



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA
CORSO DI LAUREA SPECIALISTICA IN MEDICINA E CHIRURGIA

TESI DI LAUREA

**Predittori della prognosi a medio termine nei pazienti con
cardiopatía ischemica cronica: ruolo delle anomalie della
perfusione miocardica a riposo e da stress.**

Candidata

Relatore

Vera Srebot

Chiar.mo Prof. Antonio L'Abbate

Anno Accademico 2007-2008

INDICE

RIASSUNTO	3	
PARTE I	INTRODUZIONE	
1	La prognosi nella cardiopatia ischemica	7
2	Significato della prognosi nella decisione terapeutica	9
3	I predittori della prognosi	10
3.1	Funzione del ventricolo sinistro	11
3.2	Estensione e gravità anatomica della malattia aterosclerotica	13
3.3	Instabilità della placca: correlazione con angina e ischemia	14
3.4	Stato di salute generale e comorbidità non coronarica	17
4	Valore prognostico dell'imaging di perfusione miocardica	24
5	Valore prognostico delle variabili bioumorali	27
PARTE II	STUDIO	
1	Proposito dello studio	37
2	Materiali e metodi	38
2.1	Pazienti	38
2.2	Percorso diagnostico	40
2.3	Follow-up	43
2.4	Analisi statistica	44
3	Risultati	46
3.1	Predittori di sopravvivenza libera da eventi cardiaci	47
3.2	Valore prognostico incrementale dell'imaging di perfusione	50
3.3	Effetti del trattamento	52
4	Discussione	53
4.1	Gated-SPECT e FEVS	54
4.2	Gated-SPECT ed anatomia coronarica	55
4.3	Gated-SPECT ed esami di laboratorio	57
5	Limitazioni dello studio	60
6	Conclusioni	62
BIBLIOGRAFIA	63	
RINGRAZIAMENTI	76	

RIASSUNTO

Il potere prognostico delle immagini di perfusione miocardica nei pazienti con cardiopatia ischemica è stato dimostrato sin dagli albori della cardiologia nucleare. In questo studio abbiamo cercato di valutare se le tecnologie più avanzate di cardiologia nucleare e i nuovi traccianti di perfusione mantengono questo potere prognostico, in particolare se confrontati con un percorso diagnostico completo e con i più vari indicatori disponibili nella cardiologia contemporanea.

METODI: E' stata selezionata dal nostro database una coorte di 676 pazienti consecutivi, che - per una cardiopatia ischemica nota o sospetta - sono stati sottoposti ad un percorso diagnostico completo, che comprendeva anche la gated-SPECT basale e da stress e la coronarografia. Sono stati esclusi i pazienti con infarto miocardico acuto, quelli sottoposti a precedenti interventi di bypass coronarico, affetti da ipertiroidismo conclamato o in trattamento emodialitico. Durante il follow-up (in media di 37 mesi), 24 pazienti sono deceduti per cause cardiache e 19 hanno avuto un infarto miocardico non fatale.

RISULTATI: usando analisi di Cox, i predittori indipendenti della sopravvivenza libera da eventi (morte cardiaca e infarto miocardico acuto non fatale) sono stati, nelle diverse fasi del percorso diagnostico: la presenza di pregresso infarto miocardico fra le variabili cliniche, la creatininemia e il rapporto fra i livelli plasmatici di colesterolo LDL e HDL fra gli esami di laboratorio, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro fra le variabili elettrocardiografiche e ecocardiografiche, il summed rest (SRS) e summed difference score (SDS) fra le variabili estratte dalla SPECT e l'estensione delle lesioni coronariche alla coronarografia. Quando le suddette variabili sono state valutate insieme, SRS ($p < .0001$), SDS ($p = .0108$), creatininemia ($p = .0186$) e LDL/HDL colesterolo ($p = .0222$), in ordine decrescente di significatività, sono risultati i predittori indipendenti finali della sopravvivenza libera da eventi. Aggiungendo la gated-SPECT alla valutazione clinica, agli esami di laboratorio, alle variabili elettrocardiografiche e ecocardiografiche, la stratificazione prognostica è migliorata significativamente ($p < .05$); aggiungendo la coronarografia alla gated-SPECT la stratificazione prognostica non è ulteriormente migliorata ($p > .25$). Rendendo invece disponibile l'informazione fornita dalla gated-SPECT dopo le variabili cliniche, di laboratorio, elettrocardiografiche, ecocardiografiche e

coronarografiche, la stratificazione prognostica è aumentata significativamente ($p < .05$). In 492 pazienti la diagnosi di cardiopatia ischemica è stata accertata; in questi pazienti SRS e SDS sono risultati i predittori finali indipendenti della sopravvivenza libera da eventi. La terapia medica e la rivascolarizzazione, mediante angioplastica o chirurgia coronarica, non hanno modificato le informazioni prognostiche fornite dalla gated-SPECT.

CONCLUSIONI: I difetti di perfusione miocardica a riposo e da stress sono ancora i migliori predittori di sopravvivenza libera da eventi cardiaci in pazienti con cardiopatia ischemica accertata o sospetta anche se rapportati con un percorso diagnostico completo ed attuale.

I. INTRODUZIONE

1. LA PROGnosi NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA

Nonostante la recente riduzione della mortalità cardiovascolare [1], la cardiopatia ischemica rimane la principale causa di morte nei paesi industrializzati ed è responsabile di 1 su 4.8 decessi [2]. Anche la morbilità associata a questa malattia è rilevante: ogni anno, in USA, più di un milione di pazienti sviluppano un infarto miocardico. Molti altri sono ricoverati per angina instabile e per la valutazione e il trattamento di angina stabile cronica. Oltre al bisogno di ospedalizzazione molti pazienti con angina stabile, cronica, sono temporaneamente incapaci di svolgere le normali attività e di conseguenza la qualità della loro vita peggiora. Secondo i dati recentemente pubblicati dal Bypass Angioplasty Revascularization Investigation [3] circa il 30% dei pazienti non ritorna a lavoro dopo la rivascolarizzazione coronarica, e il 15-20% dei pazienti giudicano la propria salute appena sufficiente o scadente nonostante la rivascolarizzazione. Questi dati confermano la diffusa impressione clinica che la cardiopatia ischemica continua ad essere associata ad una considerevole morbilità a dispetto del declino della mortalità

cardiovascolare [4].

Le informazioni sulla prognosi a lungo termine nei pazienti con angina stabile e sui determinanti clinici possono essere ottenute dall'esame dei dati ricavati da grandi trial destinati a controllare l'efficacia della terapia chirurgica rispetto al trattamento medico. Durante gli anni '70, studi randomizzati di pazienti con angina cronica iniziarono a testare l'efficacia del bypass nei confronti del trattamento farmacologico. I più influenti fra questi erano il Veterans Administration Study di pazienti con angina cronica stabile (VA study) [5], l'European Coronary Surgery Study (ECSS) [6], e il Coronary Artery Surgery Study (CASS) [7, 8]. Questi trials hanno randomizzato pazienti trattati, come prima scelta, sia con terapia medica, sia con bypass e il loro obiettivo principale era la sopravvivenza.

Sebbene tali studi abbiano fornito importanti informazioni, sono evidenti alcune limitazioni relative al profilo di rischio dei pazienti sottoposti a chirurgia e ai notevoli progressi in ambito medico e chirurgico degli ultimi anni. Un altro punto debole dei suddetti studi randomizzati, che deve essere preso in considerazione quando interpretiamo le loro implicazioni attuali, è l'enorme progresso delle tecniche di imaging

(ecocardiografia, tomoscintigrafia miocardica, risonanza magnetica) che hanno permesso più accurate definizioni di ischemia e, di conseguenza, l'identificazione e la stratificazione di pazienti ad alto rischio di eventi se sottoposti al solo trattamento medico. I vecchi trials randomizzati erano basati sull'anatomia angiografica coronarica e sulla funzione ventricolare sinistra basale. Il miglioramento delle tecniche di imaging, proprio grazie alla valutazione di ischemia e vitalità, ha permesso una più accurata definizione dei gruppi di pazienti che potenzialmente possono trarre beneficio dalla rivascolarizzazione.

2. SIGNIFICATO DELLA PROGNOSE NELLA DECISIONE TERAPEUTICA

I pazienti con sintomi di sospetta cardiopatia ischemica sono indirizzati a esami non invasivi con due principali obiettivi: stabilire la presenza di cardiopatia ischemica (percorso diagnostico) e definire la prognosi a lungo termine o il rischio di un decorso sfavorevole nel tempo (percorso prognostico). Lo scopo della stratificazione prognostica in pazienti con malattia coronarica nota o sospetta è quello di distinguere i pazienti con elevata probabilità di trarre beneficio da interventi di rivascolarizzazione

percutanea (angioplastica coronarica) o mediante bypass aorto-coronarico, dai pazienti nei quali, invece, la rivascolarizzazione non è indicata e, per un rapporto rischio/beneficio sfavorevole, è preferibile la terapia medica. Nel prendere le decisioni terapeutiche è quindi importante stabilire la prognosi del paziente e il grado in cui essa possa essere influenzata dai vari interventi. Il primo passo fondamentale è la stratificazione dei pazienti in categorie di rischio, in base a un'analisi delle variabili cliniche, strumentali non invasive e, in alcuni pazienti, angiografiche. I pazienti possono essere stratificati in base al rischio a seconda del beneficio atteso dalla rivascolarizzazione rispetto alla terapia farmacologica.

3. PREDITTORI DELLA PROGnosi

Nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica la prognosi è solitamente correlata a quattro fattori [4]: 1) la funzione del ventricolo sinistro è il fattore predittivo più importante in termini di sopravvivenza a lungo termine e la frazione di eiezione è ancora oggi la misura più spesso utilizzata per individuare la presenza e il grado di disfunzione del ventricolo sinistro; 2) l'estensione e la gravità anatomica della malattia

aterosclerotica delle coronarie, valutata mediante il numero di coronarie stenotiche; 3) l'evidenza di una recente rottura di placca, che indica un rischio notevolmente più alto, a breve termine, di morte cardiaca o di infarto miocardico non fatale; il peggioramento dei sintomi con caratteristiche di instabilità è un indicatore clinico importante per instabilità di placca; 4) lo stato di salute generale e la comorbidità non coronarica.

3.1 FUNZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO

La funzione sistolica globale e i volumi del ventricolo sinistro sono importanti fattori prognostici nei pazienti con malattia cardiaca [4]. Nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica cronica, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro misurata a riposo, mediante ecocardiografia o mediante tecniche di medicina nucleare, è un elemento predittivo per la prognosi a lungo termine. La valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro non è necessaria per tutti i pazienti con angina pectoris e, fra i pazienti con ECG normale e nessuna storia di infarto miocardico, la probabilità di trovare una normale funzione sistolica ventricolare sinistra è alta. Al contrario, tra i pazienti con storia di infarto miocardico, variazioni del tratto ST-T, difetti di conduzione oppure onde

Q all'ECG, la frazione di eiezione ventricolare sinistra deve essere misurata con l'ecografia o con una tecnica equivalente. La riduzione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro conduce ad un aumento della mortalità; una frazione di eiezione a riposo superiore al 35% è associata ad un tasso annuo di mortalità non superiore al 3% [8].

