

STUDIO OSSERVAZIONALE

# Differenze tra la popolazione maschile e femminile a rischio ed affetta da insufficienza cardiaca nel mondo reale della medicina generale. I dati del registro GIPSI (Gestione Integrata Progetto Scopenso in Italia)

Edoardo Gronda<sup>1</sup>, Alberto Aronica<sup>2</sup>, Marco Visconti<sup>2</sup>, Antonio Di Malta<sup>2</sup>, Daniela Pini<sup>1</sup>, Maurizio Mangiavacchi<sup>1</sup>, Bruno Andreuzzi<sup>1</sup>, Annamaria Municinò<sup>1</sup>, Stefano Genovese<sup>3</sup>, Emanuela Morengi<sup>4</sup>

<sup>1</sup>U.O. di Cardiologia Clinica, Istituto Clinico Humanitas, IRCCS, Rozzano (MI), <sup>2</sup>Consorzio Sanità,

<sup>3</sup>U.O. di Endocrinologia e Diabetologia, Istituto Clinico Humanitas, IRCCS, Rozzano (MI),

<sup>4</sup>Ufficio Biostatistica, Istituto Clinico Humanitas, IRCCS, Rozzano (MI)

**Key words:**  
General practitioners;  
Heart failure; Registries.

**Background.** Controlled clinical trials have defined the characteristics of specialized world populations, different from the real world population. On this basis, the GIPSI registry was created, aiming to collect data from heart failure populations managed by general practitioners, focusing on gender differences.

**Methods.** The registry was based on family history, clinical and laboratory data collection from general practitioners. Patients were considered as being at risk for heart failure if data applied to stage A/B, or presenting overt heart failure if data applied to stage C/D of the American College of Cardiology/American Heart Association classification.

**Results.** From June 2006 to October 2007, 757 consecutive patients (475 male, 62.7%) were enrolled from 260 general practitioner's practices; 227 patients (143 male, 63.0%) had overt heart failure. In the female population at risk, higher systolic and diastolic blood pressure values were observed, whereas males showed more frequently ischemic heart disease, hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia, and were more often prescribed with statins and antiplatelet drugs. There were more heart failure females with diabetes and of advanced age. Moreover, females showed a higher pulse pressure and a significantly lower estimated glomerular filtration rate (by simplified MDRD equation) than males.

**Conclusions.** The data collected in a real world population show that heart failure has significantly different gender characteristics, especially for risk factors, age, blood pressure and renal function. This kind of investigation should be extended to larger patient populations for a better understanding of the disease.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (3): 233-238)

© 2010 AIM Publishing Srl

Il lavoro è stato eseguito presso l'Istituto Clinico Humanitas, con il sostegno di Fondazione Humanitas per la Ricerca.

Ricevuto il 26 marzo 2009; nuova stesura il 29 maggio 2009; accettato il 9 luglio 2009.

Per la corrispondenza:

Dr. Edoardo Gronda

Divisione di Cardiologia  
IRCCS MultiMedica  
Via Milanese, 300  
20099 Sesto S. Giovanni (MI)  
E-mail: edoardo.gronda@multimedica.it

## Introduzione

Negli ultimi 20 anni sono stati registrati importanti progressi nel trattamento dello scompenso cardiaco e molti studi clinici randomizzati hanno stabilito l'efficacia di specifiche classi farmacologiche<sup>1-3</sup>. Tuttavia numerose ricerche epidemiologiche hanno rivelato l'esistenza di significative differenze tra i pazienti con insufficienza cardiaca arruolati nei trial clinici, ed i pazienti presenti nel "mondo reale"<sup>4-6</sup>. Inoltre è apparsa crescente la differenza delle caratteristiche dei pazienti curati dalla medicina del territorio e quelli curati in ospedale, sia presso i reparti specialistici di cardiologia che di medicina interna. In aggiunta compare con maggiore evidenza la presenza di differenze fra i due sessi nella popolazione del mondo reale con riferimento ai fattori di rischio, al profilo clinico e all'utilizzo di risorse nell'ambito della malat-

tia cardiovascolare in generale e dell'insufficienza cardiaca in particolare<sup>4-7</sup>.

Lo scopo del registro prospettico GIPSI (Gestione Integrata Progetto Scopenso in Italia) è stato quello di raccogliere in modo consecutivo, nella popolazione di pazienti assistita presso un ampio gruppo di medici di medicina generale, alcune variabili cliniche e strumentali tra i soggetti a rischio ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca e di confrontare tali variabili tra i due sessi.

## Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto presso gli ambulatori di 260 medici di medicina generale sparsi sul territorio nazionale, iscritti al Consorzio Sanità italiano (www.Co.S.it), nell'arco di un mese lavorativo (a scelta, nel periodo da giugno 2006

a ottobre 2007). I professionisti che hanno aderito a questo progetto hanno arruolato nello studio (previo consenso informato) pazienti che erano visitati occasionalmente.

