

LA DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA ASINTOMATICA È MENO RARA DI QUANTO PENSIAMO?

A. Boccanelli, G. F. Mureddu, V. Rizzello

**Dipartimento per le Malattie dell'Apparato Cardiocircolatorio,
UOC Cardiologia,
Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma.**

Introduzione

Lo scompenso cardiaco (SC) è riconosciuto come una condizione progressiva che dall'esposizione a fattori di rischio ben definiti, prosegue in una fase anche a lungo asintomatica caratterizzata dalla presenza di alterazioni strutturali e funzionali del ventricolo sinistro, per terminare con la comparsa dei sintomi che conducono alla severa disabilità ed alla morte ¹.

Poiché si stima che oltre 20 milioni di persone ne siano affette in tutto il mondo ² con un'incidenza in continuo aumento ³, lo SC rappresenta un problema emergente sia da un punto di vista della salute pubblica che da quello dei costi sanitari ⁴. I dati dell'American Heart Association, ad esempio, riportano nell'anno 2000 una prevalenza di 4.7 milioni di casi negli Stati Uniti e stimano una crescita di 550 000 nuovi casi per anno ⁵. La prevalenza sale se si includono i casi di scompenso cardiaco diastolico ovvero con funzione sistolica conservata ⁶. L'allungamento dell'età media, l'elevata prevalenza d'ipertensione arteriosa nei soggetti anziani ed il controllo sempre più efficace delle complicanze cardiovascolari acute potrebbero contribuire a spiegare il progressivo slittamento dello SC verso fasce d'età più avanzate.

In ragione del peso epidemiologico che riveste, l'American Heart Association e l'American College of Cardiology hanno entrambe puntualizzato la necessità di prevenire lo SC attraverso il riconoscimento degli stadi pre-clinici, cioè sia delle caratteristiche predisponenti (stadio A) che dei segni strutturali di cardiopatia in assenza di manifestazioni cliniche di SC (stadio B) ⁷. Questo modello enfatizza la natura progressiva dello SC e sottolinea la necessità di individuare precocemente i soggetti a rischio di SC e prevenirne la comparsa.

Il valore prognostico della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

La corretta identificazione di pazienti in stadio B, ossia dei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica (DVSA), assume particolare rilevanza perché è stata dimostrata la sua associazione ad una prognosi avversa. Nello studio di Framingham, ad esempio, i soggetti con DVSA presentavano un incremento del rischio di SC di circa 5 volte (HR 4.7; IC 95%= 2.7-8.1) ed un significativo incremento della mortalità a 5 anni rispetto a quelli senza disfunzione⁸. Negli studi SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) e SAVE (Survival and Ventricular Enlargement Study) rispettivamente il 16% e il 13% dei pazienti con DVSA sviluppavano SC sintomatico^{9,10} oltre a presentare un alto rischio indipendente di morte improvvisa aritmica (5% e 7% nel SOLVD e SAVE rispettivamente).

È stato dimostrato infine che l'intervento farmacologico, se applicato in questa fase precoce è in grado di rallentare o modificare la storia naturale della malattia^{11,12}.

Epidemiologia della disfunzione ventricolare sinistra asintomatica

Nonostante le evidenze prognostiche, la reale prevalenza della DVSA è difficile da determinare, sia per la diversa prevalenza della DVSA nelle diverse popolazioni di studio, sia perché la definizione stessa di DVSA ed i parametri utilizzati per identificarla variano. Tradizionalmente il parametro più utilizzato per valutare la funzione ventricolare sinistra è la frazione di eiezione (FE). Nel Framingham Heart study, in una coorte di 4257 soggetti in cui la disfunzione VS veniva definita da una FE <50%, la prevalenza di DVSA era del 6.0% negli uomini e dello 0.8% nelle donne⁸. Una meta-analisi di 11 studi sulla prevalenza della DVSA in comunità, definita dai criteri ecocardiografici della FE o dell'accorciamento frazionale endocardico (*fractional shortening*), ha riportato una prevalenza variabile dallo 0.9% al 12.9%, a seconda del disegno e del tipo di studio condotto, dei limiti di normalità prestabiliti della FE, della definizione di asintomaticità e delle caratteristiche della popolazione studiata⁶. Nello studio condotto sulla popolazione della Contea di Olmsted, in Minnesota, la prevalenza di DVSA (FE <50%) era del 4.9% nella popolazione generale e del 10.9% nel gruppo ad alto rischio, definito come età >65 anni e ipertensione o coronaropatia¹³.

