



UNIVERSITÀ DI PISA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA CLINICA E SPERIMENTALE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E

CHIRURGIA

*Tesi di Laurea*

*“Relazione tra i parametri di funzione diastolica ventricolare sinistra e gli indici di rimodellamento ventricolare in una popolazione di pazienti ipertesi”*

RELATORE

Chiar.mo Prof. Stefano Taddei

CANDIDATO  
Marta Forestieri

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

*Ai miei genitori, guida ed esempio*

*A mia sorella, forza e determinazione*

*A mia nonna, amore ed affetto*

*Ed alla mia famiglia tutta*

## ***Sommario***

<b><u>RIASSUNTO</u></b> .....	<b>5</b>	
<b><i>CAPITOLO 1: IL RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE SINISTRO</i></b>		
<b><i>NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA</i></b> .....	<b>7</b>	
1.1 <i>PATOGENESI</i> .....	8	
1.2 <i>REGRESSIONE DELLA LVH ATTRAVERSO LA TERAPIA FARMACOLOGICA</i> .....	10	
1.3 <i>VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA DEL RIMODELLAMENTO VENTRICOLARE</i> .....	11	
<b><i>CAPITOLO 2: ASSOCIAZIONE TRA DISFUNZIONE DIASTOLICA E GEOMETRIA</i></b>		
<b><i>VENTRICOLARE</i></b> .....	<b>15</b>	
2.1 <i>FISIOPATOLOGIA DELLA DIASTOLE</i> .....	15	
2.2 <i>VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE DIASTOLICA</i> .....	18	
2.3 <i>VALUTAZIONE ECOCARDIOGRAFICA DELLA FUNZIONE DIASTOLICA</i> .....	21	
2.3.1 <i>Studio Doppler del flusso transmitralico</i> .....	21	
2.3.2 <i>Doppler tissutale pulsato a livello dell'anello mitralico</i> .....	23	
2.3.3 <i>Misurazione del volume atriale</i> .....	26	
2.3.4 <i>Studio Doppler del Flusso venoso polmonare</i> .....	28	
2.3.5 <i>Valutazione della velocità di flusso al Color M-mode</i> .....	30	
2.4 <i>PATTERN DI AFFLUSSO TRANSMITRALICO</i> .....	32	
2.5 <i>STIMA DELLE PRESSIONI DI RIEMPIMENTO IN PAZIENTI CON FE NORMALE E</i> <i>CON FE RIDOTTA</i> .....	39	
<b><i>CAPITOLO 3: LA DISFUNZIONE DIASTOLICA DALL'IPERTENSIONE ARTERIOSA</i></b>		
<b><i>ALLO SCOMPENSO CARDIACO</i></b> .....	<b>44</b>	
3.1 <i>IPERTENSIONE E DISFUNZIONE DIASTOLICA</i> .....	44	
3.2 <i>PASSAGGIO DALLA DDP ALLO STADIO SINTOMATICO DELLO HFpEF</i> .....	46	
<b><i>CAPITOLO 4: PROGETTO DI STUDIO</i></b> .....		<b>49</b>
4.1 <i>SCOPO DELLA TESI</i> .....	49	

<i>4.2 MATERIALI E METODI</i> .....	49
<i>4.3 RISULTATI</i> .....	52
<i>4.3.1 Caratteristiche cliniche della popolazione</i> .....	52
<i>4.3.2 Caratteristiche ecocardiografiche della popolazione</i> .....	55
<i>4.3.3 Determinanti dei parametri di disfunzione diastolica</i> .....	56
<i>4.4 DISCUSSIONE</i> .....	61
<i>4.5 CONCLUSIONI</i> .....	65
<b><i>BIBLIOGRAFIA:</i></b> .....	<b>66</b>
<b><i>RINGRAZIAMENTI</i></b> .....	<b>73</b>

## **Riassunto**

**Background.** L'ipertrofia ventricolare sinistra è una forma di rimodellamento adattativo che si instaura in risposta ad un cronico sovraccarico pressorio e rappresenta un importante fattore di rischio indipendente per eventi cardiovascolari in pazienti con ipertensione arteriosa. Parallelamente, l'ipertensione arteriosa, inducendo dei cambiamenti nella geometria ventricolare, determina alterazioni del rilasciamento del ventricolo sinistro e del riempimento, che costituiscono nel loro insieme la disfunzione diastolica.

**Scopo:** Abbiamo analizzato la relazione tra gli indici ecocardiografici di funzione diastolica ventricolare sinistra e i parametri di rimodellamento ventricolare in una popolazione di pazienti ipertesi.

**Materiali e metodi:** Lo studio ha incluso 111 pazienti ipertesi (età  $60 \pm 13$  anni, 32% donne) con valori pressori medi di 141/80 mmHg, l'84.7% dei quali in trattamento antipertensivo ed il 18,8 % con diabete di tipo 2 (T2DM). I pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiogramma transtoracico per la valutazione della massa ventricolare sinistra indicizzata (LVMI), dello spessore relativo di parete (RWT) e degli indici di funzionalità diastolica (velocità di picco di riempimento ventricolare rapido – onda E – e tardivo – onda A, il rapporto E/A, la velocità protodiastolica mitralica anulare al Doppler tissutale -  $e'_m$  - ed il rapporto  $E/e'_m$ ) ed il volume atriale indicizzato (LAVi), calcolato mediante il metodo biplano area-lunghezza.

**Risultati:** Nella popolazione in esame sono stati riscontrati valori di LVMI di  $124,1 \pm 23,2$  g/m<sup>2</sup>, E/A di  $0,95 \pm 0,35$ ,  $E/e'_m$  di  $8,92 \pm 3,07$  e LAVi di  $30,6 \pm 13,2$  ml/m<sup>2</sup>. Ad un'analisi univariata il LAVi, il rapporto E/A ed il rapporto  $E/e'_m$  correlavano in maniera statisticamente significativa con la LVMI (rispettivamente  $p < 0.00001$ ,  $R = 0.42$ ;  $p < 0.0001$ ,  $R = -0.43$ ;  $p < 0.00001$ ,  $R = 0.58$ ) e con RWT (rispettivamente  $p < 0.001$ ,  $R = -$

0.44;  $p < 0.005$ ,  $R = -0.25$ ;  $p < 0.005$ ,  $R = 0.27$ ). Tuttavia all'analisi multivariata solo il rapporto  $E/e'_m$  ed il LAVi correlavano alla LVMi in maniera indipendente da fattori confondenti (età, BP, T2DM).

**Conclusioni:** Sebbene l'età, i valori pressori medi e la presenza di diabete mellito rappresentino di per sé determinanti di disfunzione diastolica, il rapporto  $E/e'_m$  ed il LAVi appaiono indici ecocardiografici in grado di correlare con la LVMi in maniera indipendente, confermando la relazione tra ipertensione e disfunzione.

## ***Capitolo 1: Il rimodellamento ventricolare sinistro nell'ipertensione arteriosa***

Il cuore è capace di *rimodellarsi* in risposta alle diverse condizioni emodinamiche. Condizioni come l'esercizio fisico, la gravidanza, e la crescita postnatale promuovono un rimodellamento fisiologico. Parallelamente, in situazioni patologiche, il ventricolo sinistro manifesta notevole plasticità e capacità di adattarsi e va incontro ad una serie di cambiamenti molecolari e cellulari che provocano un rimodellamento strutturale.<sup>1</sup> L'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) è una forma di rimodellamento ventricolare conseguente ai cambiamenti anatomici che accompagnano il cronico aumento della pressione arteriosa sistolica e diastolica.<sup>2</sup>

Il motivo per cui il ventricolo, sottoposto a pressioni cronicamente elevate, va incontro a rimodellamento ed ipertrofia, è sostanzialmente quello di ridurre lo stress di parete. Tuttavia, questo meccanismo di compenso, inizialmente vantaggioso, può evolvere in senso sfavorevole. Dopo l'età, infatti, l'ipertrofia ventricolare sinistra è il più potente fattore predittivo negativo di eventi cardiovascolari avversi nella popolazione ipertesa.

La diagnosi di ipertrofia ventricolare sinistra riveste una particolare importanza dal momento che questi individui sono più soggetti a sviluppare scompenso cardiaco congestizio, aritmie, infarto miocardico e morte improvvisa.<sup>3</sup>

## ***1.1 Patogenesi***

Deformazioni parietali causate dalle forze di allungamento e tensione, applicate sulle pareti ventricolari, determinano i segnali d'inizio del processo di rimodellamento cardiaco.

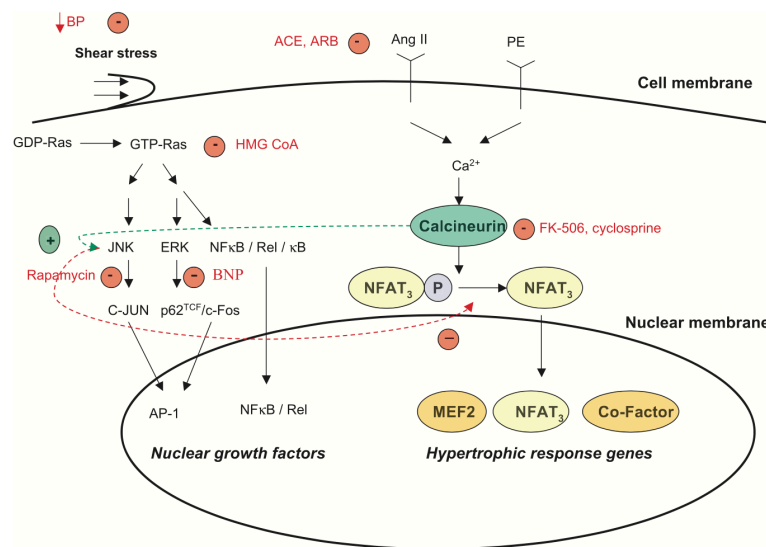
Ad oggi, l'ipertensione è considerata come la causa più frequente di rimodellamento cardiaco, il quale si esplica, oltre che con un aumento delle dimensioni dei miociti, anche con un rimodellamento della matrice extracellulare con aumento del turnover del collagene e una consistente deposizione di tessuto collagene immaturo. I fattori che prendono parte a questo processo sono la noradrenalina, l'endotelina-1 e, soprattutto, l'Angiotensina II; questi stimolano l'espressione di geni precoci-immediati (c-fos, c-myc, c-jun ed EGR1), responsabili della sintesi di fattori di crescita. Questi ultimi, a loro volta, determinano l'assemblaggio di nuovi sarcomeri all'interno dei miociti: in maniera parallela all'asse longitudinale della cellula, con espansione dell'area di sezione trasversa, nel rimodellamento che porterà all'*ipertrofia ventricolare concentrica*, ed in maniera seriale, con accrescimento longitudinale, *nell'ipertrofia ventricolare eccentrica*.

La matrice interstiziale miocardica non è una struttura statica, bensì dinamica, capace di adattare le esigenze del miocardio alle varie condizioni di stress a cui è sottoposto.<sup>4</sup> Un alterato processo di degradazione e di apposizione di tessuto collagene a livello extracellulare, mediato dal solito SRAA, metalloproteinasi, citochine infiammatorie (TGF- $\beta$ ), e fattori di crescita (IGF), determina un progressivo peggioramento della funzionalità ventricolare. L'ipertrofia patologica, indotta da un incrementato lavoro miocardico in risposta all'aumento del postcarico, comporta una crescita sproporzionata



di elementi extracellulari (collagene di tipo I e III) rispetto alla componente cellulare (miociti), determinando così una riduzione della compliance ventricolare. Nell'ipertrofia fisiologica, invece, stimoli come l'esercizio fisico intenso determinano un aumento proporzionale della componente muscolare e non muscolare, non causando danni a carico della funzione ventricolare.

Un ulteriore fattore implicato nella genesi dell'ipertrofia ventricolare sinistra è il danno a carico dei meccanismi cellulari deputati allo spostamento del calcio tra i depositi intracellulari e sarcoplasma dei miociti. L'incremento del calcio intracellulare determina l'attivazione di una fosfatasi, la calcineurina. Quest'ultima defosforila il fattore di trascrizione NFAT<sub>3</sub>, rendendolo libero di migrare nel nucleo, inducendo la risposta ipertrofica.



**Figura 1** Vie molecolari implicanti nel processo di rimodellamento ventricolare sinistro. J.A. Diamond et al. Hypertensive heart disease, 2005.

## ***1.2 Regressione della LVH attraverso la terapia farmacologica***

La terapia farmacologica, associata al controllo del peso corporeo ed alla dieta iposodica, conduce ad una regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra, ad un miglioramento della funzione diastolica, alla riduzione del rischio di fibrillazione atriale, di scompenso cardiaco e di morte cardiovascolare.<sup>5</sup> Un'adeguata terapia farmacologica deve essere basata sul controllo della pressione arteriosa e sul blocco delle sostanze neuroormonali che agiscono direttamente a livello del tessuto miocardico per indurre il rimodellamento cardiaco.

La classe di farmaci più efficace in tal senso è quella degli ACE-inibitori, degli AT1-antagonisti e dei calcio antagonisti. I bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone agiscono mediante una riduzione dei livelli pressori e, soprattutto, mediante il blocco, a livelli diversi, dell'azione dell'angiotensina II sul rimodellamento ventricolare.

I calcio antagonisti diidropiridinici (Nifedipina, Amlodipina), bloccando l'azione dell'endotelina-1, hanno un ruolo altrettanto importante nella regressione dell'ipertrofia ventricolare. L'associazione di un ACE-inibitore o di un AT1-antagonista con l'Amlodipina dimostra un effetto additivo non solo sulla regolazione della pressione arteriosa, ma anche sulla regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra con decremento della mortalità.<sup>6</sup> Lo studio LIFE (Losartan Intervention for Endpoint in Hypertension) dimostra la maggior efficacia del Losartan in rapporto all'Atenololo ( $\beta$ -bloccante) nel controllo del rimodellamento cardiaco; mentre lo studio PRESERVE (Prospective Randomized Enalapril Study Evaluating Regression of Ventricular Enlargement) mette in mostra analoghi effetti della Nifedipina e dell'Enalapril.<sup>7</sup>

### ***1.3 Valutazione ecocardiografica del rimodellamento ventricolare***

L'ecocardiogramma permette una valutazione accurata del rimodellamento ventricolare sinistro nei pazienti con ipertensione arteriosa, consentendo di quantificarne e classificarne il grado ed il tipo, e di conseguenza garantisce una precisa stratificazione del rischio.<sup>8</sup>

Lo studio della geometria ventricolare parte dalla misurazione dello *spessore del setto interventricolare (IVS)*, della *parete posteriore (PW)* e del *diametro ventricolare telediastolico (LVEDd)*. Attraverso questi dati può essere calcolato il *volume* e la *massa* ventricolare attraverso apposite formule.

La massa ventricolare sinistra (LVM) è attualmente calcolata utilizzando le raccomandazioni dell' ASE (American Society of Echocardiography). La formula per la stima della massa, basata su misurazioni lineari sul ventricolo sinistro (validate in necropsia  $r=0.90$ ,  $p<0.00121$ ), si basa sull'assimilare il ventricolo sinistro ad un ellissoide di rotazione prolato:

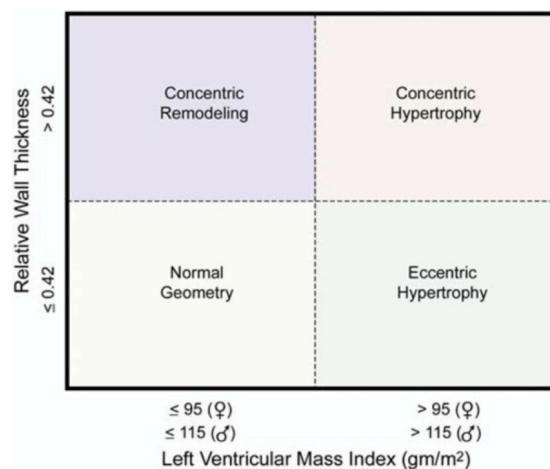
$$LVM = 0.8 (1.04 \times [PW + IVS + LVEDd]^3 - [LVEDd]^3) + 0.6$$

Dal momento che questa formula comprende valori elevati al cubo, anche piccoli errori in queste misurazioni possono essere magnificati.<sup>9</sup> I valori normali della massa ventricolare indicizzata per la superficie corporea (BSA) devono essere inferiori a  $95 \text{ g/m}^2$  nelle donne e  $115 \text{ g/m}^2$  negli uomini, con il metodo lineare. Si parla di *ipertrofia ventricolare sinistra (LVH)* quando i valori di LVMI superano  $115 \text{ g/m}^2$  nell'uomo e  $95 \text{ g/m}^2$  nella donna.






