

I determinanti pressori dell'ipertrofia ventricolare sinistra negli emodializzati

G. Tripepi¹, V. Candela⁴, P. Fatuzzo⁵, F. Rapisarda⁵, G. Bonanno⁵, G. Seminara⁶, B. Stancanelli⁶, F.A. Benedetto², F. Mallamaci¹, E. Cottini³, G. Giaccone³, I. Bellanuova³, A. Cataliotti³, C. Labate⁴, F. Tassone², L.S. Malatino³, C. Zoccali¹

¹ Divisione di Nefrologia e CNR - Centro di Fisiologia Clinica, Reggio Calabria

² Servizio di Cardiologia Ospedale "E. Morelli", Reggio Calabria

³ Istituto di Clinica Medica "L. Condorelli", Università di Catania, Catania

⁴ Servizio Dialisi Ospedale "T. Evoli" Melito Porto Salvo, Reggio Calabria

⁵ Divisione Clinicizzata di Nefrologia Chirurgica, Università di Catania, Catania

⁶ Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Università di Catania, Catania

Blood pressor determinants of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients

ABSTRACT: Arterial hypertension is an established risk factor for left ventricular hypertrophy (LVH) in the uremic population. However, whether in these patients 24-h monitoring is a better predictor of LVH than clinic BP and routine pre-dialysis measurements is still undefined.

We studied this problem in 64 nondiabetic hemodialysis patients without heart failure. The echocardiographic study as well as the clinic and 24-h ambulatory BP measurements were performed during the day off-dialysis. Predialysis arterial pressure was calculated as the average value of the 12 routine recordings taken during the month preceding the study.

In multivariate models incorporating other independent predictors of heart geometry (Sex, BMI, Hematocrit, Cholesterol) predialysis systolic, diastolic and pulse pressures were the only BP determinants of echocardiographic parameters. 24-h ABPM did add significant (but weak) information to the prediction of left ventricular internal dimension (LVEDD), i.e. increased by the 9% ($P = 0.01$) the variance already explained by pre-dialysis diastolic BP and other significant covariates. However, 24-h ABPM did not add any significant and independent explanatory information to the corresponding pre-dialysis measurements for the posterior wall and interventricular septum measurements (PWT, IVST, MWT, RWT) and for left ventricular mass (-0.6 to +3.9%, average +1.1%).

In dialysis patients pre-dialysis BP is at least as strong a predictor of left ventricular mass as 24-h ambulatory monitoring. Thus the average of 12 routine pre-dialysis measurements may be used to predict heart geometry in dialysis patients without any loss of information in comparison to 24-h ambulatory monitoring. (*Giorn It Nefrol* 1998; 15: 231-40).

KEY WORDS: Ambulatory blood pressure monitoring, Hemodialysis, Hypertension, Left ventricular hypertrophy.

Parole chiave

- Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa
- Dialisi
- Ipertensione
- Ipertrofia ventricolare sinistra

Introduzione

Studi prospettici (1-21) e di intervento (22-25) hanno dimostrato che l'ipertensione arteriosa è tra le principali cause di ipertrofia ventricolare sinistra negli uremici in

emodialisi ed è ben noto che le alterazioni della geometria cardiaca hanno un ruolo di primo piano nell'alta mortalità e mortalità di questi pazienti (20). Il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore è raccomandato come il metodo ottimale per la valutazione del rischio cardiovascolare negli uremici in emodialisi (18, 19). A tal riguardo è tuttavia di particolare rilievo la recente dimostrazione che una buona serie di misurazioni di pressione in condizioni ben standardizzate hanno un potere predittivo per l'ipertrofia ventricolare sinistra quasi sovrapponibile a quello della pressione arteriosa delle 24 ore (26). Negli emodializzati non è ancora del tutto provata la superiorità del monitoraggio ambulatoriale delle

24 ore per predire l'ipertrofia ventricolare sinistra rispetto ad altre tecniche di misurazione della pressione arteriosa. L'obiettivo del nostro studio è definire qual'è il determinante pressorio (tra pressione clinica, pressione arteriosa delle 24 ore e media mensile pre-dialisi) che meglio predice l'ipertrofia ventricolare sinistra negli emodializzati.

Metodi

Pazienti

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti diabetici e con scompenso cardiaco. Sono quindi risultati arruolabili 73 pazienti dei quali 9 sono stati esclusi per motivi tecnici: 2 perchè avevano una pressione arteriosa molto bassa (diastolica < 40 mmHg), 3 a causa di accessi vascolari esauriti e 4 perchè la percentuale di artefatti nel tracciato 24 ore era superiore al 30%. Nei 64 pazienti studiati la causa dell'insufficienza renale era: glomerulonefrite cronica in 15 casi, rene policistico in 7, pielonefrite in 6, sindrome di Alport in 2, nefroangiosclerosi in 2, nefrolitiasi bilaterale a stampo in 2, necrosi corticale in 1, nefrite interstiziale in 1, glomerulonefrite da IgA in 1, nefropatia membranosa in 1, tubercolosi renale in 1, glomerulosclerosi focale in 1 e indefinita nei rimanenti 24 casi. Tutti i pazienti erano in emodialisi trisettimanale con bicarbonato (concentrazione media del dialisato. Na 138 mMol/L, HCO₃⁻ 35 mMol/L, K 1.5 mMol/L, Ca da 1.25 a 1.75 mMol/L, Mg 0.75 mMol/L) e trattati con filtri di vario tipo. Quindici pazienti erano in trattamento con eritropoietina e 25 con uno o più farmaci antipertensivi.

Misurazione della pressione arteriosa

Per identificare i determinanti pressori dell'ipertrofia ventricolare sinistra abbiamo considerato tre metodi di misurazione della pressione arteriosa: misurazione clinica, monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore e media mensile di pressione arteriosa pre-dialisi.

