanza dell'eziologia ischemica della popolazione in esame.

Come ultima analisi rilevante, si osservi come le principali comorbidità presentate dai pazienti esaminati siano l'ipertensione (57%), la dislipidemia (46%) ed il diabete mellito (32%). Questi dati, oltre a confermare l'elevata frequenza di queste condizioni nell'ambito delle patologie cardiovascolari, e l'importanza che esse ricoprono come fattori di rischio di un peggior outcome globale del paziente, evidenziano ulteriormente come risulti essere atteso il dato riguardante l'eziologia predominante, essendo fattori di rischio importanti per coronaropatia.

4.2 PROFILO MARZIALE DELLA POPOLAZIONE STUDIATA

Dall'analisi del profilo marziale, un dato significativo è quello che vede l'associazione di valori medi di ferritina molto bassi (29 ± 21.2 ng/ml) con un elevato numero di "missing" riguardo il parametro della saturazione della transferrina (99 pazienti su 123 totali). Questo risultato, seppur ad una prima valutazione potrebbe essere interpretato negativamente, è in realtà indice di appropriatezza nell'applicazione dei criteri proposti dalle linee guida per la selezione dei pazienti da trattare mediante infusione di FCM. Infatti, le indicazioni prevedono la somministrazione di FCM per quei pazienti che presentino una ferritinemia <100 ng/ml oppure una ferritinemia compresa tra 100-299 ng/ml in presenza di TSAT $<20\%$. Visto l'elevato numero di pazienti con valori di ferritina plasmatica molto al di sotto del limite previsto dalle linee guida, nella pratica clinica si è ritenuto non necessario misurare anche la TSAT, essendo il solo dato della ferritinemia sufficiente a disporre l'infusione con FCM.

La sideremia totale, sebbene non sia rilevante ai fini della decisione terapeutica, dimostra come i pazienti siano globalmente carenti di ferro, mostrando un valore medio di 55 ± 28 mg/dl, inferiore o al limite inferiore di norma.

4.3 CONFRONTO TRA SINGOLI SOTTOGRUPPI DI % EF

La suddivisione della popolazione presa in considerazione in sottogruppi sulla base della % di EF, permette di osservare la diversa distribuzione dei pazienti a favore principalmente di una frazione di eiezione piuttosto ridotta, con il 56% dei soggetti totali presentanti una EF $<35\%$ ed il 23% presentanti una EF 35-45%. Questo tipo di ripartizione rispecchia l'epidemiologia riportata dalle linee guida, in cui viene indicata una maggior prevalenza di pazienti con EF ridotta o moderatamente ridotta.

L'osservazione dell'NT-proBNP permette il riscontro di un valore molto più elevato nella categoria di pazienti con EF $<35\%$ (6549 ± 5342 ng/L) rispetto a quella dei pazienti con EF $>45\%$ (2751 ± 2301 ng/L). Presumibilmente, questo tipo di risultato si correla con la diversa patogenesi dei due fenotipi di HF, con il fenotipo ad EF maggiormente ridotta che presenta un rimodellamento ventricolare importante, associato ad un maggiore stiramento dei miocardiociti.

Al contrario invece, lo spessore del setto interventricolare risulta maggiore nei pazienti con EF > 45%, raggiungendo valori medi ai limiti superiori di norma (14.7 ± 13.7 mm). Anche in questo caso, la spiegazione di questo tipo di risultati è da ricercarsi nelle modificazioni anatomico-strutturali a cui va incontro il ventricolo sinistro in corso di HF con EF conservata o solo lievemente ridotta.

Dal punto di vista clinico-funzionale, mentre la distribuzione dei pazienti con classe NYHA I o II è sostanzialmente omogenea nei tre sottogruppi, si osserva una maggior prevalenza di soggetti classificati come NYHA III o IV nel sottogruppo con EF < 35%, con una prevalenza rispettivamente del 17% e dell'1.9%, mentre nei sottogruppi con EF 35-45% e > 45% i pazienti in classe NYHA III risultano essere il 14% ed il 5% rispettivamente, ed addirittura mancano pazienti inseriti in classe NYHA IV. Questo dato si trova in accordo con la fisiopatologia dell'HF, per cui nei pazienti con una maggiore compromissione della funzione sistolica spesso si osserva una maggior riduzione della qualità della vita e della capacità di esercizio.

Dall'analisi riguardante il profilo marziale dei tre sottogruppi invece, non sono emerse particolari differenze, ed anzi vi è una discreta omogeneità nelle 3 categorie identificate.

