



# **UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI “FEDERICO”**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**DOTTORATO DI RICERCA IN FISIOPATOLOGIA CLINICA  
E MEDICINA SPERIMENTALE  
XXI CICLO**

Coordinatore: prof. Gianni Marone

**TESI DI DOTTORATO**

## **ASSOCIAZIONE INDIPENDENTE TRA LA RISERVA DI FLUSSO CORONARICO E LE PRESSIONI DI RIEMPIMENTO E IL RILASCIAMENTO DEL VENTRICOLO SINISTRO**

**TUTOR**

Ch.mo Prof.  
Oreste de Divitiis

**CANDIDATO**

Dott. Arcangelo D’Errico

**ANNO ACCADEMICO 2007-2008**

## INDICE

<b>Introduzione</b> .....	<b>4</b>
<b>Metodi</b> .....	<b>6</b>
<i>Popolazione dello studio</i> .....	6
<i>Procedure</i> .....	7
<i>Analisi statistica</i> .....	9
<b>Risultati</b> .....	<b>10</b>
<i>Covariate della RFC</i> .....	14
<i>Analisi Multivariata</i> .....	15
<b>Discussione</b> .....	<b>18</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>23</b>

## **Lista delle Abbreviazioni**

A = Velocità diastolica atriale

E = Velocità diastolica precoce

Em= Velocità diastolica precoce al Doppler Tissutale

IVRT = Tempo di rilasciamento isovolumetrico (Isovolumic relaxation time)

PA = Pressione arteriosa

PAD= Pressione arteriosa diastolica

PAS= Pressione arteriosa sistolica

RFC = Riserva di flusso coronarico

RWT = Spessore relativo di parete (Relative diastolic wall thickness)

RWTn = Spessore relativo di parete normalizzato per età

VS = Ventricolo sinistro

## **Introduzione**

L'Ipertensione arteriosa induce un adattamento del ventricolo sinistro (VS) dovuto all'aumento di carico, che consiste in alterazioni della geometria ventricolare sinistra (1,2).

In queste condizioni, l'alterato flusso miocardico di calcio, modificazioni strutturali del collagene, l'alterazione dell'orientamento e della torsione delle fibre miocardiche, insieme determinano anomalie della funzione sistolica e diastolica del VS. Mentre le alterazioni della funzione diastolica sono più facilmente rilevabili dopo che si è sviluppata fibrosi interstiziale miocardica e il VS presenta geometria concentrica (3,4), la frazione di eiezione, considerato ancora oggi l'indice di riferimento nella valutazione della funzione sistolica, rimane normale o appare addirittura aumentata per lungo tempo, a causa dell'ispessimento parietale e della disposizione strutturale delle fibre miocardiche. Vista la disposizione delle fibre muscolari miocardiche, l'accorciamento delle fibre centro-parietali del VS è stato validato, in relazione allo stress telesistolico, come il più accurato indice di performance sistolica miocardica in presenza di un'alterata geometria ventricolare (5,6) ed è stato anche dimostrato il suo valore prognostico (7).

Al contrario della frazione di eiezione, una riduzione dell'accorciamento centro-parietale è

associato anche con anomalie del rilasciamento ed alterato riempimento del VS (8,9). Nell'ipertensione arteriosa si sviluppano anche alterazioni del microcircolo coronarico (10), principalmente dovute a variazioni strutturali delle arterie intra-miocardiche, aumento del tono arteriolare coronarico, disfunzione endoteliale e/o compressione extravascolare (11-13). Lo stato del microcircolo coronarico può essere studiato con la valutazione non invasiva della riserva di flusso coronario (RFC) (14,15). Così come la disfunzione sistolica e diastolica del VS, anche l'alterazione della RFC, in assenza di stenosi delle arterie coronariche epicardiche, è associata con la geometria concentrica e l'ipertrofia del VS (14-16). Le interazioni tra le alterazioni dell'interstizio e il microcircolo coronarico potrebbero indurre e mantenere una riduzione della perfusione miocardica, probabile causa delle anomalie della funzione contrattile (16,17) e del rilasciamento miocardico (14).

Abbiamo ipotizzato che le alterazioni del microcircolo coronarico potrebbero rappresentare uno dei fattori di associazione tra la geometria concentrica e la disfunzione sistolica e diastolica del VS. A tal proposito abbiamo testato l'ipotesi che la riduzione della RFC nell'ipertensione arteriosa sia associata con la disfunzione sisto-diastolica indipendentemente dai cambiamenti della geometria del VS.