Pressione clinica

La pressione clinica era definita come media di 3 misurazioni in posizione supina effettuate ad intervalli di 5 minuti con un registratore automatico (Dinamap, mod. 1846 SX) nel giorno di intervallo dialitico breve.

Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore

Subito dopo la misurazione clinica veniva iniziata la misurazione ambulatoriale della pressione arteriosa (Takeda 2420, mod. 7 o Spacelabs 90207). Le misurazio-

ni venivano programmate ad intervalli di 15 minuti sia durante le ore diurne (7:00 - 23:00) che durante quelle notturne (23:00 - 7:00). La rimozione degli artefatti dai tracciati veniva effettuata secondo quanto riportato nelle linee guida della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (27).

La variazione notte/giorno della pressione arteriosa era calcolata come rapporto tra i valori medi della notte e quelli del giorno (night/day ratio) come descritto in una recente metanalisi su 4765 soggetti normotesi (31).

Pressione media mensile pre-dialisi

La pressione arteriosa pre-dialisi era calcolata come media di 12 misurazioni di pressione arteriosa (3/settimana) effettuate dagli infermieri immediatamente prima dell'inizio della dialisi durante il mese precedente la data dell'esame ecocardiografico.

Variabilità della pressione arteriosa delle 48 ore (giorno di dialisi e intervallo dialitico breve)

Per valutare la variabilità della pressione arteriosa in relazione alla dialisi, in un gruppo di 19 pazienti è stato effettuato un monitoraggio ambulatoriale di 48 ore (comprendente sia il giorno della dialisi sia il giorno di intervallo dialitico). I pazienti erano paragonabili ai 64 pazienti che avevano partecipato alla parte principale dello studio sia per età anagrafica (47 ± 14 anni), che per età dialitica (mediana 60 mesi, range interquartile 36 - 120 mesi) e sesso (13 M e 6 F).

Ecocardiografia

Sempre nel giorno di intervallo dialitico breve ciascun paziente veniva sottoposto ad esame ecocardiografico. Tutte le misurazioni ecocardiografiche sono state effettuate secondo le raccomandazioni della Società Americana di Ecocardiografia (28). Nell'esame ecocardiografico venivano misurati i seguenti parametri: diametro telediastolico del ventricolo sinistro (LVEDD), spessore della parete posteriore (PWT) e del setto interventricolare (IVST). La massa ventricolare sinistra (LVMI) era calcolata con la formula di Devereux normalizzata per superficie corporea (29). Lo spessore medio (MWT) e lo spessore relativo di parete (RWT) erano calcolati con le formule standard: $MWT = [(IVST+PWT)/2]$; $RWT = (2PWT/LVEDD)$. L'ipertrofia ventricolare sinistra era definita in base alla classificazione dello studio Framingham (30): LVMI > 131 g/m² per gli uomini e LVMI > 100 g/m² per le donne.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata con un software di-

TABELLA I - PRINCIPALI DATI DEMOGRAFICI, ANTROPOMETRICI E CLINICI DEI 64 PAZIENTI STUDIATI E DI MASCHI E FEMMINE SEPARATAMENTE. I DATI CON DISTRIBUZIONE NORMALE SONO ESPRESSI COME MEDIA E DEVIATIONE STANDARD MENTRE QUELLI CON DISTRIBUZIONE NON GAUSSIANA COME MEDIANA E RANGE INTERQUARTILE

	Gruppo intero	Maschi (N = 38)	Femmine (N = 26)	P M VS F
Età (anni)	49.3 ± 15.9	47.2 ± 15.9	52.4 ± 15.6	0.20
Età dialitica (mesi)	35 (15-81.5)	29 (14-64)	56 (17-133)	0.16
Peso corporeo (kg)	62.4 ± 12.6	65.8 ± 16.6	57.2 ± 8.8	0.003
Altezza (cm)	160.6 ± 10.5	165.3 ± 8.8	153.6 ± 8.7	< 0.001
BMI (kg/m ²)	24.1 ± 3.8	24.0 ± 3.9	24.4 ± 3.5	0.63
Guadagno ponderale interdialitico (%)	4.5 ± 1.0	4.5 ± 0.9	4.5 ± 1.0	0.92
Ematocrito (%)	32.5 ± 5.6	30.9 ± 9.5	29.9 ± 9.8	0.69
PTHi (pg/ml)	256 (52-494)	166 (25-415)	342 (137-593)	0.024
Kt/V	1.28 ± 0.28	1.19 ± 0.26	1.39 ± 0.25	0.004
Potassiemia (mEq/L)	5.5 ± 0.8	5.5 ± 0.8	5.6 ± 0.8	0.59
Colesterolemia (mg/dl)	197.7 ± 51.7	183.9 ± 45.2	217.8 ± 54.8	0.012
Trigliceridemia (mg/dl)	182.8 ± 100.8	172.3 ± 86.8	198.3 ± 118.5	0.34
Albuminemia (g/dl)	4.3 ± 0.5	4.4 ± 0.6	4.2 ± 0.4	0.21
Fumatori (n)	19	17	2	0.004

sponibile in commercio (SPSS/PC_{TM} Version 5.0.1 1984-1992). I dati con distribuzione normale sono stati espressi come media e deviazione standard mentre quelli con distribuzione non Gaussiana come mediana e range interquartile. I confronti tra i gruppi sono stati effettuati con il t-test o con il Mann-Whitney test mentre il confronto tra proporzioni con il chi-square test.

I modelli multivariati sono stati costruiti con l'approccio "stepwise" (32). La varianza aggiuntiva per l'ipertrofia ventricolare sinistra spiegata dalla pressione arteriosa delle 24 ore rispetto alla pressione arteriosa predialisi e alle covariate è stata calcolata forzando nel modello finale ottenuto dall'analisi stepwise i corrispondenti valori di pressione sistolica, diastolica o differenziale del monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore.