Attualmente un altro indice che viene spesso valutato è il calo di frazione di eiezione dopo sforzo o stress farmacologico, indicativo di "stunning miocardico" o disfunzione regionale e-o globale rispetto alla condizione a riposo. Tale indice appare correlato alla presenza di coronaropatia plurivasale o di malattia del tronco comune. Studiando pazienti sottoposti a gated-SPECT Sharir et al. hanno dimostrato che la frazione di eiezione del ventricolo sinistro dopo stress ha un valore incrementale significativo rispetto alle variabili di perfusione nella previsione di eventi cardiaci ed è clinicamente utile nella stratificazione del rischio. Il rischio di morte cardiaca è in funzione dell'estensione e della severità dei difetti di perfusione sotto stress ma un'ulteriore stratificazione dei pazienti attraverso la frazione di eiezione post-stress mostra che soggetti con frazione di eiezione >45% hanno una minor mortalità (<1%/anno) nonostante severe anomalie di perfusione [9].

3.2 ESTENSIONE E GRAVITA' ANATOMICA DELLA MALATTIA ATEROSCLEROTICA

E' ben stabilito che la malattia multivasale e la disfunzione ventricolare sinistra hanno un'influenza indipendente sulla prognosi dei pazienti con coronaropatia [8]. Gli effetti indesiderati dell'alterazione della funzione ventricolare sulla prognosi sono tanto più pronunciati quanto maggiore è il numero dei vasi stenotici. Oltre al numero di arterie coronariche coinvolte, informazioni prognostiche sono fornite dalla gravità dell'ostruzione e dalla localizzazione (prossimale o distale). Da studi su pazienti sintomatici sottoposti a trattamento è risultato che se solo una delle tre coronarie principali presenta una stenosi superiore al 50% il tasso di mortalità annuo è del 2% circa. L'importanza della quantità di miocardio a rischio sulla sopravvivenza è data dall'osservazione che un'ostruzione prossimale al primo ramo settale perforante dell'arteria discendente anteriore era associata ad un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 90% rispetto al 98% nei pazienti con lesioni più distali [10]. Il tasso di sopravvivenza dei pazienti con coronaropatia limitata alla coronaria destra a 5 anni sembrava essere più elevato (96%) rispetto a quello dei pazienti con malattia della discendente anteriore (92%). La sopravvivenza globale dei pazienti con coronaropatia della discendente

anteriore e della circonflessa in terapia farmacologica non era significativamente diversa, ma in entrambi i casi era inferiore a quella dei pazienti con coronaropatia limitata alla coronaria destra. Specialmente le lesioni di grado elevato del tronco comune della coronaria sinistra o di un suo "equivalente", come definito da una grave patologia del tratto prossimale della discendente anteriore e della circonflessa, sono potenzialmente fatali [11]. La mortalità riportata tra i pazienti in terapia farmacologica è stata del 29% a 18 mesi e del 43% a 5 anni.

3.3 INSTABILITA' DELLA PLACCA: CORRELAZIONE CON ANGINA E SEGNI DI ISCHEMIA

Il significato fisiopatologico delle stenosi coronariche si fonda sulla loro influenza sul flusso ematico a riposo e sotto sforzo. Generalmente si ritiene, in maniera semplicistica, che una stenosi di oltre il 60% del diametro vasale sia emodinamicamente significativa, in quanto può provocare una riduzione del flusso ematico miocardico in corso di esercizio fisico, quindi, per una riduzione dell'apporto di ossigeno rispetto alle richieste, angina e ischemia.

La gravità dell'angina e, in particolare, la velocità della sua esacerbazione rappresentano un importante fattore predittivo di esito. La presenza di angina cosiddetta "instabile", cioè un'angina pectoris caratterizzata da aumento della frequenza degli episodi, anche a riposo e notturni, e a volte scarsamente sensibili a nitroderivati, è legata al fenomeno della "instabilità di placca". L'erosione superficiale dell'endotelio o la fissurazione della placca aterosclerotica non occlusiva possono determinare la formazione di un trombo che, ostruendo il vaso, provoca una riduzione della perfusione miocardica [12]. Se il trombo risultante è di tipo transitorio la rottura della placca può dar luogo a sintomi ischemici come l'angina a riposo. Metodi per un'adeguata identificazione delle placche vulnerabili o ad alto rischio non sono al momento disponibili. Tuttavia la risonanza magnetica sembra presentare interessanti potenzialità in questo senso.

Pazienti con angina cronica stabile che presentano anomalie all'ECG basale hanno un rischio più elevato di quelli con ECG normale [13]. Inoltre, la presenza di segni ECG di pregresso infarto miocardico indica un rischio maggiore di eventi cardiaci.

Il test iniziale per la stadiazione del rischio dei pazienti è il test ergometrico. L'importanza prognostica dell'elettrocardiogramma da

sforzo è stata stabilita da diversi studi osservazionali condotti negli anni '80 e all'inizio degli anni '90. Uno dei fattori predittivi più importanti e univoci è la massima tolleranza dello sforzo, indipendentemente dal fatto che sia misurata in base alla durata o al carico di lavoro raggiunto o che il test venga interrotto per dispnea, astenia o angina. Un secondo gruppo di indicatori prognostici fa riferimento all'ischemia indotta dallo sforzo. Il sottoslivellamento e il sopraslivellamento del tratto ST (nelle derivazioni senza onda Q) riassumono al meglio le informazioni prognostiche relative all'ischemia. Altre variabili meno importanti sono l'angina, il numero di derivazioni con sottoslivellamento ST, l'aspetto del sottoslivellamento e la durata della derivazione del tratto ST nella fase di recupero. Il Duke Treadmill Score (DTS) raggruppa queste informazioni e fornisce uno strumento per la quantificazione del rischio [14, 15]. Questo punteggio valuta simultaneamente il tempo di esercizio, la deviazione del tratto ST al picco e la presenza di angina. La mortalità annua dei pazienti con punteggio DTS >5 è 0,25%, in quelli con DTS fra -10 e 4 è 1,25%, infine la mortalità annua dei pazienti con DTS ≤-10 aumenta fino al 5%.

Il test ergometrico ha una sensibilità e una specificità non molto elevata. Per tale motivo, l'uso dei test provocativi associati ad una metodica di

imaging è ritenuto lo strumento migliore per una accurata stratificazione dei pazienti.

L'ecocardiografia da stress, la scintigrafia miocardica e la risonanza magnetica sono metodiche complementari nelle informazioni fornite, che devono essere utilizzate dal cardiologo, al fine di valutare la sede e l'estensione dell'ischemia, la presenza di vitalità residua, la disfunzione ventricolare post-stress e l'insufficienza mitralica (basale e post-stress). Ognuno di questi indici, legati alla clinica del paziente, è infatti in grado di fornire un parametro importante per la decisione clinica.

3.4 STATO DI SALUTE GENERALE E COMORBIDITA' NON CORONARICA

Dall'anamnesi si possono ottenere informazioni utili per la stratificazione del rischio, quali quelle demografiche come l'età e il sesso e quelle relative a una storia clinica di ipertensione, diabete mellito, ipercolesterolemia, fumo, vasculopatia periferica, pregresso infarto del miocardio. L'esame obiettivo può essere utile per la definizione del rischio attraverso la ricerca di segni che possono essere associati a coronaropatia grave [8]. Reperti obiettivi importanti sono quelli relativi all'eventuale presenza di malattia vascolare sistemica (anomalie del

fundus oculi, polsi periferici iposfigmici, soffi vascolari), di ipertensione inveterata (elevati valori pressori, alterazione del fundus oculi), di stenosi valvolare aortica o di miocardiopatia ipertrofica ostruttiva (soffio sistolico, alterazioni del polso carotideo, anomalie dell'itto), di insufficienza ventricolare sinistra (terzo tono, spostamento dell'itto, rantoli bibasilar) e di insufficienza ventricolare destra (elevata pressione venosa giugulare, epatomegalia, ascite, edemi periferici) [8]. Hubbard et al. [16] hanno identificato cinque segni clinici indipendenti che indicano una malattia coronarica grave coinvolgente 3 vasi o prevalentemente sinistra; l'età, l'angina tipica, il diabete, il sesso maschile e il pregresso infarto miocardico; grazie ad essi è stato possibile attribuire un punteggio (massimo 5 punti) al rischio cardiaco.

- **Ipertensione arteriosa:** l'esistenza di legami epidemiologici fra aumento della pressione arteriosa, gravità della coronaropatia e mortalità è stata chiaramente dimostrata [17]. L'ipertensione predispone al danno vascolare, accelera il processo aterosclerotico, aumenta il fabbisogno di ossigeno del miocardio e accentua l'ischemia nei pazienti con preesistente coronaropatia ostruttiva. Sebbene la correlazione fra ipertensione e coronaropatia sia lineare [18], l'ipertrofia ventricolare sinistra è un fattore predittivo di infarto miocardico e morte per

coronaropatia più forte del reale grado di aumento della pressione arteriosa [19]. Per i soggetti di età tra 40 e 70 anni, il rischio di cardiopatia ischemica raddoppia per ogni 20 mmHg di incremento della PA sistolica in tutto il range dai 115 ai 185 mmHg [18]. Una metanalisi di studi clinici sul trattamento dell'ipertensione da lieve a moderata ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa del 16% degli eventi coronarici e della mortalità nei pazienti in terapia anti-ipertensiva [20]. E' logico estendere queste osservazioni sui benefici della terapia antipertensiva nei pazienti con diagnosi certa di CAD.

- **Diabete mellito:** I soggetti diabetici hanno aumentata prevalenza di aterosclerosi e malattia coronarica e hanno un più alto tasso di morbilità e mortalità dopo sindrome coronarica acuta ed infarto miocardico rispetto ai soggetti non diabetici. Analizzando i dati raccolti per il registro Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Malmberg e coll. hanno dimostrato che il diabete è associato ad un aumento significativo delle morti per tutte le cause e dell'incidenza di infarto miocardico, ictus e insufficienza cardiaca di nuova insorgenza, in un follow-up medio di 2 anni, in pazienti ospedalizzati per angina instabile e per infarto miocardico non Q [21]. In uno studio simile, condotto su pazienti ospedalizzati con infarto miocardico accertato,

Mukamal e coll. hanno riscontrato che il diabete era associato a un rischio relativo per la mortalità pari a 1.7 confrontato con pazienti senza diabete e senza pregresso infarto miocardico [22]. In genere, il diabete conferisce un fattore di rischio aggiuntivo pari a quello dei soggetti con pregresso infarto miocardico. I tradizionali fattori di rischio per cardiopatia ischemica come ipertensione, dislipidemia ed obesità si raggruppano nei pazienti con ridotta tolleranza glucidica, ma tale associazione non giustifica pienamente l'aumento del rischio presente in tali pazienti. In aggiunta a questi fattori di rischio, molti altri, specifici del diabete, contribuiscono all'incremento di morbilità e mortalità per coronaropatia nei diabetici. Ad esempio, i soggetti diabetici presentano placche lipidiche ricche di colesterolo a maggior rischio di rottura rispetto a quelle osservate nei pazienti non diabetici [23]. Il diabete si accompagna alla presenza di numerose placche coronariche a rischio di rottura nei pazienti sottoposti a cateterismo. Tale dato può giustificare l'incremento del rischio di reinfarto in tali pazienti. Anche modificazioni della funzione vascolare possono contribuire a una prognosi peggiore nei pazienti diabetici. Ad esempio, il fenomeno del "no reflow" dopo rivascolarizzazione percutanea della coronaria responsabile di infarto compare più frequentemente in presenza di diabete e può contribuire

alla disfunzione ventricolare sinistra. L'assenza di flusso, in questo caso, deriva probabilmente dall'interazione fra piastrine dotate di maggiore aggregabilità e l'endotelio disfunzionante, che altera la funzione microvascolare riducendo la perfusione miocardica. Altre modificazioni tipiche del diabete che si verificano comprendono la miocardiopatia diabetica, che rende il miocardio più predisposto all'ischemia e meno in grado di riprendersi da essa, e la neuropatia diabetica autonoma, che provoca squilibrio simpatico-vagale e concorre alla mortalità cardiovascolare [24].

