

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II



## DOTTORATO DI RICERCA IN

## MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

*CURRICULUM IN SCIENZE CARDIOVASCOLARI E GERONTOLOGICHE*

### XXIX Ciclo

**Coordinatore: Prof. Gianni Marone**

### TESI DI DOTTORATO

Il rapporto Massa Ventricolare Sinistra/Volume Telediastolico  
mediante Ecocardiografia tridimensionale  
in pazienti ipertesi di nuova diagnosi:  
rapporto tra la geometria ventricolare sinistra e la gittata sistolica

TUTOR/RELATORE

**Chiar.mo**

Prof. G. de Simone

CANDIDATO

**Dott. Vincenzo Schiano Lomoriello**

## **Abstract**

**Background:** Il rapporto Massa Ventricolare Sinistra/Volume tele-diastolico (LVM/EDV) è un indice per la valutazione della geometria ventricolare sinistra, validato dalla risonanza magnetica nucleare, nell'ipertensione arteriosa.

Scopo dello studio è quello di valutare il fenotipo ecocardiografico in relazione al rapporto LVM/EDV analizzato mediante ecocardiografia tridimensionale real-time ed esaminare la relazione tra il rapporto LVM/EDV e la gittata sistolica in pazienti ipertesi di nuova diagnosi.

**Metodi:** 104 pazienti ipertesi di nuova diagnosi (M/F=68/36; 42±15 anni di età, pressione arteriosa (PA)= 143.5±16.8/89.5±9.2mmHg sottoposti ad eco tridimensionale con la valutazione dei volumi tele-diastolico (LVEDV3D) e tele-sistolico (LVESV3D) del ventricolo sinistro, della frazione di eiezione (FE), gittata (CO) e massa indicizzata (LVMi3D). La popolazione di studio è stata suddivisa in due gruppi in base al rapporto LVM/EDV: LVM/EDV≥0.90 (geometria concentrica del ventricolo sinistro, n=91) e LVM/EDV<0.90 (n=13, normale geometria del ventricolo sinistro), usando come cut-off point il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del rapporto LVM/EDV medio in una nostra popolazione di soggetti sani normotesi.

**Risultati:** I due gruppi erano sovrapponibili per indice di massa corporea, frequenza cardiaca e PA. Ipertrofia ventricolare sinistra derivata dall'ecocardiografia bidimensionale era presente nel 4.9% dei pazienti (n=5/104). I pazienti con LVM/EDV≥0.90 erano più anziani (p<0.0001) e mostravano valori più bassi di LVEDV3D e LVESV3D (entrambi p<0.0001 rispetto ai pazienti con LVM/EDV<0.90). Nessuna differenza significativa è stata trovata per la FE e per

LVMi3D. La gittata sistolica ( $p<0.0001$ ) e CO ( $p=0.003$ ) sono risultati significativamente più bassi nei pazienti con  $LVM/EDV\geq 0.90$ . La gittata sistolica ha mostrato una correlazione inversa con LVM/EDV ( $r=-0.79$ ;  $p<0.0001$ ) e una correlazione positiva con LVM3D ( $r=0.52$ ) e LVEDV3D ( $r=0.93$ ) (entrambi  $p<0.0001$ ). Mediante una analisi di regressione lineare multipla condotta sull'intera popolazione di studio, in seguito a correzione per età, frequenza cardiaca, PA media e indice di massa corporea, il rapporto LVM/EDV e la gittata sistolica sono risultati essere indipendentemente associati ( $\beta = -0.675$ ;  $p<0.0001$ ).

**Conclusioni:** In pazienti ipertesi di nuova diagnosi con geometria concentrica la riduzione della gittata sistolica rappresenta un marker di disfunzione miocardica molto precoce ed è indipendentemente e negativamente associata al rapporto LVM/EDV.

**Keywords:** *ipertensione arteriosa, rapporto Massa Ventricolare Sinistra/Volume Telediastolico, ecocardiografia tridimensionale, gittata sistolica, geometria concentrica.*

**Abbreviazioni:**

**3D**= tridimensionale;

**2D**= bidimensionale

**PA**= pressione arteriosa;

**CO**= gittata cardiaca;

**CMR**= risonanza magnetica cardiaca;

**FE**= frazione di eiezione;

**VS**=ventricolo sinistro;

**LVEDV**=volume telediastolico del ventricolo sinistro;

**LVESV**=volume telesistolico del ventricolo sinistro;

**IVS**= ipertrofia ventricolare sinistra;

**LVM/EDV** = rapporto Massa Ventricolare Sinistra/Volume Telediastolico ;

**SV**=gittata sistolica.

## **Introduzione**

L'ipertensione arteriosa è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari [1]. Le recenti linee guida ESC / ESH per la gestione dell'ipertensione arteriosa [2] sottolineano l'importanza di identificare la presenza di danno d'organo preclinico. Infatti, una valutazione accurata del danno miocardico può aumentare il numero di pazienti classificati ad alto rischio cardiovascolare, influenzando la gestione clinica dei pazienti e la loro prognosi [3]. In presenza di sovraccarico di pressione cronico, il rimodellamento cardiaco si verifica con un aumento dello spessore della parete ventricolare sinistra (VS). Inoltre, l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è associata ad apoptosi, deposizione di collagene e fibrosi miocardica, che può anche portare alla comparsa di cardiopatia ischemica. Tutti i cambiamenti morfologici influenzano profondamente le proprietà funzionali del muscolo cardiaco [3]. Lo sviluppo di IVS rappresenta un passaggio verso malattie cardiovascolari clinicamente evidenti, come cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco congestizio, morte improvvisa e ictus [4,5]. Pertanto, un'adeguata valutazione morfologica e funzionale cardiaca può essere utile per una tempestiva individuazione di alterazioni precoci miocardiche che possono predisporre i pazienti ipertesi allo sviluppo di eventi cardiovascolari.