Il calcolo dello *spessore relativo di parete* (RWT) permette di classificare l'ipertrofia come *concentrica* (RWT >0.42) o *eccentrica* (RWT ≤ 0.42) e consente l'identificazione di un *rimodellamento concentrico senza ipertrofia* (LVMI normale con incremento di RWT).<sup>9</sup>

$$RWT = 2 \times \frac{PW}{LVEDd}$$

Si possono identificare in questo modo quattro pattern geometrici: *normale* (LVMI ≤ 115 g/m<sup>2</sup> uomini e ≤ 95 g/m<sup>2</sup> donne; RWT ≤ 0.42); *rimodellamento ventricolare concentrico* (LVMI ≤ 115 g/m<sup>2</sup> uomini e ≤95 g/m<sup>2</sup> donne; RWT > 0.42); *ipertrofia ventricolare di tipo eccentrico* (LVMI > 115 g/m<sup>2</sup> uomini e > 95 g/m<sup>2</sup> donne; RWT ≤ 0.42); *ipertrofia ventricolare di tipo concentrico* (LVMI > 115 g/m<sup>2</sup> uomini e > 95 g/m<sup>2</sup> donne; RWT > 0.42).<sup>9</sup>

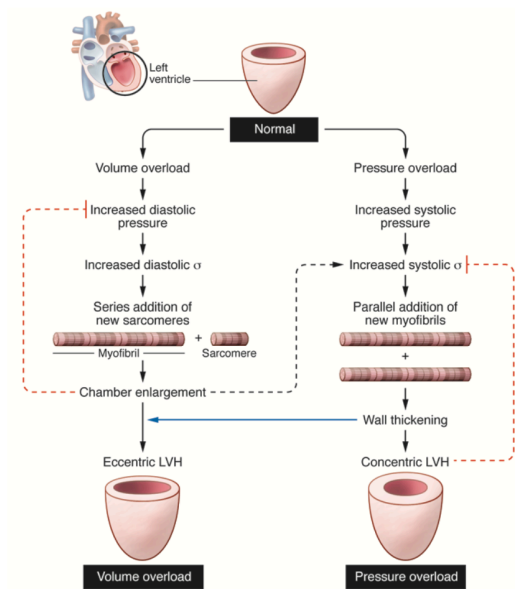


**Figura 2** Quattro pattern di rimodellamento ed ipertrofia ventricolare sinistra. Lang *et al.* Recommendation for chamber quantification, 2006.

		Left ventricular mass	
		Normal	Increased
Left ventricular geometry	Normal		
	Concentric	 Concentric remodeling	 Concentric hypertrophy
	Eccentric	 Eccentric remodeling	 Eccentric hypertrophy

**Figura 3** Rappresentazione schematica dei pattern di rimodellamento ventricolare.

Lo stress sistolico di parete, da sovraccarico pressorio, è stato proposto come lo stimolo responsabile della replicazione in parallelo dei sarcomeri che esita nell'ipertrofia concentrica. Nell'ipertrofia eccentrica è, invece, lo stress diastolico, da sovraccarico volumetrico, che determina la replicazione in serie di nuovi sarcomeri. Nel primo caso la crescita in direzione trasversale, con mantenimento costante della lunghezza dei miociti, determina un aumento del rapporto tra spessore di parete e raggio ventricolare ( $h/R$  aumentato). Nel secondo caso la crescita dei cardiomiociti avviene proporzionalmente in senso longitudinale e trasversale ( $h/R$  costante).<sup>10</sup>



**Figura 4 Effetti del sovraccarico pressorio o volumetrico sul ventricolo sinistro. W. Grossman et al. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling, 2013.**

**Tabella 1 Range di normalità degli spessori e della massa ventricolare negli uomini e nelle donne.**

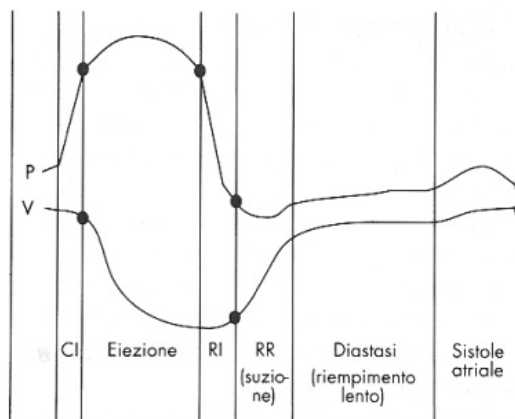
	<b>Women</b>	<b>Men</b>
Linear method		
LV mass (g)	67–162	88–224
<b>LV mass/BSA (<math>g/m^2</math>)</b>	<b>43–95</b>	<b>49–115</b>
Relative wall thickness (cm)	0.22–0.42	0.24–0.42
<b>Septal thickness (cm)</b>	<b>0.6–0.9</b>	<b>0.6–1.0</b>
<b>Posterior wall thickness (cm)</b>	<b>0.6–0.9</b>	<b>0.6–1.0</b>
2D method		
LV mass (g)	66–150	96–200
<b>LV mass/BSA (<math>g/m^2</math>)</b>	<b>44–88</b>	<b>50–102</b>

## ***Capitolo 2: Associazione tra disfunzione diastolica e geometria ventricolare***

Un certo grado di disfunzione diastolica è virtualmente presente in ogni forma di malattia strutturale miocardica e, indipendentemente dalla sua causa primaria, questa condizione, di per sé, è diventata una fonte importante di morbilità e mortalità cardiovascolare. Nonostante la fisiologia della diastole sia un punto chiave di ricerca preclinica da decenni, tutti i trattamenti volti a migliorare l'esito clinico sulla base della modifica delle proprietà diastoliche sono stati infruttuosi. La disfunzione diastolica è un termine generico che designa diverse anomalie delle proprietà meccaniche della camera ventricolare sinistra, le quali possono evolvere in uno stadio finale di elevazione della pressione atriale sinistra, congestione polmonare ed insufficienza cardiaca.<sup>11</sup>

### ***2.1 Fisiopatologia della diastole***

In greco, il termine “diastole” vuol dire “dilatazione”. Il muscolo cardiaco va infatti incontro ad un periodo di rilassamento, durante il quale il ventricolo accoglie un certo volume di sangue, che verrà eiettato perifericamente durante la sistole successiva. La diastole ha convenzionalmente inizio con la chiusura delle valvole semilunari e termine con la chiusura di quelle atrio ventricolari. Si distinguono quattro fasi, dominate da processi cellulari differenti: *rilasciamento isovolumetrico*, *riempimento ventricolare rapido*, *riempimento ventricolare lento (o diastasi)*, *sistole atriale*.



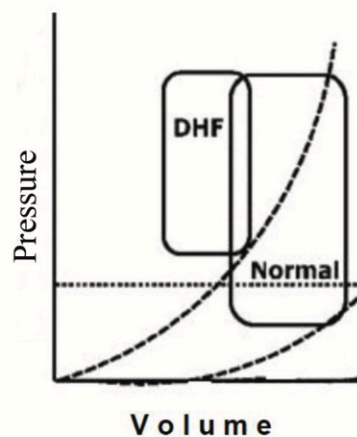
**Figura 5** Le fasi diastoliche correlate alle variazioni di Pressione e Volume durante il ciclo cardiaco. CI=contrazione isovolumetrica. RI=rilasciamento isovolumetrico. RR=riempimento rapido.

Il *rilasciamento isovolumetrico* è un processo attivo, che non contribuisce direttamente al riempimento ventricolare. Questa fase inizia con la chiusura delle valvole semilunari e termina con l'apertura delle atrioventricolari; avviene, perciò, "a valvole chiuse", determinando essenzialmente una modificazione della geometria ventricolare. Gli ioni  $Ca^{2+}$  vengono rimossi dal citoplasma ed immessi nel reticolo sarcoplasmatico contro gradiente di concentrazione, con dispendio di ATP, cosicché possa avvenire la dissociazione dei complessi actina-miosina, causando una caduta della pressione, senza modificazioni nel volume. La velocità di riduzione della pressione è dipendente dalla velocità di rilasciamento. Un rilasciamento incompleto provoca un aumento della pressione di riempimento necessaria per mantenere un adeguato volume diastolico del ventricolo. Anche la liberazione dell'energia elastica "compressa" all'interno del ventricolo durante la sistole precedente, *effetto suzione*, contribuisce alla caduta della pressione durante la prima fase della diastole. Disfunzioni sistoliche, che causano un aumento del volume telesistolico, determinano una riduzione di questo effetto nella protodiastole successiva.



La *fase di riempimento rapido* inizia con l'apertura delle valvole atrioventricolari, procede rapidamente fino ad un picco massimo di velocità, per poi decelerare progressivamente, terminando con la fase successiva di *diastasi*. È un processo che avviene in maniera passiva a causa dell'ampio gradiente pressorio tra atrio e ventricolo, per cui il sangue, precedentemente accumulatosi a livello atriale, si riversa rapidamente all'interno del ventricolo, finché la pressione tra le due camere tende ad uniformarsi. Il contributo di questa fase al riempimento diastolico è del 65-80% negli adulti sani. Anche il riempimento diastolico rapido è influenzato dal ritorno elastico, e, inoltre, risente fortemente dalla compliance (distensibilità) ventricolare.

La compliance ventricolare, funzione passiva del ventricolo, è legata all'organizzazione dei miociti e della matrice extracellulare, oltre che a fattori estrinseci, come l'azione operata dal pericardio. La compliance viene definita come le modificazioni di volume sulle modificazioni di pressione ( $dV/dP$ ), e rappresenta l'inverso della rigidità di parete.<sup>12</sup> Una riduzione della capacità di distensibilità ventricolare comporta uno spostamento in alto e a sinistra della curva pressione/volume.



**Figura 6** Confronto delle curve Pressione/Volume nel cuore normale e nel cuore con LVDD. Pamiero et al. Left Ventricular diastolic function in hypertension: methodological considerations and clinical implications, 2015.

Il flusso transmitralico è influenzato, in questa fase, da numerosi fattori quali età, proprietà elastiche del miocardio, volume telesistolico, gradiente atrioventricolare, effetto suzione, compliance atriale, frequenza cardiaca, pre- e post-carico.

Nel *riempimento ventricolare lento*, altrimenti detto *diastasi*, il gradiente atrioventricolare è virtualmente assente e la valvola mitrale semiaperta, per cui il flusso transmitralico è consistentemente rallentato. In condizioni di bradicardia, la durata di questa fase è maggiore, nella tachicardia, invece, il tempo di diastasi è ridotto. È evidente, quindi, come questo processo sia fortemente dipendente dalla frequenza cardiaca.

La *sistole atriale*, che contribuisce per il 20% al riempimento ventricolare, è l'atto conclusivo della diastole, presente solo in caso di ritmo sinusale. La contrazione atriale determina un nuovo incremento pressorio a livello dell'atrio, lo sviluppo di un nuovo gradiente atrioventricolare e la riapertura della valvola mitralica, con genesi di un secondo picco di riempimento ventricolare. Quest'ultima fase è influenzata da molteplici fattori fisiologici e patologici: pressione e contrattilità atriali, intervallo PR, compliance ventricolare, anatomia pericardica.

## ***2.2 Valutazione della funzione diastolica***

La funzione diastolica è strettamente legata alle proprietà elastiche ventricolari e alle capacità di rilassamento miocardico. Qualsiasi tipo di cardiopatia, che determini un'alterazione strutturale miocardica e/o pericardica, può portare allo sviluppo di disfunzione diastolica. Per alterazione della funzione diastolica si intende la ridotta

capacità del ventricolo sinistro di venir riempito o, in alternativa, di mantenere la gittata sistolica e la portata cardiaca senza un aumento delle pressioni di riempimento.<sup>13</sup>

Come messo in evidenza precedentemente, la diastole è regolata da gradienti pressori presenti tra atrio e ventricolo, uno dei quali è quello che si genera in seguito al *rilasciamento ventricolare isovolumetrico*. Quest'ultimo si configura come un processo attivo durante il quale i cardiomiociti ritornano alla loro lunghezza originaria a seguito della sistole ventricolare. Un secondo gradiente si genera nel momento della sistole atriale ed è fortemente dipendente dalla *compliance ventricolare*. Un aumento della rigidità parietale ventricolare determina un aumento della pressione atriale; anche un anormale tempo di rilasciamento isovolumetrico può incidere sulla capacità di riempimento ventricolare e può ripercuotersi sull'atrio sinistro. Nella valutazione della funzionalità diastolica bisogna, quindi, andare ad indagare, tramite metodiche dirette o indirette, la durata di queste fasi e le pressioni che si generano all'interno delle camere cardiache. Grazie a questi dati, si possono trarre informazioni sul grado di riempimento che si raggiunge durante la diastole, sulla capacità di rilasciamento ventricolare e sulla sua compliance.

Il gold standard per la valutazione della funzione diastolica è il *cateterismo cardiaco*, che permette la valutazione quantitativa della curva pressione-volume ventricolare sinistra durante tutto il ciclo cardiaco. Questa metodica si avvale di un micromanometro introdotto nelle cavità cardiache: la compliance cardiaca è definita come la variazione di volume per ogni variazione unitaria della pressione ( $\Delta P/\Delta T$ ). Tra i vari parametri emodinamici, quelli migliori per descrivere le proprietà di rilasciamento del ventricolo sono:  $\tau$  (tau), la costante di declino della pressione ventricolare in funzione del tempo,

che corrisponde, approssimativamente, al tempo impiegato dalla pressione ventricolare a scendere di due terzi del suo valore iniziale e il rapporto  $\Delta P/\Delta T$ , espressione del rilasciamento del miocardio ventricolare sinistro alla fine della diastole. Quando si verifica un deterioramento della funzione diastolica, si assiste ad un allungamento del periodo di rilasciamento con incremento di  $\tau$ .

Oggi, però, il cateterismo cardiaco è poco utilizzato, a causa della scarsa praticità e dell'alta invasività. Tecniche meno invasive comprendono l'*angiografia con radionuclidi*, che fornisce una stima del rilasciamento miocardico, tramite il normalized filling peak rate, indice derivato dalla curva di attività del ventricolo sinistro, permettendo dunque di valutare l'andamento dell'attività del muscolo cardiaco in funzione del tempo, correlandolo con l'andamento del volume ventricolare sinistro con i suoi cambiamenti durante il ciclo cardiaco. Anche la *risonanza magnetica nucleare* fornisce dati sia anatomici che funzionali sulla funzione diastolica, anche se lo strumento non invasivo più utilizzato nella valutazione della funzione diastolica è l'*ecocardiografia*.

La metodica ecocardiografica si avvale dello studio *Doppler pulsato* del flusso transmitralico e del flusso venoso polmonare, del *Doppler tissutale a livello dell'anello mitralico*, della *misurazione del volume atriale sinistro indicizzato* e della misurazione, al *color M-Mode*, della velocità di propagazione del flusso intraventricolare durante il riempimento diastolico rapido.

## 2.3 Valutazione ecocardiografica della funzione diastolica

### 2.3.1 Studio Doppler del flusso transmitralico

Lo studio del flusso transmitralico viene eseguito con il Doppler pulsato. Lo spettro viene visualizzato su un piano cartesiano, definito dalla velocità (m/sec o cm/sec) sull'asse delle ordinate, e dal tempo (sec) sull'asse delle ascisse. La sonda deve essere posizionata con direzione quanto più possibile parallela a quella del flusso in esame. Il vantaggio del PW risiede nel fatto che esso permette di discriminare la profondità del flusso. In questo modo l'analisi può essere effettuata con discreta precisione dopo aver rilevato la posizione esatta della valvola mitralica, in proiezione quattro camere apicale.