Questi dati sono stati confermati da uno studio australiano in cui la prevalenza di disfunzione diastolica nella popolazione sana anziana (>60 anni) era pari al 35% e si associava ad incremento del rischio cardiovascolare¹⁴. In un altro studio su popolazione, condotto a Glasgow¹⁵, è stata riportata una prevalenza più elevata (7.7%) di DVSA su una popolazione urbana tra i 25 ed i 75 anni d'età.

Fattori di rischio per disfunzione VS

Diverse condizioni sono riconosciute in grado di predisporre allo sviluppo di scompenso cardiaco: l'infarto miocardico acuto, l'ipertensione arteriosa, il diabete⁸ e l'obesità, oltre alle valvulopatie ed alle cardiomiopatie e all'età.

Negli studi che hanno esaminato ipertesi anziani, l'incidenza annua di SC era del 10.2 per 1000 nello SHEP (Systolic Hypertension Trial in the Elderly)¹⁶ e del 22.9 per 1000 nello STOP (Swedish Trial of Old Patients with Hypertension)¹⁷ con un aumento del rischio di eventi cardiovascolari totali. Nello studio di Framingham¹⁸ l'ipertensione era il fattore di rischio principale di sviluppo di insufficienza cardiaca. Il rischio di sviluppare SC rispetto ad individui normotesi era circa due volte maggiore negli uomini e 3 volte nelle donne. L'ipertensione, inoltre, mostrava un rischio attribuibile di popolazione per SC più elevato rispetto ad altre condizioni, spiegando il 39% dei casi di SC negli uomini ed il 59% nelle donne. Considerando solo la decade tra 60-69 anni, l'incidenza di SC a 4 anni era compresa approssimativamente tra il 20 ed il 25% negli uomini e tra il 10 ed il 15% nelle donne, mentre nella decade tra 70 e 79 anni, tra il 35 ed il 40% negli uomini e tra il 25 ed il 30% nelle donne.

Nel Cardiovascular Health Study, in 1343 soggetti diabetici con età >65 anni, una disfunzione VS subclinica era presente nel 40% dei casi e si associava, nel follow-up medio di 6.4 anni, ad un rischio relativo di morte superiore di 1.5 volte rispetto ai diabetici senza disfunzione VS¹⁹. L'associazione ipertensione-diabete aumenta considerevolmente l'incidenza dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) e quasi di tre volte quella di scompenso^{20,21}. L'obesità è spesso associata ad insulino-resistenza e maggiore prevalenza d'IVS²² e disfunzione diastolica^{23,24} soprattutto se coesiste ipertensione arteriosa²⁵. La prevalenza d'ipertrofia miocardica, inoltre, aumenta ancora negli individui obesi, rispetto alla popolazione normopeso se la massa VS viene opportunamente corretta per la taglia corporea²⁶. In un'analisi recente, condotta su un campione di 2078 soggetti anziani (età >65 anni) del Cardiovascular Health Study senza prevalenza di infarto miocardico e con normale funzione sistolica, l'IVS, misurata come massa VS indicizzata per l'altezza elevata a 2.7 o come percentuale di massa inappropriata, era un predittore indipendente di SC incidente ed era associata con una progressiva dilatazione atriale sinistra, geometria VS concentrica e riduzione della funzione sistolica e diastolica²⁷.

È stata inoltre riportata una più alta prevalenza di DVSA nei soggetti di etnia nera rispetto ai soggetti di etnia bianca²⁸.

Come identificare i soggetti a rischio di scompenso cardiaco

Il riconoscimento precoce degli individui a rischio di scompenso cardiaco può essere eseguito secondo due modalità. La prima, utilizzando algoritmi di predizione del rischio che, in maniera analoga a quella delle carte del rischio per la predizione di eventi coronarici e cerebrovascolari, selezionano i soggetti ad elevata probabilità di sviluppare SC clinicamente manifesto sulla base del numero e dell'entità dei fattori di rischio presenti. La seconda utilizza lo screening su popolazione a rischio.

