



**Università degli Studi di Palermo**  
**Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia e Diagnostica per Immagini**  
**in ambito Cardiovascolare, Renale e dello Sport**  
**(XXIII Ciclo)**  
**MED-09**

**PREDITTORI INDIPENDENTI DI IPERTROFIA VENTRICOLARE**  
**SINISTRA E DI ALTERAZIONI DELLA FUNZIONE DIASTOLICA**  
**IN SOGGETTI IPERTESI CON E SENZA**  
**INSUFFICIENZA RENALE CRONICA**

Tesi del Dott. Alessandro Palermo

Il Coordinatore del Dottorato:  
Ch.mo Prof. Massimo Midiri

Il Tutor:  
Ch.mo Prof. Emilio Nardi

## Introduzione

L'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari (CV) nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) ha costituito un argomento di grande interesse nella letteratura scientifica dell'ultimo decennio.

Negli ultimi anni si è ottenuta una crescente conoscenza dell'epidemiologia della CKD e della relativa morbilità e mortalità CV, ed il fatto che le malattie CV costituiscano la principale causa di morte per i pazienti con CKD è ormai evidenza ampiamente consolidata in letteratura (1-2).

La malattia renale cronica rappresenta un importante problema di Sanità pubblica, dal momento che l'incidenza di CKD terminale [end-stage renal disease (ESRD)] che necessita di trattamento sostitutivo è in continuo incremento, con relativo continuo aumento dei costi (3-4).

Tuttavia, questa problematica ha ricevuto scarsa attenzione fino ai tardi anni '90. Nel 1998 un articolo, divenuto ormai celebre in ambito nefrologico, di Foley, Parfrey e Sarnak (5), sottolineava come i pazienti con CKD, soprattutto quelli in dialisi, debbano essere considerati una popolazione ad altissimo rischio di eventi CV. Inoltre, poiché la prevalenza degli stadi più precoci di CKD è stimata nell'ordine di grandezza di circa 100 volte la prevalenza di ESRD (6), è il caso di sottolineare come la grande maggioranza dei pazienti con CKD muoia prima di raggiungere l'ESRD; pertanto, per i pazienti con un filtrato glomerulare (GFR) ridotto, il rischio di un evento CV fatale è decisamente più alto del rischio di sviluppare ESRD (7). I dati degli studi epidemiologici hanno confermato come anche una riduzione moderata della funzione renale si

associati con un significativo incremento del rischio CV, e come la funzione renale di per sé rappresenta un predittore indipendente di outcome CV e mortalità per tutte le cause (8-10).

Sebbene i pazienti con CKD manifestino una prevalenza elevata dei tradizionali fattori di rischio CV, ciò non rende conto per intero del carico di patologia cardiovascolare che li interessa, e un adeguato trattamento farmacologico di tali fattori di rischio tradizionali non sempre comporta un netto miglioramento della prognosi CV (11). Altri fattori tipici della CKD, come l'iperparatiroidismo secondario e le alterazioni del metabolismo minerale, si associano con un incremento del danno CV e della mortalità (12-15).

I fattori di rischio CV tradizionali, comunque, svolgono un ruolo di centrale importanza. L'ipertensione arteriosa ed il diabete mellito, spesso coesistenti, rappresentano infatti le cause più frequenti di CKD a livello mondiale (3-4). L'ipertensione arteriosa rappresenta essa stessa un potente fattore di rischio CV nella CKD ed è presente pressoché costantemente nei pazienti con insufficienza renale. D'altra parte, la prevalenza di CKD è alta tra i pazienti ipertesi (16-18).

La ritenzione di sodio e l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone sono stati tradizionalmente considerati i meccanismi principalmente coinvolti nell'elevazione dei valori pressori nei soggetti con malattia renale (19). Anche il sistema nervoso simpatico svolge un ruolo importante; nei pazienti con CKD la concentrazione di catecolamine plasmatiche è generalmente elevata ed è stato dimostrato un incremento del traffico nervoso simpatico (20-23).

L'ipertensione inoltre svolge un ruolo preponderante nel danno cardiaco dei pazienti con CKD attraverso l'induzione di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) (24). Come in altre popolazioni (25-26), anche nei pazienti con CKD la presenza di IVS si associa ad una prognosi CV sfavorevole (27-30).

Le anomalie strutturali e funzionali del ventricolo sinistro sono molto frequenti tra i pazienti con CKD (31-34). Molti dati sono disponibili per quanto riguarda i pazienti con disfunzione renale avanzata. Tra i pazienti con ESRD circa il 15% ha una disfunzione sistolica, il 40% ha scompenso cardiaco ed oltre il 70% ha IVS (35-36). L'associazione tra disfunzione renale meno avanzata ed

IVS è stata meno studiata fino ai tardi anni '90. In seguito, numerosi articoli sono apparsi in letteratura, ed hanno mostrato come anche in pazienti con CKD non uremici la prevalenza di IVS sia elevata, compresa tra il 34% ed il 78% nei diversi studi, e come la prevalenza si incrementi in parallelo al decrescere della funzione renale (31, 33, 36-37).

Sebbene la patogenesi dell'IVS nella CKD sia considerata multifattoriale, l'ipertensione, le alterazioni del bilancio idrico e l'anemia sono identificate quali i maggiori determinanti dell'incremento della massa ventricolare sinistra nei pazienti con CKD ed ESRD (28-29, 33-35, 38-41).

## **Scopo dello studio**

Scopo di questo studio è valutare quali siano i predittori indipendenti di ipertrofia ventricolare sinistra e di alterazioni della funzione diastolica in soggetti ipertesi con e senza CKD.

## Metodi

Lo studio è stato condotto in accordo con la Dichiarazione di Helsinki ed i soggetti arruolati hanno fornito il proprio consenso informato.

### Popolazione dello studio

I soggetti studiati sono stati sottoposti ad un'accurata anamnesi e ad esami di laboratorio di routine.

Il progetto di ricerca ha previsto l'arruolamento di due gruppi di pazienti: 100 pazienti con CKD e 100 pazienti con ipertensione essenziale e normale funzione renale.

Durante l'arruolamento dei pazienti sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione:

- età < 20 o > 75 anni;
- anamnesi positiva per malattie cardiovascolari (pregressa malattia coronarica, storia di infarto miocardico o angina, aritmie cardiache, scompenso cardiaco, anomalie valvolari moderate o severe, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio);
- attuale o pregressa terapia sostitutiva della funzione renale (dialisi o trapianto);
- altre patologie maggiori non cardiovascolari.

I pazienti sono stati definiti ipertesi in accordo con le Linee-Guida 2007 della European Society of Hypertension (ESH) e della European Society of Cardiology (ESC) (42). La pressione arteriosa (PA) clinica è stata considerata come media di tre misurazioni effettuate mediante uno sfigmomanometro a mercurio, dopo aver mantenuto il soggetto in posizione supina per 5 minuti.

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato stimato mediante l'equazione semplificata dello studio MDRD (43):  $186.3 \times \text{creatinina sierica (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{età (anni)}^{-0.203}$  (x 0.742 nelle donne).

