

Università degli Studi di Napoli Federico II

Facoltà di Medicina e Chirurgia



Tesi di

Dottorato di Ricerca in

Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale

(Coordinatore: Prof. Gianni Marone)

Ciclo XXIV

(Anni 2008-2011)

**IL CONTROLLO NON OTTIMALE DEL COLESTEROLO LDL E' UN
PREDITTORE INDIPENDENTE DI RIMODELLAMENTO
VENTRICOLARE SINISTRO POST-INFARTUALE**

Dott.ssa Serena Di Marino

Tutore: Prof. B. Trimarco

INTRODUZIONE

Il rimodellamento ventricolare sinistro rappresenta un importante determinante di progressione verso l'insufficienza cardiaca in pazienti colpiti da infarto del miocardio; è un processo multifattoriale che coinvolge fattori emodinamici, metabolici e neurormonali.

Il rimodellamento ventricolare sinistro indica un sovvertimento geometrico della cavità ventricolare indotto da cambiamenti di dimensioni, forma e funzione del ventricolo sinistro a seguito di un evento ischemico. (Fig.1)

La progressione verso il rimodellamento è un complesso fenomeno che consta di numerosi fattori quali:

- a) le caratteristiche dell'infarto, come l'estensione, la localizzazione, e la transmuralità ;
- b) le conseguenze funzionali dell'ischemia quali la presenza e la severità dell' insufficienza valvolare mitralica;
- c) gli effetti della terapia di riperfusione con il ripristino del flusso ematico nell'arteria responsabile dell'evento ischemico e della disfunzione microvascolare ;
- d) gli effetti della terapia farmacologica e non farmacologica (riabilitazione cardiologica).

Nonostante, nella moderna pratica clinica, si attuino strategie terapeutiche che prontamente assicurano la rivascolarizzazione dell'arteria responsabile dell'infarto, i dati riportati in letteratura mostrano che il 30% dei pazienti a seguito di IMA svilupperà rimodellamento ventricolare sinistro .

Lo scopo del presente studio è valutare se i valori di colesterolo LDL siano predittivi di rimodellamento ventricolare sinistro in pazienti con primo infarto miocardico acuto ST sopraslivellato (STEMI) ricevendo una completa ed efficace riperfusione.

Sono stati analizzati 109 pazienti giunti in UTIC con primo episodio di STEMI; i pazienti sono stati divisi in due gruppi, non-remodeling (NR) e remodeling (R), in base alle modifiche del volume di fine diastole ventricolare sinistro riscontrate al follow-up.

Il gruppo NR era costituito da 79 pazienti, il gruppo R da 30 pazienti.

All'ammissione in UTIC, la prevalenza dei fattori di rischio tra i due gruppi risultava sovrapponibile in cui valore di colesterolo LDL veniva utilizzato come criterio di controllo del profilo lipidico.

Al follow-up la prevalenza di livelli plasmatici target di colesterolo LDL risultava essere più bassa nel gruppo R rispetto al gruppo NR (rispettivamente 67% e 91%, $p < 0.01$).

Dopo aver corretto i dati ottenuti per età, sesso, frazione di eiezione, volume ventricolare sinistro telediastolico, ipertensione arteriosa, diabete mellito, obesità, abitudine tabagica, terapia farmacologica, wallmotion score index, livelli di troponina, la metanalisi ha mostrato che livelli plasmatici non ottimali di colesterolo LDL al follow-up risultavano essere significativamente maggiori nel gruppo R (OR 22.3, IC 95%: 2.91-171.9, $p=0.003$).

In conclusione, il presente studio mostra come un non soddisfacente controllo del colesterolo LDL sia un predittore indipendente di sviluppo di rimodellamento ventricolare sinistro in pazienti colpiti da primo STEMI.

LV Remodeling Post Anteroseptal MI

1 week

3 months



EDV 137ml ESV 80ml
EF 41%



EDV 189ml ESV 146ml
EF 23%

**Apical 4 Chamber View
End-diastole**

(Fig.1)