Erano considerati a rischio di sviluppare insufficienza cardiaca i pazienti con la presenza di una o più delle seguenti variabili anamnestiche definite dagli autori sulla linea generale ricavate dalle linee guida American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (stadio A/B della classificazione dell'insufficienza cardiaca cronica)<sup>8</sup>:

- familiarità positiva per cardiomiopatia dilatativa e/o per morte improvvisa
- storia di:
  - abuso di alcool,
  - chemioterapia antitumorale,
  - radioterapia applicata al torace,
  - cardiopatia ischemica,
  - cardiopatia valvolare,
  - diabete mellito,
  - ipertensione arteriosa con necessità di trattamento,
  - vasculopatia arteriosa sistemica,
- e/o una o più delle seguenti variabili clinico-strumentali:
  - presenza all'ascoltazione di soffio cardiaco,
  - valori di pressione arteriosa sistolica e/o diastolica >140/90 mmHg,
  - creatininemia  $\geq 1.5$  mg/dl,
  - Rx torace con silhouette cardiaca alterata,
  - presenza di ECG patologico.

Venivano considerati affetti da insufficienza cardiaca preesistente i pazienti sintomatici che presentavano una o più delle seguenti variabili (stadio C/D della classificazione ACC/AHA)<sup>8</sup>:

- precedente ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco della durata di almeno 24h, con necessità di terapia;
- documentazione di frazione di eiezione ventricolare sinistra <45%;
- riscontro all'Rx torace di stasi con congestione venosa nel piccolo circolo;
- Rx torace con rapporto cardiotoracico  $\geq 0.50$ ;
- congestione venosa sistemica con epatomegalia e reflusso addomino-giugulare.

I dati di ogni paziente sono stati registrati su un unico supporto elettronico in uso come network *on-line* presso i medici che hanno aderito al progetto.

Nel corso della visita medica all'arruolamento di ogni paziente sono state rilevate le variabili cliniche, biochimiche

e strumentali che hanno portato alla classificazione del soggetto nel gruppo "a rischio" o nel gruppo con insufficienza cardiaca. Le variabili biochimiche e strumentali sono state considerate idonee se raccolte nei 3 mesi precedenti alla visita o a seguito della visita.

### Analisi statistica

I dati sono stati descritti come numero e percentuale o come media  $\pm$  DS, ove appropriato. Le differenze tra i gruppi sono state verificate utilizzando il test del  $\chi^2$  per le variabili dicotomiche ed il test *t* di Student per le variabili continue.

## Risultati

La popolazione arruolata include complessivamente 757 pazienti di età media paria a  $74.8 \pm 12.5$  anni. Di questi, 530 sono stati classificati come a rischio di sviluppare insufficienza cardiaca [332 maschi (gruppo 1) e 198 femmine (gruppo 2)]; i restanti 227 erano invece affetti da insufficienza cardiaca [143 maschi (gruppo 3) e 84 femmine (gruppo 4)].

### Caratteristiche demografiche e parametri analizzati

Alcune caratteristiche demografiche della popolazione arruolata nel registro GIPSI sono riportate nella Tabella 1. La popolazione maschile è risultata prevalente sia fra i soggetti a rischio che nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca. La popolazione femminile del gruppo 4 è risultata invece la più anziana, mentre quella del gruppo 2 la più giovane.

La pressione arteriosa diastolica è risultata più bassa nei soggetti con insufficienza cardiaca (maschi e femmine). I soggetti di sesso maschile presentavano una pressione sistolica significativamente più bassa rispetto alle donne, soprattutto se si confrontano i gruppi 3 e 4. Ne consegue che la differenza tra pressione sistolica e diastolica (pressione differenziale) è risultata maggiore in assoluto per le donne del gruppo 4.

### Fattori di rischio e copatologie

Tra i fattori di rischio, l'abitudine tabagica è risultata significativamente più presente nel sesso femminile, non solo tra i soggetti a rischio, ma anche tra quelli affetti da insufficienza cardiaca (Tabella 2).