4.4 LIMITAZIONI DELLO STUDIO

Tra le limitazioni dello studio si evidenziano la natura retrospettiva dello stesso e la sua origine monocentrica, la quale non ha permesso una valutazione su più larga scala. In aggiunta ai parametri clinici, biochimici ed ecocardiografici precedentemente descritti, non sono state ritenute idonee a conferire una significatività statistica al campione alcune ulteriori variabili, inizialmente considerate, in quanto non disponibili per una quota di pazienti eccessivamente elevata.

4.5 CONCLUSIONI

Lo scompenso cardiaco è una patologia complessa e della quale non si conoscono ancora con precisione i meccanismi fisiopatologici e la prognosi, soprattutto quando associato a carenza marziale. Sebbene siano stati compiuti, in particolar modo negli ultimi anni, numerosi progressi in tal senso, sono necessari ulteriori studi di carattere clinico ed epidemiologico per approfondire le attuali conoscenze.

Questo studio permette di ottenere significative informazioni di natura clinica, laboratoristica, ecocardiografica ed epidemiologica oltre che di comparazione con quelle ricavate dall'analisi di popolazioni più ampie come quella di riferimento del trial AFFIRM-HF. Queste informazioni potranno contribuire ad arricchire il patrimonio informativo relativo alla patologia.

Nella realtà clinica fotografata dal nostro studio, la supplementazione con FCM è stata effettuata in pazienti ambulatoriali con sideropenia conclamata e più spesso con IC sintomatica con NT-proBNP elevato, sebbene non causa di scompenso acuto.

Dal confronto con il trial clinico AFFIRM-HF emerge infatti che, nonostante questo rappresenti un importante pilastro della letteratura riguardante lo scompenso cardiaco e la sua gestione, nella pratica clinica quotidiana la casistica di pazienti per cui si pone indicazione alla terapia con FCM risulta più simile a quella di trials precedenti ad AFFIRM-HF, che seppur meno estesi appaiono maggiormente rappresentativi della popolazione oggetto di studio ed in generale dei pazienti con scompenso cardiaco cronico che afferiscono al nostro ambulatorio.

Prospettive future potrebbero prevedere una raccolta più uniforme delle variabili di maggior interesse nei pazienti esaminati, in modo da limitare il numero degli elementi mancanti per i diversi parametri considerati. Inoltre, l'ampliamento di valutazioni clinico-epidemiologiche di questo tipo ad altri centri di terzo livello potrebbe contribuire ad aumentare la casistica di pazienti a disposizione per ulteriori studi.

BIBLIOGRAFIA

- [1] T. A. McDonagh *et al.*, «2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure», *Eur Heart J*, vol. 42, fasc. 36, pp. 3599–3726, set. 2021, doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [2] T. J. Wang, J. C. Evans, E. J. Benjamin, D. Levy, E. C. LeRoy, e R. S. Vasan, «Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community», *Circulation*, vol. 108, fasc. 8, pp. 977–982, ago. 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000085166.44904.79.
- [3] Douglas L. Mann e Murali Chakinala, «Insufficienza cardiaca: fisiopatologia e diagnosi», in *Harrison Principi di Medicina interna*, 20esima edizione. CEA - casa editrice ambrosiana, p. 1955.
- [4] A. Kosaraju, A. Goyal, Y. Grigorova, e A. N. Makaryus, «Left Ventricular Ejection Fraction», in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Consultato: 4 maggio 2023. [Online]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459131/>
- [5] J. Hartupee e D. L. Mann, «Neurohormonal activation in heart failure with reduced ejection fraction», *Nat Rev Cardiol*, vol. 14, fasc. 1, pp. 30–38, gen. 2017, doi: 10.1038/nrcardio.2016.163.
- [6] D. L. Mann, «Innate immunity and the failing heart: the cytokine hypothesis revisited», *Circ Res*, vol. 116, fasc. 7, pp. 1254–1268, mar. 2015, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.302317.
- [7] J. L. Rouleau *et al.*, «Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction», *Am J Cardiol*, vol. 68, fasc. 14, pp. 80D-86D, nov. 1991, doi: 10.1016/0002-9149(91)90264-1.
- [8] V. G. Florea e J. N. Cohn, «The autonomic nervous system and heart failure», *Circ Res*, vol. 114, fasc. 11, pp. 1815–1826, mag. 2014, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302589.
- [9] M. R. Bekheirnia e R. W. Schrier, «Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function», *Curr Opin Pharmacol*, vol. 6, fasc. 2, pp. 202–207, apr. 2006, doi: 10.1016/j.coph.2005.09.008.
- [10] E. Braunwald, «The path to an angiotensin receptor antagonist-neprilysin inhibitor in the treatment of heart failure», *J Am Coll Cardiol*, vol. 65, fasc. 10, pp. 1029–1041, mar. 2015, doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.033.
- [11] J. J. V. McMurray *et al.*, «Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure», *N Engl J Med*, vol. 371, fasc. 11, pp. 993–1004, set. 2014, doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
- [12] B. A. Borlaug e W. J. Paulus, «Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment», *Eur Heart J*, vol. 32, fasc. 6, pp. 670–679, mar. 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehq426.
- [13] C. F. Baicu, M. R. Zile, G. P. Aurigemma, e W. H. Gaasch, «Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure», *Circulation*, vol. 111, fasc. 18, pp. 2306–2312, mag. 2005, doi: 10.1161/01.CIR.0000164273.57823.26.
- [14] B. A. Borlaug *et al.*, «Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction», *Circulation*, vol. 114, fasc. 20, pp. 2138–2147, nov. 2006, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.632745.
- [15] A. M. Shah, «Ventricular remodeling in heart failure with preserved ejection fraction», *Curr Heart Fail Rep*, vol. 10, fasc. 4, pp. 341–349, dic. 2013, doi: 10.1007/s11897-013-0166-4.