MATERIALI E METODI

Abbiamo analizzato in maniera retrospettiva, da Maggio 2005 a Maggio 2009, i pazienti affetti da STEMI e ricoverati presso l'UTIC del Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche dell'Università "Federico II" di Napoli. Nella nostra UTIC l'anamnesi, le caratteristiche demografiche ed antropometriche, i parametri vitali, i parametri laboratoristici ed emodinamici e i risultati delle procedure diagnostiche eseguite durante la degenza e al follow-up sono stati routinariamente registrati in un database dedicato. Tutti i dati raccolti sono stati ulteriormente screenati per eventuali omissioni o informazioni contraddittorie. Il protocollo di ricerca è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto. Tutti i pazienti hanno sottoscritto un consenso informato per l'inclusione allo studio, ed i pazienti inclusi sono stati sottoposti ad un

controllo ambulatoriale con esame ecocardiografico, esami ematochimici e test da sforzo dopo sei mesi dall'evento acuto. I criteri di inclusione sono stati i seguenti:

- 1) primo episodio confermato di STEMI;
- 2) angioplastica percutanea primaria efficace;
- 3) angioplastica percutanea rescue efficace;
- 4) angioplastica percutanea efficace entro le 24 ore dall'inizio della sintomatologia in caso di trombolisi efficace;
- 5) adeguata qualità di immagini ecocardiografiche registrate entro le 24 ore dall'ammissione in UTIC.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti con le seguenti caratteristiche:

- 1) anamnesi positiva per precedente infarto miocardico o procedura di rivascularizzazione;
- 2) valvulopatia;
- 3) scompenso cardiaco sintomatico;
- 4) indicazione alla rivascularizzazione chirurgica;
- 5) evidenza, al follow-up, di ischemia inducibile allo stress-test.

La misurazione dei biomarkers di citolisi cardiaca è stata ripetuta fino a 96 ore dall'ammissione in UTIC. Durante il ricovero è stata effettuata almeno una valutazione quotidiana della creatininemia e della glicemia.

Il colesterolo totale, la quota HDL, i trigliceridi e la proteina C-reattiva sono stati misurati in seconda giornata di ricovero in UTIC, utilizzando la formula di Friedewald¹ per il calcolo del colesterolo LDL. Al follow-up i pazienti sono stati sottoposti ad esame clinico, test da sforzo, ecocardiogramma, determinazione di: creatininemia, glicemia, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridemia.

Tutti i pazienti hanno eseguito ecocardiogramma entro le 24 ore dall'ammissione in UTIC; l'esame è stato effettuato con ecocardiografo Vivid 7 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway), con sonda dedicata a frequenza 2.5 MHz in paziente supino in decubito laterale sinistro. Gli esami sono

stati eseguiti in UTIC da due esperti ecocardiografisti e ripetuti al follow-up dal medesimo operatore; le immagini ecocardiografiche sono state analizzate da due esperti operatori in cieco per i dati clinici del paziente (L.S. e S.D.M), rilevando anche la variabilità intra- ed interosservatore del laboratorio². Il volume ventricolare sinistro e la frazione di eiezione sono stati calcolati mediante approccio apicale in 4 e 2 camere, utilizzando il metodo Simpson biplano³. Per valutare la funzione sistolica regionale, il ventricolo sinistro è stato suddiviso in 16 segmenti secondo il modello raccomandato dall'American Society of Echocardiography. Per ogni segmento è stato assegnato un punteggio compreso tra 1 (normale cinesi) e 4 (discinetico). Il wall motion score index è stato desunto dalla somma dei punteggi ottenuti diviso il numero dei segmenti. La dissinergia è stata quantizzata dividendo il numero dei segmenti acinetici e discinetici per il numero totale dei segmenti e moltiplicando il risultato ottenuto per 100⁴. Le dimensioni della cavità ventricolare, del setto interventricolare e della parete posteriore, sono state calcolate in telediastole, in proiezione parasternale asse lungo ed asse corto mediante guida M-mode su tre cicli cardiaci in accordo alle raccomandazioni dell'American Society of Echocardiography⁵.

Per il calcolo della massa cardiaca è stata utilizzata la formula di Devereux et al⁶; inoltre sono stati misurati i parametri di funzione diastolica ottenuti mediante doppler transmitralico: Picco di velocità di riempimento rapido (E), picco di velocità di riempimento tardivo (A), E/A ratio e tempo di decelerazione. La diagnosi di STEMI è stata stabilita secondo i criteri riportati in nota bibliografica⁷. La procedura di angioplastica è stata definita efficace quando si ripristinava un flusso ematico TIMI III e stenosi residua <30% dell'arteria responsabile dell'infarto⁸. La trombolisi è stata considerata efficace nei pazienti in cui vi era regressione della sintomatologia dolorosa e risoluzione dell'elevazione del tratto ST all'ECG dopo 90 minuti dalla somministrazione del farmaco. Tali pazienti sono stati sottoposti a studio coronarografico entro le 24 ore successive; nei pazienti in cui la terapia trombolitica risultava inefficace, si procedeva immediatamente a procedura di angioplastica di salvataggio.