I pazienti con CKD sono stati stratificati utilizzando la classificazione della National Kidney Foundation (NKF) – Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) (44).

La causa presunta di CKD è stata ricavata dalla revisione della documentazione clinica: ipertensione e/o diabete (75%), glomerulonefrite cronica (7%), malattia policistica renale autosomica dominante (3%), da causa sconosciuta (15%).

Nel gruppo EH le forme di ipertensione secondaria sono state escluse mediante l'esame clinico, la valutazione di creatinina e GFR, elettroliti sierici ed urinari, catecolamine plasmatiche, attività reninica plasmatica ed aldosterone, ecografia renale, eco-color-Doppler delle arterie renali.

Tutti i pazienti erano in trattamento farmacologico anti-ipertensivo. Per quanto riguarda il gruppo dei pazienti con CKD i farmaci impiegati erano i seguenti: 32% ACE-inibitori (da soli o in combinazione con un diuretico); 31% bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (da soli o in combinazione con un diuretico); 6%  $\beta$ -bloccanti o  $\alpha$ - $\beta$ -bloccanti; 1%  $\alpha$ -bloccanti; 10% calcio-antagonisti (CCB); 2% solo diuretico; 18% una combinazione di due o più dei precedenti.

Il 24% dei pazienti era in trattamento con eritropoietina umana ricombinante.

Nel gruppo EH il trattamento anti-ipertensivo era basato su ACE-inibitori (da soli o in combinazione con un diuretico) (32%), bloccanti dei recettori dell'angiotensina II (da soli o in combinazione con un diuretico) (28%),  $\beta$ -bloccanti or  $\alpha$ - $\beta$ -bloccanti (12%),  $\alpha$ -bloccanti (2%), CCB (13%), o una combinazione di due o più dei precedenti (13%).

I diuretici impiegati erano generalmente la furosemide nei pazienti con CKD ed i diuretici tiazidici nel gruppo EH.

### **Metodi di laboratorio**

La misurazione dei parametri biochimici di routine è stata eseguita mediante un autoanalyser (Boehringer Mannheim for Hitachi system 911, Germany).

## Ecocardiografia

L'esame ecocardiografico è stato effettuato utilizzando un apparecchio Acuson Sequoia 512 (Siemens, Mountain View, CA, USA). Le immagini sono state acquisite in parziale decubito laterale sinistro. L'ecocardiogramma mono-dimensionale (M-mode) è stato eseguito per valutare il diametro tele-diastolico (LVEDD) e tele-sistolico (LVESD) del ventricolo sinistro, lo spessore del setto interventricolare (IVST) e della parete posteriore (PWT), ed il diametro dell'atrio sinistro, in accordo con le indicazioni della American Society of Echocardiography (ASE) (45). Soltanto i frame con ottimale visualizzazione di tutte le interfacce e con visualizzazione contemporanea di setto, parete posteriore e cavità ventricolare sinistra sono stati utilizzati per la lettura dei dati.

La massa del ventricolo sinistro (LVM) è stata determinata mediante la formula dell'ASE (46) ed è stata indicizzata sia per la superficie corporea (LVMI) che per l'altezza elevata a 2.7 ( $LVMH^{2.7}$ ) (47). L'IVS è stata definita come  $LVMI \geq 125 \text{ g/m}^2$  negli uomini e come  $LVMI \geq 110 \text{ g/m}^2$  nelle donne in accordo con le Linee-Guida 2007 ESH/ESC (42), o come  $LVMH^{2.7} \geq 51 \text{ g/m}^{2.7}$  in entrambi i sessi (48). Lo spessore parietale relativo (RWT) è stato calcolato come  $2PWT/LVEDD$ . L'IVS concentrica è stata definita come massa del ventricolo sinistro indicizzata per la superficie corporea ( $LVMI > 125 \text{ g/m}^2$  nell'uomo e  $> 110 \text{ g/m}^2$  nella donna, con  $RWT > 0.45$ ); l'IVS eccentrica è stata definita come  $LVMI > 125 \text{ g/m}^2$  nell'uomo e  $> 110 \text{ g/m}^2$  nella donna, con  $RWT < 0.45$ .

La frazione di eiezione (EF) del ventricolo sinistro è stata misurata mediante ecocardiografia bidimensionale (49).

La funzione diastolica è stata valutata mediante l'analisi del flusso trans-mitralico e mediante Doppler tissutale, in accordo con le indicazioni dell'ASE (50). Il flusso trans-mitralico è stato misurato nella proiezione apicale "quattro camere" mediante Doppler pulsato, con il volume campione allineato parallelamente alla direzione del flusso. Sono stati misurati l'onda E (E), l'onda A (A), il rapporto E/A, il tempo di decelerazione dell'onda E (TDE) ed il tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT).

Il Doppler tissutale dell'anello mitralico è stato ottenuto dalla proiezione apicale "quattro camere", utilizzando un volume campione di 1-2 mm posizionato sull'anello mitralico laterale, per valutare la velocità di spostamento in protodiastole (Em), in telediastole (Am) ed il rapporto E/Em.

I dati ecocardiografici sono espressi come media di cinque cicli cardiaci completi. Le immagini sono state acquisite da un singolo cardiologo, in cieco rispetto alle caratteristiche cliniche dei pazienti.

### **ABPM**

Un registratore portatile, non invasivo (SpaceLabs 90207 recorder, Redmond, Washington, USA) è stato utilizzato per effettuare il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM). Le registrazioni dei valori pressori sono state eseguite automaticamente ogni 15 minuti durante il giorno (dalle ore 7:00 alle ore 22:00) ed ogni 20 minuti durante la notte (dalle ore 22:00 alle ore 7:00).

La lettura e l'analisi dei dati sono stati eseguiti mediante l'interfaccia SpaceLabs ABP90209, versione 2.40.23. Le pressioni sistoliche (PAS)  $> 260$  mmHg o  $< 70$  mmHg, le pressioni diastoliche (PAD)  $> 150$  mmHg o  $< 40$  mmHg, e le pressioni di polso  $> 150$  mmHg o  $< 20$  mmHg sono state scartate automaticamente .

Sono stati accettati soltanto gli ABPM con più del 80 % di dati validi.

### **Statistica**

I dati per le variabili continue sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard.

Le differenze tra i gruppi sono state valutate, quando appropriato, mediante i test ANOVA e post-hoc di Tukey per confronti multipli per le variabili continue, e mediante il test chi-quadro ( $\chi^2$ ), con la correzione di Yates, per le variabili categoriche.

Quando appropriato, le differenze sono state corrette per età, sesso, BMI, PAS delle 24 ore, PAD delle 24 ore e RWT mediante l'analisi della covarianza (ANCOVA).

Le associazioni univariate tra le variabili sono state testate mediante i coefficienti di correlazione di Pearson.