La variabilità della pressione arteriosa durante il monitoraggio ambulatoriale delle 48 ore (nel giorno della dialisi e dell'intervallo dialitico breve) è stata analizzata con la correlazione lineare e con il metodo di Bland-Altman (33).

Risultati

Qualità delle registrazioni ambulatoriali della pressione arteriosa

Su 64 registrazioni effettuate 8 avevano una percentuale di artefatti compresa tra il 10% e il 17%, 44 una percentuale di artefatti inferiore al 5% mentre i rimanenti 12 una percentuale di errori compresa tra il 5% e il 10%.

Caratteristiche dei pazienti

Le principali caratteristiche demografiche, antropometriche e biochimiche di tutti i pazienti (e di maschi e femmine separatamente) sono riportate nella Tabella I. Le donne erano proporzionalmente più basse e di peso inferiore rispetto agli uomini cosicché tra i sessi non vi era nessuna differenza per quanto riguardava il BMI. Il PTH, il colesterolo e il Kt/V risultavano più elevati nelle donne rispetto agli uomini e tra questi ultimi c'era anche una più alta percentuale di fumatori.

Come riportato nella Tabella II la pressione clinica, quella delle 24 ore e la media mensile pre-dialisi, tendevano ad essere più basse nelle donne rispetto agli uomini anche se le differenze non raggiungevano la significatività statistica (ad eccezione della pressione diastolica clinica). Il diametro telediastolico del ventricolo sinistro era significativamente ridotto nelle donne rispetto agli uomini ($p < 0.001$) mentre non vi era nessuna differenza tra i due sessi per quanto riguardava gli altri parametri ecocardiografici. Analogamente la prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra non era differente tra i due sessi.

I determinanti pressori dell'ipertrofia ventricolare sinistra

Come riportato nella Tabella III, all'analisi univariata lo spessore della parete posteriore e del setto interventricolare e la massa ventricolare sinistra erano correlati alla pressione arteriosa sistolica e differenziale, indipendente-

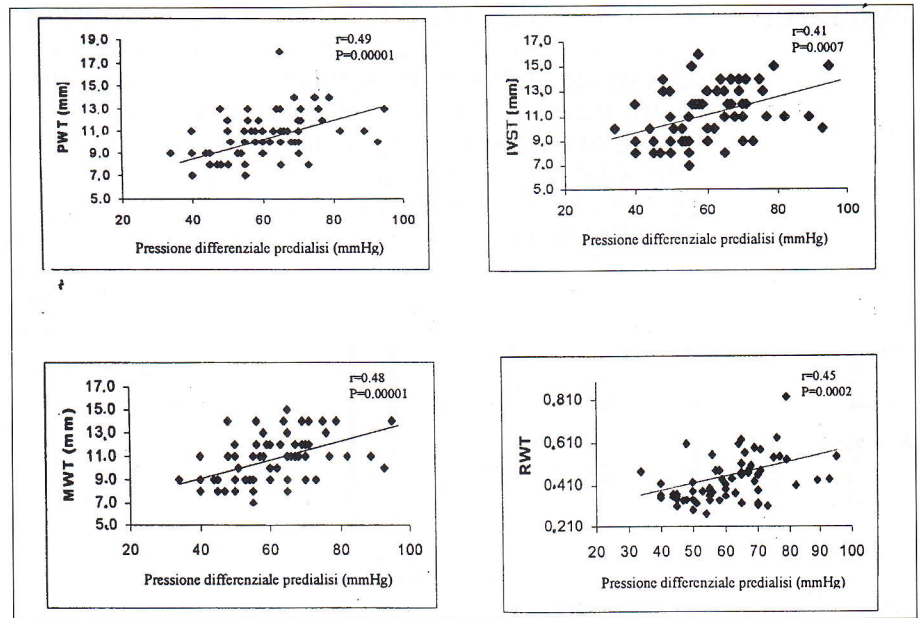
TABELLA II - PRINCIPALI DATI EMODINAMICI ED ECOCARDIOGRAFICI

		Gruppo Intero	Maschi (n = 38)	Femmine (n = 26)	P
Pressione Arteriosa					
<i>Clinica</i>	Sistolica	134.5 ± 23.1	138.7 ± 21.6	128.2 ± 24.2	0.08
	Diastolica	79.3 ± 13.1	81.9 ± 13.5	75.4 ± 11.8	0.04
	Differenziale	55.2 ± 16.4	56.8 ± 15.8	52.8 ± 14.4	0.36
<i>Pre-dialisi</i>	Sistolica	140.7 ± 18.2	143.7 ± 15.8	136.3 ± 20.9	0.13
	Diastolica	80.2 ± 11.8	81.7 ± 11.5	77.9 ± 12.0	0.21
	Differenziale	60.5 ± 13.1	62.0 ± 12.0	58.3 ± 14.5	0.29
<i>24h-ABPM</i>	Sistolica	135.3 ± 24.2	139.9 ± 21.4	128.3 ± 26.8	0.07
	Diastolica	78.8 ± 14.1	80.6 ± 14.9	76.1 ± 12.7	0.19
	Differenziale	56.4 ± 16.3	59.3 ± 15.4	52.2 ± 17.0	0.09
<i>Diurna</i>	Sistolica	136.1 ± 23.9	141.5 ± 21.5	128.0 ± 25.6	0.03
	Diastolica	80.1 ± 14.5	81.7 ± 15.3	77.6 ± 13.0	0.25
	Differenziale	56.0 ± 16.4	59.8 ± 16.0	50.3 ± 15.7	0.02
<i>Notturna</i>	Sistolica	133.9 ± 25.4	137.7 ± 21.2	128.3 ± 30.2	0.18
	Diastolica	77.0 ± 14.4	79.0 ± 14.5	73.9 ± 13.8	0.15
	Differenziale	56.9 ± 17.7	58.6 ± 16.1	54.4 ± 19.8	0.37
<i>Night/day ratio</i>	Sistolica	0.98 ± 0.09	0.98 ± 0.08	1.00 ± 0.10	0.32
	Diastolica	0.96 ± 0.09	0.97 ± 0.08	0.95 ± 0.09	0.38
Ecocardiografia					
	LVEDD (mm)	50.0 ± 7.0	52.0 ± 6.5	46.2 ± 6.2	0.001
	IVST (mm)	11.1 ± 2.2	11.2 ± 2.0	10.9 ± 2.5	0.63
	PWT (mm)	10.5 ± 2.1	10.6 ± 2.1	10.4 ± 2.1	0.67
	MWT (mm)	10.8 ± 2.0	10.9 ± 1.9	10.7 ± 2.2	0.70
	RWT	0.43 ± 0.10	0.41 ± 0.11	0.45 ± 0.09	0.14
	LVMI (g/m ²)	124.8 ± 41.9	130.0 ± 37.7	117.1 ± 47.3	0.25
Pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (n)		30	14	16	0.075

