

# L'ipertrofia ventricolare sinistra nella malattia renale cronica

E. Paoletti, G. Cannella

Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino, Genova

## Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease

Chronic kidney disease (CKD) is associated with increased cardiovascular (CV) risk. Left ventricular (LV) hypertrophy (LVH), together with coronary artery disease, has been considered the main target of intervention. LVH is highly prevalent in CKD even in early stages, as compared to general non-selected population. This is mainly due to the multifactorial pathogenesis of LVH in renal patients where both haemodynamic and non-haemodynamic stimuli synergically act inducing either an increase in left ventricular mass or an LV dilation. Anaemia and arterial hypertension seem to be the most important factors.

Interventional studies have shown that partial correction of anaemia through epoetin, together with an arterial hypertension successful therapy through renin-angiotensin system acting drugs, such as ACE-inhibitors, were able to induce a LVH regression in CKD. Indeed, the unfavourable outcome in patients with both CKD and LVH, whose survival is reduced and incidence of fatal and non-fatal CV events increased, can be reversed if LVH is regressed by therapy.

The most promising strategy in CKD seems to be LVH early diagnosis through echocardiography, the correct screening of risk factors, a LVM longitudinal monitoring through echo, as well as starting treatment in the early stages of CKD, with the aim of improving general and CV prognosis for these patients. (G Ital Nefrol 2006; 23: 560-8)

**KEY WORDS:** Left ventricular hypertrophy, Chronic kidney disease, Anemia, Arterial hypertension, Interventional studies, Outcome

**PAROLE CHIAVE:** Ipertrofia ventricolare sinistra, Malattia renale cronica, Anemia, Ipertensione arteriosa, Studi di intervento, Outcome clinico

## Commento Editoriale

L'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è presente già nelle prime fasi dell'insufficienza renale e rappresenta un problema clinico importante sia in dialisi che dopo trapianto renale funzionante. È ancora da verificare se la diagnosi e il trattamento mirato dell'IVS nelle fasi precoci della malattia ha un impatto favorevole sulla mortalità e morbilità dei pazienti con insufficienza renale cronica.

## Introduzione

La malattia renale cronica (CKD) è associata ad aumento del rischio di patologia cardiovascolare (CV) (1). Nel 1997 la *National Kidney Foundation* americana ha pertanto istituito una "task force" multidisciplinare indirizzata a valuta-

re e proporre delle soluzioni a questo grave problema che presenta evidenti ricadute sia sul piano sanitario sia su quello economico (2). Le raccomandazioni emerse dal lavoro di questa task force sono di considerare la CKD un equivalente della malattia coronarica in termini di rischio CV, e l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) uno degli obiettivi primari di intervento (3). Tale scelta strategica trova le sue ragioni nel fatto che la prevalenza di IVS nella CKD è molto elevata e associata a risultati di "outcome" sfavorevoli.

Questa rassegna si propone di analizzare i principali fattori patogenetici che agiscono nel determinare IVS nella CKD e presentare le evidenze che derivano sia dagli studi di intervento sia da quelli di outcome clinico. Verrà inoltre brevemente trattato l'aspetto dell'IVS nel portatore di trapianto di rene, una condizione che è comunque ancora associata a elevato rischio CV anche in presenza di adeguato recupero della funzione renale (4).

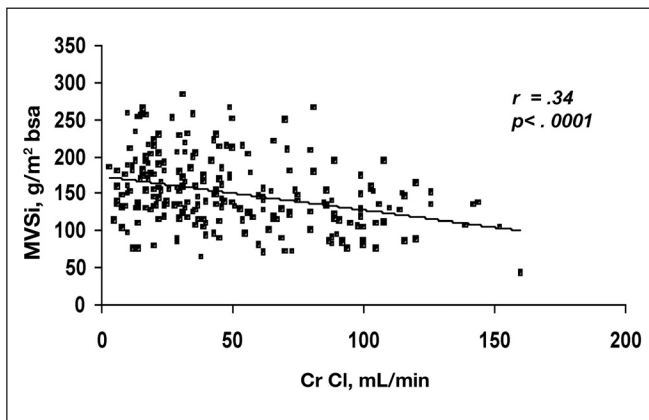


Fig. 1 - Correlazione tra valori di Clearance della creatinina calcolata secondo Cockcroft e valori di massa ventricolare sinistra indicizzata (MVS) in 244 pazienti con CKD non ancora in trattamento dialitico.