#### Mitral inflow at tips by PW Doppler

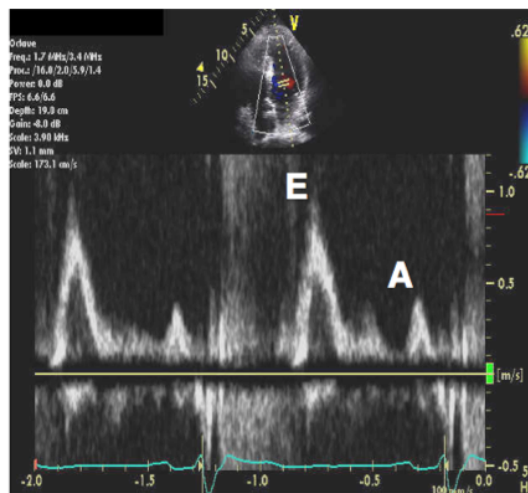


Figura 7 Rappresentazione della modalità di acquisizione dell'immagine PW dopo posizionamento della sonda ecografica a livello del piano mitralico in proiezione quattro camere apicale.

Lo spettro PW transmitralico include due picchi di velocità, generati dalle differenze di pressione atrio-ventricolare durante la fase diastolica del ciclo cardiaco. Il primo picco (onda E) corrisponde al riempimento ventricolare rapido, quello che si osserva nel momento in cui, a seguito del rilasciamento isovolumetrico, la pressione atriale supera di gran lunga quella ventricolare, generando un'accelerazione del flusso in tal senso.

L'entità del picco E dipende dal rilasciamento ventricolare, dalla pressione atriale sinistra e dal ritorno elastico protodiastolico ventricolare; questi parametri determinano la maggiore o minore rapidità del riempimento rapido.

La velocità con cui il gradiente pressorio atrio-ventricolare tende ad annullarsi a seguito della prima fase della diastole influenza la velocità ed il tempo di decelerazione (DT) dell'onda E. Quanto più rapidamente avviene l'incremento pressorio ventricolare in protodiastole, tanto minore sarà il tempo di decelerazione dell'onda E.

Il secondo picco (onda A) segue la fase di diastasi, in cui la velocità del flusso tende a zero, e corrisponde alla sistole atriale. L'entità di tale onda è influenzata, oltre che dalla compliance ventricolare, anche dalla capacità contrattile e dal grado di riempimento atriale sinistro.

Il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT), infine, è misurato tramite Doppler continuo, nel tratto intersecante la zona di efflusso ventricolare e il flusso transmitralico, come intervallo tra chiusura della valvola aortica e apertura della mitrale. La valutazione di questo parametro è particolarmente importante in quanto, nella maggior parte dei casi, alterazioni nella funzione diastolica sono dovute proprio ad un'alterazione nel meccanismo di rilasciamento attivo delle fibrocellule muscolari durante la prima fase diastolica, oltre che dall'alterata compliance ventricolare. Il deterioramento della prima fase diastolica attiva, che determina un più lento rilasciamento ventricolare, si riflette in un prolungamento dell'IVRT, mentre, in presenza di un aumento della pressione di riempimento ventricolare, la valvola mitralica viene aperta precocemente determinando un accorciamento dell'IVRT.

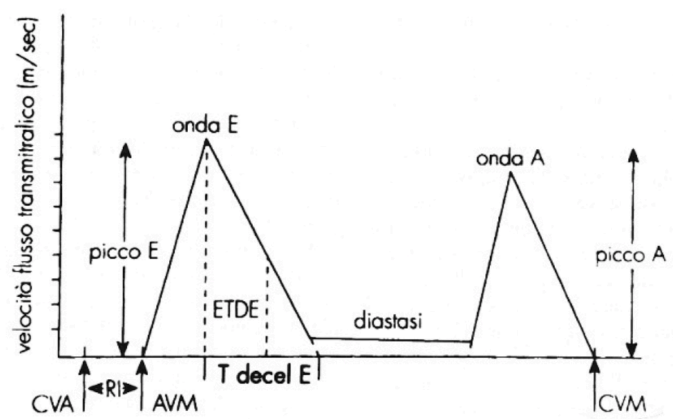


Figura 8 Rappresentazione schematica dello spettro PW a livello della valvola mitralica.

Da queste misurazioni può essere ricavato il *rapporto E/A*. Questo è uno dei parametri più importanti da valutare nello studio della funzionalità diastolica perché permette, insieme all'analisi del DT, di distinguere quattro pattern di flusso transmitralico: *normale, alterato rilascio diastolico, pattern pseudonormalizzato e pattern restrittivo*.

### 2.3.2 Doppler tissutale pulsato a livello dell'anello mitralico

Il doppler tissutale (TD) è una metodica che viene utilizzata per valutare la velocità di movimento della parete miocardica. Lo studio della funzione diastolica, tramite questa tecnica, si basa sulla valutazione della velocità di spostamento dell'anello mitralico, con acquisizioni delle immagini attraverso la proiezione apicale in quattro camere.

Il pattern standard del TD pulsato a livello dell'anulus mitralico comprende tre componenti: un'onda sistolica (S) positiva, cioè diretta verso l'apice; e due onde diastoliche, una precoce protodiastolica (e') e l'altra tardiva (a') durante la sistole

atriale. Nel loro insieme queste velocità e gli intervalli di tempo forniscono informazioni quantitative sulla funzione ventricolare longitudinale sistolica e sulla funzione diastolica.

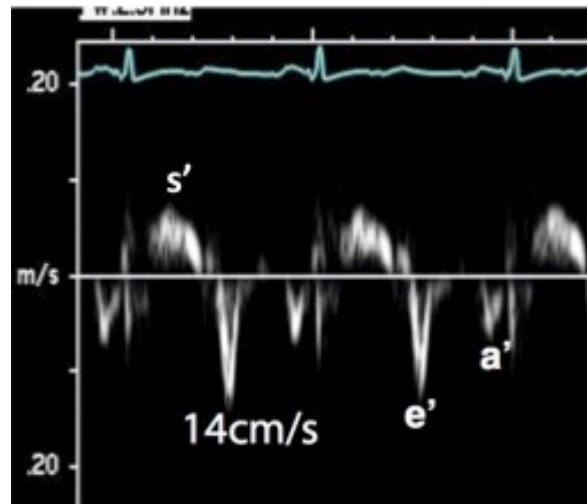


Figura 9 Esempio di spettro Tissue-doppler in soggetto sano

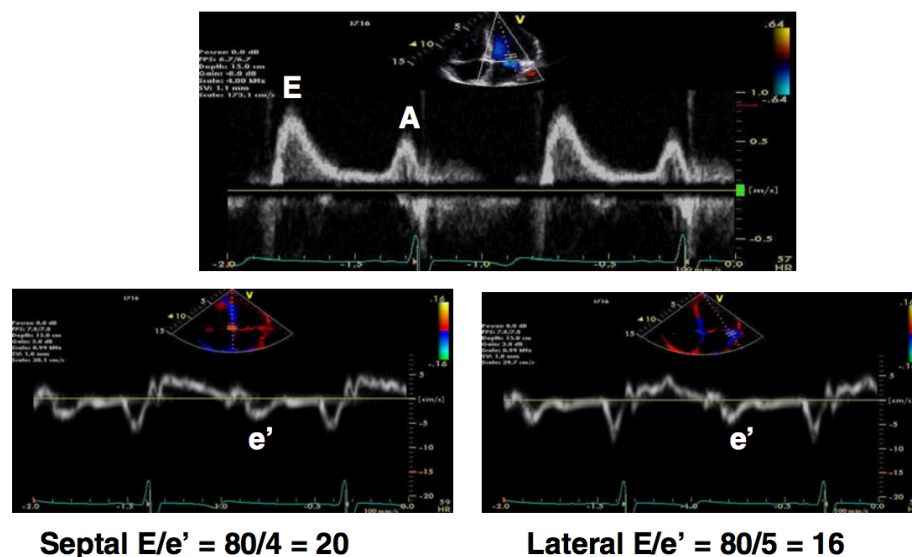
Rispetto al Doppler flussimetrico transmitralico, il TD pulsato anulare risulta essere meno dipendente dalle variazioni di precarico ventricolare. Per questo motivo il calcolo del rapporto  $E/e'$  risulta essere un parametro affidabile per la stima non invasiva delle pressioni di riempimento.<sup>14</sup>

Da un punto di vista tecnico, viene generalmente preso come riferimento il valore medio di  $e'$ , ovvero la media di  $e'$  del versante settale della valvola mitralica ed  $e'$  del versante laterale. Viene utilizzato il valore medio poiché la velocità settale è in genere minore rispetto a quella laterale, per cui il rapporto  $E/e'$  potrebbe risultare sovrastimato se venisse usato esclusivamente il valore di  $e'$  settale o sottostimato per  $e'$  laterale. Tuttavia, un certo numero di studi ha dimostrato che in pazienti con normale FE, il



segnale TD laterale ha migliori correlazioni con le pressioni di riempimento ventricolare e con gli indici invasivi di stiffness del VS.<sup>15</sup>

Un rapporto E/e' minore di 8 è spesso associato con una normale pressione di riempimento, mentre un rapporto al di sopra di 15 si osserva in caso di pressioni di riempimento aumentate.<sup>16</sup> Valori tra 8 e 15 necessitano di ulteriori approfondimenti per essere interpretati correttamente.



**Figura 10** Flusso transmitralico (sopra), e segnale Tissue Doppler settale e laterale, in un paziente con scompenso cardiaco con FE conservata. Si nota il notevole aumento del rapporto E/e'

Le velocità mitraliche anulari possono essere utilizzate per trarre conclusioni sul rilasciamento del VS e, insieme alla velocità di picco E, possono essere usate per predire le pressioni di riempimento del VS. Ci sono tuttavia dei quadri clinici in cui le velocità anulari e il rapporto E/e' non dovrebbero essere usati. Nei soggetti normali, e' è positivamente correlato al precarico e il rapporto E/e' potrebbe non fornire una stima affidabile delle pressioni di riempimento.<sup>17</sup> La velocità di e' è inoltre ridotta in presenza di significative calcificazioni anulari, valvola protesica, stenosi mitralica, e con pericardite costrittiva.

### 2.3.3 Misurazione del volume atriale

La valutazione del *volume atriale* è clinicamente importante perché esiste una stretta correlazione tra rimodellamento atriale ed indici ecocardiografici di funzionalità diastolica.<sup>18</sup>

Nella disfunzione diastolica, l'alterato meccanismo di rilasciamento ventricolare e la ridotta compliance determinano un aumento della pressione ventricolare e, di conseguenza, di quella atriale. L'aumento pressorio determina un aumento della tensione di parete che causa una progressiva dilatazione della camera atriale. È stata documentata una correlazione diretta tra volume atriale indicizzato e rapporto  $E/e'$  (indice di pressione di riempimento ventricolare) ed una correlazione inversa tra Volume atriale ed  $e'$  (usato come marker di rilasciamento ventricolare).<sup>19</sup>

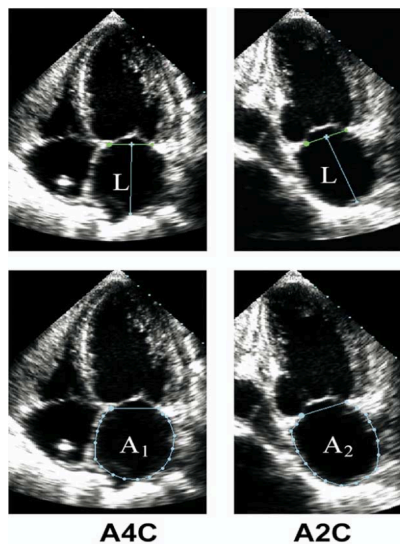
Anche la massa ventricolare partecipa in maniera diretta alla determinazione del volume atriale, ed un pattern di rimodellamento ventricolare di tipo concentrico pare che determini degli incrementi volumetrici atriali maggiori.<sup>19</sup>

L'aumento del volume atriale ed il suo rimodellamento avviene secondo tre pattern geometrici differenti. La disfunzione ventricolare diastolica e l'elevata pressione di riempimento durante la mesotelediastole determina un *rimodellamento attivo prevalentemente in direzione longitudinale* atriale. Questo pattern è frequente in pazienti ipertesi, ma anche in caso di stenosi mitralica o nella sindrome da atrio sinistro rigido. Un secondo pattern di rimodellamento è quello di *tipo sferico*, causato dal rigurgito mitralico e negli stati ad alta portata, dove il sovraccarico volumetrico determina un rimodellamento atriale passivo. Il terzo pattern è quello *pseudonormale*,

diagnosticato quando si verificano contemporaneamente sia un sovraccarico pressorio che volumetrico.

La misura del volume atriale (LAV) viene effettuata con varie tecniche, una delle quali è il metodo biplano area-lunghezza in sezione apicale 4-camere ed apicale 2-camere. Viene effettuato in B-mode, tramite la finestra apicale, in quattro e due camere. A seguito della rilevazione dell'area atriale in 4 (A1) ed in 2 camere (A2), e del diametro longitudinale dell'atrio sinistro (L), viene applicata la seguente formula:

$$LAV = \frac{8 \times A1 \times A2}{\pi \times 3 \times L}$$



**Figura 11** Calcolo di A1-A2 ed L in proiezione 2 e 4 camere apicale. Nella formula del calcolo del LAV è considerato per L il valore più piccolo rilevato in 2 e 4 camere.

Uno studio effettuato su una popolazione di 2042 soggetti sani ha dimostrato come un sottogruppo di 767 persone obese, ma senza problemi cardiovascolari e con normale funzione sistolica e diastolica, riportava valori di LAV superiori rispetto al resto della popolazione, e che la maggior parte di questi erano di sesso maschile. È stata così messa in evidenza la dipendenza del LAV rispetto alla superficie corporea, l'età ed il sesso, e

la necessità di indicizzare il LAV per uno di questi parametri.<sup>20</sup> Le linee guida ASE raccomandano l'utilizzo del valore di superficie corporea (BSA) come parametro per ottenere il volume atriale indicizzato (LAVi).

**Tabella 2 Parametri di riferimento e di anormalità del LAV e LAVi nelle donne.**

<b>DONNE</b>				
	Range di riferimento	Lieve anormalità	Moderata anormalità	Severa anormalità
<b>LAV (mL)</b>	22-52	53-62	63-72	≥73
<b>LAVi (mL/m<sup>2</sup>)</b>	22±6	29-33	34-39	≥40

**Tabella 3 Parametri di riferimento e di anormalità del LAV e LAVi negli uomini.**

<b>UOMINI</b>				
	Range di riferimento	Lieve anormalità	Moderata anormalità	Severa anormalità
<b>LAV (mL)</b>	18-58	59-68	69-78	≥79
<b>LAVi (mL/m<sup>2</sup>)</b>	22±6	29-33	34-39	≥40

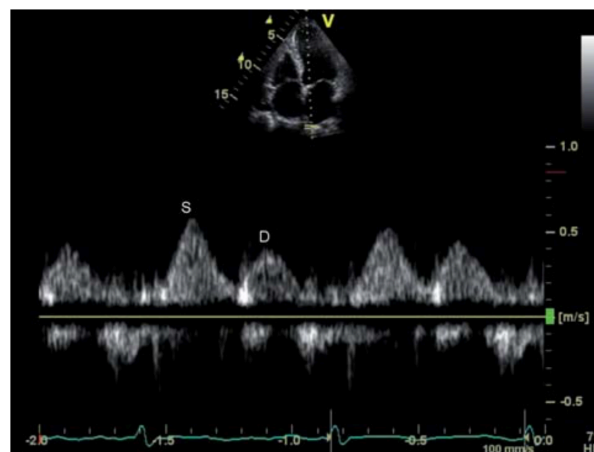
Studi osservazionali che hanno incluso 6657 pazienti senza una storia di FA e malattie valvolari significative, hanno dimostrato che un valore di LAVi > 34 mL/m<sup>2</sup> è un predittore indipendente di morte, scompenso cardiaco, FA e stroke ischemico.<sup>21</sup>

### ***2.3.4 Studio Doppler del Flusso venoso polmonare***

Anche lo studio del flusso venoso polmonare viene eseguito con il Doppler pulsato in proiezione quattro camere apicale. Risulta, però, di più difficile esecuzione rispetto allo studio Doppler transmitralico a causa della posizione delle vene polmonari, per questo

motivo si cerca di campionare la vena polmonare superiore sinistra che è quella più facilmente visibile.