## **Metodi**

### **Popolazione dello studio**

La popolazione dello studio era costituita da 59 pazienti arruolati consecutivamente (47 M, 12 F, età media  $49.6 \pm 7.5$  anni) affetti da ipertensione arteriosa lieve-moderata di nuova diagnosi, non in terapia, i quali hanno dato il loro consenso informato dopo approvazione del comitato etico del policlinico universitario Federico II. La diagnosi di ipertensione arteriosa è stata fatta in accordo alle correnti raccomandazioni della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa e della Società Europea di Cardiologia (18). I criteri di esclusione sono stati: diabete mellito, scompenso cardiaco congestizio, coronaropatia (storia clinica di angina + segni di ischemia miocardica da sforzo alla SPECT, in presenza o assenza di ECG da sforzo massimale positivo), valvulopatie, fibrillazione atriale, ecocardiogrammi di qualità inadeguata, uso di farmaci cardio-attivi.

## **Procedure**

*Esame ecocardiografico standard.* L'esame ecocardiografico è stato eseguito con i pazienti in posizione di parziale decubito laterale sinistro con ecografo Vivid Seven (GE, USA) utilizzando una sonda 2.5 MHz con armonica ultrasonica, in accordo allo standard del nostro laboratorio (19).

La massa del VS è stata corretta per l'altezza elevata per un coefficiente di 2.7 (20). La funzione sistolica del VS è stata valutata come frazione di accorciamento sia endocardica che centro-parietale (7). Lo stress circonferenziale tele-sistolico è stato calcolato in accordo alla formula standard (21). Lo spessore relativo di parete (RWT = rapporto tra la somma di spessore del setto interventricolare più spessore della parete posteriore e il diametro telediastolico del VS) è stato corretto per età (RWTn) (22). Inoltre, per capire se la massa del VS (MVS) fosse per ogni singolo paziente appropriata al carico emodinamico, il valore di MVS osservato in ogni soggetto è stato diviso per il valore predetto usando un'equazione validata che include sesso, altezza<sup>2.7</sup> e gittata cardiaca (23). Pertanto il rapporto osservato/predetto di MVS è stato calcolato come la deviazione standard delle singole misurazioni dal valore sesso-specifico che è da considerarsi appropriato in relazione al carico di lavoro e i valori di tale rapporto > 128% sono stati definiti come "MVS inappropriata" mentre valori < 128% come "MVS appropriata" (13).

Il Doppler Pulsato transmitralico e il Doppler Tissutale (DT) Pulsato sono stati registrati in sezione 4-camere apicale. Il volume campione del DT è stato posto sia a livello della porzione settale dell'annulus mitralico, sia a livello della sua porzione laterale, in accordo con i metodi del nostro laboratorio (24). Il picco di velocità sistolica miocardica (Sm) e il picco di velocità diastolica precoce (Em) sono stati misurati ad entrambi i livelli ed è stata calcolata la media dei valori misurati (25). Il rapporto tra il picco di velocità transmitralica precoce (E) e la media Em (rapporto E/Em) è stato usato come valida stima delle pressioni di riempimento del VS (25).

*Valutazione della RFC.* La velocità di flusso coronarico, ottenuta dall'analisi del Doppler pulsato color-guidato dopo visualizzazione del tratto distale dell'arteria discendente anteriore sinistra, in accordo con la metodica già riportata in letteratura (26-29), è stata misurata sia a riposo che dopo somministrazione di basse dosi di dipiridamolo (0.56 mg/kg in 4 minuti), usando una sonda da 5 MHz. Durante il test sono stati monitorati FC, PA e ECG. Tutte le immagini sono state analizzate off-line da due osservatori in maniera indipendente, non a conoscenza delle caratteristiche dei pazienti e degli obiettivi dello studio. Per calcolare la RFC sono stati misurati i picchi di velocità diastolica dalla media dei maggiori tre spettri Doppler, sia basalmente che dopo infusione di dipiridamolo. La RFC è stata calcolata come il rapporto tra il picco di velocità diastolica in



iperemia e quello basale. La riproducibilità della RFC inter-osservatore e la variabilità test-retest (= variabilità biologica) dopo un intervallo di 3-5 giorni è stata già valutata in precedenza presso il nostro laboratorio (26).

### *Analisi statistica*

I dati sono presentati come il valore medio  $\pm$  DS e sono stati analizzati con metodo ANCOVA “one-factor” o con test  $\chi^2$  con valutazione del “p value” utilizzando il metodo MonteCarlo. L’analisi di regressione lineare è stata usata per valutare le correlazioni univariate della RFC e, quando necessario, i coefficienti parziali sono stati corretti per eventuali variabili confondenti. Il valore predittivo delle variabili è stato ottenuto da un’analisi di regressione multipla includendo le potenziali variabili confondenti. L’ipotesi è stata considerata nulla per un valore di  $p \leq 0.05$ .

## Risultati

I pazienti sono stati divisi in due sottogruppi in relazione alla geometria del VS, in base ad un cut-off di RWTn (90° percentile) (23). Pertanto, nel gruppo con geometria concentrica del VS sono stati inclusi 23 pazienti con  $RWTn > 0.41$  ( $0.45 \pm 0.03$ ) (rimodellamento concentrico o ipertrofia concentrica) mentre gli altri 36 pazienti con  $RWTn \leq 0.41$  ( $0.35 \pm 0.04$ ) sono stati inclusi nel gruppo con normale geometria del VS (normale o ipertrofia eccentrica). Le caratteristiche demografiche e i parametri ecocardiografici dei pazienti con geometria normale o concentrica del VS sono riportate nella Tabella 1.

