- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

Funzione e disfunzione diastolica ventricolare sinistra: un *target* cardiaco unico per malattie sistemiche diverse

Mimma Antonella Caserta, Alberto Milan, Diego Naso, Corrado Magnino, Elisabetta Puglisi, Elisa Saglio, Silvia Monticone, Franco Veglio

Dipartimento di Medicina e Oncologia Sperimentale, Cattedra di Medicina Interna, Centro Ipertensione, Università degli Studi, Torino

Key words:
Diastolic function; Echocardiography; Heart failure; Prognosis; Therapy.

Several systemic and cardiac diseases cause an impairment of left ventricular filling or of the ability to maintain cardiac output, without an increase in end-diastolic pressure. Prevalence of diastolic dysfunction has been found to be higher than systolic dysfunction in most studies. Many physiological conditions (age, sex and body weight), and pathological processes, such as cardiac or systemic diseases, can increase the incidence of diastolic dysfunction. Early diagnosis of left ventricular diastolic impairment has been demonstrated to have important therapeutic implications.

Several invasive or non-invasive methods to investigate diastolic properties of the left ventricle have been described; a large number of studies compared different parameters of diastolic function in order to find the most accurate: this is of particular prognostic relevance since diastolic dysfunction may remain asymptomatic for a long period before resulting in overt heart failure.

The purpose of this article is to provide an extensive review of the contemporary literature regarding diastolic function assessment and its role in daily practice.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (5): 279-298)

© 2007 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 3 agosto 2006; nuova stesura l'1 febbraio 2007; accettato il 5 febbraio 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Alberto Milan

S.C.U. Medicina Interna 4
Centro Ipertensione
A.O. San Giovanni Battista
Via Genova, 3
10126 Torino
E-mail:
alby.milan@libero.it

Introduzione

La presenza di alterazioni della capacità di rilasciamento del ventricolo sinistro caratterizza un ampio spettro di patologie, di cui la disfunzione diastolica può rappresentare la prima e talvolta unica manifestazione di un coinvolgimento cardiaco. L'elemento paradigmatico della disfunzione diastolica è 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. Tale processo esita in un incremento delle pressioni a monte del ventricolo sinistro, determinando inizialmente una dispnea da sforzo e successivamente, in stadi più avanzati, edema polmonare, già in una fase precoce, quando non è ancora presente un'alterazione della funzione sistolica (Figura 1).

Epidemiologia

Le anomalie della funzione diastolica secondo indagini epidemiologiche condotte recentemente si attestano intorno all'11.1% nella popolazione generale: esse sono responsabili di circa la metà (44%)[1] dei casi di scompenso cardiaco e la loro incidenza risulta proporzionale all'età, aumentando considerevolmente in soggetti relativamente anziani (dal 2.8% nella fascia di età tra 25 e 35 anni, fino al 18% al di sopra dei 65 anni). La presenza di fattori di rischio cardiovascolare, quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipertrofia ventricolare sinistra e cardiopatia ischemica, incrementano l'incidenza di disfunzione diastolica, in particolare nella popolazione anziana. Dati presenti in letteratura indicherebbero che la funzione diastolica sia alterata più frequentemente negli uomini rispetto alle donne, probabilmente in ragione della prevalenza più elevata dei fattori di rischio associati[2].

Numerosi studi, basati sui reperti ecocardiografici, del cateterismo cardiaco e dell'esame autoptico, hanno dimostrato che esiste una stretta associazione tra obesità, alterazioni strutturali cardiache e disfunzione sistolica ventricolare sinistra; anche il rapporto tra obesità e funzione diastolica è stato oggetto di studio[3]: è stato provato che in soggetti con obesità isolata di qualunque grado, è presente un'alterazione asintomatica della funzione diastolica, di entità correlata all'indice di massa corporea[4]. Peterson et al.[5] hanno dimostrato, in una popolazione di giovani donne

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

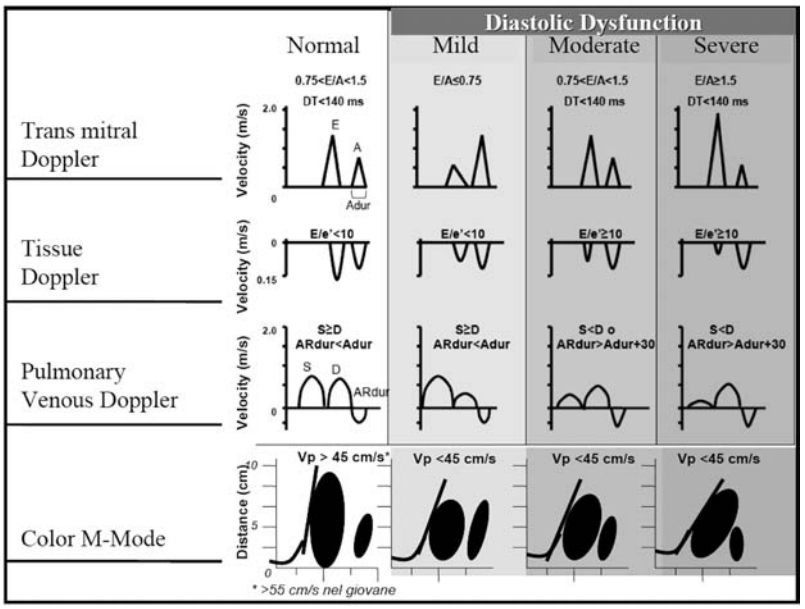


Figura 1. *Parametri di funzione diastolica a confronto. Flusso transmitralico: A = componente atriale del riempimento diastolico; E = componente precoce del riempimento diastolico; DT = tempo di decelerazione dell'onda E. Doppler tissutale: E = componente precoce del riempimento diastolico al Doppler transmitralico; e' = riempimento precoce ventricolare sinistro. Doppler venoso polmonare: ARdur = durata AR; Adur = durata dell'onda A; S = componente sistolica; D = componente diastolica.*

obese, altrimenti sane, alterazioni strutturali e funzionali cardiache consistenti nel rimodellamento concentrico ventricolare sinistro e nella riduzione della funzione sia sistolica, sia diastolica. È interessante notare, inoltre, come nei soggetti obesi, gli indici di funzione diastolica risultino alterati già nell'adolescenza, rispetto ai controlli sani di pari età[6]. Molti studi hanno dunque confermato l'associazione tra obesità, ingrandimento atriale e alterazioni della funzione sistolica e diastolica[3-7]. Nonostante sia già stata ampiamente dimostrata l'indubbia relazione tra alterazioni miocardiche nell'obesità e insulino-resistenza, l'esistenza di una forma distinta di cardiomiopatia obesità-correlata è ancora oggetto di studio[8].

Nella popolazione generale l'ipertensione arteriosa è il fattore di rischio più comune di scompenso cardiaco e infarto miocardico; la progressione della cardiopatia ipertensiva verso lo scompenso cardiaco include una serie di cambiamenti a carico del ventricolo sinistro: oltre al rimodellamento concentrico e all'ipertrofia il cui ruolo prognostico è noto[9,10], si assiste a modificazioni delle proprietà diastoliche ventricolari.

È noto da tempo che la comparsa di disfunzione diastolica può presentarsi in una fase più precoce rispetto all'alterazione della funzione sistolica[11] dalla quale, peraltro, non è necessariamente seguita; essa può essere causa di scompenso cardiaco in pazienti con indici di funzione sistolica del tutto normali, pazienti in cui, tuttavia, non può essere esclusa la presenza di alterazioni molecolari a livello dei sarcomeri[12]. Alterazioni della funzione diastolica possono essere presenti anche in assenza di segni ipertrofia: Zile et al.[13] hanno riscontrato la presenza di alterazioni della funzione diastolica in un gruppo di pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione conservata, in cui più del 90% dei soggetti aveva parametri ecocardiografici indicativi di rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro, anche in assenza di ipertrofia. Recenti studi hanno inoltre documentato che essa è riscontrabile già in giovani soggetti maschi, figli di ipertesi, sebbene normotesi[14]: potrebbe quindi essere correlata a caratteristiche strutturali intrinseche del miocardio[15].

Fisiologia della funzione diastolica

Così come, durante la sistole, si distinguono due fasi (sistole isovolumetrica e fase di eiezione), anche la diastole è suddivisa in quattro fasi: rilasciamento isovolumetrico, riempimento rapido ventricolare, riempimento lento (o diastasi) e sistole atriale.

La prima fase è un processo attivo, ATP-dipendente, che causa la diminuzione della pressione all'interno del ventricolo, nel periodo che intercorre tra la chiusura della valvola aortica e l'apertura della mitrale: la pressione intraventricolare comincia a scendere fino a valori inferiori a quelli atriali; il gradiente così instauratosi tra atrio e ventricolo, provoca l'apertura della valvola mitrale e dà inizio alla fase di riempimento rapido ventricolare, responsabile in condizioni fisiologiche dell'80% circa del volume telediastolico ventricolare; la rapidità dello spostamento è determinata dal gradiente pressorio tra le due camere, a sua volta dovuto alle proprietà attive e passive di entrambe (rilasciamento e distensibilità). Una volta che il rilasciamento e il ritorno elastico delle fibre muscolari sono terminati,

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

il riempimento della cavità continua, ma la massa di sangue proveniente dall'atrio subisce una decelerazione: la fase di riempimento lento (diastasi) avviene, quindi, con una velocità minore ed è caratterizzata dall'aumento progressivo della pressione ventricolare.

La sistole atriale è l'ultima fase del riempimento ventricolare, caratterizzata dalla contrazione della muscolatura dell'atrio, con conseguente aumento della pressione atriale e nuovo picco di flusso atrioventricolare. La funzionalità atriale, la frequenza cardiaca e il precarico sono fattori determinanti in quest'ultima fase, che risulta, dunque, alterata in caso di dilatazione, ipertrofia o aritmie a carico dell'atrio.

Nella diastole del ventricolo sinistro, distinguiamo, quindi, il rilasciamento miocardico dalla compliance ventricolare sinistra: si definisce rilasciamento miocardico un processo attivo durante il quale le miofibrille ritornano alla posizione di riposo: questa fase può essere più semplicemente indicata come il periodo di riduzione della pressione ventricolare sinistra dopo la contrazione sistolica. Con il termine di compliance invece si intendono le proprietà passive del ventricolo sinistro durante il passaggio del sangue attraverso la valvola mitrale, dall'atrio sinistro al ventricolo, valutate come rapporto volume/pressione nella pratica clinica.

Valutazione della funzione diastolica

Il *gold standard* per la valutazione della funzione ventricolare è il cateterismo cardiaco: quando focalizzato sulla valutazione della funzione diastolica, esso 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 ($\Delta P/\Delta T$)[16].

Tra i vari parametri emodinamici, quelli migliori per descrivere le proprietà di rilasciamento del ventricolo sono: τ (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[13]. Quando si verifica un deterioramento della funzione diastolica, si assiste ad un allungamento del periodo di rilasciamento con incremento di τ.

Un'altra metodica, modicamente invasiva di studio della funzione diastolica è l'angiografia con radionuclidi: essa fornisce una stima del rilasciamento miocardico, tramite il *normalized filling peak rate*, indice derivato dalla curva dell'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 e con i suoi cambiamenti durante il ciclo cardiaco. Tale parametro permetterebbe quindi lo studio del riempimento ventricolare, e, di conseguenza, della funzione diastolica, ma non sarebbe il metodo di scelta in quanto non solo non provvede ad una stima effettiva della pressione telediastolica, o della rigidità della parete miocardica, ma è anche fortemente influenzato dal precarico[17].

La risonanza magnetica nucleare fornisce non solo dati anatomici, ma al tempo stesso, informazioni funzionali sul cuore, comprese quelle sulla funzione diastolica. Tuttavia, tra le metodiche non invasive di valutazione della morfologia e della funzionalità cardiaca, l'ecocardiografia è quella usata su più larga scala, grazie alla sua relativa semplicità e ripetibilità, alla maggiore accuratezza nell'identificare eventuali anomalie, al basso costo e al non utilizzo di radiazioni ionizzanti.

Valutazione ecocardiografica

La valutazione ecocardiografica della funzione diastolica si avvale tradizionalmente dell'analisi comparata dei flussi in entrata a livello dell'atrio sinistro (Doppler venoso polmonare) e del ventricolo sinistro (Doppler transmitralico). Più recentemente, un contributo determinante è stato dato dall'introduzione dell'analisi Doppler tissutale e dalla valutazione color M-mode.

Il metodo standard di cui si avvale la stima ecocardiografica della funzione diastolica è il profilo Doppler del flusso transmitralico, che ha dimostrato di possedere una buona correlazione con la costante di rilasciamento τ, le pressioni di riempimento ventricolare e polmonare registrate con metodiche invasive[18-20]. Il profilo normale è caratterizzato della presenza di due picchi E e A, che rappresentano, rispettivamente, la velocità massima raggiunta durante la fase di riempimento rapido e la velocità di flusso durante la sistole atriale; il tempo di decelerazione della velocità E si riduce proporzionalmente alla rapidità dell'aumento della pressione ventricolare, mentre l'ampiezza dell'onda A è determinata dalla funzione sistolica atriale, dal precarico e dalla compliance ventricolare sinistra[8]. Nei soggetti giovani e sani il valore normale del rapporto E/A è pari a 1.5, mentre risulta invertito (<1) nelle condizioni patologiche in cui si verifica un'alterazione del pattern diastolico: si può parlare di disfunzione diastolica di I grado (lieve) a partire da valori <0.75.

