

L'INSUFFICIENZA CARDIACA A FRAZIONE D'IEIEZIONE PRESERVATA: UNA MALATTIA DEL VENTRICOLO DELL'ATRIO O DEL RENE?

E. Gronda

**IRCCS MultiMedica di Sesto San Giovanni,
Ospedale Classificato S. Giuseppe di Milano.
Dipartimento Cardiovascolare Inter-Aziendale Gruppo MultiMedica.**

Aspetti generali

L'insufficienza cardiaca a frazione d'ieiezione preservata (di seguito HFpEF, dall'inglese Heart Failure with preserved Ejection Fraction), nell'epidemiologia attuale, costituisce il 50% delle cause di scompenso cardiaco, inoltre è la causa prevalente di scompenso nell'età avanzata e nel sesso femminile.

L'HFpEF è associata ad un'allarmante crescita dell'1% all'anno nella popolazione generale rispetto all'insufficienza cardiaca a frazione d'ieiezione ridotta (di seguito HFrEF, dall'inglese Heart Failure with reduced Ejection Fraction) ¹.

Tutto ciò avviene senza che, nell'ultimo ventennio, si sia trovato alcun specifico intervento terapeutico per questa patologia che, allo stato attuale, costituisce la causa prevalente di ospedalizzazione per scompenso cardiaco acuto nella popolazione generale ².

La prognosi dell'HFpEF è comunemente ritenuta comparabile a quella dell'HFrEF, ma non è esattamente così. Analizzando dati di registro e di studi osservazionali si può notare che la popolazione portatrice di HFpEF presenta in media un'età più elevata, sino a 4 anni in media, rispetto alla popolazione di confronto ^{1,2}. Questo dato, di per sé, riporta ad una migliore sopravvivenza globale. Inoltre, la funzione renale espressa dal valore di creatinina plasmatica, indica un filtrato peggiore rispetto a quello presente nell'HFrEF.

A parità di valore della creatinina plasmatica, infatti, nell'HFrEF prevale significativamente il genere femminile con età media più elevata e con concentrazione di emoglobina più bassa.

Questa migliore sopravvivenza corrisponde, seppure in modo approssimativo, a due aspetti inerenti l'eziologia delle due forme d'insufficienza cardiaca: nell'HFpEF prevale l'eziologia ipertensiva, mentre nell'HFrEF prevale quella ischemica ¹⁻³. Il dato è in linea con la diversa incidenza delle cause di morte,

per cui l'esito infausto ha carattere più eterogeneo nell'HFpEF.

I dati più recenti indicano che nella popolazione con HFrEF i decessi per cause non cardiovascolari rappresentano il 49% rispetto al 37% dell'HFrEF in cui prevalgono maggiormente le cause di morte cardiovascolari, coronariche e non ³.

Fisiopatologia

La disfunzione diastolica

L'HFpEF è caratterizzata dalla presenza di disfunzione del ventricolo sinistro, che si manifesta con il prolungamento della fase di rilasciamento isovolumetrico, con la riduzione della velocità di riempimento diastolico e con l'incremento del tempo di riempimento diastolico, il tutto associato all'aumento della rigidità della parete ventricolare ⁴.

La rilevanza della disfunzione diastolica nell'HFpEF è stata recentemente sottolineata da studi invasivi condotti sulla funzione ventricolare a riposo, con lo stress ergometrico e con il "pacing" atriale. Questi studi hanno documentato come l'elevata rigidità della parete ventricolare in diastole limiti la performance funzionale del cuore, a riposo ed, ancor più, sotto sforzo ⁵⁻⁷.

Le evidenze sono state riconosciute dalle linee guida internazionali per la diagnosi ecocardiografica di HFpEF sia dall'Associazione Europea che da quella Americana di Ecocardiografia ^{8,9}.

Il fatto che la disfunzione diastolica sia un importante meccanismo dell'HFpEF non implica, tuttavia, che sia l'unico fattore in causa nella genesi della malattia.

Numerosi altri meccanismi sono identificabili e giocano un importante ruolo nella causalità di questa patologia: questi comprendono la disfunzione sistolica a riposo che peggiora sotto sforzo, la compromissione dell'accoppiamento tra ventricolo sinistro e distretto arterioso, la ridotta risposta vasodilatatrice sotto sforzo, l'incompetenza cronotropica, l'ipertensione polmonare e, su tutto ciò, gioca un ruolo determinante l'efficienza dell'emuntorio renale nel regolare pressione arteriosa e volume circolante.

