

La disfunzione diastolica nella malattia renale cronica: causa o effetto?

In depth review

Eugenio Lembo^{1,2}, Roberta Bottino³, Ida Matarazzo^{1,2}, Claudia Annoiato^{1,2}, Mariarosaria Scognamiglio^{1,2}, Roberta Rossano², Laura Peccarino¹, Valentina Pirozzi¹, Feliciano Palumbo¹, Luigi Di Martino¹, Francesco Cascone¹, Filomena Gagliardi¹, Federica Marzano¹, Simona Andriella¹, Tino Paolo Ambrosino¹, Luca della Volpe⁴, Roberto Mangiacapra⁵, Giuseppe Conte¹

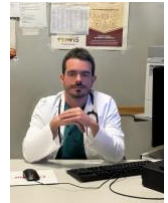
1 U.O.C. Nefrologia e Dialisi, Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

2 U.O. Nefrologia e Dialisi, "Ospedale dei Pellegrini"

3 U.O.S.D. Cardiologia, Università degli studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

4 U.O.C. Nefrologia "Fatebenefratelli Sacco Milano", Scuola di specializzazione in Nefrologia, Università degli studi di Milano

5 U.O.C. Nefrologia, Università Campus Bio-Medico di Roma



Eugenio Lembo

Corrispondenza a:

Eugenio Lembo

U.O. Nefrologia e Dialisi, PO dei Pellegrini

Via Porta Medina alla Pignasecca, 41

80134 Napoli Italia Tel/Fax 3349571112

E-mail: eugenio.lembo@aslnapoli1centro.it

ABSTRACT

La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (*Left Ventricular Diastolic Dysfunction, LVDD*) è definita come un insieme di alterazioni morfostrutturali, che comportano un incremento della rigidità della camera cardiaca con conseguente alterato rilasciamento ventricolare e aumento delle pressioni di riempimento durante la fase diastolica del ciclo cardiaco. Nelle forme di disfunzione diastolica isolata, il volume telediastolico del ventricolo sinistro, la contrattilità globale e la frazione di eiezione (FE) sono normali (FE \geq 50%). Il progressivo aumento delle pressioni di riempimento peggiora la disfunzione diastolica, classificabile in diversi gradi di severità, in un *continuum* evolutivo che può esitare nello scompenso cardiaco. La diagnosi di LVDD sin dalle fasi iniziali è eseguita mediante criteri ecocardiografici che permettono anche di stabilire il grado di disfunzione diastolica. La prevalenza di LVDD aumenta nella popolazione anziana, ipertesa e diabetica, incrementando il rischio cardiovascolare di questi pazienti; d'altra parte, questi fattori sono anche spesso associati alla malattia renale cronica (CKD). La presenza di tali fattori di rischio in comune è causa di un' aumentata prevalenza di LVDD in CKD; tuttavia, la relazione esistente tra LVDD e CKD non è ancora ben stabilita.

PAROLE CHIAVE: LVDD, CKD, disfunzione diastolica, scompenso cardiaco

Introduzione

La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (*Left Ventricular Diastolic Dysfunction, LVDD*) è definita come un insieme di alterazioni morfostrutturali, che comportano un incremento della rigidità del ventricolo sinistro con conseguente alterato rilasciamento ventricolare e aumento delle pressioni di riempimento durante la fase diastolica del ciclo cardiaco. Nelle forme di disfunzione diastolica isolata, il volume telediastolico del ventricolo sinistro, la contrattilità globale e la frazione di eiezione (FE) sono normali ($FE \geq 50\%$). Il progressivo aumento delle pressioni di riempimento peggiora la disfunzione diastolica, classificabile in diversi gradi di severità, in un *continuum* evolutivo che può esitare nello scompenso cardiaco [1, 2]. La diagnosi di LVDD sin dalle fasi iniziali è eseguita mediante criteri ecocardiografici che permettono anche di stabilire il grado di disfunzione diastolica (Figura 1) [3, 4].

La prevalenza di LVDD aumenta nella popolazione anziana, ipertesa e diabetica, incrementando il rischio cardiovascolare di questi pazienti [5–7]; d'altra parte, questi fattori sono anche spesso associati alla malattia renale cronica (CKD) [8]. La presenza di tali fattori di rischio in comune è causa di un'augmentata prevalenza di LVDD in CKD [9, 10]. Tuttavia, la relazione esistente tra LVDD e CKD non è ancora ben documentata.

