

La renina attiva nell'infarto acuto del miocardio

Piernatale Lucia, Stefania Caiola*, Alessandro Coppola, Alessandra Bocciarelli, Massimo Trappolini, Luca L. Manetti, Ettore Maroccia*, Angela M. Buongiorno*, Carlo De Martinis

Il Clinica Medica, Università "La Sapienza" e * Dipartimento di Biochimica Clinica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

ABSTRACT

The active renin in acute myocardial infarction

Plasma renin activity (PRA) is increased in acute myocardial infarction (AMI). However, PRA could be under- or overestimated with respect to the active renin (AR) values. The aim of our study is to investigate the variability of AR in the first two weeks of AMI course in different subgroups of patients. The circulating levels of AR are significantly higher than normal within the first 6 hours from the beginning of symptoms until the covered period, in spite of the large variability according to the investigated subgroup. The highest concentration is found in patients who die during the in-hospital period and in those with adverse prognostic factors (aged subjects, anterior or anterolateral AMI, heart failure, not fibrinolysed). These findings suggest that AR can be regarded as an useful prognostic index in the acute phase of myocardial infarction.

RIASSUNTO

L'attività reninica plasmatica (PRA) aumenta nell'infarto miocardico acuto (IMA). I valori della PRA possono essere però sotto- o sovrastimati rispetto a quelli della renina attiva (RA). L'obiettivo della ricerca è stato di studiare la variabilità della RA nelle prime due settimane di decorso dell'IMA in vari sottogruppi di pazienti. I livelli circolanti di RA sono significativamente superiori alla norma già entro 6 ore dall'insorgenza della sintomatologia e tali si mantengono, pur con un'ampia variabilità a seconda del sottogruppo di pazienti considerato, per tutto il periodo di osservazione. La concentrazione più elevata si riscontra nei cardiopatici che vanno incontro all'exitus nel corso della degenza ed in quelli con fattori prognostici sfavorevoli (età avanzata, IMA anteriore o antero-laterale, segni di insufficienza contrattile, non sottoposti a fibrinolisi). La misura della RA si configura quindi come un utile indice prognostico nella fase acuta dell'infarto miocardico.

INTRODUZIONE

E' noto che l'ischemia severa e l'infarto miocardico acuto (IMA) influenzano l'attività dei numerosi sistemi neuroendocrini che intervengono nella fisiologica regolazione del sistema cardiovascolare, inducendo variazioni in grado di incidere significativamente sulla dinamica fisiopatologica e sul decorso della patologia acuta coronarica. Studi recenti hanno infatti dimostrato che l'entità dell'attivazione neuroendocrina si correla all'estensione del territorio miocardico colpito dall'ischemia ed all'incidenza delle complicanze emodinamiche ed aritmiche, principali determinanti della prognosi "quoad vitam" a breve, medio e lungo termine della cardiopatia ischemica (1-14). Dalle ricerche condotte si evince inoltre che l'attivazione di un sistema neuroendocrino non si correla necessariamente con quella di un altro, suggerendo che nel corso della malattia acuta coronarica, al pari di altre patologie cardiovascolari (15), vengono parzialmente a modificarsi o addirittura a perdersi le fisiologiche interrelazioni tra i fattori coinvolti nel mantenimento dell'omeostasi cardiocircolatoria (16).

Circa 20 anni fa Laragh e coll. individuarono nella

renina un importante fattore di rischio per l'insorgenza di complicanze cardiovascolari nei soggetti affetti da ipertensione arteriosa essenziale. Elevati valori di attività reninica plasmatica (PRA) erano infatti correlati ad una più alta incidenza di IMA e stroke (17). Uno studio prospettico durato 15 anni e curato dagli stessi autori ha confermato i risultati della precedente indagine retrospettiva (18). Numerosi rilievi sperimentali hanno peraltro documentato come l'eccessiva o inappropriata attivazione del sistema renina-angiotensina (SRA) possa determinare rilevanti alterazioni a carico del miocardio e dell'albero vascolare arterioso nei più diversi distretti (cuore, rene, cervello, etc.) (19, 20) attraverso molteplici effetti: vasocostrizione; vasculotossicità; stimolazione della neoformazione intimale attraverso l'incremento della produzione di proteine del collagene dei vasi; aumento della velocità di crescita, ipertrofia ed iperplasia della muscolatura vasale e miocardica; potenziamento dell'attività simpatica, attraverso la stimolazione della liberazione di catecolamine dalle terminazioni nervose; stimolazione della sintesi e della liberazione di endotelina dalle cellule endoteliali; aumento dell'adesione e dell'accumulo dei leucociti neutrofili a livello endoteliale; incremento della permeabilità vasale (17, 18,

21-24). Una conferma del potenziale lesivo cardiovascolare rappresentato dall'attivazione del SRA viene anche dagli studi farmacologici: i composti ACE-inibitori si sono infatti dimostrati efficaci nella prevenzione primaria e secondaria del danno cardiovascolare (15, 16, 21, 25, 26).

Vari studi hanno poi documentato l'attivazione del SRA con aumento della concentrazione di PRA in soggetti affetti da cardiopatia ischemica (11) e IMA (5, 27). Indagini sperimentali hanno riscontrato un significativo aumento della concentrazione plasmatica di renina e angiotensina II già dopo pochi minuti dall'occlusione della discendente anteriore (28, 29). Nei pazienti colpiti da IMA, l'esordio del quadro clinico non sembra accompagnarsi ad un immediato aumento dei valori di PRA, il cui incremento ha inizio dopo circa 24 ore dall'esordio della sintomatologia. La concentrazione più elevata viene di solito raggiunta dopo circa 3 giorni di decorso, seguita da un breve periodo di plateau. Dopo circa 2 settimane, i livelli plasmatici tornano ai valori di partenza nei pazienti in cui il decorso è stato privo di complicanze (5, 30). La concentrazione della PRA può tuttavia raggiungere valori dieci volte quelli di base e mantenersi elevata più a lungo, fino a 30 giorni dall'evento acuto (30), nei pazienti che presentano segni di insufficienza contrattile, anche se il deficit di pompa è evidenziabile unicamente dallo studio strumentale dei parametri emodinamici (32). Esiste infatti un'inversa correlazione tra frazione di eiezione ventricolare sinistra e livelli di PRA (16). Un marcato incremento della PRA è peraltro riscontrabile nello scompenso cardiaco di qualsivoglia origine, correlato all'insorgenza di eventi prognosticamente sfavorevoli (15, 32). Il rapporto tra insufficienza contrattile ed elevata attivazione del SRA trova conferma nella diretta correlazione tra la concentrazione della PRA e quella del CK-MB, indice della estensione dell'area necrotica (33). Un maggiore aumento della PRA è inoltre riscontrabile nei pazienti con IMA complicato da aritmie ventricolari maggiori, bradiaritmie e shock cardiogeno (34). Va infine rilevato che valori elevati di PRA si associano ad un rischio significativamente maggiore di reinfarto e di exitus entro un anno dall'evento acuto (27).

E' sempre stato peraltro evidente che il dosaggio della PRA, per le molte "manipolazioni" preanalitiche ed analitiche che comporta, non rappresenta la reale attività dell'enzima in vivo, anche se i valori stimati sono generalmente ben correlati con quelli dell'AlI. Uno dei limiti impliciti nel dosaggio della PRA è che la quantità di AlI formatasi durante l'incubazione dipende non solo dalla concentrazione plasmatica della renina ma anche da quella del suo substrato, l'angiotensinogeno. Quest'ultimo presenta una marcata variabilità in alcune condizioni sia fisiologiche che patologiche (35-37). Nei casi con diminuzione dell'angiotensinogeno circolante per diminuita sintesi epatica e / o per elevato consumo periferico (cirrosi epatica, scompenso cardiaco (38-40), somministrazione di ACE-inibitori (41), i valori di PRA possono essere sottostimati rispetto alla reale concentrazione della renina attiva (RA); la PRA è invece sovrastimata nei casi con angiotensinogeno elevato (gravidanza, contraccettivi orali, estrogenoterapia, corticoterapia) (42, 43).

Il metodo migliore per quantificare con precisione il livello circolante della RA è quello di misurarlo direttamente utilizzando anticorpi di adeguata specificità. Peraltro, fino a pochi anni fa, gli anticorpi policlonali disponibili usati nella metodica RIA presentavano scarsa sensibilità e non riuscivano a distinguere adeguatamente la forma attiva da quella inattiva dell'enzima (44). Inoltre, la renina inattiva poteva essere più o meno attivata da fenomeni proteolitici, di acidificazione o dall'esposizione al freddo (45). Un decisivo passo avanti è stato compiuto dal gruppo di Galen e coll. (46) che hanno recentemente ottenuto anticorpi monoclonali (MAB) indipendenti dal substrato e dalle condizioni ambientali di incubazione (pH, temperatura, diluizione), estremamente sensibili, capaci di interagire con una singola epitope immunologicamente determinante, specifici per la RA; con essi è stato possibile allestire una metodica immunoradiometrica (IRMA) basata sull'uso di due anticorpi monoclonali ("sandwich assay"). Questa tecnica prevede che un primo MAB, legato in fase solida a particelle magnetiche, estrae tutta la renina circolante, essendo diretto contro un epitopo comune alla prorenina e alla RA. Il secondo MAB marcato con ^{125}I riconosce esclusivamente il sito catalitico della forma attiva dell'enzima. Il metodo permette quindi il dosaggio della RA senza che il risultato sia condizionato dal livello di angiotensinogeno circolante. Risulta inoltre semplificata la fase preanalitica, essendo necessario semplicemente un campione ematico (siero o plasma) prelevato ed inviato in condizioni standard ed a temperatura ambiente.