Modelli multivariati di predizione del rischio di scompenso

Un tentativo di quantificare il rischio di scompenso cardiaco a partire da tutti i fattori di rischio è stato fatto ancora dai ricercatori di Framingham. La probabilità di sviluppare SC è stata infatti determinata in individui tra 45 e 94 anni, sani al basale, che sviluppavano ipertensione arteriosa, malattia coronari-

ca o valvulopatia nel corso di 38 anni di follow-up. Durante questo periodo i soggetti erano sottoposti a visita biennale che comprendeva l'anamnesi, la visita clinica, il rilievo della pressione arteriosa, l'ECG ed alcuni esami ematochimici. In 38 anni di follow-up si sono verificati 6354 eventi "scompenso" negli uomini e 8913 nelle donne e, a partite da questa osservazione, è stata elaborata un'equazione multivariata di rischio per predire lo sviluppo di scompenso nei successivi 4 anni ²⁹.

Screening su popolazione

Lo screening su popolazione a rischio per evidenziare, attraverso test diagnostici i markers di transizione verso futuro scompenso tra cui la DVSA, è stata proposta da diversi autori ^{30,31}. Recentemente uno studio italiano ha cercato di applicare lo screening per la DVSA su una popolazione clinica di soggetti d'età ≥ 55 anni con fattori di rischio associati, afferenti all'ospedale per una valutazione ambulatoriale. Nei 122 soggetti esaminati, l'ECG a 12 derivazioni e la determinazione del BNP mostravano una sensibilità rispettivamente del 94% e del 57% ed una specificità del 100% e del 35% per individuare la DVSA definita come $FE \leq 50\%$ ³².

Poiché lo screening andrebbe eseguito solo su popolazione con score di rischio elevato, il problema diventa la selezione degli individui da esaminare. Inoltre studi su popolazione che includano in maggior misura i soggetti anziani ³³, si pongono come opzioni di prima scelta per meglio definire l'associazione e la prevalenza delle condizioni di rischio per scompenso cardiaco in tale fascia d'età.

Come identificare la disfunzione ventricolare sinistra in fase precoce

Il riconoscimento dei markers di transizione verso la disfunzione ventricolare (fase pre-sintomatica o pre-clinica, stadio B dello scompenso cardiaco) è di importanza cruciale nella diagnosi di DVSA. Questi markers sono strutturali, funzionali ed ematochimici.

Alterazioni della geometria ventricolare sinistra

Tutte le condizioni in grado di determinare sovraccarico emodinamico e sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) sono riconosciute in grado di predisporre allo sviluppo di scompenso cardiaco. Nello studio di Framingham, in presenza d'IVS determinata all'elettrocardiogramma, il rischio relativo di sviluppare scompenso cardiaco aumentava in media di quasi 3 volte: 2.32 (IC 95%: 1.51-3.56) negli uomini e 2.74 (IC 95%: 1.78-4.22) nelle donne e, nel sottogruppo di ipertesi di età >65 anni l'incidenza annua di SC era del 51 per 1000 nei maschi e del 40 per 1000 nelle femmine rispetto all'8 per 1000 e rispettivamente al 6 per 1000 rilevabile in assenza di ipertrofia miocardica ³⁴. Nel Cardiovascular Health Study ³⁵, in una popolazione anziana di individui con età >65 anni, è stata riscontrata una relazione continua e crescente tra massa VS e rischio di sviluppare SC. Tale rischio aumentava fino a 2.8 volte nel quintile superiore di massa VS rispetto a quello inferiore. Oltre all'ipertrofia ventricolare sinistra, il rimodellamento concentrico della camera è stato correlato allo sviluppo di disfunzione VS sia nell'ipertensione arteriosa ^{36,37}

che nella stenosi aortica ed associato ad un incremento rilevante del rischio di scompenso.

Alterazioni precoci della funzione contrattile del VS

La fase di transizione che precede lo scompenso clinico è generalmente caratterizzata da dilatazione del ventricolo sinistro e/o riduzione della funzione di pompa miocardica ovvero della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FE) in assenza di sintomi.