Il flusso transmitralico, però, è influenzato non solo dalle proprietà diastoliche, ma anche da altri fattori, quali il precarico e il postcarico, la geometria dell'orifizio valvolare, e, soprattutto, dall'età e dalla frequenza cardiaca: nella maggior parte dei soggetti di età >70 anni si assiste all'inversione del rapporto E/A e la stretta correlazione che emerge tra età e indici Doppler di funzione diastolica non viene attenuata dopo correzione per le altre variabili cliniche associate a disfunzione diastolica[21]. Il tempo di rilasciamento isovolumetrico è una misura indiretta della velocità di rilasciamento del ventricolo sinistro ed è uno degli indici più sensibili di alterata funzione diastolica, anche se la frequenza cardiaca e il postcarico possono modificarlo[10].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

In considerazione, dunque, dei molteplici fattori che possono influenzare il pattern transmitralico, è stato proposto di integrare i parametri da esso forniti con quelli derivanti dalla valutazione del flusso venoso polmonare e, soprattutto, con la valutazione ottenuta con il Doppler tissutale e color M-mode.

Il flusso venoso polmonare può essere misurato con ecocardiogramma transtoracico, in una percentuale variabile di pazienti a causa di difficoltà tecniche. Esso risulta costituito da quattro componenti: le due sistoliche sono espressione l'una (S1) del rilasciamento atriale durante la sistole ventricolare, l'altra (S2) dell'aumento di pressione nelle vene polmonari durante la mesosistole e la protosistole; la componente diastolica (D) in corrispondenza del decremento della pressione atriale sinistra a valvola mitrale aperta; la quarta deflessione (A), negativa, è determinata dal flusso retrogrado nelle vene polmonari durante la sistole atriale. In presenza di una normale conduzione atrioventricolare, S1 e S2 si fondono e la velocità della prima non è visualizzabile nel 70% dei pazienti[22].

Il riempimento atriale sinistro è influenzato, fisiologicamente, da molti fattori: un aumento della frequenza cardiaca si traduce nella fusione delle onde sistolica e diastolica; con l'aumento dell'età, può esserci una tendenza all'aumento della velocità dell'onda sistolica, con riduzione di quella diastolica: la componente sistolica del flusso delle vene polmonari è influenzata dalle dimensioni, dalla pressione, dalla compliance e dalla funzione contrattile dell'atrio sinistro che tende a ridursi di pari passo con l'età. La velocità E tende, con l'invecchiamento, a ridursi di ampiezza, in relazione alla diminuzione della compliance ventricolare, mentre un aumento del precarico, inducendo un maggiore gradiente pressorio, aumenta l'ampiezza del flusso retrogrado atriale.

Il Doppler tissutale è una recente applicazione ecocardiografica con la quale viene valutata la velocità di movimento della parete miocardica: per lo studio della funzione diastolica si misura, convenzionalmente, la velocità di spostamento del miocardio a livello dell'anulus mitralico[23] sia sul versante laterale, sia su quello settale. Il segnale così ottenuto, mostra, sinteticamente, tre diverse componenti: un picco sistolico S_m, e due diastolici, di polarità opposta (E_m e A_m), rispettivamente durante la fase precoce e tardiva della diastole; è stato suggerito che E_m, registrato a livello della base cardiaca, sia un parametro relativamente indipendente dal precarico rispetto all'onda E registrata durante il flusso transmitralico: studi effettuati su pazienti con un alterato rilasciamento diastolico hanno dimostrato che l'aumento del precarico ottenuto con l'infusione di soluzione salina induce una pseudonormalizzazione del pattern di flusso transmitralico, ma lascia inalterato il valore della velocità del picco E_m e del rapporto E_m/A_m; nello stesso gruppo di pazienti è stata anche messo in evidenza una correlazione lineare tra performance diastolica del miocardio e parametri rilevati al Doppler tissutale migliore rispetto a quella che si osserva con i parametri transmitralici[24].

Una variabile fisiologica in grado di influenzare significativamente il Doppler tissutale è rappresentata dall'età: un recente studio condotto su pazienti ipertesi con o senza ipertrofia ventricolare sinistra, confrontati con un gruppo di controllo, ha messo in evidenza come l'età apparisse il maggiore determinante della velocità dell'onda E_m laterale e del rapporto E/E_m, suggerendo la necessità, in tutti i pazienti, di valori di normalità corretti per l'età[25] . È stato comunque dimostrato che un rapporto E/E_m laterale >10 individua, con buona sensibilità e specificità, pressioni capillari polmonari >15 mmHg ed è quindi stato ampiamente usato come criterio per la determinazione della funzione diastolica e la stima delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro[22].

L'analisi comparata del flusso transmitralico e le informazioni derivanti dal Doppler tissutale rappresentano un utile strumento per la valutazione delle pressioni di riempimento ventricolare: la riduzione del tempo di decelerazione e l'incremento del rapporto E/A si osservano in corrispondenza di un incremento delle pressioni atriali, in pazienti con una compromissione della funzione sistolica[26] (Figura 1). In pazienti con normale funzione sistolica (frazione di eiezione ≥50%) i parametri Doppler transmitralici non correlano in modo preciso con le pressioni di riempimento ventricolare[27], mentre è di estrema importanza l'utilizzo del rapporto E/E_m, parametro in grado di predire in modo accurato la pressione di riempimento ventricolare sinistro[28], di riconosciuto valore prognostico in una serie di patologie cardiache (Tabella 1)[24,25,29-42].

Color M-mode

L'introduzione del Doppler tissutale ha fornito un elemento innovativo fondamentale nello studio della funzione diastolica, ma tale metodica è limitata dal fatto che alterazioni della funzione regionale segmentaria del miocardio possono incidere sui parametri rilevati al Doppler tissutale, anche in assenza di un reale incremento delle pressioni di riempimento.

La metodica chiamata M-mode color Doppler (o *flow propagation velocity*) è una tecnica Doppler in cui le velocità medie di flusso sono ricodificate attraverso scale di colore e rappresentate nel tempo (secondo l'asse orizzontale) e nello spazio (profondità sull'asse delle ordinate). In questo caso, dal punto di vista tecnico deve essere prestata attenzione nel posizionare l'asse del color M-mode al centro della valvola mitralica e il più possibile parallelo al flusso afferente (accettabile uno scarto ≤20% nell'allineamento[43]).

In base alla mappa digitalizzata (in *post-processing*) così determinata, ciascun pixel acquisito potrebbe essere identificato in base a coordinate quali velocità, spazio e tempo: è stato dimostrato come tali informazioni presentino una stretta correlazione con il gradiente intraventricolare[44]. Nella pratica clinica la rappresenta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

Tabella 1. Variabili ecocardiografiche considerate nello studio della funzione diastolica suddivise per patologia.

Patologia	Parametro di riferimento	Obiettivo
Soggetti sani		
Pela et al.[24], 2004	E' laterale TDI; E'/A' laterale TDI	Migliore indice di funzione diastolica precarico-indipendente
Garcia et al.[31], 2000	Color M-mode; Vp >55 cm/s (>55 anni) oppure Vp >45 cm/s	Valutazione funzione diastolica con metodica alternativa
Soggetti sani anziani		
Aronow et al.[29], 2001	E/A flusso transmitralico	Prevalenza di disfunzione diastolica
Ipertensione arteriosa		
Pela et al.[24], 2004	E/A flusso transmitralico E' e E'/A' TDI anulus mitralico	Confronto tra i due metodi per stimare la prevalenza di disfunzione diastolica
Schillaci et al.[32] 2002	E/A transmitralico <1	Sopravvivenza e prognosi
Vasan et al.[33], 2003	E/A transmitralico <1	Rischio di insorgenza di fibrillazione atriale
Ipertensione arteriosa/soggetti sani		
Sutter et al.[25], 2005	E/E_m laterale >10	Stima delle pressioni di riempimento
Diabete mellito		
Braga et al.[34], 2005	E/A transmitralico <1	Incidenza di disfunzione diastolica vs soggetti sani
Diabete mellito tipo 1		
Raev et al.[35], 1994	E/A transmitralico <1	Incidenza di disfunzione diastolica
Scompenso cardiaco		
Redfield et al.[36], 2005	E/A transmitralico <0.75	Epidemiologia
Cardiopatia ischemica		
Moller et al.[37], 2000	Volume atriale sinistro >32 ml/m^2 oppure volume atriale sinistro assoluto >60 ml	Sopravvivenza postinfarto
Cerisano et al.[38], 2001	E/A transmitralico >2	Sopravvivenza postinfarto
Cardiomiopatia ipertrofica		
Nagueh et al.[39], 2003	S_m laterale 8.7 ± 1.7; E_m laterale 9.5 ± 2	Identificazione dei probabili portatori di mutazione tra soggetti con familiarità positiva
King et al.[40], 2006	E' TDI anulus mitralico	Distinzione tra cardiomiopatia ipertrofica e ipertrofia nell'atleta
Pericardite costrittiva		
Ha et al.[41], 2004	E_m laterale >8 m/s nella pericardite costrittiva	Diagnosi differenziale con patologie infiltrative
Malattie autoimmuni		
Turiel et al.[42], 2005	E/A transmitralico <1	Sopravvivenza

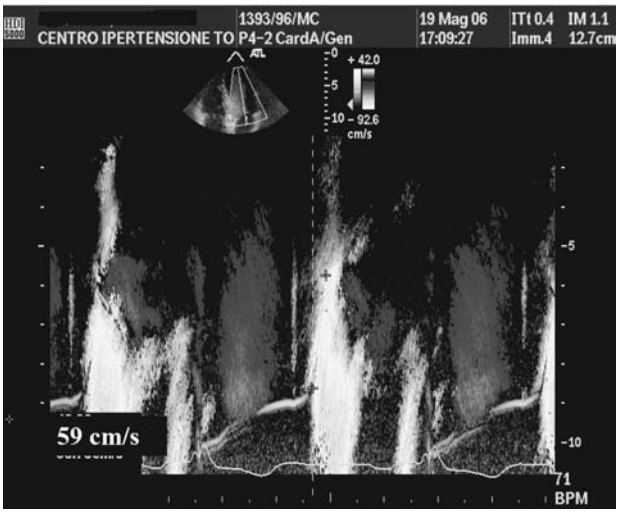
TDI = Doppler tissutale.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

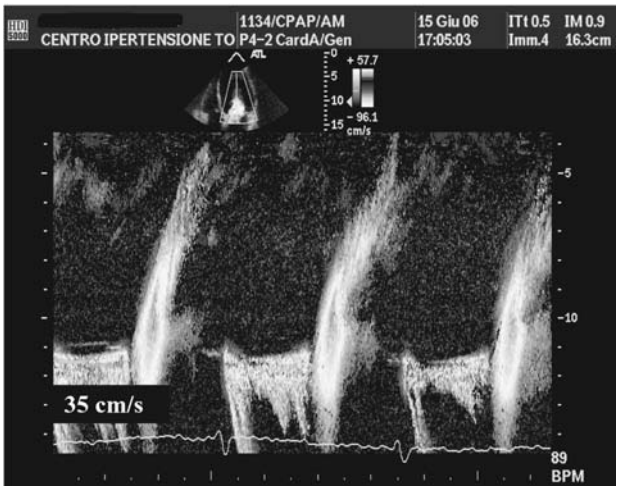
zione grafica fornita da questi parametri può essere riassunta nella retta esemplificata in Figura 2.

Una compromissione del rilasciamento ventricolare sinistro determina un aumento nella propagazione dell'onda pressoria provocando una proporzionale riduzione della velocità di propagazione delle particelle ematiche.

Kidawa et al.[45], hanno messo a confronto Doppler tissutale e color M-mode in pazienti sottoposti a misurazione invasiva della pressione intraventricolare, dimostrando un'ottima concordanza delle due metodiche nella sua stima, in pazienti con compromissione della funzione sistolica (frazione di eiezione <50%). Altri studi hanno confermato come la velocità di propagazione del flusso transmitralico precoce diastolico nella cavità ventricolare sinistra sia strettamente correlato al valore di τ e sia scarsamente influenzato da piccole alterazioni della pressione atriale sinistra e dalla frequenza cardiaca, al contrario degli indici Doppler transmitralici[46]. In studi effettuati sia sull'animale sia sull'uomo, il color M-mode ha dimostrato di essere un parametro indipendente dal precarico[31]: si tratta dunque di una metodica utile nella pratica clinica per discriminare tra pattern di flusso diastolico normali e "pseudonormalizzati", al pari del Doppler tissutale[47].



A



B

Figura 2. *Color M-mode.* A: *paziente con funzione diastolica normale;* B: *paziente con disfunzione diastolica di grado moderato (pattern pseudonormalizzato).*

Ipertensione arteriosa

Studi epidemiologici hanno dimostrato anche recentemente che l'ipertensione arteriosa è uno dei fattori più strettamente associati alla presenza di disfunzione diastolica[1].