### Epidemiologia della IVS nella CKD

Rispetto a quanto riportato nella popolazione generale la prevalenza di IVS nella CKD è più elevata, anche nei pazienti con filtrato glomerulare (FG) ancora relativamente preservato (5-8). Nei pochi studi disponibili tale prevalenza oscilla tra il 30 e il 45% nei soggetti con FG > 30 mL/min e raggiunge valori del 45-70% in quelli con funzione renale maggiormente compromessa (7, 8), rispetto a valori inferiori al 20% nella popolazione generale non selezionata (5).

È stata inoltre dimostrata una correlazione lineare inversa tra FG ed entità dell'IVS: a valori progressivamente ridotti di *clearance* della creatinina corrispondono, infatti, valori progressivamente crescenti di massa ventricolare sinistra (MVS) (8) (Fig. 1); tale quadro trova chiaro riscontro nell'elevata prevalenza di IVS che si osserva al momento del trattamento dialitico, quando raggiunge valori intorno al 70-80% (9-11), molto più elevati di quelli osservati anche in popolazioni selezionate negativamente per il rischio di IVS come gli ipertesi essenziali (12).

L'ipertrofia ventricolare sinistra della CKD presenta caratteristiche peculiari rispetto ad altre forme. È gravata da una notevole componente di fibrosi intermiocardiotica (13, 14) ed è caratterizzata, in termini di geometria del ventricolo sinistro, da elevata frequenza di forme eccentriche, tipicamente associate a prognosi meno favorevole (15).

Una delle ragioni di questa situazione così sfavorevole dal punto di vista CV risiede nel fatto che l'IVS della CKD riconosce una patogenesi multifattoriale.

### Fattori patogenetici

Nella CKD diversi fattori convergono nel determinare un sovraccarico emodinamico i cui effetti si sommano all'azione di fattori non emodinamici propri o addirittura peculiari della CKD (Fig. 2). Tipicamente esistono due tipi di sovraccarico emodinamico: quello determinato dall'aumento del

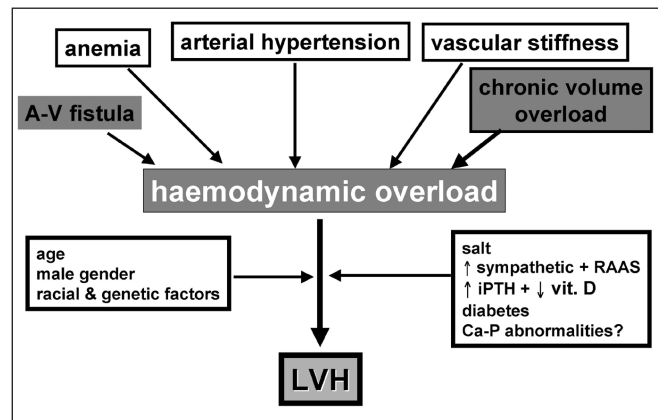


Fig. 2 - Potenziali fattori etiopatogenetici di ipertrofia ventricolare sinistra nella malattia renale cronica.

pre-carico, il cui equivalente clinico più noto è l'anemia, e quello conseguente all'aumento del post-carico di cui l'espressione clinica più tipica è l'ipertensione arteriosa.

L'equazione aumento del pre-carico uguale dilatazione ventricolare e quindi IVS eccentrica, e rispettivamente aumento del post-carico uguale ipertrofia concentrica, appare però troppo scolastica dato che i fattori patogenetici agiscono in serie, in parallelo, con tempistica variabile e differente penetranza da paziente a paziente. Inoltre anche negli ipertesi essenziali, dove l'aumento dal post-carico è il meccanismo fisiopatologico chiave, la prevalenza di forme eccentriche è tuttavia elevata (16). Pertanto l'approccio più corretto è quello di considerare la IVS della CKD nella sua eterogeneità senza legarsi a eccessivi schematismi fisiopatologici.