Il flusso venoso polmonare è costituito da quattro componenti: una prima componente sistolica (S1) data dal rilasciamento atriale durante la sistole ventricolare; una seconda sistolica (S2) data dall'aumento di pressione nelle vene polmonari durante la meso-proto-sistole; una terza componente diastolica (D), di flusso anterogrado, che corrisponde al decremento pressorio atriale sinistro a valvola mitralica aperta; infine una quarta componente (Ar), negativa, data dal flusso retrogrado nelle vene polmonari durante la sistole atriale. Nel 70% dei pazienti, la componente S1 non è visibile ed è fusa con la componente S2; si rende evidente solo in caso di conduzione atrioventricolare aberrante.



**Figura 12** Rappresentazione dello spettro Doppler del flusso venoso polmonare.

La velocità di S1 è influenzata da cambiamenti nella pressione atriale sinistra, dalla contrattilità e dalla distensibilità atriale. La componente S2 è dipendente dalla gittata e dalla propagazione dell'onda sfigmica nell'albero polmonare. L'onda D è influenzata dal riempimento e dalla compliance ventricolare, varia pertanto in parallelo con l'onda

E mitralica. La velocità del flusso retrogrado polmonare ( $A_r$ ) è condizionata dalla pressione ventricolare di fine diastole, dal riempimento atriale e dalla sua contrattilità.

Una riduzione della compliance ed un aumento della pressione atriale riducono la velocità dell'onda S ed aumentano quella dell'onda D, determinando un rapporto  $S/D < 1$ , una frazione di riempimento sistolico  $< 40\%$  ed un riduzione del tempo di accorciamento dell'onda D, generalmente  $< 150$  ms. Un aumento della pressione ventricolare sinistra di fine diastole (LVEDP) determina un incremento della componente  $A_r$  ed un aumento della differenza tra l'onda  $A_r$  polmonare e l'onda A mitralica. Quest'ultimo parametro ( $A_r - A$ ) è particolarmente importante per distinguere, nei soggetti con alterazioni del rilasciamento del ventricolo sinistro, quelli che presentano una normale LVEDP da quelli con LVEDP elevata e normale pressione atriale. L'incremento isolato del LVEDP rappresenta infatti la prima anomalia emodinamica rilevabile nei soggetti con disfunzione diastolica. Valori di  $A_r - A > 30$  ms indicano elevati livelli di LVEDP.

### ***2.3.5 Valutazione della velocità di flusso al Color M-mode***

Durante il riempimento rapido, all'interno del ventricolo si genera un gradiente pressorio tra la base e l'apice che consente al flusso di propagarsi distalmente affinché possa avvenire un adeguato rifornimento ventricolare. La velocità con cui avviene questa propagazione viene quantificata tramite il color Doppler M-mode. In questa tecnica lo spettro Doppler, riportato sul piano cartesiano, presenta il tempo sull'asse delle ascisse, e lo spazio sull'asse delle ordinate. L'acquisizione è effettuata in proiezione quattro camere apicale, prestando attenzione a posizionare l'asse del color

M-mode al centro della valvola mitralica e il più possibile parallelo al centro dello spettro color del tratto di afflusso del ventricolo di sinistra.

Normalmente, l'onda di riempimento rapido si propaga rapidamente verso l'apice, ma, in caso di alterazioni nel meccanismo di rilascio miocardico, la velocità dell'onda di riempimento tende a rallentare in relazione alla riduzione della suzione apicale. In particolare, la velocità di propagazione (Vp) viene valutata circa 4 cm al di sotto del piano mitralico, attraverso la misurazione della pendenza (slope) del bordo esterno del colore dello spettro di velocità protodiastolico. Sono considerati normali valori al di sopra di 50 cm/s.<sup>22</sup>

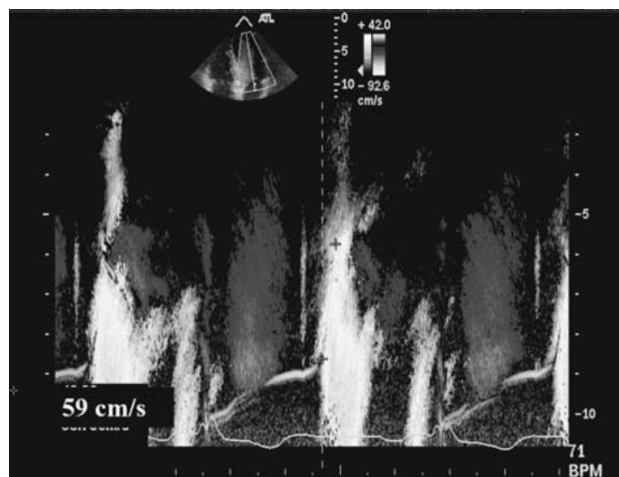
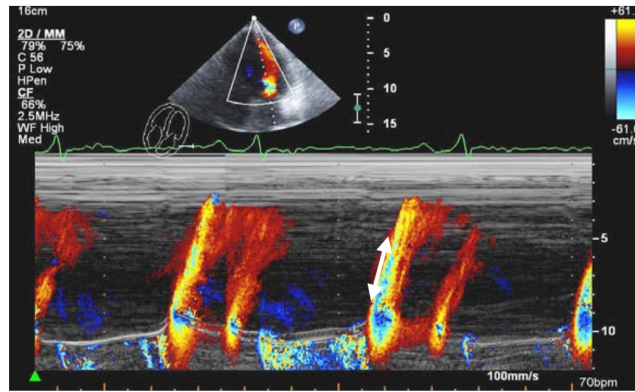


Figura 13 Tracciato M-mode normale.



**Figura 14** Tracciato M-mode patologico in paziente con ridotta FE e alterazioni nel rilasciamento ventricolare.

Il parametro  $V_p$  è un buon marker semiquantitativo di disfunzione ventricolare diastolica e, in correlazione con l'E-mitralico, o con l'IVRT, di pressione di riempimento ventricolare. Inoltre, sempre in correlazione con l'E-mitralico, pare che sia direttamente proporzionale alla pressione atriale sinistra.<sup>22</sup> Altri studi hanno confermato come la velocità di propagazione del flusso transmitralico precoce sia fortemente correlato con il valore  $\tau$  e, al contrario del PW Doppler transmitralico, sia scarsamente influenzato dalla frequenza cardiaca e dalle piccole variazioni della pressione atriale sinistra.<sup>23</sup>

#### ***2.4 Pattern di afflusso transmitralico***

Normalmente, in un cuore sano, il riempimento ventricolare è dominato dalla fase di riempimento rapido, conseguente ad un adeguato rilasciamento isovolumetrico. Il gradiente atrioventricolare è basso all'inizio della sistole atriale, e il riempimento ventricolare può essere completato con lo sviluppo di basse pressioni atriali. In questi casi il rapporto E/A è  $\geq 1$ , il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) intorno ai 100 msec, ed il tempo di decelerazione dell'onda E tra i 150-240 msec.<sup>22</sup>



Questi valori comunque tendono a modificarsi e progredire in senso peggiorativo con l'età. Il rapporto E/A varia da  $2.1 \pm 0.6$  nella terza decade, a  $0.9 \pm 0.3$  in soggetti ottantenni.<sup>24</sup>

**Tabella 4 Variabilità dei parametri PW del flusso transmitralico nelle varie fasce d'età.**

	30 anni	40 anni	50 anni	60 anni	70 anni	80 anni
<b>Onda E</b> (cm/sec)	$76 \pm 13$	$72 \pm 13$	$70 \pm 14$	$63 \pm 11$	$59 \pm 13$	$59 \pm 17$
<b>Onda A</b> (cm/sec)	$38 \pm 8$	$43 \pm 8$	$52 \pm 11$	$52 \pm 9$	$62 \pm 13$	$67 \pm 14$
<b>E/A</b>	$2.1 \pm 0.6$	$1.7 \pm 0.4$	$1.4 \pm 0.3$	$1.3 \pm 0.3$	$1.0 \pm 0.3$	$0.9 \pm 0.3$

Un discostamento da questi valori può essere indicativo di una disfunzione diastolica. Tuttavia, bisogna prestare attenzione proprio alla popolazione anziana, la quale può presentare valori PW alterati ma, in assenza di altri indicatori di patologia cardiovascolare (es. ipertrofia ventricolare), può rientrare nel range della normalità.

I tre pattern di afflusso transmitralico sono progressivamente: *pattern da alterato rilasciamento diastolico*, *pattern pseudonormalizzato* e *pattern restrittivo*.

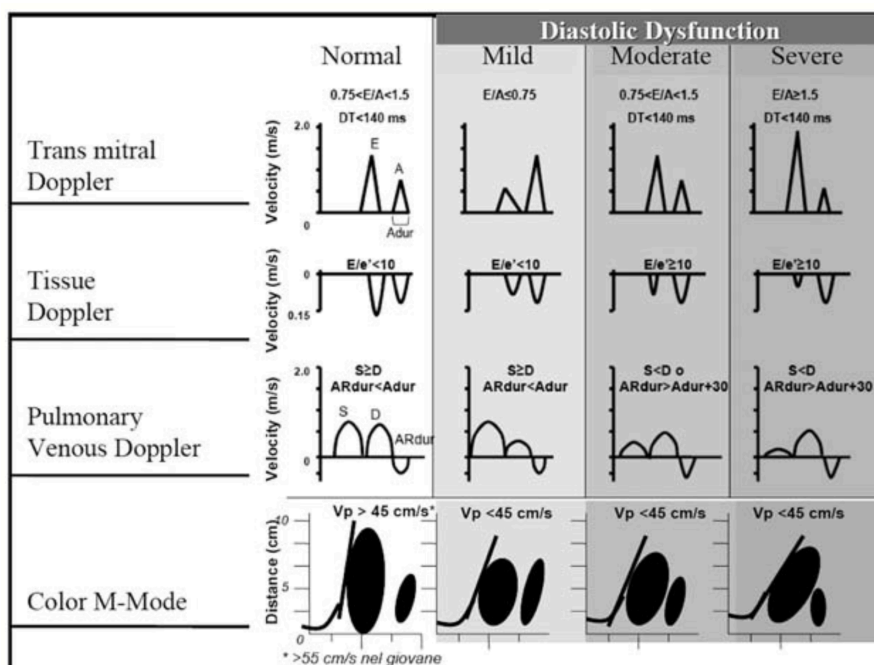
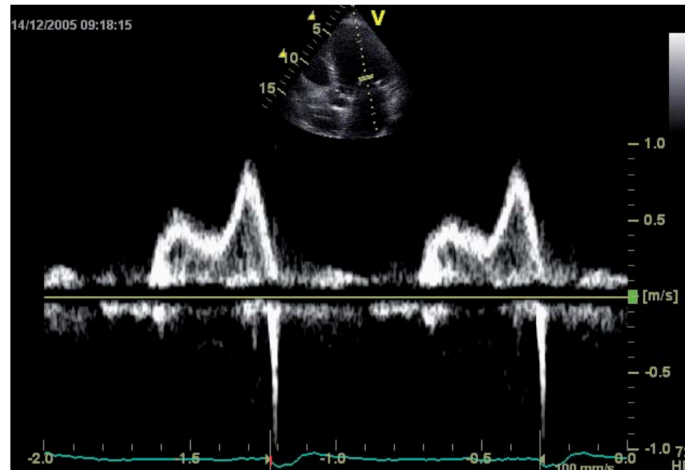


Figura 15 rappresentazione schematica dei parametri ecocardiografici di funzionalità diastolica in cuore normale, e con disfunzione diastolica.

Il *pattern da alterato rilascio diastolico* (grado I), corrisponde al grado più lieve di disfunzione diastolica. È caratterizzato da un prolungamento del tempo di rilascio isovolumetrico (IVRT >100 msec), da un ridotto picco di velocità E, da un allungamento del tempo di decelerazione (DT >200-220 msec), da un aumento del picco di velocità A e, conseguentemente, una riduzione del rapporto E/A (<1). Tale modello si osserva a causa di una riduzione della *compliance ventricolare sinistra*, con rallentamento del rilascio isovolumetrico ventricolare e, di conseguenza, un rallentamento nella caduta della pressione nella fase iniziale della diastole. Questo comporta la genesi di un gradiente pressorio atrio ventricolare ridotto rispetto al normale e, quindi, una ridotta velocità di picco in protodiastole. Per questo motivo si osserva una riduzione dell'onda E mitralica ed un aumento dell'onda A. In questa condizione l'atrio, infatti, si fa carico di un lavoro maggiore rispetto al normale, dovendo compensare all'inadeguato riempimento rapido ventricolare. La pressione atriale rimane comunque nel range della normalità o aumenta solo lievemente. Pazienti

con questo pattern si presentano asintomatici o al massimo mostrano dispnea da sforzo. La situazione può, tuttavia, precipitare in caso di fibrillazione atriale, essendo gran parte del riempimento ventricolare merito della sistole atriale.



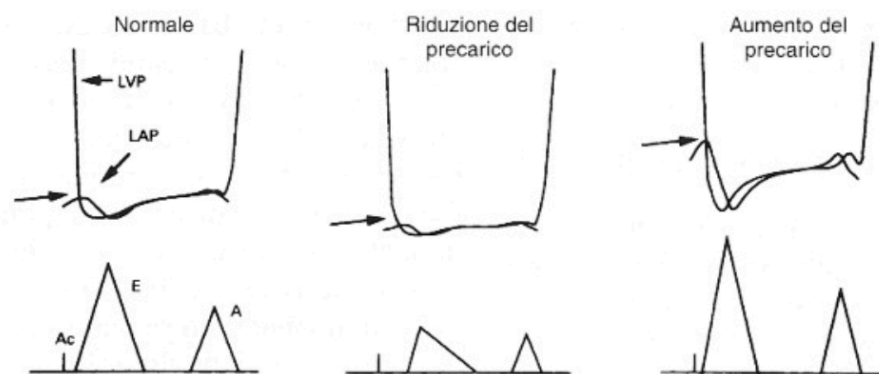
**Figura 16 Pattern da alterato rilasciamento ventricolare, grado I**

I soggetti *con pattern pseudonormalizzato* (grado II) presentano un rapporto E/A normale (tra 0.8-1.5), potrebbero essere scambiati per pazienti con funzione diastolica normale, in realtà presentano una disfunzione di grado moderato. Si verifica nel momento in cui, oltre ad una compromissione della compliance ventricolare, è presente anche un moderato incremento della pressione capillare polmonare e, quindi, della pressione atriale. Il gradiente pressorio atrioventricolare torna ad essere, in questo modo, pari a quello che si genera normalmente in un cuore sano. È questa pseudonormalizzazione che “maschera”, pertanto, l’anomalia sottostante.

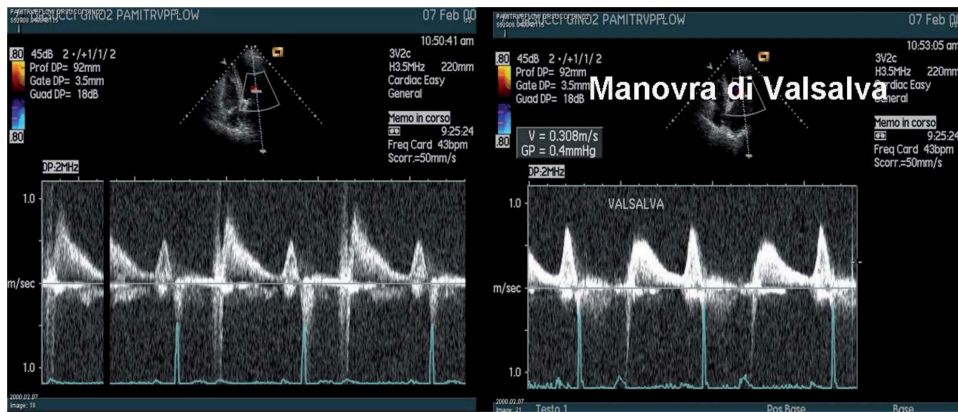
Contestualizzare la pseudonormalizzazione del rapporto E/A rispetto alla storia clinica del paziente risulta particolarmente importante in questi soggetti. Un rapporto normalizzato può essere indicativo, infatti, di un progressivo peggioramento della funzionalità diastolica. D’altro canto, un pattern di secondo tipo può assumere anche un

significato prognosticamente favorevole, nel caso in cui si assiste ad un miglioramento della funzionalità diastolica e, quindi, ad un'involuzione da un grado maggiore ad uno minore.