Tuttavia è oramai diffuso il concetto che la riduzione della FE rappresenti una manifestazione relativamente tardiva della comparsa di disfunzione contrattile del ventricolo sinistro e che altri parametri di funzione sistolica possono essere più precocemente alterati. La misurazione sistematica di tali parametri potrebbe quindi consentire di evidenziare una più alta prevalenza della DVSA, rispetto a quanto possibile con il solo utilizzo della FE.

De Simone e coll. hanno dimostrato³⁸ che circa il 20% dei pazienti ipertesi asintomatici presenta una precoce riduzione del "midwall fractional shortening" (mFS) quando la FE è ancora normale e che questi pazienti sono a maggior rischio di eventi cardiovascolari maggiori compreso lo SC. Nello Strong Heart Study, in una popolazione selezionata di indiani americani con elevata prevalenza di obesità, ipertensione e diabete, la combinazione di questi fattori si associava ad un più elevato livello di ipertrofia miocardica e ad un ridotto mFS³⁹. In pazienti con insufficienza renale, in particolare in pazienti in dialisi. Zoccali e coll⁴⁰, in una popolazione di 254 pazienti in dialisi senza sintomi di SC, hanno evidenziato che la prevalenza di DVSA era del 26% quando questa veniva definita come ridotto svuotamento della camera (*fractional shortening*), misurato all'endocardio ma aumentava al 48% quando veniva utilizzato un indice più sensibile di alterata meccanica contrattile come il mFS.

L'utilizzo delle relazioni funzione VS/stress telesistolico consente, in pazienti con geometria concentrica, d'identificare sottogruppi con ridotta funzione contrattile VS in relazione al post-carico miocardico (afterload mismatch) e quindi d'individuare la DVSA prima della riduzione della FE^{41,42}. Una disfunzione contrattile precoce può essere evidenziata attraverso eco-stress, costruendo curve funzione VS/stress o forza/frequenza. Con queste metodiche, utilizzando diversi agenti stressanti come il pacing, l'handgrip o la dobutamina, è possibile evidenziare una disfunzione ventricolare sinistra latente (riduzione dell'incremento della riserva contrattile) in soggetti con cardiopatia ipertensiva⁴³ o nel cuore diabetico⁴⁴.

Infine la dilatazione atriale sinistra può essere associata a geometria VS concentrica e disfunzione VS. È stato dimostrato inoltre che la funzione contrattile atriale (atrial ejection force, AEF) dipende dalla massa miocardica; in presenza d'ipertrofia concentrica, quando la riserva di precarico atriale è esaurita, l'AEF aumenta in risposta all'incremento della "stiffness" atrio-ventricolare⁴⁵.

Valutazione della funzione VS mediante Doppler tissutale (TDI)

Recentemente, lo studio della velocità di contrazione del miocardio con il Tissue Doppler Imaging (TDI) è diventato uno strumento ampiamente disponibile nella strumentazione ecocardiografica che permette di studiare la funzione

longitudinale globale e regionale del ventricolo sinistro. La velocità sistolica dell'annulus mitralico, stimata al TDI, può essere utilizzata come un indice della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro, in quanto correla strettamente con i valori di FE ⁴⁶. Diversi studi, inoltre, hanno dimostrato che il TDI identifica la presenza di disfunzione sistolica pre-clinica, quando cioè la FE è ancora normale. In un recente studio ⁴⁷, condotto su individui ipertesi, la velocità sistolica al TDI dell'annulus mitralico era ridotta indipendentemente dalla presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, rispetto ai controlli normotesi, mentre quelli con ipertrofia VS mostravano anche un ridotto *midwall fractional shortening*.

