

Promozione di accelerata crescita in nati sottopeso e ipertensione in età successiva

Studi epidemiologici hanno indicato che i nati di peso e dimensioni inferiori alla norma, in rapporto all'età gestazionale, sono a rischio di comparsa di manifestazioni arteriosclerotiche, in particolare di ipertensione arteriosa, in età successiva (**Huxley RR, Shiell AW, Law CM. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. J Hypertens 2000; 18: 815**). Peraltro tuttora si discute se, in questi bambini, la promozione di un'accelerata crescita, ottenuta con un aumentato apporto nutritivo, possa ridurre questo rischio. Infatti alcuni studi, condotti sia su animali che sull'uomo, hanno indicato che il rischio, non soltanto di eventi cardiovascolari, ma anche di insulino-resistenza e di obesità precoci, si accresce, anziché ridursi, a seguito di intensificato apporto nutritivo dopo la nascita.

In un recente studio è stato valutato il ruolo di un incremento nutrizionale e del conseguente aumento di peso sul precoce sviluppo di malattie cardiovascolari in bambini che alla nascita presentavano un peso ridotto in rapporto all'età gestazionale (**Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age. Is there an adverse effect on late blood pressure? Circulation 2007; 115: 213**).

Gli autori hanno misurato la pressione arteriosa all'età di 6 e di 8 anni in un gruppo di bambini che alla nascita erano risultati di peso inferiore alla norma in rapporto all'età gestazionale; questi bambini sono stati assegnati, con criterio random, a una dieta arricchita di principi nutritivi e, per controllo, a una dieta convenzionale.

È stato osservato che la pressione media e la pressione diastolica sono risultate significativamente inferiori nei bambini a dieta convenzionale. Questo effetto esplicito dall'alimentazione sulla comparsa di aumentata pressione arteriosa, secondo gli autori, è apparso come risultato di un più rapido aumento di peso conseguente alla dieta arricchita, che ha influito sulla funzione cardiovascolare in età successiva, come del resto da loro precedentemente osservato in bambini nati prima del termine (**Singhal A, Cole D, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomized trial. Lancet 2001; 357: 413**).

Gli autori ricordano che l'effetto di una precoce alimentazione arricchita sulla pressione arteriosa può già manifestarsi in utero (**Law D, De Swiet M, Osmond C, et al. Initiation of hypertension in utero and its amplification through life. BMJ 1993; 306: 24**) e costituisce un importante problema di sanità pubblica; a questo proposito gli autori ricordano che, in queste situazioni, una riduzione di soli 2 mm Hg di pressione diastolica potrebbe prevenire, nei soli Stati Uniti, circa 10.000 eventi cardiovascolari all'anno.

Gli autori affermano inoltre di preferire l'allattamento al seno, che si associa a un minore accrescimento, sia in peso che in altezza (**Ong KLL, Preece MA, Emmett PM, et**

al. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and breast-feeding: a longitudinal birth cohort study and analysis. Pediatr Res 2002; 52: 863); e concludono ritenendo che non sia consigliabile una promozione dell'accrescimento nei nati sottopeso, ma a termine, per il rischio di ipertensione in età successiva.

Pressione differenziale e fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale, (FA) che è la più frequente aritmia dell'età adulta, è associata ad aumentato rischio di ictus e di mortalità (**Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. A population-based study of the long-term risk associated with atrial fibrillation: 20 year follow-up of the Renfrew-Paisley Study. Am J Med 2002; 113: 359**). Sono stati identificati alcuni fattori di rischio di FA, fra i quali emergono età avanzata, ipertensione sistolica, diabete, insufficienza cardiaca, valvulopatie, infarto miocardico e obesità; inoltre rappresentano fattori di rischio di FA non reumatica alcune alterazioni ecocardiografiche, quali ingrandimento dell'atrio sinistro, aumento dello spessore della parete del ventricolo sinistro e alterata funzione ventricolare sistolica. È stato inoltre rilevato che l'incidenza della FA con l'età aumenta con l'aumento della rigidità aortica propria dell'età avanzata che si traduce in aumento della pressione pulsatile o differenziale che, come noto, dà luogo a sovraccarico pulsatile, ipertrofia ventricolare, compromesso rilasciamento ventricolare e aumento delle dimensioni atriali. È noto anche che l'aumento delle dimensioni e della pressione nell'atrio sinistro e l'alterata funzione diastolica ventricolare possono promuovere le fibrosi e il rimodellamento elettrofisiologico dell'atrio, tutti fattori che predispongono alla FA.