Il ruolo della fibrosi interstiziale

Nel miocardio sono due le componenti che regolano la rigidità della parete muscolare: quella propria del miocita e quella della matrice extra cellulare ^{10,11}.

La variazione della rigidità in una di esse viene trasmessa all'altra attraverso le proteine della matrice.

La rigidità della matrice è conseguente in larga misura alla presenza di collagene di tipo 1 ed alle interconnessioni che ne dipendono ¹². Nell'HFpEF il cuore presenta un'eccessiva concentrazione di collagene, ciò dipende dallo squilibrio tra sintesi e degradazione. Questo squilibrio non deriva solo dall'incremento della sintesi, come avviene nei soggetti ipertesi e in quelli con stenosi aortica in cui si forma la così detta "fibrosi reattiva", ma anche da una ridotta degradazione del collagene per la "down-regulation" dell'attività dell'enzima catabolico del collagene, la metalloproteinasi e per l'"up-regulation" del suo inibitore tissutale, il che spiega la "fibrosi interstiziale" tipica della malattia ¹³⁻¹⁵.

Le alterazioni del cardiomiocita

Dati biopatici indicano che un terzo dei pazienti con HFpEF ha una normale frazione di collagene presente nella massa miocardica ¹⁶. In questa sottopopolazione la pressione telediastolica, lo stress telesistolico e gli indici di rilasciamento ventricolare sono sostanzialmente identici a quelli dei pazienti con incremento della percentuale di collagene nella parete ventricolare. Questo riscontro conferma che la rigidità è componente funzionale espressa intrinsecamente anche dal miocita ed è connessa ad alterazioni della titina, la proteina gigante del citoscheletro che è espressa in due principali isoforme, l'N2BA (isoforma compliante) e l'N2B (isoforma rigida), dal cui rapporto dipende l'elastanza o capacità di "compliance" della cellula nella fase di rilasciamento. L'incremento della concentrazione dell'isoforma rigida, a cui si associa l'alterato processo di fosforilazione della titina stessa, sono le condizioni alla base della cattiva compliance della miocellula ¹⁶⁻¹⁹.

Un aspetto caratteristico dell'HFpEF è la ridotta velocità di rilasciamento diastolico che aumenta con l'incremento della frequenza cardiaca, contrariamente a quanto avviene nel cuore normale.

Il rilasciamento ventricolare dipende sia dal distacco dei ponti tra actina e miosina che dal "reuptake" di calcio sarcoplasmico ²⁰.

In questa fase, l'ossido nitrico (NO) gioca un ruolo determinante tramite la concentrazione del suo mediatore, la Guanosina ciclica monofosfato (cGMP) che riduce la sensibilità del legame del calcio tra i filamenti proteici e ne facilita il distacco; inoltre, nell'animale da esperimento si è dimostrato come il disaccoppiamento dell'ossido nitrico sintetasi 1 induca l'esordio dell'HFpEF ²¹.

La fase di rilasciamento isovolumetrico del ventricolo è un processo a costo energetico rilevante e recenti studi condotti con la risonanza magnetica hanno dimostrato un rapporto tra fosfocreatina e adenosina trifosfato marcatamente più basso nei pazienti con HFpEF rispetto ai soggetti normali ²². Il dato è, quindi, consistente con la presenza di una ridotta riserva energetica rispetto a questi ultimi.

La disfunzione sistolica nell'HFpEF

Diversi studi hanno documentato come, nei soggetti con HFpEF, nonostante la normale frazione d'eiezione fossero presenti alterazioni regionali della funzione sistolica documentate con l'eco Doppler tissutale. Altri studi hanno confermato che una depressa funzione radiale e longitudinale ²³⁻²⁷ è presente nell'HFpEF.

Il significato di queste alterazioni, in presenza di una normale frazione d'eiezione, è rimasto a lungo in discussione. Dati recenti raccolti su scala più ampia hanno dimostrato che la funzione contrattile del miocardio nei pazienti con HFpEF è più sottilmente, ma significativamente compromessa rispetto ai soggetti normali o solo ipertesi ²⁸.