L'analisi di regressione lineare multipla è stata condotta mediante tre modelli statistici: nel primo è stata considerata LVMI (o LVMH<sup>2,7</sup>) come variabile dipendente e sono state incluse le seguenti variabili: età, sesso, BMI, emoglobina, GFR, trigliceridi, PAS delle 24 ore e PAD delle 24 ore.

Nel secondo modello le covariate erano le medesime del primo, mentre la variabile dipendente era RWT.

Nel terzo modello multivariato la variabile dipendente era Em e le variabili indipendenti erano età, sesso, BMI, GFR, PAS delle 24 ore, PAD delle 24 ore e RWT.

L'ipotesi nulla è stata rifiutata in presenza di una  $p \leq 0.05$ .

L'analisi statistica è stata eseguita mediante il software SYSTAT DATA, versione 5.2 (Systat, Evanston, IL, USA).

## Risultati

La **Tabella 1** mostra le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei 100 pazienti con CKD e dei 100 pazienti ipertesi essenziali arruolati. I due gruppi risultavano sovrapponibili per distribuzione di sesso, BMI e PAS. Il gruppo dei pazienti con CKD, che risultavano mediamente più anziani, ha mostrato, come atteso, più alti valori di paratormone e proteinuria della 24 ore e più bassi valori di emoglobina ( $p < 0.0001$  in tutti i casi). La PAD è risultata significativamente inferiore nel gruppo con CKD ( $p < 0.0001$ ).

L'ABPM ha confermato come la PAD delle 24 ore, del giorno e della notte fosse significativamente inferiore nel gruppo CKD ( $p < 0.0001$  in tutti i casi) (**Tabella 2**).

Le differenze a carico della PAD possono probabilmente essere attribuite ad un più aggressivo trattamento antipertensivo o ad una maggiore stiffness arteriosa nel gruppo CKD.

L'analisi dei dati ecocardiografici (**Tabella 3**) ha mostrato, come atteso, numerose differenze statisticamente significative tra i due gruppi, sia per quanto riguarda i parametri strutturali che quelli funzionali: il gruppo CKD ha mostrato un significativo incremento del diametro atriale sinistro, dei diametri e degli spessori parietali del VS ( $p < 0.0001$  in tutti i casi), e di RWT ( $p = 0.004$ ).

La massa del VS, sia considerando LVMI che LVMH<sup>2,7</sup>, è risultata significativamente superiore nel gruppo dei pazienti con CKD ( $p < 0.0001$  in entrambi i casi). La differenza è rimasta significativa anche dopo correzione mediante ANCOVA per età, sesso, BMI, PAS delle 24 ore e PAD delle 24 ore ( $p = 0.002$  e  $0.001$  rispettivamente) (**Tabella 3**).

Analogamente, come atteso, la prevalenza di IVS (definita come LVMI  $> 125$  g/m<sup>2</sup> nell'uomo e  $> 110$  g/m<sup>2</sup> nella donna) è risultata significativamente superiore nel gruppo con CKD, anche dopo correzione mediante ANCOVA per età, sesso, BMI, PAS delle 24 ore e PAD delle 24 ore (**Figura 1**). Risultati sovrapponibili sono stati ottenuti definendo l'IVS come LVMH<sup>2,7</sup>  $\geq 51$  g/m<sup>2,7</sup> in entrambi i sessi. Nel gruppo CKD l'IVS era concentrata nel 58% dei casi.

Nel gruppo degli ipertesi essenziali è stato rilevato un dato analogo (57%), ma non sarà discusso in considerazione della prevalenza complessiva di IVS, risultata molto bassa in questo gruppo (10%). La frazione di eiezione, pur rimanendo all'interno del range di normalità, ha mostrato valori significativamente inferiori nel gruppo con CKD ( $p < 0.0001$ ).

Per quanto riguarda la funzione diastolica, sia l'analisi del flusso trans-mitralico che il TDI hanno mostrato come essa fosse più compromessa nel gruppo CKD ( $p < 0.0001$  per tutti i parametri). La differenza rilevata a carico di Em è rimasta significativa anche dopo correzione mediante ANCOVA per età, sesso, BMI, PAS delle 24 ore, PAD delle 24 ore e RWT (**Tabella 3**).

La prevalenza di disfunzione diastolica, definita come  $Em < 0.08$  m/sec, è risultata anch'essa significativamente superiore nel gruppo dei pazienti con CKD: 51% vs. 4% ( $p < 0.0001$ ).

La **Tabella 4** mostra le principali correlazioni univariate ottenute nell'intera popolazione dello studio. La massa del VS, indicizzata sia per la superficie corporea che per l'altezza<sup>2.7</sup>, ha mostrato correlazioni dirette con il RWT, la PAS e la PAD della 24 ore, la trigliceridemia, il BMI e l'età, e correlazioni inverse con l'emoglobina e con Em. RWT ha mostrato correlazione diretta con BMI e PAS 24 ore ed inversa con Em. Infine, l'emoglobina era in correlazione diretta con il GFR e con Em. La medesima analisi, condotta nei due gruppi separatamente, non ha mostrato differenze sostanziali, eccetto la mancata correlazione tra emoglobina ed Em nel gruppo degli ipertesi con normale funzione renale.

L'analisi di regressione lineare multipla è stata condotta mediante tre modelli statistici: la variabile dipendente era LVMI (o LVMH<sup>2.7</sup>) nel primo, RWT nel secondo ed Em nel terzo.

Le variabili indipendentemente correlate con LVMI sono risultate l'età, il BMI, la PAS delle 24 ore ed il GFR (**Tabella 5**). Considerando LVMH<sup>2.7</sup> come variabile dipendente, le variabili indipendentemente correlate erano le medesime tranne l'età.

Nel modello multivariato nel quale RWT era la variabile dipendente e, così come nel primo modello, le variabili indipendenti erano età, sesso, BMI, emoglobina, GFR, trigliceridi, PAS delle 24 ore e PAD

delle 24 ore, l'unica variabile indipendentemente correlata con RWT è risultata la PAS delle 24 ore (**Tabella 5**).

Nel terzo modello multivariato la variabile dipendente era Em e le variabili indipendenti erano età, sesso, BMI, GFR, PAS delle 24 ore, PAD delle 24 ore e RWT: l'età, il GFR, la PAD delle 24 ore e il RWT hanno mostrato una relazione indipendente con Em (**Tabella 5**).

## Discussione

I risultati di questo studio, in accordo con precedenti studi del nostro gruppo (31-32, 51) e con i dati della letteratura, confermano la prevalenza molto elevata di IVS e disfunzione diastolica nei pazienti con ipertensione arteriosa e CKD. Essi risultano caratterizzati da un significativo incremento degli spessori e dei diametri del VS rispetto a soggetti con caratteristiche sovrapponibili ma con normale funzione renale, e le differenze a carico della massa del VS rimangono statisticamente significative anche dopo correzione per fattori potenzialmente confondenti quali età, sesso, BMI, PAS delle 24 ore e PAD delle 24 ore. All'analisi di regressione multipla, le variabili indipendentemente correlate con LVMI sono risultate l'età, il BMI, la PAS delle 24 ore ed il GFR: ciò conferma come l'ipertensione arteriosa condizioni lo sviluppo di IVS anche nella popolazione dei pazienti con CKD, ma enfatizza come la condizione stessa di CKD – la riduzione del GFR – sia un fattore correlato all'IVS indipendentemente dalla stessa PA delle 24 ore. Nella nostra casistica non è invece emersa una relazione indipendente tra emoglobina e IVS.