In pazienti diabetici, in presenza o meno d'ipertensione arteriosa, una ridotta velocità sistolica di picco al TDI identifica precocemente coloro che svilupperanno una cardiomiopatia ^{48,49}. L'utilità del TDI nell'identificazione della DVSA è stata anche dimostrata in pazienti con insufficienza aortica ⁵⁰ e mitralica asintomatica ^{51,52}. Recentemente, inoltre, in una sotto analisi dello studio SEAS (Simvastatin+Ezetimibe in Aortic Stenosis), è stato dimostrato che pazienti asintomatici con stenosi aortica moderata presentavano a livello segmentario ridotte velocità sistoliche al TDI rispetto a soggetti senza stenosi aortica ⁵³. Tuttavia, il TDI non è in grado di discriminare adeguatamente tra reale contrazione miocardica e stiramento "tethering" del miocardio. Le nuove metodiche derivate dal TDI e dalla tecnica dello "speckle-tracking", che consente di seguire la deformazione di un piccolo volume di tessuto miocardico nei suoi movimenti di contrazione radiale, contrazione longitudinale e torsione, come lo strain e strain-rate superano quasi del tutto questi limiti e consentono di studiare la deformazione intrinseca del miocardio, indipendentemente dai movimenti di "tethering" e traslazione, con un'altissima sensibilità per l'identificazione della disfunzione VS precoce ⁵⁴. L'analisi segmentaria dello strain-rate in pazienti con ipertrofia VS dimostra ridotti valori di strain e strain-rate sistolico rispetto a pazienti senza ipertrofia, anche quando la FE è normale ^{55,56}. In un recente studio, condotto su popolazione generale, è stato dimostrato che i parametri di strain e strain rate si riducono con l'aumento dell'età, del peso ed in presenza di obesità addominale e di geometria concentrica ⁵⁷. In un altro studio, in pazienti con insufficienza mitralica severa asintomatica, l'analisi dello strain rate consentiva di identificare tra i pazienti con normale FE, quelli con una riserva contrattile ridotta e quindi con una disfunzione contrattile subclinica ⁵⁸. Queste evidenze, complessivamente, suggeriscono che se i parametri di *midwall fractional shortening*, TDI, strain e strain rate fossero usati di routine potrebbero far emergere una prevalenza inattesa di DVSA.

Disfunzione diastolica

Negli ultimi anni è diventata sempre più chiara l'importanza della disfunzione diastolica nella patogenesi dello SC. Lo scompenso diastolico, o SC con FE conservata, rappresenta circa il 50% dei casi di SC e ha una prognosi simile a quella dello SC con FE ridotta ⁵⁹. Redfield e coll. ¹³ hanno dimostrato, studiando la popolazione dell'Olmsted County, che la sola presenza di disfunzione diastolica, anche lieve, è un predittore indipendente di mortalità per tutte le cause a 5 anni, aumentando il rischio di oltre otto volte (HR=8.31, IC al 95%:3.0-23.0). Inoltre la disfunzione diastolica generalmente insorge più pre-

cocemente della disfunzione sistolica, particolarmente in alcune categorie a più alto rischio, quali i pazienti diabetici, ipertesi e pazienti con cardiopatia ischemica^{13,58}.

Recentemente, Ammar e coll¹ hanno dimostrato nella stessa popolazione di Olmsted, che la prevalenza di DVSA aumentava dal 23% al 34% quando oltre alla FE venivano considerati anche tutti i parametri di funzione diastolica (rapporto E/A, tempo di rilasciamento isovolumetrico, flusso venoso polmonare, rapporto E/E'). Lo stesso studio, inoltre, confermava che la prevalenza della DVSA aumenta progressivamente con l'età, con un massimo del 46% nella popolazione >65 anni¹ e che tale incremento era da ascrivere in larga misura alla maggiore prevalenza di disfunzione diastolica negli individui anziani.

Generalmente la funzione diastolica viene studiata in condizioni basali. Recentemente, tuttavia, è stato dimostrato che lo studio della funzione diastolica durante stress, potrebbe individuare pazienti con inadeguata tolleranza all'esercizio⁶⁰. In particolare, Burgess e coll hanno dimostrato che un aumento dell'E/E' >13 durante ecocardiografia da sforzo identifica pazienti con aumentate pressioni di riempimento ventricolare sinistro durante sforzo e una ridotta tolleranza all'esercizio⁶¹. Se tale modello possa essere applicato anche a soggetti ad alto rischio di sviluppare SC al momento non è noto. Si può tuttavia speculare che in questi pazienti un aumento dell'E/E' durante sforzo possa verificarsi ancor prima di un'effettiva riduzione della capacità funzionale e della comparsa di sintomi di SC, smascherando la presenza di disfunzione diastolica latente. Se ciò verrà confermato dagli studi futuri, la prevalenza della DVSA può essere ipotizzata molto più alta di quanto pensiamo.