È importante sottolineare che l'estensione della disfunzione contrattile si associa ad una mortalità maggiore. Questo dato suggerisce che la compromissione contrattile sia un marker se non un mediatore diretto della forma più grave di malattia ²⁸. Sebbene la disfunzione sistolica nell'HFpEF non sia così

marcata come nell'HF_rEF, tuttavia, come è stato documentato da alcuni studi, essa gioca un ruolo importante durante l'esercizio fisico, dove l'impossibilità di incrementare la forza contrattile ha dimostrato d'intaccare la riserva funzionale del miocardio riducendo la capacità aerobica con l'insorgenza di una più severa sintomatologia da sforzo²⁹⁻³².

L'accoppiamento ventricolo-arterioso e la disfunzione vascolare

Fattori predisponenti a questa condizione oltre all'invecchiamento, sono soprattutto l'ipertensione ed il diabete che incidono sulla rigidità della parete ventricolare e su quella del letto vascolare arterioso. Nei soggetti con HF_pEF, la rigidità di queste strutture risulta anormalmente elevata in presenza dei tre principali fattori^{1,33}.

Il danno vascolare espresso dalla ridotta distensibilità dell'aorta nell'HF_pEF è strettamente correlato alla ridotta capacità funzionale²⁸⁻³⁰. Recentemente, è stato dimostrato che la ridotta elastanza arteriosa e l'elevata rigidità della parete del ventricolo in fase sistolica caratterizzano la bassa capacità del sistema ventricolo arterioso. Da qui la nota labilità di adattamento dell'unità funzionale costituita dalla camera cardiaca e dall'aorta ascendente anche a modeste, repentine variazioni di pressione e di volume nel circolo sistemico arterioso che possono indurre, da parte del ventricolo, una risposta di pressione anormalmente elevata^{34,35}. Ciò comporta un'ulteriore disfunzione diastolica con incremento della pressione telediastolica del ventricolo durante lo stress pressorio, che aggrava la sintomatologia dispnoica^{35,36}.

Un altro importante fattore della fisiopatologia della malattia è rappresentato dalla ridotta riserva funzionale del letto vascolare arterioso che presenta una minore capacità vasodilatante, in più parte dovuta alla presenza della disfunzione endoteliale³⁷, connessa alla ridotta biodisponibilità di NO³⁸. Nell'HF_pEF la ridotta vasodilatazione periferica è collegata alla comparsa di sintomi dovuti alla bassa soglia di tolleranza dello sforzo^{7,35,36}, il che enfatizza la complessa relazione tra i meccanismi vascolari periferici e la percezione dei sintomi stessi.

La disfunzione vascolare nell'HF_pEF non è confinata al letto vascolare sistemico, ma coinvolge anche il piccolo circolo, il che spiega l'alta incidenza d'ipertensione polmonare³⁹.

Il riscontro cresce con l'età del soggetto, tanto che tra gli anziani l'HF_pEF può essere la causa più frequente dell'ipertensione polmonare⁴⁰.

L'incremento della pressione nel letto polmonare legata all'età è ricollegabile all'incremento della rigidità vascolare sistemica che si manifesta con l'invecchiamento ed entrambi sono fattori di rischio specifici per l'HF_pEF⁴⁰.

Oltre all'incremento delle resistenze vascolari, l'ipertensione polmonare dipende strettamente dall'aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro. Per l'insieme di questi motivi essa comporta una prognosi marcatamente più sfavorevole³⁹.

L'incompetenza cronotropica

Come si è visto, diverse sono le anomalie della riserva cardiovascolare

globale che concorrono alla comparsa della limitazione da sforzo presente nell'HFpEF. Tra queste vi è la riduzione della riserva cronotropica, che è marcatamente ridotta nell'HFpEF²⁹⁻³², anche confrontandola con quella di soggetti di età più avanzata ed indipendentemente dalla presenza di farmaci bradicardizzanti. Questa riduzione dipende da diversi fattori: tra questi, la diminuzione del numero e/o della sensibilità dei beta recettori, il che comporta la compromissione della trasmissione del segnale beta adrenergico⁴¹; il dato è confermato dal fatto che l'incremento delle catecolamine in condizioni di stress, nei soggetti con HFpEF è comparabile a quello dei soggetti di controllo^{29,42}. A questo si aggiunge la concomitante presenza della disfunzione autonoma e della compromessa risposta barorecettoriale^{29,43}, che ugualmente impattano sulla risposta di frequenza.