Tabella 1. Caratteristiche demografiche della popolazione generale.

|   | Totale<br>(n=757)  | Gruppo 1<br>(n=332)               | Gruppo 2<br>(n=198)               | Gruppo 3<br>(n=143)               | Gruppo 4<br>(n=84)                |
|---|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Sesso maschile                                | 475 (62.75%)       | 332 (100%)                        | 0 (0%)                            | 143 (100%)                        | 0 (0%)                            |
| Età (anni)                                    | 74.83 $\pm$ 12.53  | 74.26 $\pm$ 12.80                 | 72.99 $\pm$ 12.66 <sup>f</sup>    | 75.33 $\pm$ 11.95 <sup>h</sup>    | 80.58 $\pm$ 10.43 <sup>f,h</sup>  |
| Pressione diastolica (mmHg)                   | 84.71 $\pm$ 10.29  | 85.90 $\pm$ 9.05 <sup>b,d</sup>   | 89.20 $\pm$ 8.82 <sup>b,f</sup>   | 79.08 $\pm$ 10.89 <sup>d</sup>    | 78.96 $\pm$ 10.38 <sup>f</sup>    |
| Pressione sistolica (mmHg)                    | 147.95 $\pm$ 13.81 | 148.98 $\pm$ 12.35 <sup>b,d</sup> | 152.80 $\pm$ 11.89 <sup>b,e</sup> | 138.41 $\pm$ 14.31 <sup>d,h</sup> | 148.65 $\pm$ 14.97 <sup>e,h</sup> |
| Pressione differenziale (mmHg)                | 63.24 $\pm$ 11.76  | 63.07 $\pm$ 10.37 <sup>d</sup>    | 63.60 $\pm$ 9.79 <sup>f</sup>     | 59.33 $\pm$ 13.19 <sup>d,h</sup>  | 69.69 $\pm$ 15.38 <sup>f,h</sup>  |
| Frequenza cardiaca (b/min)                    | 65.29 $\pm$ 10.20  | 66.59 $\pm$ 10.32 <sup>d</sup>    | 66.36 $\pm$ 9.80                  | 61.48 $\pm$ 9.88 <sup>d,g</sup>   | 64.14 $\pm$ 9.62 <sup>g</sup>     |
| Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> ) | 25.94 $\pm$ 3.84   | 25.73 $\pm$ 4.17                  | 26.23 $\pm$ 4.24                  | 25.79 $\pm$ 2.95                  | 26.34 $\pm$ 2.59                  |

<sup>a</sup>p <0.05 e <sup>b</sup>p <0.001 fra maschi e femmine a rischio per insufficienza cardiaca; <sup>c</sup>p <0.05 e <sup>d</sup>p <0.001 fra maschi a rischio per scompenso e maschi con insufficienza cardiaca; <sup>e</sup>p <0.05 e <sup>f</sup>p <0.001 fra femmine a rischio per scompenso e femmine con insufficienza cardiaca; <sup>g</sup>p <0.05 e <sup>h</sup>p <0.001 fra maschi e femmine con insufficienza cardiaca.

Nei pazienti a rischio di sviluppare insufficienza cardiaca, l'incidenza di diabete mellito era paragonabile tra i due sessi. Le donne del gruppo 4 presentavano invece la maggiore incidenza assoluta di diabete tra i quattro gruppi. Per contro l'ipercolesterolemia, nel confronto tra i gruppi, era significativamente più presente negli uomini del gruppo 1 rispetto alle donne del gruppo 2.

### Parametri biochimici

I valori di azotemia sono risultati significativamente più elevati nei soggetti affetti da insufficienza cardiaca, mentre i valori medi di emoglobina sono risultati sostanzialmente sovrapponibili nei quattro gruppi (Tabella 3).

Gli uomini del gruppo 3 presentavano un valore medio di creatinina plasmatica significativamente più elevato rispetto ai soggetti a rischio. Il calcolo della stima della velocità di filtrazione glomerulare (calcolata con la formula MDRD semplificata) fornisce un quadro diverso della fun-

zione renale tra i diversi gruppi, in quanto gli uomini del gruppo 1 presentavano la funzione renale meglio conservata e le donne del gruppo 4 la funzione peggiore.

I valori di colesterolemia totale erano significativamente più elevati tra gli uomini del gruppo 1 rispetto agli uomini del gruppo 3, e nelle donne del gruppo 4 rispetto alle donne del gruppo 2.

### Terapia farmacologica

L'incidenza percentuale del trattamento con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina sia nei pazienti a rischio (ACE-inibitori 15.66 vs 18.18%, sartani 31.33 vs 31.82%) che nei soggetti con insufficienza cardiaca (ACE-inibitori 48.25 vs 48.81%, sartani 10.49 vs 13.10%) era, seppure di poco, significativamente maggiore nel sesso femminile (Tabella 4).

L'uso della digitale è risultato significativamente più elevato nei due gruppi affetti da insufficienza cardiaca, così come l'uso dei farmaci natriuretici e dei betabloccanti.