- **Dislipidemie:** I livelli del colesterolo e delle lipoproteine sono uno dei fattori maggiormente implicati nella genesi dell'aterosclerosi, dal momento che si suppone che il processo abbia inizio con la deposizione di colesterolo a livello subintimale. Sono pertanto importanti i livelli totali, ma anche e soprattutto, il rapporto fra le lipoproteine a bassa densità (LDL) e ad alta densità (HDL). Le LDL ossidate vanno a formare la placca aterosclerotica quindi hanno un potere proaterogeno, mentre le HDL, portando il colesterolo dalla periferia al fegato, sono inversamente correlate con il rischio cardiovascolare. Il ruolo dei trigliceridi nell'aterogenesi è ancora controverso. I risultati derivati da trial di prevenzione secondaria condotti su pazienti con storia di angina cronica

stabile, angina instabile o precedente infarto miocardico forniscono la convincente dimostrazione che un'efficace terapia ipolipemizzante migliora significativamente la sopravvivenza globale e riduce la mortalità cardiovascolare nei pazienti con coronaropatia [25]. L'Heart Protection Study ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza e una riduzione di eventi coronarici futuri con la terapia con statine tra i soggetti con coronaropatia accertata indipendentemente dal loro livello basale di colesterolo [26].

- **Fumo:** fra i pazienti con coronaropatia dimostrata angiograficamente, i fumatori di sigarette hanno a 5 anni un maggior rischio di morte improvvisa, infarto miocardico e mortalità globale rispetto a quelli che hanno smesso di fumare. Inoltre, la sospensione del fumo diminuisce il rischio di eventi avversi coronarici nei pazienti con coronaropatia accertata [27]. Il fumo può essere responsabile dell'aggravarsi dell'angina pectoris direttamente, oltre che attraverso la progressione dell'aterosclerosi. Esso può incrementare la richiesta miocardica di ossigeno e ridurre il flusso ematico coronarico per mezzo di un aumento delle resistenze coronariche mediato da una stimolazione alfa-adrenergica, e quindi provocare ischemia acuta. Sembra, inoltre, che il fumo riduca l'efficacia dei farmaci antianginosi. Smettere di fumare è

una delle misure più efficaci e certamente la meno costosa per prevenire la progressione della malattia nei vasi nativi e nei bypass.

- **Aterosclerosi sistemica** (arteropatia periferica, aneurisma aortico): I pazienti con arteropatia periferica spesso sono affetti da concomitanti patologie coronariche e presentano un rischio aumentato di incidenti cardiovascolari [28]. Nel trial Clopidogrel vs. Aspirina in Patients at Risk of Ischemic Events (CAPRIE), il 21% dei pazienti con arteropatia periferica presentava un'anamnesi positiva per infarto miocardico e il 26% era affetto da angina [29]. I pazienti con ABI (Ankle-Brachial pressure Index) alterato hanno una probabilità doppia rispetto a quelli con ABI normale di avere un'anamnesi positiva per infarto miocardico, angina, insufficienza cardiaca congestizia o ischemia cerebrovascolare [30]. Il rischio di morte per cause cardiovascolari aumenta da 2,5 a 6 volte nei pazienti con arteropatia periferica e il loro tasso di mortalità annuale oscilla fra 4.3% e 4.9% [30]. Il rischio di morte più elevato si ha nei pazienti con ischemia critica e la mortalità si correla alla riduzione dell'ABI.

L'aterosclerosi sistemica è responsabile anche della formazione di aneurismi aortici che, nella maggior parte dei casi, riguardano il tratto addominale. Nei pazienti affetti da aneurisma dell'aorta addominale la

probabilità di avere arteropatie concomitanti, localizzate anche a livello coronarico, è alta. Secondo i dati di uno studio, la coronarografia eseguita di routine nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico per aneurisma ha mostrato la presenza di una severa coronaropatia suscettibile di rivascolarizzazione nel 18 % di tutti i pazienti, compresa un'incidenza dell'8% nei pazienti senza sintomi precedenti di ischemia coronarica [31]. In aggiunta, tra coloro che presentavano una coronaropatia angiograficamente significativa, circa la metà dei casi presentava una patologia multivasale.

4. VALORE PROGNOSTICO DELL'IMAGING DI PERFUSIONE MIOCARDICA

Nonostante l'imaging di perfusione miocardica si sia sviluppato come mezzo diagnostico per determinare la presenza o meno di coronaropatia, il suo valore prognostico è attualmente ben stabilito sin dall'inizio degli studi con Tallio-201. Le principali variabili prognostiche della scintigrafia da sforzo predittive di futuri eventi coronarici sono: difetti di perfusione estesi (>20% del ventricolo sinistro); alterazioni della perfusione in 2 o più regioni suggestive di coronaropatia multivasale; difetti reversibili

indicativi di ischemia inducibile in più segmenti miocardici, anche nel territorio di una sola delle coronarie maggiori; numero elevato di difetti non reversibili; dilatazione transitoria della cavità ventricolare sinistra nelle immagini da sforzo; aumentata captazione polmonare del Tallio-201 meglio valutata dal rapporto della distribuzione polmone/cuore del Tallio-201, indice di disfunzione globale del ventricolo sinistro indotta dallo stress ed associata a ipertensione venosa polmonare, e una frazione di eiezione ventricolare sinistra a riposo inferiore al 40% misurata con la gated-SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) [32].

Attraverso i suddetti valori predittivi, mediante la SPECT miocardica di perfusione è possibile identificare pazienti a basso (<1%), intermedio (dall'1 al 3%) e alto (>3%) rischio per eventi cardiaci futuri. Queste definizioni sono legate concettualmente a implicazioni terapeutiche. Pazienti con rischio superiore al 3% per anno possono più probabilmente trarre beneficio da una strategia di rivascolarizzazione, mentre quelli a basso rischio possono meno probabilmente trarre beneficio dalla rivascolarizzazione e pertanto possono essere trattati farmacologicamente con una terapia diretta sia a curare i sintomi che a modificare i fattori di rischio. Una delle caratteristiche più importanti dell'imaging da sforzo fisico o da stress farmacologico con Tl^{201} o con

composti tecneziati è la capacità di predire una bassa mortalità e una bassa probabilità di infarto miocardico non fatale in pazienti con esame completamente normale. Tra i pazienti con immagini normali alla SPECT, il rischio annuale di morte o infarto miocardico è inferiore all'1%. La SPECT è più accurata della metodica planare nel determinare l'entità del difetto di perfusione, nell'identificare la malattia coronarica del ramo circonflesso e nell'individuare la localizzazione delle anomalie di distribuzione delle singole arterie coronariche.

La valutazione della perfusione miocardica e della funzione del ventricolo sinistro a riposo e sotto stress può aiutare a determinare l'entità e la gravità della malattia coronarica [4]. Questa informazione combinata può essere ottenuta eseguendo due prove da sforzo separate (es. scintigrafia perfusionale da stress e angiocardioscintigrafia), oppure combinando gli studi dopo un singolo test da sforzo (angiocardioscintigrafia al primo passaggio mediante Tc^{99m} seguito da scintigrafia perfusionale), oppure utilizzando le immagini di perfusione ECG-gating. L'utilizzo della metodica gated-SPECT con Tc^{99m}-sestamibi a riposo e durante esercizio o stress farmacologico fornisce importanti informazioni prognostiche riguardo alla frazione di eiezione del

ventricolo sinistro basale e da sforzo e legate all'estensione dell'ischemia inducibile.

Le immagini di perfusione forniscono informazioni sul rischio naturale anamnestico e sulla prognosi che sono aggiuntive (incrementali) alle informazioni ottenute da esami più disponibili e meno costosi, come i dati clinici e i risultati dell'ECG da sforzo [33, 34]. La scintigrafia miocardica da sforzo ha mostrato un valore prognostico incrementale quando associata all'ECG da sforzo, come il Duke Treadmill Score, per predire la storia clinica naturale. In un gruppo di 2200 pazienti con cardiopatia ischemica sospetta indirizzati a esami scintigrafici, il Duke Treadmill Score è stato utilizzato per collocare i pazienti in sottogruppi in base al rischio di un evento cardiaco grave [35]. Quando si aggiungevano le informazioni fornite da studi scintigrafici da sforzo, si dimostrava il valore incrementale nel predire la prognosi in ciascun sottogruppo a rischio; l'importanza di questa informazione risiede nel guidare le scelte terapeutiche.

5. VALORE PROGNOSTICO DELLE VARIABILI BIOUMORALI

Diversi esami di laboratorio hanno mostrato di essere in grado di stratificare il rischio dei cardiopatici; queste variabili includono la creatininemia, i livelli di triiodotironina plasmatici e gli indicatori di moderata disfunzione tiroidea, la colesterolemia e le lipoproteine plasmatiche, i livelli di proteina C-reattiva e dei peptidi cardiaci.

Creatininemia

La creatinemia è un indicatore grossolano della funzionalità renale, spesso sottostima la funzionalità renale nelle donne e nella popolazione anziana, possiamo comunque approssimativamente considerare come indice di insufficienza renale un livello di creatininemia superiore a 1.5 mg/dl. E' sempre più evidente che individui con insufficienza renale cronica hanno più probabilità di morire per malattie cardiovascolari rispetto che sviluppare insufficienza renale terminale [36]. Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità dei pazienti con insufficienza renale cronica, qualunque sia lo stadio al quale si trovino. Le stime concernenti l'aumento del rischio di malattia cardiovascolare ascrivibile all'insufficienza renale cronica

variano da 10 a 200 volte, in relazione allo stadio della malattia [36], nonché dalla presenza di fattori di rischio addizionali e di condizioni di comorbilità. Una frequente complicanza dell'insufficienza renale cronica è l'accelerata progressione della patologia cardiovascolare. La malattia renale cronica promuove l'ipertensione e la dislipidemia, che a sua volta può contribuire alla progressione dell'insufficienza renale. Inoltre, la nefropatia diabetica è una delle principali cause di insufficienza renale nei paesi industrializzati. Insieme, ipertensione, dislipidemia e diabete sono i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di disfunzione endoteliale e per la progressione dell'aterosclerosi. Nell'insufficienza renale cronica è inoltre presente una condizione di "microinfiammazione" che stimola un aumento dei reattanti di fase acuta, quali interleuchina 6 e proteina C-reattiva, che contribuiscono all'instaurarsi della stenosi delle coronarie e fungono da predittori del rischio cardiovascolare. In presenza di ipertensione arteriosa, secondaria ad insufficienza renale cronica, si possono sviluppare alterazioni del microcircolo ed ipertrofia ventricolare sinistra che possono ridurre ulteriormente la tolleranza ischemica. Inoltre in caso di insufficienza renale cronica, la disponibilità di ossido nitrico, fattore importante nel mediare la dilatazione vascolare, appare ridotta a causa dell'aumentata

concentrazione di dimetil-L-arginina simmetrica, un evento che si verifica già negli stadi precoci di insufficienza renale cronica.

Ormoni tiroidei e tireotropina

Gli ormoni tiroidei provocano un aumento della gittata cardiaca mediante sia l'aumento della frequenza cardiaca che del volume sistolico a riposo. L'ipertiroidismo determina quindi un aumento del prodotto pressione arteriosa-frequenza cardiaca e del consumo di ossigeno, questi effetti possono compromettere la funzione cardiaca nei pazienti più anziani con cardiopatia ischemica diagnosticata o sospetta. E' importante riconoscere rapidamente le manifestazioni cardiache dell'ipertiroidismo poiché comportano un maggior rischio di eventi avversi cardiovascolari [37].