- [16] M. R. Zile *et al.*, «Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction», *Circulation*, vol. 124, fasc. 23, pp. 2491–2501, dic. 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011031.
- [17] S. D. Solomon *et al.*, «The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial», *Lancet*, vol. 380, fasc. 9851, pp. 1387–1395, ott. 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
- [18] D. H. Katz, L. Beussink, A. J. Sauer, B. H. Freed, M. A. Burke, e S. J. Shah, «Prevalence, clinical characteristics, and outcomes associated with eccentric versus concentric left ventricular hypertrophy in heart failure with preserved ejection fraction», *Am J Cardiol*, vol. 112, fasc. 8, pp. 1158–1164, ott. 2013, doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.061.
- [19] Y. Lopatin, «Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction and How to Treat It», *Card Fail Rev*, vol. 4, fasc. 1, pp. 9–13, mag. 2018, doi: 10.15420/cfr.2018:10:1.
- [20] P. Ponikowski *et al.*, «2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC», *Eur Heart J*, vol. 37, fasc. 27, pp. 2129–2200, lug. 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- [21] J. Rangaswami *et al.*, «Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association», *Circulation*, vol. 139, fasc. 16, pp. e840–e878, apr. 2019, doi: 10.1161/CIR.0000000000000664.
- [22] Mandeep R. Mehra, «Insufficienza cardiaca: gestione», in *Harrison Principi di Medicina Interna*, 20esima edizione. CEA - casa editrice ambrosiana, p. 1961.
- [23] A. Maisel *et al.*, «State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice», *Eur J Heart Fail*, vol. 10, fasc. 9, pp. 824–839, set. 2008, doi: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014.
- [24] J. A. Gonzalez e C. M. Kramer, «Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance», *Curr Heart Fail Rep*, vol. 12, fasc. 4, pp. 276–283, ago. 2015, doi: 10.1007/s11897-015-0261-9.
- [25] J. J. V. McMurray *et al.*, «Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction», *N Engl J Med*, vol. 381, fasc. 21, pp. 1995–2008, nov. 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- [26] M. Packer *et al.*, «Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure», *N Engl J Med*, vol. 383, fasc. 15, pp. 1413–1424, ott. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2022190.
- [27] CONSENSUS Trial Study Group, «Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS)», *N Engl J Med*, vol. 316, fasc. 23, pp. 1429–1435, giu. 1987, doi: 10.1056/NEJM198706043162301.
- [28] SOLVD Investigators, S. Yusuf, B. Pitt, C. E. Davis, W. B. Hood, e J. N. Cohn, «Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions», *N Engl J Med*, vol. 327, fasc. 10, pp. 685–691, set. 1992, doi: 10.1056/NEJM199209033271003.
- [29] B. Pitt *et al.*, «The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators», *N Engl J Med*, vol. 341, fasc. 10, pp. 709–717, set. 1999, doi: 10.1056/NEJM199909023411001.
- [30] F. Zannad *et al.*, «Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild

- symptoms», *N Engl J Med*, vol. 364, fasc. 1, pp. 11–21, gen. 2011, doi: 10.1056/NEJMoal1009492.
- [31] J. B. King, A. P. Bress, A. D. Reese, e M. A. Munger, «Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Clinical Review», *Pharmacotherapy*, vol. 35, fasc. 9, pp. 823–837, set. 2015, doi: 10.1002/phar.1629.
- [32] S. Mangiafico, L. C. Costello-Boerrigter, I. A. Andersen, A. Cataliotti, e J. C. Burnett, «Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics», *Eur Heart J*, vol. 34, fasc. 12, pp. 886–893c, mar. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/ehs262.
- [33] J. P. Seferovic *et al.*, «Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial», *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 5, fasc. 5, pp. 333–340, mag. 2017, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30087-6.
- [34] K. Damman *et al.*, «Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure», *JACC Heart Fail*, vol. 6, fasc. 6, pp. 489–498, giu. 2018, doi: 10.1016/j.jchf.2018.02.004.
- [35] A. S. Desai *et al.*, «Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial», *JAMA Cardiol*, vol. 2, fasc. 1, pp. 79–85, gen. 2017, doi: 10.1001/jamacardio.2016.4733.
- [36] O. Vardeny *et al.*, «Reduced loop diuretic use in patients taking sacubitril/valsartan compared with enalapril: the PARADIGM-HF trial», *Eur J Heart Fail*, vol. 21, fasc. 3, pp. 337–341, mar. 2019, doi: 10.1002/ejhf.1402.
- [37] K. Swedberg *et al.*, «Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study», *Lancet*, vol. 376, fasc. 9744, pp. 875–885, set. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)61198-1.
- [38] S. M. A. Sohaib *et al.*, «Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials», *JACC Heart Fail*, vol. 3, fasc. 4, pp. 327–336, apr. 2015, doi: 10.1016/j.jchf.2014.11.007.
- [39] Y. Gerber *et al.*, «A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010», *JAMA Intern Med*, vol. 175, fasc. 6, pp. 996–1004, giu. 2015, doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0924.
- [40] C. W. Tsao *et al.*, «Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction», *JACC Heart Fail*, vol. 6, fasc. 8, pp. 678–685, ago. 2018, doi: 10.1016/j.jchf.2018.03.006.
- [41] C. Camaschella, «Iron deficiency», *Blood*, vol. 133, fasc. 1, pp. 30–39, gen. 2019, doi: 10.1182/blood-2018-05-815944.
- [42] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, «Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016», *Lancet*, vol. 390, fasc. 10100, pp. 1211–1259, set. 2017, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- [43] D. Girelli, G. Marchi, e C. Camaschella, «Anemia in the Elderly», *Hemasphere*, vol. 2, fasc. 3, p. e40, giu. 2018, doi: 10.1097/HS9.0000000000000040.
- [44] B. F. Culleton, B. J. Manns, J. Zhang, M. Tonelli, S. Klarenbach, e B. R. Hemmelgarn, «Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults», *Blood*, vol. 107, fasc. 10, pp. 3841–3846, mag. 2006, doi: 10.1182/blood-2005-10-4308.
- [45] M. Auerbach e J. W. Adamson, «How we diagnose and treat iron deficiency anemia», *Am J Hematol*, vol. 91, fasc. 1, pp. 31–38, gen. 2016, doi: 10.1002/ajh.24201.