### Fattori emodinamici

L'anemia è uno tra i più importanti fattori di rischio di IVS nella CKD (7, 17, 18). La riduzione di 1 g di Hgb è risultata associata a un aumento della MVS di circa 10 g/m<sup>2</sup> in oltre 400 pazienti emodializzati, che rappresentano la più grossa *coorte* di soggetti con ESRD in dialisi studiata ecocardiograficamente (19). Il problema più urgente, però, non è tanto trattare con epoetina l'anemia del paziente emodializzato, strategia ormai completamente diffusa, quanto piuttosto riconoscere precocemente gli effetti della malattia renale cronica sull'eritropoiesi nei soggetti ancora lontani dall'ESRD ma già a rischio elevato dal punto di vista CV. Una recente survey dell'EDTA ha, infatti, dimostrato che in Europa solo il 30% dei pazienti con CKD presentava valori di Hgb > 11 g/dL (20), che è il *target* per il paziente con malattia renale secondo i criteri espressi dalle Linee Guida Europee (21), e solo il 25% era già in trattamento con epoetina (20). Il dato più impressionante di questa *survey* è che i pazienti non trattati e più anemici erano quelli con più elevata incidenza di cardiopatia ischemica e insufficienza cardiaca de novo (20). Infine, la riduzione di 0.5 g di Hgb è

risultata il predittore più significativo del rischio di aumento della MVS in un'ampia *coorte* di pazienti con CKD non ancora in dialisi, osservata per 12 mesi (22).

L'altro importante fattore etiopatogenetico dell'IVS nella CKD è l'ipertensione arteriosa. La prevalenza di ipertensione nella popolazione con CKD è già elevata nelle fasi precoci dell'insufficienza renale con valori che si collocano tra il 65 e l'85% (8, 23-25), e rimane alta anche nella popolazione in dialisi (26, 27). Si tratta tipicamente di una ipertensione sistolica con PAD normale o addirittura ridotta e quindi con aumento della pressione differenziale o *pulse pressure* (PP), che è il portato di una aumentata rigidità delle pareti dei vasi arteriosi di grosso calibro. Questa ridotta *compliance* vascolare è la conseguenza dei fenomeni di aterosclerosi (ATS) e di calcificazione a carico della tonaca media dei grossi vasi che sono presenti nei pazienti con ESRD (28, 29) ma si verificano già negli stadi precoci della malattia renale (30). La conseguenza di questa perdita della fisiologica elasticità vascolare, documentata già per riduzioni minime o moderate del FG (31), è un aumento della velocità dell'onda pulsatoria (PWV) e una più precoce retrodiffusione dell'onda riflessa che raggiunge il ventricolo sinistro in telesistole anziché in protodiastole. L'effetto di questa mutata emodinamica è una riduzione della diastole, che è la fase in cui si attua la perfusione coronarica (32), con conseguenti possibili effetti negativi sulla riserva coronarica dei pazienti con CKD, e un aumento dello *stress* telesistolico a carico del ventricolo sinistro che è un meccanismo efficace nell'innescare quei processi che inducono crescita cellulare, fibrosi interstiziale e in ultimo IVS (33, 34).

Numerosi studi hanno, in effetti, dimostrato la stretta correlazione tra aumento della PWV e aumento della MVS nei pazienti con ESRD in trattamento emodialitico (35, 36). Questo fenomeno è tuttavia già presente nelle fasi iniziali della malattia renale cronica (37) come dimostra la stretta correlazione diretta che noi abbiamo trovato tra PP e MVS in una *coorte* di pazienti con FG ancora relativamente preservato e comunque molto lontano dall'ESRD (8).