E' stato dimostrato che una funzione tiroidea moderatamente alterata è associata ad un incremento del rischio di mortalità in pazienti con coronaropatia, in particolare un ridotto rapporto T3 libero/T3 reverse è associato a una ridotta funzione ventricolare sinistra ed è un forte predittore della prognosi a breve termine nei pazienti con grave scompenso cardiaco [38]. Recentemente, i livelli di tireotropina (TSH), pur entro l'intervallo di normalità, sono risultati positivamente e

linearmente associati alla mortalità da cardiopatia ischemica; questo indica che una funzione tiroidea relativamente bassa, anche se clinicamente normale, può aumentare il rischio di morte coronarica [39].

Oltre alle modificazioni della funzione tiroidea, che possono derivare dalla malattia tiroidea classica, vi sono alterazioni primitive del T3 totale e libero che accompagnano una grande varietà di malattie cardiache acute e croniche come l'infarto miocardico acuto, lo scompenso cardiaco e il decorso post-chirurgico di bypass cardiopolmonare. In assenza di un'anormalità della ghiandola tiroidea, le modificazioni dei livelli di T3 sierico derivano da alterazioni del metabolismo degli ormoni tiroidei. Questi casi sono stati riferiti come "malattia non tiroidea". Il meccanismo alla base di questo decremento del T3 sierico è multifattoriale e in parte correlato a una diminuzione della 5' monodeiodazione (conversione di T4 in T3) nel fegato. Questa sindrome da basso T3 è comunemente interpretata come un adattamento compensatorio, e perciò una risposta benefica che diminuisce il consumo di energia durante la malattia. Uno studio di popolazione su pazienti con patologia cardiaca ha dimostrato che un basso livello sierico di T3 è un forte predittore di mortalità cardiovascolare e di mortalità per tutte le cause [40]. Inoltre nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia la riduzione del T3 è

proporzionale alla gravità dell'insufficienza cardiaca, come valutata nella classificazione NYHA. Circa il 30% dei pazienti con scompenso cardiaco ha un T3 sierico basso [40].

Colesterolemia e lipoproteine

Le anomalie delle lipoproteine plasmatiche e le alterazioni del metabolismo lipidico costituiscono i fattori di rischio per l'aterosclerosi più stabilmente definiti e meglio conosciuti. Elevati livelli di colesterolo-LDL sembrano essere coinvolti in tutti gli stadi del processo aterosclerotico: disfunzione endoteliale, formazione e crescita della placca, instabilità e rottura della placca e trombosi. Il rischio di cardiopatia ischemica è correlato positivamente con la concentrazione sierica di colesterolo-LDL, la relazione è iperbolica, e cresce in modo esponenziale con livelli di colesterolo più elevati. Il rischio di morte per cardiopatia ischemica è più basso per valori di LDL-colesterolo <100mg/dl e l'incidenza di coronaropatia può essere ridotta dal 31% al 37% mediante una diminuzione del 25% del colesterolo LDL sierico. Parallelamente lo studio ARIC dimostra che il rischio di cardiopatia ischemica si eleva di circa il 40% per ogni incremento di un mmol/l di LDL colesterolo [41]. E' ben dimostrato che la riduzione dei livelli di

colesterolo-LDL, tipicamente con statine, riduce gli eventi cardiovascolari [42].

Per quanto riguarda il colesterolo-HDL diversi studi hanno riscontrato che i suoi valori sono inversamente correlati al rischio cardiovascolare. I pazienti con coronaropatia angiograficamente documentata hanno più spesso bassi livelli di HDL piuttosto che elevati livelli di LDL. Il processo di trasporto inverso del colesterolo può in parte spiegare l'evidente ruolo protettivo dell'HDL contro la morte coronarica. L'HDL può inoltre trasportare enzimi antiossidanti che possono ridurre i livelli di fosfolipidi ossidati nelle lesioni ateromatose che possono incrementare l'aterogenesi. I livelli di colesterolo HDL hanno avuto un significato predittore positivo in diversi studi riguardo a un successivo evento cardiovascolare maggiore [43, 44].

Proteina C-reattiva

La proteina C-reattiva è un fattore circolante della famiglia della pentraxina e ha un ruolo importante nella risposta immunitaria umana innata. Sebbene derivi principalmente dal fegato, dati recenti mostrano che le cellule all'interno delle arterie coronarie dell'uomo, soprattutto nell'intima aterosclerotica, possono produrre la PCR. Oltre ad essere un

marker di infiammazione, la PCR può influenzare direttamente la vulnerabilità vascolare. Numerosi studi hanno dimostrato che la PCR, se misurata con i nuovi test ad alta sensibilità (hsPCR), fornisce un'ulteriore informazione prognostica a tutti i livelli di colesterolo LDL e a tutti i livelli di rischio come sostenuto dal Framingham Risk Score [45]. In numerosi studi condotti fino a oggi, i livelli di hsPCR hanno predetto un rischio conseguente in maniera migliore rispetto al livello di colesterolo LDL. Tuttavia, poiché i livelli della hsPCR riflettono una componente di rischio piuttosto diversa da quella del colesterolo, l'aggiunta della hsPCR alla valutazione dei lipidi fornisce un'importante opportunità per migliorare la predizione globale del rischio. L'American Heart Association e i Centers for Disease Control and Prevention hanno pubblicato le prime linee guida per l'uso della hsPCR nella pratica clinica [46]. I livelli di hsPCR inferiori a 1, da 1 a 3 e maggiori di 3 mg/l devono essere rispettivamente interpretati come rischio cardiovascolare basso, medio ed alto. I livelli di hsPCR >3 mg/l sembrano predire eventi coronarici ricorrenti, complicanze trombotiche dopo angioplastica, cattiva prognosi nell'angina instabile e complicanze cardiovascolari dopo intervento di bypass [47]. Inoltre la hsPCR ha utilità prognostica in caso di ischemia acuta, anche senza aumento della troponina. Alcuni dati

suggeriscono che un'augmentata risposta infiammatoria al momento del ricovero in ospedale potrebbe determinare la successiva rottura della placca [48]. Questi risultati aiutano a capire perchè soggetti con elevati livelli di hsPCR possono beneficiare maggiormente di interventi aggressivi rispetto a quelli con livelli bassi [49].

Peptidi cardiaci

Il Brain Natriuretic Peptide (BNP) è un ormone prodotto dai ventricoli cardiaci in seguito a espansione di volume e/o sovraccarico pressorio e stretch della parete ventricolare. Questo ormone ha un'azione natriuretica, diuretica, rilassante le cellule muscolari lisce della parete dei vasi e inibisce il sistema renina angiotensina aldosterone. Tali caratteristiche identificano il BNP come un marcatore di disfunzione biventricolare. Recenti studi [50] hanno valutato i livelli di BNP in pazienti con cardiopatia ischemica e con funzione sistolica preservata e hanno rilevato che i pazienti con una malattia aterosclerotica dei tre principali vasi coronarici hanno livelli di ormone più elevati rispetto a quelli affetti dalla stessa patologia su uno o due vasi coronarici. Inoltre, i livelli di BNP crescono se la malattia interessa la discendente anteriore. Pazienti con livelli di BNP >80pg/ml hanno una prognosi

significativamente peggiore con un aumento di incidenza di insufficienza cardiaca e morte. Il BNP quindi costituisce un marker importante di ischemia miocardica. Questo consente di valutare non solo i pazienti più a rischio ma anche di impostare il tipo di terapia. Nelle sindromi coronariche acute, maggiori sono i livelli di BNP e maggiore è la possibilità di andare incontro ad eventi avversi futuri. Il dosaggio dell'ormone è quindi in grado di individuare i soggetti nei quali l'area ischemica è più estesa ed è indicata una terapia più aggressiva.

II. STUDIO

1. PROPOSITO DELLO STUDIO

Negli ultimi anni, sono avvenuti grandi cambiamenti in cardiologia, che vanno dalla prevenzione secondaria, al miglioramento della terapia medica, agli interventi coronarici percutanei e alle procedure chirurgiche. A causa dei suddetti interventi, il profilo clinico dei pazienti con cardiopatia ischemica è cambiato, così che i pazienti trattati oggi sono più anziani ed affetti da maggiori comorbidità che in passato [68].

Premesse queste considerazioni, questo studio si propone in primo luogo di valutare i predittori della prognosi nei soggetti con cardiopatia ischemica cronica analizzando il valore prognostico delle variabili cliniche, di laboratorio, elettrocardiografiche ed ecocardiografiche, scintigrafiche e coronarografiche ottenute durante un completo percorso diagnostico; in secondo luogo di valutare se le immagini gated-SPECT, mediante l'utilizzo di composti Tc-marcati, preservano ancora il loro potere prognostico nella cardiologia attuale, anche in confronto a un completo percorso diagnostico e ai più recenti indicatori di prognosi.

2. MATERIALI E METODI

2.1 PAZIENTI

Partendo dall'anno 2000, è stata adottata presso l'Istituto di Fisiologia Clinica del CNR una cartella clinica interamente computerizzata che ha permesso di gestire e registrare i dati clinici ed amministrativi di tutti i pazienti ricoverati. Da questo archivio, è stato selezionato in modo retrospettivo un gruppo di pazienti consecutivi ricoverati per cardiopatia ischemica nota o sospetta e sottoposti a un completo percorso diagnostico, comprendente anche gated-SPECT a riposo e sotto stress e coronarografia.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con infarto miocardico con elevazione del tratto ST acuto o recente, pregresso intervento di bypass aorto-coronarico, insufficienza renale cronica in trattamento dialitico o ipertiroidismo primario conclamato (livelli di triiodotironina libera [fT3] >420 pg/dL o livelli di tiroxina libera [fT4] >1.85 ng/dL, con livelli di tireotropina [TSH] indosabili). E' stata così selezionata una coorte di 676 pazienti; le caratteristiche dei pazienti sono mostrate nella tabella 1.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti (n = 676).

Età, anni	65 ± 10
Uomini	543 (80%)
Angina sotto sforzo	172 (25%)
Angina a riposo	136 (20%)
Angina mista	149 (22%)
Pregresso infarto miocardico, No. (%)	290 (43%)
Storia familiare cardiopatia ischemica precoce*	350 (52%)
Diabete mellito †	183 (27%)
Iperensione arteriosa ‡	391 (58%)
Ipercolesterolemia §	441 (65%)
Ipertrigliceridemia	169 (25%)
Obesità #	209 (31%)
Fumatori entro l'ultimo anno	345 (51%)
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro, %	50 ± 13
Coronaropatia di un singolo vaso	181 (27%)
Coronaropatia di due vasi	148 (22%)
Coronaropatia di tre vasi	74 (11%)
Stenosi del tronco comune	36 (5%)
Stenosi non significative o di rami secondari	237 (35%)

* prima dei 65 anni di età.

† glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl in due occasioni o necessità di un antidiabetico orale o di terapia insulinica.

‡ pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mm Hg, pressione arteriosa diastolica > 90 mm Hg, o uso di farmaci antipertensivi.

§ colesterolo totale ≥ 200 mg/dl o uso di farmaci ipolipemizzanti.

|| trigliceridi ≥ 150 mg/dl.

indice di massa corporea ≥ 30 kg/m².

Alla dimissione, 492 di questi pazienti (73%) sono risultati affetti da cardiopatia ischemica. La diagnosi di cardiopatia ischemica è stata basata sull'evidenza angiografica di stenosi coronariche (riduzione $\geq 50\%$ del diametro del lume vasale) in almeno una delle coronarie principali, sull'evidenza di un pregresso infarto miocardico o sull'evidenza elettrocardiografica di ischemia miocardica acuta documentata durante il ricovero. I 184 pazienti nei quali il sospetto di cardiopatia ischemica non è stato confermato erano affetti da cardiomiopatia dilatativa o miocardite (60 pazienti), sindrome X (77 pazienti) o valvulopatie cardiache (8 pazienti). I rimanenti 39 soggetti non erano affetti da alcuna patologia cardiaca.