- [46] D. Moretti *et al.*, «Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women», *Blood*, vol. 126, fasc. 17, pp. 1981–1989, ott. 2015, doi: 10.1182/blood-2015-05-642223.
- [47] I. A. Siddiqui, M. A. Rahman, e A. Jaleel, «Efficacy of daily vs. weekly supplementation of iron in schoolchildren with low iron status», *J Trop Pediatr*, vol. 50, fasc. 5, pp. 276–278, ott. 2004, doi: 10.1093/tropej/50.5.276.
- [48] G. Savarese, S. von Haehling, J. Butler, J. G. F. Cleland, P. Ponikowski, e S. D. Anker, «Iron deficiency and cardiovascular disease», *Eur Heart J*, vol. 44, fasc. 1, pp. 14–27, gen. 2023, doi: 10.1093/eurheartj/ehac569.
- [49] Y. Naito *et al.*, «Impaired expression of duodenal iron transporters in Dahl salt-sensitive heart failure rats», *J Hypertens*, vol. 29, fasc. 4, pp. 741–748, apr. 2011, doi: 10.1097/HJH.0b013e3283434784.
- [50] G. Masini *et al.*, «Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure», *J Am Coll Cardiol*, vol. 79, fasc. 4, pp. 341–351, feb. 2022, doi: 10.1016/j.jacc.2021.11.039.
- [51] T. Zeller *et al.*, «Adverse Outcome Prediction of Iron Deficiency in Patients with Acute Coronary Syndrome», *Biomolecules*, vol. 8, fasc. 3, p. 60, lug. 2018, doi: 10.3390/biom8030060.
- [52] J. Inserte *et al.*, «Implications of Iron Deficiency in STEMI Patients and in a Murine Model of Myocardial Infarction», *JACC Basic Transl Sci*, vol. 6, fasc. 7, pp. 567–580, lug. 2021, doi: 10.1016/j.jacbts.2021.05.004.
- [53] R. F. Gillum, C. T. Sempos, D. M. Makuc, A. C. Looker, C. Y. Chien, e D. D. Ingram, «Serum transferrin saturation, stroke incidence, and mortality in women and men. The NHANES I Epidemiologic Followup Study. National Health and Nutrition Examination Survey», *Am J Epidemiol*, vol. 144, fasc. 1, pp. 59–68, lug. 1996, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008855.
- [54] S. J. Tu *et al.*, «Rationale and design of the IRON-AF study: a double-blind, randomised, placebo-controlled study to assess the effect of intravenous ferric carboxymaltose in patients with atrial fibrillation and iron deficiency», *BMJ Open*, vol. 11, fasc. 8, p. e047642, ago. 2021, doi: 10.1136/bmjopen-2020-047642.
- [55] J. Tatah, J. L. Keen, S. Z. Prisco, M. Pritzker, T. Thenappan, e K. W. Prins, «Iron Deficiency Is Associated With More Severe Pulmonary Vascular Disease in Pulmonary Hypertension Caused by Chronic Lung Disease», *Chest*, vol. 161, fasc. 1, pp. 232–236, gen. 2022, doi: 10.1016/j.chest.2021.07.2159.
- [56] L. L. Plesner *et al.*, «Iron Deficiency in COPD Associates with Increased Pulmonary Artery Pressure Estimated by Echocardiography», *Heart Lung Circ*, vol. 26, fasc. 1, pp. 101–104, gen. 2017, doi: 10.1016/j.hlc.2016.04.020.
- [57] K. M. Olsson *et al.*, «Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension», *Eur Respir J*, vol. 56, fasc. 5, p. 2000616, nov. 2020, doi: 10.1183/13993003.00616-2020.
- [58] S. von Haehling, N. Ebner, R. Evertz, P. Ponikowski, e S. D. Anker, «Iron Deficiency in Heart Failure: An Overview», *JACC Heart Fail*, vol. 7, fasc. 1, pp. 36–46, gen. 2019, doi: 10.1016/j.jchf.2018.07.015.
- [59] D. S. Silverberg *et al.*, «The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations», *J Am Coll Cardiol*, vol. 35, fasc. 7, pp. 1737–1744, giu. 2000, doi: 10.1016/s0735-1097(00)00613-6.
- [60] A. P. Bolger *et al.*, «Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure», *J Am Coll Cardiol*, vol. 48, fasc. 6, pp. 1225–1227, set. 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.015.

- [61] J. E. Toblli, A. Lombraña, P. Duarte, e F. Di Gennaro, «Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency», *J Am Coll Cardiol*, vol. 50, fasc. 17, pp. 1657–1665, ott. 2007, doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.029.
- [62] G. D. Lewis *et al.*, «Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial», *JAMA*, vol. 317, fasc. 19, pp. 1958–1966, mag. 2017, doi: 10.1001/jama.2017.5427.
- [63] S. D. Anker *et al.*, «Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency», *N Engl J Med*, vol. 361, fasc. 25, pp. 2436–2448, dic. 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0908355.
- [64] P. Ponikowski *et al.*, «Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†», *Eur Heart J*, vol. 36, fasc. 11, pp. 657–668, mar. 2015, doi: 10.1093/eurheartj/ehu385.
- [65] D. J. van Veldhuisen *et al.*, «Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency», *Circulation*, vol. 136, fasc. 15, pp. 1374–1383, ott. 2017, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027497.
- [66] P. Ponikowski *et al.*, «Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial», *Lancet*, vol. 396, fasc. 10266, pp. 1895–1904, dic. 2020, doi: 10.1016/S0140-6736(20)32339-4.