Un ausilio diagnostico, per discriminare l'effettiva normalità diastolica da una pseudonormalità, è dato dall'esecuzione della manovra di Valsalva. Tale manovra consiste in una espirazione forzata a glottide chiusa, in questo modo, l'aumento della pressione intratoracica limita il ritorno venoso a livello atriale. La riduzione del precarico determina un decremento della pressione atriale e, quindi, del gradiente atrioventricolare che si crea in protodiastole. La manovra di Valsalva consente, perciò, in queste condizioni, di "smascherare" la disfunzione diastolica attraverso il viraggio della curva Doppler verso un modello ad *alterato rilasciamento*.<sup>25</sup>



**Figura 17** Diagramma che mostra come il pattern Doppler sia dipendente dal precarico e postcarico.



**Figura 18** Spettro Doppler che mostra un pattern pseudonormalizzato (a sinistra) e dopo esecuzione della manovra di Valsalva (a destra).

Per avere la certezza che il paziente abbia effettivamente una disfunzione diastolica di secondo grado, occorre, tuttavia, valutare altri parametri meno dipendenti dal precarico. Si fa riferimento, quindi, al profilo del flusso venoso polmonare ed al profilo del Doppler tissutale. Il primo mostrerà una riduzione del picco di velocità S e del rapporto S/D ( $<1$ ), aumento della velocità Ar, e della differenza Ar-A mitrale ( $>20-30$  msec), confermando così l'aumento della pressione atriale. Il secondo metterà in evidenza un rapporto E/e' francamente patologico ( $<8$ ), confermando quindi la compromissione del rilasciamento ventricolare.

L'ultimo pattern di afflusso transmitralico, di III grado, è il *pattern restrittivo*, costituito da un'onda E prominente ed un'onda A ridotta, con rapporto E/A  $>2$ , marcata riduzione di DT ( $<150$  msec) ed IVRT breve  $<60$  msec. In questo tipo di pattern la compromissione della compliance ventricolare è particolarmente grave. La resistenza offerta dalla rigidità delle pareti ventricolari determina un ulteriore incremento pressorio in atrio sinistro, ed un proporzionale aumento del gradiente pressorio atrioventricolare. In queste condizioni l'apertura della valvola mitralica è anticipata (riduzione del tempo di rilasciamento isovolumetrico), ed il riempimento protodiastolico avviene ad alto

flusso (onda E prominente). Tuttavia, a causa della riduzione della compliance ventricolare, il gradiente atrioventricolare è annullato prima ed il flusso che si riversa nel ventricolo cessa rapidamente, per questo motivo il DT è corto. L'elevata pressione ventricolare presente nel momento in cui l'atrio deve contrarsi, in aggiunta alla disfunzione nel meccanismo contrattile atriale, sistole atriale, determinano una riduzione del picco dell'onda A. Come conseguenza di queste condizioni patologiche, primo fra tutti gli incrementi pressori nelle camere ventricolari ed atriali, molti pazienti con pattern restrittivo possono presentare dilatazione atriale o insufficienza mitralica diastolica.



**Figura 19** Pattern di tipo restrittivo, grado III di disfunzione diastolica.

## ***2.5 Stima delle pressioni di riempimento in pazienti con FE***

### ***normale e con FE ridotta***

Con il termine *pressioni di riempimento del ventricolo sinistro* si può far riferimento alla pressione capillare polmonare (PCWP), alla pressione atriale sinistra (LAP), alla pressione ventricolare pre-A, alla pressione ventricolare sinistra diastolica ed alla pressione ventricolare sinistra di fine diastole (LVEDP).<sup>26</sup>

La stima di queste pressioni di riempimento ha un'importante rilevanza clinica. Ad esempio, nelle prime fasi di disfunzione diastolica, la LVEDP è l'unica anormalità che può essere riscontrata a fronte di una PCWP e di una LAP normali.

Data la presenza di situazioni in cui LAP e LVEDP sono diverse e, poiché la LAP correla meglio con la PCWP come indice di congestione polmonare, gli algoritmi diagnostici sono volti a stimare un eventuale aumento della LAP.

In pazienti con ridotta frazione di eiezione, il pattern di afflusso transmitralico può, già di per sé, stimare con ragionevole precisione le pressioni di riempimento in queste popolazioni. Inoltre, i cambiamenti dei pattern di afflusso possono essere usati per valutare la risposta al trattamento di questi pazienti. Nei soggetti con pattern da alterato rilasciamento e velocità di picco E <50 cm/s le pressioni di riempimento ventricolare sono generalmente normali; quelli con pattern di tipo restrittivo presentano un aumento della LAP; mentre quelli con rapporto E/A compreso tra 1 e 2 necessitano di ulteriori valutazioni Doppler. In quest'ultimo caso, il riscontro di un aumento del rapporto E/A  $\geq 0.5$  a seguito della manovra di Valsalva, di un rapporto S/D <1, della durata di Ar-A  $\geq 30$  ms, E/Vp  $\geq 2.5$ , E/e'  $\geq 15$ , IVRT/T<sub>E-e'</sub> <2, e di una pressione polmonare  $\geq 35$  mmHg, fa propendere per un aumento della LAP. Al contrario, si presume una LAP

normale quando si riscontra una variazione di  $E/A < 0.5$  a seguito della manovra di Valsalva,  $S/D > 1$ , durata di  $Ar-A < 0$ ,  $E/Vp < 1.4$ ,  $E/e' < 8$ ,  $IVRT/T_{E-e'} > 2$ , ed una pressione polmonare sistolica  $< 30$  mmHg. A volte in queste popolazioni di soggetti con FE ridotta si riscontra una dilatazione atriale sinistra anche quando le pressioni di riempimento sono normali.

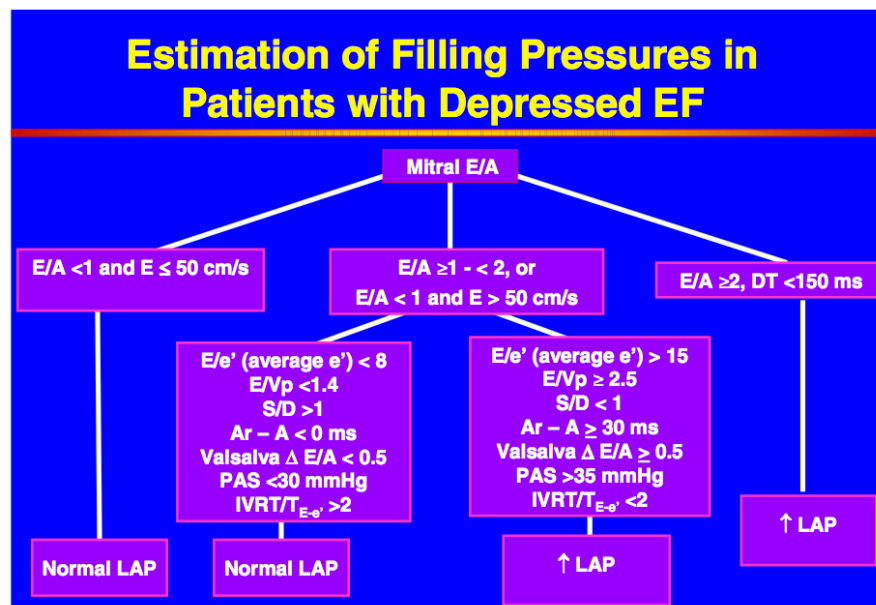


Figura 20 Algoritmo diagnostico per la stima delle pressioni di riempimento in pazienti con FE ridotta.<sup>27</sup>

La stima delle pressioni di riempimento nei soggetti con FE preservata richiede l'iniziale valutazione del rapporto  $E/e'$ . Un rapporto di  $E/e' < 8$  identifica pazienti con pressioni di riempimento normali;  $E/e' > 13$  indica, invece, un incremento delle pressioni di riempimento. Ulteriori valutazioni devono essere effettuate nei pazienti che presentano un rapporto  $E/e'$  compreso tra 9 e 13: una durata di  $Ar-A \geq 30$  ms, un incremento  $\geq 0.5$  del rapporto  $E/A$  dopo manovra di Valsalva,  $IVRT/T_{E-e'} < 2$ , pressione arteriosa sistolica polmonare  $\geq 35$  mmHg ed un  $LAVi \geq 34$  mL/m<sup>2</sup> sono tutti parametri indicativi di un aumento della LAP. Nonostante il rapporto  $E/Vp > 1.9$  si riscontri



frequentemente con PCWP > 15 mmHg, un certo numero di pazienti con disfunzione diastolica e con normale FE e volume ventricolare sinistro, può avere un valore di Vp normale o aumentato, con un rapporto E/Vp <1.9, anche se le pressioni di riempimento sono aumentate.

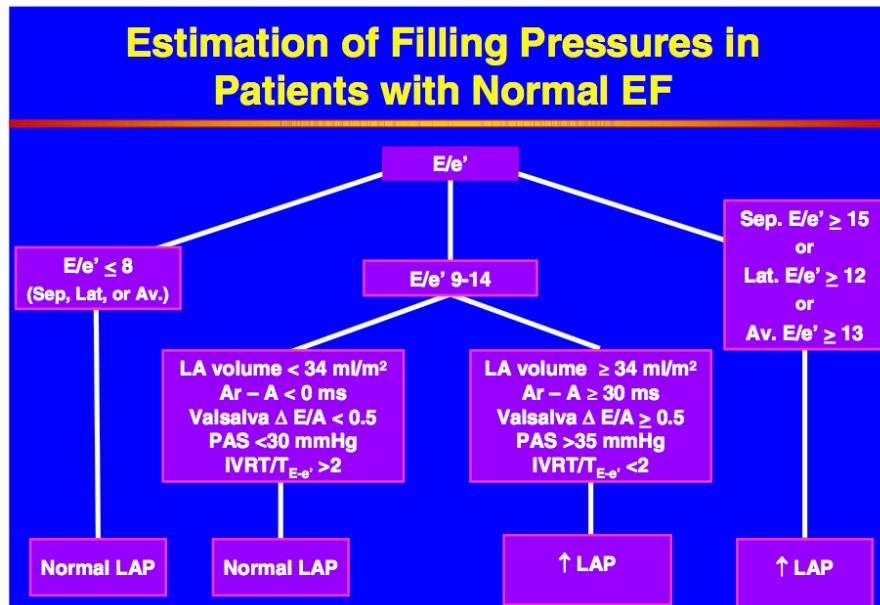
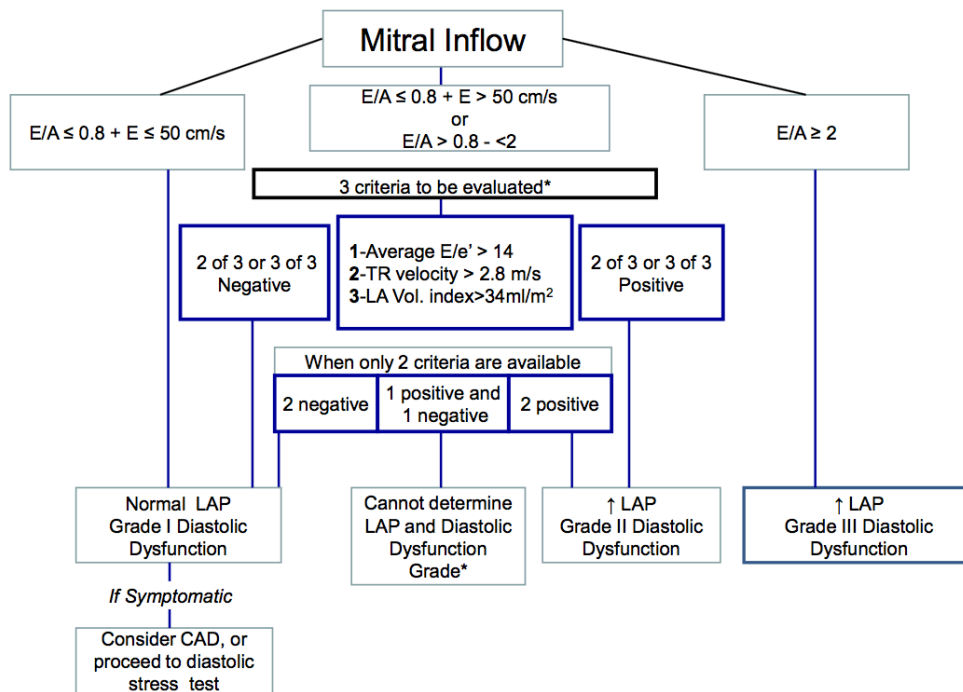


Figura 21 Algoritmo diagnostico per la stima delle pressioni di riempimento in pazienti con FE preservata.<sup>27</sup>

La determinazione routinaria di alcuni parametri come la velocità di propagazione del flusso (Vp) e gli intervalli di tempo ( $T_{E-e'}$ ), sebbene utili in alcune situazioni, hanno perso importanza nell'aggiornamento del 2016 delle linee guida per la valutazione della funzionalità diastolica, per la loro scarsa praticabilità e riproducibilità.<sup>27</sup>

Il nuovo algoritmo diagnostico proposto dall'aggiornamento del 2016 parte dalla valutazione delle velocità di afflusso transmitralico. Quando il rapporto E/A è  $\leq 0.8$  con picco di velocità  $E \leq 50$  cm/s la LAP è normale; il rapporto E/A è  $\geq 2$  indica, invece, una LAP elevata. Quando l'afflusso transmitralico mostra un rapporto E/A  $\leq 0.8$  ed un picco

$E > 50$  cm/s, oppure se il rapporto  $E/A$  è compreso tra 0.8 e 2, è necessaria la valutazione di altri parametri per stabilire l'eventuale elevazione della LAP. Le nuove linee guida raccomandano i seguenti parametri: il picco di velocità del jet di rigurgito tricuspide (TR) ottenuto tramite CW Doppler da multiple proiezioni, il rapporto  $E/e'$  ed il LAVi. Nel caso in cui uno di questi parametri non possa essere misurato si può ricorrere, come misurazione aggiuntiva, alla valutazione del rapporto tra i picchi di velocità sistolica e diastolica delle vene polmonari. I cutoff che indicano un'elevazione della LAP sono:  $E/e' > 14$ , LAVi  $> 34$  mL/m<sup>2</sup>, TR jet  $> 2.8$  m/s. Quando due di questi parametri o tutti raggiungono il cutoff si è in presenza di un incremento della LAP in un pattern di flusso transmitralico di II grado. Al contrario, se due o tre valori non raggiungono il cutoff, il valore della LAP è normale e la disfunzione diastolica è di primo tipo. Se vi è discrepanza tra i parametri o se questi non possono essere rilevati, allora il LAP ed il grado di disfunzione diastolica non può essere determinato.



(\* : LAP indeterminate if only 1 of 3 parameters available. Pulmonary vein S/D ratio <1 applicable to conclude elevated LAP in patients with depressed LV EF)

**Figura 22 Nuovo algoritmo diagnostico per la stima delle pressioni di riempimento e del grado di disfunzione diastolica in pazienti con FE ridotta ed in pazienti con malattie cardiache ed FE preservata.<sup>26</sup>**

## ***Capitolo 3: La disfunzione diastolica dall'ipertensione arteriosa allo scompenso cardiaco***

Studi epidemiologici hanno ampiamente dimostrato come l'ipertensione sia uno dei principali fattori di rischio precursori dello sviluppo e della progressione dello scompenso cardiaco congestizio.<sup>28</sup> Infatti, i pazienti ipertesi possono rientrare nella classe A della classificazione ACC/AHA dello scompenso cardiaco. In questa popolazione di soggetti, il rischio di sviluppare scompenso ad FE preservata (HFpEF) è due volte superiore rispetto allo sviluppo di scompenso cardiaco con FE ridotta (HFrEF).<sup>29</sup>

### ***3.1 Ipertensione e disfunzione diastolica***

La progressione verso lo scompenso cardiaco passa attraverso diversi step consecutivi. La disfunzione diastolica preclinica (DDP), definita come una disfunzione diastolica con normale funzione sistolica ed assenza di sintomi tipici dello scompenso cardiaco, risiede nello stadio B secondo lo schema della ACC/AHA.<sup>30</sup> Un'alterazione della funzione diastolica come da alterato rilasciamento è presente nella popolazione anziana, ed è altamente frequente nel contesto dell'ipertensione arteriosa, delle malattie coronariche e in pazienti obesi, con sindrome metabolica, diabete mellito, ed in soggetti affetti da OSAS.