Dagli studi condotti per valutare l'equivalenza tra i valori di RA e PRA emerge che, in un intervallo di valori abbastanza ampio, 10 pg/ml di renina corrispondono mediamente a poco più di 1 ng/ml/h di PRA. In un pool di campioni di plasma ottenuti da pazienti con varie forme di ipertensione essenziale e secondaria, in cui la PRA variava da 0.2 a 47 ng/ml/h e la RA da 16 a 564 pg/ml, è stata riscontrata una correlazione altamente significativa tra i valori ottenuti con le due metodiche (47). Tuttavia, quando i campioni di plasma venivano suddivisi in quelli a PRA normale-bassa (< 2 ng/ml/h) e PRA alta (> 2 ng/ml/h), la correlazione si manteneva altamente significativa per i secondi, meno per i primi. Questi dati, unitamente a quelli di altri gruppi (48), suggeriscono che il dosaggio della RA rappresenta, quanto meno nell'intervallo dei valori medio-alti, una valida oltre che pratica alternativa al tradizionale dosaggio enzimatico. E' inoltre prevedibile e auspicabile che la diffusione di tecniche più sofisticate e di anticorpi monoclonali a più alta specificità consentiranno una ancora più precisa valutazione dell'attività non solo del SRA circolante ma anche di quello tessutale.

Da quanto esposto emergono chiaramente alcuni punti: 1) la stima della PRA può essere inficiata da numerosi fattori di ordine metodologico; 2) nella maggioranza degli studi la renina è stata saggiata come attività enzimatica e non come molecola in quanto tale; 3) McAlpine e coll. (5) fanno riferimento a valori di renina nell'IMA ma non specificano adeguatamente il metodo usato per la stima della concentrazione della molecola; 4) a nostra conoscenza, non è stato a tutt'oggi condotto uno studio che prevedesse

il saggio quotidiano dell'enzima nel corso della fase acuta dell'infarto miocardico; si è proceduto a saggi limitati ai primi 2-3 giorni di decorso o sporadici nel corso delle prime settimane; 5) non c'è accordo tra i vari autori sul momento e sull'entità dell'incremento dell'enzima; 6) non esiste uno studio completo riguardante le variazioni della concentrazione plasmatica di renina nell'IMA in rapporto alle variabili più importanti nella prognosi della malattia: età dei pazienti, sede della necrosi, classe funzionale, trattamento fibrinolitico.

L'obiettivo della nostra ricerca è stato pertanto quello di saggiare la concentrazione plasmatica della RA nelle prime due settimane di decorso dell'IMA mediante la metodica IRMA con anticorpi monoclonali. Gli scopi sono: 1) valutare l'importanza della concentrazione plasmatica della RA per la prognosi "quoad vitam" a breve termine (intraospedaliera) dell'IMA; 2) studiare il ruolo della RA nella dinamica fisiopatologica dell'IMA in rapporto a: a) età dei pazienti; b) sede della necrosi miocardica; c) classe funzionale (classificazione secondo Killip); d) trattamento fibrinolitico.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto in 30 pazienti (22 maschi e 8 femmine, di età compresa tra 40 e 82 anni) ricoverati in Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) entro 6 ore dall'insorgenza di un quadro clinico suggestivo per IMA. I soggetti reclutati per lo studio sono stati selezionati in base ai seguenti criteri di esclusione: 1) tempo pre-ricovero superiore a 6 ore; 2) precedenti episodi infartuali; 3) scompenso cardiaco; 4) valvulopatie congenite o acquisite; 5) cuore polmonare cronico; 6) tachiaritmie croniche; 7) malattie cerebrovascolari invalidanti; 8) insufficienza epatica; 9) insufficienza renale; 10) grave scompenso metabolico; 11) altre malattie intercorrenti debilitanti e/o invalidanti.

La diagnosi di IMA è stata posta in base agli usuali parametri clinici, elettrocardiografici e di laboratorio. Per la successiva valutazione morfo-funzionale del muscolo cardiaco e dello stato del circolo coronarico ci si è avvalsi delle comuni metodiche diagnostiche in uso (ECG, ecocardiografia, scintigrafia miocardica perfusionale, ventricolografia radioisotopica, coronarografia).

A proposito della terapia praticata nel corso della degenza in UTIC è opportuno precisare che il protocollo della ricerca non ha comportato alcuna modifica nella condotta terapeutica considerata la più appropriata per ciascun paziente. A parte la terapia fibrinolitica, praticata a 19 di essi, a tutti i malati venivano somministrati nitroderivati per via endovenosa, calciparina per via sottocutanea o eparina per via endovenosa, acido acetilsalicilico, ACE-inibitori a partire dalla terza giornata e, a seconda delle indicazioni cliniche, beta-bloccanti e/o calcio-bloccanti. Ai pazienti che presentavano segni di insufficienza contrattile sono stati inoltre somministrati diuretici (tiazidici o furosemide) e, talvolta, digossina; questo gruppo veniva inoltre routinariamente sottoposto a radiografia del torace per documentare la presenza dello stato congestizio polmonare.

Nel corso della degenza in UTIC i pazienti seguivano una dieta ipocalorica; i pasti venivano consumati alle ore 8.00 (colazione), 12.30 (pranzo), 18.30 (cena).

Ciascun paziente veniva sottoposto al primo prelievo di sangue venoso periferico per il dosaggio della RA immediatamente dopo l'ingresso in UTIC, entro 6 ore dall'inizio della sintomatologia, prima dell'inizio di ogni terapia o comunque dopo un breve lasso di tempo dall'inizio della somministrazione di farmaci prescritti in altra sede. I successivi saggi erano programmati per il primo, secondo, terzo, quarto, quinto, sesto, settimo e quattordicesimo giorno di decorso dell'evento infartuale. La stessa cadenza temporale veniva seguita per il contemporaneo dosaggio dei livelli circolanti di CK, CK-MB, AST, ALT e LDH.

Il gruppo di controllo era costituito da 30 individui sani, comparabili per sesso ed età ai pazienti infartuati.

I prelievi di sangue erano sempre praticati dopo aver mantenuto i soggetti in esame in posizione supina da almeno due ore, allo scopo di standardizzare il più possibile e rendere confrontabili i dati ottenuti oltreché per evitare i possibili effetti dell'ortostatismo sulla concentrazione plasmatica della RA. Il sangue, prelevato da un vaso venoso periferico in provette di vetro, veniva immediatamente centrifugato a temperatura ambiente a 3000 giri per 15 minuti; il plasma così ottenuto veniva conservato a -40°C fino al momento del dosaggio.

Il dosaggio della RA è stato effettuato mediante metodica immunoradiometrica (IRMA) (Diagnostics Pasteur, Marnes-La Coquette, France). Il metodo da noi usato ha le seguenti prestazioni analitiche: sensibilità: 3.5 pg/ml; coefficiente di variazione per la precisione nel saggio: 6% per concentrazioni di RA fino a 13.3 pg/ml, 4% per concentrazioni di RA da 13.4 a 79 pg/ml, 3% per concentrazioni di RA > 79 pg/ml; coefficiente di variazione per la precisione tra saggi: 9% per concentrazioni di RA fino a 22.7 pg/ml, 8% per concentrazioni di RA da 22.8 a 58.8 pg/ml, 6% per concentrazioni di RA > 58.8 pg/ml.

Al fine dell'analisi statistica i pazienti colpiti da IMA sono stati inizialmente presi in considerazione globalmente come gruppo omogeneo. In seguito sono stati suddivisi in più sottogruppi in base ai seguenti parametri: 1) decorso della malattia: sopravvissuti (23 pazienti) o deceduti (7 pazienti); 2) età: inferiore (10 pazienti) o superiore (20 pazienti) a 60 anni; 3) sede anatomica dell'IMA: anteriore o anterolaterale (19 pazienti) e inferiore-posteriore (11 pazienti); 4) classe funzionale (classificazione secondo Killip, K): K1: 12 pazienti; K2: 12 pazienti, K>2: 6 pazienti; 5) somministrazione (19 pazienti) o meno (11 pazienti) della terapia fibrinolitica.

I risultati sono stati espressi come Media \pm Errore Standard (ES). I dati raccolti sono stati sottoposti ad analisi della varianza seguita dal test di Bonferroni a due code per misure ripetute. Il confronto dei dati tra i gruppi è stato effettuato mediante t test per dati non appaiati. La presenza di eventuali relazioni tra la concentrazione plasmatica di RA e altre variabili è stata valutata attraverso l'analisi della correlazione lineare di Pearson e per ranghi di Spearman. Un valore di p inferiore a 0.05 è stato considerato significativo.

RISULTATI

Illustreremo di seguito i dati relativi alla concentrazione plasmatica di RA nella prima settimana di decorso nell'IMA. Esamineremo inizialmente i risultati riguardanti il gruppo complessivo di pazienti, successivamente quelli rilevati nei vari sottogruppi previsti dal protocollo dello studio.