Il rimodellamento ventricolare sinistro è stato definito, secondo le più recenti definizioni, come un incremento $> 20\%$ del volume ventricolare sinistro indicizzato in telediastole⁸⁻¹⁰. I livelli del colesterolo LDL nei pazienti infartuati, inoltre, sono stati considerati ottimali se < 100 mg/dl, secondo “ The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III”¹¹.

Il diabete mellito di tipo II è stato diagnosticato con valori di glicemia a digiuno >126 mg/dl e confermato da ripetute misurazioni, o in pazienti già in trattamento con antidiabetici orali o terapia insulinica; l’ipertensione è stata inoltre definita in pazienti già in trattamento antipertensivo o in presenza di almeno tre misurazioni di pressione sistolica >140 mmHg e/0 di pressione diastolica > 90 mmHg in almeno due visite durante la degenza ospedaliera.

L’ ipercolesterolemia è stata diagnosticata al riscontro di livelli sierici di colesterolo totale >200 mg/dl o in pazienti già in terapia con farmaci ipolipidemizzanti¹¹.

Il riscontro anamnestico farmacologico, riportato dal paziente, è stato successivamente accertato previo riscontro effettuato presso i medici di medicina generale curanti i pazienti in esame.

La diagnosi di insufficienza renale cronica era altresì effettuata in presenza di una velocità di filtrazione glomerulare < 89 ml/min/1,73 m² utilizzando la formula MDRD¹⁵, quella di ipertrofia ventricolare sinistra al rilievo ecocardiografico di una massa ventricolare sinistra indicizzata >110 nelle donne e 130 negli uomini¹³. Il pattern diastolico restrittivo è stato definito tale quando il rapporto E/A >2 associato a tempo di decelerazione è risultato essere <150 ms; il riscontro di un indice di massa corporea >30 kg/m² stato sufficiente a definire l’esistenza del fattore di rischio obesità.

Tutti i pazienti hanno eseguito durante la visita di follow-up un test cardiovascolare al cicloergometro iniziando con un carico lavorativo di 25 W seguito da un incremento di 25W ogni due minuti. I criteri di interruzione del test erano:

- a) insorgenza di angina
- b) modifiche significative del tratto ST
- c) affaticamento muscolare
- d) eccessivo incremento dei valori pressori (pressione sistolica >240 mmHg, diastolica >140 mmHg)
- e) dispnea
- f) raggiungimento della frequenza cardiaca massima prevista per età in assenza di ischemia.

I dati sono espressi come media \pm DS o proporzioni, i confronti sono stati effettuati con tests t di Student per dati appaiati, tests di chi-quadro o tests esatti di Fisher.

Le correlazioni tra le variabili sono state valutate adoperando il coefficiente di correlazione di Pearson.

Le variazioni del LVEDVi sono state categorizzate in quartili; è stato utilizzato il test di analisi di varianza di Bonferroni per confrontare i livelli di colesterolo LDL in ogni quartile.

Per testare l'ipotesi che i valori di colesterolo LDL non target fossero predittivi di rimodellamento del ventricolo sinistro, i pazienti sono stati raggruppati in categorie secondo il controllo del colesterolo LDL (valori target o nontarget).

Inoltre è stata utilizzata l'analisi di regressione logistica per identificare i fattori predittivi di rimodellamento del ventricolo sinistro (categorizzati come presenza o assenza del remodeling alla visita di follow-up).

La multicollinearità tra le covariabili è stata testata con il fattore di varianza dell'inflazione.

Tutte le analisi sono state effettuate con il programma SAS, versione 9.1, con un livello di significatività $p < 0.05$.

RISULTATI

714 pazienti sono stati ricoverati per STEMI dal maggio 2005 al maggio 2009; di questi, 46 sono deceduti in UTIC, 28 dopo la dimissione ospedaliera, 432 non hanno soddisfatto i criteri di inclusione sopra riportati, 55 sono stati persi al follow up, 12 mostravano una storia medica incompleta, 32 mostravano una scarsa qualità dell'esame ecocardiografico. Pertanto sono stati analizzati 109 pazienti.

Le variazioni del LVEDVi riconosciute al follow up mostravano una distribuzione bimodale, con una mediana di 9.98% (range - 43.81% -84.83%). I pazienti sono stati categorizzati in due gruppi: non remodeling (n= 79) e remodeling (n=30).