Recenti evidenze hanno dimostrato che la riduzione della gittata sistolica (SV) del VS può riflettere un rimodellamento cardiaco o un danno e può aggiungere informazioni sul rischio cardiovascolare nei pazienti ipertesi trattati al di là della valutazione della sola struttura del VS [6,7].

Il rapporto Massa VS /volume telediastolico (LVM/EDV) è un indice utile di rimodellamento del VS, già validato mediante risonanza magnetica cardiaca (CMR)

[8], che rappresenta la tecnica di imaging gold standard per questo tipo di valutazione, ma ha anche costi eccessivi e una limitata disponibilità.

L'ecocardiografia tridimensionale (3D) real-time è una tecnica di imaging avanzata non invasiva che fornisce informazioni cliniche preziose con nuovi livelli di confidenza nella diagnosi di malattie cardiache [9]. Permette il calcolo dei volumi del VS e della massa con una precisione paragonabile a CMR [10-13].

Di conseguenza, scopo del nostro studio è stato quello di valutare il fenotipo ecocardiografico in relazione al rapporto LVM/EDV analizzato con ecocardiografia 3D real-time, per esaminare la relazione tra il rapporto LVM/EDV e lo SV nei pazienti ipertesi di nuova diagnosi.

## **Metodi**

### *Popolazione di studio*

Dopo aver ottenuto il consenso informato, 104 pazienti ambulatoriali consecutivi, ipertesi di nuova diagnosi, mai trattati, che afferivano alla Divisione di Cardiologia, Università Federico II, sono stati sottoposti ad esame eco-Doppler standard e ecocardiografia 3D con ecografo Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Norvegia), utilizzando un trasduttore 2,5 MHz con funzionalità armonica e un trasduttore volumetrico 3D. La pressione arteriosa (PA) sistolica e diastolica è stata misurata con uno sfigmomanometro alla fine dell'esame eco.

Le misure bidimensionali e Doppler sono state eseguite secondo gli standard del nostro laboratorio [14,15]. L'analisi quantitativa del VS è stata valutata in accordo alle raccomandazioni 2015 ASE/EACVI [16]. La frazione di eiezione (FE) bidimensionale è stata calcolata dai volumi tele-diastolico e tele-sistolico (dalla proiezione apicale 4 e 2 camere), misurata con il metodo Simpson modificato. La massa ventricolare sinistra è stata calcolata dalle immagini M-mode o direttamente dal 2D longitudinale asse lungo e indicizzata per l'altezza elevata a 2.7 [17]. L'Ipertrofia ventricolare sinistra è stata definita come indice di massa ventricolare sinistra  $>47\text{g}/\text{m}^{2.7}$  nelle donne e  $>50\text{g}/\text{m}^{2.7}$  negli uomini [18].

I criteri di esclusione sono stati: diabete mellito, malattia coronarica compreso l'infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca conclamata, malattie valvolari (qualsiasi stenosi o insufficienza mitralica o aortica più che lieve), cardiomiopatie primitive, fibrillazione atriale o inadeguata finestra ecocardiografica. La malattia coronarica è stata esclusa da un test di ischemia inducibile. La diagnosi di

ipertensione arteriosa è stata stabilita in base alle linee guida 2013 della Società Europea di Ipertensione / Società Europea di Cardiologia [2].

### *Ecocardiografia 3D real-time*

L'acquisizione e le misurazioni dei parametri di eco 3D è stata eseguita secondo procedure standardizzate del nostro laboratorio [19]. La qualità di acquisizione è stata verificata in ogni paziente, prima di memorizzare il set di dati volumetrici, selezionando una modalità di visualizzazione 12-slice disponibile sulla macchina per garantire che l'intera cavità del VS e le pareti venissero incluse nel volume totale. Quando l'acquisizione è stata considerata non ottimale, il set di dati è stato ri-acquisito.