La tabella 1 illustra i risultati relativi all'intero gruppo di pazienti. All'ingresso in UTIC, entro 6 ore dall'insorgenza della sintomatologia, i livelli circolanti dell'enzima sono già significativamente più elevati rispetto a quelli dei soggetti normali e tali si mantengono, pur se inferiori rispetto a quelli delle prime 24 ore, per tutto il periodo di osservazione. Da segnalare che alla fine della prima settimana di decorso si verifica un ritorno a valori pressoché sovrapponibili a quelli iniziali. L'analisi della varianza dimostra la presenza di una variabilità nelle concentrazioni plasmatiche della RA ($p < 0.001$). Il test t di Bonferroni rivela una differenza statisticamente significativa tra i valori della RA riscontrati nelle prime 24 ore ed in settimana giornata rispetto a quelli rilevati negli altri giorni.

Anche nei pazienti sopravvissuti i livelli circolanti dell'enzima sono significativamente più elevati rispetto a quelli dei soggetti normali sin dalle prime ore di decorso (tabella 2). A distanza di 48 ore dal manifestarsi della sintomatologia la concentrazione plasmatica della RA diminuisce bruscamente, mantenendosi comunque stabile su valori superiori a quelli di riferimento fino alla sesta giornata. Come già osservato nel gruppo complessivo di pazienti, si assiste ad un nuovo incremento alla fine della prima settimana di decorso. L'analisi della varianza rivela una variabilità nei livelli circolanti dell'enzima ($p < 0.001$). Dal test t di Bonferroni si evince una differenza statisticamente significativa tra i valori della RA riscontrati nelle prime 24 ore ed in settimana giornata rispetto a quelli rilevati negli altri giorni.

L'andamento dei tassi plasmatici della RA nei pazienti che vanno incontro all'exitus è decisamente diverso da quello osservato nel gruppo complessivo di malati ed in quelli con decorso favorevole (tabella 2). La concentrazione

di RA, pur manifestando anche in questi soggetti un incremento sin dalle prime ore di decorso, raggiunge il picco dopo 48 ore e si mantiene costantemente e marcatamente superiore alla norma anche nei giorni successivi, presentando un nuovo acme in settimana giornata. L'analisi della varianza non evidenzia una significativa variabilità. Il test t di Bonferroni rileva unicamente una differenza tra i valori di RA delle prime 24 ore e quelli riscontrati in seconda giornata.

Dal confronto tra i due gruppi emerge che nelle prime 24 ore la concentrazione plasmatica di RA è significativamente superiore nei pazienti con decorso favorevole; nei giorni successivi, anche se il fenomeno assume rilevanza statistica solo dalla seconda alla quinta giornata, i livelli dell'enzima sono costantemente più elevati nei soggetti che vanno incontro all'exitus.

E' noto che l'età avanzata costituisce un fattore di rischio indipendente nei pazienti colpiti da IMA, condizionando sfavorevolmente la prognosi "quoad vitam" a breve, medio e lungo termine. Come già riportato in letteratura, anche nel nostro gruppo di controllo abbiamo rilevato una significativa differenza nella concentrazione plasmatica della RA tra i soggetti di età superiore e inferiore a 60 anni (7.61 ± 1.89 vs 13.10 ± 3.60 ; $p < 0.001$).

Nei pazienti di età inferiore a 60 anni (tabella 3), l'enzima presenta l'incremento più marcato nelle prime 24 ore dell'IMA; tale picco è seguito nei giorni successivi da una netta riduzione entro valori comunque superiori a quelli normali. Anche in questo gruppo si verifica un nuovo aumento della RA in settimana giornata. L'analisi della varianza convalida la presenza di una variabilità ($p < 0.001$). Il test t di Bonferroni mostra una significativa differenza tra la concentrazione della RA nelle prime 24 ore rispetto a quella riscontrata in seconda e terza giornata.

Nei pazienti di età superiore a 60 anni (tabella 3), l'incremento della concentrazione di RA nelle prime 24 ore dell'evento infartuale è decisamente inferiore a quello rilevato nei malati più giovani. L'enzima non presenta variazioni di rilievo fino alla sesta giornata, quando si registra un deciso aumento che culmina in settimana giornata con il valore più elevato riscontrato nella prima settimana di decorso.

Tabella 1

Concentrazione plasmatica (media \pm errore standard) della renina attiva (pg/ml) nella prima settimana di decorso dell'infarto miocardico acuto

sesta ora	GIORNI						
	1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
		□□□	□□□	□□□	□□□	□□□	
		**	○○○	***	***	***	
ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	***	ΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ
44.01 \pm	41.50 \pm	34.80 \pm	25.01 \pm	29.90 \pm	33.40 \pm	32.30 \pm	47.80 \pm
2.04	1.98	1.98	0.88	1.58	2.01	2.29	2.74

ΔΔΔ $p < 0.001$, ΔΔ $p < 0.01$ vs valore normale (20.90 \pm 3.73)

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$ vs valore sesta ora

○○○ $p < 0.001$, ○○ $p < 0.01$ vs valore 1° giorno

□□□ $p < 0.001$ vs valore 7° giorno

Tabella 2

Concentrazione plasmatica (media ± errore standard) della renina attiva (pg/ml) nella prima settimana di decorso dell'infarto miocardico acuto (IMA) nei pazienti sopravvissuti (S) e deceduti (D)

	sesta ora	GIORNI						
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
			□□□		□□□	□□□	□□□	
			○○○	□□□	○○○	○○○	○○○	
			***	○○○	***	***	***	
	ΔΔΔ	ΔΔΔ	Δ	***	ΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ
IMA-S	48.20±	45.50±	25.60±	21.70±	28.20±	30.10±	30.50±	45.30±
	2.87	2.75	1.23	0.91	1.83	2.27	2.64	3.08
	§§	§§	§§§	§§§	§	§§		
IMA-D	28.60±	25.90±	74.90±	44.10±	43.30±	58.70±	46.40±	66.90±
	4.45	3.83	22.09	8.15	11.02	18.24	19.28	30.65
	ΔΔ	Δ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ
	◆◆◆	◆◆◆						

ΔΔΔ p<0.001, ΔΔ p<0.01, Δ p<0.05 vs valore normale (20.90±3.73)
 *** p<0.001 vs valore sesta ora ○○○ p<0.001 vs valore 1° giorno
 □□□ p<0.001 vs valore 7° giorno ◆◆◆ p<0.001 vs valore 2° giorno
 §§§ p<0.001, §§ p<0.01, § p<0.05 IMA-S vs IMA-D

Tabella 3

Concentrazione plasmatica (media ± errore standard) della renina attiva (pg/ml) nella prima settimana di decorso dell'infarto miocardico acuto (IMA) nei pazienti di età inferiore e superiore a 60 anni

	sesta ora	GIORNI						
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
			○○○	○○○				
			***	***				
	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ
IMA<60 anni	68.20±	65.10±	32.80±	34.40±	39.10±	42.80±	24.30±	50.10±
	8.76	8.98	3.10	2.90	6.53	7.80	2.06	6.76
	§§§	§§§	§	§				
IMA>60 anni	32.90±	35.10±	49.50±	26.60±	30.90±	41.20±	53.00±	68.60±
	2.19	2.19	6.20	1.83	2.86	4.31	7.96	8.29
	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	Δ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ
	□□□	□□□		□□□	□□□	□□		

ΔΔΔ p<0.001, ΔΔ p<0.01, Δ p<0.05 vs valore normale (20.90±3.73)
 *** p<0.001 vs valore sesta ora ○○○ p<0.001 vs valore 1° giorno
 □□□ p<0.001 □□ p<0.01 vs valore 7° giorno □□□ p<0.001, □□ p<0.01 vs valore 7° giorno
 §§§ p<0.001, § p<0.05, IMA<60 anni vs IMA>60 anni

Anche in questo gruppo di pazienti dall'analisi della varianza emerge una significativa variabilità (p < 0.001). Il test t di Bonferroni rileva che la concentrazione dell'enzima è significativamente più elevata in settimana giornata.

Il confronto tra i due gruppi di età (tabella 3) dimostra che i livelli circolanti di RA sono più elevati nei soggetti di età inferiore a 60 anni nelle prime 24 ore e in terza giornata, nei soggetti di età superiore a 60 anni in seconda giornata. Anche in assenza di rilevanza statistica va comunque segnalato che i valori dell'enzima alla fine della prima settimana di decorso sono superiori nei malati più anziani.

L'analisi della correlazione lineare di Pearson non evidenzia alcuna relazione tra il progredire dell'età e la concentrazione della RA nei pazienti infartuati.

La tabella 4 mostra le concentrazioni plasmatiche dell'enzima in rapporto alla sede della necrosi. Nei pazienti colpiti da IMA in sede anteriore e anterolaterale i valori di RA appaiono costantemente superiori a quelli normali, con un incremento più evidente dalla quinta alla settimana giornata di decorso. L'analisi della varianza dimostra una significativa variabilità (p < 0.001). Dal test t di Bonferroni si evince che in questi soggetti i livelli circolanti di RA sono significativamente più elevati alla fine della prima settimana di decorso rispetto a quelli riscontrati nei primi 4 giorni.