La distribuzione di sesso, età, indice di massa corporea, PA e FC non ha mostrato differenze tra i due gruppi. Non si sono riscontrate differenze significative nemmeno nella prevalenza dei fattori di rischio tradizionali (fumo, diabete mellito, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, obesità).

**Tabella 1.** Caratteristiche della popolazione dello studio.

<b>Variabile</b>	<b>Geometria concentrica VS n = 23</b>	<b>Geometria normale del VS n = 36</b>	<b>P</b>
Sesso (M/F)	19 / 4	30 / 6	NS
Età (anni)	49.2 ± 7.6	49.8 ± 7.5	NS
Indice di massa corporea (Kg/m <sup>2</sup> )	28.1 ± 3.1	27.5 ± 3.1	NS
PA sistolica (mmHg)	150.0 ± 11.7	147.5 ± 9.7	NS
PA diastolica (mmHg)	101.7 ± 4.7	99.9 ± 4.8	NS
PA media (mmHg)	48.3 ± 10.1	47.6 ± 8.8	NS
Frequenza cardiaca (bpm)	72.3 ± 8.8	74.7 ± 7.4	NS
Diametro telediastolico del VS (mm)	50.7 ± 4.0	53.6 ± 4.6	<0.02
Massa del VS indicizzata (g/m 2.7)	53.0 ± 8.6	48.1 ± 9.8	<0.05
STS circonferenziale (kdynes/cm <sup>2</sup> )	176.3 ± 35.6	217.4 ± 63.0	<0.002
MFS (%)	14.2 ± 1.8	15.9 ± 2.3	<0.002
EFS (%)	31.6 ± 4.4	30.8 ± 5.1	NS
Velocità E (m/s)	0.61 ± 0.14	0.68 ± 0.14	<0.05
Velocità A (m/s)	0.66 ± 0.13	0.68 ± 0.12	NS
Rapporto E/A	0.95 ± 0.20	1.03 ± 0.22	NS
Tempo di decelerazione velocità E (ms)	198.3 ± 42.9	188.8 ± 29.3	NS
IVRT (ms)	95.9 ± 14.4	88.5 ± 12.0	<0.02
Velocità Sm media (cm/s)	8.9 ± 1.3	8.6 ± 1.6	NS
Velocità Em media (cm/s)	8.6 ± 2.7	10.5 ± 2.2	<0.01
Rapporto E/Em	7.4 ± 1.3	6.6 ± 1.0	<0.01

\* per la abbreviazioni vedi testo

Il diametro del VS era maggiore nei pazienti con geometria normale ( $p<0.02$ ), mentre l'indice di massa del VS era più elevato in presenza di geometria concentrica ( $p<0.05$ ). I pazienti con geometria concentrica presentavano uno stress telesistolico circonferenziale (STS) inferiore ( $p<0.002$ ) ma anche una frazione di accorciamento centroparietale (MFS) ridotta ( $p<0.002$ ), senza significative differenze dell'accorciamento endocardico (EFS) e della velocità Sm. Inoltre essi presentavano una minore velocità di picco E ( $p<0.05$ ), il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) più lungo ( $p<0.02$ ), la velocità Em più bassa ( $p<0.01$ ) e un rapporto E/Em più alto ( $p<0.01$ ). Non vi erano, invece, significative differenze della velocità A e del tempo di decelerazione (DT) della velocità E.

La visualizzazione del pattern di flusso coronarico è stata adeguata in tutti i partecipanti allo studio, senza l'aiuto di mezzi di contrasto. Nessuno ha avuto eventi avversi maggiori o angina durante l'infusione di dipiridamolo. La Tabella 2 mostra le velocità e i parametri emodinamici del flusso coronarico durante il test della RFC.

**Tabella 2:** Velocità di flusso coronarico e parametri emodinamici del test di RFC.

<b>Variabile</b>	<b>Geometria concentrica VS n = 23</b>	<b>Geometria normale VS n = 36</b>	<b>P</b>
Riposo PA sistolica x frequenza cardiaca	11165 ± 2203	11269 ± 1887	NS
PA diastolica (mm Hg)	100.8 ± 3.2	99.0 ± 4.2	NS
picco vel. coronarica diastolica (cm/s)	28.9 ± 7.8	27.0 ± 7.9	NS
Dip PA sistolica x frequenza cardiaca	14267 ± 2768	14690 ± 3097	NS
PA diastolica (mm Hg)	98.9 ± 6.6	98.5 ± 6.2	NS
picco vel. coronarica diastolica (cm/s)	48.9 ± 8.7	54.2 ± 13.3	<0.01
RFC	1.77 ± 0.36	2.06 ± 0.40	<0.005