I dati sono stati memorizzati digitalmente in formato raw-data ed esportati in una workstation separata (EchoPAC, PC 110.1.1, GE Healthcare), dotata di un software disponibile in commercio (software 4D Auto LVQ, GE Healthcare) per l'analisi offline di volume tele-diastolico e tele-sistolico del VS, FE, massa VS, gittata sistolica (SV) e gittata cardiaca. L'analisi del VS è stata eseguita secondo un metodo precedentemente descritto [19]. Con l'approccio riferito, i volumi tele-diastolico (LVEDV, mL) e tele-sistolico del VS (LVESV, mL) sono stati calcolati e sono stati ricavati lo SV ( $SV = EDV - ESV$ ), la gittata cardiaca ( $CO, L / m = SV \times \text{frequenza cardiaca}$ ) e la FE [% =  $(EDV / ESV) / EDV \times 100$ ]. La massa VS [volume epicardico del VS - volume endocardico]  $\times 1,05$  è stata stimata in tele-diastole (**Figura 1**). Il rapporto LVM/EDV è stato calcolato e la popolazione in studio è stata divisa in due gruppi in base ai valori del rapporto LVM/EDV:  $LVM/EDV \geq 0.90$  e  $LVM/EDV < 0.90$ , utilizzando come cut-off il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del rapporto LVM/EDV medio in una nostra popolazione di soggetti normotesi, ( $n =$



92, M/F = 50/42, PA = 125.7±13 / 77.1±11 mmHg, indice di massa corporea = 25.3±3 kg/m<sup>2</sup>).

### *Analisi statistica*

L'analisi statistica è stata realizzata dal pacchetto SPSS, versione 12 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). I dati sono presentati come valore medio ± SD. Analisi statistiche descrittive sono state valutate mediante ANOVA e il fattore  $\chi^2$  con il calcolo del valore esatto di p con il metodo Monte Carlo. Le correlazioni univariate di una data variabile sono state valutate da almeno una regressione lineare. L'analisi di regressione lineare multipla è stata eseguita per studiare la correlazione indipendente della gittata sistolica del VS e la multicollinearità è stata esaminata anche dal calcolo di tolleranza del modello. L'ipotesi nulla è stata respinta a p-value <0,05.

## Risultati

La popolazione di studio è stata divisa in due gruppi in base al rapporto LVM/EDV:  $LVM/EDV \geq 0.90$  ( $n = 91$ ) e  $LVM/EDV < 0.90$  ( $n = 13$ ). I dati clinici della popolazione in studio sono riassunti nella **Tabella 1**. I due gruppi erano paragonabili per sesso, indice di massa corporea, frequenza cardiaca, PA sistolica, diastolica e media, mentre i pazienti con rapporto  $LVM/EDV \geq 0.90$  erano più anziani di quelli con  $LVM/EDV < 0.90$  ( $p < 0,0001$ ). La **Tabella 2** mostra i dati eco-Doppler 2D. Nessuna differenza significativa è stata trovata tra i due gruppi riguardo il diametro tele sistolico del VS, lo spessore relativo di parete, la massa indicizzata VS e FE, mentre il diametro tele-diastolico del VS era inferiore nel gruppo con rapporto  $LVM/EDV \geq 0.90$  ( $p = 0,04$ ). IVS è stata trovata nel 4.9% della popolazione (5/104), tutti nel sottogruppo con rapporto  $LVM/EDV \geq 0.90$ . Tra i parametri diastolici, solo il rapporto E/A è risultato significativamente più basso nei pazienti con  $LVM/EDV \geq 0.90$  ( $p = 0.017$ ), mentre non è stata trovata tra i due gruppi nessuna differenza significativa di tempo di decelerazione della velocità Ee del rapporto E/e'. I dati dell'ecocardiografia 3D sono presentati nella **Tabella 3**. I pazienti con  $LVM/EDV \geq 0.90$  hanno mostrato minori volumi tele diastolici e tele sistolici del VS e ridotto SV (tutti  $p < 0.0001$ ) e gittata cardiaca ( $p = 0.003$ ) rispetto ai pazienti con  $LVM/EDV < 0.90$ . I due gruppi erano paragonabili per FE del VS, frequenza cardiaca, massa ventricolare sinistra indicizzata misurata con ecocardiografia 3D.

### *Correlazioni univariate*

La **Tabella 4** mostra le correlazioni univariate della gittata sistolica del VS nella popolazione dello studio. La gittata sistolica è risultata negativamente correlata al rapporto LVM/EDV ( $p < 0,0001$ ) (**Figura 1**) e positivamente correlata al volume telediastolico del VS e alla massa ventricolare sinistra (entrambi  $p < 0,0001$ ).

### *Analisi di regressione lineare multipla*

Una analisi di regressione lineare multipla eseguita nella popolazione dopo correzione per età, frequenza cardiaca, PA media e indice di massa corporea, ha mostrato un'associazione indipendente tra gittata sistolica e il rapporto LVM/EDV (coefficiente beta standardizzato = -0.68;  $p < 0,0001$ ) e anche tra gittata sistolica ed età (coefficiente beta standardizzato = -0,157;  $p = 0.013$ ) (**Tabella 5**).

## Discussione

Il nostro studio dimostra che in una popolazione di soggetti ipertesi di nuova diagnosi mai trattati (1) la presenza di una geometria concentrica VS è associata ad una riduzione della SV e (2) la SV è indipendentemente e negativamente correlata al rapporto LVM/EDV. Il rimodellamento cardiovascolare, che è un meccanismo inizialmente adattativo legato al sovraccarico di pressione cronico dovuto all'ipertensione arteriosa, porta allo sviluppo di cambiamenti morfologici e funzionali cardiaci con progressione verso rimodellamento concentrico VS, IVS e danno cardiaco [4,5].