La deposizione interstiziale di collagene di tipo I e III, indotta dallo stress meccanico sul muscolo cardiaco e da meccanismi umorali, quali i componenti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, è stata ipotizzata come possibile concausa dell'alterazione della funzione diastolica, in quanto responsabile di una riduzione della compliance miocardica: a conferma di ciò, studi clinici hanno dimostrato che l'uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) riduce la fibrosi e migliora la funzione diastolica[10]. Il ruolo della fibrosi è stato studiato sul muscolo papillare isolato proveniente da ratti con ipertensione nefrovascolare, nel quale si è dimostrata correlata all'alterazione della funzione diastolica più di quanto non lo fosse l'ipertrofia[47]. In pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale inoltre è stata dimostrata un'associazione significativa tra alterato riempimento diastolico e aumentati livelli sierici di propeptide aminoterminale del procollagene di tipo III, mettendo in relazione, dunque la disfunzione diastolica con la fibrosi miocardica[49].

Anche se il rimodellamento miocardico è accompagnato da cambiamenti dei cardiomiociti, un importante ruolo è svolto da alterazioni della struttura e della composizione della matrice extracellulare: è emerso di recente come la matrice di collagene non sia una struttura statica, bensì un'entità dinamica che svolge un'importante funzione nell'adattamento del miocardio a stress patologici favorendo quindi il processo di rimodellamento[50]. Erano già state dimostrate in passato modificazioni nella struttura e nella funzione dei fibroblasti nel rimodellamento successivo a infarto del miocardio[51]. I fibroblasti rispondono ad una serie di fattori biochimici attivi nelle malattie cardiache: ad esempio lo stress ossidativo indotto dai fibroblasti cardiaci causa l'induzione di enzimi proteolitici che agiscono sulla matrice extracellulare la cui produzione e degradazione è modificata anche dai mediatori dell'infiammazione di origine fibroblastica. Anche una famiglia di proteasi zinco-dipendenti, conosciute come metalloproteasi, ricopre un ruolo nel rimodellamento cardiaco fisiologico e patologico, in quanto la loro espressione genica è sotto il controllo di molteplici fattori, tra cui alcuni di pro-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

duzione fibroblastica[52]. Inoltre è stato dimostrato che l'incubazione di fibroblasti con peptide natriuretico di tipo B e fattore di necrosi tumorale-α o endotelina amplifica la degradazione della matrice cellulare[53].

L'associazione tra alterata performance diastolica e ipertrofia ventricolare ha fatto presupporre che quest'ultima potesse esserne la causa: l'ipertrofia indotta da un cronico aumento del lavoro ventricolare per un accresciuto postcarico comporta una crescita sproporzionata di elementi muscolari e non muscolari, a favore di questi ultimi, responsabili della riduzione della compliance ventricolare; nell'ipertrofia indotta dall'esercizio fisico, al contrario, l'aumento della componente muscolare è pari a quello della componente non muscolare, senza danni a carico della funzione[54].

Un danno nei meccanismi deputati allo spostamento del calcio tra depositi intracellulari e sarcoplasma delle miocellule cardiache, potrebbe essere un altro fattore determinante nella genesi della disfunzione diastolica. In un modello animale di ipertensione renovascolare è stato osservato che anomalie a carico di questi sistemi sono correlate allo sviluppo di alterazioni diastoliche nell'ipertrofia ventricolare, migliorate però dalla somministrazione di antagonisti dell'endotelina-1 o del recettore AT_1 dell'angiotensina II, tramite la normalizzazione della ricaptazione del calcio nel reticolo sarcoplasmatico[14]. Quest'ultima sembrerebbe mediata da un aumento indotto dai farmaci con azione sul sistema renina-angiotensina-aldosterone, dell'espressione del gene codificante per la Ca-ATPasi del reticolo sarcoplasmatico delle cellule miocardiche[55].

Alcuni studi, però, hanno mostrato la presenza di modificazioni della funzione diastolica anche in assenza di chiari segni di ipertrofia[56], mentre altri hanno messo in evidenza la presenza di disfunzione diastolica in soggetti normotesi, parenti di pazienti ipertesi, già prima che sviluppassero anch'essi ipertensione arteriosa. Sembrerebbe, quindi, che un'alterata funzione diastolica non debba essere sempre messa in relazione ad un incremento della massa ventricolare sinistra, ma dipenda, in alcuni casi, da caratteristiche intrinseche del tessuto miocardico[14].

Recentemente è stata proposta una nuova spiegazione dell'associazione tra fibrosi miocardica e disfunzione diastolica, secondo la quale, alla base di tale associazione, ci sarebbe un particolare modello di infiammazione. Partendo dall'osservazione di un coinvolgimento dei macrofagi nei processi fibrotici che si verificano in diversi tipi di patologie infiammatorie, gli autori avevano già dimostrato in precedenza su un modello animale[57], che il sovraccarico pressorio induce un rapida e transitoria espressione da parte delle cellule endoteliali di ICAM-1, una molecola di adesione intercellulare, e che i macrofagi accumulatisi nelle aree di fibrosi perivascolare adiacenti esprimono anch'essi ICAM-1[58]. Inoltre altri autori avevano provato che il reclutamento dei macrofagi perivasali è regolato principalmente da una molecola con proprietà chemiotattiche, conosciuta come MCP-1[59]. Kuwahara et al.[60] hanno dimostrato, per la prima volta, che nel ratto, il sovraccarico pressorio induce, come primo evento di rimodellamento ventricolare, un rapido aumento dell'espressione di MCP-1 a livello miocardico e dell'infiltrazione perivascolare dei macrofagi; inoltre, anticorpi contro MCP-1 inibivano la secrezione di *transforming growth factor-β* da parte dei macrofagi e la proliferazione dei fibroblasti a conferma del loro ruolo nello sviluppo della fibrosi miocardica.

Recenti studi condotti con tomografia ad emissione di positroni, scintigrafia miocardica ed ecocardiografia transesofagea hanno dimostrato che il flusso coronarico a riposo dei pazienti ipertesi può essere normale o ridotto, mentre la riserva coronarica, dopo somministrazione di dipiridamolo, è uniformemente ridotta: l'associazione di questo fenomeno con la massa ventricolare è controversa, mentre sono disponibili pochi dati sulla correlazione tra alterazioni strutturali e funzionali e presenza di disfunzione diastolica. Nei pazienti ipertesi è stata riportata una correlazione tra riduzione della riserva coronarica e prolungamento del tempo di rilasciamento isovolumetrico: una conferma di questa associazione sembrava venire dallo studio di soggetti ipertesi con ischemia miocardica, nei quali l'ischemia era significativamente associata alla presenza di disfunzione diastolica[61]; la prova che anche l'ischemia miocardica ha un ruolo causale nella riduzione della funzionalità diastolica è il fatto che, in soggetti ipertesi, si è osservata la presenza di disfunzione diastolica, anche in assenza di segni evidenti di lesione coronarica alla coronarografia.

Il flusso coronarico avviene prevalentemente durante la diastole, quindi è lecito pensare che le alterazioni delle proprietà diastoliche osservate negli ipertesi possano avere un ruolo nella riduzione del flusso di riserva coronarica osservata in tali soggetti; d'altro canto l'ischemia miocardica può provocare delle alterazioni della funzione diastolica prima ancora della comparsa delle alterazioni della cinesi segmentaria o delle modificazioni elettrocardiografiche del tratto ST. In quest'ottica è stato recentemente condotto uno studio su pazienti ipertesi, che ha dimostrato l'esistenza di una reciproca relazione tra proprietà diastoliche del ventricolo sinistro e flusso di riserva coronarica: nei soggetti ipertesi, l'alterazione del flusso di riserva coronarica può essere considerata potenzialmente responsabile dello sviluppo di scompenso diastolico, in assenza di stenosi delle coronarie, mentre, per contro, le alterazioni diastoliche devono essere tenute in considerazione come possibili responsabili della riduzione della riserva coronarica[62].

Sul piano morfologico, la progressione della cardiopatia ipertensiva verso lo scompenso cardiaco include, dunque, una serie di modificazioni della geometria ventricolare, quali rimodellamento concentrico e ipertrofia, il cui ruolo prognostico è stato già ampiamente riconosciuto[10]. Tali variazioni morfologiche si accom-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

pagnano ad alterazioni più o meno gravi delle proprietà diastoliche del ventricolo sinistro: anche la presenza di disfunzione diastolica rappresenta un fattore prognostico negativo in pazienti affetti da ipertensione arteriosa. Studi clinici condotti da Schillaci et al.[32] dimostrano come pazienti ipertesi con grado di disfunzione diastolica lieve presentino una prognosi peggiore rispetto a pazienti senza tale compromissione, anche dopo correzione per età e frequenza cardiaca.

Lo Strong Heart Study[63], in cui sono stati osservati 3008 soggetti, con un follow-up di 3 anni, ha dimostrato che il pattern di alterato rilasciamento era associato ad una mortalità raddoppiata, mentre un pattern di flusso pseudonormalizzato e quello restrittivo si associavano ad un aumento di 3 volte di mortalità per cause cardiache, indipendentemente da fattori confondenti tra cui l'ipertrofia ventricolare: questi risultati sono concordi con il riscontro dello studio Framingham, in cui il rischio di fibrillazione atriale appariva associato all'aumento sia della velocità A, sia del rapporto E/A[33].

Dal punto di vista clinico, si passa da una fase completamente asintomatica, ad una progressione graduale verso sintomatologia tipica dello scompenso cardiaco: ridotta tolleranza allo sforzo, dispnea, congestione venosa, fino all'edema polmonare. Parallelamente a quanto avviene sul piano ultrastrutturale, la progressione verso lo scompenso cardiaco può seguire due strade diverse: da un lato, la dilatazione del ventricolo, come avviene dopo l'infarto miocardico, può condurre ad un'alterazione della funzione sistolica, mentre dall'altro, il rimodellamento o l'ipertrofia concentrica inducono alterazioni funzionali diastoliche[64].

Diabete

L'incidenza e la prevalenza di diabete mellito nella popolazione occidentale rappresentano un fenomeno in continuo aumento: la prevalenza mondiale di diabete nel 2000 era intorno al 2.8% della popolazione e si stima che nel 2030 possa arrivare al 4.4%[65].

La stretta associazione esistente tra diabete mellito e malattia cardiovascolare, intesa sia come cardiopatia ischemica sia come scompenso cardiaco, delimita un'area di particolare interesse nella valutazione della funzione diastolica ventricolare sinistra.

Già in passato era stato dimostrato che soggetti diabetici normotesi, in assenza di coronaropatia e segni clinici di scompenso cardiaco, presentavano un aumento della pressione telediastolica ventricolare, con una frazione di eiezione conservata[66]. Queste alterazioni sono soprattutto a carico della funzione longitudinale miocardica, con un aumento compensatorio della funzione radiale, suggerendo quindi un'origine subendocardica della cardiopatia, con un possibile meccanismo eziopatogenetico di tipo ischemico[67]. In sostanza, i pazienti diabetici hanno una più alta frequenza di disfunzione diastolica anche in assenza di patologie associate[68]: nello Strong Heart Study[69] i soggetti affetti da diabete mellito mostravano modificazioni della funzione sistolica e un alterato pattern di rilasciamento ventricolare all'ecocardiografia Doppler, indipendentemente dall'età, dalla pressione arteriosa, dalla funzione sistolica e dalla massa ventricolare[70]. Si potrebbe supporre che esista una vera e propria "cardiomiopatia diabetica", il cui segno precoce sarebbe costituito da un'alterazione della funzione diastolica, in assenza di cardiopatia ischemica, ipertensiva o valvolare[71], la cui patogenesi è ancora poco conosciuta e controversa, ma che sarebbe correlata alle alterazioni metaboliche caratteristiche della malattia[72].

Sono state fatte diverse ipotesi per spiegare il coinvolgimento cardiaco in corso di diabete mellito: microangiopatia, effetto diretto delle alterazioni metaboliche, prima tra tutte l'iperglicemia sulle fibre miocardiche[73] e alterazioni della matrice extracellulare causata dalla glicosilazione dei suoi componenti[74]. Studi condotti su soggetti normotesi affetti da diabete, in assenza di patologie cardiache, hanno messo in evidenza come la presenza di disfunzione diastolica sia più frequente nei soggetti diabetici rispetto ai controlli normotesi[75] e studi più recenti sulla stessa tipologia di pazienti hanno confermato questo dato, dimostrando inoltre un numero significativo di soggetti con disfunzione diastolica già di grado moderato[76].