Una volta raggiunta l'ESRD, il progressivo sovraccarico di volume che consegue alla caduta del FG rappresenta un ulteriore fattore di peggioramento del carico pressorio di questi pazienti. In effetti, il più forte predittore di IVS in una popolazione di uremici sia in emodialisi sia in dialisi peritoneale è risultato l'ANF, espressione di ipervolemia (38), mentre dati più recenti hanno confermato il ruolo indipendente del BNP come predittore di IVS anche prima dell'ESRD (39). Infine nei pazienti in dialisi peritoneale l'aumento del diametro della cava inferiore, affidabile indicatore di ipervolemia, era un significativo predittore di IVS eccentrica (40). Sebbene la più immediata conseguenza di una persistente ipervolemia sia la tendenza all'aumento della pressione arteriosa, considerare l'ipertensione del paziente in dialisi come esclusiva conseguenza del sovraccarico di volume e ritenere quindi l'ultrafiltrazione (UF) in dialisi l'unica strategia antiipertensiva può risultare fuorviante. I pazienti responsivi

all'UF che raggiungono la normotensione al termine della seduta emodialitica possono infatti presentare un comportamento molto differente nelle ore successive alla dialisi. Il diverso profilo della loro pressione arteriosa è stato identificato grazie all'impiego della monitorizzazione continua della PA sulle 24 ore (ABPM), metodica che ha consentito di individuare una grossa quota di emodializzati ipertesi (41). Infatti, mentre alcuni pazienti rimangono stabilmente normotesi per un lungo periodo dopo la dialisi, altri ritornano precocemente ipertesi già nelle prime ore dopo la fine del trattamento. La valutazione ecocardiografica della MVS di questi soggetti ha dimostrato che il grado della loro IVS era elevato e sovrapponibile a quello dei pazienti con ipertensione più severa e non responsiva all'UF, e significativamente superiore a quello dei pazienti stabilmente normotesi nel periodo interdialitico (42). Pertanto la semplice misurazione clinica della PA prima e dopo la seduta emodialitica può non essere un indice affidabile del carico pressorio di questi pazienti. Un recente studio di Agarwal che ha utilizzato la tecnica analitica delle *ROC curves* ha infatti dimostrato che né la PA pre-dialitica né la PA post-dialitica predicono in maniera affidabile la presenza di IVS in un gruppo di emodializzati. Solo la PA misurata con ABPM nelle 24 ore e la "home BP", ovvero la autodeterminazione della PA interdialitica, erano infatti indicatori affidabili del danno d'organo CV espresso dall'IVS (43).

L'ipertensione arteriosa è, in effetti, un predittore formidabile di danno CV. In uno studio multicentrico condotto in pazienti in emodialisi l'incremento di 10 mmHg della PA media era associato a un aumento del 40-50% del rischio di IVS sia concentrica sia eccentrica, a un progressivo incremento sia della massa sia del volume del ventricolo sinistro, e soprattutto a un aumento di oltre il 40% del rischio di sviluppare cardiopatia ischemica o insufficienza cardiaca *de novo* (44). Infine, un incremento di 5 mmHg della PAS era, unitamente alla riduzione dell'emoglobina, il più importante predittore del rischio di aumento della MVS anche nella popolazione con CKD non ancora in dialisi (22).

Come già accennato, accanto ai fattori responsabili di IVS attraverso il sovraccarico emodinamico, nella CKD agiscono fattori non emodinamici che sono propri di questa condizione.

### *Fattori non emodinamici*

L'ipertono simpatico e la "overexpression" del sistema renina-angiotensina (RAS) sono da sempre considerati condizioni proprie della sindrome uremica in grado di influire sulla massa ventricolare sinistra anche indipendentemente dagli effetti sulla pressione arteriosa (45). L'ipertono simpatico nei pazienti con ESRD è risultato associato a IVS concentrica e disfunzione sistolica indipendentemente dagli effetti sulla PA (46) mentre l'angiotensina II, almeno nei modelli sperimentali, si è dimostrata un fattore di crescita per i miocardiociti e i fibroblasti (45).

Un grande interesse è stato rivolto da sempre alle interre-

lazioni tra osteodistrofia e IVS nel paziente con CKD. È stata descritta l'associazione tra iperparatiroidismo secondario e IVS (47), ed esiste una segnalazione, anche se isolata, che il trattamento pulsato con calcitriolo e.v., contestualmente alla riduzione dell'iPTH, è efficace nell'indurre una regressione dell'IVS indipendente da meccanismi emodinamici (48). Infine il ruolo del *deficit* di vitamina D è stato recentemente enfatizzato come fattore di rischio CV, soprattutto per l'azione anti-proliferativa svolta dalla vitamina D sull'ipertrofia dei miocardiociti e per la sua azione di inibizione del RAS (49).