In contrasto con quanto rilevato in alcuni studi precedenti (33, 36), ma in linea con quanto osservato in precedenza sia dal nostro gruppo (31, 51) che da parte di altri Autori (37), i pazienti con CKD ed IVS hanno mostrato in prevalenza un pattern geometrico di tipo concentrico (58%). All'analisi di regressione multipla, tuttavia, l'unico determinante della geometria concentrica è risultata la PAS delle 24 ore (**Tabella 5**).

Per quanto riguarda i parametri funzionali, sia l'analisi del flusso trans-mitralico che il TDI hanno mostrato come la funzione diastolica fosse più compromessa nel gruppo CKD anche dopo correzione per fattori potenzialmente confondenti quali età, sesso, BMI, PAS delle 24 ore, PAD delle 24 ore e RWT (**Tabella 3**). Analogamente, la prevalenza di franca disfunzione diastolica è risultata anch'essa significativamente superiore nel gruppo dei pazienti con CKD, ed è interessante notare l'ordine di grandezza di tale prevalenza: 51%. All'analisi di regressione multipla l'età, il GFR, la PAD delle 24 ore e il RWT hanno mostrato una relazione indipendente con Em. Pertanto, in

questa popolazione di pazienti ipertesi con CKD, sia la disfunzione renale di per sé, sia la pressione arteriosa, sia la geometria concentrica appaiono svolgere un ruolo determinante nello sviluppo di disfunzione diastolica. Sempre nell'ambito dei parametri funzionali del VS, è interessante notare come la frazione di eiezione, pur rimanendo all'interno del range di normalità, mostrasse valori significativamente inferiori nel gruppo con CKD.

### **L'ipertrofia ventricolare sinistra nella malattia renale cronica**

Diversi studi hanno valutato la prevalenza di IVS e le variabili ad esse correlate nei pazienti con CKD. L'analisi della letteratura rivela risultati non del tutto omogenei; ciò dipende numerose differenze in merito alle caratteristiche della popolazione studiata (età, ESRD o CKD più precoce, prevalenza di ipertensione, prevalenza di malattie CV), il metodo utilizzato per la stima del GFR, il cut-off di GFR utilizzato per arruolare i pazienti e infine, aspetto tutt'altro che trascurabile, la definizione di IVS; a questo proposito è utile notare come alcuni studi, anche ampiamente citati, non abbiano fornito alcuna definizione di IVS.

Uno studio di Tucker et al (33) ha valutato l'IVS e la pressione arteriosa delle 24 ore in 85 pazienti con CKD esenti da diabete e malattie CV. L'età media era 49 anni e la clearance della creatinina (CrCl) era in media 39 ml/min. L'IVS è stata definita come LVMI  $> 131 \text{ g/m}^2$  negli uomini e  $> 100 \text{ g/m}^2$  nelle donne. La prevalenza di IVS era il 16% nei pazienti con CrCl  $> 30$  ml/min ed il 38% in quelli con CrCl  $< 30$  ml/min. La prevalenza di IVS sia concentrica che eccentrica risultava più elevata negli stadi più avanzati di disfunzione renale. Dopo analisi di regressione multipla stepwise, le variabili indipendentemente associate con la LVM erano il sesso maschile, il body mass index, la PAS delle 24 ore e l'emoglobina (33).

In uno studio di Levin et al (36), 318 pazienti con CKD sono stati arruolati per valutare le variabili associate con l'incremento della LVM dopo 1 anno di follow-up. L'età media era 57 anni; il GFR medio era  $< 40$  ml/min. Il 39% dei pazienti era affetto da malattia CV al momento dell'arruolamento. Tra i pazienti studiati, il 34% aveva IVS, la cui prevalenza si incrementava

insieme al decrescere della funzione renale, divenendo prossima la 70% nel sottogruppo con ESRD. Al termine del follow-up di un anno, la pressione sistolica e la riduzione dell'emoglobina risultavano i predittori indipendenti dell'incremento della LVM. Alla fine del follow-up, tra i pazienti con IVS, il 65% aveva IVS eccentrica. In considerazione dell'elevata prevalenza di geometria eccentrica e della relazione indipendente tra emoglobina ed incremento della LVM (sebbene l'emoglobina media fosse 12.8 g/dl), gli Autori hanno enfatizzato l'importanza di una relativa anemia in questa popolazione. E' da notare come in questo studio non sia riportata la prevalenza di ipertensione e, soprattutto, non sia fornita alcuna definizione di IVS.

Uno studio di Paoletti et al (37) ha valutato la prevalenza di IVS in 244 pazienti con CKD, esenti da diabete e malattia coronarica; la prevalenza di ipertensione era 66%. L'IVS è stata definita come  $LVM I > 134 \text{ g/m}^2$  negli uomini e  $> 110 \text{ g/m}^2$  nelle donne. Lo studio ha dimostrato un'associazione indipendente tra LVM e pressione di polso delle 24 ore. La prevalenza complessiva di IVS era 74%, ed era progressivamente più elevata passando dalla CKD più lieve a quella più severa: 51% in CKD stadi 1-2, 71% in stadio 3, 80% e 84% in stadio 4 e 5, rispettivamente. Inoltre, i pazienti con disfunzione renale più avanzata mostravano una più elevata prevalenza di IVS concentrica.

Nell'African American Study of Kidney disease (AASK) (52), la prevalenza di IVS e la variabili ad essa correlate sono state valutate in 599 ipertesi non diabetici. L'età media era 60 anni ed il GFR medio  $44 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . L'IVS è stata definita come  $LVMH^{2.7} > 49.2 \text{ g/m}^{2.7}$  negli uomini e  $> 46.7 \text{ g/m}^{2.7}$  nelle donne. Le variabili indipendentemente associate con l'IVS, la cui prevalenza globale era 69.4%, erano la pressione arteriosa ambulatoria del giorno e della notte, il GFR e l'età meno avanzata.