Le caratteristiche cliniche, demografiche e bioumorali della popolazione in studio sono illustrate nella tabella 1.

Tab 1

Characteristic	Overall Population (n = 109)	LV Nonremodeling Group (n = 79)	LV Remodeling Group (n = 30)	p Value
Age (years)	56 ± 10	54 ± 10	60 ± 10	0.02
Men	91 (83%)	63 (80%)	28 (93%)	0.146
Systolic blood pressure (mm Hg)	127 ± 21	130 ± 22	123 ± 19	0.194
Diastolic blood pressure (mm Hg)	79 ± 13	80 ± 13	76 ± 14	0.178
Heart rate (beats/min)	75 ± 14	76 ± 15	72 ± 12	0.210
Body mass index (kg/m ²)	28 ± 4	28 ± 4	29 ± 3	0.282
Total cholesterol (mg/dl)	188 ± 40	188 ± 38	187 ± 44	0.870
High-density lipoprotein cholesterol (mg/dl)	43 ± 11	41 ± 11	48 ± 12	0.004
LDL cholesterol (mg/dl)	116 ± 39	115 ± 34	113 ± 44	0.716
Triglycerides (mg/dl)	151 ± 89	158 ± 97	132 ± 60	0.170
Glucose (mg/dl)	131 ± 58	134 ± 62	125 ± 46	0.507
Creatinine (mg/dl)	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.1	1 ± 0.7	0.022
Glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²)	92 ± 21	94 ± 20	85 ± 21	0.032
High-sensitivity C-reactive protein (mg/L)	13 ± 21	11 ± 18	17 ± 25	0.281
Essential hypertension (blood pressure ≥140/90 mm Hg)	39 (36%)	30 (38%)	9 (30%)	0.507
Diabetes mellitus (fasting glucose ≥126 mg/dl)	17 (16%)	14 (18%)	3 (10%)	0.390
Hypercholesterolemia (serum cholesterol >200 mg/dl)	38 (36%)	28 (35%)	10 (33%)	1
Obesity (body mass index ≥30 kg/m ²)	35 (32%)	25 (32%)	10 (33%)	1
Current smokers	74 (68%)	58 (73%)	16 (53%)	0.065
LV hypertrophy	61 (56%)	44 (56%)	17 (57%)	1
Chronic kidney disease	4 (3.7%)	3 (4%)	1 (3.4)	1
Restrictive pattern	32 (29%)	24 (31%)	8 (27%)	0.815

Le caratteristiche della modalità di esordio, del trattamento e dell'estensione della malattia coronarica della popolazione in studio sono descritte nella tabella 2.

Tab2

Characteristic	Overall Population (n = 109)	LV Remodeling Group (n = 79)	LV Nonremodeling Group (n = 30)	p Value
Biomarkers of STEMI				
Peak serum creatine kinase (U/L)	2,318 ± 1961	2,146 ± 1,981	2,770 ± 1862	0.138
Peak serum creatine kinase-MB (ng/ml)	159 ± 101	155 ± 96	170 ± 113	0.505
Peak serum lactate dehydrogenase (U/L)	1,360 ± 811	1,259 ± 768	1,626 ± 871	0.034
Peak serum troponin I (ng/ml)	33 ± 31	28 ± 27	45 ± 36	0.011
Peak serum myoglobin (ng/ml)	809 ± 858	716 ± 706	1,054 ± 1,147	0.066
Treatment of STEMI				
Thrombolysis plus PCI	15 (14%)	10 (13%)	5 (17%)	0.551
PCI	37 (34%)	25 (32%)	12 (40%)	0.498
Rescue PCI	55 (51%)	43 (54%)	12 (40%)	0.203
Culprit lesion				
Left anterior ascending coronary artery	63 (58%)	43 (54%)	20 (67%)	0.283
Left circumflex artery	24 (22%)	18 (23%)	6 (20%)	1
Right coronary artery	41 (38%)	32 (41%)	9 (30%)	0.379
Extension of coronary artery disease				
1-vessel disease	72 (66%)	53 (67%)	19 (65%)	1
2-vessel disease	26 (24%)	17 (21%)	9 (30%)	0.451
3-vessel disease	9 (8%)	8 (10%)	1 (3.4)	0.439
Hospital discharge therapy				
Antiplatelet drugs	109 (100%)	79 (100%)	30 (100%)	NA
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	78 (72%)	59 (75%)	19 (63%)	0.246
Angiotensin receptor blockers	4 (4%)	4 (5%)	1 (3%)	0.574
β blockers	81 (74%)	61 (77%)	20 (67%)	0.327
Statins	77 (71%)	59 (75%)	18 (60%)	0.160