Atrio e rene, fattori dell'equilibrio cardiovascolare

Le nozioni sin qui esposte derivano da dati ottenuti con studi condotti in pazienti selezionati per le specifiche caratteristiche cliniche e fisiopatologiche strettamente attinenti al quadro della malattia che si voleva esaminare.

L'analisi dei dati ecocardiografici dal database dello studio I PRESERVE (Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction)⁴⁴, invece, ha fornito una serie di risultati inattesi, meritevoli di riflessione sulle caratteristiche dei pazienti in cui viene correntemente diagnosticata l'HFpEF, nel mondo reale.

Il trial fu disegnato per testare in pazienti con HFpEF la superiorità del trattamento con irbesartan verso la terapia medica tradizionale, per l'endpoint combinato sopravvivenza ed ospedalizzazione per causa cardiovascolare.

I criteri di arruolamento nel trial furono strettamente clinici: età non inferiore a 60 anni, presenza di una frazione d'eiezione non inferiore al 45% (in media risultata del 60%) e la presenza di sintomi d'insufficienza cardiaca inquadabile nella classe funzionale NYHA II-IV. L'arruolamento ha riguardato 4.128 pazienti di età media di 72 anni, nel 60% dei casi donne.

Il primo dato ecocardiografico rilevante fu il riscontro d'ipertrofia del miocardio solo nel 30% dei casi.

Una dettagliata sottoanalisi eseguita su 745 pazienti dello studio in cui era stato eseguito l'ecocardiogramma basale a scopo d'indagine sulla funzione ventricolare presente all'arruolamento, ha dimostrato che associando all'ipertrofia il rimodellamento concentrico, entrambi erano presenti solo nel 59% dei casi, mentre la disfunzione diastolica era documentabile nel 69% dei casi e l'ingrandimento atriale si presentava nel 66% dei casi (lieve nel 51% e grave nel 15%). In nessun paziente era presente una disfunzione diastolica di grado terzo, compatibile con il più compromesso profilo di riempimento "restrittivo".

Dai dati emerge che un terzo dei pazienti non presenta, nell'insieme, le caratteristiche proprie dell'HFpEF.

Il dato più interessante, tuttavia, risiede nel fatto che l'ipertrofia miocardica o in alternativa il rimodellamento concentrico del ventricolo e la presenza di dilatazione atriale si sono rivelati gli unici predittori indipendenti di eventi avversi, ma non i parametri di disfunzione diastolica.

La conclusione degli autori è stata che la dilatazione atriale, riflettendo la prolungata esposizione dell'atrio agli effetti dell'elevata pressione di riempimento

mento del ventricolo, assumeva il ruolo di “effettivo” indicatore prognostico dell’alterata funzione diastolica⁴⁵.

Vi è, tuttavia, da chiedersi se l’atrio possa essere un elemento causale specifico nella genesi dell’HFpEF.

Per rispondere a questa domanda occorre riferirsi alla fisiologia normale, in cui atrio e rene costituiscono gli elementi del controllo permanente del volume e della pressione del circolo sanguigno.

L’insieme delle complesse relazioni tra cuore e rene che governano il delicato equilibrio cardiovascolare è stato definito in inglese come “the cardiorenal cross talk”. Il punto di partenza dell’intensa interazione tra cuore e rene è stabilito dalla legge di Frank Starling.

Come è noto, questo meccanismo affida all’incremento del volume di riempimento del ventricolo il potenziamento della “performance” sistolica che si esprime con l’incremento della gittata sistolica e della pressione arteriosa sistemica.

L’aumento del volume di riempimento del ventricolo comporta, tuttavia, il corrispondente aumento della pressione e del volume nell’atrio.

Questo fattore fa sì che la relazione pressione/volume presente nell’atrio e quella presente nel letto arterioso fungano da elementi di regolazione della pressione e del volume sistemico circolante. Lo specifico meccanismo d’intervento delle due componenti è espresso dal principio del teorema di Guyton⁴⁶: esso prevede che all’incremento della pressione arteriosa sistemica segua l’attivazione della natriuresi sino alla normalizzazione della pressione stessa.