Come già dimostrato, l'aumento della massa VS indicizzata e una geometria concentrica VS sono predittivi di eventi cardiovascolari avversi [20]. In particolare, il rimodellamento concentrico VS, è associato ad una disfunzione sistolica e diastolica VS e predice una prognosi infausta [21-24]. Con l'ecocardiografia 2D standard, la valutazione della geometria VS viene attualmente stimata combinando i valori di massa VS e spessore relativo di parete, quest'ultimo dato dal rapporto dello spessore di parete e il diametro in tele-diastole. Tuttavia, lo spessore relativo di parete è un indice grezzo per questo tipo di valutazione ed è influenzato da diversi limiti tra cui l'orientamento del fascio spesso fuori asse, assunzioni geometriche e imprecisioni in presenza di ipertrofia asimmetrica, ventricoli dilatati o altre malattie con diversità regionali di spessore miocardico [16].

Il rapporto LVM/EDV è un indice già validato in CMR [8], l'attuale gold standard per il calcolo della massa e volumi VS [25,26]. Il rapporto LVM / EDV è anche chiamato "indice di rimodellamento VS" e rappresenta un metodo semplice e accurato per la caratterizzazione della geometria VS [27] ed è estremamente utile

per individuare variazioni patologiche del ventricolo sinistro [28]. E' già stato utilizzato dalla CMR in pazienti affetti da ipertensione arteriosa, risultando utile per la tipizzazione dei pazienti con rimodellamento concentrico VS [29].

Il rapporto LVM/ EDV può essere ora calcolato anche con l'ecocardiografia 3D real-time, espandendo la possibilità di valutare grandi campioni di popolazione. Inoltre, l'ecocardiografia 3D presenta diversi vantaggi rispetto all'ecocardiografia 2D, compreso il miglioramento della accuratezza per la valutazione dei volumi VS, FE e massa VS, eliminando la necessità di assunzioni geometriche e gli errori causati da immagini 2D con foreshortening.

Infatti, le misure di eco 3D sono molto più riproducibile delle rispettive misurazioni 2D [10,11,19,30], e in alcuni casi riproducibili anche come la CMR [12]. Diversi studi hanno dimostrato l'accuratezza dell'ecocardiografia 3D, mettendo a confronto le misurazioni dei volumi con tecniche di riferimento ampiamente accertate, tra cui scintigrafia ventricolare e CMR [10,11,31,32,33]. La valutazione della massa ventricolare sinistra con l'ecocardiografia 3D necessita dell'identificazione di entrambi i bordi endocardico e epicardico ed è risultata in diversi studi paragonabile alla CMR e di nuovo più accurata e riproducibile dell'ecocardiografia 2D [13,34,35].

De Castro et al sono stati i primi a introdurre l'uso del rapporto di LVM / EDV nella valutazione ecocardiografica 3D per la differenziazione della cardiomiopatia ipertrofica dal cuore d'atleta [36].

Per quanto a nostra conoscenza, siamo i primi ad applicare questo indice nell' eco 3D in ambito dell'ipertensione arteriosa.

Abbiamo utilizzato il rapporto LVM/EDV per distinguere i pazienti con geometria normale e concentrica VS.

La scelta del punto di cut-off di 0.90 deriva dal fatto che esso rappresenta il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del valore medio del rapporto LVM / EDV in una nostra popolazione sana di soggetti normotesi. Questo punto di cut-off era quasi corrispondente al valori di riferimento derivato da 2 SD del valore medio utilizzato in CMR in una popolazione sana di 606 soggetti [8].

E' interessante notare che la maggior parte dei pazienti ipertesi di questo studio ha mostrato una geometria concentrica VS, utilizzando il rapporto LVM/ EDV. Questo risultato dimostra la maggiore precisione del 3D rispetto ecocardiografia 2D per identificare un fenotipo di pazienti ipertesi ad alto rischio. L'impiego di rapporto di LVM / EDV ha portato anche ad identificare un fenotipo ipertensivo della geometria concentrica VS con SV più basso. Infatti, una riduzione della SV è stato rilevata nei nostri pazienti ipertesi con rapporto LVM / EDV  $\geq 0.90$ .

Nonostante la SV sia almeno in parte influenzata da variazioni di precarico, essa rappresenta una buona stima della funzione globale sistolica ventricolare sinistra. Recenti studi hanno dimostrato che la riduzione della SV in pazienti ipertesi trattati farmacologicamente può riflettere il rimodellamento cardiovascolare, rivelando un danno precoce e fornendo ulteriori informazioni sullo sviluppo di rischio cardiovascolare in aggiunta alla sola morfologia VS [6,7].

Il presente studio conferma questi risultati, dimostrando una possibile disfunzione miocardica subclinica in pazienti ipertesi nativi con geometria concentrica VS e FE conservata.