Uno studio su pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1, condotto alcuni anni fa, aveva dimostrato l'insorgenza di disfunzione diastolica già a 8 anni dalla diagnosi, mentre le alterazioni della funzione sistolica erano più tardive, rendendosi evidenti dopo 18 anni[35]. Anche nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 è stato osservato come la disfunzione diastolica sia già presente in uno stadio precoce della malattia, ma non tutti gli studi sono risultati concordi suggerendo, quindi, che la microangiopatia diabetica non sia l'unico meccanismo responsabile[77]: Braga et al.[34], infatti, hanno studiato la funzione diastolica in pazienti normotesi diabetici tipo 2 e non hanno riscontrato un'associazione significativa tra la disfunzione diastolica e la presenza di microangiopatia, identificata tramite la presenza di microalbuminuria. Riscontri istologici in pazienti con diabete mellito tipo 2 hanno messo in evidenza, oltre alla nota microangiopatia intramiocardica, anche ipertrofia dei miociti, fibrosi perivascolare, un'aumentata quantità di depositi di collagene nella matrice, trigliceridi intracellulari e lipidi di membrana: sembrerebbe plausibile, dunque che il meccanismo di danno sia correlato alla glicosilazione non enzimatica delle proteine e allo stress ossidativo[78] che sono caratteristici del diabete mellito. A supporto di questa tesi, un recente studio ha valutato la relazione tra marker di stress ossidativo da una parte e funzione sistolica e diastolica dall'altro, mettendo a confronto un gruppo di pazienti affetti da diabete mellito tipo 2 con un gruppo di controllo di soggetti sani, omogeneo al primo per età e sesso. I soggetti diabetici avevano valori di velocità sistolica e di riem-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

pimento diastolico precoce significativamente ridotti rispetto al gruppo di controllo e che correlavano con i livelli di glutatione perossidasi, dimostrando quindi l'ipotizzata relazione tra danno cardiaco e aumento dello stress ossidativo[79].

Interessante è la relazione tra disfunzione diastolica e controllo glicemico, tuttora oggetto di dibattito: studi su animali dimostrano che alterazioni della contrazione e del rilasciamento del miocardio sono reversibili dopo un'adeguata terapia insulinica[80]: l'entità di tale regressione è risultata associata alla dose di insulina[81]. Gli studi clinici condotti per analizzare il rapporto esistente tra controllo glicemico e funzione diastolica sono invece contrastanti e tuttora non conclusivi. Lo studio più ampio sinora condotto, lo Strong Heart Study[69], dimostrerebbe, infatti, che i livelli di emoglobina glicosilata sono associati al grado di disfunzione diastolica ventricolare sinistra. In effetti tali conclusioni confermerebbero i dati preliminari emersi in precedenza che suggerivano una relazione tra grado di disfunzione diastolica e controllo metabolico[82].

A fronte di queste evidenze, studi clinici più piccoli sollevano alcuni dubbi sulla reale possibilità di reversione del danno ventricolare indotto dal diabete mellito. Gough et al.[83] hanno studiato la funzione diastolica di 20 soggetti normotesi con recente diagnosi di diabete mellito tipo 2 e osservando come essi avessero valori del rapporto E/A transmitralico ridotti rispetto ai soggetti sani di controllo, ma immodificato a 3 e 6 mesi, nonostante la riduzione dei valori di emoglobina glicosilata.

La complessità dei meccanismi fisiopatologici che conducono allo sviluppo di modificazioni della funzione diastolica in corso di diabete mellito, dunque, necessita ancora di ulteriori studi che ne chiariscano l'origine e indichino il possibile risvolto terapeutico.

Cardiopatia ischemica

L'ischemia miocardica, sia acuta, sia cronica, può indurre la comparsa di alterazioni della funzione diastolica: mentre nella cardiopatia ischemica cronica si assiste alla presenza di un pattern di alterato rilasciamento ventricolare (I grado), dovuto a modificazioni del sequestro di calcio intracellulare e al rimodellamento cardiaco successivi all'ischemia, nel caso delle sindromi coronariche, l'aumento delle pressioni di riempimento rende ragione del riscontro di gradi più avanzati di disfunzione diastolica[84].

La mortalità per infarto miocardico acuto rimane alta, nonostante i continui progressi terapeutici ed è, quindi, di fondamentale importanza identificare i soggetti a rischio più elevato, per instaurare un trattamento adeguato a migliorarne la prognosi. Gli indici di disfunzione diastolica si sono dimostrati in grado di predire morbilità e mortalità nei pazienti con pregresso infarto miocardico acuto[38]: in particolare, la presenza di un pattern restrittivo si è rivelata associata a prognosi peggiore[85], anche nei pazienti sottoposti ad angioplastica primaria[38]. Sono stati condotti numerosi studi, nel tentativo di correlare l'estensione dell'area ventricolare infartuata con i diversi pattern di rilasciamento ventricolare: Pilips et al.[86] avevano già dimostrato come i pazienti con aree miocardiche necrotiche di dimensioni maggiori esibissero un pattern restrittivo ad 1 settimana dall'evento ischemico e come tale pattern fosse meno pronunciato dopo 6 settimane, probabilmente a causa del processo di rimodellamento ventricolare postinfartuale. Più recentemente è stato dimostrato che la valutazione Doppler del riempimento ventricolare fornisce informazioni prognostiche superiori rispetto alle alterazioni della funzione sistolica, soprattutto nel sottogruppo di pazienti con funzione sistolica ancora normale, ma pattern diastolico pseudonormalizzato[37]. Il valore prognostico delle alterazioni diastoliche è supportato dai risultati di uno studio su pazienti sopravvissuti a infarto miocardico acuto, sottoposti a valutazione ecocardiografica a 24 h, 1, 3 e 12 mesi dall'evento e da cui è emerso come l'outcome fosse migliore non solo nel gruppo di pazienti con pattern di riempimento ventricolare normale in tutti gli esami, ma anche in quelli con pattern diastolico in miglioramento nel primo mese dall'infarto; probabilmente tali soggetti, rispetto a quelli con funzione diastolica già compromessa, avevano aree di miocardio necrotiche meno estese, come confermato da una migliore ripresa della cinesi regionale segmentaria e globale durante il follow-up[87].

Il volume atriale sinistro è stato riconosciuto come marker di disfunzione diastolica: l'atrio sinistro è direttamente esposto alle pressioni ventricolari attraverso la valvola mitrale, di conseguenza, la pressione al suo interno e le sue dimensioni sono determinate in gran parte dagli stessi fattori che influenzano il riempimento ventricolare; riflettendo la gravità e la durata della disfunzione diastolica, ne costituiscono, però, un indicatore più stabile perché indipendente dalle variazioni acute del precarico, al contrario dei flussi rilevati al Doppler transmitralico. Traendo spunto da queste osservazioni, è stato ipotizzato che la misura del volume atriale potesse predire la prognosi, a lungo termine, nei pazienti con infarto miocardico: la valutazione, a pochi giorni dall'infarto miocardico, del volume atriale e degli indici Doppler di funzione diastolica, ha dimostrato che il volume atriale medio, indicizzato per la superficie corporea, superava di due deviazioni standard il valore medio della popolazione normale; il volume atriale ha mantenuto la sua validità prognostica, anche dopo la correzione dei risultati per le altre variabili classiche di valutazione della funzione sistolica e diastolica[88]. Ciò potrebbe essere spiegato dal fatto che spesso il pattern pseudonormalizzato viene più facilmente identificato con l'ausilio della misurazione del volume atriale, rispetto ai soli indici Doppler standard[89]. Se numerosi sono gli studi su pazienti con infarto miocardico acuto e sulla prognosi a breve termine, pochi sono quelli condotti su pazienti af-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

fetti da cardiopatia ischemica cronica: Sabharwal et al.[90] hanno recentemente riscontrato, in un gruppo di 109 pazienti con pregresso infarto miocardico acuto o patologia coronarica aterosclerotica e sintomi da scompenso cardiaco, come il volume atriale abbia un valore prognostico indipendente. È stato ipotizzato che la correlazione tra dimensioni atriali e sopravvivenza dipenda dal fatto che l'innalzamento della pressione nell'atrio provoca un aumento della tensione e dello stress sulle pareti del miocardio atriale, stimolando la secrezione dei peptidi natriuretici cardiaci, peraltro strettamente correlati alla sopravvivenza postinfarto[91].

Cardiomiopatia ipertrofica

La cardiomiopatia ipertrofica è un disordine ereditario, autosomico dominante, con un decorso che può variare da lunghi periodi di stabilità clinica, a sintomi progressivi di scompenso cardiaco e che comprende la possibilità di morte improvvisa[92]. Dal punto di vista strutturale, essa è caratterizzata da fibrosi interstiziale e microangiopatia, con conseguente ipertrofia asimmetrica del ventricolo sinistro, che presenta normale funzione sistolica, ma alterata funzione diastolica. Più di 100 mutazioni in 10 geni, tutti codificanti per proteine del sarcomero, sono state identificate come possibili responsabili di questa patologia: è probabile che le proteine modificate vengano incorporate nel sarcomero e alterino la contrattilità del miocardio, causando un'ipertrofia compensatoria, dovuta a rilascio di fattori ad azione locale, responsabile dell'aspetto anatomico tipico del ventricolo sinistro. La fibrosi interstiziale è un elemento determinante per lo sviluppo della disfunzione diastolica in questi soggetti: recentemente, è stato dimostrato che il *turnover* del collagene, valutato tramite i livelli sierici di metaboliti del collagene, è più attivo nei soggetti affetti rispetto ai soggetti normali e che i soggetti con cardiomiopatia ipertrofica hanno un accumulo di collagene di tipo I[93]. In ragione di questi presupposti fisiopatologici, la ricerca della disfunzione diastolica, presente nell'80% dei soggetti affetti, assume un'importanza prognostica estremamente rilevante, anche se non sempre si è riscontrata una corrispondenza tra sintomi, tolleranza all'esercizio fisico e severità dell'ipertrofia[94]. Una ridotta tolleranza all'esercizio fisico è un reperto comune nei pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica: è stato dimostrato che ciò è dovuto all'incapacità di mantenere durante lo sforzo, un'adeguata gittata cardiaca, a causa della riduzione della compliance del miocardio fibrotico, con conseguente compromissione del riempimento diastolico[95]. Sul piano terapeutico, è fondamentale distinguere, dal punto di vista ecocardiografico, una vera e propria cardiomiopatia ipertrofica da un'ipertrofia ventricolare sinistra, soprattutto quando questa sia un adattamento della geometria ventricolare all'esercizio fisico, come avviene negli atleti. Un recente studio, avvalendosi della metodica Doppler tissutale, ha dimostrato come sia possibile discriminare tra ipertrofia ventricolare "fisiologica" e patologica, proprio in base all'alterazione della compliance ventricolare ridotta in caso di patologia; non sono risultati efficaci, a questo scopo, i parametri di funzione sistolica[40].

Alcuni studi, inoltre, indicherebbero un ruolo del Doppler tissutale nell'identificazione precoce di soggetti, con familiarità positiva per cardiomiopatia ipertrofica, da sottoporre precocemente a screening genetico e ad eventuale intervento terapeutico profilattico: segni di aumento delle pressioni di riempimento e velocità al Doppler tissutale significativamente ridotte, in assenza di ipertrofia ventricolare ecograficamente evidente, sarebbero maggiormente a rischio di essere portatori delle mutazioni causa di malattia[39]. Tale osservazione è coerente con il riscontro istologico di disorganizzazione dell'architettura miocardica anche nei soggetti affetti da cardiomiopatia ipertrofica con pareti di spessore ancora normale o solo lievemente aumentato[96] e con il riscontro di un'alterazione dei parametri rilevati al Doppler tissutale non solo a carico della parete ipertrofica, ma anche delle altre regioni di normale spessore[97].

Ad ulteriore conferma dell'importanza della valutazione diastolica in questi pazienti, vi è il riscontro che il rapporto E/E_m risultava correlare con la classe funzionale NYHA[98]. Questo stesso parametro si è rivelato in grado di predire, in bambini affetti da cardiomiopatia ipertrofica, quali fossero più a rischio di eventi avversi, quali morte improvvisa, arresto cardiaco, tachicardia ventricolare o altri sintomi cardiaci significativi[99].

Pericardite

La pericardite è un'infiammazione del pericardio che può essere dovuta a diverse cause, infettive e non, quali neoplasie, malattie del collagene, traumi, ischemia miocardica e uremia. Nella maggior parte dei casi la sintomatologia è costituita da dolore retrosternale, variabile con gli atti respiratori, ma in alcuni casi, il decorso può essere del tutto asintomatico. Si tratta, dunque, di una diagnosi clinica che deve necessariamente essere supportata da un'indagine ecocardiografica: lo studio della funzione diastolica nelle malattie del pericardio ricopre, infatti, un ruolo essenzialmente diagnostico: pur non essendo un rilievo specifico di pericardite, essa può essere di ausilio nella diagnosi differenziale.

Esempio emblematico è quello della pericardite costrittiva, infiammazione che evolve con ispessimento, fibrosi e, spesso, calcificazioni del pericardio che, alterandone la distensibilità, causano sintomi da aumento della pressione venosa, analogamente a quanto avviene in altre patologie, soprattutto infiltrativi, che riducono primitivamente la distensibilità del muscolo cardiaco. Dal punto di vista diagnostico la grande importanza della valutazione ecocardiografica della funzione diastolica è dovuta al fatto che la ridotta distensibilità del peri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

cardio si ripercuote sul miocardio sottostante, riducendone le capacità di rilasciamento, ma questa condizione è passibile di eventuale correzione chirurgica, a differenza delle patologie infiltrative che mima dal punto di vista clinico. Il flusso transmitralico mostra delle alterazioni caratteristiche: l'incremento dell'oscillazione fisiologica dell'onda E del flusso transmitralico durante il ciclo respiratorio è stato proposto come l'equivalente Doppler del polso paradosso; inoltre le variazioni del flusso transmitralico con gli atti respiratori sono essenziali per distinguere tra un quadro di pericardite restrittiva e una cardiomiopatia restrittiva: nella prima, infatti, durante l'espirazione, aumentano la velocità sia dell'onda E, sia dell'onda A, mentre questo non si osserva nei soggetti sani, né in quelli con quadri restrittivi; nella pericardite restrittiva inoltre, nonostante l'onda E aumenti in misura maggiore rispetto all'onda A, non ci sono cambiamenti significativi del rapporto E/A[100].