Il meccanismo attraverso il quale avviene questa regolazione è rimasto ignoto sino a quando, nell’animale da esperimento, fu osservato che all’aumento della pressione nell’atrio sinistro, con lo “stiramento” dei miociti atriali, si determinava la liberazione di una sostanza diuretica presente in granuli all’interno dei miociti stessi. Il segnale per la liberazione di questa sostanza veniva da parte di fibre simpatiche provenienti dal plesso renale ed afferenti all’atrio, mentre la liberazione dei granuli era controllata da fibre vagali efferenti nell’atrio⁴⁷.

Solo più tardi la natura della sostanza presente nei granuli venne svelata: si trattava del peptide natriuretico atriale (ANP, dall’inglese Atrial Natriuretic Peptide)⁴⁸ che appartiene alla famiglia dei peptidi natriuretici presenti a vari livelli nell’apparato cardiovascolare e nel sistema nervoso centrale.

Queste sostanze natriuretiche, la cui secrezione è controllata con stimolo nervoso (di cui l’ANP è il peptide solitamente più espresso), hanno il compito di mantenere la normale omeostasi della circolazione, tramite l’escrezione di acqua, sodio, potassio ed, in minor misura, l’eliminazione di cellule adipose⁴⁸.

A seguito della scoperta di questa funzione sono state riconosciute le caratteristiche morfofunzionali delle popolazioni nefroniche presenti nella struttura anatomica del rene e la loro peculiare azione fisiologica.

Al fine di semplificare la descrizione delle popolazioni di nefroni si può ritenere che di esse esistano due principali fenotipi: il primo posto nella struttura anatomica più esterna dell’organo, la corteccia renale, ed il secondo posto più internamente, in sede prossimale alla midollare del rene.

La popolazione presente nella corteccia è dotata di un tubulo di breve lunghezza prima della curvatura dell’ansa di Henle, mentre la seconda, prima della stessa ansa, è dotata di un tubulo decisamente più lungo che si ap-

profonda nella midollare renale.

La ragione della diversa anatomia risiede nella differente funzione di queste due popolazioni nefroniche: la prima, quella corticale, è deputata a eliminare rapidamente acqua e sale concentrando scarsamente il filtrato glomerulare, mentre la seconda è deputata a recuperare l'acqua ed il sale, concentrando progressivamente le urine nel più lungo decorso del tubulo ⁴⁹.

L'effetto sull'omeostasi del circolo è quindi opposto: la rapida elevazione della pressione arteriosa sistolica viene rilevata a livello della corticale renale e contrastata dalla costrizione della muscolatura presente nell'arteriola preglomerulare (afferente) per abbattere la pressione arteriosa e mantenere costante la pressione di filtrazione nel glomerulo, consentendo al nefrone di attuare la marcata natriuresi che conduce all'abbassamento della pressione sistemica ⁴⁹.

Il costante mantenimento del volume circolante e del regime pressorio, invece, viene soddisfatto dall'intervento dei nefroni dotati di tubulo più lungo che, concentrando le urine, limitano l'eliminazione di acqua e sale.

Poiché con l'invecchiamento è presente la tendenza generale e progressiva a variazioni pressorie in elevazione, la popolazione di nefroni che viene maggiormente impegnata è quella corticale, sede della risposta natriuretica ipotensiva, ma anche del danno anatomico e funzionale renale generalmente osservato nel soggetto iperteso di lunga data: l'assottigliamento della corticale del rene che esprime la perdita della popolazione di nefroni della corticale. Questa condizione, comunemente nota e ricercata in clinica per stabilire il grado di compromissione renale nel paziente cardiovascolare e la sua prognosi, esprime una ridotta capacità del rene di controllare il volume circolante e la maggiore esposizione del soggetto al sovraccarico di pressione del circolo sistemico, con le note conseguenze cliniche ⁵⁰.

È altresì evidente che il progressivo incremento dimensionale dell'atrio osservato nei pazienti ipertesi ⁵¹ per le diverse fasce di età, acquisisce una specifica relazione con l'aumento della massa miocardica in presenza di un normale volume della cavità ventricolare, proprio nella popolazione con HFpEF ³⁹ e con la riduzione della performance dell'atrio stesso ³³ altro fattore primario predisponente all'insorgenza di fibrillazione atriale ^{33,52}.