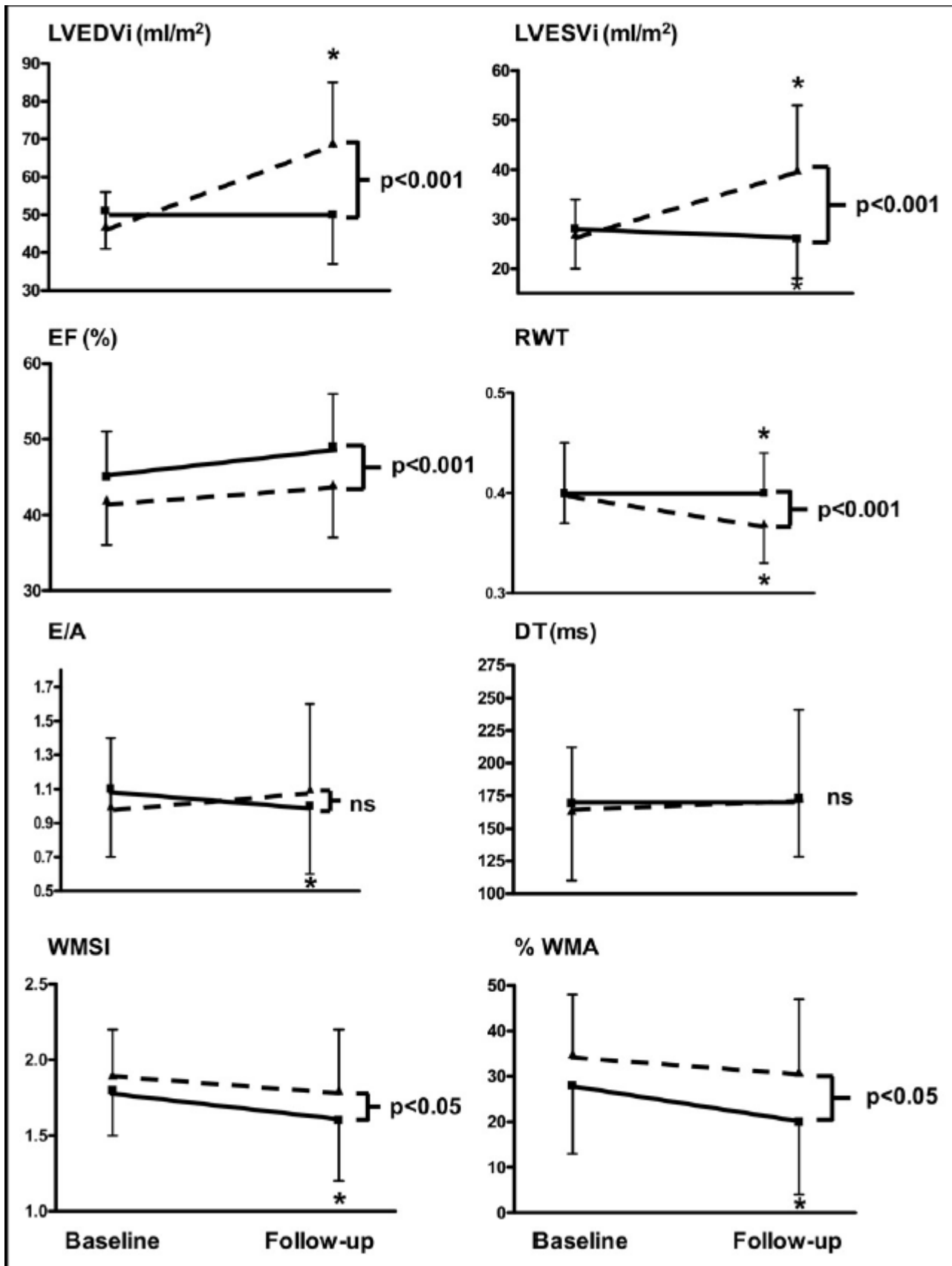
Nei pazienti trattati con angioplastica primaria, il tempo intercorso tra l'inizio della sintomatologia alla riapertura del vaso è stato 136 ± 183 e 113 ± 149 minuti nei NR e R, rispettivamente ($p=0.63$).

Nei pazienti sottoposti a terapia trombolitica, il tempo intercorso tra l'inizio della sintomatologia e la risoluzione della stessa, è stato 121 ± 71 e 125 ± 91 minuti nei NR e R, rispettivamente ($p=0.95$).