TABELLA III - MATRICE DI CORRELAZIONE TRA I VARI TIPI DI MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA E I PARAMETRI ECOCARDIOGRAFICI. r (p): COEFFICIENTE DI CORRELAZIONE E SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA. Le correlazioni significative sono evidenziate in grassetto

		LVEDD	PWT	IVST	MWT	RWT	LVMI
Pressione Arteriosa		r (P)	r (P)	r (P)	r (P)	r (P)	r (P)
<i>Clinica</i>	Sistolica	0.26 (0.04)	0.29 (0.02)	0.31 (0.01)	0.34 (0.005)	0.10 (0.43)	0.40 (0.008)
	Diastolica	0.34 (0.0006)	0.00 (0.99)	0.04 (0.75)	0.05 (0.65)	-0.21 (0.09)	0.22 (0.07)
	Differenziale	0.10 (0.44)	0.41 (0.0007)	0.40 (0.001)	0.43 (0.0003)	0.31 (0.01)	0.39 (0.001)
<i>Pre-dialisi</i>	Sistolica	0.22 (0.08)	0.46 (0.0001)	0.36 (0.003)	0.46 (0.0001)	-0.07 (0.57)	0.36 (0.003)
	Diastolica	0.39 (0.001)	0.17 (0.17)	0.11 (0.40)	0.18 (0.16)	0.45 (0.0002)	0.26 (0.04)
	Differenziale	-0.04 (0.73)	0.49 (0.00001)	0.41 (0.0007)	0.48 (0.0000)	0.13 (0.92)	0.27 (0.03)
<i>24h-ABPM</i>	Sistolica	0.16 (0.21)	0.22 (0.07)	0.29 (0.02)	0.29 (0.02)	0.01 (0.94)	0.05 (0.70)
	Diastolica	0.05 (0.67)	0.03 (0.83)	0.05 (0.71)	0.06 (0.61)	0.18 (0.15)	0.36 (0.003)
	Differenziale	0.19 (0.13)	0.31 (0.01)	0.40 (0.007)	0.37 (0.02)	0.11 (0.36)	0.25 (0.047)
<i>Diurna</i>	Sistolica	0.15 (0.23)	0.20 (0.10)	0.28 (0.03)	0.26 (0.04)	-0.02 (0.85)	0.01 (0.94)
	Diastolica	0.03 (0.80)	-0.02 (0.88)	0.00 (0.99)	0.01 (0.92)	0.18 (0.14)	0.35 (0.004)
	Differenziale	0.19 (0.12)	0.31 (0.01)	0.40 (0.0009)	0.37 (0.003)	0.12 (0.32)	0.27 (0.03)
<i>Notturna</i>	Sistolica	0.15 (0.24)	0.22 (0.07)	0.30 (0.01)	0.30 (0.01)	0.07 (0.58)	0.10 (0.45)
	Diastolica	0.06 (0.64)	0.10 (0.45)	0.12 (0.35)	0.14 (0.28)	0.10 (0.40)	0.36 (0.003)
	Differenziale	0.21 (0.09)	0.25 (0.04)	0.35 (0.004)	0.33 (0.008)	0.12 (0.36)	0.12 (0.35)
<i>Night/day ratio</i>	Sistolica	0.01 (0.93)	0.15 (0.23)	0.13 (0.31)	0.17 (0.17)	0.24 (0.052)	0.22 (0.007)
	Diastolica	0.07 (0.61)	0.30 (0.02)	0.25 (0.04)	0.28 (0.02)		

Fig. 1 - Regressione lineare tra la pressione differenziale pre-dialisi e lo spessore della parete posteriore (PWT), del setto interventricolare (IVST), dello spessore medio (MWT) e relativo di parete (RWT).



mente dal metodo di misurazione. All'analisi univariata la pressione sistolica predialisi era il più forte fattore predittivo della massa ventricolare sinistra (LVMI) mentre la pressione differenziale pre-dialisi era il più forte fattore predittivo dei rimanenti parametri ecocardiografici (PWT, IVST, MWT e RWT) (Fig. 1). Inoltre la pressione diastolica (sia quella clinica che quella pre-dialisi) era correlata al diametro telediastolico del ventricolo sinistro. Le correlazioni tra la pressione arteriosa delle 24 ore e la geometria del ventricolo sinistro, erano tutte più deboli rispetto alle corrispondenti correlazioni riguardanti la pressione arteriosa pre-dialisi. Il potere predittivo dei valori medi diurni era sostanzialmente sovrapponibile a quello dei valori medi notturni.

Il rapporto notte/giorno della pressione arteriosa diastolica era correlato allo spessore della parete posteriore, al setto interventricolare e allo spessore medio di parete mentre non vi era nessuna correlazione tra il rapporto notte/giorno della sistolica e i suddetti parametri ecocardiografici.

