

# Precarietà metabolica nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e malnutrizione

## *Metabolic frailty in malnourished heart failure patients*

Alessandra Gualco<sup>1</sup>, Cristina Opasich<sup>1</sup>, Silvia Brazzo<sup>1</sup>, Franco Cobelli<sup>1</sup>, Evasio Pasini<sup>1</sup>, Ornella Pastoris<sup>2</sup>, Roberto Aquilani<sup>3</sup>

**ABSTRACT:** *Metabolic frailty in malnourished heart failure patients. A. Gualco, C. Opasich, S. Brazzo, F. Cobelli, E. Pasini, O. Pastoris, R. Aquilani.*

Muscular wasting (MW) and cardiac cachexia (CC) are often present in patients with chronic heart failure (HF).

**Aim:** To identify whether MW and CC are due to malnutrition or impairment of protein metabolism in HF patients.

**Material and Method:** In 78 clinically stable HF patients (NYHA class II-III), aged from 32 to 89 years, we measured anthropometrical parameters and nutritional habits. In the identified 35 malnourished patients, we also measured: insulin resistance, gluconeogenic amino acids blood concentration and nitrogen balance.

**Results:** Seventy-five patients had eating-related symptoms. However we found significant nutritional impairment

in 35 patients only. In addition, these 35 patients had: 1) significant increase of blood Alanine independently from both presence of insulin resistance or food intake reduction and 2) positive nitrogen balance.

**Conclusion:** Food intake is not impaired in CHF patients. In spite of normal food intake, 35 of 78 patients had nutritional impairment with reduced anthropometric parameters and increased blood Alanine. These findings show alteration of proteins metabolism with proteolysis.

We believe that specific physical training with nutritional supplement can be an additional therapy able to prevent protein disarrangement in CHF patients.

**Keywords:** *cachexia, muscle, nutrition, heart failure.*

*Monaldi Arch Chest Dis 2007; 68: 115-120.*

---

Fondazione Salvatore Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Unità Operativa Riabilitativa Cardiologica, Istituto di Pavia.

<sup>1</sup> Unità Operativa Riabilitativa Cardiologica, Istituto di Gussago Lumezzane (Brescia).

<sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Fisiologiche-Farmacologiche Cellulari-Molecolari, Sezione di Farmacologia e Biotecnologie Farmacologiche; Università degli Studi di Pavia.

<sup>3</sup> Servizio Mebabolico Nutrizionale, Istituto di Montescano (Pavia).

Corresponding author: Dr. Cristina Opasich, IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Unità Operativa Riabilitativa Cardiologica, Via S. Maugeri 10 - I-27100 Pavia, Italy; E-mail address: copasich@fsm.it

---

## Introduzione

La malnutrizione è una seria complicanza dei pazienti con scompenso cardiaco cronico; la sua prevalenza incrementa con il peggiorare della classe funzionale NYHA [1-2-3-4]. È stato dimostrato che la perdita di peso e l'evoluzione verso la cachessia cardiaca hanno un potere prognostico sfavorevole, peggiorando la prognosi del paziente con scompenso cardiaco di un fattore di 2.6 volte, quando presenti [4, 5].

Il segno distintivo della cachessia cardiaca è rappresentato da un significativa riduzione della massa muscolare causata dal concorso di più determinanti che danno origine ad alterazioni metaboliche, immunitarie e neuroormonali [6]. Ad esempio, il paziente è meno attivo e quindi può perdere massa muscolare per disuso [7]; vi è un incremento del metabolismo basale con uno shift verso il catabolismo proporzionale con la classe funzionale NYHA [8-9]; è stata documentato lo sviluppo di resistenza all'insulina [10-11-12] e aumento dell'ormone della crescita [13-14-15] e delle citochine (in particolare il TNF-alfa) [16-17-18] che hanno un'azione di proteolisi muscolare, con aumentata dismissione di

aminoacidi dal tessuto muscolare. Nel paziente scompensato può esserci un inadeguato apporto alimentare per anoressia (down-regulation degli alfa3-adrenorecettori), per disturbi digestivi e per congestione dei visceri addominali [19] che a sua volta può causare malassorbimento.