Nei pazienti sottoposti ad angioplastica di salvataggio, il tempo intercorso tra l'inizio della sintomatologia e la riperfusione è risultato 314 ± 135 e 337 ± 144 minuti nei NR e R rispettivamente ($p=0.87$). Due pazienti trattati con trombolisi avevano vasi coronarici normali all'angiografia. La terapia farmacologica eseguita in ospedale è risultata essere simile nei due gruppi (tab 2).

La dose di statina prescritta alla dimissione ospedaliera risultava comparabile tra i due gruppi. In particolare, per l'atorvastatina, la rosuvastatina e la simvastatina rispettivamente, la dose giornaliera era 25 ± 10 , 7.5 ± 3 e 15 ± 7 mg nel gruppo dei remodeling e 28 ± 11 , 16 ± 6 e 26 ± 10 mg nel gruppo dei non remodeling ($p=NS$). Non vi era differenza tra i due gruppi nella capacità di esercizio (9.3 ± 2.6 e 10 ± 1 METs nei R e NR rispettivamente).

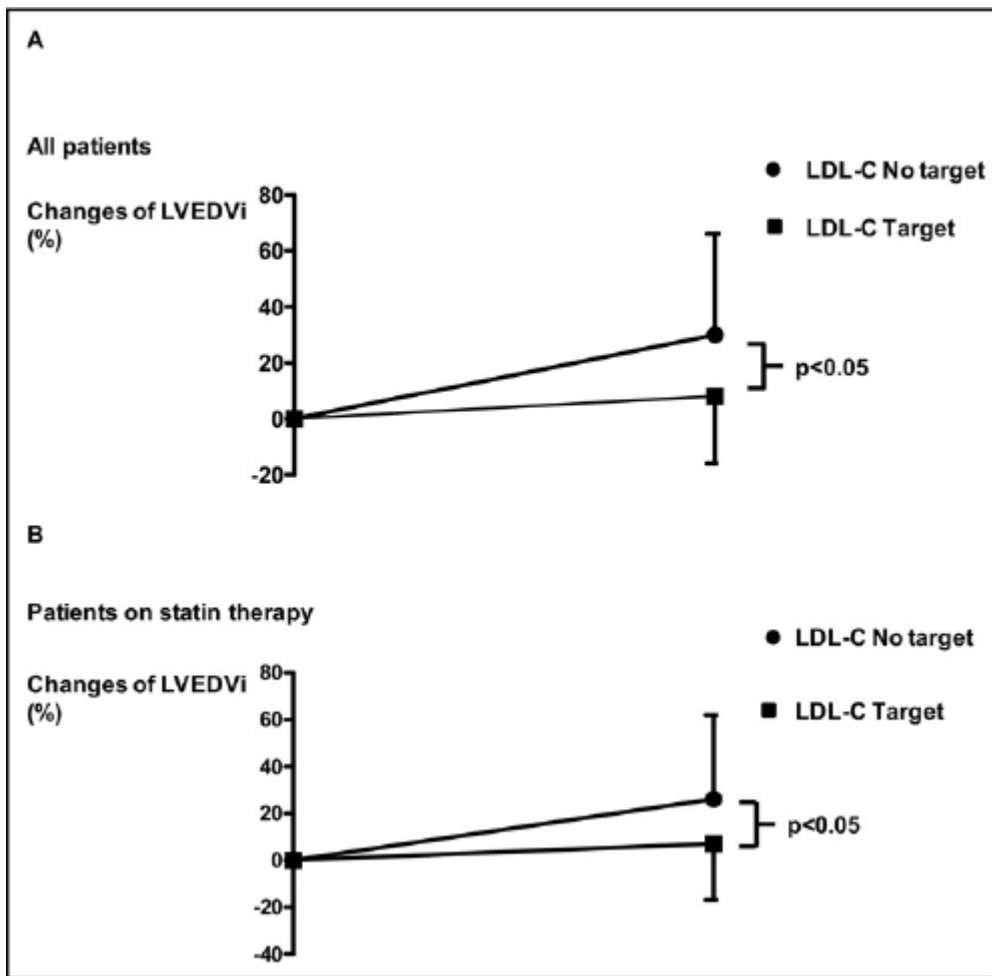
Inoltre non vi erano differenze significative tra i due gruppi nei parametri ecocardiografici raccolti all'ingresso (volume ventricolare sinistro indicizzato in sistole ed in diastole, frazione di eiezione, wall motion score index ecc) (Fig.2).