Tabella 2. Fattori di rischio e copatologie.

|   | Totale<br>(n=757) | Gruppo 1<br>(n=332)         | Gruppo 2<br>(n=198)         | Gruppo 3<br>(n=143)        | Gruppo 4<br>(n=84)       |
|---|-------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------|
| N. fumatori (in anamnesi o attuali)   | 299 (39.50%)      | 130 (39.16%) <sup>b,c</sup> | 109 (55.05%) <sup>b,e</sup> | 35 (24.48%) <sup>c</sup>   | 25 (29.76%) <sup>e</sup> |
| Diabete mellito di tipo 2   | 298 (39.37%)      | 138 (41.57%) <sup>c</sup>   | 79 (39.90%)                 | 44 (30.77%) <sup>c,f</sup> | 37 (44.05%) <sup>g</sup> |
| Dislipidemia mista (colesterolo totale >200mg/dl e trigliceridemia >80 mg/dl) | 98 (12.95%)       | 41 (12.39%)                 | 28 (14.14%)                 | 21 (14.69%)                | 8 (9.52%)                |
| Insufficienza renale (creatininemia ≥1.5 mg/dl)                               | 141 (18.63%)      | 63 (18.98%)                 | 25 (12.63%)                 | 35 (24.48%)                | 18 (21.43%)              |
| Colesterolemia >200 mg/dl   | 166 (21.93%)      | 87 (26.20%) <sup>a</sup>    | 30 (15.15%) <sup>a</sup>    | 30 (20.98%)                | 19 (22.62%)              |
| Trigliceridemia >80 mg/dl   | 112 (14.80%)      | 58 (17.47%) <sup>a</sup>    | 22 (11.11%) <sup>a</sup>    | 19 (13.29%)                | 13 (15.48%)              |
| Iperensione arteriosa (≥140/90 mmHg)  | 496 (65.52%)      | 232 (69.88%)                | 134 (67.68%)                | 81 (56.64%)                | 49 (58.33%)              |
| Malattia valvolare  | 91 (12.02%)       | 36 (10.84%)                 | 26 (13.13%)                 | 18 (12.59%)                | 11 (13.10%)              |
| Cardiopatia ischemica   | 327 (43.20%)      | 180 (54.22%) <sup>b</sup>   | 44 (22.22%) <sup>b,e</sup>  | 66 (46.15%)                | 37 (44.05%) <sup>e</sup> |
| Altre patologie   | 315 (41.61%)      | 151 (45.48%) <sup>b</sup>   | 53 (26.77%) <sup>b,e</sup>  | 70 (48.95%)                | 41 (48.81%) <sup>e</sup> |

<sup>a</sup>p <0.05 e <sup>b</sup>p <0.001 fra maschi e femmine a rischio per insufficienza cardiaca; <sup>c</sup>p <0.05 e <sup>d</sup>p <0.001 fra maschi a rischio per scompenso e maschi con insufficienza cardiaca; <sup>e</sup>p <0.001 fra femmine a rischio per scompenso e femmine con insufficienza cardiaca; <sup>f</sup>p <0.05 e <sup>g</sup>p <0.001 fra maschi e femmine con insufficienza cardiaca.

Tabella 3. Parametri ematochimici.