È stato dimostrato che anche il profilo ottenuto a livello dall'anulus mitralico con il Doppler tissutale, non influenzato dal precarico, permette di discriminare tra patologie infiltrative, come l'amiloidosi cardiaca e la pericardite costrittiva. Uno studio recente ha messo in evidenza come sia la velocità di picco sistolico, sia l'onda E_m laterale siano significamene ridotte nell'amiloidosi cardiaca rispetto ai valori osservati nelle pericarditi costrittive[101]. Tale dato è stato confermato confrontando pazienti con pericardite costrittiva, amiloidosi cardiaca e cardiomiopatia restrittiva primitiva: nel primo gruppo sono stati rilevati valori dell'onda E_m significativamente più elevati rispetto agli altri due. Il risultato interessante emerso da questo studio è che non è stata osservata una sovrapposizione dei valori dell'onda E_m tra il gruppo con pericardite e quello con amiloidosi: sembrerebbe dunque che questo parametro ecocardiografico possa essere utilizzato, individuando un opportuno *cut-off* per distinguere tra le due patologie in una quota selezionata di pazienti[41], in accordo con il presupposto fisiopatologico per cui, essendo espressione della capacità di rilasciamento del miocardio, risulta ridotta nelle patologie miocardiche intrinseche.

Malattie sistemiche e funzione diastolica

Il cuore risulta interessato da un gran numero di malattie sistemiche, pur non essendone l'organo bersaglio principale: ciò rende indispensabile, nei pazienti affetti, la valutazione della funzionalità cardiaca, sia sistolica, sia diastolica.

Il coinvolgimento cardiaco è uno dei punti più importanti nella gestione dei pazienti affetti da malattie autoimmuni, frequentemente associate ad un danno cardiaco, sotto forma di pericardite, miocardite, alterazioni dei tessuti di conduzione e degli apparati valvolari e, soprattutto, ad un'elevata incidenza di coronaropatia, in una fascia di età inferiore a quanto osservato nella popolazione generale[42]. Diversi tipi di anticorpi possono mediare il danno cardiaco, sia direttamente, sia scatenando reazioni che a loro volta conducono al danneggiamento del tessuto; tra essi ricordiamo gli anticorpi antifosfolipidi, anti-cellule endoteliali, anti-Ro-SSA. Nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi, il danno è in parte dovuto alla formazione di immunocomplesi responsabili delle vegetazioni sterili valvolari e in parte all'amplificazione dell'aterosclerosi da parte degli autoanticorpi con conseguente trombosi coronarica: è stato dimostrato che la sindrome da anticorpi antifosfolipidi è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo e la progressione di aterosclerosi[102].

Nei pazienti affetti da disordini autoimmuni accanto alle suddette manifestazioni, si assiste allo sviluppo di ipertrofia ventricolare e disfunzione diastolica, anche indipendentemente dalle modificazioni della funzione sistolica: nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi è stata dimostrata una significativa correlazione tra alterazioni dei parametri diastolici ed alti titoli anticorpali[103]; altri studi hanno evidenziato la presenza di un'isolata disfunzione diastolica in soggetti affetti da lupus eritematoso sistemico[104]. Un meccanismo patogenetico ipotizzato è l'alterata compliance vasale dovuta ai fenomeni aterosclerotici e allo stato pro-trombotico che, causando un'elevazione dei valori pressori, portano allo sviluppo di ipertrofia ventricolare e, conseguentemente, di disfunzione diastolica[105].

Anche nella sindrome di Behcet, caratterizzata dall'insorgenza di ulcere della mucosa orale e genitale, si può osservare, seppure raramente, un coinvolgimento cardiaco. È stata documentata, infatti, una più alta frequenza di anomalie diastoliche nei pazienti affetti, rispetto ai soggetti sani: tale reperto sarebbe dovuto all'infiammazione microvascolare, con deposizione di fibrina e proliferazione di fibroblasti a livello delle piccole arterie e delle arteriole[106].

Il danno cardiaco è una delle più frequenti complicanze della sclerodermia, malattia caratterizzata dal coinvolgimento cutaneo e viscerale di entità variabile. Secondo alcuni autori le alterazioni diastoliche si osservano solo nei pazienti con affezioni concomitanti che possono esserne la causa[107], mentre altri studi sostengono che il coinvolgimento cardiaco sia dovuto ad un interessamento primario del miocardio da parte della malattia. Il meccanismo patogenetico sarebbe l'iperproduzione di collagene da parte di fibroblasti alterati, propria della malattia e la disregolazione del sistema immunitario[108]. La conseguenza della fibrosi così determinatasi a livello miocardico è un'alterazione della funzione diastolica ventricolare, accanto ad un danno diffuso che coinvolge anche il circolo coronarico, con conseguente ischemia e possibile sviluppo di disfunzione sistolica.

Di particolare importanza, per la relativamente alta prevalenza della malattia è l'individuazione precoce delle anomalie diastoliche nei soggetti affetti da artrite reumatoide, per ridurre l'elevata incidenza di complicanze cardiovascolari in corso di malattia[109].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

È noto che molti ormoni esplicano i loro effetti sul sistema cardiovascolare, ed è dunque meritevole di attenzione il loro eventuale ruolo nelle alterazioni morfologiche e funzionali cardiache. L'ormone della crescita e il fattore di crescita simil-insulinico-1 regolano non solo la crescita a livello somatico, ma anche svariati altri processi e, in particolare, lo sviluppo e il mantenimento della struttura e della funzione miocardica, come dimostrato dalle alterazioni cardiache che si riscontrano in caso di deficit o di aumentata produzione di tale ormone.

Nei pazienti affetti da ipopituitarismo si assiste soprattutto ad un assottigliamento delle pareti miocardiche, con conseguente riduzione della massa ventricolare[110] e dunque ad una riduzione progressiva della funzione sistolica, che configura, insieme alla bassa frequenza cardiaca, il caratteristico quadro di sindrome ipocinetica[111]. Tali osservazioni sono supportate dai risultati di studi condotti su soggetti trattati con terapia sostitutiva: la somministrazione di ormone della crescita induce aumento della massa cardiaca[112] e un miglioramento della funzionalità sistolica[113]. Al contrario, il prolungato eccesso di produzione di ormone della crescita causa una specifica miocardiopatia, con alterazioni funzionali e morfologiche più complesse. Nelle prime fasi le manifestazioni evidenti sono limitate ad un iperdinamismo ventricolare con aumento della portata cardiaca[114] mentre, nella fase tardiva, dopo lunga durata della malattia, si arriva alla comparsa di valvulopatie e alla scompenso sisto-diastolico sinistro, con riduzione della portata cardiaca anche a riposo. In corso di acromegalia, le anomalie più rilevanti all'esame istologico cardiaco, frutto probabilmente dell'aumento dell'apoptosi dei miocardiociti indotta dall'eccesso cronico di ormone della crescita[115], consistono in aumento della deposizione di collagene con importante fibrosi interstiziale e nella presenza di aree di necrosi e infiltrazione linfomonocitaria. Si determina, di conseguenza, un graduale sovvertimento dell'architettura miocardica[116], causa, già nella fase subclinica della malattia, dell'alterazione delle proprietà diastoliche, responsabile, a sua volta, della ridotta tolleranza allo sforzo riscontrabile in pazienti ancora asintomatici a riposo[117]. A differenza, però, di quanto avviene in altre alterazioni endocrine, sembra che lo stretto controllo dei livelli ormonali con la terapia farmacologica non induca la regressione delle alterazioni ormai instauratesi a livello cardiaco: la somministrazione di octerotide si è dimostrata in grado di migliorare parzialmente la frazione di eiezione dopo 1 anno di trattamento, senza mai ottenerne la completa normalizzazione[118]. Anche la funzione diastolica, seppure in misura minore nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico, risulta persistentemente alterata anche in presenza di valori di ormone della crescita ben controllati[119].

Anche nella sindrome di Cushing va posta l'attenzione agli effetti cardiaci della sovrapproduzione ormonale. L'eccessiva secrezione di cortisolo infatti, causa ipertensione, obesità centrale, dislipidemia e alterazione del metabolismo glucidico, con aumento del rischio cardiovascolare: le complicanze a carico di tale sistema, infatti sono responsabili del tasso di mortalità pari a 4 volte quello della popolazione sana, riscontrato nei pazienti affetti[120]. È noto da tempo che il cortisolo di per sé ha un effetto favorente lo sviluppo di rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro[121] e che l'aumento dell'indice di rimodellamento elevato osservato nei pazienti affetti è indipendente dalla pressione arteriosa[122]. Recentemente è stato studiato anche il ruolo della funzione diastolica, per una più accurata definizione prognostica dello stato cardiovascolare di questi pazienti. Oltre a confermare i dati precedenti, i risultati hanno mostrato un'alterazione non solo della funzione sistolica, valutata con l'accorciamento frazionale medioparietale, ma anche una riduzione della compliance ventricolare evidente al flusso transmitralico, entrambe correlati alle modificazioni anatomiche indotte dall'eccessiva stimolazione ormonale e pesantemente coinvolte nell'aumentata mortalità cardiovascolare caratteristica della sindrome di Cushing[123].

L'ormone tiroideo ha una dimostrata azione specifica a livello cardiaco, dove interagisce con recettori nucleari nei miociti, anche se sono stati studiati effetti sul trasporto ionico indipendenti dalla sintesi proteica e, quindi, risultato di un'interazione molecolare diversa, non ancora chiarita[124]. Nell'ipersecrezione, le manifestazioni cardiache sono più frequentemente da correlare all'elevata frequenza cardiaca che, data la riduzione del tempo diastolico di perfusione coronarica, contribuisce all'incapacità del miocardio di far fronte all'aumentata richiesta metabolica[125]. L'ipotiroidismo è associato invece ad una riduzione della contrattilità miocardica e ad un prolungamento del tempo di rilasciamento confermati in numerosi studi[126], con un ripristino della funzionalità dopo terapia sostitutiva ormonale[127]. Particolare attenzione meritano gli effetti cardiaci di un ipotiroidismo subclinico, problema riscontrabile in una percentuale variabile della popolazione, tra l'1.3% e il 17.5% a seconda della fascia di età e dell'introito iodico[128]. Si tratta soprattutto di soggetti di sesso femminile, asintomatici, che all'indagine condotta con Doppler tissutale presentano già segni di alterazione della funzione diastolica e un'iniziale compromissione della funzione contrattile, entrambe reversibili e, soprattutto, prevenibili, con il ripristino dell'eutiroidismo[129]. Un recente studio italiano ha sottolineato l'importanza dei tempi di rilasciamento miocardico misurati con Doppler tissutale in soggetti affetti da ipotiroidismo subclinico, che oltre ad un'alterazione del rapporto E_m/A_m, presentavano una maggiore durata del tempo di rilasciamento e di contrazione isovolumetrici. Tale riscontro troverebbe il suo presupposto fisiopatologico nel fatto che entrambi questi processi dipendono dalla concentrazione citosolica di calcio, modulata dal trasporto ionico ATP-dipendente, attraverso il reticolo sarcoplasmatico, a sua volta sotto il controllo de-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

gli ormoni tiroidei; ad ulteriore conferma di ciò, entrambi i parametri sono risultati associati ai valori circolanti di tiroxina[130].

La presenza di disfunzione diastolica è stata oggetto di studio anche in alcuni disordini metabolici, più rari, quali la malattia di Fabry, dovuta ad un deficit dell'enzima lisosomiale α-galattosidasi, con accumulo di glicosfingolipidi in diversi organi, compreso il cuore. Studi microscopici hanno dimostrato un accumulo di vacuoli PAS-positivi di glicosfingolipidi all'interno dei miociti, della fibre di conduzione e nei vasi intramiocardici[131].

Scompenso cardiaco

Nella definizione data dalle linee guida 2005 dall'American College of Cardiology/American Heart Association[132] lo scompenso cardiaco viene definito come "una sindrome complessa che può essere causata da qualsiasi disordine funzionale o strutturale che riduca la capacità del ventricolo sinistro di essere riempito o di eiettare sangue". Nei pazienti con insufficienza cardiaca l'origine di tale sindrome può essere dunque riferita ad un'alterazione isolata delle proprietà diastoliche.