Non vi era nessuna differenza significativa tra maschi e femmine per quanto riguardava i coefficienti delle correlazioni tra parametri ecocardiografici e pressione arteriosa (dati non riportati). Tuttavia nelle donne il diametro telediastolico del ventricolo sinistro correlava con la pressione arteriosa diastolica clinica e pre-dialisi ($r = 0.48$, $p = 0.01$ e $r = 0.40$, $p = 0.04$) mentre non vi era alcuna correlazione tra gli stessi parametri negli uomini.

Altri correlati funzionali dei parametri ecocardiografici

All'analisi univariata il diametro telediastolico del ventricolo sinistro era inversamente correlato al sesso ($r = -0.41$, $p = 0.0006$), al Kt/V ($r = -0.34$, $p = 0.008$) al colesterolo ($r = -0.36$, $p = 0.004$) e ai trigliceridi ($r = -0.29$, $p = 0.02$). La

parete posteriore e lo spessore medio di parete correlavano con il BMI ($r = 0.34$, $p = 0.005$ e $r = 0.39$, $p = 0.001$) e con l'ematokrito ($r = -0.33$, $p = 0.01$ e $r = -0.27$, $p = 0.04$). Il colesterolo, inoltre, era inversamente correlato alla massa ventricolare sinistra ($r = -0.30$, $p = 0.016$) mentre il BMI correlava sia con lo spessore del setto interventricolare ($r = 0.35$, $p = 0.004$) che con lo spessore relativo di parete ($r = 0.32$; $p = 0.01$). Non vi era alcuna correlazione tra i parametri ecocardiografici e l'età anagrafica e dialitica, l'incremento ponderale interdialitico, il fumo, il PTH, l'albuminemia e la potassiemia.

Analisi multivariata

Nell'analisi multivariata abbiamo usato modelli di regressione multipla che comprendono i principali determinanti clinici e biochimici dell'ipertrofia ventricolare sinistra e la pressione arteriosa sistolica, diastolica o differenziale. In questi modelli l'unico determinante pressorio indipendente dei parametri ecocardiografici era la pressione arteriosa pre-dialisi (Tab. IV) mentre né la pressione clinica, né la pressione arteriosa delle 24 ore, né il rapporto notte/giorno della pressione arteriosa diastolica raggiungevano la significatività statistica. Nella Tabella IV sono anche riportati i coefficienti di correlazione parziale e i coefficienti di regressione delle altre covariate che raggiungevano la significatività statistica all'analisi multivariata.

Nella Figura 2 è riportata la varianza (R^2) dei parametri ecocardiografici spiegata dai singoli modelli multivariati e la varianza aggiuntiva spiegata introducendo nei modelli il corrispondente valore di pressione arteriosa del moni-

TABELLA IV - IN TABELLA SONO RIPORTATI I COEFFICIENTI DI REGRESSIONE (B), I COEFFICIENTI DI CORRELAZIONE PARZIALE (r) E LA SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA (p) TRA CIASCUN PARAMETRO ECOCARDIOGRAFICO E LA VARIABILI INDIPENDENTI. LE CASELLE VUOTE INDICANO I PARAMETRI CHE NON SONO STATI INTRODOTTI NEL MODELLO POICHÉ NON RISULTAVANO SIGNIFICATIVI ALL'ANALISI UNIVARIATA. IL SIMBOLO NS INDICA I PARAMETRI CHE RISULTAVANO SIGNIFICATIVI ALL'ANALISI UNIVARIATA E CHE NON MANTENEVANO LA SIGNIFICATIVITÀ ALL'ANALISI MULTIVARIATA. R² (p): COEFFICIENTI DI DETERMINAZIONE CON RELATIVA SIGNIFICATIVITÀ STATISTICA

	LVEDD (mm)		PWT (mm)		IVST (mm)		MWT (mm)		RWT		LVMI (g/m ²)	
	B	r(P)	B	r(P)	B	r(P)	B	r(P)	B	r(P)	B	r(P)
Sesso (0 = M; 1 = F)	-4.84	-0.35 (0.007)										
BMI (kg/m ²)				NS	0.15	0.27 (0.03)	0.14	0.28 (0.029)		NS		
Ematocrito (%)			-0.10	-0.29 (0.026)				NS				
Kt/V		NS										
Colesterolo (mg/dl)		NS									-0.22 (0.018)	-0.30
Trigliceridi (mg/dl)	-0.02	-0.27 (0.037)										
Pressione arteriosa												
<i>Clinica</i> Sistolica (mmHg)		NS		NS		NS		NS				NS
" Diastolica		NS										
" Differenziale				NS		NS		NS		NS		NS
<i>Pre-dialisi</i> Sistolica				NS		NS		NS		NS	0.91	0.42 (0.0007)
" Diastolica	0.19	0.35 (0.007)										NS
" Differenziale			0.07	0.48 (0.0001)	0.06	0.35 (0.005)	0.06	0.44 (0.0005)	0.004	0.45 (0.0002)		NS
<i>24h-ABPM</i> Sistolica						NS		NS				NS
" Diastolica												
" Differenziale				NS		NS		NS				NS
Intercetta	39.20		9.30		3.98		3.62		0.21		39.70	
R ² (P)	0.31 (0.0001)		0.31 (0.00001)		0.23 (0.00001)		0.30 (0.00001)		0.21(0.0002)		0.25 (0.0002)	

toraggio ambulatoriale delle 24 ore. Solo la pressione arteriosa diastolica delle 24 ore aggiungeva potere predittivo al modello che definisce il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (+9%, p = 0.01) mentre per i rimanenti parametri ecocardiografici la varianza aggiuntiva spiegata dalla pressione 24 ore oscillava da -0.6% a +3.9% (in media 1.1%, p = NS).