|  | Totale<br>(n=757) | Gruppo 1<br>(n=332)          | Gruppo 2<br>(n=198)          | Gruppo 3<br>(n=143)          | Gruppo 4<br>(n=84)           |
|--|-------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Emoglobina (g/dl)                          | 13.14 ± 1.27      | 13.05 ± 1.43                 | 13.18 ± 1.21                 | 13.21 ± 1.12                 | 13.36 ± 0.96                 |
| Urea (mg/dl)                               | 50.35 ± 21.09     | 48.15 ± 24.37 <sup>d</sup>   | 47.18 ± 14.50                | 55.69 ± 21.98 <sup>d</sup>   | 57.42 ± 14.63                |
| Creatinina (mg/dl)                         | 1.34 ± 0.69       | 1.30 ± 0.85 <sup>c</sup>     | 1.29 ± 0.42                  | 1.47 ± 0.69 <sup>c</sup>     | 1.38 ± 0.41                  |
| eGFR (sMDRD) (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) | 60.61 ± 23.97     | 76.96 ± 24.48 <sup>b,d</sup> | 47.97 ± 14.76 <sup>b,e</sup> | 59.44 ± 21.96 <sup>d,h</sup> | 43.53 ± 14.53 <sup>e,h</sup> |
| Colesterolo totale (mg/dl)                 | 218.7 ± 32.1      | 220.2 ± 35.0 <sup>c</sup>    | 217.1 ± 29.5 <sup>e</sup>    | 211.5 ± 24.8 <sup>c,h</sup>  | 228.7 ± 34.3 <sup>e,h</sup>  |
| Colesterolo HDL (mg/dl)                    | 51.92 ± 11.08     | 49.10 ± 10.18 <sup>b,c</sup> | 54.18 ± 11.06 <sup>b,e</sup> | 51.58 ± 10.90 <sup>c,h</sup> | 58.31 ± 11.25 <sup>e,h</sup> |
| Colesterolo LDL (mg/dl)                    | 133.5 ± 34.5      | 135.9 ± 38.3 <sup>c</sup>    | 131.8 ± 31.7                 | 126.8 ± 27.1 <sup>c,g</sup>  | 139.8 ± 34.2 <sup>g</sup>    |
| Trigliceridi (mg/dl)                       | 163.8 ± 61.2      | 171.1 ± 60.0 <sup>b</sup>    | 154.8 ± 47.9 <sup>b</sup>    | 165.7 ± 75.3                 | 152.8 ± 64.0                 |
| Glicemia diabetici (mg/dl)                 | 167.3 ± 39.2      | 157.6 ± 29.2 <sup>a,d</sup>  | 167.9 ± 42.4 <sup>a</sup>    | 190.4 ± 46.8 <sup>d</sup>    | 174.4 ± 43.3                 |
| Glicemia non diabetici (mg/dl)             | 100.9 ± 22.8      | 102.2 ± 26.6                 | 98.8 ± 19.2                  | 104.7 ± 21.6 <sup>h</sup>    | 92.8 ± 12.2 <sup>h</sup>     |
| Emoglobina glicata (%)                     | 7.04 ± 1.19       | 6.94 ± 0.93                  | 7.19 ± 1.35                  | 6.87 ± 1.25                  | 7.35 ± 1.63                  |
| Uricemia (mg/dl)                           | 7.38 ± 1.69       | 7.93 ± 1.34 <sup>b</sup>     | 6.46 ± 1.56 <sup>b</sup>     | 7.91 ± 1.87 <sup>h</sup>     | 6.44 ± 1.54 <sup>h</sup>     |
| Sodio (mEq/l)                              | 139.2 ± 6.8       | 138.4 ± 8.1 <sup>d</sup>     | 138.3 ± 5.4 <sup>f</sup>     | 141.1 ± 5.3 <sup>d</sup>     | 141.6 ± 4.6 <sup>f</sup>     |
| Potassio (mEq/l)                           | 4.75 ± 0.37       | 4.84 ± 0.35 <sup>b,d</sup>   | 4.64 ± 0.34 <sup>b,e</sup>   | 4.69 ± 0.36 <sup>d</sup>     | 4.77 ± 0.42 <sup>e</sup>     |

eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; sMDRD = formula MDRD semplificata.

<sup>a</sup>p <0.05 e <sup>b</sup>p <0.001 fra maschi e femmine a rischio per insufficienza cardiaca; <sup>c</sup>p <0.05 e <sup>d</sup>p <0.001 fra maschi a rischio per scompenso e maschi con insufficienza cardiaca; <sup>e</sup>p <0.05 e <sup>f</sup>p <0.001 fra femmine a rischio per scompenso e femmine con insufficienza cardiaca; <sup>g</sup>p <0.05 e <sup>h</sup>p <0.001 fra maschi e femmine con insufficienza cardiaca.

Tabella 4. Terapia farmacologica.

|                   | Totale<br>(n=757) | Gruppo 1<br>(n=332)         | Gruppo 2<br>(n=198)        | Gruppo 3<br>(n=143)        | Gruppo 4<br>(n=84)        |
|-------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| ACE-inibitori     | 198 (26.16%)      | 52 (15.66%) <sup>d</sup>    | 36 (18.18%) <sup>f</sup>   | 69 (48.25%) <sup>d</sup>   | 41 (48.81%) <sup>f</sup>  |
| Digossina         | 122 (16.12%)      | 33 (9.94%) <sup>d</sup>     | 18 (9.09%) <sup>f</sup>    | 44 (30.77%) <sup>d</sup>   | 27 (34.14%) <sup>f</sup>  |
| Sartani           | 193 (25.50%)      | 104 (31.33%) <sup>d</sup>   | 63 (31.82%) <sup>f</sup>   | 15 (10.49%) <sup>d</sup>   | 11 (13.10%) <sup>f</sup>  |
| Natriuretici      | 228 (30.12%)      | 73 (21.99%) <sup>d</sup>    | 50 (25.25%) <sup>f</sup>   | 66 (46.15%) <sup>d</sup>   | 39 (46.43%) <sup>f</sup>  |
| Betabloccanti     | 77 (10.17%)       | 11 (3.31%) <sup>d</sup>     | 9 (4.55%) <sup>f</sup>     | 35 (24.48%) <sup>d</sup>   | 22 (26.19%) <sup>f</sup>  |
| Nitroderivati     | 130 (17.17%)      | 30 (9.04%) <sup>d</sup>     | 16 (8.08%) <sup>f</sup>    | 48 (33.57%) <sup>d</sup>   | 36 (42.86%) <sup>f</sup>  |
| Anticoagulanti    | 35 (4.62%)        | 20 (6.02%)                  | 5 (2.53%)                  | 7 (4.90%)                  | 3 (3.57%)                 |
| Antiaggreganti    | 427 (56.41%)      | 164 (49.40%) <sup>b,d</sup> | 45 (22.73%) <sup>b,f</sup> | 136 (95.10%) <sup>d</sup>  | 82 (97.62%) <sup>f</sup>  |
| Statine           | 82 (10.83%)       | 41 (12.35%) <sup>a</sup>    | 11 (5.56%) <sup>a,e</sup>  | 15 (10.49%)                | 15 (17.86%) <sup>e</sup>  |
| Calcioantagonisti | 82 (10.83%)       | 26 (7.83%)                  | 25 (12.63%)                | 17 (11.89%)                | 14 (16.67%)               |
| Antidiabetici     | 242 (31.97%)      | 122 (36.75%) <sup>c</sup>   | 73 (36.87%) <sup>f</sup>   | 38 (26.57%) <sup>c,g</sup> | 9 (10.71%) <sup>f,g</sup> |
| Insulina          | 54 (7.13%)        | 21 (6.33%)                  | 16 (8.08%)                 | 11 (7.69%)                 | 6 (7.14%)                 |