Per valutare il contributo patogenetico alla FA determinato dalla pressione differenziale è stato condotto uno studio clinico in prospettiva su 5331 soggetti di età superiore a 35 anni, inizialmente esenti da FA, partecipanti al Framingham Heart Study (**Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2007; 297: 709**).

Lo studio è durato due anni e ha indicato che la pressione differenziale, o pulsatile, è un importante fattore predittivo di FA, anche quando vengono presi in considerazione altre variabili cliniche misurate mediante ecocardiografia, quali dimensione dell'atrio sinistro, massa ventricolare sinistra, frazione di accorciamento del ventricolo sinistro. Gli autori ritengono pertanto di avere dimostrato che la pressione differenziale è un fattore di rischio di FA, modificabile.

Gli autori, infatti, osservano che l'analisi, da loro eseguita, dei componenti della pressione arteriosa ha indicato che il rapporto tra pressione e incidenza di FA è specificamente correlato alla componente differenziale, o pulsatile, della pressione, quale viene valutata con



la misura della pressione differenziale e che l'incidenza della FA non è in rapporto con la pressione arteriosa media. Ciò significa, secondo gli autori, che non è consigliabile, nell'esame del paziente, concentrarsi sui valori di pressione sistolica, non tenendo conto della pressione diastolica e quindi della pressione differenziale.

Gli autori ricordano a questo proposito, che recenti studi hanno dimostrato che l'aumento della pressione differenziale, considerato un indice di aumentata rigidità dell'aorta prossimale, si associa a età avanzata, aumento dell'indice di massa corporea e prevalenza di diabete ed è un fattore predisponente a infarto miocardico, insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, compromesso rilasciamento ventricolare e aumento delle dimensioni atriali.

Gli autori ritengono che episodici incrementi di pressione sistolica e di pressione differenziale in soggetti con aumentata rigidità aortica possano contribuire al rapporto tra pressione differenziale e FA indipendentemente dagli effetti esplicati sulle dimensioni dell'atrio sinistro o sulla massa del ventricolo sinistro. Infatti gli aumenti acuti del carico determinato dalla pressione differenziale può fare aumentare la pressione di distensione dell'atrio sinistro, che può rappresentare il substrato per l'avvio di FA. Questi concetti appaiono confermati, secondo gli autori, dalla riduzione degli episodi di FA ottenibile con la riduzione della pressione differenziale a seguito di blocco del sistema renina-angiotensina mediante ACE-inibitori o bloccanti del recettore per l'angiotensina.

La misura dello spessore dell'intima e della media carotidea nella valutazione del rischio cardiovascolare

Per identificare precocemente lo sviluppo di manifestazioni arteriosclerotiche si fa sempre più frequente riferimento allo spessore dell'intima e della media carotidea (IMT, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "intima-media thickness"), che è agevolmente misurato con tecnica ecografica. È stato infatti osservato che l'IMT è un valido marcatore della presenza di fattori di rischio cardiovascolare, oltre che di manifestazioni arteriosclerotiche in fase avanzata. Inoltre la misura dell'IMT è utile per la stratificazione dei pazienti con manifestazioni arteriosclerotiche e come punto di riferimento ("end point") negli interventi terapeutici (Lorenz MW, von Kepler S, Steinmetz H, et al. **Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke 2006; 37: 87**).

Una rassegna sistematica sul valore predittivo di eventi cardiovascolari dell'IMT è stata recentemente portata a termine al fine di riassumere i risultati di ricerche condotte in questo campo, valutando criticamente le metodologie seguite e gli elementi utili a stabilire il valore dell'aumento dell'IMT nel prevedere eventi cardiovascolari (Lorenz MW, Markus HS, Botz ML, et al. **Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. A systematic review and meta-analysis. Circulation 2007; 115: 459**).