Sempre tra i fattori non emodinamici un altro grande capitolo è rappresentato dalla microinfiammazione, responsabile delle alterazioni che stanno alla base del processo di ATS vascolare e quindi implicata nell'alterata dinamica vascolare; infine, nel più ampio contesto della disfunzione endoteliale nella CKD va considerato l'incremento dei livelli circolanti di dimetil-arginina asimmetrica (ADMA), proprio della sindrome uremica e responsabile dell'inibizione degli effetti vasodilatatori dell'ossido nitrico. Significative correlazioni sono state infatti descritte nei pazienti emodializzati sia tra IVS e PCR (50), sia tra IVS ed elevati livelli plasmatici di ADMA (51).

### *Evidenze dagli studi di intervento*

L'identificazione dei principali fattori etiopatogenetici dell'IVS nella malattia renale ha rappresentato il rationale per disegnare studi d'intervento con l'obiettivo di una regressione dell'IVS nella CKD. La maggioranza di questi studi è stata indirizzata a valutare gli effetti della correzione dell'anemia e del controllo dell'ipertensione arteriosa.

La parziale correzione dell'anemia con epoetina si era dimostrata efficace nell'indurre una regressione dell'IVS di pazienti uremici anemici (52, 53). Dieci anni dopo un trial multicentrico condotto in Canada per valutare gli effetti della completa normalizzazione dell'emoglobina sulla MVS di pazienti emodializzati con cardiopatia asintomatica, ha dimostrato che non esistevano differenze significative in termini di riduzione sia della MVS sia del volume ventricolare sinistro tra il gruppo randomizzato a raggiungere una emoglobina normale (13-14 g/dL) e il gruppo mantenuto a valori di 9.5-10.5 g/dL (54). Come già anticipato, il problema più urgente nei pazienti con CKD è quello di riconoscere e trattare l'anemia nelle fasi precoci della malattia renale con l'obiettivo di prevenire l'insorgenza di complicanze CV e quindi anche di IVS (55). Due studi randomizzati e controllati in pazienti con CKD allo stadio 3 e 4 (56, 57) hanno confermato che normalizzare la concentrazione di emoglobina non conferisce alcun vantaggio ulteriore in termini di correzione dell'IVS rispetto al conseguimento dei *target* previsti dalle Linee Guida Europee (21). Inoltre esistono almeno due studi controllati e randomizzati che dimostrerebbero che la completa normalizzazione dell'ematocrito è associata a un lieve, seppur non significativo, peggioramen-

to della sopravvivenza dei pazienti uremici dializzati (58) e addirittura a un aumento del rischio di morte degli emodializzati affetti da patologia cardiaca pre-esistente (59). Pertanto sembra esistere evidenza che la correzione parziale dell'anemia già nelle fasi precoci della CKD rappresenti un obiettivo necessario e sufficiente per il controllo clinico dell'IVS della malattia renale (55).

Il trattamento dell'ipertensione arteriosa è l'altra grande strategia di intervento per la regressione dell'IVS nella CKD (60).