<sup>a</sup>p <0.05 e <sup>b</sup>p <0.001 fra maschi e femmine a rischio per insufficienza cardiaca; <sup>c</sup>p <0.05 e <sup>d</sup>p <0.001 fra maschi a rischio per scompenso e maschi con insufficienza cardiaca; <sup>e</sup>p <0.05 e <sup>f</sup>p <0.001 fra femmine a rischio per scompenso e femmine con insufficienza cardiaca; <sup>g</sup>p <0.05 e <sup>h</sup>p <0.001 fra maschi e femmine con insufficienza cardiaca.

I nitroderivati sono risultati maggiormente prescritti nei pazienti con insufficienza cardiaca ed in particolare nel gruppo femminile.

Gli antiaggreganti sono risultati maggiormente prescritti nelle donne del gruppo 4 e significativamente meno prescritti nei maschi del gruppo 1. Percentualmente bassa, ma non significativamente differente la percentuale di prescrizione di anticoagulanti orali. Le statine sono risultate anch'esse tra i farmaci meno prescritti, pur incrementando la percentuale di impiego nella popolazione femminile del gruppo 4.

## Discussione

Lo studio rappresenta il primo tentativo, a nostra conoscenza, di raccogliere in modo sistematico dati riguardanti soggetti a rischio o affetti da insufficienza cardiaca, osservati occasionalmente nel corso dell'attività clinica routinaria di medici di medicina generale.

Questo aspetto innovativo costituisce allo stesso tempo il lato debole dello studio per l'incompletezza della raccolta dati, in particolare della registrazione sistematica dei criteri di arruolamento, conseguente alla mancata presenza delle variabili selezionate nel database clinico in uso.

Gli elementi di maggiore interesse emersi da questa ricerca ancora preliminare sono la sottostima dell'insufficienza renale nella popolazione analizzata ed il sottoutilizzo della terapia farmacologica raccomandata, particolarmente nel sesso femminile.

Nel dettaglio l'età media della popolazione studiata è risultata elevata ed in linea con quanto riportato in altre popolazioni studiate nel mondo reale e con altre popolazioni affette da insufficienza cardiaca o da patologie croniche quali il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa e la cardiopatia ischemica<sup>5,9-12</sup>. La proporzione di arruolamento tra i due sessi è a favore dei maschi, approssimativamente di 3 a 2 nei soggetti a rischio, e di 2 a 1 nei soggetti con insufficienza cardiaca. Ciò presumibilmente è in rapporto alla più precoce presentazione delle patologie cardiovascolari ed alla tendenza a trattarle maggiormente nell'uomo, nonché alla sottostima diagnostica delle stesse nella

donna<sup>13,14</sup>. Ciò sembra rispecchiare anche l'andamento delle patologie cardiovascolari nella popolazione generale in fase di malattia non acuta<sup>5,7,14</sup>.

Per quanto attiene alla popolazione femminile del gruppo 4, essa presenta un'età media significativamente più elevata degli altri tre gruppi. Si tratta di un gruppo con età media più avanzata (80.6 anni) di quanto comunemente riportato in letteratura<sup>5,11,12</sup>. In questo contesto appare consistente la percentuale di pazienti diabetici, in relazione alla presenza del diabete fra i fattori di rischio considerati per insufficienza cardiaca. Peraltro i parametri di glicemia, colesterolemia e trigliceridemia esprimono un quadro metabolico alterato sotto il profilo lipidico e glucidico in linea con l'incidenza di dismetabolismo presente nella popolazione anziana<sup>7,9</sup>.