Le alterazioni della funzione diastolica hanno, quindi, un ruolo patogenetico di primaria importanza. La prevalenza di scompenso cardiaco diastolico è riportata tra il 13% e il 74%, a seconda delle casistiche esaminate; probabilmente tale variabilità è dovuta soprattutto alla differenza tra le popolazioni studiate, in termini non solo di età, ma anche di sesso e patologie concomitanti: lo scompenso diastolico ha un'incidenza maggiore nelle donne[36] e la prevalenza cresce al di sopra dei 75 anni[133]. Nei soggetti anziani, infatti, aumenta, anche in assenza di patologie cardiache concomitanti, la rigidità ventricolare, a causa del fisiologico aumento dei *crosslink* del collagene a livello miocardico[29]; a ciò si aggiunge la maggiore incidenza, in questa fascia di età, di ipertensione arteriosa, degenerazione fibrocalcifica dell'aorta e cardiopatia ischemica, che contribuiscono ulteriormente al deterioramento della funzione diastolica[134]. In particolare, nei pazienti ipertesi o affetti da stenosi aortica, la compressione esterna sui capillari e sui piccoli vasi di resistenza da parte della conseguente ipertrofia ventricolare altera significativamente la capacità di vasodilatazione e di autoregolazione del circolo coronarico, riducendone il flusso di riserva coronarica. L'ischemia miocardica conseguente alimenta dunque un circolo vizioso, che peggiora la funzionalità diastolica e favorisce la progressione verso lo scompenso cardiaco anche in pazienti con coronarie indenni[135].

Un recente studio ha dimostrato che la prevalenza di scompenso diastolico è aumentata notevolmente negli ultimi 20 anni, di pari passo con l'aumento della prevalenza di patologie quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e fibrillazione atriale, nonostante la prevalenza di cardiopatia ischemica sia rimasta relativamente stabile[136]. L'aumento della prevalenza non riflette un aumento della sopravvivenza, al contrario di quanto avviene invece per lo scompenso cardiaco dovuto a deficit di funzione sistolica[137].

Caratteristica del decorso clinico dello scompenso cardiaco, sia sistolico sia diastolico, è l'alternarsi di remissioni ed esacerbazioni della sintomatologia, in seguito ai medesimi fattori precipitanti, quali sovraccarico di volume (ritenzione idrica), aumento del postcarico (vasocostrizione periferica) o aritmie. In ragione delle analogie cliniche, è stata per lungo tempo messa in dubbio l'esistenza effettiva di due fenotipi distinti di scompenso cardiaco[138]. Varie evidenze, però, hanno definitivamente dimostrato che le alterazioni morfologiche e strutturali sottostanti la sintomatologia sono diverse: nello scompenso diastolico i reperti più frequenti sono i pattern concentrici ventricolari (ipertrofia e rimodellamento), con un volume della camera normale o addirittura ridotto[139], mentre nello scompenso sistolico prevale il reperto di ipertrofia eccentrica e progressiva dilatazione del ventricolo sinistro[140]. Inoltre i singoli cardiomiociti sono diversi per forma, dimensioni e composizione molecolare: non solo le proteine extracellulari sono state oggetto di studio, prima tra tutte il collagene, ma l'attenzione è stata rivolta anche agli elementi costitutivi del sarcomero. Un recente lavoro ha dimostrato che nei due tipi di scompenso cardiaco i miociti esprimono geni diversi; in particolare è stata studiata la titina, una proteina del citoscheletro che si estende dalla linea Z fino al centro dei filamenti spessi del sarcomero[141]. In condizioni normali la fosforilazione della titina da parte della proteinchinasi A riduce la rigidità nella cellula muscolare, aumentando di conseguenza la compliance diastolica[142]; esistono due isoforme della proteina, chiamate N2BA e N2B, che conferiscono maggiore rigidità alla cellula: era già stato dimostrato nel modello sperimentale animale, come il rapporto tra le due isoforme cambiasse in risposta all'induzione di un cronico sovraccarico di volume e, nell'uomo, la forma N2B è stata riscontrata in quantità maggiore nella cardiomiopatia dilatativa[143]. Van Heerebeek et al.[141] hanno messo in evidenza come nel cuore di pazienti con scompenso cardiaco diastolico vi sia una predominanza dell'isoforma N2B, suggerendo un meccanismo molecolare che contribuisce alle differenze strutturali sottostanti i due diversi fenotipi di scompenso cardiaco.

La discriminazione tra scompenso diastolico e sistolico ha un valore prognostico, oltre che fisiopatologico: mentre la morbilità è simile, la mortalità annua nei pazienti affetti da scompenso cardiaco di tipo diastolico è risultata compresa tra il 5% e l'8%, contro il 10-15% nei pazienti con scompenso sistolico[144]; in entrambi i casi la mortalità aumenta con l'età ed è influenzata dalla presenza o meno di coronaropatia[145]. Non ci sono molti dati sull'incidenza di scompenso cardiaco in pazienti con disfunzione diastolica ventricolare sinistra nota: già uno studio di qualche anno fa ave-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

va dimostrato che lo scompenso cardiaco si sviluppava dall'11% al 15% dei soggetti di età >65 anni che, pur in assenza di patologia cardiaca clinicamente evidente, risultavano avere un qualche grado di disfunzione diastolica all'ecocardiografia Doppler[146].

I soggetti con disfunzione diastolica isolata, in assenza di scompenso cardiaco, possono comunque accusare sintomi riferibili all'alterata funzione diastolica: nelle fasi più avanzate, l'effetto di una ridotta distensibilità del miocardio sposta la curva che rappresenta la relazione pressione-volume del ventricolo sinistro in alto e a sinistra (Figura 3)[147], compromettendo il mantenimento della portata cardiaca attraverso il meccanismo di Frank-Starling. Il tempo di riempimento delle camere si riduce, e la pressione di riempimento aumenta; in questa situazione un qualunque aumento del precarico o del tono venoso o delle resistenze periferiche può causare un aumento della pressione atriale e di quella venosa centrale, precipitando la situazione verso l'edema polmonare[133]. Alcuni studi hanno dimostrato che la ridotta tolleranza allo sforzo è da attribuire anche all'accresciuto lavoro respiratorio dovuto all'aumentata pressione venosa polmonare e alla conseguente riduzione della compliance polmonare; in secondo luogo, l'inadeguata portata cardiaca durante l'esercizio fisico conduce alla fatica muscolare, anche a carico della muscolatura respiratoria[148].

Terapia

La distinzione tra disfunzione sistolica e disfunzione diastolica isolata è importante, oltre che ai fini prognostici, come già discusso, anche per la ripercussione dal punto di vista terapeutico. L'obiettivo della terapia nei pazienti con disfunzione diastolica è il miglioramento delle condizioni emodinamiche che influenzano sia il precarico sia il postcarico.

In ragione dell'ormai riconosciuto ruolo preminente del sistema renina-angiotensina-aldosterone sul ri-

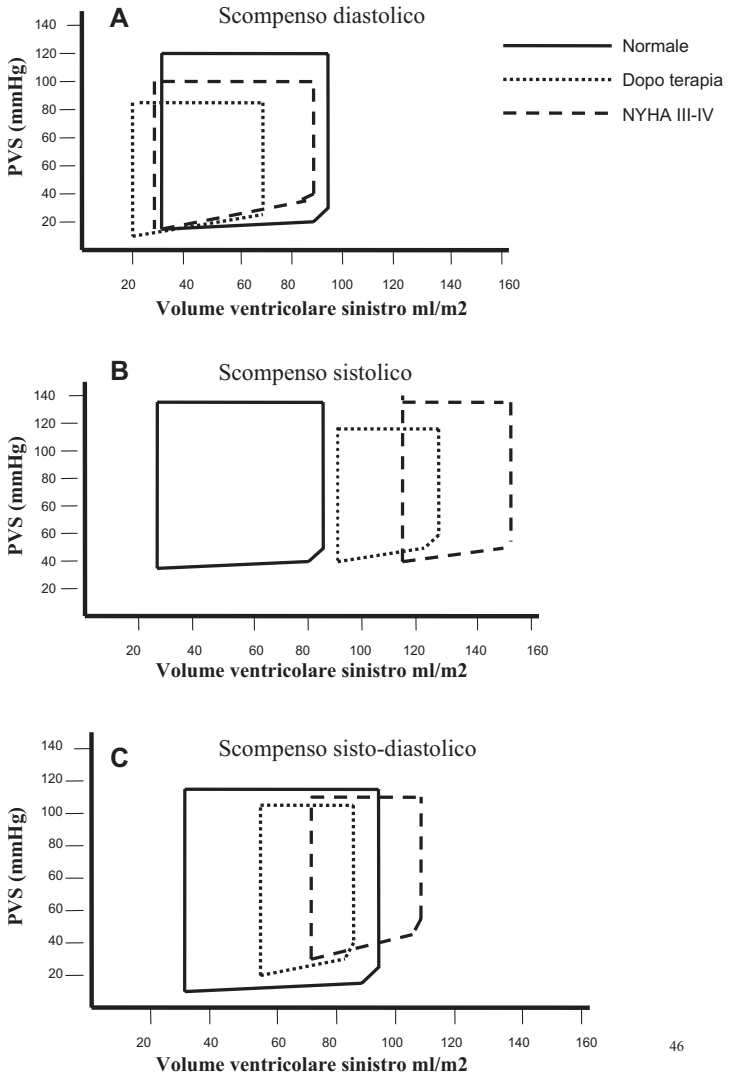


Figura 3. *Andamento della curva pressione-volume del ventricolo sinistro, in presenza e in assenza di terapia nel cuore affetto da scompenso diastolico* (A)*, sistolico* (B) *e sisto-diastolico* (C)*. PVS = pressione ventricolare sinistra. Da Zile e Brutsaert[147], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

modellamento cardiaco, i farmaci agenti su di esso, possono avere numerosi benefici: si tratta di sostanze in grado di ridurre sia il precarico, sia il postcarico: essi riducono le resistenze vascolari periferiche, le pressioni di riempimento ventricolari, il lavoro cardiaco e il consumo miocardico di ossigeno, e aumentano la portata cardiaca. La riduzione dei livelli circolanti di angiotensina II ottenuta con gli ACE-inibitori permette di inibire la ritenzione idrosalina mediata dall'aldosterone, anche se tale azione risulta limitata ai primi 6 mesi di terapia[149]. Sia gli ACE-inibitori, sia gli antagonisti del recettore AT_1 hanno dimostrato un effetto benefico nel trattamento dello scompenso cardiaco da ricondurre, almeno in parte dunque, alla prevenzione dell'azione pro-fibrotica dell'aldosterone a livello miocardico e all'induzione di regressione della fibrosi interstiziale miocardica e dell'ipertrofia ventricolare sinistra[150]. Quest'ultimo effetto può essere ottenuto anche con farmaci antagonisti dell'aldosterone, come lo spironolattone, il canrenoato e l'antagonista selettivo del recettore mineralcorticoide, eplerenone, ad ulteriore testimonianza del coinvolgimento del sistema renina-angiotensina-aldosterone[151]. Molti studi hanno dimostrato che gli ACE-inibitori migliorano i sintomi, la qualità di vita e la tolleranza allo sforzo nei pazienti con scompenso cardiaco[152]; tale risultato, alla luce dei meccanismi d'azione sopra discussi, è da mettere in parte in relazione con il miglioramento della funzione diastolica. In passato era già stata documentata la relazione tra la funzione diastolica ventricolare sinistra e lo stato della microcircolazione coronarica e l'effetto benefico degli ACE-inibitori indotto proprio dalla loro azione sulla riserva di flusso coronarico[61] ed era già stato messo in evidenza che gli ACE-inibitori sono in grado di ridurre la mortalità e la morbilità nei pazienti, ad alto rischio cardiovascolare, con funzione sistolica preservata e senza sintomi di scompenso cardiaco[153]. Diversi studi sugli antagonisti dei recettori AT_1, primo tra tutti il losartan, dimostrano che anche questa classe di farmaci è in grado di ridurre il tasso di mortalità e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in misura maggiore rispetto ad altri farmaci, quali ad esempio l'atenololo in pazienti affetti da ipertensione e con evidenza elettrocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra[154]. Lo studio LIFE ha dimostrato che cambiamenti nella geometria ventricolare sinistra nei soggetti con ipertrofia conducono a modificazioni anche della funzione diastolica[155]: già dopo 1 anno di trattamento, i risultati preliminari dimostravano che nei soggetti con riduzione della massa ventricolare sinistra si verificava una riduzione del tempo di rilasciamento isovolumetrico e un aumento del rapporto E/A, parametri che non si modificavano invece nei soggetti con massa ventricolare invariata[156]. Inoltre, il gruppo trattato con losartan ha dimostrato un tasso inferiore di nuovi casi di diabete mellito, il che ha fatto ipotizzare una sua azione di riduzione dell'insulino-resistenza: questo sarebbe uno dei meccanismi, insieme agli effetti sulla geometria cardiaca responsabili della superiorità del losartan nel ridurre gli eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla riduzione pressoria[157]. Particolare attenzione meritano i risultati del più recente studio CHARM-Preserved, condotto su pazienti con funzione sistolica normale, ma affetti da scompenso cardiaco: i soggetti sottoposti all'aggiunta di candesartan alla terapia in corso presentavano un'incidenza significativamente minore di ospedalizzazione per nuovi episodi di scompenso cardiaco, ma un *trend*, non significativo, di riduzione di eventi cardiovascolari non fatali rispetto al gruppo trattato con l'aggiunta di placebo. Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II dimostrerebbero quindi un ruolo nella prevenzione secondaria in pazienti affetti da disfunzione diastolica[158]; anche il valsartan, nello studio Val-HeFT, si è dimostrato in grado di ridurre la mortalità e la morbilità in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta[159]. Mentre molti sono i trial condotti su pazienti con disfunzione diastolica asintomatica, gli studi condotti sul trattamento farmacologico dei pazienti sintomatici sono ancora relativamente scarsi, nonostante lo scompenso cardiaco diastolico sia ormai riconosciuto da anni come entità patologica a sé.