La prevalenza di disfunzione diastolica (DD) in soggetti ipertesi è compresa tra l'11% ed il 56%. L'associazione tra ipertensione e DD è stata messa in evidenza da uno studio che ha analizzato pazienti con ipertensione di nuova diagnosi, non trattati

farmacologicamente e senza ulteriori comorbidità o fattori confondenti che potessero influire sulla funzione diastolica. Lo studio ha dimostrato come la metà di questi soggetti presentasse alterazioni negli indici ecocardiografici di funzionalità diastolica, mostrando come alterazioni del rilasciamento ventricolare fossero presenti già dalle fasi precoci dell'ipertensione. Lo stesso studio ha mostrato come anomalie nel riempimento ventricolare fossero presenti anche in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra, e come le pressioni di riempimento ventricolare fossero normali nei primi stadi dell'ipertensione.<sup>31</sup>

Altri studi hanno dimostrato come valori di funzionalità diastolica (E/A ridotto) fossero peggiori nei pattern ipertrofici rispetto al ventricolo con massa normale, ma non hanno rilevato significative differenze in questo senso tra l'ipertrofia eccentrica e concentrica. Contrariamente, il rapporto E/e' si è dimostrato significativamente più elevato, e quindi prognosticamente peggiore, nell'ipertrofia concentrica rispetto all'eccentrica; ciò dimostra l'importanza del Doppler tissutale nel discriminare la severità della disfunzione diastolica in ventricoli con simili valori di massa, ma con geometria diversa.<sup>32</sup> Si può dedurre da questi studi come il pattern di ipertrofia concentrica, a parità di massa miocardica, presenta un grado di severità maggiore della disfunzione diastolica rispetto all'eccentrica. Inoltre, l'ipertrofia concentrica si ripercuote maggiormente sui valori di pressione atriale, poiché l'ispessimento parietale e la riduzione di ampiezza della cavità ventricolare determinano un incremento della pressione di riempimento ventricolare.

### ***3.2 Passaggio dalla DDP allo stadio sintomatico dello HFpEF***

La persistenza o la progressione della disfunzione diastolica è un fattore di rischio importante per lo sviluppo di scompenso cardiaco nelle persone anziane.<sup>33</sup> Esiste un emergente interesse nel capire i meccanismi che portano allo stadio sintomatico dello scompenso cardiaco per riuscire a prevenirlo attraverso un'adeguata strategia terapeutica.

La classica teoria “cardio-centrica” pone l'accento sul rimodellamento strutturale cardiaco, in particolare sull'ipertrofia ventricolare sinistra e sul rimodellamento atriale sinistro come cause patogenetiche chiave dello scompenso cardiaco.<sup>29</sup>

In presenza di LVH, un aumento del tono dei cardiomiociti ed il carico emodinamico influenzano la velocità di *rilasciamento ventricolare attivo*, il valore del gradiente pressorio atrioventricolare e, di conseguenza, la velocità del riempimento ventricolare rapido.<sup>34</sup> Le modificazioni nella composizione tissutale ed il rimodellamento della camera ventricolare sinistra influenzano in maniera negativa la *compliance ventricolare*.<sup>35</sup> Tutto ciò può determinare un incremento della *pressione di riempimento ventricolare* e, di conseguenza, della pressione atriale e polmonare. Un soggetto con LVH, che presenta incrementi pressori in questi distretti può, quindi, virare da uno stato asintomatico ad uno sintomatico.

Facendo riferimento ai pattern di afflusso transmitralico precedentemente analizzati, pazienti con disfunzione di grado I sono spesso asintomatici, o sintomatici per sforzi di modesta o elevata entità. Con la progressione verso gradi superiori, i pazienti diventano sempre più sintomatici, con dispnea ingravescente, intolleranza allo sforzo e

congestione venosa con edemi periferici ed edema polmonare. Si realizza così uno *scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata*. Questi pazienti presentano una FE >45-50%, pur presentando una lieve disfunzione contrattile regionale del miocardio, come dimostrato da studi effettuati con ecocardiografia Speckle tracking<sup>36</sup> o come dimostrato da Rosen *et al.* attraverso valutazioni MRI.<sup>37</sup>

Nuove acquisizioni propongono di spostare l'attenzione a livello sistemico, dove un diffuso stato infiammatorio, secondario a comorbidità come l'ipertensione, obesità e DM, può essere il responsabile della cascata di eventi risultanti nella DD e nello sviluppo dello HFpEF.<sup>38</sup>

Infine, un ulteriore ruolo patogenetico nella transizione verso lo HFpEF può essere svolto dalla rigidità vascolare che influenza il microcircolo cardiaco, dai cambiamenti nell'isoforma della proteina Titina, e dalla qualità di collagene depositato a livello miocardico, con un incremento del collagene insolubile.<sup>29</sup>

Lo scompenso a FE preservata, ad oggi, rappresenta una fetta importante del totale, circa il 50%. La prevalenza dello scompenso a FE preservata è andata nel tempo incrementando, soprattutto negli ultimi 20 anni, parallelamente all'aumento della prevalenza di condizioni quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e fibrillazione atriale.<sup>13</sup> Si differenzia dallo scompenso a FE ridotta, oltre che per l'eziopatogenesi (lo scompenso a FE ridotta nella maggior parte dei casi è secondario a coronaropatie) anche per la morfologia. Nello scompenso a FE conservata si riscontrano più frequentemente pattern concentrici di rimodellamento o ipertrofia, in quello a FE ridotta prevale l'ipertrofia di tipo eccentrico. In entrambi i casi la mortalità aumenta con l'età.

Secondo le linee guida ESC, per porre diagnosi di scompenso cardiaco a FE preservata è necessario che vengano riscontrate tre condizioni:

- presenza di segni e/o sintomi di scompenso cronico: dispnea, astenia, affaticabilità, edemi periferici.
- presenza di funzione sistolica ventricolare sinistra normale o lievemente alterata (FE > 45-50%)
- evidenza di disfunzione diastolica (alterato rilasciamento ventricolare sinistro, rigidità diastolica, alte pressioni di riempimento ventricolare) con metodica invasiva o non invasiva, facendo riferimento ai parametri diastolici normalizzati per età e sesso.

Soggetti con disfunzione diastolica isolata, in assenza di scompenso cardiaco, possono comunque accusare sintomi riferibili all'alterata funzione diastolica. Studi effettuati su pazienti in follow up per tre anni hanno dimostrato come il pattern da *alterato rilasciamento* fosse associato ad una mortalità raddoppiata, mentre quello *pseudonormalizzato* e il *restrittivo* fossero associati ad un aumento di tre volte della mortalità per cause cardiache.<sup>39</sup>

Da queste considerazioni è, quindi, importante sottolineare l'utilità dello studio della funzione diastolica in soggetti ipertesi, i quali, nella maggior parte dei casi, si presentano con funzione cardiaca complessiva preservata ed asintomatici. L'asintomaticità, infatti, non riflette necessariamente uno stato di assoluto benessere, in quanto la normale struttura del miocardio potrebbe essere già alterata, configurando un quadro di cardiopatia ipertensiva con disfunzione diastolica che pone le basi per lo sviluppo di uno scompenso cardiaco ad FE preservata.



## ***Capitolo 4: Progetto di studio***

### ***4.1 Scopo della tesi***

In base alle evidenze presenti in letteratura sul ruolo dell'ipertensione nel processo di rimodellamento ventricolare sinistro e sulla funzionalità diastolica, abbiamo cercato di analizzare se vi fossero correlazioni tra gli indici ecocardiografici di funzionalità diastolica e quelli di rimodellamento ventricolare sinistro in una popolazione di soggetti ipertesi, trattati.

Inoltre abbiamo cercato di capire se, in questi soggetti ipertesi, i parametri di funzionalità diastolica correlassero con gli indici di rimodellamento ventricolare in maniera indipendente dall'età e da altri fattori confondenti come il DM.

### ***4.2 Materiali e metodi***

#### **Popolazione**

Centoundici pazienti ipertesi, sottoposti all'esecuzione di percorsi ambulatoriali complessi (PAC) svolti presso U.O. Medicina Interna I, sono stati inclusi nello studio. Criterio di inclusione è stata la possibilità di eseguire misurazioni ecocardiografiche per la valutazione dei parametri di funzionalità diastolica e per la valutazione degli indici morfologici ventricolari; ulteriore criterio d'inclusione è stata la presenza di funzionalità sistolica normale, con frazione d'eiezione conservata ( $FE > 50\%$ ).

L'età della popolazione presa in esame era di  $60 \pm 13$  anni, 32% donne e 68% uomini, con valori di PAS  $141 \pm 16$  mmHg e PAD  $80 \pm 11$  mmHg, 18,8% diabetico. Dei

centoundici pazienti, l'84,7%, al momento delle misurazioni ecocardiografiche, assumeva una terapia antipertensiva comprendente ACE inibitori, AT1 antagonisti, beta bloccanti, calcio antagonisti e diuretici, omogeneamente distribuiti nella popolazione esaminata.

## **Metodi**

I pazienti sono stati sottoposti a un prelievo ematico, alla valutazione clinica generale ambulatoriale, alla misura della pressione arteriosa ambulatoriale e ad esami strumentali, comprendenti l'esame ecocardiografico trans-toracico.

***Ecocardiografia trans-toracica:*** eseguita con l'apparecchio GE Vivid 7 Pro, che prevedeva una valutazione standard bidimensionale, studio del flusso transmitralico al Doppler pulsato e dell'anello mitralico al Doppler tissutale.

Il diametro ventricolare di fine diastole (LVEDd), il setto interventricolare (IVS) e lo spessore della parete posteriore (PW) sono stati calcolati mediante ecocardiografia bidimensionale. La stima della massa ventricolare sinistra è stata eseguita mediante l'applicazione della formula  $LVM = 0.8 (1.04 \times [PW + IVS + LVEDd]^3 - [LVEDd]^3) + 0.6$ . Lo spessore relativo di parete (RWT) è stato definito come il rapporto tra lo spessore di parete posteriore e il diametro ventricolare di fine diastole, moltiplicato per due.

Il volume atriale è stato ottenuto mediante il metodo biplano area-lunghezza in sezione apicale 4-camere ed apicale 2-camere alla telesistole ventricolare, mediante il quale sono state calcolate le aree ventricolare in 4 (A1) ed in 2 camere (A2), ed il diametro

longitudinale dell'atrio sinistro (L). Applicando la formula  $LAV = [(8 \times A1 \times A2) / (\pi \times 3 \times L)]$  il valore ottenuto è stato poi indicizzato per la superficie corporea (BSA) ottenendo il valore di LAVi.

Gli indici di flusso transmitralico sono stati ottenuti attraverso il Doppler pulsato in proiezione 4 camere apicale, attraverso questa metodica sono stati rilevati il picco di velocità del flusso nella fase precoce della diastole (E), quello tardivo (A), ed il loro rapporto E/A. Attraverso il Doppler tissutale, eseguito in proiezione 4 camere apicale, sono stati rilevati i valori di velocità protodiastolica dell'anello mitralico ( $e'$ ) e quella tardiva ( $a'$ ). I valori di  $e'$  sono stati rilevati sia sul versante laterale che mediale dell'anulus mitralico, e da questi è stato ottenuto il loro valore medio, utilizzato nel rapporto  $E/e'_m$  come indice della pressione di riempimento ventricolare.

Le misurazioni sono state effettuate seguendo le raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia per la valutazione degli indici morfologici<sup>9</sup> e per la valutazione della funzione diastolica.<sup>27</sup>

**Analisi statistica:** Le variabili quantitative continue sono state espresse come valore medio  $\pm$  deviazione standard (SD), quelle discrete sono state espresse in percentuale. È stata eseguita l'analisi di regressione lineare univariata e multivariata in cui sono state valutate le seguenti variabili: età, sesso, pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD), diabete mellito (DM), numero di farmaci antipertensivi assunti, durata della terapia, massa ventricolare sinistra indicizzata (LVMI), frequenza cardiaca (FC), LDL; e sono state messe in correlazione con il rapporto tra le velocità di picco di riempimento diastolico precoce e tardivo (E/A), con il rapporto tra la velocità E e la velocità

protodiastolica mitralica anulare al TD ( $E/e'_m$ ), ed infine con il volume atriale sinistro indicizzato (LAVi). Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato significativo ai fini dell'analisi statistica.

### 4.3 Risultati

#### 4.3.1 Caratteristiche cliniche della popolazione

<i>Parametro</i>	<i>Popolazione totale (n=111)</i>	<i>Uomini (n=75)</i>	<i>Donne (n=36)</i>	<i>P value</i>
<i>Età (anni)</i>	60,3 ± 13	59,5 ± 12,9	61,9 ± 13,4	0.33
<i>Sesso (%)</i>	111	67,6%	32,4%	-
<i>Peso</i>	79,1 ± 14,5	84,5 ± 13,0	68,0 ± 11,0	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Altezza</i>	171,7 ± 9,3	176,2 ± 6,9	162,2 ± 5,8	<b>&lt;0.0001</b>
<i>BMI</i>	26,8 ± 4,0	27,3 ± 3,9	25,8 ± 3,9	0.17
<i>BSA</i>	1,9 ± 0,2	2,0 ± 0,2	1,7 ± 0,1	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Obesità</i>	21,6%	26,7%	11,1%	0.21
<i>Fumatori (%)</i>	15.8	9.4	30.4	<b>0.02</b>
<i>Ipertesi</i>	98 (88,9%)	67 (89,3%)	31 (86,1%)	0.62
<i>Diabetici</i>	12 (18,8%)	9 (12%)	3 (8,3%)	0.56
<i>Durata</i>	8,7 ± 6,7	8,9 ± 6,0	8,5 ± 8,1	0.48
<i>Ipertensione</i>				
<i>PAS</i>	141,0 ± 16,2	141,3 ± 15,2	140,4 ± 18,3	0.79
<i>PAD</i>	80,5 ± 11,4	82,0 ± 10,7	77,2 ± 12,4	<b>0.04</b>
<i>HR</i>	70,1 ± 11,2	68,8 ± 11,3	73,1 ± 10,6	0.08
<i>Attività fisica</i>	26 (23,4% del tot)	18 (24% degli uomini)	8 (22% delle donne)	
<i>Pregressi eventi CV</i>	9 (8,1% totale)	9 (12% degli uomini)	0 (0% delle donne)	<b>0.03</b>
<i>Familiarità HT</i>	61 (55,0 %)	40 (53,3% degli uomini)	21 (58,3% delle donne)	0.16
<i>Familiarità eventi CV precoci</i>	31 (27,9%)	19 (25,3 % degli uomini)	12 (33,3% delle donne)	0.30

Tabella 5 Caratteristiche cliniche.

La popolazione in studio era costituita da 111 pazienti totali, divisi tra 75 uomini (67.6%) e 36 donne (32.4%). Tra di essi, gli uomini hanno mostrato valori di pressione diastolica mediamente più elevati ( $p=0.04$ ) ed una percentuale di eventi cardiovascolari maggiore ( $p=0.03$ ), mentre è stata evidenziata una percentuale maggiore di donne fumatrici rispetto agli uomini ( $p=0.02$ ).

L'età media è risultata di  $60.3 \pm 13$  anni. 12 pazienti (18.8%) presentavano diabete mellito tipo 2 e 24 pazienti (21.6%) erano affetti da obesità.

<i>Parametro</i>	<i>Popolazione totale (n=111)</i>	<i>Uomini (n=75)</i>	<i>Donne (n=36)</i>	<i>P value</i>
<b>Terapia antiHT in atto</b>	84.7	84.0	86.1	0.77
<b>ACE inibitori</b>	38 (34,2% del tot)	23 (30,7% degli uomini)	15 (41,7% delle donne)	0.23
<b>AT1 antagonisti</b>	35 (31,5%)	25 (33,3%)	10 (27,8%)	0.53
<b>B-bloccanti</b>	19 (17,1%)	13 (17,3%)	6 (16,7%)	0.93
<b>Ca<sup>2+</sup> antagonisti</b>	52 (46,8%)	36 (48,0%)	16 (44,4%)	0.73
<b>Diuretici</b>	41 (36,9%)	31 (41,3%)	10 (27,8%)	0.17
<b>Altro</b>	15 (13,5%)	12 (16,0%)	3 (8,3%)	0.27
<b>Numero antipertensivi</b>	$1,86 \pm 1,3$	$1,92 \pm 1,34$	$1,75 \pm 1,22$	0.53
<b>Antiaggreganti</b>	26 (28,8%)	20 (15% degli uomini)	6 (2,2% delle donne)	0.24
<b>Statine</b>	23 (20,7%)	14 (18,7%)	9 (25,0%)	0.44
<b>Antidiabetici</b>	13 (11,7%)	8 (10,7%)	5 (13,9%)	0.70

**Tabella 6** Terapia farmacologica.

La terapia antipertensiva, antiaggregante, antidiabetica e con statine è risultata omogeneamente distribuita nella popolazione in oggetto.