Un recente studio del nostro gruppo (31) ha valutato la prevalenza di IVS e la geometria del ventricolo sinistro in un gruppo di 293 pazienti ipertesi con CKD stadi 2-5, esenti da malattie cardiovascolari, ed in 289 pazienti con ipertensione essenziale e normale funzione renale. L'età media era 59 anni, il GFR medio era  $39 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  nell'intero gruppo con CKD. La prevalenza

di diabete era 30% in entrambi i sottogruppi. L'IVS è stata definita come LVMI  $>125 \text{ g/m}^2$  negli uomini e  $>110 \text{ g/m}^2$  nelle donne. La prevalenza globale di IVS era 47.1% nel gruppo con CKD. Accanto al progredire della disfunzione renale si è osservato un incremento della prevalenza di IVS e, come atteso, tale prevalenza era superiore al 70% nei pazienti in stadio 5. Dopo analisi di regressione multipla le variabili indipendentemente associate con LVMI erano il GFR, l'emoglobina, la pressione diastolica clinica e l'età. Un interessante risultato del nostro studio è rappresentato dal fatto che nei pazienti con CKD l'incremento della LVM era in molti casi l'esito del simultaneo incremento degli spessori e dei diametri del ventricolo sinistro. Di fatto, la prevalenza di IVS mista (31) era più elevata nei pazienti con CKD rispetto agli ipertesi essenziali. Inoltre abbiamo osservato un progressivo incremento degli spessori e dei diametri del ventricolo sinistro passando dallo stadio 2 allo stadio 4, mentre nello stadio 5 si evidenziava un ulteriore marcato incremento della LVM, in gran parte dovuto ad un ulteriore incremento degli spessori parietali piuttosto che del diametro del ventricolo sinistro (31).

Un altro recente studio del nostro gruppo (51) ha valutato quale fosse l'ulteriore impatto negativo della presenza del diabete sulle alterazioni morfo-funzionali del VS in pazienti ipertesi con CKD. Sono stati inclusi nello studio 288 pazienti con ipertensione e CKD, 112 dei quali affetti anche da diabete mellito tipo 2. L'età media era 63 anni ed il GFR medio era  $29 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ . I pazienti diabetici hanno mostrato un significativo incremento degli spessori parietali del ventricolo sinistro ed una prevalenza molto elevata di ipertrofia concentrica (73%).

### **Fisiopatologia dell'ipertrofia ventricolare sinistra nella malattia renale cronica**

Sebbene la patogenesi dell'IVS nella CKD sia considerata multifattoriale, l'ipertensione, le alterazioni del bilancio idrico e l'anemia sono identificati quali i maggiori determinanti dell'incremento della massa ventricolare sinistra nei pazienti con CKD ed ESRD (28-29, 33-35, 38-41).

Da un punto di vista emodinamico, l'IVS è primariamente un processo adattativo che compensa un eccessivo incremento del lavoro cardiaco, che può molto schematicamente essere attribuito ad un sovraccarico di volume e/o di pressione. Pertanto, attenendosi allo schema fisiopatologico classico (in realtà spesso semplicistico e contraddetto dai fatti), il sovraccarico di pressione, causato per esempio dall'ipertensione o dalla stenosi aortica, conduce all'ipertrofia concentrica, mentre il sovraccarico di volume, causato per esempio dall'anemia, dall'espansione del volume idro-minerale o (nei pazienti in emodialisi) dalla presenza di una fistola artero-venosa, conduce allo sviluppo di ipertrofia eccentrica (38).

Comunque, entrambi i pattern di IVS sono frequenti tra i pazienti con CKD e non di rado si osserva un pattern misto, caratterizzato da incremento sia degli spessori che dei diametri del ventricolo sinistro. Tale pattern misto è stato in effetti trovato con frequenza in un nostro recente studio (31); inoltre, al progredire della severità della disfunzione renale, piuttosto che un trend verso lo sviluppo di una geometria eccentrica, attribuibile a sovraccarico di volume, abbiamo osservato un incremento della prevalenza di IVS concentrica e mista, per spiccato incremento degli spessori parietali (31). Per quanto riguarda i fattori emodinamici, nei pazienti con CKD è frequente riscontrare un incremento della stiffness arteriosa, che si associa sia con l'IVS che con la mortalità CV (53-55).

Comunque, al di là dei fattori di natura emodinamica, altri fattori, quali un'inappropriata attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, lo stress ossidativo, l'infiammazione (56) e l'iperattivazione dei fattori di crescita del collagene e delle cellule muscolari, possono svolgere un ruolo rilevante nell'incremento della LVM nei pazienti con CKD.

Recentemente l'attenzione di alcuni Autori si è concentrata sul Fibroblast Growth Factor-23 (FGF-23). FGF-23, secreto dagli osteoblasti e dagli osteociti, è un ormone che partecipa al mantenimento di una normale fosforemia nei pazienti con CKD stimolando l'escrezione urinaria di fosforo e riducendone l'assorbimento intestinale mediante inibizione della sintesi di 1,25-di-idrossivitamina D (57). Nei pazienti con CKD una relazione indipendente tra FGF-23 ed IVS (in particolare concentrica) è stata dimostrata in due recenti studi (58-59). L'ipotesi fisiopatologica alla base di tale

relazione è che alle concentrazioni particolarmente elevate che FGF-23 raggiunge nei pazienti con CKD, esso possa legarsi in maniera non selettiva a recettori per FGF normalmente attivati da altri fattori, inducendo incremento della fibrosi.

Nei pazienti con CKD l'incremento della fibrosi miocardica è stato dimostrato sia in analisi post-mortem che mediante biopsie endomiocardiche (60-62). L'incremento della fibrosi verosimilmente contribuisce all'ischemia miocardica mediante la riduzione della densità del letto capillare e della riserva coronarica (61). Recentemente, anche il danno renale subclinico è stato associato a riduzione della riserva coronarica (63). Inoltre, l'incremento della fibrosi miocardica ha un ruolo centrale nelle alterazioni della funzione diastolica.

### **La funzione diastolica del ventricolo sinistro nella malattia renale cronica**

Il riscontro di disfunzione diastolica è molto frequente nei pazienti con CKD e può associarsi con lo sviluppo di scompenso cardiaco (64); nei pazienti con ESRD la funzione diastolica si deteriora in parallelo con la progressione dell'IVS (65). La disfunzione diastolica è stata comunque riscontrata anche in pazienti con CKD ed IVS non in dialisi (66). In pazienti con scompenso cardiaco la presenza di CKD si associa peraltro con peggiore funzione diastolica, conduzione intracardiaca e prognosi (67-68); l'impatto negativo della CKD sull'outcome CV sembra peggiore nei pazienti con scompenso cardiaco diastolico (68).

Comunque nei pazienti con CKD la funzione diastolica può iniziare a deteriorarsi più precocemente, anche in assenza di IVS. Ciò è stato argomento di un recente studio del nostro gruppo (32). Brevemente, abbiamo valutato la funzione diastolica, mediante flusso trasmitralico e Doppler tissutale (TDI), in 156 pazienti ipertesi, con e senza CKD. I pazienti con IVS e con malattie CV sono stati esclusi dallo studio. Il gruppo con CKD (GFR medio 37 ml/min) aveva funzione diastolica significativamente peggiore. Inoltre l'analisi di regressione multipla ha dimostrato una relazione indipendente tra funzione renale e funzione diastolica (32).

In un altro recente studio del nostro gruppo (31), che ha coinvolto 293 pazienti ipertesi con CKD stadi 2-5, senza malattie CV, la velocità di spostamento in protodiastole al TDI (Em) è risultata sempre più bassa passando dagli stadi più iniziali a quelli più avanzati di CKD, sebbene tutti i pazienti fossero esenti da scompenso cardiaco.