Scopo del lavoro è stato quello di rilevare se l'atrofia muscolare dei pazienti malnutriti affetti da scompenso cardiaco cronico sia l'effetto di perturbazioni metaboliche periferiche a carattere catabolico e/o di inadeguatezza dell'apporto alimentare per presenza di disturbi digestivi.

---

## Metodi

La popolazione oggetto di questo studio è costituita da 78 pazienti (54 maschi, 24 femmine), con età media 68.5 anni (range 32-89) visitati presso il nostro Ambulatorio Scompenso dal gennaio 2004 al giugno 2005, con diagnosi di scompenso cardiaco cronico e riscontrati privi di segni di congestione all'esame obiettivo.

A tutti i pazienti è stato spiegato e somministrato un questionario mirato all'identificazione di eventuali disturbi legati alle funzioni alimentari e di

gestive relative al mese precedente il controllo clinico ambulatoriale.

Il questionario è composto da 32 items così suddivisi:

- ❖ appetibilità (9 items); un esempio “*la vista del cibo le mette nausea?*”
- ❖ masticazione (2); un esempio: “*si stanca a masticare?*”
- ❖ deglutizione (3); un esempio: “*fa fatica a inghiottire?*”
- ❖ sintomi durante il pasto (5); un esempio: “*sente il mangiare in bocca insipido?*”
- ❖ interruzione del pasto (1); un esempio: “*a volte le capita di interrompere il pasto per malore?*”
- ❖ sintomi dopo il pasto (4); un esempio: “*il respiro le diventa pesante dopo aver mangiato?*”
- ❖ alvo patologico (8); un esempio: “*deve andare di corpo entro 1 ora dalla fine del pasto?*”

Le possibili risposte a ciascuna domanda erano “sì”, “no” e “non so”.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione antropometrica completa attraverso la determinazione ambulatoriale dei seguenti parametri:

- Altezza, peso attuale, rilievo anamnestico del peso negli ultimi 12 mesi.
- Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) calcolato secondo la formula di Quetelet:  $BMI = \text{peso in Kg} / \text{altezza in m}^2$ .
- Plica tricipitale sottocutanea per la stima del grasso corporeo. Il valore di ciascuna, espresso in mm, è stato ottenuto facendo la media di tre misurazioni successive, tutte realizzate dallo stesso operatore.
- Circonferenza del braccio con successiva stima della Circonferenza Muscolare del Braccio e dell'Area Muscolare del Braccio (AMB) e individuazione del percentile calcolato in base all'età e al sesso del soggetto.

Per l'identificazione dei soggetti con iponutrizione proteica è stato utilizzato il criterio di una riduzione dell'Area Muscolare del Braccio  $<10^\circ$  percentile.

I pazienti malnutriti sono stati sottoposti ad ulteriori indagini.

- È stata effettuata analisi biochimica per la determinazione della concentrazione plasmatici degli aminoacidi alanina e glutamina. Alanina e glutamina sono i principali aminoacidi neoglucogenetici: un aumento della loro concentrazione plasmatici indica, indirettamente, un aumento del turnover muscolare di aminoacidi [20].
- L'insulino-resistenza è stata determinata tramite applicazione del metodo HOMA (HomeOstasis Model Assessment) che utilizza la formula:  $\text{glicemia (in mmol/l)} \times \text{insulinemia (in microU/ml)} / 22.5$ . Nella pratica quotidiana è ritenuto insulino-resistente un individuo che presenti un indice HOMA  $>2.5$ .
- Il metabolismo proteico è stato studiato misurando l'intake proteico e valutando la demolizione mediante bilancio azotato. Per verificare l'effettivo intake proteico-calorico è stato chiesto ai pazienti di compilare un diario alimentare domiciliare per 3 giorni. Il diario prevedeva la registrazione simultanea degli alimenti e bevande consumati nel corso dell'intera giornata fa-

cendo attenzione ad indicare tutti gli ingredienti utilizzati per la preparazione dei vari piatti. Il metodo utilizzato per quantificare il consumo è stato quello della “pesata diretta” di ciascun piatto e bicchiere prima e dopo l'assunzione del cibo e della bevanda [21]. I diari sono stati successivamente elaborati attraverso il programma computerizzato Dieta Ragionata 7, aggiornato con le ultime tabelle di composizione degli alimenti dell'IRAN [22].