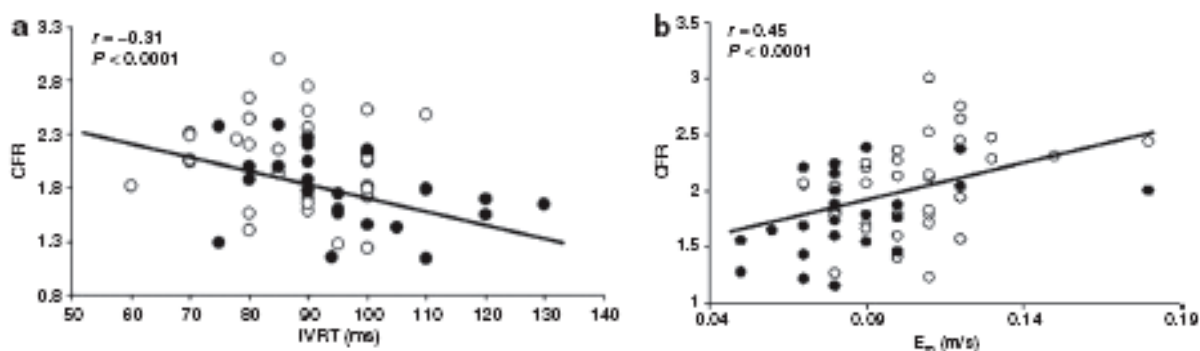
RFC = Riserva di flusso coronarico, Dip = Dipiridamolo

In assenza di differenze significative del prodotto pressione-frequenza e della PAD, la RFC è risultata inferiore nei pazienti con geometria concentrica del ventricolo sinistro ( $p < 0.005$ ), a causa di una ridotta velocità diastolica dopo dipiridamolo ( $p < 0.01$ ). Questa differenza rimane tale anche dopo correzione della RFC per la PA media. Da notare che la PAD basale non si modificava in maniera significativa dopo infusione di dipiridamolo a bassa dose, mentre il prodotto pressione-frequenza era significativamente aumentato in entrambi i gruppi ( $p < 0.0001$ ). Dopo aver diviso la popolazione in relazione all'appropriatezza della MVS (13), la RFC era più

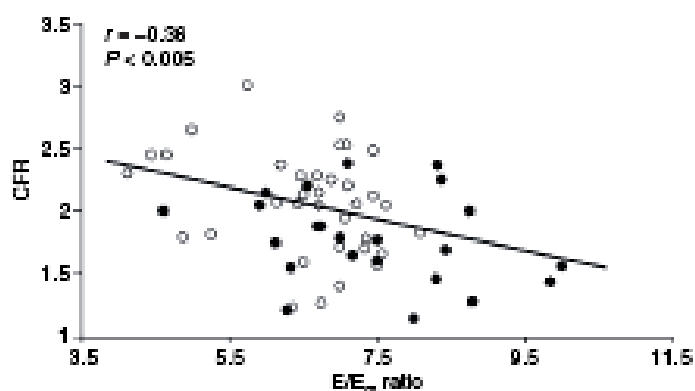
bassa nei 20 pazienti con MVS inappropriata ( $1.74 \pm 0.4$ ) che nei 39 pazienti con MVS appropriata ( $2.06 \pm 0.4$ ) ( $p < 0.005$ ).

### Covariate della RFC

Nella popolazione totale dello studio, la RFC era correlata in maniera inversa al carico pressorio, inteso sia come PAS ( $r = -0.27$ ,  $p < 0.05$ ), sia come PAD ( $r = -0.39$ ,  $p < 0.002$ ), sia come PA media ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.003$ ), ma non al carico di volume, come stimato attraverso il diametro telediastolico del VS ( $r = 0.06$ , NS) o la gittata sistolica ( $r = 0.09$ , NS). La RFC era anche correlata in maniera diretta al picco della velocità E ( $r = 0.26$ ;  $p < 0.05$ ) e Em ( $r = 0.45$ ,  $p < 0.0001$ ) (Figura 1a), e inversamente al tempo di rilasciamento isovolumetrico ( $r = -0.31$ ,  $p = 0.04$ ) (Figura 1b) e al rapporto E/Em ( $r = -0.38$ ,  $p < 0.005$ ) (Figura 2).



**Figura 1.** (a) Relazione tra IVRT e RFC nell'intera popolazione. (b) Relazione tra picco di velocità diastolica miocardica precoce (Em) e RFC nell'intera popolazione. I cerchi non colorati rappresentano i pazienti con normale geometria del VS e i cerchi colorati i pazienti con geometria concentrica del VS.



**Figura 2.** Relazione tra rapporto E/Em e RFC nell'intera popolazione. I cerchi non colorati rappresentano i pazienti con normale geometria del VS e i cerchi colorati i pazienti con geometria concentrica del VS.