Il ruolo dei peptidi natriuretici

I livelli di peptidi natriuretici sono stati indicati come markers per l'individuazione della DVSA e dell'ipertrofia ventricolare sinistra in differenti contesti clinici^{62,63} ed anche in comunità⁶⁴. Sebbene essi abbiano dimostrato di possedere un elevato valore predittivo negativo, sono stati finora deludenti in termini di capacità discriminante sulla presenza di disfunzione ventricolare sinistra^{65,66}. Sebbene quindi il BNP abbia dimostrato di essere un predittore di prognosi anche in presenza di livelli solo moderatamente elevati⁶⁷, non è ancora stato sufficientemente validato l'uso a scopo preventivo (screening) a livello di popolazione⁶⁸ e necessita di una maggiore conoscenza sull'affidabilità e validità di test di diagnosi precoce e sulle caratteristiche delle persone suscettibili⁶⁹.

Conclusioni

In conclusione, la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica è sicuramente meno rara di quanto comunemente si pensi. Per il valore prognostico che riveste e poiché esiste la possibilità di trattamenti farmacologici efficaci, essa va ricercata sistematicamente nella pratica clinica. Studi su popolazione che includono in maggior misura i soggetti a rischio, in particolare individui anziani, si pongono come opzioni di prima scelta per studiare la prevalenza delle condizioni di rischio per scompenso cardiaco nei diversi contesti geografici al fine di definire e giustificare l'implementazione di programmi di screening.

Lo studio PREDICTOR (Valutazione della PREvalenza di Disfunzione Cardiaca asintomatica e di scompenso cardiaco conclamato), che sta arruolando un campione di popolazione di 1000 soggetti d'età ≥ 65 anni nella regione Lazio, si pone quest'obiettivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC Jr, Rodeheffer RJ.* Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007; 115:1563-70
- 2) *Cleland JG, Khand A, Clark A.* The heart failure epidemic: exactly how big is? *Eur Heart J* 2001; 22:623-626
- 3) *Yusuf S, Thom T, Abbott RD.* Changes in hypertension treatment and in congestive heart failure mortality in the United States. *Hypertension* 1989; 13 (suppl I):I74-I79
- 4) *Berry C, Murdoch DR, McMurray JJ.* Economics of chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:283-91
- 5) *American Heart Association: 2001 Heart and Stroke Statistical Update.* Dallas, American Heart Association 2000; 19-21:31
- 6) *Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D.* Prevalence, clinical feature and prognosis of diastolic heart failure. An epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1565-74
- 7) *Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society.* ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112:1825-52
- 8) *Wang TJ, MD, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS.* Natural History of Asymptomatic Left Ventricular Systolic Dysfunction in the Community. *Circulation* 2003; 108:977-982
- 9) Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91
- 10) *Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al.* Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:669-77
- 11) *The SOLVD Investigators.* Effect of Enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327:685-91