Nell'analisi ecocardiografica dei pazienti arruolati nello studio VALIANT (Valsartan: in Acute Myocardial Infarction Trial Investigation), infatti, è comparsa una chiara relazione tra l'aumento della massa miocardica e l'aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro, entrambe inversamente correlate al grado di riduzione del filtrato renale ⁵³. Il dato è stato osservato anche negli studi mirati, condotti con l'ecocardiografia in pazienti con HFpEF ^{33,39,51,52}.

L'insieme di queste evidenze svela come la perdita progressiva dell'interazione tra atrio e rene sia fattore determinante del mancato controllo del volume circolante e fattore patogenetico dello squilibrio pressorio che concorre alla persistenza del quadro ipertensivo, poi causa primaria dell'HFpEF.

La compromissione multifattoriale della riserva cardiovascolare

La maggior parte delle anomalie descritte sono presenti nel normale invecchiamento ed appaiono solo più marcate nei soggetti con HFpEF. Questo aspetto confermerebbe che l'HFpEF si sviluppa in soggetti esposti all'iperten-

sione, come una forma progressiva e patologica di esagerata risposta dell'invecchiamento.

I pazienti con HFpEF presentano con più frequenza un numero maggiore di fattori che limitano la riserva cardiovascolare e le più recenti evidenze suggeriscono che l'acquisizione di un numero sufficiente di singole anomalie nei fattori che compongono la riserva cardiovascolare determini la transizione dal quadro dell'ipertensione asintomatica a quello dell'HFpEF sintomatica⁵⁴.

Il cuore dell'anziano, per incrementare la propria performance, in presenza di una minore riserva cronotropica e contrattile, si deve affidare maggiormente al meccanismo di Frank Starling.

Purtroppo, proprio la componente legata all'efficienza della diastole che copre in modo prevalente la durata del ciclo cardiaco, viene compromessa dal processo patologico presente nell'HFpEF.

Questo processo determina la severità dei sintomi legati all'elevazione della pressione di riempimento del ventricolo.

In questo senso, l'HFpEF si può ritenere un disordine globale della riserva cardiovascolare nelle sue diverse componenti: diastolica, sistolica, cronotropica, vascolare sistemica, vascolare polmonare ed atrio-renale.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM.* Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251-259
- 2) *Adams KF Jr., Fonarow GC, Emerman CL, et al.* Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100.000 cases in the Acute Decompensated Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149:209-16
- 3) *Roger VL, Henkel DM, Margaret M, Redfield MM, Weston SA, Yariv Gerber Y.* Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008 July 1; 1(2):91-97
- 4) *Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH.* Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350:1953-9
- 5) *Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Berman N, Ginzton L, Purcaro A.* Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995; 91:2775-84
- 6) *Westermann D, Kasner M, Steendijk P.* Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008; 117:2051-60
- 7) *Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM.* Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 117:2051-60
- 8) *Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, et al.* 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
- 9) *Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, et al.* Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107-133
- 10) *Querejeta R, Varo N, Lopez B, et al.* Serum carboxy-terminal propeptide of pro-

- collagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101:1729-35
- 11) *Lopez B, Gonzalez A, Diez J*. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation* 2010; 121:1645-54
 - 12) *Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, et al*. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation* 2005; 112:1136-44
 - 13) *Gonzalez A, Lopez B, Querejeta R, Zubillaga E, Echeverria T, Diez J*. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension* 2010; 55:1418-24
 - 14) *Polyakova V, Hein S, Kostin S, Ziegelhoeffer T, Schaper J*. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1609-18
 - 15) *Borbely A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, Paulus WJ*. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111:774-781
 - 16) *Borbely A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, et al*. Hypophosphorylation of the stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res* 2009; 104:780-786
 - 17) *Hidalgo C, Hudson B, Bogomolovas J, et al*. PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserve pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res* 2009; 105:631-638
 - 18) *Neagoe C, Opitz CA, Makarenko I, Linke WA*. Gigantic variety: expression patterns of titin isoforms in striated muscles and consequences for myofibrillar passive stiffness. *J Muscle Res Cell Motil* 2003; 24:175-189
 - 19) *Nagueh SF, Shah G, Wu Y, Torre-Amione G, et al*. Altered titin expression, myocardial stiffness, and left ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110:155-162
 - 20) *Ramirez-Correa GA, Murphy AM*. Is phospholamban or troponin I the "primadona" in beta-adrenergic induced lusitropy? *Circ Res* 2007; 101:326-327
 - 21) *Silberman GA, Fan TH, Liu H, et al*. Uncoupled cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction. *Circulation* 2010; 121:519-528
 - 22) *Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP, Gerstenblith G, Weiss RG*. Altered creatine kinase adenosine triphosphate kinetics in failing hypertrophied human myocardium. *Circulation* 2006; 114:1151-58
 - 23) *Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SW*. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105:1195-1201
 - 24) *Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE*. Left ventricular long-axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002; 87:121-125
 - 25) *Brucks S, Little WC, Chao T, Kitzman DW, Wesley-Farrington D, Gandhi S, Shihabi ZK*. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005; 95:603-606
 - 26) *Fukuta H, Little WC*. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49:229-240
 - 27) *Wang J, Khoury DS, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF*. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29:1283-89
 - 28) *Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM*. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:410-418

- 29) *Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, Kass DA.* Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006; 114:2138-47
- 30) *Ennezat PV, Lefetz Y, Marechaux S, Six-Carpentier M, et al.* Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J Card Fail* 2008; 14:475-480
- 31) *Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM.* Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection-fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:845-854
- 32) *Phan TT, Abozguia K, NallurShivu G, et al.* Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:402-409
- 33) *Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al.* Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction vs. nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:198-207
- 34) *Borlaug BA, Kass DA.* Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin* 2008; 4:23-36
- 35) *Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De HertSG.* Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev* 2000; 5:345-355
- 36) *Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, Kessler K, Chang HJ, Abraham TP, Kass DA.* Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1570-77
- 37) *Phan TT, Abozguia K, NallurShivu G, et al.* Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:402-409
- 38) *Guazzi M, Samaja M, Arena R, Vicenzi M, Guazzi MD.* Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:2136-44
- 39) *Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM.* Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009; 119:2663-70
- 40) *Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM.* Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009; 119:2663-70
- 41) *Chattopadhyay S, Alamgir MF, Nikitin NP, Rigby AS, Clark AL, Cleland JG.* Lack of diastolic reserve in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3:35-43
- 42) *Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, Quigg RJ, Creager MA, Marsh JD, Gauthier DF, Hartley LH.* Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of post-synaptic beta-receptor desensitization. *Circulation* 1989; 80:314-323
- 43) *Phan TT, NallurShivu G, Abozguia K, Davies C, Nassimizadeh M, Jimenez D, Weaver R, Ahmed I, Frenneaux M.* Impaired heart rate recovery and chronotropic competence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3:29-34
- 44) *Massie BM, Carson PE, McMurray JJ et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359(23):2456-67
- 45) *Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ et al.* Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 124 (23):2491-501

- 46) *Guyton Arthur C.* Textbook of medical physiology (5th edition). (Chapter 23). Philadelphia: W.B. Saunders. 1976; ISBN 0-7216-4393-0
- 47) *Linden JR.* Atrial reflexes and renal function. *Am J Cardiol* 1979; 44:879-883
- 48) *deBold A.* Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart. *Science* 1985; 230:767-770
- 49) *Williamson GA, Loutzenhiser R, Wang X, Griffin K, Bidani AK.* Systolic and mean blood pressure and afferent arteriolar myogenic response dynamics: a modelling approach. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 295 (5):1502-11
- 50) *Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC.* The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344:17-22
- 51) *McManus DD, Xanthakis V, Sullivan LM et al.* Longitudinal Tracking of Left Atrial Diameter Over the Adult Life Course: Clinical Correlates in the Community. *Circulation* 2010; 121:667-674
- 52) *Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, et al.* Left Atrial Volume Combined With Atrial Pump Function Identifies Hypertensive Patients With a History of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Hypertension* 2010; 55:1150-56
- 53) *Verma A, Meris A, Skali H, et al.* Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarctiOn) echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol Img* 2008; 1:582-91
- 54) *Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, Kessler K, Chang HJ, Abraham TP, Kass DA.* Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:1570-77