Nei pazienti colpiti da IMA in sede inferiore appare evidente il marcato incremento della concentrazione dell'enzima nelle prime 24 ore. I livelli della RA diminuiscono poi bruscamente in seconda giornata, si mantengono su-

Tabella 4

Concentrazione plasmatica (media ± errore standard) della renina attiva (pg/ml) nella prima settimana di decorso dell'infarto miocardico acuto (IMA) in sede anterolaterale (AL) e inferiore-posteriore (IP)

	sesta ora	GIORNI						
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
	□□□	□□□	□		□□			
	ΔΔ	Δ	ΔΔΔ	□□□	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ
IMA-AL	29.00± 1.38	27.20± 1.50	36.20± 3.83	20.70± 1.27	33.90± 3.15	41.70± 4.05	39.90± 4.70	50.80± 4.97
	§§§	§§§		§§§		§§	§§	
IMA-IP	76.80± 10.00	73.20± 10.10	37.70± 3.32	36.30± 3.16	27.10± 2.61	21.80± 2.26	21.30± 1.73	46.60± 8.34
	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	Δ	***	***	ΔΔΔ
			***	***	***	○○○	○○○	**
			○○○	○○○	○○○			

ΔΔΔ p<0.001, ΔΔ p<0.01, Δ p<0.05 vs valore normale (20.90±3.73)

*** p<0.001, ** p<0.01 vs valore sesta ora ○○○ p<0.001 vs valore 1° giorno

□□□ p<0.001 □□ p<0.01 □ p<0.05 vs valore 7° giorno

§§§ p<0.001, § p<0.05 IMA-AL vs IMA-IP

periori alla norma fino alla quarta giornata, per poi registrare un nuovo incremento alla fine della prima settimana. L'analisi della varianza convalida la presenza di una variabilità (p < 0.001). Dal test t di Bonferroni si evince che il valore dell'enzima nelle prime 24 ore è decisamente maggiore di quello rilevato nei giorni successivi.

Mettendo a confronto i valori della concentrazione plasmatica della RA nei pazienti colpiti da IMA in sede anteriore ed anterolaterale con quelli riscontrati nei soggetti affetti da IMA in sede inferiore, appare evidente che nei primi tre giorni

i livelli dell'enzima sono superiori nel secondo gruppo, nei giorni successivi nel primo gruppo di malati.

L'insufficienza contrattile costituisce il più importante indice prognostico negativo "quoad vitam" nei pazienti colpiti da IMA. Come già esposto nel precedente paragrafo, i pazienti infartuati in esame sono stati suddivisi in più sottogruppi secondo la classificazione di Killip. Esamineremo di seguito le variazioni indotte dalla insufficienza ventricolare sinistra sulla concentrazione plasmatica della RA nella prima settimana di malattia (tabella 5).

Tabella 5

Concentrazione plasmatica (media ± errore standard) della renina attiva (pg/ml) nella prima settimana di decorso dell'infarto miocardico acuto (IMA) nei pazienti in classe Killip 1, Killip 2 e Killip >2

	sesta ora	GIORNI						
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
			○○	○○	□□			
			***	***	○○○			
			ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	Δ
IMA-Killip 1	22.10± 1.23	18.70± 1.74	12.50± 1.39	12.30± 1.20	9.90± 1.02	13.50± 1.50	14.50± 1.29	16.80± 1.59
				□□□	□□□	□□		
				○○○	○○	○		
				***	**	*		
	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ
IMA-Killip 2	63.70± 6.61	64.40± 6.78	56.50± 7.02	28.90± 2.46	35.40± 3.19	37.50± 5.02	52.40± 9.26	71.70± 9.48
	ΔΔΔ	ΔΔΔ	Δ	ΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ
IMA-Killip >2	47.50± 12.55	41.40± 6.35	31.10± 5.50	33.30± 4.20	63.00± 14.70	68.90± 17.88	61.00± 16.20	68.00± 16.10

ΔΔΔ p<0.001, ΔΔ p<0.01, Δ p<0.05 vs valore normale (20.90±3.73)

○○○ p<0.001, ○○ p<0.001, ○ p<0.05, vs valore 1° giorno

*** p<0.001, ** p<0.01, * p<0.05 vs valore sesta ora

□□□ p<0.001 □□ p<0.01 vs valore 7° giorno

I soggetti in classe Killip 1 non mostrano un aumento della RA rispetto ai valori normali. A distanza di 48 ore dall'esordio del quadro clinico si assiste addirittura ad una diminuzione dei livelli plasmatici dell'enzima, che si mantengono inferiori ai limiti normali per tutta la durata del periodo di osservazione. L'analisi della varianza dimostra in questi pazienti una significativa variabilità ($p = 0.001$). Dal test t di Bonferroni emerge una differenza statisticamente significativa limitata al confronto tra i valori della RA riscontrati nelle prime 24 ore dall'esordio della sintomatologia e quelli rilevati fino alla sesta giornata.

Al contrario di quanto avviene nei pazienti classificati come Killip 1, quelli in classe Killip 2 mostrano un netto incremento nella concentrazione della RA nelle prime 48 ore dell'IMA. Nel corso dei giorni successivi i livelli circolanti diminuiscono, mantenendosi peraltro al di sopra del valore medio di riferimento. In sesta giornata si verifica un nuovo aumento che culmina in settima giornata con il valore più elevato registrato nella prima settimana. L'analisi della varianza rileva anche in questo gruppo di pazienti una significativa variabilità ($p < 0.001$). Il test t di Bonferroni convalida una differenza tra i valori riscontrati nelle prime 48 ore e in settima giornata rispetto a quelli rilevati negli altri giorni.

Nei pazienti in classe Killip 3 i tassi circolanti dell'enzima appaiono costantemente superiori alla media normale, anche se l'aumento più significativo si verifica dalla quarta alla settima giornata di decorso. L'analisi della varianza non evidenzia alcuna variabilità nei livelli plasmatici dell'enzima.

La concentrazione dell'enzima appare direttamente proporzionale alla classe funzionale dei pazienti (figura 1), essendo infatti costantemente e significativamente inferiore nei pazienti in classe Killip 1 rispetto a quella dei cardiopatici in classe Killip 2 e 3. Dal confronto tra i gruppi di malati con segni di insufficienza contrattile emerge che

nei primi 2 giorni di decorso la RA è maggiore nei pazienti in classe Killip 2; dalla terza giornata in poi la concentrazione dell'enzima appare invece più elevata nei pazienti in classe Killip 3.

L'analisi della correlazione di Spearman per le variabili ordinali ha evidenziato una diretta correlazione tra la concentrazione plasmatica della RA e la classe funzionale dei pazienti infartuati a partire dalla seconda giornata di decorso.

Un fattore in grado di influenzare positivamente la prognosi "quoad vitam" dell'infarto miocardico è senza dubbio il trattamento fibrinolitico. Abbiamo pertanto valutato se tale terapia incida anche sui livelli plasmatici della RA (tabella 6).

Nei pazienti sottoposti a fibrinolisi per via sistemica, la concentrazione della RA presenta un significativo incremento nelle prime 24 ore, seguito da un ritorno nel range normale fino alla quinta giornata; alla fine della prima settimana si verifica un nuovo aumento con picco in settima giornata. L'analisi della varianza evidenzia una significativa variabilità ($p < 0.001$). Il test t di Bonferroni rileva una differenza tra i valori delle prime 24 ore e della settima giornata rispetto a quelli degli altri giorni.

Nei pazienti non sottoposti a trattamento fibrinolitico, la concentrazione plasmatica della RA è costantemente superiore alla norma con un andamento che non evidenzia alcuna significativa variabilità.

Il confronto tra i due gruppi sottoposti al diverso protocollo terapeutico dimostra che la concentrazione di RA nelle prime 24 ore è maggiore nei pazienti sottoposti a fibrinolisi, mentre nei giorni successivi è superiore nei malati che non hanno ricevuto questa terapia.

La figura II illustra i valori di RA riscontrati il quattordicesimo giorno di decorso dell'IMA nei vari gruppi di pazienti considerati. Appare evidente come la concentrazione dell'enzima risulti più elevata in quei malati con

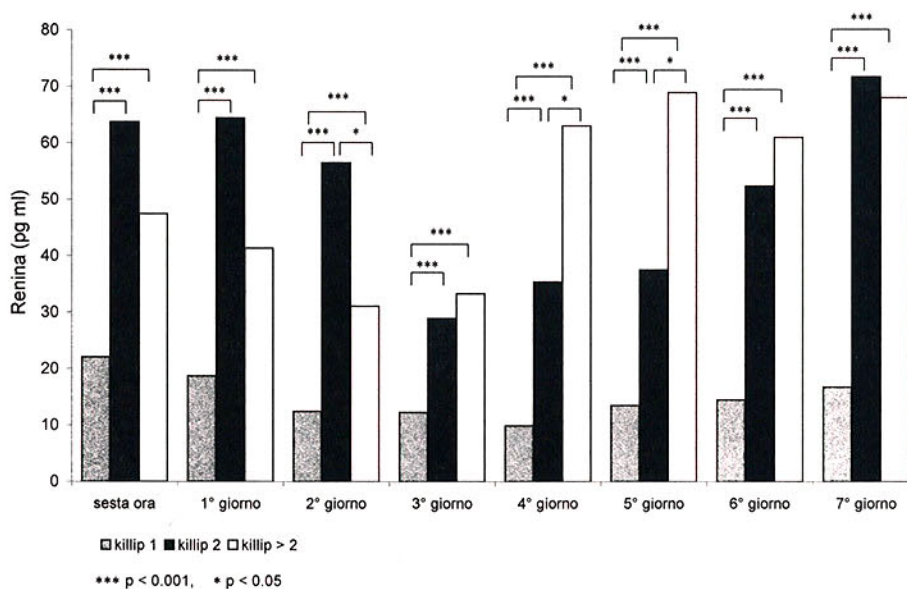


Figura 1

Concentrazione plasmatica della renina attiva in rapporto alla classe funzionale dei pazienti (classificazione secondo Killip) nella prima settimana di decorso dell'infarto miocardico acuto