Gli autori hanno valutato otto studi osservazionali condotti sulla popolazione generale che hanno complessivamente interessato 37197 soggetti seguiti in media per 5,5 anni.

Questa meta-analisi ha consentito di ottenere una stima del rischio cardiovascolare corretta per età e sesso. È stato rilevato che esistono potenziali difficoltà di interpretazione dei risultati degli studi dovute a diffe-

renti metodologie di esame. Infatti gli autori hanno potuto determinare le cause dell'eterogeneità rilevata negli studi oggetto della loro meta-analisi; queste cause riguardano principalmente i dettagli dei protocolli di valutazione degli esami ecografici, come, ad esempio, la precisa definizione dei segmenti carotidei esaminati, l'uso dei valori medi oppure di quelli massimi di IMT, la misura effettuata soltanto su un lato o entrambi i lati della carotide, etc. A questo proposito gli autori ritengono che sia necessaria una standardizzazione dei protocolli e consigliano, a questo fine, di attenersi a quanto stabilito in una recente presa di posizione (Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. **Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 14th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium 2006. Cerebrovascular Dis 2006; 23: 75**), che, fra l'altro, consiglia di misurare l'IMT in aree carotidee esenti da placche, mentre negli studi esaminati le misure dell'IMT sono state effettuate anche su aree contenenti placche.

Un importante rilievo degli autori riguarda il rapporto tra IMT e rischio cardiovascolare, rapporto che gli autori hanno notato non strettamente lineare, come, del resto, già osservato in precedenti ricerche di altri autori (Chambless LF, Folsom AR, Clegg LX, et al. **Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Am J Epidemiol 2000; 151: 478**) e che gli autori ritengono collegato all'età dei soggetti esaminati. A questo proposito gli autori riferiscono di avere notato che i soggetti giovani che presentano aumento dell'IMT si trovano a rischio assoluto considerevolmente minore, ma a rischio relativo maggiore di eventi vascolari; inoltre è stato osservato che i soggetti a rischio elevato, e conseguentemente con più elevato IMT, sono più frequentemente controllati dal medico e ciò può ridurre il loro rischio in misura maggiore del corrispondente IMT.

Gli autori concludono ritenendo che la misura dell'IMT carotideo ha un notevole valore predittivo in eventi cardiovascolari, pur con differenze tra ictus e infarto miocardico e che è avvertita la necessità di uniformare le metodologie di esame e di promuovere ulteriori studi soprattutto nei riguardi dei rapporti tra IMT e rischio cardiovascolare nella popolazione più giovane.

Inibitori dei recettori per arginina vasopressina nella terapia dell'insufficienza cardiaca

I pazienti con insufficienza cardiaca congestizia e, in particolare, quelli che vanno incontro a insufficienza cardiaca acuta scompensata, presentano spesso una progressiva ipervolemia con edemi, aumento di peso e iponatremia; in queste evenienze un grave problema è quello del danno renale provocato da diuretici e da altri farmaci (Butler J, Forman DE, Abraham WT, et al. **Relationship between heart failure treatment and development of worsening renal function among hospitalized patients. Am Heart J 2004; 147: 331**).

L'inappropriata ipersecrezione di arginina-vasopressina ha un ruolo patogenetico fondamentale nella ritenzione idrica caratteristica di questi pazienti, contribuendo sia al quadro clinico che allo squilibrio idroelettrolitico.

È noto che i diuretici usati nella terapia dell'insufficienza cardiaca congestizia esplicano effetto saluretico inibendo essenzialmente il riassorbimento del sodio e producendo escrezione di acqua. In condizioni di ipona-

triemia da diluizione, caratteristica di questi pazienti, questi farmaci possono compromettere l'equilibrio elettrolitico, aggravando l'iponatriemia.

Recentemente le ricerche sono state indirizzate alla possibilità di bloccare, in queste condizioni, l'effetto dell'ormone antidiuretico arginina vasopressina (AVP), il cui livello sierico è aumentato nell'insufficienza cardiaca congestizia, inibendone il recettore V_2 mediante antagonisti. Gli studi su questi farmaci (detti "acquarefici", perché producono ipersecrezione di acqua libera, senza modificare l'equilibrio elettrolitico (vedi questa Rivista, vol. 95, 2004, pag. 453), hanno indicato la possibilità di migliorare il metabolismo idrico e l'emodinamica. È stato inoltre osservato che l'escrezione di liquidi ottenibile con questi farmaci si associa a miglioramento della funzione renale e dell'equilibrio elettrolitico (**Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter G, et al. Vasopressin-2-receptor antagonist augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. Am Heart J 2006; 250: F273**).