L'ipertensione arteriosa è uno dei più frequenti determinanti di insufficienza cardiaca con conservata FE VS [37]. La compromissione miocardica diastolica e sistolica sono sostanzialmente legate allo sviluppo di fibrosi cardiaca e vascolare [38,39]. Il processo fibrogenico è dinamico; originariamente riflette una risposta di

riparazione adattativa che è reversibile, ma potrebbe progredire, portando ad ulteriore peggioramento della disfunzione cardiovascolare [40]. È concepibile, quindi, che la geometria concentrica VS, corrispondente allo sviluppo della fibrosi miocardica, potrebbe indurre un danno subclinico della funzione sistolica VS, espressa da una SV più bassa.

In particolare, il rapporto LVM / EDV ha mostrato anche una relazione negativa con la SV nella intera popolazione di studio. Inoltre, correggendo per diversi fattori confondenti, tra cui l'età, la frequenza cardiaca, la PA media e l'indice di massa corporea, in un'analisi di regressione lineare multipla, questa associazione è rimasta significativa. In particolare l'invecchiamento, l'aumento del post-carico e sovrappeso / obesità sono tutti determinanti riconosciuti di geometria concentrica VS [41,42]. Tuttavia, l'associazione tra LVM / EDV è risultata indipendente da questi fattori, sottolineando un possibile meccanismo fisiopatologico della progressione da anomalie strutturali per chiarire l'insorgenza di disfunzione ventricolare sinistra nel cuore iperteso.

### *Prospettive cliniche*

Utilizzando l'ecocardiografia 3D real-time è possibile identificare in maniera accurata un sottogruppo di pazienti ipertesi nativi con geometria concentrica VS e riduzione della SV, ad alto rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca con preservata EF e altri eventi cardiovascolari. I nostri risultati possono avere importanti implicazioni per la prognosi e la gestione clinica. Tali pazienti, che sono più inclini alla progressione verso lo scompenso cardiaco, potrebbero trarre vantaggio da un trattamento farmacologico adeguato e un controllo della PA più

aggressivo, cercando in tal modo di evitare la progressione del processo fibrogenico correlato alla disfunzione cardiovascolare. I nostri risultati suggeriscono che la riduzione della SV correlata alla geometria concentrica VS in pazienti ipertesi di nuova diagnosi sia in grado di identificare un danno miocardico preclinico e rappresenta un segno precoce di progressione verso l'insufficienza cardiaca conclamata.



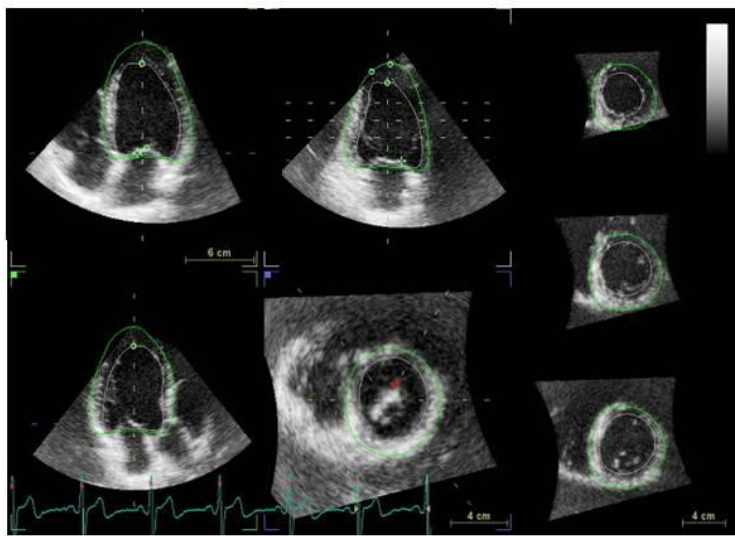
## Bibliografia

1. Piepoli FM, Hoes WA, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney M, Corra` U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs R, Løchen M, Lo`llgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2016; 37:2315–2381.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC 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.* 2013;34:2159-2221.
3. Rosei EA. JS ISH-ESH-2 Update on the detection and follow-up of early hypertensive heart disease. *J Hypertens.* 2016;34Suppl 1:e192-e193.
4. de Simone G, Izzo R, Aurigemma GP, De Marco M, Rozza F, Trimarco V, Stabile E, De Luca N, Trimarco B. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities. *J Hypertens.* 2015;33:745-754.
5. Devereux RB, de Simone G, Ganau A, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in hypertension: stimuli, functional consequences and prognostic implications. *J Hypertens Suppl.* 1994;12:S117-127.
6. Marie PY, Mandry D, Huttin O, Micard E, Bonnemains L, Girerd N, Beaumont M, Fay R, Joly L, Rossignol P, Benetos A, Felblinger J, Zannad F. Comprehensive monitoring of cardiac remodeling with aortic stroke volume values provided by a phase-contrast MRI sequence. *J Hypertens.* 2016;34:967-973.
7. Lønnebakken MT, Gerds E, Boman K, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB. In-treatment stroke volume predicts cardiovascular risk in hypertension. *J Hypertens.* 2011;29:1508-1514.
8. Olivetto I, Maron MS, Autore C, Lesser JR, Rega L, Casolo G, De Santis M, Quarta G, Nistri S, Cecchi F, Salton CJ, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ.