### Analisi Multivariata

Sono stati creati modelli differenti di regressione lineare multipla (Tabelle 3 e 4) al fine di valutare le associazioni indipendenti di IVRT e rapporto E/Em rispettivamente con RFC e accorciamento centroparietale nella popolazione totale di ipertesi. In tutti i modelli, frequenza cardiaca, PAD e RWTn sono stati considerati come potenziali variabili confondenti. Nel modello # 1 della Tabella 3, l'allungamento dell' IVRT era associato ad una RFC più bassa con il contributo addizionale di un'alta frequenza cardiaca. Nel modello # 2, la riduzione della RFC era associata in maniera indipendente sia con un più lungo IVRT che con un maggiore RWTn. Nel modello # 3, la riduzione dell'accorciamento centroparietale era correlata solo con un più alto RWTn.

**Tabella 3.** Predittori di IVRT, RFC e MFS nella popolazione totale (PAD, frequenza cardiaca e RWTn come variabili confondenti)

<b>Modello # 1: Covariate dell' IVRT</b>				
	<b>Coefficienti non standardizzati</b>	<b>Coefficienti standardizzati (<math>\beta</math>)</b>	<b>P</b>	<b>Tolleranza</b>
(Costante)	150.21			
RFC	-12.188	-0.373	<0.01	0.742
Frequenza cardiaca	-0,823	-0.490	<0.0001	0.781
RWTn	4.356	0.019	NS	0.765
PAD	0.265	0.096	NS	0.686
MFS	-0.045	-0.008	NS	0.672
R <sup>2</sup> cumulativa = 0.28, S.E. = 11.7 ms, p<0.002				
<b>Modello # 2: Covariate della RFC</b>				
	<b>Coefficienti non standardizzati</b>	<b>Coefficienti standardizzati (<math>\beta</math>)</b>	<b>P</b>	<b>Tolleranza</b>
(Constant)	6.135			
IVRT	-0.010	-0.316	<0.01	0.777
RWTn	-2.237	-0.322	<0.01	0.694
Frequenza cardiaca	-0.012	-0.237	=0.07	0.717
PAD	-0.018	-0.209	=0.09	0.682
MFS	0.017	0.093	NS	0.792
R <sup>2</sup> cumulativa = 0.37, S.E. = 0.33, p<0.0001				
<b>Modello # 3: Covariate del MFS</b>				
	<b>Coefficienti non standardizzati</b>	<b>Coefficienti standardizzati (<math>\beta</math>)</b>	<b>P</b>	<b>Tolleranza</b>
(Constant)	24.529			
RWTn	-20.532	-0.535	<0.0001	0.736
RFC	0.553	0.100	NS	0.670
Frequenza cardiaca	-0.056	-0.197	NS	0.757
PAD	-0.016	-0.035	NS	0.698
IVRT	-0.001	-0.007	NS	0.708
R <sup>2</sup> cumulativa= 0.30, S.E. = 1.88 %, p<0.0001				
* per le abbreviazioni vedi testo				

Modelli simili sono stati poi valutati sostituendo l'IVRT con il rapporto E/Em (Tabella 4).

Nel modello # 1 della Tabella 4, l'aumento del rapporto E/Em era correlato con RFC più bassa e



RWTn più alto. Nel modello # 2, la riduzione della RFC era associata in maniera indipendente a

RWTn, PAD e rapporto E/Em più alti. Nel modello # 3, la riduzione dell'accorciamento

centroparietale era correlata solo con un più alto RWTn.

**Tabella 4.** Predittori del rapporto E/Em, RFC e MFS nella popolazione totale (PAD, frequenza cardiaca e RWTn come variabili confondenti)

<b>Modello # 1: Covariate del rapporto E/Em</b>				
	<b>Coefficienti non standardizzati</b>	<b>Coefficienti standardizzati (β)</b>	<b>P</b>	<b>Tolleranza</b>
(Costante)	3.851			
RFC	-0.786	-0.275	<0.01	0.742
RWTn	4.403	0.244	<0.05	0.781
MFS	-0.060	-0.115	NS	0.672
Frequenza cardiaca	0.012	0.080	NS	0.765
PAD	0.011	0.044	NS	0.676
R <sup>2</sup> cumulativa = 0.30, S.E. = 1.13, p<0.01				
<b>Modello # 2: Covariate della RFC</b>				
	<b>Coefficienti non standardizzati</b>	<b>Coefficienti standardizzati (β)</b>	<b>P</b>	<b>Tolleranza</b>
(Costante)	5.284			
RWTn	-2.032	-0.292	<0.01	0.797
PAD	-0.021	-0.247	<0.05	0.782
Rapporto E/Em	-0.072	-0.210	<0.05	0.691
Frequenza cardiaca	-0.004	-0.071	NS	0.669
MFS	0.022	0.121	NS	0.885
R <sup>2</sup> cumulativa = 0.39, S.E. = 0.34, p<0.0001				
<b>Modello # 3: Covariate del MFS</b>				
	<b>Coefficienti non standardizzati</b>	<b>Coefficienti standardizzati (β)</b>	<b>P</b>	<b>Tolleranza</b>
(Costante)	23.817			
RWTn	-21.065	-0.549	<0.0001	0.742
Frequenza cardiaca	-0.58	-0.205	=0.09	0.819
RFC	0.664	0.120	NS	0.741
Rapporto E/Em	-0.167	-0.087	NS	0.844
PAD	-0.015	-0.032	NS	0.644
R <sup>2</sup> cumulativa = 0.37, S.E. = 1.88 %, p<0.0001				
* per le abbreviazioni vedi testo				

È importante notare che i risultati dell'analisi multivariata restano sostanzialmente immutati dopo sostituzione della PAD con PA media anche dopo sostituzione dell'RWTn con la MVS come percentuale del valore predetto.