2.2 PERCORSO DIAGNOSTICO

Il percorso diagnostico ha compreso la valutazione clinica, gli esami di laboratorio, l'elettrocardiogramma a 12 derivazioni, l'ecocardiografia bidimensionale, la gated-SPECT a riposo e sotto stress e la coronarografia. La gated-SPECT è stata eseguita prima della coronarografia in 623 pazienti (92%), dopo la coronarografia nei restanti 53 pazienti (8%).

Le variabili cliniche che sono state prese in considerazione sono state: età, sesso, storia di angina (a riposo, da sforzo o mista), pregresso infarto miocardico e fattori di rischio cardiovascolare. Questi ultimi includevano: storia familiare di cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini e dei 65 anni nelle donne), diabete mellito (definito come livelli di glicemia a digiuno >126 mg/dl in due occasioni o necessità di assumere un antidiabetico orale o terapia insulinica) [69], ipertensione arteriosa (pressione arteriosa sistolica ≥ 140 mmHg, pressione arteriosa diastolica >90 mmHg, o uso di farmaci antiipertensivi) [70], ipercolesterolemia (colesterolo totale ≥ 200 mg/dl o utilizzo di ipocolesterolemizzanti orali) [71], ipertrigliceridemia (trigliceridi ≥ 150 mg/dl), obesità (indice di massa corporea ≥ 30 Kg/m²) [72], essere un fumatore o esserlo stato nell'ultimo anno.

Le variabili di laboratorio esaminate sono state: velocità di eritrosedimentazione, glicemia a digiuno, creatininemia, colesterolemia totale, colesterolo LDL e HDL, trigliceridemia, lipoproteina(a), tireotropina (TSH), triiodotironina libera (fT3), tiroxina libera (fT4), proteina C-reattiva e fibrinogeno.

Le variabili elettrocardiografiche prese in considerazione sono state elettrocardiogramma a 12 derivazioni (normale o anormale), test da

sforzo positivo o negativo in base ad un sottoslivellamento ST ≥ 0.15 mV, aver o meno potuto eseguire il test sotto sforzo e il carico di lavoro massimale; le variabili ecocardiografiche valutate sono state la frazione di eiezione del ventricolo sinistro, il diametro telediastolico del ventricolo sinistro, il punteggio della motilità parietale (Wall Motion Index Score, WMSI) e lo spessore telediastolico del setto interventricolare e della parete posteriore.

La gated-SPECT è stata eseguita con una gamma camera a doppia testata dotata di un collimatore ad alta risoluzione. E' stato applicato un protocollo standard in associazione a un appropriato picco di energia fotonica. Tutte le immagini sono state ricostruite usando filtri a proiezione posteriore senza attenuazione o correzione della dispersione.

La motilità regionale della parete del ventricolo sinistro e il suo spessore sono stati analizzati quantitativamente usando un programma software già validato (Quantitative Gated-SPECT, Cedars Sinai, USA) che fornisce punteggi della motilità parietale (dove 0= normale e 5= discinesia) e degli ispessimenti (dove 0= normale e 3= assenza di ispessimento) secondo i 17 segmenti della mappa polare del ventricolo sinistro [73]. La perfusione regionale è stata valutata mediante un punteggio di perfusione quantitativa (Quantitative Perfusione SPECT, Cedars Sinai,

USA) che fornisce una percentuale della captazione regionale del marcatore nei 17 segmenti della mappa polare [73]. Il punteggio da stress (Summed Stress Score, SSS) e il punteggio a riposo (Summed Rest Score, SRS) sono ottenuti sommando i punteggi dei 17 segmenti. La differenza fra i punteggi da stress e da riposo (Summed Different Score, SDS), indica l'estensione di un difetto reversibile.

Le variabili derivate dalla gated-SPECT che abbiamo valutato sono state: frazione di eiezione del ventricolo sinistro, punteggi della motilità e dell'ispessimento sistolico a riposo; frazione di eiezione del ventricolo sinistro, punteggi della motilità e dell'ispessimento sistolico da stress; SRS, SSS e SDS.

Le variabili considerate all'esame angiografico sono state: il numero delle principali arterie coronarie (discendente anteriore, circonflessa, coronaria destra) con una riduzione del diametro del lume > 50% e la stenosi del tronco comune della coronaria sinistra.

2.3 FOLLOW-UP

I pazienti sono stati seguiti con visite ambulatoriali periodiche. Nei pazienti che non hanno partecipato a questo programma, i dati del follow-up sono stati ricavati usando interviste telefoniche scritte (ai

pazienti o alle loro famiglie, gestite da personale dedicato) o attraverso questionari mandati per posta. In caso di risposta negativa le informazioni sono state ricercate nei registri demografici locali.

Il termine morte cardiaca è stato definito come decesso causato da infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco o morte improvvisa e inaspettata senza relazione a nessuna causa possibile; l'infarto miocardico non fatale è stato documentato dalle cartelle cliniche. Il protocollo dello studio è stato approvato dal comitato etico locale. Inoltre i pazienti hanno fornito il loro consenso, per scritto, riguardo alla possibilità di raccogliere e analizzare i loro dati clinici a scopo di ricerca.

2.4 ANALISI STATISTICA

Le variabili quantitative continue sono state espresse come media ± 1 deviazione standard e le variabili qualitative come percentuali. Gli endpoint considerati sono stati la morte cardiaca o l'insorgenza di un infarto miocardico acuto non fatale.

I predittori di sopravvivenza sono stati, in primo luogo, indagati in analisi univariata usando il modello Cox. Le variabili qualitative sono state incluse nel modello come variabili dummy. I predittori indipendenti di sopravvivenza di ogni categoria di variabili (cliniche,

laboratoristiche, ECG e ecocardiografiche, scintigrafiche e coronarografiche) sono stati identificati usando l'analisi di regressione multivariata di cox, includendo tutte le variabili raccolte per ogni categoria. Per selezionare le variabili indipendenti è stata adottata una procedura a eliminazione retrograda: le variabili scelte sono quelle risultate significative. Una volta definiti i predittori indipendenti di sopravvivenza ai diversi livelli del percorso diagnostico, questi predittori sono entrati a far parte di un'analisi di regressione proporzionale del rischio secondo Cox per ottenere i predittori indipendenti finali della sopravvivenza libera da eventi coronarici. Le informazioni prognostiche incrementali acquisite ad ogni step del processo diagnostico sono state valutate dall'incremento del χ^2 . Tutti i test statistici sono stati a due code; un valore di $p < 0.05$ è stato considerato significativo. L'analisi statistica è stata svolta con l'aiuto di un software commerciale (JMP 4.0, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA).

3. RISULTATI

Durante il follow-up (durato in media 37 mesi) 59 pazienti su 676 sono deceduti, dei quali 24 per cause cardiache, e 19 hanno avuto un infarto miocardico non fatale. La figura 1 mostra la sopravvivenza libera da eventi (morte cardiaca e infarto miocardico non fatale). Il tasso annuale di mortalità per tutte le cause è risultato 2.4%, il tasso annuale di mortalità per eventi cardiaci è risultato 1.7%.

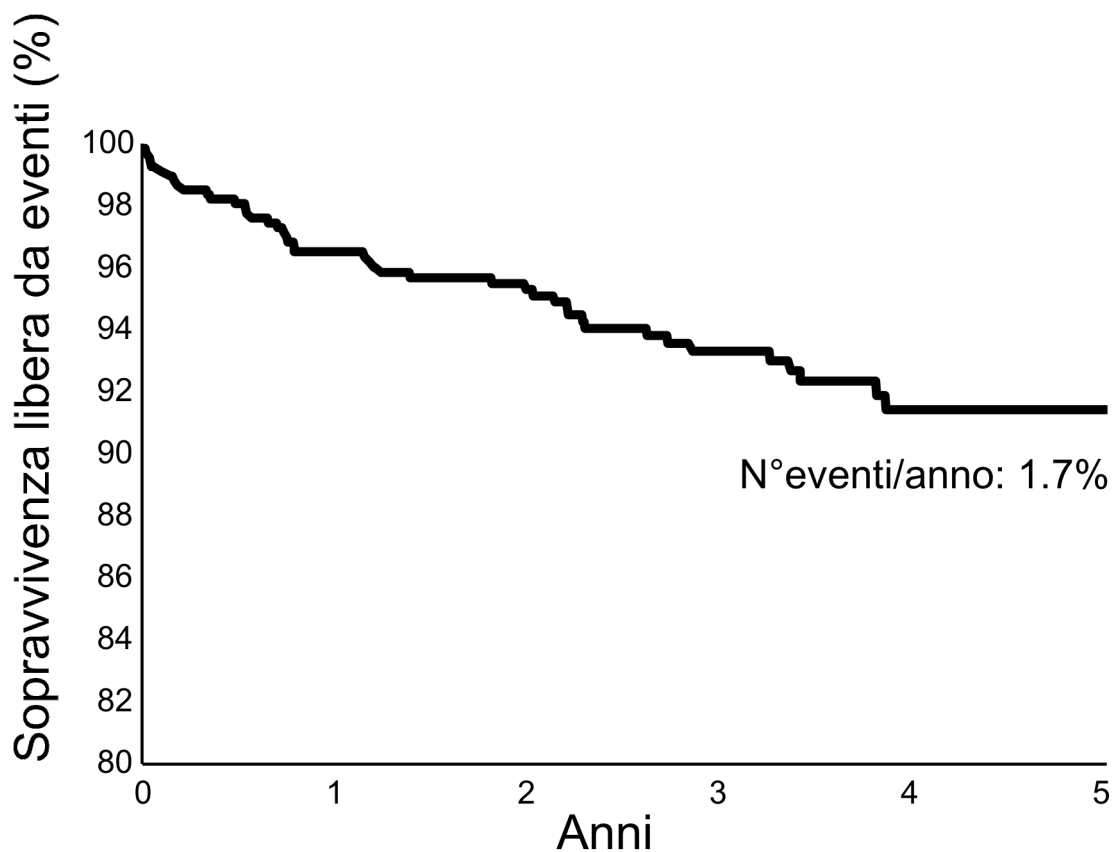


Figura 1. Sopravvivenza libera da eventi (morte cardiaca e infarto miocardico non fatale) in pazienti con nota o sospetta cardiopatia ischemica.

3.1 PREDITTORI DI SOPRAVVIVENZA LIBERA DA EVENTI CARDIACI

Come mostrato nella tabella 2, diverse variabili sono risultate essere predittori significativi della sopravvivenza libera da eventi all'analisi univariata. Usando l'analisi multivariata secondo Cox, poche variabili sono risultate essere predittori indipendenti ai differenti stadi del percorso diagnostico. Queste variabili sono: storia di pregresso infarto miocardico fra le variabili cliniche; creatininemia e rapporto fra colesterolo LDL e HDL fra gli esami di laboratorio; frazione di eiezione del ventricolo sinistro fra le variabili elettrocardiografiche e ecocardiografiche; SRS e SDS fra le variabili scintigrafiche e l'estensione della cardiopatia ischemica fra le variabili angiografiche (Tabella 3). Quando tutti i suddetti predittori sono stati valutati insieme (Tabella 4), soltanto SRS e SDS, creatininemia e rapporto fra colesterolo LDL e HDL sono risultati - in ordine decrescente di significatività - i predittori finali indipendenti di sopravvivenza libera da eventi (χ^2 globale =38.84, $p<.0001$).