Nei casi di scompenso cardiaco acuto, il sovraccarico di volume è efficacemente prevenuto e ridotto dalla restrizione idrosalina e dalla somministrazione di diuretici. Tali farmaci sono sempre stati la terapia di prima linea nel trattamento dello scompenso cardiaco, efficaci nel ridurre la pressione di riempimento ventricolare per riduzione del ritorno venoso e nella risoluzione dei sintomi di congestione polmonare e sistemica. Nei soggetti con scompenso cardiaco diastolico è stato dimostrato, però, che l'impiego di elevate dosi di diuretico, in presenza di una frazione di eiezione normale o solo minimamente ridotta, aumenta la mortalità[160].

Spesso, nella pratica clinica, lo scompenso cardiaco diastolico è trattato con calcioantagonisti non diidropiridinici o betabloccanti, la cui azione è probabilmente dovuta alla riduzione della frequenza cardiaca, che permette l'allungamento del tempo a disposizione per il riempimento del ventricolo, in modo da compensare la ridotta distensibilità del miocardio. Tra i betabloccanti, il nebivololo è stato confrontato con l'atenololo in un recente studio[161], in cui sono emersi un incremento del rapporto E/A mitralico e una riduzione della pressione di incuneamento a riposo e durante esercizio significativamente maggiori nel gruppo che assumeva nebivololo, dopo 6 mesi di terapia[162]. Probabilmente questo effetto è mediato anche dalla vasodilatazione endotelio-mediata esercitata da questo farmaco a livello coronarico. D'altra parte è già nota la capacità dei betabloccanti di ridurre la mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione sia normale[163], sia ridotta[164]. L'efficacia dei betabloccanti sarebbe da ricondursi ai loro effetti benefici sui sistemi neurormonali che si attivano in corso di scompenso cardiaco, responsabili dell'apoptosi, della necrosi e dell'ipertrofia dei miocar-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

diociti a cui si aggiunge l'effetto antipertensivo, antischemico e antiaritmico[165].

In conclusione, la strategia terapeutica corretta risulta quella tesa alla riduzione della pressione arteriosa, del sovraccarico di volume e della frequenza cardiaca, con particolare attenzione al riconoscimento dell'eventuale cardiopatia ischemica associata. In tale ambito, i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone sembrano essere i più adatti, non solo nella fase acuta, ma anche, e soprattutto, in una fase precoce, al fine di ridurre le condizioni favorenti lo sviluppo di disfunzione diastolica o la progressione verso lo scompenso cardiaco conclamato.

Conclusioni

Le manifestazioni cliniche di molte malattie, sia cardiovascolari sia sistemiche, che influenzano la meccanica cardiaca, sono riconducibili ad un'alterazione della funzione diastolica ventricolare sinistra, elemento, dunque, di fondamentale importanza, non solo dal punto di vista fisiopatologico, ma anche per il suo ormai dimostrato valore prognostico e le sue ripercussioni terapeutiche. Anche se le misure ottenute con il cateterismo cardiaco rimangono il *gold standard* per la valutazione delle pressioni di riempimento ventricolare e delle varie fasi della diastole, l'esame ecocardiografico, non invasivo, con l'analisi comparata dei profili di flusso transmitralico, flusso venoso polmonare e Doppler tissutale dell'anulus mitralico, fornisce una stima attendibile della funzione diastolica ventricolare sinistra, ormai largamente accettata nella pratica clinica.

Riassunto

Diverse patologie, cardiache e non, sono caratterizzate da anomalie delle proprietà di rilasciamento del ventricolo sinistro, che si riflettono in un'alterata capacità del ventricolo di riempirsi o di mantenere un'adeguata gittata, senza incremento delle pressioni di riempimento. La prevalenza di disfunzione diastolica risulterebbe addirittura più frequente della disfunzione sistolica a seconda delle casistiche considerate. Molte condizioni fisiologiche (come età, peso e sesso) e diversi processi patologici, come malattie cardiache o sistemiche, possono essere causa di disfunzione diastolica.

La diagnosi precoce delle alterazioni diastoliche ha importanti ripercussioni terapeutiche e molte sono le metodiche invasive e non, con le quali possono essere indagate le proprietà diastoliche del ventricolo sinistro; numerosi studi hanno messo a confronto i vari parametri di funzione diastolica allo scopo di trovare quelli capaci di fornirne la stima più accurata: questo è di particolare importanza prognostica, considerando il fatto che tale patologia può rimanere a lungo asintomatica, prima di sfociare nel quadro conclamato di scompenso cardiaco.

Questo articolo ha lo scopo di fornire un'estesa rivisitazione della letteratura contemporanea riguardante la valutazione della funzione diastolica e il suo ruolo nella pratica clinica quotidiana.

Parole chiave: Ecocardiografia; Funzione diastolica; Prognosi; Scompenso cardiaco; Terapia.

Bibliografia

1. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. JAMA 2003; 289: 194-202.
2. Hart CY, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community. Curr Cardiol Rep 2000; 2: 461-9.
3. Vasan RS. Cardiac function and obesity. Heart 2003; 89: 1127-9.
4. Pascual M, Pascual DA, Soria F, et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. Heart 2003; 89: 1152-6.
5. Peterson LR, Waggoner AD, Schechtman KB, et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1399-404.
6. Sharpe JA, Naylor LH, Jones TW, et al. Impact of obesity on diastolic function in subjects ≤16 years of age. Am J Cardiol 2006; 98: 691-3.
7. Willens HJ, Chakko SC, Byers P, et al. Effects of weight loss after gastric bypass on right and left ventricular function assessed by tissue Doppler imaging. Am J Cardiol 2005; 95: 1521-4.
8. Di Bello V, Santini F, Di Cori A, et al. Obesity cardiomyopathy: is it a reality? An ultrasonic tissue characterization study. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19: 1063-71.
9. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990; 322: 1561-6.
10. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. Circulation 1998; 97: 48-54.
11. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. Circulation 1986; 74: 187-96.
12. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. Circulation 2005; 111: 2306-12.
13. Zile MR, Blaustein AS, Gaasch WH. The effect of acute alterations in left ventricular afterload and beta-adrenergic tone on indices of early diastolic filling rate. Circ Res 1989; 65: 406-16.
14. Aeschbacher BC, Hutter D, Fuhrer J, et al. Diastolic dysfunction precedes myocardial hypertrophy in the development of hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 106-13.
15. Slama M, Susic D, Varagic J, Frohlich ED. Diastolic dysfunction in hypertension. Curr Opin Cardiol 2002; 17: 368-73.
16. Weiss JL, Fredericksen JW, Weisfeldt ML. Hemodynamic determinants of the time course of fall in canine left ventricular pressure. J Clin Invest 1976; 58: 83-95.
17. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with 201Tl and 99mTc-sestamibi. Circulation 1994; 89: 2552-61.
18. Scalia GM, Greenberg NL, McCarthy PM, Thomas JD, Vandervoort PM. Noninvasive assessment of the ventricular relaxation time constant (tau) in humans by Doppler echocardiography. Circulation 1997; 95: 151-5.
19. Stork TV, Muller RM, Piske GJ, Ewert CO, Hochrein H. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. Am J Cardiol 1989; 64: 655-60.
20. Temporelli PL, Scapellato F, Corra U, Eleuteri E, Imparato

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

A, Giannuzzi P. Estimation of pulmonary wedge pressure by transmitral Doppler in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Am J Cardiol 1999; 83: 724-7.
21. Benjamin EJ, Levy D, Anderson KM, et al. Determinants of Doppler indexes of left ventricular diastolic function in normal subjects (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1992; 70: 508-15.
22. De Castro S, Pandian N. Determinazione della funzione ventricolare sinistra In: Manuale di ecocardiografia clinica. Milano: Editrice Time Science, 2000: 56-7.
23. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 8-18.
24. Pela G, Regolisti G, Coghi P, et al. Effects of the reduction of preload on left and right ventricular myocardial velocities analyzed by Doppler tissue echocardiography in healthy subjects. Eur J Echocardiogr 2004; 5: 262-71.
25. Sutter J, De Backer J, Van de Veire N, Velghe A, De Buyzere M, Gillebert TC. Effects of age, gender, and left ventricular mass on septal mitral annulus velocity (E') and the ratio of transmitral early peak velocity to E' (E/E'). Am J Cardiol 2005; 95: 1020-3.
26. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. Am Heart J 1994; 128: 293-300.
27. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. 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.
28. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia: a new application of tissue Doppler imaging. Circulation 1998; 98: 1644-50.
29. Aronow WS. Left ventricular diastolic heart failure with normal left ventricular systolic function in older persons. J Lab Clin Med 2001; 137: 316-23.
30. Wang M, Yip GW, Wang AY, et al. Peak early diastolic mitral annulus velocity by tissue Doppler imaging adds independent and incremental prognostic value. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 820-6.
31. Garcia MJ, Smedira NG, Greenberg NL, et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: animal and human validation. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 201-8.
32. Schillaci G, Pasqualini L, Verdecchia P, et al. Prognostic significance of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2005-11.
33. Vasan RS, Larson MG, Levy D, Galderisi M, Wolf PA, Benjamin EJ. Doppler transmitral flow indexes and risk of atrial fibrillation (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 2003; 91: 1079-83.
34. Braga JC, Guimaraes Filho FV, Padovani CR, Matsubara BB. Diastolic dysfunction in diabetic normotensive patients, regardless of the presence of microangiopathy. Arq Bras Cardiol 2005; 84: 461-6.
35. Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. Diabetes Care 1994; 17: 633-9.
36. Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. Circulation 2005; 112: 2254-62.
37. Moller JE, Sondergaard E, Poulsen SH, Egstrup K. Pseudonormal and restrictive filling patterns predict left ventricular dilation and cardiac death after a first myocardial infarction: a serial color M-mode Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 1841-6.
38. Cerisano G, Bolognese L, Buonamici P, et al. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in reperfused anterior acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 793-9.
39. Nagueh SF, McFalls J, Meyer D, et al. Tissue Doppler imaging predicts the development of hypertrophic cardiomyopathy in subjects with subclinical disease. Circulation 2003; 108: 395-8.
40. King G, Foley JB, Royse CF, et al. Myocardial stiffness and the timing difference between tissue Doppler imaging Ea and peak mitral valve opening can distinguish physiological hypertrophy in athletes from hypertrophic cardiomyopathy. Eur J Echocardiogr 2006; 7: 423-9.
41. Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. Am J Cardiol 2004; 94: 316-9.
42. Turiel M, Peretti R, Mornati D, Delfino L, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. The role of echocardiographic techniques in connective tissue diseases. Autoimmun Rev 2005; 4: 171-7.
43. Greenberg NL, Firstenberg MS, Cardon LA, et al. Automated assessment of noninvasive filling pressure using color Doppler M-mode echocardiography. Comput Cardiol 2001; 28: 601-4.
44. De Boeck BW, Oh JK, Vandervoort PM, Vierendeels JA, Van der Aa RP, Cramer MJ. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. Eur J Heart Fail 2005; 7: 9-28.
45. Kidawa M, Coignard L, Drobinski G, et al. Comparative value of tissue Doppler imaging and m-mode color Doppler mitral flow propagation velocity for the evaluation of left ventricular filling pressure. Chest 2005; 128: 2544-50.
46. 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. Eur Heart J 1994; 15: 318-27.
47. Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K, et al. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by color M-mode Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 365-71.
48. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi MP, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen content affect rat papillary muscle function. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H1534-H1539.
49. Poulsen SH, Andersen NH, Heickendorff L, Mogensen CE. Relation between plasma amino-terminal propeptide of procollagen type III and left ventricular longitudinal strain in essential hypertension. Heart 2005; 91: 624-9.
50. Spinale FG, Gunasinghe H, Sprunger PD, Baskin JM, Bradham WC. Extracellular degradative pathways in myocardial remodeling and progression to heart failure. J Card Fail 2002; 8 (Suppl): S332-S338.
51. Creemers EE, Cleutjens JP, Smits JF, Daemen MJ. Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: a new approach to prevent heart failure? Circ Res 2001; 89: 201-10.
52. Spinale FG. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. Circ Res 2002; 90: 520-30.
53. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, et al. Brain natriuretic peptide is produced in cardiac fibroblasts and induces matrix metalloproteinases. Circ Res 2002; 91: 1127-34.
54. Di Bello V, Pedrinelli R, Giorgi D, et al. Ultrasonic videodensitometric analysis of two different models of left ventricular hypertrophy. Athlete's heart and hypertension. Hypertension 1997; 29: 937-44.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