In questa rassegna rappresenteremo in breve la fisiopatologia della disfunzione diastolica e le possibili interrelazioni tra LVDD e CKD.

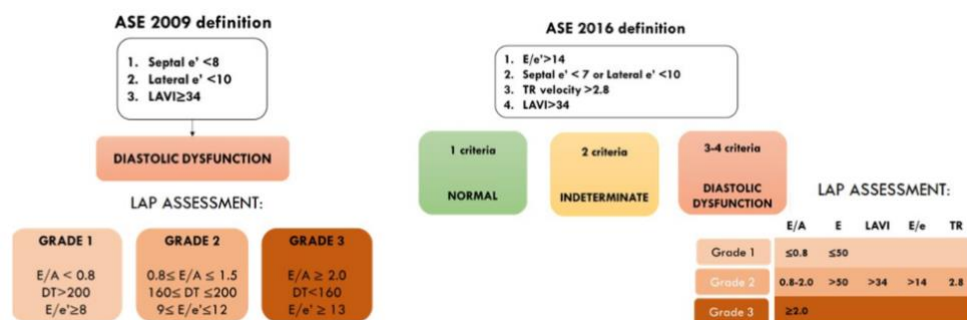


Figura 1. Confronto della diagnosi e classificazione della disfunzione diastolica del ventricolo sinistro secondo le linee guida dell'American Society of Echocardiography (ASE) 2009 e loro successivo aggiornamento ASE 2016.

Fisiologia della diastole

Per la corretta comprensione della LVDD è utile ricordare la fisiologia del ciclo cardiaco nella fase diastolica. Durante la diastole si determina un rilasciamento ventricolare e una distensione delle fibre muscolari che permettono il riempimento ventricolare e la conseguente contrazione del ventricolo sinistro nella successiva fase sistolica del ciclo cardiaco. Nella fase iniziale della diastole le pressioni nel ventricolo sinistro si riducono rapidamente con la chiusura della valvola aortica fino all'apertura della mitrale (rilasciamento isovolumetrico). Successivamente con il riempimento ventricolare si identificano tre fasi: riempimento rapido, diastasi e una fase finale coincidente con la sistole atriale. A livello dell'atrio sinistro, durante la prima fase della diastole fino all'apertura della mitrale l'atrio è una camera chiusa, con l'apertura della mitrale si svuota e si contrae poco prima della sistole ventricolare. Pertanto, la pressione atriale sinistra durante la diastole presenta due curve: la curva W durante il rilasciamento isovolumetrico del ventricolo sinistro e la seconda curva A corrispondente alla sistole atriale. Ciascuna di queste fasi disegna un'onda rilevabile con ecocardiogramma [3, 4].

Diagnosi di disfunzione diastolica con preservata frazione d'eiezione

La diagnosi di LVDD è basata sulla valutazione ecocardiografica delle onde di riempimento atriale e ventricolare. I parametri ecocardiografici da valutare per la diagnosi di LVDD sono:

- volume atriale sinistro indicizzato (LAVi)
- velocità dell'onda E (riempimento diastolico precoce)
- velocità dell'onda A (riempimento diastolico tardivo)
- rapporto E/A (indice dell'aumento della pressione atriale)

che sono valutati con doppler pulsato a livello della valvola mitralica;

- il rigurgito tricuspide (TR) valutato con doppler continuo a livello della valvola tricuspide (indice di elevati pressioni di riempimento diastolico)
- onda e' (indice del rilassamento diastolico del ventricolo sinistro) valutata con doppler tissutale a livello dell'anulus mitralico [3, 4]
- rapporto E/e' (indice delle pressioni di riempimento diastolico).

Nella Figura 1 è illustrato l'algoritmo diagnostico per la diagnosi di LVDD secondo i criteri dell'American Society of Echocardiography (ASE) 2009 [3] e secondo i più aggiornati criteri ASE 2016 [4].

Nel dettaglio, secondo i criteri ASE 2016, il rapporto E/e', onda e' settale e laterale, il diametro atriale (LAVi) e la velocità TR e il successivo incrocio con i parametri LAVi, ed onda E permettono di valutare l'incremento delle pressioni di riempimento diastolico. La LVDD è classificata in tre gruppi a seconda del numero di alterazioni presenti: "normale", < 2 criteri presenti, "disfunzione diastolica" se >2 criteri presenti e un terzo gruppo denominato "indeterminato" se sono presenti solo due criteri (Figura 1).