In ulteriore studio del nostro gruppo (51) le alterazioni della funzione diastolica sono state valutate in pazienti ipertesi con CKD, con e senza diabete mellito tipo 2: la prevalenza di disfunzione diastolica, già molto elevata nei soggetti non diabetici (73,3%), è risultata significativamente superiore (quasi ubiquitaria) nei soggetti con diabete mellito (89,3%).

L'analisi di regressione multipla stepwise ha dimostrato come il GFR e la presenza del diabete fossero indipendentemente correlati con Em. Tuttavia, l'inclusione nel modello statistico del RWT ha evidenziato una relazione indipendente tra quest'ultimo ed Em, facendo perdere significatività statistica alla relazione tra diabete ed Em.

Nonostante la valutazione del flusso transmitralico rappresenti il metodo più comunemente utilizzato nella pratica clinica per la valutazione della funzione diastolica, la dipendenza dal precarico dei parametri di flusso costituisce la principale limitazione della tecnica nella valutazione separata del rilasciamento ventricolare e della pressione di riempimento (69-70). Un interessante caratteristica dell'Em misurata al TDI è la sua relativa indipendenza dal precarico; in conseguenza di ciò, Em rimane bassa anche negli stadi di disfunzione diastolica caratterizzati da incremento compensatorio del precarico. Inoltre, Em ha mostrato di essere inversamente correlata con l'entità della fibrosi miocardica sia nei segmenti miocardici normali che in quelli ischemici (71).

## **Conclusioni**

Questo studio, finalizzato a valutare quali fossero i predittori indipendenti di ipertrofia ventricolare sinistra e di alterazioni della funzione diastolica in soggetti ipertesi con e senza CKD, ha dimostrato come la pressione arteriosa delle 24 ore e la riduzione del GFR siano indipendentemente correlati allo sviluppo di IVS e di disfunzione diastolica in questa popolazione. Nella nostra casistica non è invece emersa una relazione indipendente tra emoglobina ed alterazioni morfo-funzionali cardiache. Pertanto, il trattamento dell'ipertensione arteriosa e l'adozione di strategie terapeutiche in grado di ritardare il declino del GFR nei pazienti con CKD appaiono di fondamentale importanza per ridurre il carico di patologia CV che interessa questa popolazione di pazienti.

## Bibliografia

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298:2038-2047.
2. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2004;351:1344-1346.
3. US Renal Data System: USRD 2006 Annual Data Report. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2006.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors — United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56:161-165.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(Suppl 3):S112-S119.
6. Thorp ML, Eastman L, Smith DH, Johnson ES. Managing the burden of chronic kidney disease. *Dis Manag*. 2006;9:115-121.
7. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function: Results from the Hypertension Detection and Follow-up Program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*. 1989;13(Suppl 5):S180-S193.
8. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:47-55.
9. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J, et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int*. 2003;63:1121-1129.
10. Henry RM, Kostense PJ, Bos G, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study. *Kidney Int*. 2002;62:1402-1407.

11. Fellstrom BC, Jardine AJ, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2009;360:1395-1407.
12. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2001;12:2131-2138.
13. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000;342:1478-1483.
14. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:695-701.
15. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int*. 2005;67:1179-1187.
16. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends Among U.S. Adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:180-188
17. Cerasola G, Mulè G, Cottone S, Nardi E, Cusimano P. Hypertension, microalbuminuria and renal dysfunction. The REDHY (REnal Dysfunction in HYpertension) study. *J Nephrol*. 2008;21:368-373.
18. Cerasola G, Mulè G, Nardi E, et al. Clinical correlates of renal dysfunction in hypertensive patients without cardiovascular complications: the REDHY study. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 44-50.
19. Guyton AC, Coleman TG, Wilcox CS. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10:2248–2249.
20. Converse RL Jr, Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med*. 1992;327:1912–1918.

21. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Norepinephrine and concentric hypertrophy in patients with end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;40:41-46.
22. Neumann J, Ligtenberg G, Klein II, Koomans HA, Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease: pathogenesis, clinical relevance, and treatment. *Kidney Int*. 2004;65:1568–1576.
23. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JFE. Chronic Kidney Disease: Effects on the Cardiovascular System. *Circulation*. 2007;116:85-97.
24. Locatelli F, Bommer J, London GM, et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:459–468.
25. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham heart study. *N Engl J Med*. 1990;322:1561–1566.
26. Sundstrom J, Lind L, Arnlov J, Zethelius B, Andrén B, Lithell HO. Echocardiographic and electrocardiographic diagnoses of left ventricular hypertrophy predict mortality independently of each other in a population of elderly men. *Circulation*. 2001;103:2346-2351.
27. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol*. 1995;5:2024-2031.
28. Stack AG, Saran R. Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:1202-1210.
29. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:912-916.
30. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, et al. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension : a Greek 6-year-follow-up study. *J Hypertens*. 2009;27:744-752.

31. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hypertens.* 2009;27:633-641.
32. Nardi E, Cottone S, Mulè G, Palermo A, Cusimano P, Cerasola G. Influence of chronic renal insufficiency on left ventricular diastolic function in hypertensives without left ventricular hypertrophy. *J Nephrol.* 2007;20:320-328.
33. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham C, Raine AEG, Baker LR. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12:724-728.
34. McGill RL, Biederman RW, Getts RT, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2009;22:367-372.
35. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and ecocardiographic disease in patients starting end stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47:186-192.
36. Levin A, Thompson C, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: Impact in decline in haemoglobin. *Am J Kidney Dis.* 1999;34:125-134.
37. Paoletti E, Bellino D, Casottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis.* 2005;46:320-327.
38. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:1079-1084.
39. Harnett JD, Kent GM, Barre PE, Taylor R, Parfrey PS. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1994;4:1486-1490.
40. London G. Pathophysiology of cardiovascular damage in the early renal population. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(Suppl 2):3-6.
41. Sarnak MJ. Cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(Suppl 5):S11-S17.

42. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25:1105-1187.
43. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate Glomerular Filtration Rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med.* 1999;130:461-470.
44. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(Suppl 1):S1-S266.
45. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1073.
46. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57:450–458.
47. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, de Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and the impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1251–1260.
48. Liao Y, Cooper RS, Durazo-Arvizu R, Mensah GA, Ghali GK. Prediction of mortality risk by different methods of indexation for left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 641–647.
49. Skiller N, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2:358-367.
50. Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: A Report From the Doppler Quantification Task

Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:167-184.