Tabella 6

Concentrazione plasmatica (media \pm errore standard) della renina attiva (pg/ml) nella prima settimana di decorso dell'infarto miocardico acuto (IMA) nei pazienti sottoposti (IMA-F) e non sottoposti (IMA-NF) a fibrinolisi

	sesta ora	GIORNI						
		1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°
			□□□ ○○○	□□□ ○○○	□□□ ○○○	□□□ ○○○	□□□ ○○○	□ *
	ΔΔΔ	ΔΔΔ	***	***	***	***	ΔΔ	ΔΔΔ
IMA-F	48.20 \pm 3.48	45.10 \pm 3.57	22.70 \pm 1.22	22.40 \pm 1.36	21.70 \pm 1.55	22.10 \pm 2.03	31.60 \pm 4.09	50.50 \pm 4.75
	§		§§§	§§§	§§§	§§§		
IMA-NF	35.10 \pm 3.60	34.70 \pm 3.09	58.90 \pm 9.46	50.30 \pm 8.51	45.40 \pm 6.56	54.70 \pm 8.13	33.80 \pm 4.06	42.60 \pm 6.06
	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ	ΔΔΔ

ΔΔΔ p<0.001, ΔΔ p<0.01, Δ p<0.05 vs valore normale (20.90 \pm 3.73)

*** p<0.001, * p<0.05 vs valore sesta ora

○○○ p<0.001 vs valore 1° giorno

□□□ p<0.001 □ p<0.05 vs valore 7° giorno

§§§ p<0.001, § p<0.05 IMA-F vs IMA-NF

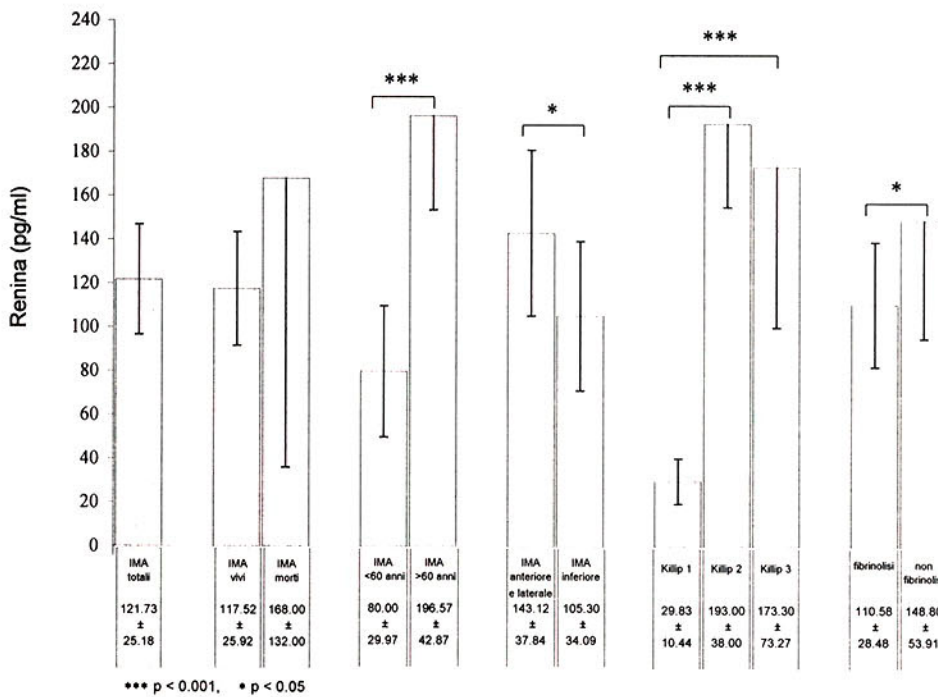


Figura II

Concentrazione plasmatica della renina attiva in rapporto a diverse variabili epidemiologiche e cliniche dopo due settimane di decorso dell'infarto miocardico acuto

caratteristiche epidemiologiche e cliniche prognosticamente sfavorevoli (età superiore a 60 anni, IMA anterolaterale, presenza di insufficienza contrattile, non somministrazione di terapia fibrinolitica). Va peraltro rilevato che non è emersa una differenza statisticamente significativa tra i pazienti sopravvissuti e quelli deceduti.

DISCUSSIONE

La massima attivazione neuroendocrina in corso di

IMA si verifica nelle prime 24-72 ore, seguita da un più o meno graduale ritorno alla normalità nei giorni immediatamente successivi nei casi non complicati. Per quanto l'entità del fenomeno faccia registrare, al pari di quanto si riscontra in altri quadri patologici come lo scompenso congestizio (15, 32), una larga variabilità interindividuale anche a parità di condizioni cliniche e di regime terapeutico (5, 16) e l'attivazione di un sistema endocrino non si correli necessariamente con quella degli altri (16), questo andamento temporale appare piuttosto omogeneo alla

maggior parte delle molecole in gioco. Un tale comportamento non deve comunque meravigliare considerando che le prime 24-48 ore costituiscono di solito il periodo più critico dell'evento infartuale, caratterizzato da una maggiore instabilità elettrica ed emodinamica e gravato dalla più alta incidenza di mortalità.

I risultati del nostro studio dimostrano chiaramente che il SRA partecipa al processo di attivazione neuroendocrina che si verifica nell'IMA. Le cause di tale fenomeno sono molteplici (49). Appare innanzitutto importante l'incremento dell'attività adrenergica e delle catecolamine circolanti (50) sia primitivo che secondario agli input dei barocettori stimolati dalla diminuzione pressoria; va tenuto presente che il riflesso barocettoriale può essere parzialmente compromesso in corso di IMA (51), in presenza o meno di scompenso cardiaco (5, 52). A sostegno di tale ipotesi c'è il riscontro della diretta correlazione tra i valori di noradrenalina e PRA nella fase acuta della malattia (5, 34). In secondo luogo, va considerato il perturbamento emodinamico che, più o meno clinicamente manifesto, caratterizza sempre le prime fasi dell'IMA; ciò determina una riduzione dell'output cardiaco, con conseguente diminuzione del flusso renale e del carico sodico a livello della macula densa, stimoli primari per la secrezione di renina (53). Alla riduzione della gittata cardiaca consegue inoltre una ipossia tissutale più o meno intensa, ulteriore stimolo per l'attivazione del SRA (54). La stessa occlusione coronarica è di per sé in grado di determinare un aumento della produzione dell'enzima: alcuni studi sperimentali nell'animale hanno infatti documentato un incremento sia della PRA sistemica che della All sistemica e tissutale e dell'RNAm per la sintesi di ACE già dopo pochi minuti dall'occlusione acuta della discendente anteriore (28, 29). Non va infine dimenticata la quota di attivazione del SRA secondaria alla terapia diuretica nei pazienti con insufficienza contrattile (15, 32, 55).

Le conseguenze dell'attivazione del SRA nell'IMA sono molteplici e potenzialmente sfavorevoli, per lo più legate alle azioni esercitate dall'All. La All determina innanzitutto una vasocostrizione che induce vari fenomeni: 1) aumento del danno coronarico sia direttamente che attraverso una redistribuzione regionale del flusso (56); 2) aumento dell'afterload; 3) incremento del consumo di ossigeno; 4) accentuazione della disfunzione ventricolare sinistra (28, 33, 56). L'infusione e.v. di All nell'animale da esperimento provoca estensione della necrosi miocardica, fenomeno simile a quello che si osserva in corso di somministrazione di norepinefrina (57). Non vanno inoltre dimenticati gli effetti aterogeni (58) e trombogenici (59) della molecola. Da tenere anche in considerazione, specie per le possibili conseguenze sulla stabilità elettrica del tessuto miocardico, gli effetti sul ricambio idroelettrolitico: l'attivazione del SRA promuove infatti ritenzione di sodio e perdita di potassio (23). Tutti i fenomeni elencati concorrono a determinare, nel loro complesso, la potenziale capacità aritmogena dell'All (22).

La conferma indiretta dell'importanza fisiopatologica dell'attivazione del SRA nell'IMA viene dal miglioramento prognostico prodotto dall'uso dei farmaci ACE-inibitori (15,

16, 21, 25, 26). Tali molecole limitano l'estensione della necrosi (60), aumentano il circolo collaterale (60), riducono l'ulteriore attivazione del sistema nervoso simpatico (61, 62) e la perdita renale di potassio (62), diminuiscono l'incidenza delle aritmie (61, 63), migliorano il processo di "rimodellamento" del tessuto miocardico (64), riducono l'incidenza e la gravità dello scompenso emodinamico (25, 26, 30).