Prevalenza di LVDD in CKD

La quasi totalità degli studi di prevalenza di LVDD in CKD è attualmente basata sui criteri ASE 2009 che mostrano una percentuale tra 54% e 71% [9, 10]. Tuttavia, l'introduzione dei nuovi criteri ASE 2016 ha determinato una significativa riduzione della prevalenza di LVDD conseguente al miglioramento dell'accuratezza diagnostica e all'introduzione di un'entità nosologica, in cui la diagnosi di LVDD non è determinabile ("indeterminate", vedi Figura 1). Infatti, recenti studi nella popolazione generale hanno evidenziato una variazione significativa della prevalenza di LVDD da circa il 40% (ASE 2009) a circa il 5% (ASE 2016) [11–13].

Nei pazienti affetti da CKD la prevalenza di LVDD è più elevata rispetto alla popolazione generale: lo studio CASCADE riportava una prevalenza di LVDD in pazienti con CKD stadio 3-4 del 66% [9] e lo studio CRIC del 71% [10]. Tuttavia, in entrambi gli studi erano stati impiegati i criteri ASE 2009 con una conseguente possibile sovrastima della diagnosi di LVDD.

Il nostro gruppo di lavoro ha pertanto valutato la prevalenza di LVDD secondo i criteri 2009 e 2016 in una coorte di 140 pazienti con CKD stadio 1-5 [14]. Usando i criteri 2009 si rilevava una prevalenza di LVDD del 62,1% simile a quelle degli studi precedenti [9, 10]. Con l'impiego dei criteri 2016 la prevalenza di LVDD si riduceva al 22,9%, mentre il 45,7% dei pazienti veniva classificato come "indeterminato". Come illustrato in Figura 2, la prevalenza incrementava in maniera significativa passando dagli stadi più precoci di CKD a quelli più avanzati. In questo studio, l'analisi logistica mostrava che i principali fattori associati con LVDD nei pazienti con CKD erano l'età avanzata, la riduzione del GFR e l'incremento della pressione arteriosa notturna [14].

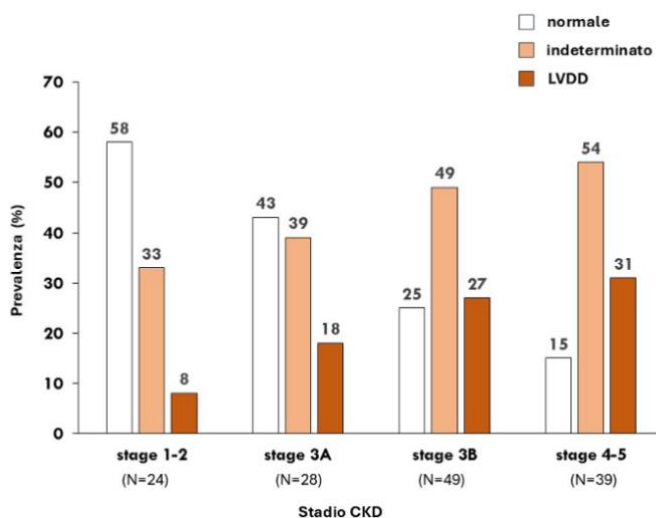


Figura 2. Prevalenza dei pattern di disfunzione diastolica del ventricolo sinistro secondo le nuove linee guida dell'American Society of Echocardiography (ASE) 2016 negli stadi di CKD stadio 1-5.

Etiologia di LVDD in CKD

La malattia renale cronica e quella cardiaca sono strettamente intrecciate tra di loro, configurando la cosiddetta sindrome cardio-renale. La CKD è infatti più prevalente in età avanzata ed è spesso associata a diabete mellito e pregressi eventi cardiovascolari, fattori che possono essere di per sé associati a un aumentato rischio di LVDD [1, 2]. Inoltre, la riduzione della funzione renale determina un aumento della pressione arteriosa sistemica, correlata a espansione del volume extracellulare e incremento dell'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) che giocano un ruolo determinante nell'alterazione della geometria cardiaca [15].

Inoltre, l'infiammazione cronica legata alla CKD comporta diverse alterazioni mediante disfunzione endoteliale, alterato rilascio di ossido nitrico (NO) e attivazione anomala del RAAS [16].

Altri fattori, come l'osteopontina e il FGF-23, che sono generalmente associati alla CKD, sembrano avere un ruolo nella LVDD: studi sperimentali mostrano che elevati livelli di osteopontina [17] e di FGF-23 [18] promuovono la disfunzione diastolica. In particolare, FGF-23 potrebbe indurre fibrosi del tessuto cardiaco attraverso l'attivazione di specifici recettori (FGFR-4), attraverso un meccanismo indipendente da α -Klotho [18].