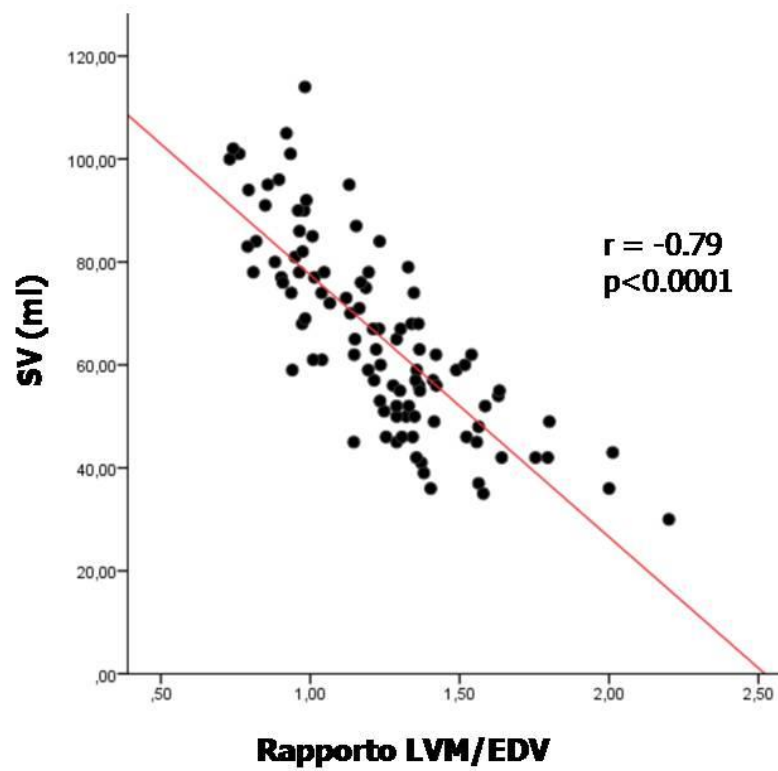
- Assessment and significance of left ventricular mass by cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am CollCardiol* 2008;52:559-566.
9. Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation* 2009;119:314-329.
  10. Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *J Am CollCardiol*. 2004;44:878-886.
  11. Nikitin NP, Constantin C, Loh PH, Ghosh J, Lukaschuk EI, Bennett A, Hurren S, Alamgir F, Clark AL, Cleland JG. New generation 3-dimensional echocardiography for left ventricular volumetric and functional measurements: comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:365-372.
  12. Pouleur AC, le Polain de Waroux JB, Pasquet A, Gerber BL, Gerard O, Allain P, Vanoverschelde JL. Assessment of left ventricular mass and volumes by three-dimensional echocardiography in patients with or without wall motion abnormalities: comparison against cine magnetic resonance imaging. *Heart*. 2008;94:1050-1057.
  13. Mor-Avi V, Sugeng L, Weinert L, MacEneaney P, Caiani EG, Koch R, Salgo IS, Lang RM. Fast measurement of left ventricular mass with real-time three-dimensional echocardiography: comparison with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2004;110:1814-1818.
  14. 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* 2008;9:241-249.
  15. Galderisi M, Nistri S, Mondillo S, Losi MA, Innelli P, Mele D, Muraru D, D'Andrea A, Ballo P, Sgalambro A, Esposito R, Marti G, Santoro A, Agricola E, Badano LP, Marchioli R, Filardi PP, Mercurio G, Marino PN. Working Group of Echocardiography, Italian Society of Cardiology. Methodological approach for the assessment of ultrasound reproducibility of cardiac structure and function: a proposal of the study group of Echocardiography of the Italian Society of Cardiology (Ultra Cardia SIC) part I. *Cardiovasc Ultrasound* 2011 Sep 26;9:26.
  16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;15:233-270.
  17. de Simone G, Kizer JR, Chinali M, Roman MJ, Bella JN, Best LG, Lee ET, Devereux RB; Strong Heart Study Investigators. Normalization for body size and population-attributable risk of left ventricular hypertrophy: the Strong Heart Study. *Am J Hypertens* 2005;18:191-196.
  18. 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 CollCardiol* 1992;20:251-260.
  19. Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, Santoro A, Ippolito R, Schiattarella P, Strazzullo P, de Simone G. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13:730-738.