I valori di azotemia sono risultati significativamente più elevati nei soggetti dei due sessi affetti da insufficienza cardiaca. Questo dato si può mettere in relazione almeno a due fattori: la maggiore età per le donne del gruppo 4 ed il maggiore uso di farmaci natriuretici per entrambi i gruppi con insufficienza cardiaca.

Come detto gli uomini affetti da insufficienza cardiaca presentano un valore medio di creatinina plasmatica significativamente più elevato rispetto ai soggetti a rischio, mentre ciò non avviene per le donne. Tuttavia il dato della velocità di filtrazione glomerulare stimata (calcolata con formula MDRD semplificata) fornisce un quadro diverso: gli uomini a rischio presentano la funzione renale meglio conservata e le donne con insufficienza cardiaca quella peggiore, inoltre i maschi con insufficienza cardiaca presentano un valore di filtrato significativamente migliore delle donne a rischio che pure presentano un filtrato significativamente più elevato delle donne con insufficienza cardiaca.

La maggiore caduta del filtrato nel sesso femminile è già stata evidenziata in altri studi osservazionali di popolazione<sup>11,15</sup> e fornisce ragioni di seria critica nell'impiego dei valori di creatinina plasmatica come indicatore affidabile della funzione di filtrazione del rene. La ridotta efficienza funzionale dell'emuntorio femminile particolarmente in presenza di insufficienza cardiaca si può correlare ai seguenti dati presenti nello studio:

- maggiore incidenza dei fattori che condizionano il danno renale quali:
  - valori medi di pressione arteriosa più elevati,
  - maggiore incidenza di diabete,
  - maggiore incidenza dell'abitudine tabagica quale agente nefrotossico<sup>16</sup>,
- età media più elevata per le donne del gruppo 4.

I dati inerenti ai valori di colesterolemia sembrano corrispondere al quadro lipemico normalmente rappresentato nella popolazione generale in cui il colesterolo elevato costituisce un fattore di rischio maggiormente espresso dal sesso maschile, particolarmente per i valori di colesterolemia totale ed LDL, mentre il valore più elevato nelle donne con insufficienza cardiaca è in probabile relazione con l'età più avanzata. I valori di colesterolo HDL sono significativamente più elevati nelle donne di entrambi i gruppi come atteso generalmente nel sesso femminile<sup>7,17</sup>.

Le modeste differenze nella prescrizione di ACE-inibitori e sartani tra i due sessi non hanno una base interpretativa convincente e potrebbero essere casuali. In generale la prescrizione di ACE-inibitori e sartani è in linea con quanto riportato in letteratura nelle popolazioni seguite dalla medicina generale<sup>18</sup>.

È invece significativamente più elevata la prescrizione di betabloccanti fra i pazienti con insufficienza cardiaca rispetto ai pazienti a rischio. Per quanto attiene alla terapia con betabloccanti essa pare sottoutilizzata nella popolazione con scompenso cardiaco (24.5% nei maschi e 26.2% nelle femmine): il dato potrebbe dipendere dalla riluttanza, nel mondo reale, nell'intraprendere il trattamento con betabloccanti<sup>18</sup>, particolarmente nei pazienti con età avanzata, essendo l'età media di  $75.33 \pm 11.9$  anni nei maschi e di  $80.6 \pm 10.4$  anni nelle femmine. Le percentuali di prescrizione della terapia antineurormonale appaiono sostanzialmente lontane da quelle presenti nei registri ospedalieri<sup>9,12</sup> ma in linea con altre osservazioni del mondo reale<sup>11</sup>. Il trattamento con farmaci natriuretici risulta percentualmente basso (46%) tra i soggetti arruolati con diagnosi di insufficienza cardiaca. Trattandosi di visite occasionali in pazienti ambulatoriali ciò potrebbe dipendere dalle condizioni cliniche sostanzialmente stabili al momento dell'arruolamento.

La percentuale di pazienti trattati con digitale (30%) rispecchia sicuramente la minore attesa terapeutica collegata a questo principio attivo ed è in linea con quanto riscontrato nella EuroHeart Failure Survey<sup>9</sup> e nello studio CORONA<sup>10</sup>.

La maggiore frequenza di prescrizione dei nitroderivati nei pazienti con insufficienza cardiaca è da mettere in relazione con la presenza di sintomi correlati (particolarmente la dispnea e l'angor). Pur non raggiungendo la significatività statistica si può notare come nelle donne con insufficienza cardiaca si abbia una percentuale di prescrizione di nitroderivati maggiore, verosimilmente collegabile alla maggiore sintomaticità comunemente presente nel sesso femminile<sup>13,19</sup>.