Variabilità della pressione arteriosa delle 48 ore (giorno di dialisi e intervallo dialitico breve)

La pressione arteriosa media delle 24 ore nel giorno di intervallo dialitico (131 ± 26/77 ± 11 mmHg) era sovrapponibile alla pressione arteriosa media delle 24 ore nel giorno della dialisi (133 ± 25/77 ± 12 mmHg). Le due

misurazioni 24 ore erano altamente correlate fra di loro (r = 0.90, p < 0.0001 per la sistolica e r = 0.89, p < 0.0001 per la diastolica) (Fig. 3A). Analogamente il test di Bland-Altman (Fig. 3B) rilevava che la pressione arteriosa media delle 24 ore era poco influenzata dalla dialisi. In 1 solo caso infatti le differenze tra i valori di pressione sistolica e diastolica nelle due giornate erano oltre i limiti di confidenza (±2 DS).

Discussione

I risultati di questo studio confermano che la pressione arteriosa è un determinante importante della geometria cardiaca negli emodializzati.

Negli ultimi dieci anni numerosi studi hanno analizzato i rapporti tra pressione arteriosa e ipertrofia ventricolare sinistra nei pazienti in dialisi. In alcuni di questi studi i coefficienti di correlazione tra massa ventricolare sinistra e pressione arteriosa oscillavano da 0.20 a 0.50 (1.5 - 8.17) mentre in altri la correlazione tra questi due parametri era molto più debole o nulla (34 - 36). La disparità di risultati tra i vari studi dipende dal tipo di misura considerata (pre-dialisi, clinica o 24 ore), dal numero delle misurazioni e dagli eventuali criteri di esclusione dei pazienti. Il nostro protocollo prevedeva l'esclusione dei pazienti diabetici e di quelli con scompenso cardiaco in quanto sia il diabete che l'insufficienza cardiaca sono ben noti "confounders" del rapporto pressione arteriosa/ipertrofia ventricolare sinistra. L'uso dell'elevato numero di misurazioni di pressione arteriosa pre-dialisi da noi adottato è supportato dalla constatazione che gli studi che riportano coefficienti di correlazione più alti (7, 8) sono anche quelli che adottano come dato rappresentativo della pressione arteriosa il valore medio di misurazioni ripetute.

Nel nostro studio, i risultati dell'analisi univariata e multivariata indicano che il maggior determinante pressorio dei parametri ecocardiografici è la pressione arteriosa pre-dialisi del mese precedente la data dell'esame ecocardiografico. Altri Autori, in studi precedenti, hanno riportato risultati analoghi (7, 8). In particolare in uno studio di Conlon (7) la correlazione tra ipertrofia ventricolare sinistra e pressione arteriosa pre-dialisi era del tutto sovrapponibile a quella della pressione ambulatoriale delle 24 ore. Il limite di questo studio è che le due tecniche di mi-

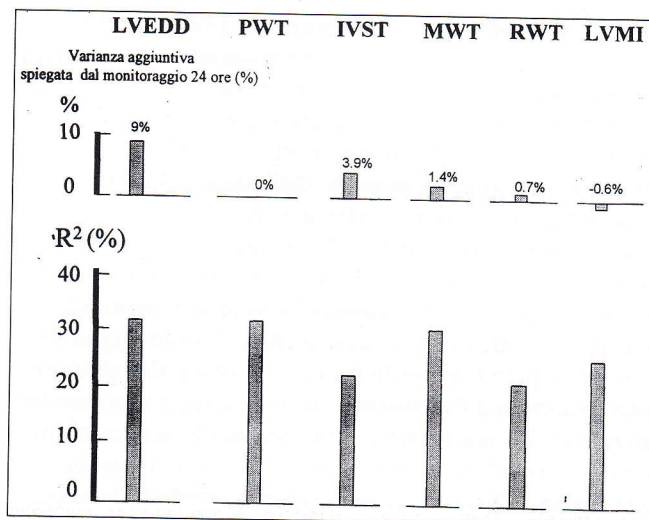
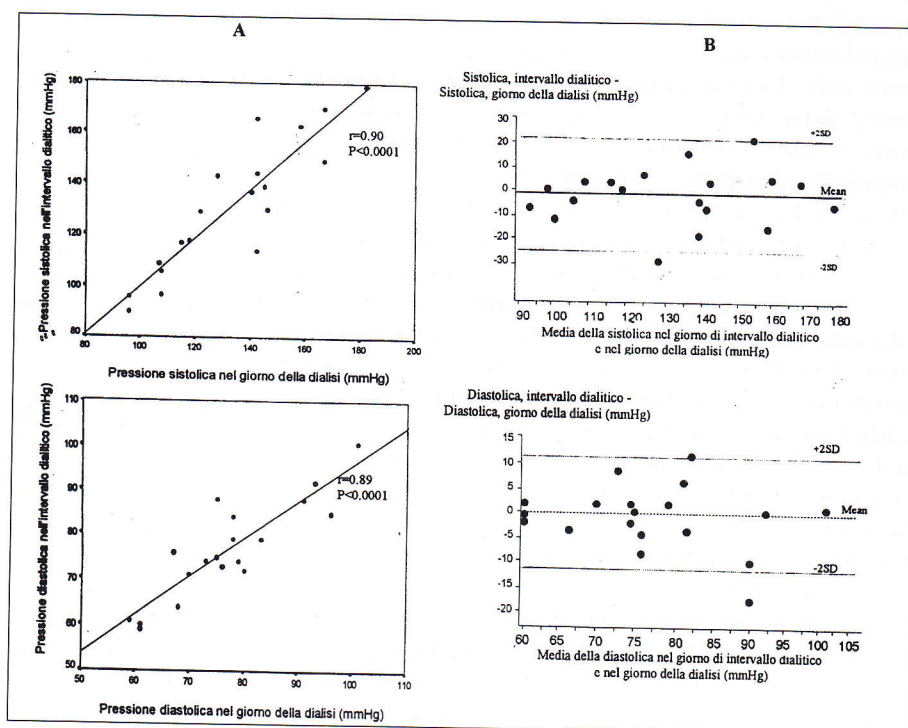