Tabella 2. Predittori significativi di sopravvivenza libera da eventi all'analisi univariata.

ECG = elettrocardiogramma, VS = ventricolo sinistro, IVA = interventricolare anteriore, CDx = arteria coronaria destra, HR = hazard ratio.

<i>Variabili</i>	<i>HR</i>	<i>95% IC</i>	χ^2	<i>Valore di p</i>
<i>Valutazione clinica</i>				
Pregresso infarto miocardico	2.99	1.56-5.95	12.10	0.0005
<i>Esami di laboratorio</i>				
Creatininemia	3.34	1.78-5.72	12.11	0.0005
Colesterolo HDL	0.96	0.93-0.99	5.07	0.0244
<i>Elettrocardiogramma</i>				
ECG anormale	3.85	1.18-23.63	5.31	0.0212
Test da stress non effettuato	2.23	1.22-4.14	6.82	0.0090
Carico Massimo di lavoro da sforzo	0.98	0.97-0.99	4.22	0.0399
<i>Ecocardiogramma</i>				
Frazione di eiezione VS	0.95	0.93-0.97	24.04	<.0001
Diametro telediastolico VS	1.07	1.03-1.11	12.85	0.0003
Wall motion score index	3.24	1.87-5.57	16.87	<.0001
<i>Gated SPECT</i>				
Volume telediastolico VS a riposo	1.01	1.00-1.01	18.35	<.0001
Volume telesistolico VS a riposo	1.01	1.01-1.02	20.40	<.0001
Frazione di eiezione VS a riposo	0.95	0.93-0.97	24.28	<.0001
Summed motion score a riposo	1.03	1.01-1.05	8.45	0.0037
Summed thickening score a riposo	1.06	1.03-1.08	16.18	<.0001
Summed rest score	1.16	1.10-1.21	27.11	<.0001
Volume telediastolico VS da sforzo	1.01	1.00-1.01	19.49	<.0001
Volume telesistolico VS da sforzo	1.01	1.00-1.01	22.79	<.0001
Frazione di eiezione VS da sforzo	0.95	0.93-0.97	23.67	<.0001
Summed motion score da sforzo	1.03	1.01-1.05	9.96	0.0016
Summed thickening score da sforzo	1.05	1.03-1.07	16.14	<.0001
Summed stress score	1.21	1.14-1.28	38.25	<.0001
<i>Coronarografia</i>				
Stenosi di IVA	1.83	1.01-3.44	3.90	0.0482
Stenosi di CDx	2.14	1.17-3.98	6.15	0.0131

Tabella 3. Predittori indipendenti di sopravvivenza libera da eventi all'analisi multivariata in ciascuna delle differenti fasi del percorso diagnostico.

ECG = elettrocardiogramma, VS = ventricolo sinistro.

<i>Variabili</i>	<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	χ^2	<i>Valore di p</i>
<i>Valutazione clinica</i>				
Pregresso infarto miocardico	2.99	1.59-5.95	12.09	0.0005
<i>Esami di laboratorio</i>				
Creatininemia	3.24	1.60-5.85	9.57	0.0020
Colesterolo LDL/HDL	1.42	1.01-1.95	3.99	0.0456
<i>ECG ed ecocardiogramma</i>				
Frazione di eiezione VS	0.95	0.93-0.97	24.04	<.0001
<i>Gated SPECT</i>				
Summed rest score	1.21	1.14-1.28	35.68	<.0001
Summed difference score	1.18	1.07-1.29	11.37	0.0007
<i>Coronarografia</i>				
Estensione della malattia coronarica	1.32	1.05-1.67	5.41	0.0200

Tabella 4. Predittori indipendenti finali di sopravvivenza libera da eventi all'analisi multivariate, considerando tutti gli stadi del percorso diagnostico.

<i>Variabili</i>	<i>HR</i>	<i>95% IC</i>	χ^2	<i>Valore di p</i>
Summed rest score	1.16	1.08-1.25	16.43	0.0001
Summed difference score	1.15	1.03-1.27	6.50	0.0108
Creatininemia	2.51	1.18-4.79	5.54	0.0186
Colesterolo LDL/HDL	1.53	1.06-2.16	5.23	0.0222

Nei 492 pazienti nei quali la diagnosi di cardiopatia ischemica è stata accertata, SRS (rischio relativo 1.20; intervallo di confidenza 95% fra 1.12 e 1.28; $\chi^2 = 26.67$, $p < .0001$) e SDS (rischio relativo 1.15; intervallo di confidenza 95% fra 1.04 e 1.28; $\chi^2 = 7.30$; $p = .0069$) sono stati gli unici predittori indipendenti di sopravvivenza (χ^2 globale = 27.72, $p < .0001$).

3.2 VALORE PROGNOSTICO INCREMENTALE DELLA PERFUSIONE MIOCARDICA

Come illustrato nella Figura 2, le informazioni prognostiche migliorano significativamente se aggiungiamo alle variabili cliniche quelle ricavate dagli esami di laboratorio, dall'elettrocardiogramma, dall'ecocardiogramma e dalla gated-SPECT in ordine gerarchico. Una volta valutate queste variabili, la coronarografia non apporta informazioni prognostiche significative. Viceversa, se le informazioni provenienti dalla coronarografia sono disponibili dopo l'ECG e l'ecocardiografia, la gated-SPECT continua a migliorare in modo significativo le informazioni prognostiche (Figura 3).

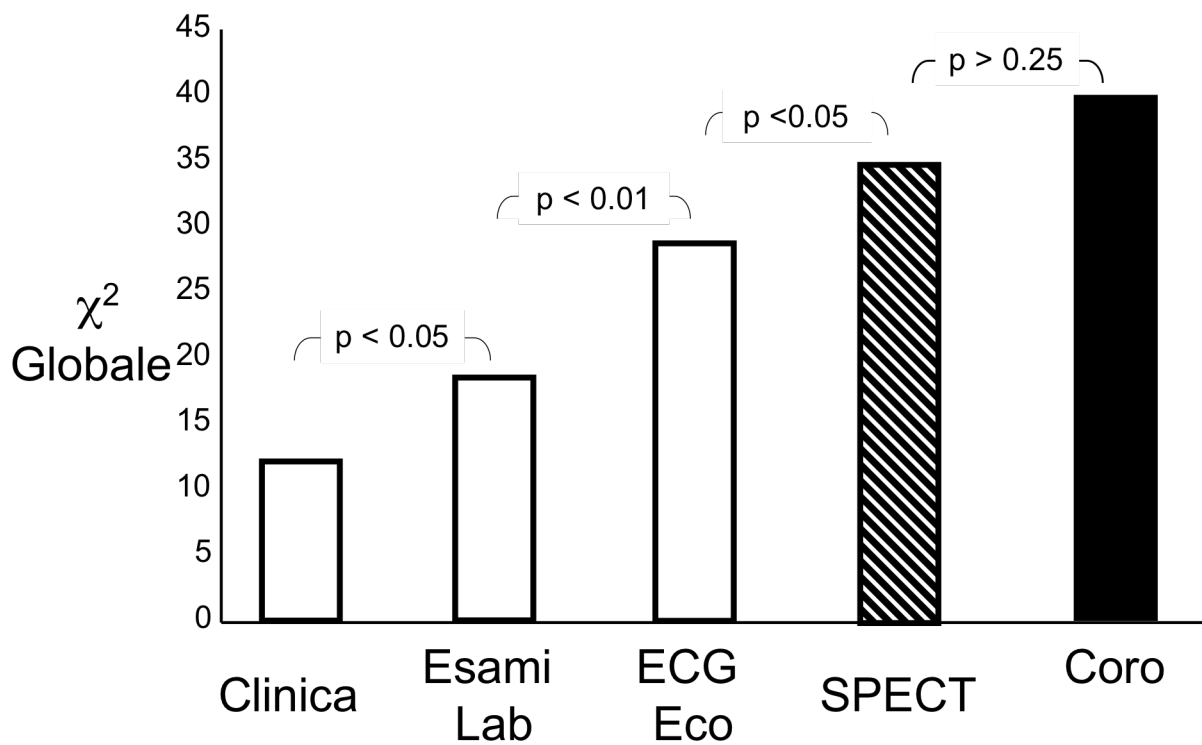


Figura 2. Valore prognostico incrementale durante il percorso diagnostico. Informazioni fornite dalla gated-SPECT a riposo e sotto stress sono disponibili dopo la valutazione clinica, gli esami di laboratorio, l'elettrocardiografia, l'ecocardiografia ma prima della coronarografia.

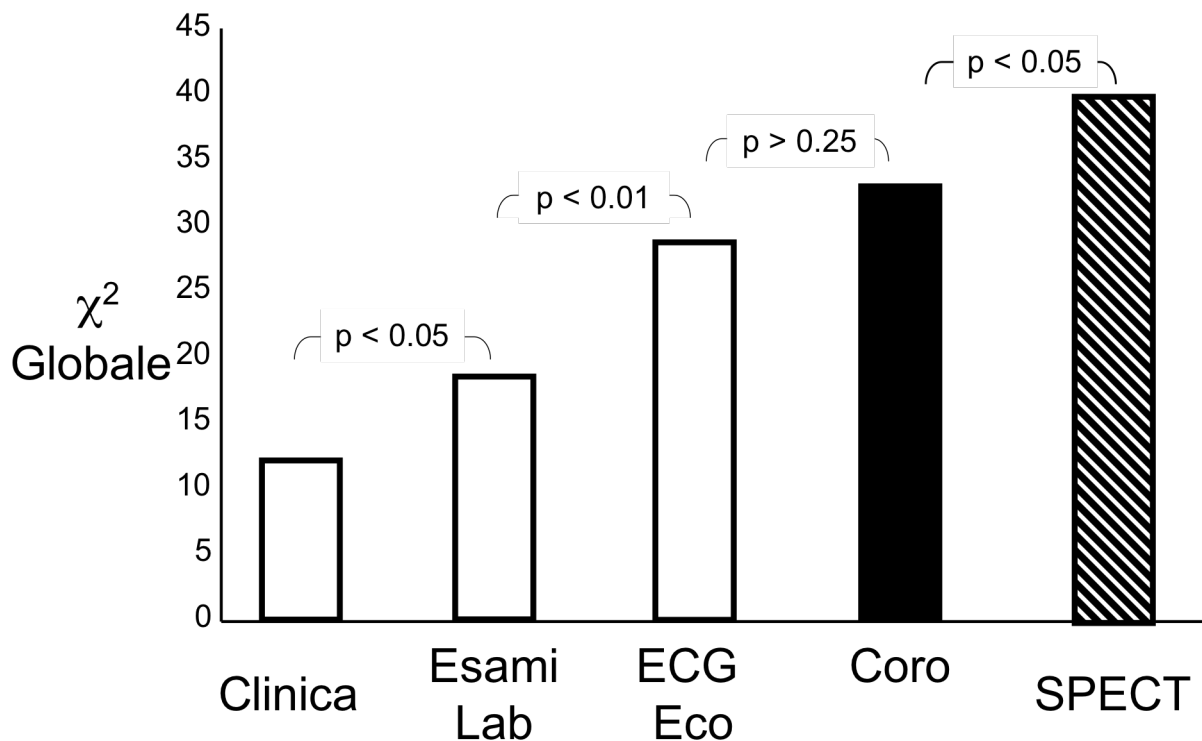


Figura 3. Valore prognostico durante il percorso diagnostico nel caso in cui le informazioni fornite dalla gated-SPECT sono disponibili dopo la coronarografia.