Una valutazione a parte merita l'ulteriore incremento di RA che si verifica, più o meno marcato in tutti i gruppi di pazienti considerati, alla fine della prima settimana di malattia e che culmina con il valore più elevato in quattordicesima giornata. A nostro avviso, questo comportamento va per la maggior parte addebitato alla terapia con ACE-inibitori somministrata ad oltre l'80% dei nostri malati a partire dalla terza o quarta giornata di decorso. A tale proposito è peraltro interessante constatare che, a parità di modalità, tempi e dosi di farmaco somministrate, la concentrazione più elevata dell'enzima viene raggiunta in quei gruppi di pazienti con valori di RA già tendenzialmente più alti e proprio in quei gruppi di infartuati con prognosi peggiore (età avanzata, IMA anteriore o anterolaterale, con segni di insufficienza contrattile, non sottoposti a fibrinolisi). Il primo rilievo sembra confermare quanto già osservato nei soggetti ipertesi, in cui la risposta del SRA alla somministrazione di captopril è direttamente proporzionale al valore di base della renina (65). La seconda osservazione dimostra che, come nello scompenso cardiaco (66), a parità di terapia con ACE-inibitori, i pazienti con danno miocardico più esteso e segni di maggiore impegno emodinamico presentano comunque concentrazioni di renina più elevate. In altre parole, i risultati del nostro lavoro dimostrano che la somministrazione di ACE-inibitori non inficia in maniera sostanziale le differenze nel valore di RA legate al quadro anatomopatologico e alle condizioni cliniche; i dati confermano inoltre che la persistenza di un'eccessiva attivazione neuroendocrina si associa ad altri indici prognosticamente sfavorevoli (16, 27).

I risultati del nostro studio appaiono parzialmente divergenti da quelli riportati da altri autori. McAlpine e coll. (5) riferiscono un più graduale incremento della renina con un picco in terza giornata di decorso e ritorno nei limiti della norma entro 10 giorni dall'esordio della sintomatologia nei pazienti in cui non insorgono complicanze di rilievo. Questi dati meritano innanzitutto alcune considerazioni di ordine metodologico: 1) non è stata saggiata la concentrazione dell'enzima nelle prime ore dell'IMA, momento cruciale dell'evento acuto; 2) la renina è stata testata unicamente nei primi 3 giorni e poi in decima giornata; 3) non viene riferita con chiarezza la metodica usata per il dosaggio dell'enzima; 4) non viene fatta menzione della somministrazione di farmaci ACE-inibitori. I risultati del lavoro appaiono peraltro in contrasto con alcuni dati sperimentali e clinici: 1) studi sperimentali documentano che il SRA si attiva subito dopo l'occlusione coronarica (29); 2) tutti i fattori che contribuiscono all'attivazione del SRA entrano in gioco sin dalle primissime fasi dell'IMA; 3) l'andamento temporale degli altri ormoni coinvolti nel processo ricalca

quello della RA riportato nel nostro studio.

Ancora più discutibili ci sembrano i risultati del lavoro di Ray e coll. (30). Essi descrivono un picco della renina in terza giornata, senza peraltro riportare i valori del primo e secondo giorno. Inoltre, neanche questi autori fanno menzione della metodica usata per il dosaggio dell'enzima, non consentendo quindi di comprendere se i dati riportati si riferiscono alla renina totale o alla sola forma attiva. Infine, ambedue i lavori citati sono accomunati dalla mancanza di una disamina del comportamento dell'enzima in rapporto a quei fattori che notoriamente ne influenzano la concentrazione plasmatica e che costituiscono nel contempo importanti elementi di giudizio prognostico nell'IMA (età, stato emodinamico, etc.).

Un rilievo prognosticamente importante che emerge dai risultati del nostro lavoro è il diverso andamento della concentrazione di RA nei pazienti sopravvissuti ed in quelli deceduti. Nei primi, il maggiore incremento plasmatico dell'enzima si verifica nelle prime 24 ore, seguito da una brusca diminuzione in seconda giornata e da una sostanziale stabilità fino al sesto giorno, quando la concentrazione riprende a salire. Nei malati che vanno incontro all'exitus, l'aumento inizia invece dalla seconda giornata e nei giorni seguenti i valori di RA si mantengono costantemente più elevati rispetto a quelli dei sopravvissuti. L'andamento della RA in questo secondo gruppo di pazienti rispecchia evidentemente la persistenza di un perturbamento emodinamico caratterizzato dalla riduzione del flusso ematico renale, stimolo primario per la secrezione di renina. L'età più avanzata dei pazienti deceduti (74 vs 58.1 anni) potrebbe giustificare il ridotto incremento plasmatico dell'enzima nelle fasi iniziali della malattia (67, 68); solo in un secondo tempo la persistenza dello stimolo secretagogico riuscirebbe ad indurre un aumento adeguato della secrezione reninica. Pur in presenza di valori assoluti decisamente più elevati nei pazienti che vanno incontro all'exitus rispetto a quelli rilevati nei sopravvissuti, il confronto statistico non è peraltro in grado di convalidare una differenza significativa tra i due gruppi nella concentrazione di RA rilevata in settima e quattordicesima giornata di decorso. Questo dato è in apparente contrasto con il riscontro di valori di RA significativamente più elevati in quei gruppi di infartuati con caratteristiche epidemiologiche e cliniche prognosticamente sfavorevoli (età più avanzata, IMA anterolaterale, etc.). A nostro parere tale discrepanza risiede nella larga variabilità dei valori (16, 27) tale da impedire il rilievo di una significatività statistica del test. Altri autori hanno peraltro documentato che la terapia con ACE-inibitori nell'IMA induce la perdita della diretta correlazione tra PRA e mortalità cardiovascolare ad 1 anno dall'evento acuto (27). Anche nello scompenso cardiaco in trattamento con ACE-inibitori i valori della PRA non si correlano significativamente con la mortalità (15, 32).

A prescindere dalle interpretazioni patogenetiche e fisiopatologiche, si può comunque affermare che i livelli circolanti più elevati di RA si associano ad una peggiore prognosi "quoad vitam" a breve termine dei pazienti infartuati.

Per quanto attiene l'età, i risultati del nostro studio

documentano che, al pari di quanto avviene nei soggetti normali (67, 68), questo fattore incide sostanzialmente sulla concentrazione dell'enzima anche nei malati colpiti da IMA. Nei pazienti di età inferiore a 60 anni l'andamento della RA è molto simile a quello dei malati con decorso favorevole; nei pazienti di età superiore a 60 anni l'aumento iniziale della RA è molto più modesto, ma dal quinto giorno di decorso la concentrazione dell'enzima è più elevata di quella dei soggetti più giovani. Dai dati esposti emerge che neanche l'IMA migliora la capacità reattiva immediata del SRA dell'anziano, che resta depressa rispetto a quella dei soggetti più giovani. Peraltro, con il passare dei giorni, la situazione si capovolge e al posto dell'età diventano evidentemente predominanti altri fattori contingenti legati alla malattia intercorrente, primo fra tutti lo stato emodinamico, principale determinante della secrezione reninica. E' infatti noto che i malati di età più avanzata presentano con più facilità deficit della contrattilità miocardica anche se non sempre clinicamente evidente.

Un altro dato che emerge dal nostro studio è il riscontro di differenti concentrazioni di RA a seconda della regione di miocardio colpita dalla necrosi. Nei pazienti con IMA inferiore o posteriore l'andamento dei livelli plasmatici dell'enzima è simile a quello riscontrato nei gruppi con decorso favorevole e di età inferiore a 60 anni. Nell'IMA anterolaterale non si assiste invece al brusco incremento iniziale della RA ma ad un suo graduale aumento a partire dal quinto giorno di decorso, tale da consentire il raggiungimento di concentrazioni più elevate rispetto all'IMA inferiore sino alla fine della seconda settimana di decorso. La spiegazione di tale fenomeno appare complessa e i dati in nostro possesso non consentono conclusioni certe. Si può probabilmente invocare il fattore età poiché nella nostra casistica i pazienti con IMA inferiore hanno un'età media minore rispetto a quelli con IMA anteriore e laterale (54.5 vs 65.1 anni). Si è già visto inoltre che l'età avanzata condiziona in misura determinante la capacità di risposta immediata del SRA e che gli anziani presentano un decorso più grave della malattia. La prima constatazione può spiegare lo scarso incremento iniziale della concentrazione dell'enzima, la seconda la maggiore e persistente attivazione reninica nel prosieguo del decorso. Alla maggiore stimolazione del SRA nei pazienti con IMA anteriore e laterale contribuisce probabilmente anche la più frequente comparsa di episodi di insufficienza contrattile. Appare peraltro evidente che una risposta chiarificatrice potrà venire solo da studi anatomopatologici e dal confronto di gruppi di pazienti di uguale età media ma con differente sede infartuale. Dobbiamo infine sottolineare che anche in questo caso i valori più elevati di RA alla fine del periodo di osservazione si riscontrano nel gruppo di infartuati con prognosi peggiore.