51. Nardi E, Palermo A, Mulè G, Cusimano P, Cottone S, Cerasola G. Impact of type 2 diabetes on left ventricular geometry and diastolic function in hypertensive patients with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens* 2011; 25:144-151.
52. Peterson GE, de Backer T, Gabriel A, et al. Prevalence and correlates of left ventricular hypertrophy in the African American Study of Kidney disease cohort study. *Hypertension* 2007; 50:1033-1039.
53. Henry RM, Kamp O, Kostense PJ, et al. Mild renal insufficiency is associated with increased left ventricular mass in men, but not in women: an arterial stiffness-related phenomenon – The Hoorn Study. *Kidney Int* 2005; 68:673-679.
54. Wang MC, Tsai WC, Chen JY, Cheng MF, Huang JJ. Arterial stiffness correlated with cardiac remodelling in patients with chronic kidney disease. *Nephrology* 2007; 12:591-597.
55. Fukuta H, Ohte N, Mukai S, et al. Relationship between renal function, aortic stiffness and left ventricular function in patients with coronary artery disease. *Circ J* 2009;73:1740-1745.
56. Cottone S, Nardi E, Mulè G, et al. Association between biomarkers of inflammation and left ventricular hypertrophy in moderate chronic kidney disease. *Clin Nephrol* 2007; 67:209-216.
57. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2205-2215.
58. Gutierrez O, Januzzi, J, Isakova T, et al. Fibroblast growth factor-23 and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *Circulation*. 2009;119:2545-2552.
59. Mirza M, Larsson A, Melhus H, Lind L, Larsson T. Serum intact FGF-23 associate with left ventricular mass, hypertrophy and geometry in an elderly population. *Atherosclerosis* 2009; 207:546-551.

60. Mall G, Huther W, Schneider J, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:39-44.
61. Amann K, Breitbart M, Ritz E, Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:1018 –1022.
62. Aoki J, Ikari Y, Nakajima H, et al. Clinical and pathologic characteristics of dilated cardiomyopathy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2005;67:333-340.
63. Bezante GP, Viazzi F, Leoncini G, et al. Coronary flow reserve is impaired in hypertensive patients with subclinical renal damage. *Am J Hypertens* 2009; 22:191-196.
64. London GM. Left ventricular alteration and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:29-36.
65. Fathi R, Isbel N, Haluska B, Case C, Johnson DW, Marwick TH. Correlates of subclinical left ventricular dysfunction in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:1016-1025.
66. Miyazato J, Horio T, Takiuchi S, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure: impact of diabetes mellitus. *Diabet Med* 2005; 22:730-736.
67. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M, et al. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure – Impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol* 2007; 118:375-380.
68. Ahmed A, Rich M, Sanders P, et al. Chronic kidney disease associated mortality in diastolic versus systolic heart failure: a propensity matched study. *Am J Cardiol* 2007; 99:393-398.
69. Oh JK, Appleton CP, Hatle LK, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. The noninvasive assessment of left ventricular diastolic function with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10:246–292.
70. Choong CY, Herrmann HC, Weyman AE, Fifer MA. Preload dependence of Doppler-derived indexes of left ventricular diastolic function in humans. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:800–808.

71. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:891-896.

**Tabella 1**

Principali caratteristiche demografiche e cliniche (media  $\pm$  deviazione standard) dei 100 pazienti con malattia renale cronica (CKD) e dei 100 pazienti ipertesi essenziali arruolati.

	<b>CKD</b>	<b>Ipertesi essenziali</b>	<b>p</b>
<b>Età (anni)</b>	53.9 $\pm$ 17.4	46 $\pm$ 15.2	0.0001
<b>Maschi/Femmine (n)</b>	59/41	58/42	1
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.5 $\pm$ 4.9	27.4 $\pm$ 4.8	0.11
<b>PAS clinica (mmHg)</b>	139.1 $\pm$ 20.5	142.6 $\pm$ 14.4	0.164
<b>PAD clinica (mmHg)</b>	80.8 $\pm$ 11.8	87.7 $\pm$ 12.7	0.0001
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	93.5 $\pm$ 22.7	97.5 $\pm$ 28.8	0.277
<b>Colesterolo totale (mg/dl)</b>	191 $\pm$ 43.9	191.8 $\pm$ 35.1	0.887
<b>HDL colesterolo (mg/dl)</b>	47.8 $\pm$ 10.7	49.6 $\pm$ 11.2	0.247
<b>LDL colesterolo (mg/dl)</b>	121.8 $\pm$ 36.8	125.2 $\pm$ 27.3	0.459
<b>Trigliceridi (mg/dl)</b>	134.6 $\pm$ 62	113.3 $\pm$ 66.9	0.021
<b>Creatininemia (mg/dl)</b>	2.29 $\pm$ 1.4	0.87 $\pm$ 0.13	0.0001
<b>GFR (MDRD) (ml/min)</b>	41.4 $\pm$ 17.9	106.6 $\pm$ 27.6	0.0001
<b>Calcemia (mg/dl)</b>	9.1 $\pm$ 0.9	9.3 $\pm$ 0.5	0.053
<b>Fosforemia (mg/dl)</b>	4 $\pm$ 0.8	3.5 $\pm$ 0.7	0.0001
<b>Paratormone (pg/ml)</b>	168.5 $\pm$ 214.6	45.5 $\pm$ 11.8	0.0001
<b>Emoglobina (g/dl)</b>	12.8 $\pm$ 2	14.2 $\pm$ 1.6	0.0001
<b>Proteinuria 24 ore (g/die)</b>	0.51 $\pm$ 0.84	0.09 $\pm$ 0.15	0.0001

**Tabella 2**

Valori di pressione arteriosa 24 ore (media  $\pm$  deviazione standard) dei 100 pazienti con malattia renale cronica (CKD) e dei 100 pazienti ipertesi essenziali arruolati.

	<b>CKD</b>	<b>Ipertesi essenziali</b>	<b>p</b>
<b>PAS 24 ore (mmHg)</b>	132.5 $\pm$ 12.8	133.4 $\pm$ 13.1	0.624
<b>PAD 24 ore (mmHg)</b>	74.8 $\pm$ 9.5	82.8 $\pm$ 11	0.0001
<b>PAS giorno (mmHg)</b>	135.3 $\pm$ 13.3	137.4 $\pm$ 13.9	0.276
<b>PAD giorno (mmHg)</b>	77.4 $\pm$ 10.7	86.5 $\pm$ 12.3	0.0001
<b>PAS notte (mmHg)</b>	126.7 $\pm$ 18.7	125 $\pm$ 14.8	0.477
<b>PAD notte (mmHg)</b>	70 $\pm$ 8.6	75.1 $\pm$ 10.8	0.0001

**Tabella 3**

Principali dati ecocardiografici (media  $\pm$  deviazione standard) dei 100 pazienti con malattia renale cronica (CKD) e dei 100 pazienti ipertesi essenziali arruolati.