L'insieme di queste alterazioni rendono di complessa definizione l'interazione tra LVDD e CKD.

LVDD e progressione renale

Il nesso causa-effetto tra LVDD e CKD sembra essere bilaterale. Se da un lato, come precedentemente descritto, è possibile ipotizzare che la CKD sia da considerare un fattore di rischio per la LVDD, dall'altro lato la presenza di LVDD potrebbe essere di per sé un fattore di rischio per la progressione della CKD [14].

Alcuni studi osservazionali hanno infatti mostrato una relazione tra i singoli parametri ecocardiografici della disfunzione diastolica e la progressione della CKD. In particolare, il rapporto E/e' e il volume atriale sinistro si correlavano a una maggiore progressione della CKD e ad una maggiore necessità di trattamento dialitico [19–21].

In un recente studio longitudinale di Borrelli et al. abbiamo valutato la progressione renale in 140 pazienti con CKD stadio 1-5 seguiti per 4,6 anni (per un totale di 1702 misurazioni di GFR) che avevano eseguito ecocardiografia in basale per la valutazione della presenza di disfunzione diastolica. L'analisi longitudinale dimostrava che la LVDD si associava a una più rapida caduta del filtrato glomerulare rispetto alla popolazione con funzione diastolica normale ($-2,12 \text{ mL/min/m}^2$ versus $-1,14 \text{ mL/min/1,73m}^2$) e a una maggiore incidenza di outcome renali (13.8/100 pts/year in LVDD vs 3,5/100 pts/year nel gruppo senza LVDD) [14].

Sebbene la natura osservazionale non permetta di stabilire un nesso causale tra LVDD ed il più rapido peggioramento della malattia renale, i nostri risultati suggeriscono che la LVDD possa intervenire come fattore causale della progressione renale. Questa ipotesi trova conferma in uno studio sperimentale che mostra che in topi nefrectomizzati la disfunzione cardiaca compariva prima dell'insorgenza della disfunzione renale, dell'ipertensione arteriosa e dell'ipervolemia suggerendo un possibile ruolo dell'infiammazione [22].

Inoltre, nei pazienti che in accordo con le linee guida ASE 2016 risultavano "indeterminati" si osservava un declino del GFR che era intermedio tra il gruppo con LVDD franca e quello senza LVDD. La presenza di questo "gradiente biologico" può rappresentare un'ulteriore prova della presenza di un nesso causale tra LVDD e progressione CKD [23]. Infine, l'analisi dei singoli parametri ecocardiografici utili alla diagnosi della LVDD mostrava che l'onda e' era quella maggiormente associata con uno stadio più avanzato di CKD e ad una sua più rapida progressione. Questo dato è interessante perché la riduzione della velocità dell'onda e' è il parametro ecocardiografico che risente meno dell'espansione del volume extracellulare ed è invece correlato ad un'alterazione del rilasciamento ventricolare suggerendo quindi che la LVDD compaia più precocemente del sovraccarico di volume e possa essere responsabile della progressione della malattia renale [24].

La relazione tra LVDD e progressione renale è stata in parte confermata da una recente analisi dello studio coreano KNOW-CKD in 2238 pazienti affetti da CKD che ha mostrato un aumento del rischio di eventi renali nei pazienti con aumentato rapporto E/e' [25].

Tuttavia, studi su popolazioni più ampie e con più lungo *follow-up* sono necessari per meglio studiare l'evoluzione fisiopatologica della sindrome cardio-renale, chiarendo quale sia la condizione (cardiaca o renale) che per prima determini la progressione dell'altra.

Conclusioni

La diagnosi di LVDD mediante criteri ASE 2016 permette di rilevare un'evidente disfunzione diastolica in circa un quarto dei pazienti affetti da CKD, che è inferiore rispetto alle precedenti valutazioni eseguite con criteri ASE 2009. La prevalenza di LVDD aumenta negli stadi più avanzati di CKD, ma la relazione tra CKD e LVDD è complessa data la condivisione di fattori patogenetici (età avanzata, ipertensione notturna, diabete). Di particolare interesse, una recente valutazione osservazionale mostra che pazienti con LVDD presentano un più rapido declino del GFR ($-2,16 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) rispetto al gruppo intermedio ($-1,5 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) e al gruppo normale ($-1,09 \text{ mL/min/1,73 m}^2$). Studi disegnati ad hoc sono necessari per valutare l'interrelazione tra LVDD e CKD.