Dalla curva temporale si evince che la progressiva riduzione della concentrazione di RA nell'interno gruppo di infartuati sembra rispecchiare il miglioramento clinico legato alla stabilizzazione emodinamica che fa seguito alla prima fase di massima acuzie. Del resto, anche nei pazienti affetti da scompenso cardiaco i valori di renina

diminuiscono quando il quadro clinico migliora (55). Non meraviglia pertanto il rilievo che la classe funzionale incide in modo significativo sui livelli plasmatici della RA. La classe Killip appare anzi la variabile clinica più consistentemente associata con l'attivazione neuroendocrina, risultato della disfunzione non solo sistolica ma anche diastolica e della ritenzione idrosalina (16). Dall'analisi di Spearman emerge una persistente diretta correlazione tra i valori della RA e la classe funzionale dei pazienti a partire dal secondo giorno di decorso; la concentrazione dell'enzima aumenta cioè progressivamente con il peggioramento dello stato emodinamico. I pazienti in classe Killip 1 non presentano alcun significativo aumento della RA rispetto alla norma; nei malati in classe Killip 2 il comportamento dell'enzima è simile a quello riscontrato nei gruppi di infartuati con decorso favorevole (sopravvissuti, con età inferiore a 60 anni, IMA inferiore o posteriore); i soggetti in classe Killip 3 presentano invece il maggior incremento reninico nella seconda fase del decorso, facendo registrare i valori più elevati di RA a partire dalla quarta giornata sino alla fine della seconda settimana. La severità dello scompenso può influenzare la secrezione di RA sia direttamente attraverso una inadeguata perfusione renale che indirettamente attraverso la stimolazione simpatica. Nonostante il largo spettro di valori che si riscontra a tutti i livelli di disfunzione ventricolare sinistra (16) e l'attivazione neuroendocrina sia talvolta presente anche nei pazienti asintomatici (31, 49), l'entità assoluta dell'incremento della renina è sicuramente maggiore nei soggetti sintomatici e inversamente proporzionale alla frazione di eiezione (16, 31, 69); la terapia con diuretici (16, 31) e/o con ACE-inibitori (27) contribuisce unicamente ad accrescerla ulteriormente. La misura della RA si configura quindi, a prescindere dalla terapia praticata, come un utile indice prognostico per i pazienti colpiti da IMA.

Dai risultati del nostro studio emerge infine che la concentrazione plasmatica di RA varia a seconda della somministrazione o meno del trattamento fibrinolitico. Nei pazienti sottoposti a fibrinolisi l'andamento dei livelli circolanti dell'enzima è pressoché sovrapponibile, pur con diversi valori assoluti, a quello dei malati con decorso più favorevole. Al contrario, i soggetti non sottoposti a fibrinolisi presentano valori di RA più variabili e costantemente superiori alla norma, specie a partire dalla seconda giornata di decorso. Questo dato, indipendente sia dalla sede della necrosi che dall'età e dalla classe funzionale dei pazienti, suggerisce che la rivascolarizzazione miocardica, al pari di quanto si verifica per l'ANP (7) ed il VIP (70), condiziona in senso favorevole anche la risposta endocrina. E' d'altro canto noto che l'All può essere direttamente coinvolta nel processo trombotico (59) in quanto in grado di stimolare l'attività dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI1) che, riducendo l'attività del sistema fibrinolitico endogeno, costituisce un fattore di rischio per trombosi coronariche ricorrenti. La fibrinolisi si conferma quindi anche sotto questo aspetto come un cardine del trattamento dell'IMA.

In conclusione, dal nostro lavoro emerge con evidenza che la RA partecipa alla "tempesta" neuroendocrina

che accompagna la fase acuta dell'infarto miocardico. A questo punto, va comunque posta una domanda conclusiva: il rilievo che i valori più alti di RA si riscontrano nei pazienti deceduti, in coloro che presentano insufficienza contrattile, nei malati non sottoposti a terapia fibrinolitica, indica che l'enzima incide direttamente e sfavorevolmente sul decorso dell'IMA ovvero la molecola costituisce semplicemente un marker biochimico dell'evoluzione della malattia? A nostro parere, le azioni esercitate dalla renina sull'apparato cardiovascolare da un lato, l'omogeneità dei risultati dello studio dall'altro, suggeriscono che ambedue le affermazioni sono corrette. D'altro canto, ci pare doveroso precisare che sono senza dubbio necessari ulteriori e più approfonditi studi, possibilmente condotti su un campione di pazienti più ampio, per poter proporre spiegazioni più esaurienti e trarre conclusioni definitive.

BIBLIOGRAFIA

1. KLEIN A.J., PALMER L.A. Plasma cortisol levels in myocardial infarction: a correlation with shock and survival. *Am J Cardiol* 1963; 11:332-337.
2. VALORI C., THOMAS M., SHILLINGFORD J. Free noradrenaline and adrenaline excretion in relation to clinical syndromes following myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1967;20:605-610.
3. KARLSBERG R.P., CRYER P.E., ROBERTS R. Serial plasma catecholamine response early in the course of clinical acute myocardial infarction. Relationship to infarct extent and mortality. *Am Heart J* 1981;102:24-29.
4. KLAIBER E.L., BROVERMAN D.M., HAFFAJEE C.I., HOCHMAN J.S., SACKS G.M., DALEN J.E. Serum estrogen levels in men with acute myocardial infarction. *Am J Med* 1982;73:872-881.
5. MCALPINE H.M., MORTON J.J., LECKIE B., RUMLEY A., GILLEN G., DARGIE H.J. Neuroendocrine activation after myocardial infarction. *Br Heart J* 1988;60:117-124.
6. NGO L., VESELY D.L., BISSETT J.K., MURPHY M.L., DINH H., SETH R., SALLMAN A.L. Acute and sustained release of atrial natriuretic factor with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1989;118:893-900.
7. PHILLIPS P.A., SASADEUS J., HODSMAN G.P., HOROWITZ J., SALTUPS A. Plasma atrial natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction: effects of streptokinase. *Br Heart J* 1989;61:139-143.
8. STEWART D.J., KUBAC G., COSTELLO K.B., CERNACEK P. Increased plasma Endothelin-1 in the early hours of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:38-43.
9. BAIN R.J.I., FOX J.P., JAGGER J., DAVIES M.K., LITTLER W.A., MURRAY R.G. Serum cortisol levels predict infarct size and patient mortality. *Int J Cardiol* 1992;37:145-150.
10. OLDROYD K.G., HARVEY K., GRAY C.E., BEASTALL G.H., COBBE S.M. Endorphin release in patients after spontaneous and provoked myocardial ischaemia. *Br Heart J* 1992;67:230-235.
11. REMME W.J., KRUYSSSEN D.A.C.M., LOOK M.P., BOOT-SMA M., DE LEEUW P.W. Systemic and cardiac neuroendocrine activation and severity of myocardial ischemia in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:82-91.
12. OMLAND T., OPSTAD K., DICKSTEIN K. Plasma Neuropeptide Y levels in the acute and early convalescent phase after myocardial infarction. *Am Heart J* 1994; 127:774-779.
13. LUCIA P., CAIOLA S., COPPOLA A., MAROCCIA E., BELLI M., BUONGIORNO A., DE MARTINIS C. Early increase of