## **Discussione**

In un campione di soggetti ipertesi in cui la relazione tra la geometria del VS e le caratteristiche emodinamiche non è stata mai alterata dall'uso di un trattamento antiipertensivo, la riduzione della RFC è associata sia con un alterato rilasciamento del VS che con un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare, indipendentemente dalle alterazioni della geometria e dal sovraccarico pressorio. Inoltre, i nostri dati rafforzano il concetto che la riduzione della RFC è fortemente associata con la geometria concentrica del VS e mostrano che le relazioni tra riduzione della RFC e inappropriata della MVS (13) e tra bassa RFC e depresso meccanica centroparietale sono sostanzialmente influenzate dalla geometria del VS. L'integrazione di questi risultati mostra il disegno di un possibile scenario fisiopatologico che lega il microcircolo coronarico con le alterazioni della geometria del VS (14,27) e con la funzione sia sistolica che diastolica (28,29).

In assenza di stenosi delle arterie coronariche epicardiche, la riduzione della RFC nei pazienti ipertesi determina l'inizio di un processo di alterata perfusione microvascolare contemporaneamente all'aumentata richiesta metabolica dovuta alle alterate condizioni di carico e all'aumentato spessore parietale. La ridotta perfusione microvascolare può anche essere influenzata dalle aumentate pressioni di riempimento del VS con l'aumento delle resistenze coronariche extravascolari (30). Siccome la maggior parte del riempimento coronarico si ha durante il rilasciamento attivo del VS, quando il gradiente tra la pressione aortica e il circolo coronarico è massimale (31), il ritardo del rilasciamento del VS può anche contribuire a ridurre il flusso coronarico diastolico iperemico (32,33). Inoltre è possibile che il progressivo aumento di fibrosi interstiziale, causata dal deterioramento microvascolare cronico, determini una riduzione dell'accorciamento centroparietale mentre l'accorciamento endocardico è garantito grazie alla struttura del pattern di tipo concentrico del VS.

I risultati del nostro studio supportano l'ipotesi che, nei pazienti ipertesi, in assenza di malattia delle coronarie epicardiche, vi è un'associazione tra riduzione della RFC e alterato rilasciamento e, ancor più importante, questa relazione è indipendente dalla geometria del VS.

Il modello # 1 della Tabella 4 supporta il concetto tradizionale secondo cui l'alterazione del rilasciamento diastolico del VS (variabile dipendente) dipenda dalle alterazioni della RFC. Però, se consideriamo il modello # 2, potrebbe anche essere possibile un processo causale inverso e cioè che l'alterato rilasciamento ha un effetto negativo sulle possibilità del flusso microvascolare di incrementare sotto l'azione di uno stimolo iperemico. Dalle attuali conoscenze, sappiamo che una relazione tra flusso coronarico e funzione diastolica del VS si riscontra durante ischemia miocardica acuta sia in modelli sperimentali (34) che umani (35), ma non in una condizione di sovraccarico pressorio cronico e in assenza di ischemia documentata, due caratteristiche proprie della popolazione del nostro studio. Di particolare interesse è lo studio di Masuyama et al (36), il quale, attraverso l'uso invasivo del Doppler flow wire, ha dimostrato che la costante di tempo della pressione isovolumetrica del VS ( $\tau$ ), misurata con cateterismo cardiaco, è associata alla riduzione del flusso coronarico protodiastolico a riposo e del flusso coronarico diastolico totale dopo tachicardia indotta dal pacing anche in pazienti senza stenosi coronarica.

Il nostro gruppo ha osservato in precedenza una relazione indipendente trovata tra RFC e il rapporto  $E_m/A_m$  miocardico valutato con color Doppler tissutale al picco di ecostress con

dobutamina in pazienti ipertesi (26). Tale studio supporta ulteriormente l'ipotesi che il rilasciamento del VS sia un fattore determinante la RFC o viceversa.