	<b>CKD</b>	<b>Ipertesi essenziali</b>	<b>p</b>
<b>Diametro tele-diastolico del VS (mm)</b>	51 $\pm$ 4.7	47.9 $\pm$ 4.1	0.0001
<b>Setto interventricolare (mm)</b>	11.4 $\pm$ 1.8	10.1 $\pm$ 1.5	0.0001
<b>Parete posteriore (mm)</b>	11.2 $\pm$ 1.9	10 $\pm$ 1.5	0.0001
<b>Relative wall thickness (%)</b>	43.9 $\pm$ 7.1	41 $\pm$ 6.2	0.004
<b>Frazione di eiezione (%)</b>	60.6 $\pm$ 8.2	65.5 $\pm$ 3.4	0.0001
<b>LVMI (g/m<sup>2</sup>)</b>	125.4 $\pm$ 37	91.3 $\pm$ 19.8	0.0001 *
<b>LVMH<sup>2.7</sup> (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	61 $\pm$ 2.3	42.6 $\pm$ 2.4	0.0001 **
<b>Atrio sinistro (mm)</b>	38.2 $\pm$ 5.4	34.7 $\pm$ 5.3	0.0001
<b>E-vel (m/sec)</b>	0.7 $\pm$ 0.17	0.81 $\pm$ 0.17	0.0001
<b>A-vel (m/sec)</b>	0.82 $\pm$ 0.16	0.71 $\pm$ 0.2	0.0001
<b>E/A</b>	0.93 $\pm$ 0.33	1.19 $\pm$ 0.36	0.0001
<b>TDE (msec)</b>	269.4 $\pm$ 68.9	213.5 $\pm$ 50.9	0.0001
<b>IVRT (msec)</b>	103.7 $\pm$ 21.7	81.7 $\pm$ 16.7	0.0001
<b>Em (m/sec)</b>	0.09 $\pm$ 0.03	0.12 $\pm$ 0.05	0.0001 ***
<b>E/Em</b>	8.64 $\pm$ 3.01	7.25 $\pm$ 2.7	0.0001

\* p= 0.002 dopo correzione (ANCOVA) per età, sesso, BMI, PAS 24 ore e PAD 24 ore.

\*\* p= 0.001 dopo correzione (ANCOVA) per età, sesso, BMI, PAS 24 ore e PAD 24 ore.

\*\*\* p=0.042 dopo correzione (ANCOVA) per età, sesso, BMI, PAS 24 ore, PAD 24 ore e RWT.

**Tabella 4**

Principali correlazioni univariate nell'intera popolazione dello studio

	<b>LVMi</b>	<b>LVMH<sup>2.7</sup></b>	<b>RWT</b>	<b>Emoglobina</b>
<b>RWT</b>	r 0.47 p 0.0001	r 0.392 p 0.0001		
<b>BMI</b>	r 0.24 p 0.005	r 0.345 p 0.0001	r 0.244 p 0.004	
<b>Hb</b>	r -0.226 p 0.027	r -0.308 p 0.003		
<b>GFR</b>	r -0.4 p 0.0001	r -0.404 p 0.0001		r 0.276 p 0.004
<b>Trigliceridi</b>	r 0.207 p 0.023	r 0.259 p 0.005		
<b>PAS 24 ore</b>	r 0.21 p 0.018	r 0.191 p 0.041	r 0.126 p 0.002	
<b>PAD 24 ore</b>	r -0.192 p 0.032	r -0.212 p 0.023		
<b>Em</b>	r -0.453 p 0.0001	r -0.418 p 0.0001	r -0.389 p 0.0001	r 0.254 p 0.023
<b>Età</b>	r 0.293 p 0.0001	r 0.45 p 0.0001		

**Tabella 5**

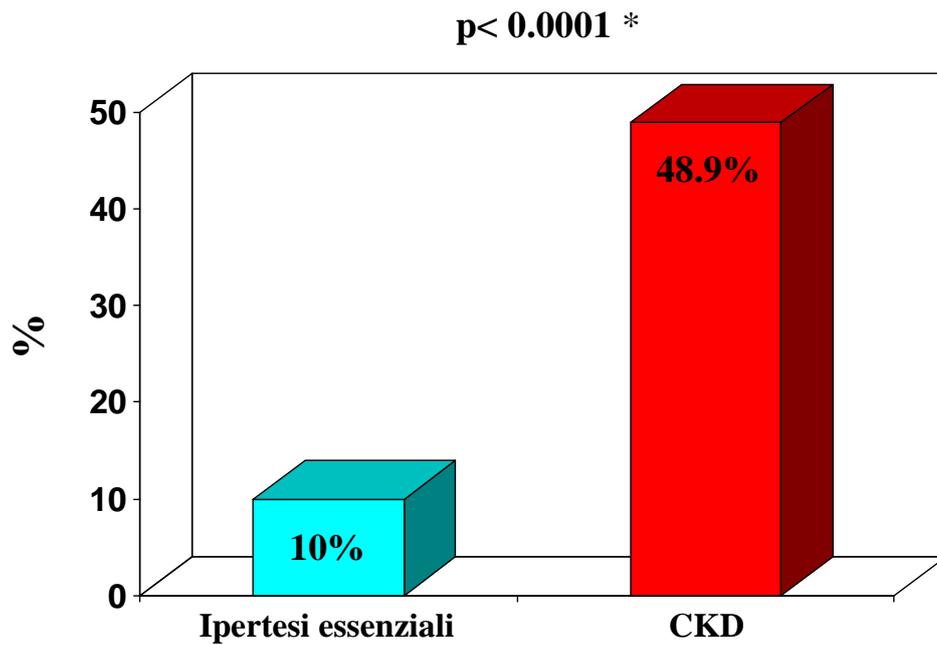
Analisi di regressione multipla nell'intera popolazione dello studio.

La tabella elenca le covariate indipendentemente correlate con la variabile dipendente in ciascun modello multivariato.

<b>Modello 1</b>		
Variabile dipendente: <b>LVMI</b>		
Covariate: età, sesso, BMI, emoglobina, GFR, trigliceridi, PAS delle 24 ore e PAD delle 24 ore		
	<b>Coefficiente di regressione Standard (beta)</b>	<b>P</b>
Età	0.29	0.005
BMI	0.163	0.048
PAS 24 ore	0.295	0.0001
GFR	- 0.303	0.002
<b>Modello 2</b>		
Variabile dipendente: <b>RWT</b>		
Covariate: età, sesso, BMI, emoglobina, GFR, trigliceridi, PAS delle 24 ore e PAD delle 24 ore		
	<b>Coefficiente di regressione Standard (beta)</b>	<b>P</b>
PAS 24 ore	0.235	0.011
<b>Modello 3</b>		
Variabile dipendente: <b>Em</b>		
Covariate: età, sesso, BMI, GFR, PAS delle 24 ore, PAD delle 24 ore e RWT		
	<b>Coefficiente di regressione Standard (beta)</b>	<b>P</b>
Età	- 0.698	0.0001
RWT	- 0.335	0.0001
PAD 24 ore	- 0.269	0.001
GFR	0.183	0.019

**Figura 1**

Prevalenza di ipertrofia del ventricolo sinistro (definita come  $\text{LVMI} \geq 125 \text{ g/m}^2$  negli uomini e come  $\text{LVMI} \geq 110 \text{ g/m}^2$  nelle donne) nei 100 pazienti con malattia renale cronica (CKD) e nei 100 pazienti ipertesi essenziali arruolati.



\* p= 0.0001 dopo correzione (ANCOVA) per età, sesso, BMI, PAS 24 ore e PAD 24 ore.