- vasoactive intestinal peptide in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1996; 132: 187-189.
14. LUCIA P., CAIOLA S., COPPOLA A., MAROCCIA E., BELLI M., DE MARTINIS C., BUONGIORNO A. Effect of age and relation to mortality on serial changes of vasoactive intestinal peptide in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 644-646.
 15. SWEDBERG K., ENEROTH P., KJEKSHUS J., WILHELMSEN L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. *Circulation* 1990;82:1730-1736.
 16. ROULEAU J.L., DE CHAMPLAIN J., KLEIN M., BICHET D. Activation of neurohumoral system in postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:390-398.
 17. BRUNNER H.R., SEALEY J.E., LARAGH J.H. Renin as a risk factor in essential hypertension: more evidence. *Am J Med* 1973;55:295-302.
 18. ALDERMAN M.H., MADHAVAN S., OOI W.L., COHEN H., SEALEY J.E., LARAGH J.H. Association of the renin-sodium profile with the risk of myocardial infarction in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1991;324:1098-1104.
 19. VENSEL L.A., DEVEREUX R.B., PICKERING T.G., ET AL. Cardiac structure and function in renovascular hypertension produced by unilateral and bilateral renal artery stenosis. *Am J Cardiol* 1986;58:575-582.
 20. ROSSI G.P., ROSSI A., CALABRÒ A. ET AL. Carotid artery lesion in renovascular hypertension. *J Hypertension* 1990;8 (suppl 3) S 105.
 21. LINDPAINTER K., GANTEN D. The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res* 1991;68:905-921.
 22. GREENWALD L., BECKER R.C. Expanding the paradigm of the renin-angiotensin system and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am Heart J* 1994;128:997-1008.
 23. TAN L-B, JALIL J.E., JANICKI J.S., WEBER K.T., ET AL. Cardiotoxic effects of angiotensin II. *J Am Coll Cardiol* 1989;13(suppl):2A.
 24. VOLPE M., CAMARGO M.J.F., MUELLER F.B., CAMPBELL W.G.JR., SEALEY J.E., ET AL. Relation of plasma renin to end organ damage and to protection of K+ feeding in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1990; 15:318-326.
 25. PFEFFER M.A., LAMAS G.A., VAUGHAN D.E., PARISI A.F., BRAUNWALD E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:80-86.
 26. PFEFFER M.A., BRAUNWALD E., MOYE L.A., ET AL. The effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992;327:669-678.
 27. ROULEAU J.L., PACKER M., MOYÉ L. DE CHAMPLAIN J., BICHET D., KLEIN M., ET AL. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:583-591.
 28. ERTL G., MEESMANN M., KOCHSIEK K. On the mechanism of renin release during experimental myocardial ischemia. *Eur J Clin Invest* 1985;15:375-381.
 29. SANTOS R.A.S., BRUM J.M., BROSNIHAN K.B., FERRARIO C.M. The renin-angiotensin system during acute myocardial ischemia in dogs. *Hypertension* 1990;15(suppl I):1121-1127.
 30. RAY S.G., PYE M., OLDROYD K.G., CHRISTIE J., CONNELLY D.T., NORTHBRIDGE D.B., ET AL. Early treatment with captopril after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1993;69:215-222.
 31. VAUGHAN D.E., LAMAS G.A., PFEFFER M.A. Role of left ventricular dysfunction in selective neurohumoral activation in the recovery phase of anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;66:529-532.
 32. FRANCIS G.S., COHN J.N., JOHNSON G., RECTOR T.S., GOLDMAN S., SIMON A. Plasma norepinephrine, plasma renin activity, and congestive heart failure. Relations to survival and effects of therapy in V-HeFT II. *Circulation* 1993;87(suppl VI):VI40-VI48.
 33. VANEY C., WAEBER B., TURINI G., MARGALITH D., BRUNNER H.R., PERRET C. Renin and the complications of acute myocardial infarction. *Chest* 1984;86:40-43.
 34. MICHOROWSKI B., CEREMUZYNSKI L. The renin-angiotensin-aldosterone system and the clinical course of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983;4:259-264.
 35. GOULD A.B., GREEN B. Kinetics of the human renin and human substrate reaction. *Cardiovasc Res* 1971;5:86-89.
 36. KOTCHEN T.A., TALKWALKERR.T., WELCH W.J. Inhibition of the in vitro renin reaction by circulating neutral lipids. *Circ Res* 1977;41 (suppl II):1146-1148.
 37. MICHEL J.B., DUSSAULE J.C., CHOUDAT L., ET AL. Effects of antihypertensive treatment in one-clip-two kidney hypertension in rats. *Kidney Int* 1986;29:1011-1020.
 38. NEUBERG G.W., KUKIN M.L., PENN J., YUSHAK M., ET AL. Renin inhibition (but not plasma renin activity) predicts the response to converting-enzyme inhibitors in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:172A.
 39. PLOUIN P.F., CUDEK P., ARNAL J.F., GUYENNE T.T., CORVOL P. Immunoradiometric assay of active renin versus determination of plasma renin activity in the clinical investigation of hypertension, congestive heart failure and liver cirrhosis. *Horm Res* 1990;34:138-141.
 40. ARNAL J.F., CUDEK P., PLOUIN P.F., GUYENNE T.T., MICHEL J.B., CORVOL P. Low angiotensin levels are related to the severity and liver dysfunction of congestive heart failure: implications for renin measurements. *Am J Med* 1991;90:17-22.
 41. RASMUSSEN S., NIELSE M., GLESE J. Captopril combined with thiazide lowers renin substrate concentration: implications for methodology in renin assay. *Clin Sci* 1981;60:591-593.
 42. NASJLETTI A., MASSON G.M.C. Effects of corticosteroids on plasma angiotensinogen and renin activity. *Am J Physiol* 1969;217:1396-1400.
 43. GORDON D.B., SACHIN I.N., DODD V.N. Heterogeneity of renin substrate in plasma: effect of pregnancy and oral contraceptives. *Proc Soc Exp Biol Med* 1976;153:314-318.
 44. YOKOSAWA H., YOKOSAWA N., INAGAMI T. Specific antibody to human renin and its cross reactivity with inactive human plasma renin. *Proc Soc Exp Biol Med* 1980;164:466-470.
 45. LECKIE B.J. Inactive renin: an attempt at a perspective. *Clin Sci* 1981;60:119-130.
 46. GALEN F.X., DEVAUX C., ATLAS S., GUYENNE T., MENARD J., CORVOL P., ET AL. New monoclonal antibodies directed against human renin. *J Clin Invest* 1984;74:723-735.
 47. MORGANTI A., TUROLO L., PULAZZINI E., ZANCHETTI A. Comparative measurements of immunoreactive renin, plasma renin activity and angiotensin II in human plasma. *Clin Exper Hype Theory and practice* 1987;A9:1367-1381.
 48. SHIONORI H., TAKASAKI I., ISHIKAWA I., ET AL. Measurement of plasma active renin by solid phase radioimmunoassay using monoclonal antibodies. *Am J Med Sci* 1990;300:138-143.
 49. ROULEAU J.L., MOYÉ L.A., DE CHAMPLAIN J., KLEIN M., BICHET D., PACKER M., ET AL. Activation of neurohumoral systems following acute myocardial infarction. *Am J*

- Cardiol 1991;68:80D-86D.
50. STELLA A., ZANCHETTI A. The renin angiotensin system: physiological regulation of renin release. In Zanchetti A., Tarazi R.C., eds. Handbook of hypertension, Vol 8: pathophysiology of hypertension regulatory mechanism. Amsterdam: Elsevier 1986.
 51. BONADUCE D., PETRETTA M., MORGANO G., ATTISANO T., BIANCHI V., ARRICHELLO P., ET AL. Effects of converting enzyme inhibition on baroreflex sensitivity in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:587-593.
 52. OLIVARI M.T., LEVINE T.B., COHN J.N. Abnormal neurohormonal response to nitroprusside infusion in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:411-417.
 53. DAVIS J.O., FREEMAN R.H. Mechanism regulating renin release. *Physiol Rev* 1976;56:1-56.
 54. LIANG C.S., GAVRAS H. Renin angiotensin system inhibition in conscious dogs during acute hypoxemia: effects on systemic hemodynamics, regional blood flow, and tissue metabolism. *J Clin Invest* 1978;62:961-970.
 55. DZAU V.J., COLUCCI W.S., HOLLENBERG N.K., WILLIAMS G.H. Relation of the Renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981;63:645-651.
 56. COHN J.N. Neuroendocrine activation after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:28 I-31 I.
 57. LEVINE T.B. Neuroendocrine activation in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1990;65:32 I-34 I.
 58. ROSS R. Polypeptide growth factors and atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 1991;1:277-282.
 59. RIDKER P.M., GABOURY C.L., CONLIN P.R., SEELY E.W., WILLIAMS G.H., VAUGHAN D.E. Stimulation of plasminogen activator inhibitor in vivo by infusion of angiotensin II. *Circulation* 1993;87:1969-1973.
 60. ERTL G., KLONER R.A. ALEXANDER R.W., BRAUNWALD E. Limitation of experimental infarct size by an angiotensin-converting enzyme inhibitor *Circulation* 1982; 65:40-48.
 61. CLELAND J.G.F., DARGIE H.J., BALL S.G., ET AL. Effects of enalapril in heart failure: a double blind study of effects on exercise performance, renal function, hormones, and metabolic state. *Br Heart J* 1985;54:305-312.
 62. MCGRATH B.P., ARNOLDA L., MATTHEWS P.G., ET AL. Controlled trial of enalapril in congestive cardiac failure. *Br Heart J* 1985;54:405-414.
 63. VAN GILST W.H., DE GRAEFF P.A., WESSELING H., DE LANGEN C.D.J. Reduction of reperfusion arrhythmias in the ischemic isolated rat heart by angiotensin converting enzyme inhibitors: a comparison of captopril, enalapril and HOE 498. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8:722-728.
 64. PFEFFER M.A., BRAUNWALD E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation* 1990;81:1161-1172.
 65. GERBER L.M., MANN S.J., MULLER F.B., ALDERMAN M.H., PICKERING T.G., SEALEY J.E., LARAGH J.H. Response to the captopril test is dependent on baseline renin profile. *J Hypertension* 1994;12:173-178.
 66. BENEDICT C.R., JOHNSTONE D.E., WEINER D.H., BOURASSA M.G., BITTNER V., KAY R., ET AL. Relation of neurohumoral activation to clinical variables and degree of ventricular dysfunction: a report from the registry of studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:1410-1420.
 67. CUGINI P., MURANO G., LUCIA P., LETIZIA C., SCAVO D., HALBERG F., CORNELISSEN C. Circadian rhythms of plasma renin activity and aldosterone: change related to age, sex, recumbency and sodium restriction. *Chronobiologic specification for reference values. Chronobiology International* 1985;4:267-276.
 68. CUGINI P., MURANO G., LUCIA P., LETIZIA C., SCAVO D., HALBERG F., SCHRAMM H. The gerontological decline of the renin-aldosterone system: a chronobiological approach extended to essential hypertension. *Journal of Gerontology* 1987;42:461-465.
 69. FRANCIS G.S., BENEDICT C., JOHNSTONE D.E., KIRLIN P.C., NICKLAS J., LIANG C-S, ET AL. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:1724-1729.
 70. LUCIA P., CAIOLA S., COPPOLA A., BELLI M., MAROC-CIA E., DE MARTINIS C., BUONGIORNO A. Il Peptide Vasoattivo Intestinale (VIP) nell'infarto acuto del miocardio (IMA): effetti della sede della necrosi e della terapia fibrinolitica. *Atti XCVI Congresso Società Italiana Medicina Interna. Roma, 12-15/10/1995, pag.47.*