Per la valutazione del bilancio azotato veniva richiesta la raccolta dell'urina nelle 48 ore durante due dei tre giorni di compilazione del diario alimentare. Dall'azoturia e dall'introito proteico giornaliero elaborato dal diario del paziente è stato possibile desumere il bilancio azotato, calcolato dalla differenza tra la quantità di azoto assunta e quella eliminata, secondo la formula:  $BN = \text{assunzione di N nelle 24 h (gr)} - [N \text{ urinario tot. nelle 24 h (gr)} + 2]$ .

### Analisi statistica

I dati sono espressi come media e Deviazione Standard.

I dati clinici e le risposte ottenute dal questionario relativo ai disturbi digestivi nei pazienti malnutriti sono stati confrontati con quelli ottenute nei pazienti risultati normonutriti.

I risultati aminoacidici e quelli relativi all'intake proteico e al bilancio azotato dei pazienti malnutriti sono stati confrontati con valori di riferimento ricavati in 49 soggetti sani normonutriti estratti da una nostra precedente esperienza pubblicata in letteratura e riportata in bibliografia [21]; per la glicemia e l'insulinemia i valori di riferimento usati sono stati quelli dei range di normalità del laboratorio.

Il confronto statistico tra variabili numeriche relative è stato effettuato con il test ANOVA ad una via. La distribuzione dei vari parametri tra le due popolazioni è stato effettuato tramite test  $\chi^2$ . È stato considerato significativo un valore di  $p < 0.05$ .

### Risultati

Secondo i criteri utilizzati, è stato possibile individuare una riduzione dell'Area Muscolare del Braccio  $<10^\circ$  percentile nel 45% dei pazienti studiati (35 su 78 casi) e di questi ultimi il 46% soffriva di una malnutrizione severa (AMB  $<5^\circ$  percentile). La tabella 1 riporta i parametri antropometrici riscontrati rispettivamente dei pazienti normo e nei pazienti malnutriti. I pazienti malnutriti presentavano rispetto ai normonutriti un peso corporeo significativamente inferiore, costituendo peraltro ancora un gruppo di soggetti in normopeso (BMI compreso tra 20 e 25 Kg/m<sup>2</sup>). È presumibile un avvenuto calo di peso corporeo nel tempo come si deduce dalla percentuale di peso relativo a quello rilevato un anno prima, dalla riduzione delle dimensioni delle pliche e dell'area muscolare.

Relativamente al quadro clinico-cardiologico e alla terapia farmacologica, non sono state riscontrate differenze tra malnutriti e normonutriti. In tabella 2 sono riassunti i dati raccolti. Da segnalare per entrambi i gruppi la lunga durata di malattia e il numero elevato di comorbidità.

Tabella 1. - Parametri antropometrici della popolazione studiata

Popolazione (n. 78)	Peso attuale (kg)	Peso attuale % del peso rilevato a 12 mesi	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	PT (mm)	AMB (cm <sup>2</sup> )
Normonutriti (n. 43)	76.1 ± 13.1	102.7 ± 6.1	28.3 ± 3.5	16.8 ± 5.3	47 ± 9.01
Malnutriti (n. 35)	63.3 ± 12.5	97.6 ± 5.3	24.3 ± 4.4	12.3 ± 5.1	35.1 ± 7.4
P	0.00065	0.001	0.00002	0.0004	<0.00001

Tabella 2. - Caratteristiche cliniche pazienti normo e malnutriti

Variabile	Normonutriti (n. 43)	Malnutriti (n. 35)	p
Età (anni)	67.1 ± 10.8	70.2 ± 10	n.s.
Classe NYHA	2.09 ± 0.5	2.17 ± 0.5	n.s.
Durata dello scompenso (mesi)	46.7 ± 34.4	45.7 ± 29.8	n.s.
Diabete mellito (%)	28	25	n.s.
Charlson Comorbidity Index	3.2 ± 1.7	3.3 ± 1.6	n.s.
FE VS (%)	36.4 ± 11.4	34.5 ± 10.5	n.s.
Eziologia ischemica (%)	49	54	n.s.
ACEinibitore (%)	93	89	n.s.
βbloccanti (%)	74	74	n.s.