- 12) *Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Levy D.* Left ventricular dilatation and the risk of future heart failure in people without myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336:1350-5
- 13) *Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ.* Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194-202
- 14) *Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG.* Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 2006;17:Epub ahead to print
- 15) *Mc Donagh TA, Morrison C, Laxrence A et al.* Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in a urban population. *Lancet* 1997; 35:829-833
- 16) *SHEP Cooperative Research Group.* *J Am Med Assoc* 1991; 265:3255-3264
- 17) *Dahlof Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO.* *Lancet* 1991; 338:1281-85
- 18) *Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK.* The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996 May 22-29;275(20):1557-62
- 19) *Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, Beauchamp NJ, O'Leary DH, Savage PJ.* Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:823-9
- 20) *Mosterd A, D'Agostino RB, Silbershatz H, Sytkowski PA, Kannel WB, Grobbee DE, Levy D.* Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989. *N Engl J Med* 1999; 340:1221-7
- 21) *Grossman E, Messerli FH.* Diabetic and hypertensive heart disease. *Ann Intern Med* 1996; 125:304-10
- 22) *Mureddu GF, Greco R, Rosato GF, Cella A, Vaccaro O, Contaldo F, de Simone G.* Relations of insulin resistance to left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in obesity. *Int J Obes* 1998; 22:363-368
- 23) *Mureddu GF, de Simone G, Greco R, Rosato GF, Contaldo F.* Left ventricular filling pattern in uncomplicated obesity. *Am J Cardiol* 1996; 77:509-514
- 24) *Mureddu GF, Celentano A, Pasanisi F, Greco R, Rocco A, Contaldo F, de Simone G.* Pulmonary venous flow and mitral inflow velocity pattern in uncomplicated obesity: evidence for late diastolic dysfunction. *Ital Heart J* 2000; 1:194-199
- 25) *Mureddu GF, de Simone G, Greco R, Rosato GF, Contaldo F.* Left ventricular filling in arterial hypertension: influence of obesity, hemodynamic and structural confounders. *Hypertension* 1997; 29:544-550
- 26) *de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Mureddu GF, Roman MJ, Kimball TR, Greco R, Witt S, Contaldo F.* Stroke volume and cardiac output in normotensive children and adults. Assessment of relations with body size and impact of overweight. *Circulation* 1997; 95:1837-1843
- 27) *de Simone G, Gottdiener JS, Chinali M, Maurer MS.* Left ventricular mass predicts heart failure not related to previous myocardial infarction: the Cardiovascular Health Study. *Eur Heart J* 2008; doi:10.1093/eurheartj/ehm60
- 28) *Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, Shemanski L, Furberg CD, Kitzman DW, Cushman M, Polak J, Gardin JM, Gersh BJ, Aurigemma GP, Manolio TA.* Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002; 137:631-9
- 29) *Kannel WB, D'Agostino RB, Silbershatz H.* Profile for estimating risk of heart failure. *Ann Intern Med* 1999; 159:1197-1204
- 30) *McMurray JV, McDonagh TA, Davie AP, Cleland JG, Francis CM, Morrison C.* Should we screen for asymptomatic left ventricular dysfunction to prevent heart failure? *Eur Heart J* 1998; 19:842-6
- 31) *Goldberg LR, Jessup M.* Stage B heart failure: management of asymptomatic left

- ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 113:2851-60
- 32) *Tarantini L, Cioffi G, Di Icarda A, Valle R, Pulignano G, Del Sindaco D, Frigo G, Soravia G, Tessier R, Catania G.* Lo screening della disfunzione sistolica ventricolare sinistra asintomatica nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Esperienza pilota di un programma basato sull'utilizzo dell'ECG e dei peptidi natriuretici. *G Ital Cardiol* 2008; 9 812:835-843
 - 33) *Sharpe N.* Heart failure in the community. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 41:73-76
 - 34) *Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D.* Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1987 Dec 14;60(17):851-93I
 - 35) *Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP et al.* Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1628-37
 - 36) *Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C.* Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995 Mar 15; 25(4):871-8
 - 37) *Pierdomenico SD, Lapenna D, Bucci A, Manente BM, Cuccurullo F, Mezzetti A.* Prognostic value of left ventricular concentric remodeling in uncomplicated mild hypertension. *Am J Hypertens* 2004 Nov; 17(11 Pt 1):1035-9
 - 38) *de Simone G, Devereux RB, Koren MJ, Mensah GA, Casale PN, Laragh JH.* Midwall left ventricular mechanics. An independent predictor of cardiovascular risk in arterial hypertension. *Circulation* 1996; 93:259-265
 - 39) *Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Robbins D, Rhoades ER, Howard BV.* Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 2000 ;101:2271-6
 - 40) *Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giacone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS.* Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1029-37
 - 41) *Carabello BA, Green LH, Grossman W, Cohn LH, Koster JK, Collins JJ Jr.* Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980 Jul; 62(1):42-8
 - 42) *Aurigemma GP, Silver KH, McLaughlin M, Mauser J, Gaasch WH.* Impact of chamber geometry and gender on left ventricular systolic function in patients > 60 years of age with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1994 Oct 15; 74(8):794-8
 - 43) *Liu C.* Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1993; 88:1893
 - 44) *Scognamiglio R, Avogaro A, Negut C, Piccolotto R, Vigili de Kreutzenberg S, Tiengo A.* Early myocardial dysfunction in the diabetic heart: current research and clinical applications. *Am J Cardiol* 2004 Apr 22; 93(8A):17A-20A
 - 45) *Mureddu GF, Cioffi G, Stefanelli C, Boccanelli A.* Relationships of the appropriateness of left ventricular mass to left atrial size and function in arterial hypertension. *J Cardiovasc Med* 2007; 8(6):445-52
 - 46) *Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J 3rd.* Mitral annular descent velocity by tissue Doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77:979-84
 - 47) *Borges MC, Colombo RC, Gonçalves JG, Ferreira Jde O, Franchini KG.* Longitudinal mitral annulus velocities are reduced in hypertensive subjects with or without left ventricle hypertrophy. *Hypertension* 2006; 47:854-60
 - 48) *Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos T, Parcharidis GE, Karamitsos DT.* Impact of autonomic neuropathy on left ventricular function in normotensive type 1 diabetic patients: a tissue Doppler echocardiographic study. *Diabetes Care* 2008; 31:325-7
 - 49) *Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH.* Echocardiographic

- detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:611-7
- 50) *Vinereanu D, Ionescu AA, Fraser AG*. Assessment of left ventricular long axis contraction can detect early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe aortic regurgitation. *Heart* 2001; 85:30-6
 - 51) *Haluska BA, Short L, Marwick TH*. Relationship of ventricular longitudinal function to contractile reserve in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J* 2003; 146: 183-8
 - 52) *Agricola E, Galderisi M, Oppizzi M, Schinkel AF, Maisano F, De Bonis M, Margonato A, Maseri A, Alfieri O*. Pulsed tissue Doppler imaging detects early myocardial dysfunction in asymptomatic patients with severe mitral regurgitation. *Heart* 2004; 90:406-10
 - 53) *Steine K, Rossebø AB, Stugaard M, Pedersen TR*. Left ventricular systolic and diastolic function in asymptomatic patients with moderate aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2008; 102:897-901
 - 54) *Dandel M, Hetzer R*. Echocardiographic strain and strain rate imaging - Clinical applications. *Int J Cardiol* 2008 Aug 28
 - 55) *Hare JL, Brown JK, Marwick TH*. Association of myocardial strain with left ventricular geometry and progression of hypertensive heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102:87-91
 - 56) *Baltabaeva A, Marciniak M, Bijmens B, Moggridge J, He FJ, Antonios TF, MacGregor GA, Sutherland GR*. Regional left ventricular deformation and geometry analysis provides insights in myocardial remodelling in mild to moderate hypertension. *Eur J Echocardiogr* 2008; 9:501-8
 - 57) *Kuznetsova T, Herbots L, Richart T, D'hooge J, Thijs L, Fagard RH, Herregods MC, Staessen JA*. Left ventricular strain and strain rate in a general population. *Eur Heart J* 2008; 29:2014-23
 - 58) *Lee R, Hanekom L, Marwick TH, Leano R, Wahi S*. Prediction of subclinical left ventricular dysfunction with strain rate imaging in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2004; 94:1333-7
 - 59) *Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL*. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28:2539-50
 - 60) *Peteiro J, Pazos P, Bouzas A, Piñon P, Estevez R, Castro-Beiras A*. Assessment of diastolic function during exercise echocardiography: annulus mitral velocity or transmitral flow pattern? *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:178-84
 - 61) *Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, Marwick TH*. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1891-900
 - 62) *Lerman A, Gibbons RJ, Rodehelfer RJ et al*. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341:1105-9
 - 63) *Yamamoto K, Burnett JC, Jougaski M et al*. Superiority of atrial natriuretic peptide as a hormonal marker of left ventricular dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28:988-94
 - 64) *Kelly R, Struthers AD*. Are natriuretic peptides clinically useful as markers of heart failure? *Ann Clin Biochem* 2001; 38:94-102
 - 65) *Vasan RS et al*. Plasma natriuretic peptides for community screening for left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 2002; 288:1252-9
 - 66) *Redfield MM et al*. Plasma Brain Natriuretic Peptide to detect preclinical ventricu-

- lar systolic or diastolic dysfunction. *Circulation* 2004; 109:3176-81
- 67) *Wang TJ et al.* Plasma natriuretic peptide level and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655-65
 - 68) *Felker GM, Petersen JW, et al.* Natriuretic peptides in the diagnosis and management of heart failure. *CMAJ* 2006 175: 611-617
 - 69) *Fonseca C.* Diagnosis of heart failure in clinical care. *Heart Failure Rev* 2006; 11:95-107