Fig. 2 - Varianza (R²) dei parametri ecocardiografici spiegata dai singoli modelli multivariati (in basso nella figura) comprendente la pressione pre-dialisi e le covariate con la varianza aggiuntiva (in alto nella figura) spiegata dal monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore.

surazione della pressione arteriosa non sono state confrontate tenendo conto dell'influenza delle altre covariate che determinano la massa ventricolare sinistra. Nel nostro studio il potere aggiuntivo del monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore è stato testato in un modello comprendente oltre alla pressione arteriosa pre-dialisi anche il BMI, l'ematocrito, il colesterolo e i trigliceridi, che sono ben noti determinanti dell'ipertrofia ventricolare sinistra. In questo

Fig. 3 - Regressione lineare tra i valori di pressione 24 ore nel giorno di intervallo dialitico e nel giorno della dialisi (Figura 3A). In Figura 3B è riportato il test di Bland-Altman relativo alla variabilità della pressione arteriosa nelle due giornate consecutive (di cui una comprendente il giorno della dialisi).



modo, noi abbiamo evidenziato che la pressione arteriosa delle 24 ore aggiunge informazioni significative a quelle della pressione arteriosa pre-dialisi solamente per il diametro telediastolico del ventricolo sinistro mentre il contributo aggiuntivo del monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore per definire lo spessore della parete posteriore, del setto interventricolare e della massa ventricolare sinistra è pressoché nullo (in media 1.1%, range -0.6% +3.9%). I nostri risultati concordano con un recente studio condotto in pazienti con ipertensione arteriosa essenziale (26) nei quali la pressione arteriosa delle 24 ore aggiungeva ben poco potere predittivo (+2% - +4%) alla pressione arteriosa clinica definita in base a una serie ben standardizzata di 3-6 misurazioni. Uno studio che invece contrasta con i risultati da noi evidenziati è quello recente di Ertuk e al (17) che riporta un potere predittivo della pressione ambulatoriale delle 24 ore per l'ipertrofia ventricolare sinistra molto superiore a quello della pressione pre-dialisi. La discrepanza tra i nostri risultati e quelli di Ertuk è dovuta al basso numero di misurazioni della pressione arteriosa pre-dialisi (calcolata come media di 2 sole misurazioni) adottate in questo studio mentre nel nostro la pressione arteriosa pre-dialisi è calcolata come media di 12 misurazioni. In un altro studio ancora è stato anche riportato che la pressione arteriosa delle 24 ore è di gran lunga superiore alla pressione clinica nel predire la geometria cardiaca nei pazienti uremici non in dialisi (37). Tuttavia in questo studio la pressione clinica è stata definita in base a una singola misurazione pressoria non standardizzata (in particolare il paziente durante la misurazione poteva essere in posizione supina o seduto). Un punto debole della misurazione ambulatoriale delle 24 ore nel nostro studio è che il monitoraggio è stato effettuato solo durante l'intervallo dialitico escludendo il giorno della dialisi. Tuttavia questa omissione di informazioni non è certamente rilevante in quanto, in un gruppo di 19 pazienti, noi abbiamo trovato che la differenza nei livelli medi di pressione arteriosa nelle due giornate consecutive (una delle quali comprendeva la dialisi) era dovuta al caso e non raggiungeva comunque la significatività statistica. Il nostro studio può implicare interventi nella pratica clinica in quanto il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore è formalmente raccomandato per la valutazione del rischio cardiovascolare negli emodializzati sia nelle linee guida della Società Britannica (38) che nei criteri di accreditamento della Società Italiana di Nefrologia (39). I risultati del nostro studio suggeriscono che le misurazioni pre-dialitiche della pressione arteriosa sono preferibili al monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore nel predire l'ipertrofia ventricolare sinistra negli emodializzati sia in termini di costi ma anche e soprattutto perchè comportano una perdita di informazioni trascurabile rispetto a quelle della registrazione 24 ore.

Riassunto

L'ipertensione arteriosa è tra le principali cause di ipertrofia ventricolare sinistra negli uremici in emodialisi. Tuttavia non è ancora del tutto chiarito quale sia il determinante pressorio (tra pressione clinica, monitoraggio ambulatoriale delle 24 ore e media mensile pre-dialisi) che meglio predice l'ipertrofia ventricolare sinistra in questi pazienti.

Abbiamo studiato questo problema in 64 emodializzati (38 maschi e 26 femmine) (età anagrafica: 49 ± 16 anni; età dialitica: mediana 35 mesi, range interquartile 15 - 81 mesi). Nessuno di questi pazienti era diabetico o presentava segni di scompenso cardiaco. Nel giorno d'intervallo dialitico breve i pazienti venivano sottoposti sia a misurazione clinica che a monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa delle 24 ore. La pressione arteriosa pre-dialisi era calcolata come media del mese precedente la data dello studio. Sempre nel giorno di intervallo dialitico breve tutti i pazienti venivano sottoposti ad esame ecocardiografico.

In un modello di regressione multipla (comprendente il sesso, il BMI, l'ematocrito, il colesterolo e i trigliceridi) la pressione arteriosa pre-dialisi risultava il solo determinante pressorio che prediceva in maniera indipendente i parametri ecocardiografici. La pressione ambulatoriale delle 24 ore aggiungeva potere predittivo soltanto al modello che definiva il diametro telediastolico del ventricolo sinistro (+9%, $p = 0.01$) mentre il contributo aggiuntivo per gli altri parametri ecocardiografici era pressoché nullo (da -0.6% a +3.9%, in media 1.1%, $p = NS$).