In tabella 3 è riportata la frequenza dei disturbi delle funzioni alimentari e digestive lamentata dai pazienti normo e malnutriti; tali disturbi sono stati dichiarati assai frequentemente dai pazienti, ma in percentuale simile nei due gruppi.

In tabella 4 sono raccolti i parametri biochimici rilevati nei pazienti malnutriti; laddove possibile i valori sono stati confrontati con quelli di soggetti controllo depositati in letteratura [21]. Prendendo in

considerazione i 2 aminoacidi testati, nei nostri pazienti malnutriti abbiamo osservato una significativa diminuzione nel sangue di alanina. In 19 soggetti malnutriti non affetti da diabete mellito è risultata insulino-resistenza. Abbiamo quindi valutato eventuali differenze nella concentrazione ematica di alanina e glutamina tra soggetti malnutriti non diabetici con e senza insulino-resistenza. I rispettivi valori sono risultati: alanina 101 ± 35 vs 104.4 ± 36 pmol/μl;

Tabella 3. - Prevalenza disturbi alimentari e digestivi nei pazienti malnutriti confrontati con i pazienti normonutriti

Frequenza dei disturbi relativi a:	Malnutriti (n. 35)	Normonutriti (n. 43)	p
Appetibilità (%)	67	57	n.s.
Masticazione (%)	53	37	n.s.
Deglutizione (%)	37	29	n.s.
Sintomi durante pasto (%)	30	20	n.s.
Interruzione pasto (%)	23	23	n.s.
Sintomi dopo pasto (%)	65	34	n.s.
Alvo (%)	49	42	n.s.

Tabella 4. - Parametri biochimici dei pazienti malnutriti

Parametri biochimici	Media ± DS	Valori di riferimento/controlli	
Glicemia	102 ± 36.4 mg/dl	70-105 mg/dl	§
Insulinemia	18.9 ± 10.8 μU/ml	6 -29 μU/ml	§
HOMA	4.3 ± 2.4	≤ 2,5	§
Glutamina	163.2 ± 74.1 pmol/μl	173 ± 38 pmol/μl [21]	n.s.
Alanina	101.7 ± 34.6 pmol/μl	21 ± 7 pmol/μl [21]	p <0.0001

§ Valori di riferimento da laboratorio. HOMA = HomeOstasis Model Assessment.

glutamina:  $167 \pm 66$  vs  $148 \pm 108$  pmoli/ $\mu$ l. Entrambe le differenze non sono risultate significative all'analisi statistica.

L'introito alimentare e il bilancio azotato relativi ai 3 giorni testati sono riportati in tabella 5. In questo caso i valori sono stati confrontati con gli stessi 49 controlli utilizzati per i precedenti confronti biochimici [21]. Non abbiamo riscontrato per i pazienti malnutriti significative riduzioni degli introiti alimentari; inoltre il loro bilancio azotato risultava positivo.

### Discussione

Il dato più significativo della nostra indagine su pazienti con scompenso cardiaco cronico e malnutrizione è quello di un difforme comportamento nella dismissione muscolare dei due principali aminoacidi neoglucogenetici, alanina e glutamina. Infatti mentre la dismissione muscolare di glutamina a digiuno è risultata sovrapponibile a quella dei controlli sani, la dismissione di alanina era di gran lunga superiore (quasi cinque volte) a quella del gruppo di controllo.

Al fine di spiegare questi risultati, in assenza di misura diretta con radioisotopi del turnover dei substrati endocellulari, noi possiamo solo, attraverso l'analisi delle ipotesi, formulare un'interpretazione del diverso comportamento tra alanina e glutamina.