20. Tsao CW, Gona PN, Salton CJ, Chuang ML, Levy D, Manning WJ, O'Donnell CJ. Left Ventricular Structure and Risk of Cardiovascular Events: A Framingham Heart Study Cardiac Magnetic Resonance Study. *J Am Heart Assoc.* 2015 15;4:e002188.
21. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991;114:345-352.
22. Milani RV, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2006; 97:959-963.
23. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am CollCardiol.* 1995; 25:879-884.
24. 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.* 2005;26:1039-1045.
25. Marcus JT, DeWaal LK, Götte MJ, van der Geest RJ, Heethaar RM, Van Rossum AC. MRI-derived left ventricular function parameters and mass in healthy young adults: relation with gender and body size. *Int J Card Imaging.* 1999;15:411-419.
26. Aquaro GD, Camastra G, Monti L, Lombardi M, Pepe A, Castelletti S, Maestrini V, Todiere G, Masci P, di Giovine G, Barison A, Dellegrottaglie S, PerazzoloMarra M, Pontone G, Di Bella G. Reference values of cardiac volumes, dimensions, and new functional parameters by MR: A multicenter, multivendor study. *J MagnReson Imaging.* 2016 Aug 29. doi: 10.1002/jmri.25450. [Epub ahead of print]
27. Pun SC, Figura M, Chow K, Haykowsky M, Thompson R, Paterson I. A simple method for characterizing left ventricular remodeling by cardiovascular magnetic resonance. *J CardiovascMagnReson.* 2011; 13(Suppl 1): P277.
28. Chen YZ, Qiao SB, Hu FH, Yuan JS, Yang WX, Cui JG, Zhang Y, Zhang CL. Left ventricular remodeling and fibrosis: Sex differences and relationship with diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Radiol.* 2015;84:1487-1492.
29. Rodrigues JC, Amadu AM, Dastidar AG, Szantho GV, Lyen SM5, Godsave C, Ratcliffe LE, Burchell AE, Hart EC, Hamilton MC, Nightingale AK, Paton JF, Manghat NE, Bucciarelli-Ducci C. Comprehensive characterisation of hypertensive heart disease left ventricular phenotypes. *Heart.* 2016;102:1671-1679.
30. Caiani EG, Corsi C, Sugeng L, MacEneaney P, Weinert L, Mor-Avi V, Lang RM. Improved quantification of left ventricular mass based on endocardial and epicardial surface detection with real time three dimensional echocardiography. *Heart.* 2006;92:213-219.
31. Arai K, Hozumi T, Matsumura Y, Sugioka K, Takemoto Y, Yamagishi H, Yoshiyama M, Kasanuki H, Yoshikawa J. Accuracy of measurement of left ventricular volume and ejection fraction by new real-time three dimensional echocardiography in patients with wall motion abnormalities secondary to myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004;94:552-558.
32. Tighe DA, Rosetti M, Vinch CS, Chandok D, Muldoon D, Wiggin B, Dahlberg ST, Aurigemma GP. Influence of image quality on the accuracy of real time three-dimensional echocardiography to measure left ventricular volumes in unselected patients: a comparison with gated-SPECT imaging. *Echocardiography.* 2007;24:1073-1080.
33. Jacobs LD, Salgo IS, Goonewardena S, Weinert L, Coon P, Bardo D, Gerard O, Allain P, Zamorano JL, de Isla LP, Mor-Avi V, Lang RM. Rapid online quantification of left ventricular volume from real-time three-dimensional echocardiographic data. *Eur Heart J.* 2006;27:460-468.

34. Yap SC, van Geuns RJ, Nemes A, Meijboom FJ, McGhie JS, Geleijnse ML, Simoons ML, Roos-Hesselink JW. Rapid and accurate measurement of LV mass by biplane real-time 3D echocardiography in patients with concentric LV hypertrophy: comparison to CMR. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:255–260.
35. van den Bosch AE, Robbers-Visser D, Krenning BJ, McGhie JS, Helbing WA, Meijboom FJ, Roos-Hesselink JW. Comparison of real-time three-dimensional echocardiography to magnetic resonance imaging for assessment of left ventricular mass. *Am J Cardiol.* 2006;97:113–117.
36. De Castro S, Caselli S, Maron M, Pelliccia A, Cavarretta E, Maddukuri P, Cartoni D, Di Angelantonio E, Kuvin JT, Patel AR, Pandian NG. Left ventricular remodelling index (LVRI) in various pathophysiological conditions: a real-time three-dimensional echocardiographic study. *Heart.* 2007; 93: 205–209.
37. N. Garg, A. Senthilkumar, M.B. Nusair, N. Goyal, R.K. Garg, M.A. Alpert, Heart failure with a normal left ventricular ejection fraction: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Am. J. Med. Sci.* 2013;346: 129–136.
38. Contaldi C, Imbriaco M, Alcidi G, Ponsiglione A, Santoro C, Puglia M, Barbuto L, Cuocolo A, Trimarco B, Galderisi M. Assessment of the relationships between left ventricular filling pressures and longitudinal dysfunction with myocardial fibrosis in uncomplicated hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2016;202:84–86.
39. Ishizu T, Seo Y, Kameda Y, Kawamura R, Kimura T, Shimojo N, Xu D, Murakoshi N, Aonuma K. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension* 2014;63:500–506.
40. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular Fibrosis in Aging and Hypertension: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Can J Cardiol* 2016;32:659–668.
41. Selmer J, Sundstedt M, Nilsson G, Henriksen E, Hedberg P. Impact of left ventricular geometry on long-term survival in elderly men and women. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014;34:442–448.
42. Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH, Libhaber E, Maseko M, Norton GR. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. *Am J Hypertens.* 2008;21:1144–1151.



1 EDV	110 ml
ESV	42 ml
EF	62 %
HR	71 BPM
SV	68 ml
CO	4.8 l/min
Spl	0.49
EDMass	148 g
EDMassI	78 g/m <sup>2</sup>



## **Legenda delle Figure**

### **Figura 1.**

Esempio di misurazioni di massa VS, volumi e SV con ecografia 3D in un paziente iperteso della nostra popolazione di studio.