55. Zierhut W, Studer R, Laurent D, et al. Left ventricular wall stress and sarcoplasmic reticulum Ca^{2+}-ATPase gene expression in renal hypertensive rats: dose-dependent effects of ACE inhibition and AT1-receptor blockade. Cardiovasc Res 1996; 31: 758-68.
56. De Marchi SF, Allemann Y, Seiler C. Relaxation in hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive heart disease: relations between hypertrophy and diastolic function. Heart 2000; 83: 678-84.
57. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. TGF-b function blocking prevents myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in pressure-overloaded rats. Circulation 2002; 106: 130-5.
58. Kuwahara K, Kai H, Tokuda K, et al. Roles of intercellular adhesion molecule-1 in hypertensive cardiac remodeling. Hypertension 2003; 41: 819-23.
59. Reap TJ, Groot PH. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis 1999; 147: 213-25.
60. Kuwahara F, Kai H, Tokuda K, et al. Hypertensive myocardial fibrosis and diastolic dysfunction another model of inflammation? Hypertension 2004; 43: 739-45.
61. Sasaki O, Hamada M, Hiwada K. Effects of coronary blood flow on left ventricular function in essential hypertensive patients. Hypertens Res 2000; 23: 239-45.
62. Galderisi M, Cicala S, Caso P, et al. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. Am J Cardiol 2002; 90: 860-4.
63. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. Circulation 2002; 105: 1928-33.
64. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. Cardiovasc Ultrasound 2005; 3: 9.
65. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27: 1047-53.
66. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J Clin Invest 1977; 60: 884-99.
67. Marwick TH. Tissue Doppler imaging for evaluation of myocardial function in patients with diabetes mellitus. Curr Opin Cardiol 2004; 19: 442-6.
68. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2004; 93: 870-5.
69. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function. The Strong Heart Study. Circulation 2000; 101: 2271-6.
70. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1943-9.
71. Shehadeh A, Regan TJ. Cardiac consequences of diabetes mellitus. Clin Cardiol 1995; 18: 301-5.
72. Sander GE, Giles TD. Diabetes mellitus and heart failure. Am Heart Hosp J 2003; 1: 273-80.
73. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 1186-90.
74. Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI, et al. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen linked glycation. Diabetes 1999; 48: 1443-7.
75. Nicolino A, Longobardi G, Furgi G, et al. Left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without hypertension. Am J Hypertens 1995; 8: 382-9.
76. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. Diabetes Care 2001; 24: 5-10.
77. Cosson S, Kevorkian JP. Left ventricular diastolic dysfunction: an early sign of diabetic cardiomyopathy? Diabetes Metab 2003; 29: 455-66.
78. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature 2001; 414: 813-20.
79. Gonzalez-Vilchez F, Ayuela J, Ares M, Pi J, Castillo L, Martin-Duran R. Oxidative stress and fibrosis in incipient myocardial dysfunction in type 2 diabetic patients. Int J Cardiol 2005; 101: 53-8.
80. Pollack PS, Malhotra A, Fein FS, Scheuer J. Effects of diabetes on cardiac contractile proteins in rabbits and reversal with insulin. Am J Physiol 1986; 251 (Pt 2): H448-H454.
81. Fein FS, Malhotra A, Miller-Green B, Scheuer J, Sonnenblick EH. Diabetic cardiomyopathy in rats: mechanical and biochemical response to different insulin doses. Am J Physiol 1984; 247 (Pt 2): H817-H823.
82. Hausdorf G, Rieger U, Koepp P. Cardiomyopathy in childhood diabetes mellitus: incidence, time of onset, and relation to metabolic control. Int J Cardiol 1988; 19: 225-36.
83. Gough SC, Smyllie J, Barker M, Berkin KE, Rice PJ, Grant PJ. Diastolic dysfunction is not related to changes in glycaemic control over 6 months in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: a cross-sectional study. Acta Diabetol 1995; 32: 110-5.
84. Bonow RO, Udelson JE. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure: mechanisms and management. Ann Intern Med 1992; 117: 502-10.
85. Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, Van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1618-24.
86. Pilips A, Meyer TE, Ormerod O, Flather M, Sleight P. Early and late changes in left ventricular filling after acute myocardial infarction and the effect of infarct size. Am J Cardiol 1992; 70: 1397-401.
87. Moller JE, Poulsen SH, Sondergaard E, Seward JB, Appleton CP, Egstrup K. Impact of early changes in left ventricular filling pattern on long-term outcome after acute myocardial infarction. Int J Cardiol 2003; 89: 207-15.
88. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. Circulation 2003; 107: 2207-12.
89. Zhang G, Yasumura Y, Uematsu M, et al. Echocardiographic determination of left atrial function and its application for assessment of mitral flow velocity pattern. Int J Cardiol 1999; 72: 19-25.
90. Sabharwal N, Cemin R, Rajan K, Hickman M, Lahiri A, Senior R. Usefulness of left atrial volume as a predictor of mortality in patients with ischemic cardiomyopathy. Am J Cardiol 2004; 94: 760-3.
91. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization of B-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. Circulation 1994; 90: 195-203.
92. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 1997; 350: 127-33.
93. Lombardi R, Betocchi S, Cacace A, Losi MA, Chiariello M. Fibrosi interstiziale miocardica e disfunzione diastolica nella cardiomiopatia ipertrofica. Ital Heart J Suppl 2003; 4: 645-50.
94. Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1226-33.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

95. Lele S, Thomson HL, Seo H, Belenkie I, McKenna WJ, Frenneaux MP. Exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy role of stroke volume limitation, heart rate, and diastolic filling characteristics. Circulation 1995; 92: 2886-94.
96. Maron BJ, Anan TJ, Roberts WC. Quantitative analysis of distribution of cardiac muscle disorganization in the left ventricular wall of patients with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 1981; 63: 882-94.
97. Severino S, Caso P, Galderisi M, et al. Use of pulsed Doppler tissue imaging to assess regional left ventricular diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol 1998; 82: 1394-8.
98. Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. Heart 2002; 87: 247-51.
99. Mc Mahon CJ, Nagueh SF, Pignatelli RH, et al. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2004; 109: 1756-62.
100. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. J Am Coll Cardiol 1994; 23: 154-62.
101. Oki T, Tanaka H, Yamada H, et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis based on the myocardial velocity profile in the hypertrophied left ventricular wall. Am J Cardiol 2004; 93: 864-9.
102. Mackworth-Young CG. Antiphospholipid syndrome: multiple mechanisms. Clin Exp Immunol 2004; 136: 393-401.
103. Tektonidou MG, Ioannidis JP, Moyssakis I, et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2001; 60: 43-8.
104. Leung WH, Wong KL, Lau CP, Wong CK, Cheng CH, Tai YT. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular diastolic function in patients with systemic lupus erythematosus. Am Heart J 1990; 120: 82-7.
105. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. Lupus 2005; 14: 691-6.
106. Baris N, Okan T, Gurler O, et al. Evaluation of left ventricular diastolic dysfunction with conventional and current Doppler techniques in Behcet's disease. Clin Rheumatol 2006; 14: 1-4.
107. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. J Rheumatol 2001; 28: 1563-7.
108. Maione S, Valentini G, Giunta A, et al. Evaluation of cardiac structures and function in systemic sclerosis by Doppler echocardiography. Cardiology 1991; 79: 165-71.
109. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. Semin Arthritis Rheum 2004; 33: 231-8.
110. Merola B, Cittadini A, Colao A, et al. Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1658-61.
111. Longobardi S, Cuocolo A, Merola B, et al. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. Clin Endocrinol (Oxf) 1998; 48: 137-43.
112. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. Clin Endocrinol (Oxf) 2001; 54: 137-54.
113. Cuocolo A, Nicolai E, Colao A, et al. Improved left ventricular function after growth hormone replacement in patients with hypopituitarism: assessment with radionuclide angiography. Eur J Nucl Med 1996; 23: 390-4.
114. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. Endocr Rev 2004; 25: 102-52.
115. Frustaci A, Chimenti C, Setoguchi M, et al. Cell death in acromegalic cardiomyopathy. Circulation 1999; 99: 1426-34.
116. Lie JT, Grossman SJ. Pathology of the heart in acromegaly: anatomic findings in 27 autopsied patients. Am Heart J 1980; 100: 41-4.
117. Spinelli L, Peretta M, Verderame G, et al. Left ventricular diastolic function and cardiac performance during exercise in patients with acromegaly. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4105-9.
118. Colao A, Cuocolo A, Marzullo P, et al. Impact of patient's age and disease duration on cardiac performance in acromegaly: a radionuclide angiography study. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 1518-23.
119. Van Thiel SW, Bax JJ, Biermasz NR, et al. Persistent diastolic dysfunction despite successful long-term octreotide treatment in acromegaly. Eur J Endocrinol 2005; 153: 231-8.
120. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, Sonono N. Cushing's syndrome. Lancet 2001; 357: 283-91.
121. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol and cardiovascular disease. Hypertension 2000; 36: 912-6.
122. Fallo F, Baudano S, Sonino N, Muiesan ML, Agabiti Rosei E, Boscaro M. Left ventricular structural characteristics in Cushing's syndrome. J Hum Hypertens 1994; 8: 509-13.
123. Muiesan ML, Lupia M, Salvetti M, et al. Left ventricular structural characteristics in Cushing's syndrome. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2275-9.
124. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. Endocr Rev 2005; 26: 704-28.
125. Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. Am J Med 1990; 88: 626-30.
126. Kahaly G, Mohr-Kahaly S, Beyer J, Meyer J. Left ventricular function analyzed by Doppler and echocardiographic methods in short-term hypothyroidism. Am J Cardiol 1995; 75: 645-8.
127. Ladenson PW. Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. Am J Med 1990; 88: 638-41.
128. Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. Subclinical hypothyroidism and cardiac function. Thyroid 2002; 12: 505-10.
129. Arinc H, Gunduz H, Tamer A, et al. Tissue Doppler echocardiography in evaluation of cardiac effects of subclinical hypothyroidism. Int J Cardiovasc Imaging 2006; 22: 177-86.
130. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4350-5.
131. Frustaci A, Chimenti C, Ricci R, et al. Improvement in cardiac function in the cardiac variant of Fabry's disease with galactose-infusion therapy. N Engl J Med 2001; 345: 25-32.
132. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation, endorsed by the Heart Rhythm Society. Circulation 2005; 112: 154-235.
133. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Annu Rev Med 2004; 55: 373-94.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.151.141 Mon, 29 Apr 2024, 13:54:36

134. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. Circ Res 1991; 68: 1560-8.
135. Watanabe J, Levine MJ, Bellotto F, et al. Left ventricular diastolic chamber stiffness and intramyocardial coronary capacitance in isolated dog hearts. Circulation 1993; 88: 2929-40.
136. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield, MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006; 355: 251-9.
137. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006; 355: 260-9.
138. Sanderson JE. Diastolic heart failure: fact or fiction? Heart 2003; 89: 1281-8.
139. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. Circulation 2006; 113: 296-304.
140. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. N Engl J Med 2004; 350: 1953-9.
141. Van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. Circulation 2006; 113: 1966-73.
142. Fukuda N, Wu Y, Nair P, Granzier H. Phosphorylation of titin modulates passive stiffness of cardiac muscle in a titin isoform-dependent manner. J Gen Physiol 2005; 125: 249-52.
143. Nagueh SF, Shah G, Wu Y, et al. Altered titin expression, myocardial stiffness, and left ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy. Circulation 2004; 110: 155-62.
144. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1948-55.
145. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. N Engl J Med 2004; 351: 1097-105.
146. Massie BM, Conway M, Yonge R, et al. 31P nuclear magnetic resonance evidence of abnormal skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1987; 60: 309-15.
147. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 2002; 105: 1387-93.
148. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. Circulation 1992; 86: 909-18.
149. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis and treatment of systolic and diastolic heart failure. Cardiol Rev 2006; 14: 108-24.
150. Weber KT, Brilla CG. Pathologic hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. Circulation 1991; 83: 1849-65.
151. Mulatero P, Milan A, Williams TA, Veglio F. Mineralocorticoid receptor blockade in the protection of target organ damage. Cardiovasc Hematol Agents Med Chem 2006; 4: 75-91.
152. The CONSENSUS Trial Study Group. Effect of enalapril on mortality in severe acute congestive heart failure: results of Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study. N Engl J Med 1987; 316: 1429-35.
153. Mann JF, Yi QL, Sleight P, et al, for the HOPE Investigators. Serum potassium, cardiovascular risk, and effects of an ACE inhibitor: results of the HOPE study. Clin Nephrol 2005; 63: 181-7.
154. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 1004-10.
155. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
156. Wachtell K, Bella JN, Rokkedal J, et al. Change in diastolic left ventricular filling after one year of antihypertensive treatment. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) Study. Circulation 2002; 105: 1071-6.
157. Verdecchia P, Porcellati C, Reboldi G, et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension. Circulation 2001; 104: 2039-44.
158. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777-81.
159. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med 2001; 345: 1667-75.
160. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Diuretics resistance predicts mortality in patients with advanced hearty failure. Am Heart J 2002; 144: 31-8.
161. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs nebivolol. Eur J Heart Fail 2003; 5: 621-7.
162. Galderisi M, Cicala S, D'Errico A, De Divitiis O, De Simone G. Nebivolol improves coronary flow reserve in hypertensive patients without coronary heart disease. J Hypertens 2004; 22: 2201-8.
163. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. N Engl J Med 1996; 334: 1349-55.
164. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction ≥40% treated with diuretics plus angiotensin-converting-enzyme inhibitors. Am J Cardiol 1997; 80: 207-9.
165. Wiklund O, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Effect of controlled release/ extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. Stroke 2002; 33: 572-7.