Nel follow-up, come atteso, i volumi ventricolari sisto-diastolici risultavano maggiori nei pazienti che hanno sviluppato un rimodellamento ventricolare sinistro, così come la frazione di eiezione e il

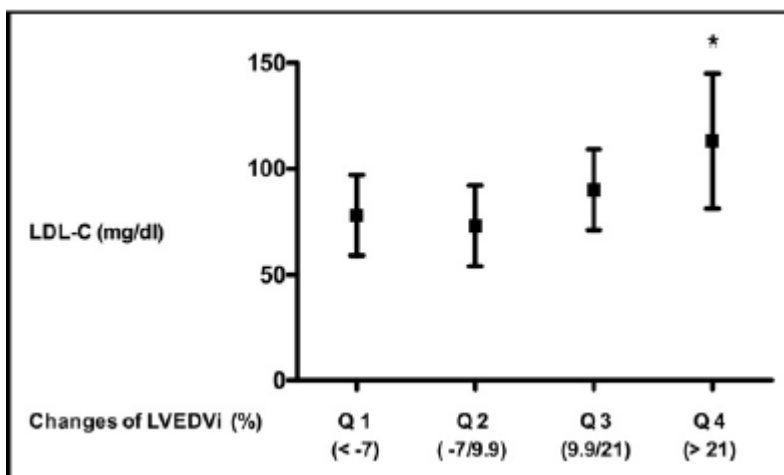
movimento sistolico di parete risultano più bassi nel gruppo remodeling rispetto al non remodeling. Inoltre non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi (R vs NR rispettivamente) per quanto concerne la pressione arteriosa ($120\pm 16/75\pm 11$ e $122\pm 14/75\pm 11$ mmHg), velocità di filtrazione glomerulare (85.4 ± 9 e 85.7 ± 10 ml/min/ 1.73 m^2), indice di massa corporea (28 ± 4 e 28 ± 4), livelli di glucosio plasmatico (96 ± 10 e 101 ± 9 mg/dl), colesterolo HDL (47 ± 5 e 46 ± 6 mg/dl). È stata invece riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto riguarda i valori del colesterolo LDL, in particolare i pazienti R risultavano avere valori più alti rispetto ai NR (94 ± 28 vs 86 ± 14 mg/dl , $p<0.05$). Viceversa, la prevalenza di pazienti con livelli plasmatici di colesterolo LDL a target, risultava più basso nel gruppo R, se comparato al gruppo NR (67% VS 91%, $P=0.006$). Un' ulteriore analisi ha evidenziato che i pazienti che raggiungevano livelli target di colesterolo LDL nel follow-up incrementavano in misura minore il volume ventricolare sinistro telediastolico (fig 3). Un trend analogo veniva riscontrato in un sottogruppo di pazienti che assumeva la statina (fig3). Infine non sono state riscontrate differenze in termini di variazione del LVDEVi tra pazienti in terapia ($10\pm 27\%$) e quelli che non assumevano statine ($17\pm 28\%$) ($p=0.18$).

Fig.3



In Fig. 4 si segnala inoltre come i livelli di colesterolo LDL misurati al follow up variano, con un trend statisticamente significativo, dai livelli di quartile più bassi ai più alti.

Fig. 4



Dopo avere correlato i dati ottenuti per età, sesso, presenza di ipertensione e diabete, l'abitudine tabagica, la frazione di eiezione, il volume ventricolare di fine diastole, la terapia farmacologica, l'analisi statistica di regressione ha mostrato che il numero di pazienti con valori non ottimali di colesterolo LDL sia all'ingresso che nel follow-up è significativamente più elevato nel gruppo che va incontro a rimodellamento ventricolare sinistro (OR 22.3 C.I. 95% 2.91-171.9 p = 0.003).

DISCUSSIONE

Il risultato della presente ricerca mostra come, nei pazienti al primo episodio infartuale che ricevono adeguata ed efficace terapia di riperfusione e trattati cronicamente con farmaci anti-rimodellamento, un insoddisfacente controllo dei valori del colesterolo LDL prima e dopo l'evento è un predittore indipendente di sviluppo di rimodellamento ventricolare.

Il raggiungimento dei valori target di colesterolo LDL è fortemente raccomandato sia in prevenzione primaria che secondaria ¹¹.

Le basi fisiopatologiche di tale raccomandazione sono ascrivibili all'interferenza del colesterolo LDL nella progressione della malattia aterosclerotica ¹⁷.