È stato recentemente pubblicato uno studio clinico, multicentrico, a doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 4133 pazienti di oltre 18 anni di età, con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta ($\leq 40\%$), segni di espansione di volume, sintomatologia clinica rientrante nella III e IV classe secondo la New York Heart Association (NYHA) e ricoverati in ospedale entro le ultime 48 ore per una riacutizzazione di insufficienza cardiaca cronica. Questi pazienti sono stati assegnati con criterio random a ricevere per os tolvaptan (un inibitore del recettore V_2 per l'arginina-vasopressina), 30 mg una volta al giorno ($n = 2072$) o placebo ($n = 2061$) per almeno 60 giorni, in aggiunta alla terapia convenzionale (**Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, et al. Effect of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure. The EVEREST Outcome Trial. JAMA 2007; 297: 1319**). Come punti di riferimento ("end points") primari sono state considerate la mortalità per tutte le cause e la mortalità per causa cardiaca o ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca; come punti di riferimento secondari sono state considerate le modificazioni di dispnea, peso corporeo ed edemi.

È stato osservato che il trattamento a lungo termine con tolvaptan non ha esplicito effetto favorevole o sfavorevole sulla mortalità per tutte le cause o sull'associazione dei punti di riferimento di mortalità cardiovascolare o successiva necessità di ricovero ospedaliero per aggravamento dell'insufficienza cardiaca. Tuttavia l'analisi dei punti di riferimento secondari ha mostrato vantaggi, a lungo e a breve termine, per quanto si riferisce a peso corporeo e natriemia e, a breve termine, riguardo a edemi declivi, dispnea e mantenimento della funzione renale.

Questi risultati collimano con quelli ottenuti in un secondo studio EVEREST, che è stato diretto a valutare l'effetto a breve termine del tolvaptan nell'insufficienza cardiaca (**Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure. The EVEREST Clinical Status Trial. JAMA 2007; 297: 1332**). Si tratta di uno studio clinico randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti ricoverati per insufficienza cardiaca congestizia, dei quali 2048 (studio A) trattati, entro 48 ore dal ricovero, con 30 mg per os pro die di tolvaptan e 2085 (studio B) trattati con placebo. Il punto di riferimento primario è stato riferito all'associazione delle condizioni cliniche generali e del peso corporeo verificatesi dopo 7 giorni o alla dimissione se avvenuta prima. I punti di riferimento secondari hanno incluso dispnea al

1° giorno di ricovero, condizioni cliniche generali al 7° giorno o alla dimissione, peso corporeo al 1° e al 7° giorno o alla dimissione ed edemi declivi al 7° giorno o alla dimissione.

Secondo gli autori questi due studi hanno indicato che il tolvaptan, aggiunto alla terapia convenzionale, comprendente diuretici, migliora molti, ma non tutti, i segni e i sintomi di insufficienza cardiaca e, in particolare, riduce il peso corporeo durante tutto il periodo di ricovero in ospedale. Gli autori sottolineano che questi effetti positivi sono stati ottenuti senza influenzare negativamente la frequenza cardiaca e l'equilibrio elettrolitico; inoltre non sono stati osservati aggravamento delle condizioni funzionali del rene, né modificazioni significative dei parametri renali, sebbene sia stato rilevato un lieve aumento della creatinemia e una lieve diminuzione dell'azotemia.

Inoltre i due studi EVEREST avrebbero documentato l'innocuità del trattamento con tolvaptan, sia a breve che a lungo termine, mentre la diminuzione del peso corporeo, osservata già al primo giorno di terapia, è stata accompagnata da significativo miglioramento della dispnea. Anche l'astenia, la distensione delle vene al giugulo, i rantoli all'ascoltazione del polmone e l'edema, valutati nei primi tre giorni di terapia e oltre, sono apparsi migliori rispetto al placebo. Infine gli autori rimarcano l'importanza della diminuzione della natriemia ottenuta con il tolvaptan.