L'aumento di alanina è verosimilmente dovuto ad aumento di conversione del piruvato per transaminazione [20]. La vivacità del processo di transaminazione non è dovuta ad inadeguato apporto calorico-carboidratico nelle 24 ore e nei giorni precedenti il prelievo venoso perché i pazienti avevano un apporto calorico non diverso da e un apporto carboidratico superiore a quello dei soggetti sani in norma/sovrappeso e normonutriti.

In effetti, anche i disturbi alimentari o digestivi, pur se frequentemente lamentati dai pazienti, non costituiscono una caratteristica peculiare dei pazienti malnutriti.

L'aumentata conversione del piruvato in alanina non sembrerebbe imputabile in modo decisivo ad uno stato di insulino-resistenza muscolare perché la dismissione di alanina era simile fra i pazienti malnutriti con insulino-resistenza e malnutriti senza insulino-resistenza.

Una spiegazione più plausibile dell'entità di dismissione di alanina in condizioni di digiuno nei pazienti con malnutrizione proteico-somatica potrebbe essere una riduzione del rapporto ormoni anabolici (di cui l'insulina è il principale) / ormoni catabolici (di cui il cortisolo è il principale anche se non esclusivo). In effetti studi precedenti, anche del nostro gruppo [9-21-23-24], hanno documentato una correlazione tra la diminuzione di tale rapporto e la riduzione del peso corporeo, degli indici antropometrici relativi al tessuto grasso sottocutaneo e del tessuto proteico somatico.

La riduzione del rapporto ormoni anabolici/catabolici potrebbe alterare a livello cellulare l'utilizzazione dei substrati con eccessiva dismissione di alanina. Infatti, esso determina la riduzione della trasformazione del piruvato in acetyl CoA (secondaria all'inibita attività dell'enzima piruvato-deidrogenasi), diminuendo quindi l'utilizzazione aerobica del glucosio, ed anche induce un incremento della lipolisi e cioè dell'utilizzazione dei grassi e in subordine degli aminoacidi. La conseguenza sarebbe che il piruvato formato dalla glicolisi si trasformi in eccesso di alanina che verrebbe immessa nel torrente circolatorio. Tale ipotesi da una parte spiegherebbe l'eccessiva dismissione di alanina nel sangue, dall'altra denuncerebbe uno shift di utilizzazione dei substrati endocellulari verso substrati alternativi al glucosio nella produzione energetica.

Questi risultati con l'interpretazione qui proposta indicano un equilibrio metabolico precario: un'instabilizzazione del compenso, un processo infettivo, uno squilibrio metabolico, uno stress prolungato potrebbero facilmente indurre un dissesto energetico cellulare con conseguente eccessivo consumo aminoacidico (e proteolisi), quando a causa di un alterato gioco ormonale endocellulare dovesse ridursi la capacità di beta-ossidazione dei grassi della cellula muscolare. Considerando la lunga storia di malattia dei nostri pazienti, è assai probabile che queste evenienze siano accadute più volte a spiegare la già sviluppata atrofia muscolare.

In ambito clinico tutto ciò può avere una rilevanza pratica nel trattamento dello scompenso cardiaco tra i cui fini andrebbe aggiunto quello di mantenere attivo il processo di beta-ossidazione dei grassi. Infatti fino a che il processo di beta-ossidazione è conservato, il turnover aminoacidico in con-

Tabella 5. - Introito alimentare e bilancio azotato dei pazienti malnutriti

	Malnutriti (n. 35)	Controlli normonutriti [21] (n. 49)	p
Introduzione calorica/die	$1893.6 \pm 435,1$ Kcal	$1806.5 \pm 492.9$ Kcal	n.s.
Introduzione calorica/kg	$34 \pm 10,89$ Kcal	$29,7 \pm 8,4$ Kcal	n.s.
Proteine totali introdotte/die	$72.8 \pm 17.8$ g	$75 \pm 25$ g	n.s.
Proteine totali introdotte/kg	$1,31 \pm 0,46$ g	$1,2 \pm 0,4$ g	n.s.
Carboidrati totali introdotti/die	$253,41 \pm 59,7$ g	$212,5 \pm 68,7$ g	0.01
Carboidrati totali introdotti/kg	$4,53 \pm 1,38$ g	$3,4 \pm 1,1$ g	0.0003
Lipidi totali introdotti/die	$62,35 \pm 17,58$ g	$81,3 \pm 25$ g	0.001
Lipidi totali introdotti/kg	$1,13 \pm 0,46$ g	$1,3 \pm 0,4$ g	n.s.
Bilancio azotato giornaliero	$2.9 \pm 3.4$ g	$2.2 \pm 3.6$ g	n.s.