Tale studio ha dimostrato che il raggiungimento ed il mantenimento di livelli target di colesterolo LDL dopo uno STEMI protegge dallo sviluppo di rimodellamento ventricolare, sottolineando l'importanza del raggiungimento e del mantenimento dei valori del colesterolo LDL entro i valori target con l'utilizzo a tal fine sia di interventi farmacologici che non farmacologici¹⁸.

Tra gli interventi non farmacologici, molti dati indicano che l'esercizio fisico riabilitativo riduce i livelli plasmatici di colesterolo LDL ²⁰.

I limiti di tale ricerca, nonostante l'implementazione, sono la ridotta numerosità del campione in esame dovuto alla selettività dei criteri di inclusione. Questo ristretto campione di pazienti non è completamente rappresentativo della popolazione dei pazienti affetti da STEMI avendo escluso quelli con una maggiore compromissione della patologia aterosclerotica. Per tale motivo,

nonostante l'incoraggiante risultato, è auspicabile l'estensione della ricerca ad un maggior numero di pazienti, essendo, la numerosità del campione, un importante elemento di rinforzo della potenza statistica del risultato conseguito .

BIBLIOGRAFIA

1. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499–502.
2. Spinelli L, Petretta M, Marciano F, Testa G, Rao MA, Volpe M, Bonaduce D. Cardiac autonomic responses to volume overload in normal subjects and in patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1999;277:H1361–H1368.
3. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, Silverman NH, Tajik AJ. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–367.
4. Funaro S, La Torre G, Madonna M, Galiuto L, Scara A, Labbadia A, Canali E, Mattatelli A, Fedele F, Alessandrini F, Crea F, Agati L. Incidence, determinants, and prognostic value of reverse left ventricular remodelling after primary percutaneous coronary intervention: results of the Acute Myocardial Infarction Contrast Imaging (AMICI) multi center study. *Eur Heart J* 2009;30:566–575.
5. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072–1083.
6. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613–618.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinke EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhilb S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
8. Carrabba N, Valenti R, Parodi G, Santoro GM, Antoniucci D. Left ventricular remodeling and heart failure in diabetic patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 2004;110:1974–1979.
9. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Delgado V, Ortiz J, Vidal B, Poyatos S, de Caralt TM, Heras M, Bosch X, Azqueta M, Pare C, Brugada J. Relation of plasma brain natriuretic peptide levels on admission for ST-elevation myocardial infarction to left ventricular end-diastolic volume six months later measured by both echocardiography and cardiac magnetic resonance. *Am J Cardiol* 2009;104:878–882.
10. Savoye C, Equine O, Tricot O, Nogue O, Segrestin B, Sautiere K, Elkohen M, Pretorian EM, Taghipour K, Philiat A, Aumegeat V, Decoux E, Ennezat PV, Bauters C. Left ventricular remodeling after anterior wall acute myocardial infarction in modern clinical practice (from the Remodelage VEentriculaire [REVE] study group). *Am J Cardiol* 2006;98:1144–1149.
11. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–2497.
12. Standards of medical care in diabetes—2006. *Diabetes Care* 2006; 29(suppl):S4–S42.
13. Mancina G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA,

- Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Manolis A, Nilsson PM, Redon J, Struijker-Boudier HA, Viigimaa M, Adamopoulos S, Bertomeu V, Clement D, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, O'Brien E, Ponikowski P, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28:1462–1536.
14. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. Circulation 2007;116:85–97.
15. Hallan S, Asberg A, Lindberg M, Johnsen H. Validation of the Modification of Diet in Renal Disease formula for estimating GFR with special emphasis on calibration of the serum creatinine assay. Am J Kidney Dis 2004;44:84–93.
16. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults—the evidence report. Obes Res 1998;6(suppl):51S–209S.
17. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1071–1080.
18. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, Maggioni AP, Balestroni G, Ceci V, Chieffo C, Gattone M, Griffo R, Schweiger C, Tavazzi L, Urbinati S, Valagussa F, Vanuzzo D. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter, randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. Arch Intern Med 2008;168:2194–2204.
19. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009;16:121–137.
20. Giallauria F, Lucci R, D'Agostino M, Vitelli A, Maresca L, Mancini M, Aurino M, Del Forno D, Giannuzzi P, Vigorito C. Two-year multicomprehensive secondary prevention program: favorable effects on cardiovascular functional capacity and coronary risk profile after acute myocardial infarction. J Cardiovasc Med (Hagerstown) 2009; 10:772–780.