<i>Parametro</i>	<i>Popolazione totale (n=111)</i>	<i>Uomini (n=75)</i>	<i>Donne (n=36)</i>	<i>P value</i>
<i>Glicemia</i>	98,1 ± 18,8	98,7 ± 17,4	96,4 ± 22,5	0.34
<i>Colesterolo</i>	185,8 ± 37,9	179,4 ± 33,6	202,8 ± 44	<b>0.01</b>
<i>LDL</i>	113,5 ± 29,5	111,0 ± 28,3	119,4 ± 31,9	0.25
<i>HDL</i>	51,8 ± 15,7	47,5 ± 12,7	63,7 ± 17,3	<b>&lt;0.0001</b>
<i>Trigliceridi</i>	119,6 ± 72,3	119,9 ± 69,5	118,8 ± 82,2	0.49
<i>Creatinina</i>	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,1	<b>&lt;0.0001</b>

Tabella 7 Esami ematochiici.

Le donne hanno mostrato livelli di colesterolo totale maggiori ( $p=0.01$ ), con livelli di HDL tuttavia più elevati ( $p<0.0001$ ).

#### 4.3.2 Caratteristiche ecocardiografiche della popolazione

Parametro	Popolazione totale (n=111)	Uomini (n=75)	Donne (n=36)	P value
Bulbo	3,5 ± 0,4	3,7 ± 0,3	3,2 ± 0,3	<0.0001
Ao asc	3,5 ± 0,4	3,7 ± 0,3	3,3 ± 0,3	<0.0001
V aortica	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,2	0.06
Atrio sx	39,9 ± 6,0	41,3 ± 5,0	36,9 ± 6,9	0.0002
Area atrio sx	18,8 ± 5,0	19,5 ± 5,4	17,2 ± 3,5	0.008
Volume atrio sx	30,6 ± 13,2	31,3 ± 15,0	29,0 ± 8,0	0.58
TDVS	50,5 ± 3,7	52,2 ± 2,7	46,9 ± 2,8	<0.0001
siv	11,2 ± 1,4	11,4 ± 1,4	10,6 ± 1,2	0.002
pp	10,0 ± 0,8	10,2 ± 0,7	9,7 ± 0,8	0.001
LVMi	124,1 ± 23,2	129,3 ± 22,2	113,3 ± 21,9	0.0005
LVMi/h	55,5 ± 11,0	56,4 ± 10,9	53,5 ± 11,2	0.20
RWT	0,4 ± 0,0	0,39 ± 0,03	0,41 ± 0,03	0.001
E	0,7 ± 0,2	0,67 ± 0,17	0,75 ± 0,15	0.02
A	0,8 ± 0,2	0,75 ± 0,18	0,84 ± 0,22	0.04
E/A	0,95 ± 0,35	0,93 ± 0,31	0,98 ± 0,43	0.83
E' lat	9,72 ± 3,17	9,69 ± 3,23	9,78 ± 3,08	0.82
E' mediale	7,23 ± 2,45	7,24 ± 2,43	7,22 ± 2,51	0.89
E' medio	8,41 ± 2,69	8,37 ± 2,73	8,51 ± 2,65	0.78
E/E'	8,92 ± 3,07	8,65 ± 2,97	9,46 ± 3,24	0.18
FE	58,04 ± 2,32	57,91 ± 2,23	58,31 ± 2,51	0.15
VTD	86,95 ± 21,82	94,17 ± 21,02	72,52 ± 15,52	<0.0001
VTS	34,98 ± 10,09	38,32 ± 9,47	28,41 ± 7,91	<0.0001
TAPSE	24,06 ± 2,59	24,09 ± 2,72	24,00 ± 2,33	0.89
V dx	2,43 ± 0,19	2,51 ± 0,13	2,28 ± 0,20	<0.0001

Tabella 8 Parametri ecocardiografici.

Per quanto concerne i parametri ecocardiografici analizzati, gli uomini hanno mostrato dimensioni di bulbo aortico, aorta ascendente, atrio sinistro e setto interventricolare mediamente maggiori rispetto alle donne ( $p < 0.05$ ). Anche il volume ventricolare sinistro, la massa ventricolare e l'area atriale sinistra sono risultati maggiori per gli uomini rispetto alle donne ( $p < 0.05$ ); tuttavia il volume atriale indicizzato per superficie totale corporea e la massa ventricolare sinistra corretta per altezza non hanno mostrato

differenze statisticamente significative nei due sessi, così come i parametri di funzione diastolica.

Un aumento del LVMi che rispondesse ai criteri di ipertrofia ventricolare sinistra è stata riscontrata nel 74,5% dei pazienti (nel 69,4% delle donne e nel 76% degli uomini), nel 5,5% dei pazienti è stato apprezzato un rimodellamento ventricolare sinistro. L'ipertrofia era nel 30,5% dei casi di tipo concentrico e nel 69,5% di tipo eccentrico. Il 18% dei pazienti ha mostrato pressioni di riempimento aumentate.

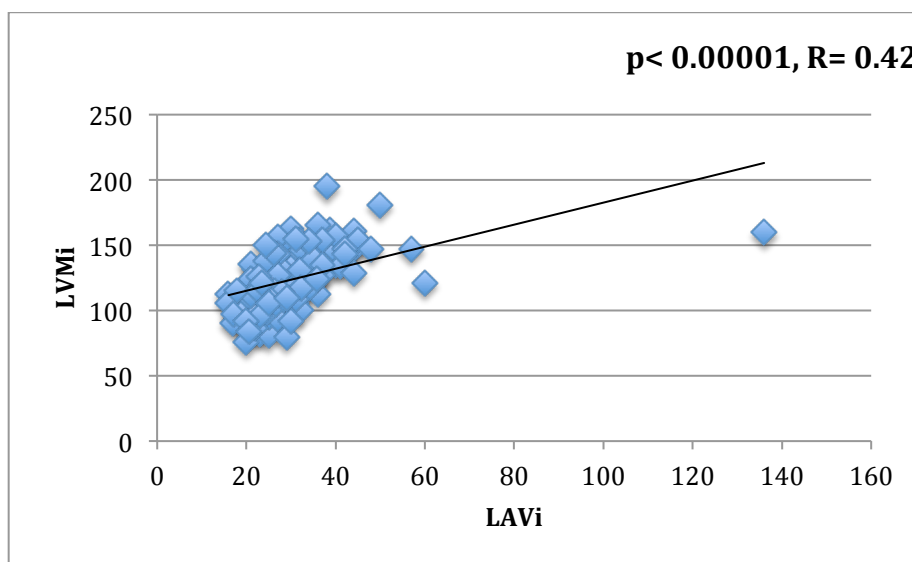
#### ***4.3.3 Determinanti dei parametri di disfunzione diastolica***

##### ***Analisi univariata***

Sono stati valutati i determinanti della funzione diastolica ed in particolare la loro correlazione con gli indici ecocardiografici di rimodellamento ventricolare sinistro, tramite analisi univariata.

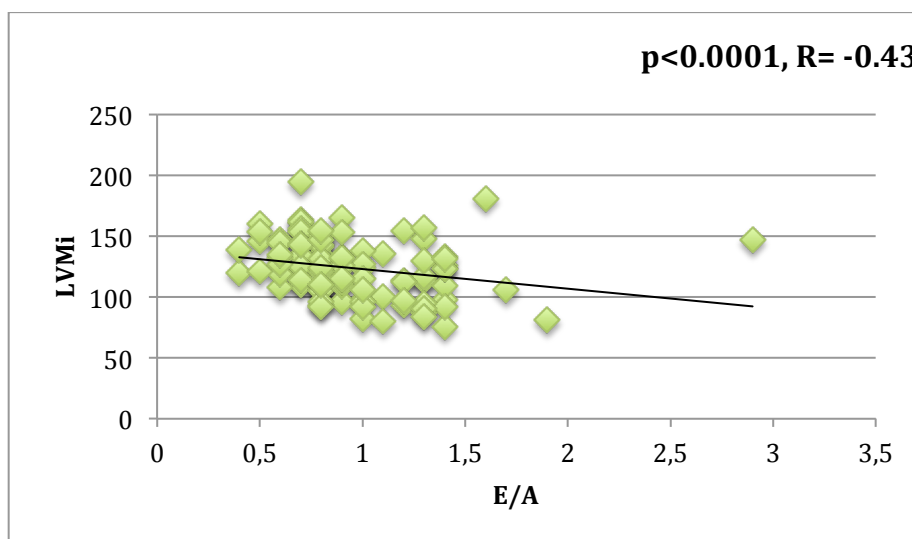
Il volume atriale sinistro correlava in maniera statisticamente significativa con il BMI ( $p=0.0005$ ,  $R=0.32$ ), con la frequenza cardiaca ( $p=0.03$ ,  $R=-0.21$ ), il numero di farmaci anti-ipertensivi impiegati ( $p=0.02$ ,  $R=0.21$ ), con i valori di colesterolo totale ( $p=0.003$ ,  $R=-0.36$ ), HDL ( $p=0.003$ ,  $R=-0.32$ ), i valori di creatinemia ( $p<0.0001$ ,  $R=0.43$ ), le dimensioni del bulbo aortico ( $p<0.00001$ ,  $R=0.61$ ), il volume ventricolare sinistro telediastolico ( $p<0.0001$ ,  $R=0.75$ ) e telesistolico sinistro ( $p<0.0001$ ,  $R=0.77$ ), le dimensioni del SIV ( $p<0.00001$ ,  $R=0.37$ ), la massa ventricolare sinistra ( $p<0.00001$ ,  $R=0.42$ ), con RWT ( $p<0.00001$ ,  $R=-0.44$ ), con la FE ( $p=0.01$ ,  $R=-0.23$ ).





**Figura 23** La figura mostra la correlazione lineare positiva tra LAVi e LVMi.

Il rapporto E/A è risultato correlare in maniera statisticamente significativa con l'età ( $p < 0.0001$ ,  $R = -0.52$ ), con la durata della terapia anti-ipertensiva ( $p = 0.05$ ,  $R = -0.25$ ), il numero di farmaci anti-ipertensivi impiegati ( $p = 0.003$ ,  $R = -0.29$ ), con la dimensione del bulbo aortico ( $p = 0.01$ ,  $R = -0.24$ ), con il volume atriale sinistro ( $p = 0.0002$ ,  $R = -0.35$ ), con le dimensioni del SIV ( $p < 0.0001$ ,  $R = -0.39$ ), la massa ventricolare sinistra ( $p < 0.0001$ ,  $R = -0.43$ ), con RWT ( $p = 0.009$ ,  $R = -0.25$ ), la FE ( $p = 0.003$ ,  $R = 0.27$ ).



**Figura 24** La figura mostra la correlazione lineare negativa tra E/A e LVMi.

Il rapporto E/E'm correlava in maniera statisticamente significativa con l'età ( $p < 0.00001$ ,  $R = 0.60$ ), i valori di PAS ( $p = 0.03$ ,  $R = 0.21$ ), valori di PAD ( $p = 0.003$ ,  $R = -0.29$ ), numero di anti-ipertensivi impiegati ( $p < 0.00001$ ,  $R = 0.42$ ), i valori di glicemia ( $p = 0.04$ ,  $R = 0.23$ ), volume atriale sinistro ( $p < 0.0001$ ,  $R = 0.41$ ), le dimensioni del SIV ( $p < 0.0001$ ,  $R = 0.45$ ), la massa ventricolare sinistra ( $p < 0.00001$ ,  $R = 0.58$ ), con RWT ( $p = 0.004$ ,  $R = 0.27$ ).

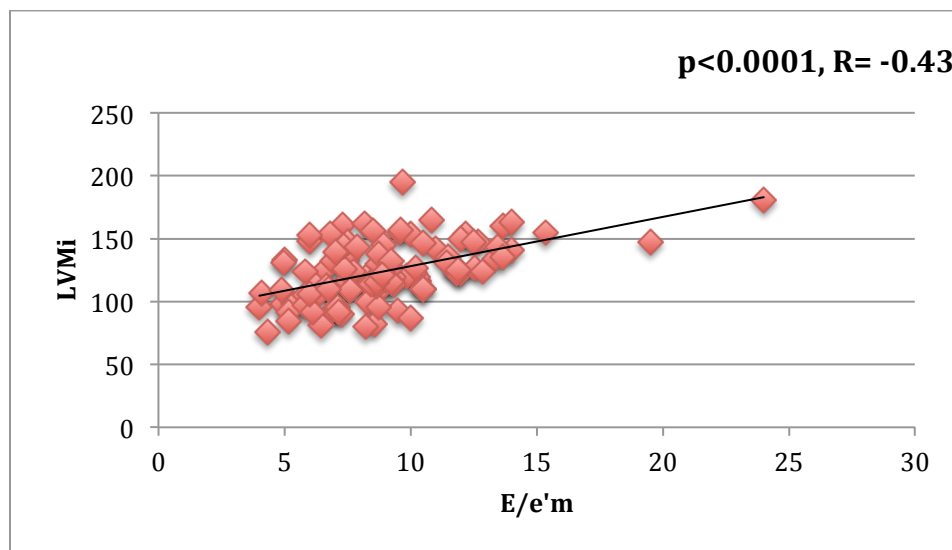


Figura 25 La figura mostra la correlazione lineare positiva tra E/e'm e LVMI.

## *Analisi multivariata*

*Tabella correlazione E/A*

Variabili	Coefficiente $\beta$	P value	Indice $R^2$
Età	-0.007	<b>0.01</b>	0.05
FE	0.029	<b>0.04</b>	0.03
LVMi	0.0006	0.74	0.0009
Numero anti- ipertensivi	-0.0029	0.91	0.0001
RWT	-2.20	0.05	0.03
DM	-0.016	0.88	0.0002
Sesso	0.10	0.19	0.01

Ad un'analisi multivariata il rapporto E/A è risultato correlare in maniera statisticamente significativa con l'età ( $p=0.01$ ) e con la FE ( $p=0.04$ ), mentre non sono state evidenziate correlazioni significative con la massa ventricolare sinistra e RWT.

*Tabella correlazione E/E'm*

Variabili	Coefficiente $\beta$	P value	Indice $R^2$
Età	0.038	0,10	0.014
PAD	-0.069	<b>0.01</b>	0.033
PAS	0.05	<b>0.004</b>	0.046
LVMi	0.04	<b>0.001</b>	0.057
Numero anti- ipertensivi	0.18	0.38	0.004
RWT	1.02	0.90	0.0001
DM	1.14	0,14	0.011
Sesso	1.10	0.06	0.018

Il rapporto E/E' medio correlava in maniera statisticamente significativa con la pressione arteriosa diastolica e sistolica media (rispettivamente  $p=0.01$  e  $p=0.004$ ) e con la massa ventricolare sinistra ( $p=0.001$ ). Tale correlazione è risultata indipendente dall'età, dal sesso e dalla presenza di diabete mellito.

*Tabella correlazione volume atriale sinistro*

Variabili	Coefficiente $\beta$	P value	Indice $R^2$
Età	0.04	0.74	0.001
PAD	-0.16	0.23	0.017
PAS	0.19	<b>0.023</b>	0.067
LVMI	0.16	<b>0.026</b>	0.064
Durata terapia anti-ipertensiva	0.28	<b>0.04</b>	0.051
Frequenza cardiaca	-0.11	0.21	0.019
DM	4.45	0.24	0.016
Sesso	2.22	0.89	0.01
LDL	0.04	0.35	0.01
FE	-0.06	0.83	0.0005

Il volume atriale sinistro correlava in maniera statisticamente significativa con i valori medi di pressione arteriosa sistolica ( $p=0.023$ ), la massa ventricolare sinistra ( $p=0.026$ ) e la durata della terapia anti-ipertensiva ( $p=0.04$ ). Anche in questo caso, la correlazione è risultata indipendente dall'età, dal sesso e dalla presenza di diabete mellito.