dizioni di riposo può non essere eccessivamente esaltato. Si pone quindi l'esigenza di trovare vie che riducono l'impatto negativo dello sbilanciamento ormonale e conservano il più possibile la beta-ossidazione dei grassi nella cellula muscolare.

Ci sembra di poter concludere che accanto ai noti fattori di malnutrizione presi in esame dalla letteratura, un eccessivo aumento ematico di alanina in condizioni di digiuno potrebbe rappresentare un indice indiretto, ma utile di perturbazione metabolica periferica che mette a rischio l'attuale patrimonio proteico del paziente.

L'associazione con aumenti della glutamina, più o meno costanti nel tempo e legati a fenomeni contingenti intercorrenti implicanti uno stress metabolico (es. fasi di acuta instabilizzazione o stress), indicherebbe l'evenienza di importanti fenomeni di consumo aminoacidico e quindi proteico muscolare.

Di qui emerge la precarietà metabolica dei soggetti con scompenso e malnutrizione e il rischio metabolico dei soggetti con scompenso ma senza malnutrizione, nel senso che bastano pochi, ma importanti cambiamenti ormono-metabolici per peggiorare la malnutrizione o indurre malnutrizione in soggetti con normale stato nutrizionale.

Se a questo si assommano le conseguenze di possibili riduzioni primarie o secondarie dell'intake alimentare, si può facilmente capire perché la malnutrizione rappresenti un fattore prognostico negativo.

In sintesi, due ci paiono le principali implicazioni pratiche per la terapia del paziente con scompenso cardiaco cronico:

1. il ruolo centrale metabolico del muscolo scheletrico (come principale reservoir di aminoacidi per mantenere una normale sintesi proteica e per provvedere ai precursori della neoglucogenesi epatica) impone la messa in atto di tutte le strategie atte a mantenere un'adeguata massa, forza e funzione metabolica muscolare, ad esempio tramite il training fisico;
2. la precarietà e il rischio metabolico messi in evidenza dalla nostra indagine e l'assai elevata frequenza di disturbi alimentari e digestivi lamentati dai pazienti indicano un'attenta prescrizione dietetica e un possibile effetto terapeutico di un congruo apporto esogeno aminoacidico.

### Riassunto

*Il segno distintivo della cachessia cardiaca è una riduzione della massa muscolare causata dal concorso di più fattori.*

*Scopo: Rilevare se l'atrofia muscolare dei pazienti malnutriti affetti da scompenso cardiaco cronico sia l'effetto di perturbazioni metaboliche periferiche a carattere catabolico e/o di inadeguatezza dell'apporto alimentare per presenza di disturbi digestivi.*

*Metodi: Settantotto pazienti clinicamente stabili hanno eseguito valutazione antropometrica e compilato un questionario per la rilevazione di disturbi alimentari/digestivi. I pazienti malnutriti (n. 35) sono stati sottoposti a approfondimento metabolico (insulino-resistenza e aminoacidi muscolari locali neoglucogenetici) e nutrizionale (diari alimentari domiciliari e stima del bilancio azotato).*

*Risultati: Settantacinque pazienti hanno dichiarato almeno un disturbo alimentare, senza differenze di frequenza tra normo e malnutriti.*

*Nei malnutriti è stata documentata una maggior dismissione di alanina nel sangue rispetto ai normonutriti ( $101 \pm 34$  pmol/l vs  $21 \pm 7$ ,  $p < 0.00001$ ), senza differenze tra soggetti malnutriti non diabetici con e senza insulino-resistenza.*