Nel paziente con ESRD il ruolo già sottolineato del sovraccarico di volume ha fatto sì che venissero effettuati studi diretti a verificare se una adeguata UF avesse effetti positivi sul controllo pressorio e conseguentemente sulla IVS. Ozkahya et al. hanno sottoposto un gruppo di emodializzati a un regime combinato basato su UF accurata in dialisi e dieta iposodica ottenendo, contestualmente a un più adeguato controllo pressorio, una regressione dell'IVS dopo 18 mesi senza la necessità di terapia antiipertensiva (61). Recentemente analoghi risultati sulla PA e sulla MVS sono stati dimostrati con la metodica della dialisi quotidiana (62). Resta da verificare se tali importanti risultati non possano rappresentare anche l'espressione di una migliore adeguatezza dialitica e soprattutto rimane il dubbio sulla trasferibilità di tali esperienze alla pratica clinica quotidiana. Il sovraccarico latente di volume non è l'unico fattore patogenetico dell'ipertensione nell'ESRD e non bisogna inoltre dimenticare che l'ipertensione arteriosa è la principale causa di ESRD insieme al diabete (63), e quindi in alta percentuale precede l'insorgenza della malattia renale stessa e spesso persiste nel tempo fino al raggiungimento dello stadio terminale. Non stupisce quindi che esista una elevata quota di pazienti in trattamento sostitutivo che necessitano di trattamento farmacologico anti-ipertensivo combinato al di là della corretta identificazione del peso secco teorico. In un gruppo di emodializzati con queste caratteristiche e con severa IVS il nostro gruppo ha ottenuto una riduzione della MVS al termine di due anni di terapia anti-ipertensiva combinata che utilizzava l'ACE come molecola di prima scelta (64). Tale strategia era adottata alla luce della dimostrata efficacia di tale classe di farmaci nel ridurre l'IVS di pazienti ipertesi (65, 66). L'efficacia degli ACE-i sulla IVS uremica è stata successivamente confermata in un altro studio di confronto con i Ca-antagonisti diidropiridinici (67) e in uno successivo (68) dove gli ACE-i inducevano una regressione dell'IVS indipendentemente dagli effetti emodinamici. In questo studio, condotto in una popolazione di emodializzati normotesi trattati per oltre due anni, l'impiego degli ACE-i a basso dosaggio determinava una regressione dell'IVS che non si osservava invece nel gruppo di controllo (68). Uno studio recente disegnato in modo analogo ha per contro dimostrato che gli ACE-i non erano in grado di ridurre la MVS di uremici emodializzati non ipertesi (69). Peraltro il *follow-up* di un solo anno era verosimilmente troppo breve per magnificare gli effetti non emodinamici degli ACE-i. Un risultato interessante di questo

studio è stata invece la riduzione significativa della PWV nel gruppo in trattamento attivo, probabile espressione di una migliorata *compliance* vascolare indotta dalla terapia. Gli effetti degli ACE-i sulla *compliance* vascolare sono, infatti, ben documentati (70, 71) e la parziale rinormalizzazione dell'emodinamica vascolare può determinare una parziale rimozione del sovraccarico emodinamico a carico del ventricolo sinistro. Con questa chiave di lettura è possibile spiegare come la regressione dell'IVS risultasse direttamente proporzionale alla riduzione della PP in un gruppo di uremici dializzati trattati per un periodo prolungato con ACE-i (72).

### *L'IVS nel trapiantato di rene*

La prevalenza di IVS nel paziente trapiantato è elevata (73). A seguito del recupero della funzione renale, pur riducendosi l'azione di alcuni fattori patogenetici come l'anemia e il cronico sovraccarico di volume, oltre al persistere di fattori di rischio di IVS ben noti come l'ipertensione arteriosa vengono a esercitare un ruolo patogenetico fattori del tutto nuovi, come quelli associati alla terapia immunosoppressiva. Sono, infatti, ben documentati gli effetti ipertensivi di steroidi e ciclosporina e quelli pro-proliferativi degli anti-calcineurini, senza dimenticare l'aumentata incidenza di diabete (74). Il passaggio dalla sindrome uremica alla condizione di portatore di trapianto di rene funzionante sembra comunque associarsi a una tendenziale regressione del grado di IVS (75). Tale regressione è favorita dalla chiusura della fistola A-V (76, 77) e dalla riduzione della PA (78). L'efficacia degli ACE-i nella regressione dell'IVS è stata dimostrata anche nel trapianto di rene. In uno studio di Hernandez et al. (79) un gruppo di pazienti portatori di trapianto di rene rispondeva con una riduzione della PA e della MVS a un anno di terapia con lisinopril. Peraltro il disegno e i risultati di questo studio non consentono di stabilire se questa classe di farmaci svolga anche nel trapianto un ruolo più specifico come già descritto nell'ESRD (67, 68) in quanto la mancata regressione dell'IVS nel gruppo di controllo dipendeva dal persistere di più elevati livelli di PA (79). Recentemente, in una *coorte* analoga di trapiantati di rene nei quali la terapia con ACE-i veniva iniziata precocemente e protratta per un lungo periodo, noi abbiamo verificato che tale classe di farmaci era in grado di indurre una regressione dell'IVS che non si osservava invece nei pazienti in terapia antiipertensiva convenzionale, pur a parità di controllo pressorio. Questi dati preliminari sembrano suggerire l'ipotesi che gli ACE-i possano giocare un ruolo indipendente dagli effetti emodinamici anche nei pazienti trapiantati sottoposti a terapia immunosoppressiva (E. Paoletti et al., dati preliminari).