Nonostante questi rilievi positivi, gli autori non hanno potuto osservare un miglioramento generale delle condizioni dei pazienti al 7° giorno o alla dimissione se avvenuta prima. Secondo gli autori questa dissociazione potrebbe essere in rapporto con la natura non specifica della valutazione globale dello stato clinico in contrasto con le manifestazioni specifiche dell'insufficienza cardiaca, come edemi e dispnea. Inoltre la valutazione dei dati potrebbe avere dato risultati differenti in rapporto al momento in cui è stata effettuata, e cioè all'inizio della degenza o alla dimissione che evidentemente si verifica più o meno tardivamente secondo le condizioni del paziente.

Gli autori ricordano gli studi che hanno valutato l'impiego dei diuretici nell'insufficienza cardiaca allo scopo di ridurre i sintomi e i segni della congestione; questi studi hanno indicato che il miglioramento ottenuto con i diuretici in questi pazienti può associarsi ad alterazioni dell'equilibrio elettrolitico, a danno renale, ad attivazione neuroumorale e a ipotensione. Nei due studi EVEREST l'uso del tolvaptan ha dato luogo a una riduzione dell'uso giornaliero di furosemide maggiore di quella osservata nel gruppo placebo. Secondo gli autori tale riduzione può spiegare la diminuzione dell'azotemia osservata nei pazienti trattati con tolvaptan.

Gli autori del primo studio EVEREST (Konstam et al, *loc cit*) ritengono che, nonostante alcuni positivi risultati della terapia con tolvaptan, le osservazioni effettuate a lungo termine (60 giorni) non giustifichino la sua continuazione oltre il conseguimento del miglioramento dell'equilibrio idrico e delle condizioni cliniche generali. Gli autori rilevano, a questo riguardo, che la stimolazione del recettore V_2 per l'argina-vasopressina, che è responsabile della ritenzione idrica e del peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca, non determina la progressione della malattia cardiaca fondamentale; ciò sarebbe dimostrato da quanto recentemente indicato dallo studio METEOR, nel corso del quale è stato osservato che l'aggiunta di tolvaptan non esplica effetto sul rimodellamento ventricolare sinistro (**Udelson JE, McGrew P, Flores E, et al. Multicenter, randomized, placebo-controlled study on the effects of oral tolvaptan on left ventricular dilatation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction.**

J Am Coll Cardiol, in corso di stampa). Pur tuttavia, secondo gli autori, la prolungata riduzione del peso corporeo, ottenuta senza compromettere la funzione renale e associata a prolungata riduzione dell'iponatriemia, induce a ritenere possibile ottenere un miglioramento, sia a breve che a lungo termine, almeno in quei pazienti nei quali è difficile controllare con altri mezzi lo squilibrio elettrolitico e/o il danno renale.

Un altro rilievo riguarda le dosi di tolvaptan. Gli autori ritengono che ulteriori studi potranno indicare diverse modalità di dosaggio in rapporto a diversi fattori, come situazione idroelettrolitica, funzione renale ed equilibrio neuromorale.

Nel commentare i risultati di questi due studi Yancy (**Yancy CW. Climbing the mountain of acute decompensated heart failure. The EVEREST trials. JAMA 2007; 297: 1374**) ritiene che essi consigliano di continuare a usare i diuretici "giudiziosamente" secondo necessità, per ridurre la congestione, associando i vasodilatatori, nei pazienti con grave sintomatologia a riposo. Gli inibitori dei recettori per l'argina-vasopressina dovrebbero essere presi in considerazione nei pazienti con stabile riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra e, probabilmente, continuati fino alla regressione della sintomatologia acuta. Inoltre potrebbe essere utile prolungare il trattamento con questi farmaci qualora persista iponatriemia, ma questo problema necessita di ulteriori studi.