In conclusione, il confronto dei dati del registro GIPSI documenta che i soggetti a rischio ed i pazienti affetti da insufficienza cardiaca, visitati presso gli ambulatori di medicina generale, presentano caratteristiche cliniche significativamente diverse tra i sessi, particolarmente per fattori di rischio, età, pressione arteriosa e funzione renale. Ulteriori studi osservazionali sono necessari su campioni di più

ampie dimensioni per una definizione più precisa delle caratteristiche dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca trattati sul territorio dai medici di medicina generale.

## Riassunto

**Razionale.** Studi clinici controllati hanno dimostrato che esistono differenze nelle caratteristiche della popolazione affetta da insufficienza cardiaca curata in ambito specialistico e non specialistico. In base a questa premessa è nato il registro GIPSI volto a raccogliere, presso i medici di medicina generale, dati sulla popolazione a rischio e affetta da insufficienza cardiaca. Obiettivo del presente studio è stato confrontare le caratteristiche tra i due sessi.

**Materiali e metodi.** Il registro è basato sulla raccolta di dati anamnestici, clinici e di laboratorio da parte dei medici aderenti al progetto. I pazienti venivano considerati a rischio per insufficienza cardiaca se inquadrabili nello stadio A/B, e portatori di insufficienza cardiaca se inquadrabili nello stadio C/D della classificazione American College of Cardiology/American Heart Association.

**Risultati.** Da giugno 2006 a ottobre 2007 sono stati arruolati consecutivamente 757 pazienti (475 maschi, 62.7%), di cui 227 affetti da insufficienza cardiaca (143 maschi, 63.0%), presso 260 ambulatori. Nella popolazione femminile a rischio, la pressione sistolica e diastolica è risultata più elevata. Tra gli uomini invece vi era una maggiore presenza di cardiopatia ischemica, ipercolesterolemia e ipertrigliceridemia, e una maggiore prescrizione di statine e farmaci antiaggreganti. Fra i pazienti di sesso femminile con insufficienza cardiaca era presente una maggiore percentuale di diabete, un'età e una pressione arteriosa differenziale più elevata, ed una stima della velocità di filtrazione glomerulare (calcolata con formula MDRD semplificata) significativamente più bassa rispetto al sesso maschile.

**Conclusioni.** Il confronto dei dati raccolti documenta che l'insufficienza cardiaca ha caratteristiche cliniche significativamente diverse tra i sessi, particolarmente per fattori di rischio, età, pressione arteriosa e funzione renale. Questo tipo di indagine deve essere estesa ad una più ampia popolazione sul territorio per conseguire una migliore conoscenza delle caratteristiche della malattia.

**Parole chiave:** Insufficienza cardiaca; Medicina generale; Registro.

## Ringraziamenti

Si ringrazia la Fondazione Humanitas per aver fornito con generoso contributo liberale il supporto economico necessario per la raccolta dei dati presso i medici partecipanti.

## Bibliografia

1. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397-402.
2. Cleland JG, Alamgir F, Nikitin NP, Clark AL, Norell M. What is the optimal medical management of ischemic heart failure? *Prog Cardiovasc Dis* 2001; 43: 433-55.
3. Senni M, De Maria R, Gregori D, et al. Temporal trends in survival and hospitalizations in outpatients with chronic systolic heart failure in 1995 and 1999. *J Card Fail* 2005; 11: 270-8.
4. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al, for the TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003; 146: E12.

5. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
6. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J, for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118 465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007; 13: 422-30.
7. Centers for Diseases Control and Prevention. National Health and Nutrition Examination Survey. <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm> [accessed December 3, 2009].
8. 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). *Circulation* 2005; 112: e154-e235.
9. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al, for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442-63.
10. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-61.
11. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al, for the ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100 000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-16.
12. Fabbri G, Gorini M, Maggioni AP. IN-CHF: il registro italiano dello scompenso cardiaco. Dieci anni di esperienza. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 689-94.
13. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, et al. Physician awareness and adherence to cardiovascular disease prevention guidelines in the United States. *Circulation* 2005; 111: 499-510.
14. Mosca L, Ferris A, Fabunmi R, Robertson RM. Tracking women's awareness of heart disease: an American Heart Association national study. *Circulation* 2004; 109: 573-9.
15. Galvao M, Kalman J, De Marco T, et al. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail* 2006; 12: 100-7.
16. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2178-85.
17. O'Connor PJ, Gray RJ, Maciosek MV, et al. Cholesterol levels and statin use in patients with coronary heart disease treated in primary care settings. *Prev Chronic Dis* 2005; 2: A05.
18. Cleland JG, Cohen-Solal A, Aguilar J, et al, for the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme Committees and Investigators. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an international survey. *Lancet* 2002; 360: 1631-9.
19. Lloyd CE, Kuller LH, Ellis D, Becker DJ, Wing RR, Orchard TJ. Coronary artery disease in IDDM. Gender differences in risk factors but not risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 720-6.