BIBLIOGRAFIA

1. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 2):245-257. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.12.034>.
2. Vogel MW, Slusser JP, Hodge DO, Chen HH. The natural history of preclinical diastolic dysfunction: a population-based study. *Circ Heart Fail*. 2012;5(2):144-151. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959668>.
3. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(2):107-133. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.11.023>.
4. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):380-386. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex252>.
5. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83. Published 2018 Jun 8. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>.
6. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al. Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1777-1803. <https://doi.org/10.2337/dci15-0012>.
7. 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(3):251-259. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052256>.
8. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):713-735. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.01.416>.
9. Park M, Hsu CY, Li Y, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1725-1734. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012020145>.
10. Cai QZ, Lu XZ, Lu Y, Wang AY. Longitudinal changes of cardiac structure and function in CKD (CASCADE study). *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(7):1599-1608. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080899>.
11. Yeung DF, Jiang R, Behnami D, et al. Impact of the updated diastolic function guidelines in the real world. *Int J Cardiol*. 2021;326:124-130. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.10.068>.
12. Almeida JG, Fontes-Carvalho R, Sampaio F, et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(4):380-386. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jex252>.
13. Selmer J, Henriksen E, Leppert J, Hedberg P. Interstudy heterogeneity of definitions of diastolic dysfunction severely affects reported prevalence. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(8):892-899. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev211>.
14. Borrelli S, De Nicola L, Garofalo C, Paoletti E, Lucà S, Chiodini P, Lucà S, Peruzzo N, Netti A, Lembo E, Stanzione G, Conte G, Minutolo R. Prevalence and renal prognosis of left ventricular diastolic dysfunction in non-dialysis chronic kidney disease patients with preserved systolic function. *J Hypertens*. 2021 Dec 22. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003069>.
15. Paoletti E, De Nicola L, Gabbai FB, et al. Associations of Left Ventricular Hypertrophy and Geometry with Adverse Outcomes in Patients with CKD and Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):271-279. <https://doi.org/10.2215/CJN.06980615>.
16. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal Syndrome Revisited. *Circulation*. 2018;138(9):929-944. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028814>.
17. Yousefi K, Irion CI, Takeuchi LM, Ding W, Lambert G, Eisenberg T, Sukkar S, Granzier HL, Methawasin M, Lee DI, Hahn VS, Kass DA, Hatzistergos KE, Hare JM, Webster KA, Shehadeh LA. Osteopontin Promotes Left Ventricular Diastolic Dysfunction Through a Mitochondrial Pathway. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Jun 4;73(21):2705-2718. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.074>.
18. Milovanova LY, Shvetsov MY, Milovanova SY, et al. Elevated Fibroblast Growth Factor 23 and Decreased Klotho Levels Are Associated With Diastolic Dysfunction in CKD G4-5D Patients. *Kidney Int Rep*. 2020;5(7):1118. Published 2020 May 4. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.022>.
19. Chen SC, Su HM, Hung CC, et al. Echocardiographic parameters are independently associated with rate of renal function decline and progression to dialysis in patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(12):2750-2758. <https://doi.org/10.2215/CJN.04660511>.

20. Chen SC, Chang JM, Tsai YC, et al. Ratio of transmitral E-wave velocity to early diastole mitral annulus velocity with cardiovascular and renal outcomes in chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract.* 2013;123(1-2):52-60. <https://doi.org/10.1159/000351513>.
21. Furukawa M, Io H, Tanimoto M, Hagiwara S, Horikoshi S, Tomino Y. Predictive factors associated with the period of time before initiation of hemodialysis in CKD stages 4 and 5. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(4):c341-c347. <https://doi.org/10.1159/000321512>.
22. Martin FL, McKie PM, Cataliotti A, et al. Experimental mild renal insufficiency mediates early cardiac apoptosis, fibrosis, and diastolic dysfunction: a kidney-heart connection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2012;302(2):R292-R299. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00194.2011>.
23. Lucas RM, McMichael AJ. Association or causation: evaluating links between “environment and disease”. *Bull World Health Organ.* 2005;83(10):792-795.
24. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30(2):474-480. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)88335-0](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)88335-0).
25. Kang E, Lee SW, Ryu H, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Progression of Chronic Kidney Disease: Analysis of KNOW-CKD Data. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(13):e025554. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025554>