Questo studio valuta anche la relazione tra RFC e rapporto E/Em, valido parametro di stima della pressione diastolica media del VS (25). Così come per l'associazione tra RFC e rilasciamento attivo del VS, anche in questo caso la RFC è correlata in maniera inversa alla pressione diastolica ventricolare, anche indipendentemente dalle alterazioni della geometria del VS. L'evidenza che il significato statistico di questa associazione nella nostra popolazione sia relativamente modesto è spiegato dal fatto che pazienti con scompenso cardiaco (che hanno le pressioni di riempimento del VS più elevate) sono stati esclusi al momento della selezione, riducendo in questo modo il range di variabilità di questo parametro (nessun paziente dello studio aveva un rapporto E/Em > 15, cut-off che indica l'aumento delle pressioni di riempimento oltre i valori di normalità) (25). Questo limite rende la relazione tra RFC e pressione diastolica ventricolare ancor più interessante, perché suggerisce che l'associazione è biologicamente rilevante anche a livelli di pressione di riempimento del VS più bassi. Tuttavia non è possibile dedurre dal disegno dello studio una relazione causa-effetto, in quanto, se si considera il

microcircolo coronarico come maggior determinante dell'aumento delle pressioni di riempimento, c'è da immaginare d'altro canto che elevate pressioni di riempimento possono contribuire in maniera importante alle alterazioni vasomotorie coronariche (29).

In aggiunta, c'è da considerare un altro limite del nostro studio, legato all'uso di dipiridamolo a bassa dose, che potrebbe non essere sufficiente a determinare una vasodilatazione massimale in modo da non permettere una corretta diagnosi di stenosi dell'arteria interventricolare anteriore (37). Comunque, tutti i pazienti selezionati per lo studio avevano una probabilità molto bassa di avere una malattia coronarica significativa. Inoltre la scelta del dipiridamolo a basse dosi è basata sull'evidenza che un'alta dose (0.84 mg/kg) determina un incremento più marcato della frequenza cardiaca e pertanto un aumento della richiesta miocardica di ossigeno, generando possibili cambiamenti del profilo emodinamico che renderebbero le modificazioni della RFC più difficili da interpretare.

In conclusione, questo studio dimostra che nell'ipertensione arteriosa l'associazione tra l'alterazione del microcircolo coronarico e la disfunzione sistolica del VS è mediata dalla geometria concentrica, mentre l'associazione con il rilasciamento diastolico e le pressioni di

riempimento del VS sono sostanzialmente indipendente da qualsiasi variabile strutturale o emodinamica confondente. In relazione alle evidenze che dimostrano il valore predittivo di aumentato rischio cardiovascolare del rilasciamento miocardico (38,39), questo risultato può suggerire uno dei meccanismi fisiopatologici ed aprire un campo di ricerca teso a dimostrare che la manipolazione del lusitropismo possa influenzare la RFC, argomento questo con potenziali implicazioni terapeutiche.

### **Bibliografia**

1. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH: Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1550-1558.
2. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK: The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-1762.
3. Wachtell K, Smith G, Gerdts E, Dahlöf B, Nieminen MS, Papademetriou V, Bella JN, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB: Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Losartan Intervention For Endpoint. Am J Cardiol* 2000;85:466-472.
4. de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, Oberman A, Hopkins PN, Rao DC, Arnett DK, Devereux RB: Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J* 2000;26:1039-1045..

5. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, Kawamura K, Saito T, Gaasch WH: Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1991;83:1676-1684.
6. Muiesan ML, Salvetti M, Monteduro C, Rizzoni D, Corbellini C, Castellano M, Porteri E, Agabiti Rosei E. Changes in midwall systolic performance and cardiac hypertrophy reduction in hypertensive patients. *J Hypertens* 2000;18:1651-1656.
7. de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH: Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996;93:259-265.
8. de Simone G, Greco R, Mureddu G, Romano C, Guida R, Celentano A, Contaldo F. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation* 2000;101:152-157.
9. Wachtell K, Papademetriou V, Smith G, Gerds E, Dahlöf B, Engblom E, Aurigemma GP, Bella JN, Ibsen H, Rokkedal J, Devereux RB: Relation of impaired left ventricular filling to systolic midwall mechanics in hypertensive patients with normal left ventricular systolic chamber function: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study. *Am Heart J* 2004;148:538-544.
10. Strauer BE, Schwartzlopf B, Kelm M: Assessing the coronary circulation in hypertension. *J Hypertens* 1998;16:1221-1233.
11. Kozakova M, Galetta F, Gregorini L, Bigalli G, Franzoni F, Giusti C, Palombo C: Coronary vasodilator capacity and epicardial vessel remodelling in physiological and hypertensive hypertrophy. *Hypertension* 2000;36:343-349.