### **Figura 2.**

Scatterplot e linea di regressione dei valori del rapporto LVM/EDV (ascisse) e dei corrispondenti valori della SV (ordinate) nella popolazione di studio.

**Tabella 1. Dati clinici della popolazione in studio**

	<b>LVM/EDV &lt; 0.90</b> <b>(n = 13)</b>	<b>LVM/EDV ≥ 0.90</b> <b>(n = 91)</b>	<b>p</b>
<b>Sesso (M/F)</b>	10 / 3	58 / 33	0.533
<b>Età (anni)</b>	23.9 ± 10.3	44.8 ± 14.3	<0.0001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.7 ± 3.9	26.6 ± 3.9	0.916
<b>PA sistolica (mmHg)</b>	148.2 ± 14.5	143.0 ± 17.0	0.338
<b>PA diastolico (mmHg)</b>	86.8 ± 7.8	90.0 ± 9.6	0.363
<b>PA media (mmHg)</b>	112.7 ± 7.6	108.8 ± 10.4	0.418
<b>Frequenza cardiaca (bpm)</b>	67.1 ± 11.0	72.9 ± 12.9	0.159

**Tabella 2. Dati Eco Doppler 2D**

	<b>LVM/EDV &lt; 0.90</b>	<b>LVM/EDV ≥ 0.90</b>	<b>p</b>
	<b>(n = 13)</b>	<b>(n = 91)</b>	
<b>Diametro telediastolico VS (cm)</b>	5.2 ± 0.4	4.9 ± 0.5	<b>0.04</b>
<b>Diametro telesistolico VS (cm)</b>	3.4 ± 0.4	3.2 ± 0.5	0.165
<b>Spessore relativo di parete</b>	0.34 ± 0.05	0.33 ± 0.06	0.408
<b>Massa VS (g)</b>	130.2±32.1	138.1 ± 44.4	0.569
<b>Massa VS indicizzata (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	32.4 ± 6.6	32.8 ± 8.9	0.964
<b>Rapporto E/A</b>	1.48 ± 0.5	1.2 ± 0.4	<b>0.017</b>
<b>Tempo di decelerazione (ms)</b>	187.0 ± 58.2	196.6 ± 52.5	0.571
<b>Rapporto E/e'</b>	6.4 ± 1.2	7.3 ± 2.1	0.168
<b>Frazione di eiezione biplano (%)</b>	61.3 ± 4.2	62.5 ± 6.1	0.496



**Tabella 3. Dati Ecocardiografia 3D**

	<b>LVM/EDV &lt; 0.90</b> <b>(n = 13)</b>	<b>LVM/EDV ≥ 0.90</b> <b>(n = 91)</b>	<b>p</b>
<b>LVEDV (ml)</b>	166.3 ± 14.2	105.9 ± 26.6	<0.0001
<b>LVESV (ml)</b>	74.7 ± 10.0	43.3 ± 12.5	<0.0001
<b>Frazione di eiezione del VS (%)</b>	59.9 ± 3.5	59.1 ± 6.3	0.568
<b>Frequenza cardiaca (bpm)</b>	67.2 ± 11.6	68.6 ± 12.5	0.736
<b>Gittata sistolica (ml)</b>	91.3 ± 8.7	62.5 ± 17.0	<0.0001
<b>Gittata cardiaca (l/min)</b>	5.6 ± 2.0	4.3 ± 1.3	0.003
<b>Massa VS (g)</b>	134.5 ± 8.8	131.0 ± 18.8	0.501
<b>Massa VS indicizzata (g/m<sup>2</sup>)</b>	66.3 ± 6.4	69.7 ± 8.5	0.213

**Tabella 4. Correlazione Gittata sistolica VS**

<b>Variabile dipendente</b>	<b>Correlata</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>Gittata Sistolica VS (ml)</b>	<b>Rapporto LVM/EDV</b>	<b>-0.79</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	<b>LVEDV (ml)</b>	<b>0.93</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	<b>Massa VS (g)</b>	<b>0.52</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>0.15</b>	<b>0.06</b>

**Tabella 5. Analisi di regressione lineare multipla**

<b>Variabile dipendente</b>	<b>Parametro indipendente</b>	<b>Coefficiente <math>\beta</math> standard</b>	<b>p</b>
<b>Gittata sistolica VS (ml)</b>	<b>Età (anni)</b>	<b>-0.157</b>	<b>0.013</b>
	<b>Frequenza cardiaca (bpm)</b>	<b>-0.004</b>	<b>0.948</b>
	<b>Rapporto LVM/EDV</b>	<b>-0.675</b>	<b>&lt;0.0001</b>
	<b>PA media (mmHg)</b>	<b>-0.031</b>	<b>0.579</b>
	<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>0.075</b>	<b>0.179</b>

**R<sup>2</sup> cumulativa = 0.598, SEE = 11.7, p<0.0001**

BMI= body mass index, PA= pressione arteriosa, VS= ventricolo sinistro, LVEDV= left ventricular end-diastolic volume, LVESV= left ventricular end-systolic volume, LVM/EDV= rapporto left ventricular mass/end-diastolic volume