3.3 EFFETTI DEL TRATTAMENTO

Dei 492 pazienti con cardiopatia ischemica accertata, 187 sono stati trattati con terapia medica e 305 sono stati sottoposti a rivascolarizzazione: 180 mediante approccio percutaneo, 150 mediante intervento chirurgico di bypass aorto-coronarico e 15 mediante entrambi gli interventi. I pazienti trattati con terapia medica avevano una cardiopatia ischemica meno estesa di quelli che sono andati incontro a rivascolarizzazione ($p=0.450$). Durante il follow-up 12 eventi cardiaci si sono verificati nei pazienti in trattamento medico e 15 nei pazienti che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione. La sopravvivenza libera da eventi non differisce fra i pazienti in trattamento medico (92.8% a 5 anni) e i pazienti rivascolarizzati (88.4% a 5 anni, $p=.466$). All'analisi di regressione multivariata secondo Cox, il tipo di trattamento ($p=0.485$) non altera le capacità della gated-SPECT, della creatininemia e del rapporto fra colesterolo LDL e HDL di predire la prognosi dei pazienti.

4. DISCUSSIONE

Questo studio mostra che le anomalie di perfusione miocardica da stress e l'estensione della cicatrice tissutale identificate con la gated-SPECT, sono i migliori predittori di eventi cardiaci in una popolazione di pazienti con cardiopatia ischemica accertata o sospetta. La capacità della cardiologia nucleare di predire l'esito dei pazienti con cardiopatia ischemica è stata dimostrata da molti anni [51-57,60]. In relazione a questi cardini e ai molti studi recenti [74-76] in questo studio sono stati comparati i dati della gated-SPECT con quelli ottenuti durante un percorso diagnostico completo, compresi ecocardiografia bidimensionale e vari esami di laboratorio [63, 38, 40, 43, 44, 64-67].

Sebbene diverse variabili siano in grado di predire la sopravvivenza libera da eventi, le anomalie della perfusione rimangono il miglior predittore della prognosi nei pazienti con cardiopatia ischemica accertata o sospetta.

4.1 GATED SPECT E FRAZIONE DI EIEZIONE DEL VENTRICOLO SINISTRO

Sin dagli studi iniziali effettuati usando l'angiocardioscintigrafia [77] in pazienti post infartuati, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è stata riconosciuta come un potente predittore di mortalità nei pazienti con cardiopatia ischemica. L'impatto prognostico è stato largamente confermato in ampi studi multicentrici come il registro CASS [78] e il GISSI trial [61]. L'importanza prognostica della frazione di eiezione del ventricolo sinistro è stata poi estesa a una larga gamma di pazienti, inclusi quelli con scompenso cardiaco, cardiomiopatie e valvulopatie cardiache [79]. In tal modo, il valore della frazione di eiezione del ventricolo sinistro è diventato uno dei maggiori determinanti nel formulare le decisioni terapeutiche, come nel caso di defibrillatori impiantabili o della terapia di risincronizzazione cardiaca [80]. E' stato recentemente osservato che nei pazienti con cardiopatia ischemica l'impatto prognostico della frazione di eiezione del ventricolo sinistro è scarsamente interessato dal metodo con cui questa viene misurata: che sia cioè la ventricolografia sinistra, l'ecocardiografia o la scintigrafia nucleare [81]. In questo studio il potere prognostico della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, misurata con l'ecocardiografia e con la

gated-SPECT, è stato confrontato con quello dell'estensione della cicatrice tissutale, misurata mediante gated-SPECT. Il potere prognostico della frazione di eiezione del ventricolo sinistro è scomparso completamente quando è stata tenuta di conto la perfusione miocardica a riposo. Questi risultati ci permettono di concludere che in pazienti con cardiopatia ischemica cronica la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è solo un surrogato della quantità di miocardio necrotico e vitale, più rigorosamente espressa con SRS. A questa osservazione dovrebbe conseguire un più largo utilizzo delle immagini di perfusione miocardica per meglio stratificare il rischio nei pazienti con cardiopatia ischemica nota o sospettata. La superiorità, in termini prognostici, della perfusione miocardica a riposo sulla funzione sistolica del ventricolo sinistro potrebbe implicare una superiorità delle immagini di perfusione sulla frazione di eiezione del ventricolo sinistro nel guidare le scelte terapeutiche; questa ipotesi dovrebbe però essere indirizzata in studi prospettici specifici.

4.2 GATED-SPECT E ANATOMIA CORONARICA

La grande accuratezza dei difetti di perfusione miocardica indotta dallo stress rispetto ai segni elettrocardiografici di ischemia da sforzo è

largamente riconosciuta, così come il maggior contributo delle immagini nucleari nella stratificazione del rischio; questo è probabilmente il principale motivo per cui la gated-SPECT è utilizzata nei protocolli clinici. E' ben noto anche che le immagini di perfusione miocardica sono migliori rispetto alla coronarografia nella stratificazione del rischio dei pazienti con cardiopatia ischemica. Inoltre, le anomalie di perfusione miocardica da sforzo hanno dimostrato di fornire una informazione prognostica migliore nelle donne rispetto agli uomini [74]. Questo studio conferma ampiamente i vantaggi delle immagini di perfusione sui risultati elettrocardiografici ed ecocardiografici convenzionali. Un test da sforzo positivo per ischemia, il carico di lavoro massimo tollerato e l'incapacità di eseguire un test sotto sforzo, così come la presenza di lesioni coronariche, sono capaci di predire la sopravvivenza cardiaca libera da eventi, ma il loro valore prognostico si annulla totalmente quando le anomalie di perfusione miocardica entrano nel modello predittivo. Pertanto, la severità e l'estensione delle anomalie di perfusione miocardica indotte dallo stress, espresse dall'SDS, forniscono una migliore stratificazione prognostica rispetto alla severità della aterosclerosi coronarica. Questa osservazione dovrebbe indurre a un

largo utilizzo dell'imaging di perfusione miocardica nella stratificazione del rischio nei pazienti con cardiopatia ischemica accertata o sospettata.

4.3 GATED-SPECT ED ESAMI DI LABORATORIO

Nei precedenti studi sull'imaging di perfusione miocardica il valore prognostico dei vari esami di laboratorio ha ricevuto poca attenzione. In questo studio abbiamo valutato alcuni esami di laboratorio che hanno dimostrato di fornire informazioni prognostiche nella cardiopatia ischemica. L'insufficienza renale cronica costituisce un importante fattore di rischio aterosclerotico. Nel quadro della malattia renale cronica le anomalie della perfusione miocardica sono comuni [63]. Tuttavia, la maggioranza degli studi di imaging effettuati fino ad oggi hanno preso in esame popolazioni con insufficienza renale terminale. Il fatto che forme di disfunzione renale moderata si associno ad immagini di perfusione miocardica positive per ischemia, non era stato ancora indagato. Questo studio mostra l'impatto prognostico persino dei moderati incrementi di creatininemia nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica.

La sindrome da bassa triiodotironina (low T3 syndrome) è stata messa in relazione con una peggior prognosi in diversi gruppi di pazienti

cardiopatici [38]. Inoltre, è stato dimostrato che una funzione tiroidea moderatamente alterata è associata ad un incremento del rischio di morte nei pazienti con coronaropatie [40]. Recentemente, livelli di tireotropina entro l'intervallo di riferimento, si sono dimostrati positivamente e linearmente associati alla mortalità da cardiopatia ischemica [39]. Nel nostro studio la funzione tiroidea non è stata in grado di predire la sopravvivenza libera da eventi, probabilmente a causa di un campione relativamente piccolo se confrontato con gli studi suddetti e al fatto che molti pazienti non presentavano un'insufficienza cardiaca, come dimostrato indirettamente da una frazione di eiezione media del 50%.

In precedenti studi il livello di colesterolo HDL è risultato un predittore inverso di successivi eventi cardiovascolari [43,44], anche nei pazienti in terapia ipolipemizzante con statine. La relazione rimane significativa persino in pazienti nei quali i livelli di colesterolo LDL sono inferiori a 70 mg/dl, quindi, nei pazienti con un livello di colesterolo-LDL molto basso il rischio di eventi cardiovascolari è minore fra i pazienti con alti valori di colesterolo-HDL [44]. Questo studio ha mostrato un valore prognostico incrementale negativo per quanto riguarda una riduzione del rapporto fra colesterolo LDL e HDL.

Infine, l'infiammazione è un comune segno di aterosclerosi, e sembra anche avere un possibile ruolo patogenetico nell'insorgenza di instabilità coronarica. In questo studio non abbiamo trovato alcun effetto prognostico della proteina C-reattiva, probabilmente a causa della selezione dei pazienti in fase cronica della cardiopatia ischemica.

5. LIMITAZIONI DELLO STUDIO

Una prima limitazione di questo studio riguarda la selezione dei pazienti, in quanto i pazienti arruolati non rispecchiano la popolazione generale dei pazienti con cardiopatia ischemica accertata o sospetta, ma piuttosto una popolazione selezionata di pazienti sottoposti a gated-SPECT e a coronarografia per motivi clinici. La stessa considerazione si rivolge a quei pazienti con insufficienza cardiaca o severa disfunzione ventricolare sinistra che non sono stati considerati in grado di essere sottoposti a test da stress.

Un chiarimento obbligatorio riguarda inoltre la differenza fra impatto prognostico e diagnostico. In particolare, le nostre considerazioni sulle immagini di perfusione miocardica si limitano alla stratificazione prognostica, essendo consapevoli che molte variabili che non entrano nel modello predittivo (come la coronarografia) forniscono importanti informazioni cliniche in termini di diagnosi e di scelte terapeutiche.

Nella pratica clinica l'ecocardiografia da stress è largamente utilizzata per la stratificazione del rischio nei pazienti con cardiopatia ischemica in quanto presenta il vantaggio di essere largamente disponibile, facilmente riproducibile e di non esporre a radiazioni ionizzanti. In questo studio

l'ecocardiografia sotto stress non è stata effettuata poiché i pazienti sono stati selezionati in base al fatto di essere stati sottoposti alla gated-SPECT, e sarebbe stato ridondante eseguire un ulteriore test da stress. Infine, il valore dei peptidi cardiaci non era disponibile per l'intera popolazione di pazienti, e non è stato considerato fra i predittori valutati.

6. CONCLUSIONI

In una popolazione di pazienti con cardiopatia ischemica, la scintigrafia miocardica perfusionale è risultata il miglior predittore di sopravvivenza cardiaca libera da eventi, considerando tutte le principali variabili derivate dal percorso diagnostico. In particolare, l'estensione della cicatrice tissutale predice la sopravvivenza libera da eventi meglio della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, e i difetti di perfusione miocardica indotte dallo stress predicono la sopravvivenza libera da eventi meglio della coronarografia. Le variabili di laboratorio come la creatininemia, il rapporto fra colesterolo LDL e HDL sono risultati predittori indipendenti di sopravvivenza libera da eventi, ma hanno mostrato un minor potere rispetto alle anomalie di perfusione miocardica.

BIBLIOGRAFIA

1. National Center for Health Statistics. Report of final mortality statistics, 1995. Hyattsville, MD. Public Health Service; 1997 Monthly vital statistics report. Vol 45, no. 11.
2. The American Heart Association. Biostatistical Fact Sheets. 1997; Dallas, TX: American Heart Association, 1-29.
3. Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease: a multicenter randomized trial. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. JAMA 1997; 277: 715-21.
4. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 1999; 33(7): 2092-197.
5. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Circulation 1992; 86: 121-130.
6. Vernauskas E and The European Coronary Surgery Study Group. Twelve-years follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. N Engl J Med 1988; 319: 332-337.

7. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patient with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1665-1671.
8. EL Alderman, MG Bourassa, LS Cohen, KB Davis, GG Kaiser, T Killip, MB Mock, M Pettinger, and TL Robertson. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82: 1629-1646.
9. Tali Sharir, Guido Germano, Paul B. Kavanagh, Shenhan Lai, Ishac Cohen, Howard C. Lewin, John D. Friedman, Michael J. Zellweger, and Daniel S. Barman. Incremental Prognostic Value of Post-Stress Left Ventricular Ejection Fraction and Volume by Gated Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation* 1999; 100: 1035-1042.
10. RM Califf, Y Tomabechi, KL Lee, H Phillips, DB Pryor, FE Harrell, Jr, PJ Harris, RH Peter, VS Behar, Y Kong, and RA Rosati. Outcome in one-vessel coronary artery disease. *Circulation* 1983; 67: 283-290.
11. Eugene A. Caracciolo, Kathryn B. Davis, George Sopko, George C. Kaiser, Scott D. Corley, Hartzell Schaff, Herman A. Taylor, and Bernard R. Chaitman. Comparison of Surgical and Medical Group Survival in Patients With Left Main Equivalent Coronary Artery Disease : Long-term CASS Experience. *Circulation* 1995; 91: 2335-2344.
12. ACC/AHA GUIDELINE REVISION: Jeffrey L. Anderson, Cynthia D. Adams, Elliott M. Antman, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1 - e157.

13. KE Hammermeister, TA DeRouen, and HT Dodge. Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations. *Circulation* 1979; 59: 421-430.
14. Alexander KP, Shaw L, Shaw LK, et al. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(6): 1657-1664.
15. Alexander KP, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849-853.
16. Hubbard BL, Gibbone RJ, Lapeyre AC, et al. Identification of severe coronary artery disease using simple clinical parameters. *Arch Intern Med* 1992; 152(2): 309-312.
17. Pekka Jousilahti, Erkki Vartiainen, Jaakko Tuomilehto, and Pekka Puska. Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease: A Prospective Follow-Up Study of 14,786 Middle-Aged Men and Women in Finland. *Circulation* 1999; 99: 1165-1172.
18. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million

- adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet* 2002; 360(9349): 1903-13.
19. Devereux RB, Roman MJ. Inter-relationship between hypertension, left ventricular hypertrophy, and coronary artery disease. *J Hypertens* 1993; 11 (suppl): S3-S9.
20. Hebert PR, Moser M, Mayer J, et al. Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decrease risk of coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1993; 153: 578-581.
21. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102(9): 1014-9.
22. Mukamal KJ, Nesto RW, Cohen MC, Muller JE, Maclure M, Sherwood JB, Mittleman MA. Impact of diabetes on long-term survival after acute myocardial infarction: comparability of risk with prior myocardial infarction. *Diabetes Care* 2001; 24(8): 1422-7.
23. Pedro R. Moreno, Alvaro M. Murcia, Igor F. Palacios, Miltiadis N. Leon, Victor H. Bernardi, Valentín Fuster, and John T. Fallon. Coronary Composition and Macrophage Infiltration in Atherectomy Specimens From Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation* 2000; 102: 2180-2184.
24. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26(5): 1553-79.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. The effect of pravastatin

- on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335(14): 1001-9.
26. Heart Protection Study Collaborative Group. The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20,536 high-risk people: a randomised placebo-controlled trial [ISRCTN48489393]. *BMC Med* 2005;3:6.
27. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patient with coronary artery disease: a systematic review. *JAMA* 2003; 290: 86-97.
28. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6): 1239-312.
29. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348(9038): 1329-39.
30. Dormandy JA, Rutherford RB. Management of peripheral arterial disease (PAD). TASC Working Group. TransAtlantic Inter-Society Consensus (TASC). *J Vasc Surg* 2000; 31: S1-S296.
31. Kioka Y, Tanabe A, Kotani Y, Yamada N, Nakahama M, Ueda T, Seitou T, Maruyama M. Review of coronary artery disease in patients with infrarenal abdominal aortic aneurysm. *Circ J* 2002; 66(12): 1110-2.
32. George A. Beller and Barry L. Zaret. Contributions of Nuclear Cardiology to Diagnosis and Prognosis of Patients With Coronary Artery Disease. *Circulation* 2000; 101: 1465-1478.

33. L J Shaw, E L Eisenstein, R Hachamovitch. A primer of biostatistic and economic methods for diagnostic and prognostic modeling in nuclear cardiology: Part I. *J Nucl Cardiol* 1996; 3: 538.
34. SG Pollock, RD Abbott, CA Boucher, GA Beller, and S Kaul. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. Validation of models based on these tests. *Circulation* 1992; 85: 237-248.
35. Rory Hachamovitch, Daniel S. Berman, Hosen Kiat, Ishac Cohen, J. Arthur Cabico, John Friedman, and George A. Diamond. Exercise Myocardial Perfusion SPECT in Patients Without Known Coronary Artery Disease: Incremental Prognostic Value and Use in Risk Stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-914.
36. Ernesto L. Schiffrin, Mark L. Lipman, and Johannes F.E. Mann. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
37. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338(11): 712-8.
38. Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA. Altered thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 91-5.
39. Asvold BO, Bjørro T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 855-60.
40. Iervasi G, Pingitore A, Landi P, Raciti M, Ripoli A, Scarlattini M, L'Abbate A, Donato L. Low-T3 syndrome: a strong prognostic predictor of death in patients with heart disease. *Circulation*. 2003; 107(5): 708-13.

41. A. R. Sharrett, C. M. Ballantyne, S. A. Coady, G. Heiss, P. D. Sorlie, D. Catellier, and W. Patsch. Coronary Heart Disease Prediction From Lipoprotein Cholesterol Levels, Triglycerides, Lipoprotein(a), Apolipoproteins A-I and B, and HDL Density Subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104: 1108-1113.
42. Lavie CJ, Milani RV. Shedding light on high-density lipoprotein cholesterol: the post-ILLUMINATE era. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(1): 56-8.
43. Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, et al. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2001; 104: 1108-13.
44. Barter P, Gotto AM, La Rosa JC, et al. HDL Cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357: 1301-10.
45. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation* 2003; 108(2): 161-5.
46. Pearson TA, Mensah GA, Hong Y, Smith SC Jr; CDC; AHA. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: overview. *Circulation* 2004; 110(25): e543-4.
47. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, Martinelli L, Canosa C, Schiavello R, Maseri A, Possati G. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999; 84(4): 459-61.
48. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary

- artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343(16): 1139-47.
49. Dibra A, Mehilli J, Braun S, Hadamitzky M, Baum H, Dirschinger J, Schühlen H, Schömig A, Kastrati A. Inflammatory response after intervention assessed by serial C-reactive protein measurements correlates with restenosis in patients treated with coronary stenting. *Am Heart J* 2005; 150(2): 344-50.
50. A. Palazzuoli, J. Deckers, A. Calabrò, M. Campagna, R. Nuti, M. Pastorelli, A. Pasqui, F. Bruni, A. Auteri, L. Puccetti. Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for Outcome Assessment in Patients With Non-ST-Elevation Coronary Syndromes and Preserved Systolic Function. *Am J Cardiol* 2006; 98(10): 1322-8.
51. Gibson RS, Watson DD, Craddock GB, Crampton RS, Kaiser DL, Denny MJ, Beller GA. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing pre-discharge exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983; 68: 321-36.
52. Brown KA, Boucher CA, Okada RD, Guiney TE, Newell JB, Strauss HW, Pohost GM. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 994-1001.
53. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, Diamond GA. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 464-71.
54. Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, Beller GA, Kaul S. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate

- patients with suspected coronary artery disease. Validation of models based on these tests. *Circulation* 1992; 85: 237-48.
55. Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, Stanberry CD, Wasserleben V, Cave V. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomographic (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(3): 665-70.
56. Fintel DJ, Links JM, Brinker JA, Frank TL, Parker M, Becker LC. Improved diagnostic performance of exercise thallium-201 single photon emission computed tomography over planar imaging in the diagnosis of coronary artery disease: a receiver operating characteristic analysis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 600-12.
57. Kiat H, Berman DS, Maddahi J. Comparison of planar and tomographic exercise thallium-201 imaging methods for the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 613-6.
58. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 3: 639-47.
59. Chua T, Kiat H, Germano G, et al. Gated technetium-99m sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, postexercise regional ventricular function and myocardial viability. Correlation with echocardiography and rest thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1107-14.
60. Berman DS, Kang X, Van Train KF, et al. Comparative Prognostic Value of Automatic Quantitative Analysis Versus Semiquantitative Visual Analysis of

- Exercise Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 7: 1987-95.
61. Nicolosi GL, Latini R, Marino P, Maggioni AP, Barlera S, Franzosi MG, Geraci E, Santoro L, Tavazzi L, Tognoni G, Vecchio C, Volpi A. The prognostic value of pre-discharge quantitative two-dimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996; 17: 1646-56.
62. Pingitore A, Picano E, Varga A, Gigli G, Cortigiani L, Previtalli M, Minardi G, Colosso MQ, Lowenstein J, Mathias W Jr, Landi P. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease: a prospective, large-scale, multicenter, head-to-head comparison between dipyridamole and dobutamine test. Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) and Echo-Dobutamine International Cooperative (EDIC) Study Groups. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1769-77.
63. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 85-97.
64. Tataru MC, Heinrich J, Junker R, et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2000; 21: 1000-08.
65. Maseri A, Cianflone D. Inflammation in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 4(suppl B): B8-B13.

66. Weber M, Dill T, Arnold R, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2004; 148: 612-20.
67. Staub D, Nusbaumer C, Zellweger MJ, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the detection of myocardial ischemia. *Am Heart J* 2006; 151: 1223-30.
68. Marzilli M, Affinito S, Focardi M. Changing scenario in chronic ischemic heart disease: Therapeutic implications. *Am J Cardiol* 2006; 98: 3J-7J.
69. Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose tolerance in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Diabetes Care* 1998; 21: 518-524.
70. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al., for the National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
71. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary on the third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment on high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
72. National Institute of Health. Evidence-based Guidelines: Clinical Guidelines on the identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in adults: Executive Summary. Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute; 2002.

73. Berman DS, Abidov A, Kang X, et al. Prognostic validation of a 17-segment score derived from a 20-segment score for myocardial perfusion SPECT interpretation. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 414-423.
74. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women. Gender-related differences in prognostic nuclear testing. *JACC* 1996; 28: 34-44.
75. Elhendy A, Schinkel AF, van Domburg RT, et al. Prognostic value of exercise stress technetium-99m-tetrofosmin myocardial perfusion imaging in patients with normal baseline electrocardiograms. *Am J Cardiol* 2006; 95: 585-90.
76. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 227-37.
77. Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, et al. Prognostic indicators from radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1984; 53: 18-22.
78. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68: 939-50.
79. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1116-43.

80. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices). *Circulation* 2008; 117: e350-e408.
81. Gimelli A, Landi P, Marraccini P, et al. Left ventricular ejection fraction measurements: accuracy and prognostic implications in a large population of patients with known or suspected ischemic heart disease. *Intern J Cardiovascular Imaging* 2008, in press.

RINGRAZIAMENTI

Ringrazio il Professor Antonio L'Abbate per avermi dato l'opportunità di frequentare l'Istituto di Fisiologia Clinica e per onorarmi di essere relatore di questa Tesi.

Un particolare ringraziamento al Dott. Daniele Rovai per la disponibilità e la professionalità con le quali mi ha seguita e guidata durante la frequenza presso l'istituto e nella stesura della tesi.

Un Grazie a tutto il personale medico e infermieristico per la cortesia e la gentilezza dimostrata.