Nei pazienti in emodialisi la pressione media mensile pre-dialisi è il più forte fattore predittivo dei parametri ecocardiografici rispetto alla pressione clinica e a quella delle 24 ore e potrebbe sostituire il monitoraggio ambulatoriale per predire l'ipertrofia ventricolare sinistra in questi pazienti.

Indirizzo degli Autori:
Prof. Carmine Zoccali
Divisione di Nefrologia e CNR
Centro di Fisiologia Clinica
Via Sbarre Inferiori, 39
89131 Reggio Calabria
E-mail: czoccali@diel.it

Principali abbreviazioni

PWT: Spessore parete posteriore del ventricolo sinistro
IVST: Spessore del setto interventricolare
LVEDD: Diametro telediastolico del ventricolo sinistro
LVMI: Indice di massa ventricolare sinistra
RWT: Spessore relativo di parete
MWT: Spessore medio di parete
24h-ABPM: Monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa
Night/day ratio: rapporto tra valori medi notturni e valori medi diurni di PA

Bibliografia

1. Savage T, Giles M, Tomson CV, Raine AE. Gender differences in mediators of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1998; 49: 107-12.
2. Nagahara T, Ishigami T, Sano T, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Jpn Heart J* 1997; 38: 821-30.
3. Raj DS, D'Mello S, Somiah S, Sheeba SD, Mani K. Left ventricular morphology in chronic renal failure by echocardiography. *Ren Fail* 1997; 19: 799-806.
4. Savage T, Fabbian F, Giles M, Tomson CR, Raine AE. Interdialytic weight gain and 48-h blood pressure in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2308-11.
5. Neves PL, Silva AP, Bernardo I. Elderly patients in chronic hemodialysis: risk factors for left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 224-8.
6. Washio M, Okuda S, Mizoue T, et al. Risk factors for left ventricular hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1997; 47: 362-6.
7. Conlon PJ, Walshe JJ, Heinle SK, Minda S, Krucoff M, Schwab SJ. Predialysis systolic blood pressure correlates strongly with mean 24-hour systolic blood pressure and left ventricular mass in stable hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2658-63.
8. De Lima JJ, Abensur H, Krieger EM, Pileggi F. Arterial blood pressure and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *J Hypertens* 1996; 14: 1019-24.
9. Roithinger FX, Punzengruber C, Wallner M, et al. Comparison between ambulatory 24-hour blood pressure measurement and occasional blood pressure measurement in hemodialysis patients with left heart hypertrophy. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 358-62.
10. 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: 2024-31.
11. Greaves SC, Gamble GD, Collins JF, Whalley GA, Sharpe DN. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 768-76.
12. 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: 1486-90.
13. Kooman JP, Leunissen KM. Cardiovascular aspects in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 791-7.
14. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Metivier F, Pannier B. Cardiac hypertrophy and arterial alterations in end-stage renal disease: hemodynamic factors. *Kidney Int* 1993; 41 (suppl): S42-9.
15. Harnett JD, Parfrey PS, Griffiths SM, Gault MH, Barre P, Guttman RD. Left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Nephron* 1988; 48: 107-15.
16. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600-8.
17. Erturk S, Ertug AE, Ates K, et al. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2050-4.
18. Townsend RR, Ford V. Ambulatory blood pressure monitoring: coming of age in nephrology. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2279-87.
19. Mansoor GA, White WB. Ambulatory monitoring is a useful clinical tool in nephrology. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 591-64.
20. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-85.
21. Foley RN, Parfrey PS. Risk factors for cardiac morbidity and mortality in dialysis patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 608-14.
22. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Rolla D, Molinari S. Prolonged therapy with ace inhibitors induces a regression of left ventricular hypertrophy of dialyzed uremic patients independently from hypotensive effects. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 659-64.
23. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso G, Molinari S, Traverso GB. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881-6.
24. London GM, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, Cuche JL. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease. Comparative effects of ace inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786-96.
25. Suzuki H, Schaefer L, Ling H, et al. Prevention of cardiac hypertrophy in experimental chronic renal failure by long-term ace inhibitor administration: potential role of lysosomal proteinases. *Am J Nephrol* 1995; 15: 129-36.
26. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29: 22-9.
27. Parati G, Bosi S, Castellano M, et al. Guidelines for 24 h non-invasive ambulatory monitoring. Report from a working group of the Italian society of Hypertension. *High Blood Pressure* 1995; 4: 168-74.
28. Sahn DJ, Demaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography. Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-83.
29. Devereux B, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardi-

- graphic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8.
30. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WK. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study. *Circulation* 1987; 75 (suppl 1): I-26.
31. Stassen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. *Hypertension* 1997; 29: 30-9.
32. Hirsch RP, Riegelman RK. *Statistical Operations*. Cambridge, MA: Blackwell, 1996; pp. 369-402.
33. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; I: 307-10.
34. Dahan M, Siohan P, Viron B, et al. Relationship between left ventricular hypertrophy, myocardial contractility, and load conditions in hemodialysis patients: an echocardiographic study. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 780-5.
35. Vlahakos DV, Hahalis G, Vassilakos P, Marathias KP, Geroulanos S. Relationship between left ventricular hypertrophy and plasma renin activity in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1764-70.
36. Covic A, Goldsmith DJ, Georgescu G, Venning MC, Ackrill P. Echocardiographic findings in long-term, long-hour hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 104-10.
37. Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham RC, Raine AE, Baker LR. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724-8.
38. The Renal Association. *Treatment of adult patients with renal failure*. 2nd edition. Royal College of Physicians of London, London, 1997; pp. 26.
39. Commissione qualità delle prestazioni sanitarie in Nefrologia. *Qualità ed accreditamento in Nefrologia*. *Giorn It Nefrol* 1996; 13: 427-32.

Giunto in Redazione il 23.7.1998

Accettato il 30.8.1998