*Dai diari alimentari non è stata riscontrata nei malnutriti una riduzione degli introiti alimentari; inoltre il loro bilancio azotato era positivo.*

*Conclusioni. I disturbi digestivi, frequenti nei pazienti con scompenso, non causano riduzione degli introiti alimentari e non correlano con lo stato di malnutrizione. L'eccessivo aumento ematico di alanina in condizioni di digiuno rappresenta un marker di perturbazione metabolica periferica e di rischio, in caso di stress, di dissesto energetico cellulare con eccessivo consumo aminoacidico (e proteolisi).*

*Un training fisico, per preservare la massa muscolare, e un congruo apporto esogeno aminoacidico, per prevenire la proteolisi in caso di stress, costituiscono le possibili strategie terapeutiche.*

*Parole chiave: cachessia, muscolo, nutrizione, scompenso.*

### Bibliografia

1. Minotti J, Christoph I, Weiner M. Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure. *J Clin Invest* 1991; 88: 2077-82.
2. Anker SD, Swan J, Volterrani M, Coats A, Clark A. The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 259-69.
3. Shama R, Anker SD. Cardiac cachexia is a world-wide problem. *Int J Cardiol* 1999; 71: 113-4.
4. Anker SD, Ponikowski P, Varney SM, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-3.
5. Springer J, Filippatos G, Akashi Y, Anker SD. Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 229-33.
6. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 475-82.
7. Strassburg S, Jochen Springer, Anker SD. Muscle wasting in cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37: 1938-47.
8. Toth MJ, Gottlieb SS, Fisher ML, Poehlman ET. Daily energy requirements in heart failure patients. *Metabolism* 1997; 46: 1294-8.
9. Pasini E, Opasich C, Pastoris O, Aquilani R. Inadequate nutritional intake for daily life activity of clinically stable patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 93: 41-3.
10. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1019-26.
11. Swan JW, Anker SD, Walton C, et al. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 527-32.
12. Suskin N, Mckelvie RS, Burns RJ, et al. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 1368-75.
13. Giustina A, Bonadonna S, Burattin A, et al. Growth hormone secretion in heart failure. *Minerva Endocrinol* 2003; 28: 1-11.

14. Nagaya N, Kangawa K. Ghrelin. A novel growth hormone-releasing peptide in the treatment of chronic heart failure. *Regul Pept* 2003; 114: 71-7.
15. Doehner W, Pflaum CD, Rauchhaus M, *et al.* Leptin, insulin sensitivity and growth hormone binding protein in chronic heart failure with and without cardiac cachexia. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 727-35.
16. Libera LD, Vescovo G. Muscle wastage in chronic heart failure, between apoptosis, catabolism and altered anabolism: a chimaeric view of inflammation? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 435-41.
17. Janssen SP, Gayan-Ramirez G, Van den Bergh A, *et al.* Interleukin-6 causes myocardial failure and skeletal muscle atrophy in rats. *Circulation* 2005; 111: 996-1005.
18. Schulze PC, Kratzsch J, Linke A, *et al.* Elevated serum levels of leptin and soluble leptin receptor in patients with advanced chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 33-40.
19. Bourdel-Marchasson I, Emeriau JP. Nutritional strategy in the management of heart failure in adults. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1: 363-73.
20. Opasich C, Aquilani R, Dossena M, *et al.* Biochemical analysis of muscle biopsy in overnight fasting patients with severe chronic heart failure. *Eur Heart J* 1996; 17: 1686-93.
21. Aquilani R, Opasich C, Verri M, *et al.* Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1218-23.
22. Carnevale E. Tabelle di Composizione degli alimenti. Istituto Nazionale di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione. Edra srl. 2000
23. Aquilani R, Opasich C, Dossena M, *et al.* Increased skeletal muscle amino acid release with light exercise in deconditioned patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 158-60.
24. Aquilani R, Opasich C, Febo O, *et al.* Serum cortisol levels and cortisol/insulin ratio in patients with chronic heart failure. *Riv Ital Nutr Par Ent* 1995; 13: 196-204.