12. Hamouda MS, Kassem HK, Salama M, El Masry M, Shaaban N, Sadek E, Khandheria BK, Seward JB, Elhendy A: Evaluation of coronary flow reserve in hypertensive patients by dipyridamole transesophageal Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 2000;86:305-308.
13. Galderisi M, de Simone G, Cicala S, De Simone L, D'Errico A, Caso P, de Divitiis O: Coronary flow reserve in hypertensive patients with appropriate or inappropriate left ventricular mass. *J Hypertens* 2003;21:2183-2188.
14. Hoffman JIE. Maximal coronary flow and the concept of coronary flow reserve: *Circulation* 1984;70:153-159.
15. Schafer S, Kelm M, Mingers S, Strauer BE: Left ventricular remodelling impairs coronary flow reserve in hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1431-1437.
16. Kozakova M, Ferranini E, Palombo C: Relation between left ventricular midwall function and coronary vasodilator capacity in arterial hypertension. *Hypertension* 2003;42:528-533.
17. Vogt M, Strauer BE: Systolic ventricular dysfunction and heart failure due to coronary microangiopathy in hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 1995;76:48D-53D.
18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Haegerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder Re, Boudier HA, Zanchetti A for ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension: 2007 ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25:1105-87
19. Galderisi M, Vitale G, Bianco A, Pivonello R, Lombardi G, Divitiis O, Colao A: Pulsed Tissue Doppler identifies subclinical myocardial biventricular dysfunction in active acromegaly. *Clin Endocrinol* 2006;64:390-397.

20. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH : Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1251-1260.
21. Gaasch WH, Zile MR, Hoshino PK, Apstein CS, Blaustein AS: Stress-shortening relations and myocardial blood flow in compensated and failing canine hearts with pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1989;79:872-883.
22. de Simone G, Daniels SR, Kimball TR, Roman MJ, Romano C, Chinali M, Galderisi M, Devereux RB: Evaluation of concentric left ventricular geometry in humans. Evidence for age-related systematic underestimation. *Hypertension* 2005;45:64-68.
23. de Simone G, Devereux RB, Kimball TR, Mureddu GF, Roman MJ, Contaldo F, Daniels SR. Interaction between body size and cardiac workload influence on left ventricular mass during body growth and adulthood. *Hypertension* 1998;31:1077-1082.
24. Innelli P, Sanchez R, Marra F, Esposito R, Galderisi M: The impact of aging on left ventricular longitudinal function in healthy subjects. A pulsed Tissue Doppler study. *Eur J Echocardiogr* 2007 Jun 21, [Epub ahead of print].
25. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ: Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794.
26. Galderisi M, Cicala S, Caso P, De Simone L, D'Errico A, Petrocelli A, de Divitiis O: Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2002;90:860-864.

27. Capasso JM, Palackal T, Olivetti G, Aversa P: Left ventricular failure induced by long term hypertension in rats. *Circ Res* 1990;66:1400-1412.
28. Vogt M, Motz W, Schwartzkopff B, Strauer B: Coronary microangiopathy and cardiac hypertrophy. *Eur Heart J* 1990;11(suppl B):133-138.
29. Harper J, Harper E, Covell JW: Collagen characterization in volume-overload- and pressure-overload-induced cardiac hypertrophy in minipigs. *Am J Physiol* 1993; 265(2 Pt 2):H434-H438.
30. Voudris V, Manginas A, Vasilis V, Koutelou M, Kantzis J, Cokkinos DV: Coronary flow velocity changes after intravenous dipyridamole infusion: measurements using intravascular Doppler guide wire. A documentation of flow inhomogeneity. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1148-1155.
31. Jeremy RW, Hughes CF, Fletcher PJ: Effects of left ventricular diastolic pressure on the pressure/flow relation of the coronary circulation during physiological vasodilation. *Cardiovasc Res* 1986;20:922-930.
32. Tadaoka S, Wada Y, Kimura A, Yada T, Tamura K, Hasegawa K, et al. Effect of left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension on left coronary artery flow dynamics. *Cardiovasc Res* 1991;25:955-964.
33. Davies JE, Whinnett ZI, Francis DP, Manisty CH, Aguado-Sierra J, Willson K, Foale RA, Malik IS, Hughes AD, Parker KH, Mayet J: Evidence of a dominant backward-propagating "suction" wave responsible for diastolic coronary filling in humans, attenuated in left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2006;113:1768-1778.

34. Miyamoto MI, Rose GA, Weissman NJ, Guerrero JL, Semigran MJ, Picard MH: Abnormal global left ventricular relaxation occurs early during the development of pharmacologically induced ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:113-120.
35. Duval-Moulin AM, Dupouy P, Zhuang F, Zhuang F, Pelle G, Perez Y, Teiger E, Castaigne A, Gueret P, Dubois-Rande JL. Alteration of left ventricular diastolic function during coronary angioplasty-induced ischemia: a color M-mode Doppler study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1246-1255.
36. Masuyama T, Uematsu M, Doy I, Yamamoto K, Mano T, Naito J, Kondo H, Nagano R, Hori M, Kamada T: Abnormal coronary flow dynamics at rest and during tachycardia associated with impaired left ventricular relaxation in humans: implication for tachycardia-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1625-1632.
37. Picano E, Lattanzi F, Masini M, L'Abbate A: High dose dipyridamole echocardiography test effort in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:848-854.
38. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, Vaudo G, Marchesi S, Porcellati C, de Simone G, Mannarino E: Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:2005:-2011.
39. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, Fabsitz RR, Howard BV, Devereux RB: Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults. The Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928-1933.