RINGRAZIAMENTI

Giunta alla fine di questo lungo percorso, sento la necessità di ringraziare dal profondo del cuore alcune delle persone che hanno contribuito a rendere tutto questo possibile. Consapevole del fatto che poche righe non potranno mai racchiudere tutto quello che provo, e che ogni singola persona incontrata lungo il cammino ha lasciato un segno indelebile che porterò sempre con me, desidero comunque rivolgere a tutti un enorme grazie.

In primis, un sentito ringraziamento al Professor Italo Porto ed al Professor Pietro Ameri, relatore e correlatore di questa tesi, per la possibilità data ed il supporto e la disponibilità manifestati.

Un immenso grazie anche al Dott. Paolo Costa, senza il quale oggi questa tesi probabilmente non esisterebbe, per tutto l'aiuto ed i consigli dati a qualsiasi ora del giorno e della notte. Grazie alla Dott.ssa Martina Solimano, per il sostegno durante questi mesi e per il supporto nella gestione del database. E grazie infine anche alla Dott.ssa Alice Damele, che dal primo giorno mi ha accolta nella realtà dell'ambulatorio facendomi subito sentire parte del gruppo, per la pazienza avuta nello spiegarmi anche le cose più banali senza mai farmi sentire inadeguata.

Grazie poi alle mie amiche, alle mie compagne di viaggio, Lucia, Chiara, Elisa, Martina, Anna ed al mitico Ale: senza di voi non so se sarei arrivata sana e salva (più o meno) fino a qui. Ogni lezione, ogni mattinata in corsia, ogni pranzo sedute in mezzo alla strada, ogni sessione, ogni esame, non avrebbero avuto lo stesso sapore senza di voi, senza la vostra allegria ed il vostro sostegno. Siete la mia seconda famiglia, e sono estremamente fortunata ad avervi nella mia vita, vi voglio bene.

Grazie alle amiche di sempre, Silvia e Paola; a mia sorella per scelta, Martina (Carli). Passano gli anni, ed anche se ci vediamo poco e le nostre vite frenetiche non sempre combaciano, non ho mai dubitato un secondo della vostra vicinanza e del vostro supporto. Auguro a tutti di incontrare delle amiche vere come voi.

Grazie alle mie cugine, Carola ed Elena, che considero quasi più come delle sorelle: per le risate, i momenti di leggerezza, le gioie condivise nello sport e nella vita, ma anche per la vicinanza in ogni momento difficile. So di poter sempre contare su di voi.

Grazie a mia zia Enrica, che mi ha sempre incoraggiata nello studio con la sua curiosità e passione per il sapere, ma che mi ha anche spinta ad affrontare la vita sempre a testa alta, nonostante tutto.

A mio zio Daniel, che mi ha dimostrato come la dedizione e la costanza portino sempre a grandi risultati, in qualsiasi campo.

Grazie alle mie nonne, Rosa e Anna, ognuna con i suoi consigli, la sua esperienza ed il suo modo di affrontare la vita. Siete il mio più grande esempio. L'amore che mi avete dimostrato, in questo percorso e sempre, è il regalo più grande che porterò per sempre con me.

Grazie a Gabriele: le parole non bastano per esprimere la mia gratitudine per ogni gesto d'amore, ogni parola di supporto, ogni consiglio, ogni pranzo preparato quando ero troppo stanca o troppo presa dallo studio, ogni momento di gioia o di sconforto vissuto insieme in questi anni. Hai sempre fatto il tifo per me, anche quando tutto sembrava andare per il verso sbagliato, e per questo non ti ringrazierò mai abbastanza.

Grazie a mio papà, il mio papà "magico", che ha sempre saputo dove stavo andando, anche quando non lo sapevo nemmeno io. Grazie per non aver mai dubitato di me un istante, per avermi spronata sempre, per avermi ancora una volta insegnato ad affrontare la vita con leggerezza ed a lasciar fare alle cose il loro corso, che quello che deve arrivare intanto arriverà.

Ed infine, grazie alla mia mamma: mamma, se sono qui oggi, così come sono, con i miei pregi e con tutti i miei difetti, la persona che può prendersi il merito sei tu. Abbiamo modi diversi di comunicare e dimostrarci amore, ed io non sono brava ad esprimere affetto e sentimenti, ma sappi che non ho mai, mai, mai dubitato un istante dell'immenso amore che mi hai dato. Sono grata alla vita di avere te come mamma e non ti dirò mai abbastanza volte grazie. Metà di questo traguardo va a te.