#### ***4.4 Discussione***

L'esame ecocardiografico è la metodica più utilizzata nella valutazione del danno d'organo subclinico da ipertensione arteriosa ed è la metodica non invasiva per eccellenza per lo studio della funzione diastolica del ventricolo sinistro. In presenza di ipertensione arteriosa, pur in assenza di ipertrofia ventricolare sinistra, sono spesso riscontrate alterazioni nel meccanismo di rilasciamento ventricolare e/o un aumento della stiffness ventricolare indicative di disfunzione diastolica. Tali alterazioni possono determinare un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare, che si concretizza clinicamente in un quadro di scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF).

Il rapporto  $E/e'$  viene usato come primo strumento di valutazione per la stima della pressione di riempimento ventricolare, in particolare nei pazienti con frazione d'eiezione conservata. Pazienti con un rapporto  $E/e' >15$  presentano un'elevata pressione di riempimento, quelli con  $E/e' <8$  presentano pressioni normali.<sup>16</sup> Il volume atriale sinistro è l'espressione morfologica della disfunzione diastolica ventricolare poiché l'esposizione dell'atrio di sinistra a pressioni di riempimento aumentate esita in un suo rimodellamento. Un aumento del rapporto  $E/e'$  è associato ad un volume atriale sinistro aumentato.<sup>40</sup> Questi parametri possono quindi essere usati per distinguere i pazienti sani da quelli con disfunzione diastolica.

I principali determinanti che possono causare un'alterazione di questi valori, conducendo alla disfunzione diastolica sono l'età, il sesso, la pressione arteriosa, la presenza di diabete mellito, la cardiopatia ischemica, la cardiomiopatia ipertrofica, malattie del pericardio, la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno, ed altre malattie

sistemiche reumatologiche ed endocrine. M. Seferović *et al.* hanno mostrato, in soggetti con DMT2, l'impatto dell'iperglicemia, della lipotossicità e dell'iperinsulinemia nello sviluppo di un rimodellamento di tipo concentrico del ventricolo sinistro associato a disfunzione delle proprietà diastoliche ventricolari.<sup>41</sup> Altri studi hanno confermato come la disfunzione diastolica preclinica sia comunemente presente in soggetti diabetici, ed hanno evidenziato come un aumento del rapporto E/e' sia associato ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco e di mortalità, indipendentemente dall'ipertensione, da malattie coronariche o da altri parametri ecocardiografici.<sup>42</sup> Negri *et al.* sono arrivati a medesimi risultati valutando l'impatto che esercita l'età sui parametri morfo-funzionali cardiaci, cioè mostrando come la correlazione tra ipertrofia cardiaca e parametri di funzione diastolica in soggetti ipertesi fosse influenzata dall'età.<sup>43</sup>

In questo studio abbiamo messo in correlazione i parametri relativi alla funzione diastolica ventricolare sinistra (il pattern di afflusso transmitralico, le velocità mitraliche anulari al Doppler tissutale e il volume indicizzato atriale) con la massa ventricolare sinistra in una popolazione di pazienti ipertesi. I partecipanti avevano tutti una funzionalità sistolica normale, come attestato dai valori di frazione d'eiezione >50%. I centoundici pazienti presentavano valori pressori mediamente ben controllati e l'84,7% assumeva una terapia antipertensiva farmacologica. Il 74,5% dei pazienti in esame presentava i criteri per parlare di ipertrofia ventricolare sinistra (>115 g/m<sup>2</sup> nell'uomo e >95 g/m<sup>2</sup> nella donna). L'ipertrofia era presente nel 69,4% delle donne e nel 76% degli uomini. Nel 30,5% dei casi l'ipertrofia era di tipo concentrico e nel 69,5% di tipo eccentrico. Il 5,5% dei pazienti mostrava, invece, un pattern di rimodellamento concentrico. In accordo con le linee guida della Società Americana di ecocardiografia, l'82% dei pazienti presentava pressioni di riempimento normali o ai limiti alti della

norma, mentre il 18% presentava pressioni di riempimento aumentate. Il 61,3% dei pazienti presentava un rapporto E/A <1.

Compatibilmente con altri studi, i parametri di funzione diastolica sono risultati correlare con i valori di pressione arteriosa: il volume indicizzato dell'atrio sinistro, in particolare, correlava con la pressione arteriosa sistolica, mentre il rapporto E/e' correlava con la pressione arteriosa sia sistolica che diastolica. Per quanto riguarda la relazione con LVMi, all'analisi univariata, sia E/A che il volume atriale sinistro indicizzato ed il rapporto E/e' correlavano con la massa ventricolare sinistra.

All'analisi multivariata, invece, solo il rapporto E/e' ed il LAVi hanno mostrato correlazioni con la massa ventricolare sinistra, indipendentemente dai fattori confondenti quali l'età, il sesso, il diabete mellito, i livelli di colesterolo LDL, il numero di farmaci antipertensivi assunti.

Questo risultato è in accordo con altri studi che hanno valutato la presenza di correlazione tra gli indici di funzione diastolica e la presenza di LVH in soggetti ipertesi. Cupisti *et al.* hanno mostrato l'associazione tra LVH e funzione diastolica, dimostrando come un progressivo aumento nella massa ventricolare fosse associato ad indici alterati di rilasciamento e di riempimento ventricolare.<sup>44</sup> Nello studio di Masugata *et al.* sono stati messi a confronto i vari pattern di ipertrofia ventricolare con gli indici di funzionalità diastolica. Dallo studio è emerso come i pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra, sia concentrica che eccentrica, presentassero valori significativamente più bassi, rispetto ai pazienti senza ipertrofia o con rimodellamento concentrico, per due parametri di funzionalità diastolica: il rapporto E/A ed il valore di e'; valori significativamente più elevati di E/e' erano stati riscontrati, invece, nel gruppo con

ipertrofia concentrica rispetto a quello con ipertrofia eccentrica.<sup>32</sup> Anche dalla nostra analisi è emersa la forte relazione dei parametri di funzionalità diastolica con il RWT, evidenziando come i pazienti con l'ipertrofia concentrica fossero quelli che presentavano valori più elevati di  $E/e'$  e di LAVi e più bassi di E/A.

Al contrario del rapporto E/A, strettamente dipendente dal precarico e dal postcarico, il parametro  $e'$ , che presenta minor correlazione con queste variabili ed una stretta dipendenza con la capacità di rilasciamento ventricolare, rende il rapporto  $E/e'$  svincolato da altri fattori confondenti nella correlazione con la LVMI.

Il 18% della nostra coorte di pazienti presentava pressioni di riempimento aumentate e l'82% normali o al limite alto della norma. L'effetto cumulativo nel tempo dell'aumento delle pressioni di riempimento nei soggetti presi in esame, ipertesi da una media di 8,7 anni, potrebbe spiegare la significativa indipendenza da fattori confondenti dell'associazione del LAVi con la LVMI.

Il nostro studio suggerisce, quindi, come il rapporto E/A, pur rimanendo un parametro importante da stimare per la valutazione del tipo di pattern di afflusso transmitralico, necessita della valutazione aggiuntiva di altri parametri ecocardiografici per la valutazione del grado di progressione della cardiopatia ipertensiva e dell'effetto che il rimodellamento ventricolare esercita nei confronti dei parametri di funzionalità diastolica, soprattutto nei soggetti con FE preservata.



#### ***4.5 Conclusioni***

Il nostro studio conferma l'importanza dell'ipertensione come fattore determinante per lo sviluppo di alterazioni subcliniche sia della geometria che del meccanismo di rilasciamento ventricolare. Un sovraccarico pressorio, infatti, provoca nel tempo un rimodellamento della camera ventricolare, un progressivo aumento della massa ventricolare e, contemporaneamente, può determinare alterazioni nel meccanismo di rilasciamento che si riflettono sui parametri di funzione diastolica. Effettuare la misurazione routinaria di questi parametri, evidenziando un'eventuale disfunzione diastolica subclinica, permette di riconoscere precocemente i casi maggiormente a rischio di evolvere verso quadri patologici di HFpEF, nei quali il trattamento preventivo con farmaci in grado di ridurre i valori pressori e il rimodellamento patologico, dovrà essere più aggressivo.

Inoltre, sebbene l'età, i valori pressori medi e la presenza di diabete mellito rappresentino di per sé determinanti di disfunzione diastolica, questi due indici ecocardiografici sono risultati correlare in maniera indipendente con la massa ventricolare sinistra. Questo suggerisce che il processo di rimodellamento ventricolare, l'insorgenza di alterazioni nelle proprietà diastoliche del ventricolo e l'aumento volumetrico dell'atrio sinistro, possano instaurarsi e progredire parallelamente allo sviluppo della malattia ipertensiva, confermando quanto già presente in letteratura.

## ***Bibliografia:***

1. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. *Circulation*. 2013; **128**(4): 388-400.
2. Gradman AH, Alfayoumi F. From Left Ventricular Hypertrophy to Congestive Heart Failure: Management of Hypertensive Heart Disease. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2006; **48**(5): 326-41.
3. Joseph A. DIAMOND\* aRAP. *Hypertensive Heart Disease*. 2005.
4. Spinale FG, Gunasinghe H, Sprunger PD, Baskin JM, Bradham WC. Extracellular degradative pathways in myocardial remodeling and progression to heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2002; **8**(6 Suppl): S332-8.
5. Muiesan ML, Salvetti M, Rizzoni D, Castellano M, Donato F, Agabiti-Rosei E. Association of change in left ventricular mass with prognosis during long-term antihypertensive treatment. *Journal of hypertension*. 1995; **13**(10): 1091-5.
6. Tapp RJ, Sharp A, Stanton AV, O'Brien E, Chaturvedi N, Poulter NR, et al. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; **55**(17): 1875-81.
7. Ferreira Filho C, Abreu LC, Valenti VE, Ferreira M, Meneghini A, Silveira JA, et al. Anti-hypertensive drugs have different effects on ventricular hypertrophy regression. *Clinics*. 2010; **65**(7): 723-8.
8. Katholi RE, Couri DM. Left ventricular hypertrophy: major risk factor in patients with hypertension: update and practical clinical applications. *International journal of hypertension*. 2011; **2011**: 495349.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *European journal of*

echocardiography : the journal of the Working Group on Echocardiography of the European Society of Cardiology. 2006; **7**(2): 79-108.

10. Grossman W, Paulus WJ. Myocardial stress and hypertrophy: a complex interface between biophysics and cardiac remodeling. *The Journal of clinical investigation*. 2013; **123**(9): 3701-3.

11. Bermejo J, Yotti R, Perez del Villar C, del Alamo JC, Rodriguez-Perez D, Martinez-Legazpi P, et al. Diastolic chamber properties of the left ventricle assessed by global fitting of pressure-volume data: improving the gold standard of diastolic function. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2013; **115**(4): 556-68.

12. Palmiero P, Zito A, Maiello M, Cameli M, Modesti PA, Muiesan ML, et al. Left ventricular diastolic function in hypertension: methodological considerations and clinical implications. *Journal of clinical medicine research*. 2015; **7**(3): 137-44.

13. Caserta MA, Milan A, Naso D, Magnino C, Puglisi E, Saglio E, et al. [Left ventricular diastolic function and dysfunction: a single cardiac target for various systemic diseases]. *Giornale italiano di cardiologia*. 2007; **8**(5): 279-98.

14. Wang M, Yip GWK, Wang AYM, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **41**(5): 820-6.

15. Rivas-Gotz C, Manolios M, Thohan V, Nagueh SF. Impact of left ventricular ejection fraction on estimation of left ventricular filling pressures using tissue Doppler and flow propagation velocity. *The American journal of cardiology*. 2003; **91**(6): 780-4.

16. S.R. Ommen MRAN, MD; C.P. Appleton, MD; F.A. Miller, MD; J.K. Oh, MD; M.M. Redfield, MD; A.J. Tajik, MD. 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**: 1788-94.
17. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; **36**(5): 1664-9.
18. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *The American journal of cardiology*. 2002; **90**(12): 1284-9.
19. Jaroch J, Rzyckowska B, Bociaga Z, Vriza O, Driussi C, Loboz-Rudnicka M, et al. Relationship of carotid arterial functional and structural changes to left atrial volume in untreated hypertension. *Acta cardiologica*. 2016; **71**(2): 227-33.
20. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003; **41**(6): 1036-43.
21. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; **47**(12): 2357-63.
22. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E

velocity may estimate capillary wedge pressure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; **29**(2): 448-54.

23. Stugaard M, Brodahl U, Torp H, Ihlen H. Abnormalities of left ventricular filling in patients with coronary artery disease: assessment by colour M-mode Doppler technique. *European heart journal*. 1994; **15**(3): 318-27.

24. Harry Rakowsld M, Christopher Appleton, MD, Kwan-Leung Chan, MD,, Jean G. Dumesnil M, George Honos, MD, John Jue, MD, Chris Koilpillai, MD, Serge Lepage, MD, Randolph R Martin, MD, Lise-Andrce Mercier, MD, Brian O'Kelly, MD, Tim Prieur, MD, Anthony Sanfilippo, MD, Zion Sasson, MD, Nanette Alvarez, MD,, Richard Pruitt M, Christopher Thompson, MD, and Charles Tomlinson, MD.

Canadian Consensus Recommendations for the Measurement and Reporting of Diastolic Dysfunction by Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1996; **9**(5): 736-60.

25. Nishimura RA TA. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiog- raphy is the clinician's Rosetta Stone. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997; **30**: 8-18.

26. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2016; **29**(4): 277-314.

27. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by

echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2009; **22**(2): 107-33.

28. Kannan A, Janardhanan R. Hypertension as a risk factor for heart failure. *Current hypertension reports*. 2014; **16**(7): 447.

29. Teo LY, Chan LL, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction in hypertension. *Current opinion in cardiology*. 2016; **31**(4): 410-6.

30. Wan SH, Vogel MW, Chen HH. Pre-clinical diastolic dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; **63**(5): 407-16.

31. Fici F, Ural D, Tayfun S, Kozdag G, Facchetti R, Brambilla G, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in newly diagnosed untreated hypertensive patients. *Blood pressure*. 2012; **21**(6): 331-7.

32. Masugata H, Senda S, Inukai M, Muraio K, Hosomi N, Iwado Y, et al. Differences in left ventricular diastolic dysfunction between eccentric and concentric left ventricular hypertrophy in hypertensive patients with preserved systolic function. *The Journal of international medical research*. 2011; **39**(3): 772-9.

33. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC, Jr., et al. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011; **306**(8): 856-63.

34. de Simone G, Palmieri V. Diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2001; **3**(1): 22-7.

35. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation*. 1991; **83**(6): 1849-65.

36. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Deswal A, Anand IS, et al. Prognostic Importance of Changes in Cardiac Structure and Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation Heart failure*. 2015; **8**(6): 1052-8.
37. Rosen BD, Edvardsen T, Lai S, Castillo E, Pan L, Jerosch-Herold M, et al. Left ventricular concentric remodeling is associated with decreased global and regional systolic function: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation*. 2005; **112**(7): 984-91.
38. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; **62**(4): 263-71.
39. Bella JN. 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**(16): 1928-33.
40. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; **51**(7): 679-89.
41. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *European heart journal*. 2015; **36**(27): 1718-27, 27a-27c.
42. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; **55**(4): 300-5.

43. Negri F, Sala C, Re A, Mancia G, Cuspidi C. Left ventricular geometry and diastolic function in the hypertensive heart: impact of age. *Blood pressure*. 2013; **22**(1): 1-8.
44. Cuspidi C, Negri F, Sala C, Valerio C, Mancia G. Association of left atrial enlargement with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction: a tissue Doppler study in echocardiographic practice. *Blood pressure*. 2012; **21**(1): 24-30.



## ***Ringraziamenti***

*Ringrazio il Professor Stefano Taddei per aver capito già dal primo colloquio quello che mi sarebbe piaciuto svolgere come lavoro di tesi e per avermi inserito in uno studio davvero interessante.*

*Ringrazio la Dott.ssa Simona Buralli per avermi coinvolta nel suo lavoro e per avermi indirizzata e guidata nel lavoro di stesura tesi.*

*Ringrazio la Dott.ssa Elisa Dal Canto per la sua immensa disponibilità e pazienza mostratami durante tutti questi mesi, anche a distanza è stata di fondamentale importanza.*

*Ringrazio le Dott.ssa Rosa Maria Bruno e la Dott.ssa Veronica Lenzi per il loro contributo nell'elaborazione del lavoro da svolgere.*