Iperglicemia a digiuno e rischio cardiovascolare

È noto che i pazienti con diabete mellito (DM) sono ad alto rischio di insufficienza cardiaca congestizia (ICC), specialmente in presenza di ipertensione, coronariopatie, abuso di fumo di tabacco e ipertrofia ventricolare sinistra e, inoltre, che un aumentato livello glicemico a digiuno può accentuare tale rischio (**Barzilay JI, Krommal RA, Gottdiener JS, et al. The association of fasting glucose levels with congestive heart failure in diabetic adults ≥65 years: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 2236**).



Recentemente è stata studiata l'associazione di un aumentato livello glicemico a digiuno con il ricovero in ospedale per ICC in un gruppo di 31546 soggetti ad elevato rischio cardiovascolare, ma esenti da ICC clinicamente conclamata e da DM, seguiti in media per 2,4 anni (**Held C, Gerstein HC, Yusuf S, et al. Glucose level predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. Circulation 2007; 115: 1371**).

Gli autori hanno rilevato che la glicemia a digiuno è un fattore indipendente, modesto ma significativo, di ri-

schio di ospedalizzazione per ICC e di obitus per ICC e per cause cardiovascolari in genere, in soggetti ad alto rischio cardiovascolare, con o senza storia clinica di DM. È stato inoltre osservato che tale associazione persiste, sia dopo correzione per condizione diabetica, che in assenza di una significativa interazione con una condizione diabetica. Secondo gli autori ciò indica che è il grado di disglucemia e non già la presenza di DM, di per se stesso, che ha un ruolo determinante nel rapporto tra glicemia e rischio cardiovascolare.

Gli autori ritengono che per spiegare i rapporti tra disglucemia e ICC possano esservi le seguenti osservazioni.

1) I soggetti con intolleranza glicidica presentano una massa ventricolare sinistra e uno spessore di parete ventricolare maggiori rispetto ai soggetti normoglicemici; ciò è probabilmente dovuto alla più elevata formazione di prodotti terminali della glicosilazione avanzata a livello di miocardio, cui consegue rigidità miocardica.

2) La disglucemia è spesso presente nei soggetti con coronariopatie ed avrebbe un effetto sfavorevole sul miocardio inducendo infiammazione, regolando il metabolismo dell'ossido nitrico (NO) e accentuando lo stress ossidativo, cioè su fattori che hanno un ruolo nella patogenesi dell'arteriosclerosi.

3) I livelli di glicemia a digiuno hanno importanza nell'attivazioni dei segnali biologici impegnati nell'apoptosi endoteliale.

4) L'iperglicemia può associarsi a iperinsulinemia che può promuovere l'accrescimento della massa ventricolare e diminuire la portata cardiaca.

5) L'iperglicemia può associarsi a insulinoresistenza, che rappresenta un fattore indipendente di rischio cardiovascolare, anche per la sua frequente associazione con diabete e obesità.

6) Il sistema nervoso simpatico potrebbe essere attivato dall'iperinsulinemia associata all'iperglicemia.

Concludendo, gli autori avvertono che, sebbene i loro risultati dimostrino il ruolo della iperglicemia a digiuno nel prevedere eventi cardiovascolari, tuttavia non è possibile, al momento attuale, sostenere che l'abbassamento del livello glicemico possa ridurre questo rischio e ritengono che ulteriori studi siano necessari per risolvere questo problema.

Nel commentare questi risultati Petrie et al (**Petrie MC, McMurray JJV. Dysglycemia and heart failure hospitalization. What is the link? Circulation 2007; 115: 1334**) osservano che, nella valutazione del ruolo della disglucemia nel predire la necessità di ricovero ospedaliero per ICC, è necessario tenere presenti alcuni eventi cardiovascolari, come le coronariopatie, con i quali la disglucemia frequentemente si associa determinando danno miocardico e insufficienza cardiaca; questi eventi intercorrenti possono rappresentare fattori confondenti nella valutazione del ruolo della disglucemia, nel predire l'ospedalizzazione per ICC.

Gli autori inoltre ritengono che disglucemia e ICC possano condividere una comune fisiopatologia e citano, come esempio, il ruolo del sistema nervoso simpatico, riportato da Held et al (*loc cit*), ma anche quello del sistema renina-angiotensina-aldosterone, come dimostrato dall'effetto positivo esplicativo dagli inibitori di questo sistema sia nel diabete che nella ICC.