### *L'outcome dei pazienti con CKD con IVS*

La presenza di IVS nella CKD si associa a elevato rischio di eventi CV che possono influenzare negativamente la pro-

gnosi e addirittura l'aspettativa di vita di questi pazienti. In una popolazione di emodializzati l'indicatore più affidabile del rischio di ridotta sopravvivenza, gravata inoltre da elevata incidenza di eventi cardiovascolari avversi, era proprio il peggioramento del grado di IVS nel tempo (80). Addirittura a ogni aumento mensile di 1 g della MVS corrispondeva un incremento di oltre il 60% del rischio CV (80); inoltre la presenza di IVS eccentrica conferiva un aumento di 2.5 volte del rischio di eventi CV fatali e non fatali, rischio che si riduceva invece in presenza di aumento dell'accorciamento frazionale centro-parietale, espressione sub-clinica affidabile di migliore funzione sistolica del ventricolo sinistro (81). Uno degli aspetti prognostici meno favorevoli dell'IVS nella CKD è l'elevato grado di fibrosi intermiocardica (13, 14). Pizzarelli et al. hanno valutato ecocardiograficamente con tecnica videodensitometrica una *coorte* di emodializzati verificando che il gruppo che presentava una ridotta uniformità del segnale, possibile espressione di più elevata fibrosi interstiziale miocardica, era quello con ridotta sopravvivenza a lungo termine (82). Il peggioramento dell'IVS nel tempo rappresentava il più potente predittore del rischio di morte improvvisa cardiaca in un'altra popolazione di emodializzati seguita per 10 anni (83). Nel paziente in dialisi peritoneale l'IVS si è dimostrato il più importante fattore predittivo negativo di sopravvivenza, superiore persino al diabete (84) e infine, seppur valutata con elettrocardiografia, la presenza di IVS al primo anno dopo trapianto di rene funzionante era associata a ridotta sopravvivenza dei pazienti a 10 anni dal trapianto stesso (85). A sostegno di questi dati così negativi e soprattutto così confirmatori al punto da rappresentare evidenza, esistono risultati che dimostrano invece come la regressione anche parziale dell'IVS si associ a un miglioramento in termini di "hard outcome". London et al. hanno dimostrato che nell'ambito di una popolazione di uremici dializzati con IVS sottoposti a trattamento combinato con epotina e ACE-i, la quota di soggetti che rispondeva a tale strategia terapeutica con una regressione dell'IVS era quella con migliore sopravvivenza e minore incidenza di eventi cardiovascolari (86). In una popolazione più ridotta e più selezionata, in cui la geometria del ventricolo sinistro costituiva un indicatore prognostico, i pazienti con IVS eccentrica meno responsivi alla terapia con ACE-i presentavano, contestualmente al persistere di IVS, un aumento dell'incidenza di eventi CV non favorevoli e della comparsa di cardiopatia ischemica "de novo" (72).

## **Conclusioni, prospettive e strategie**

L'IVS è la più frequente fra le complicanze CV della malattia renale cronica. La sua prevalenza è elevatissima nella fase di ESRD, probabilmente perché è presente già negli stadi precoci della malattia renale ed è causata dall'azione sinergica di molteplici fattori etiopatogenetici che agiscono con meccanismi sia emodinamici sia non emodi-

namici. Il peggioramento nel tempo del grado di IVS, soprattutto nell'ESRD è un forte predittore indipendente di *outcome* CV sfavorevole. La sua regressione, ottenuta intervenendo a più livelli sui principali fattori causali si è dimostrata in grado di migliorare questi *outcome*. Del tutto recentemente l'aumento del volume dell'atrio sinistro è risultato un predittore indipendente significativo di mortalità addirittura superiore alla stessa MVS (87). In attesa di future validazioni cliniche di questo dato, derivate da ulteriori studi osservazionali e d'intervento, è comunque prudente considerare l'IVS la condizione associata a prognosi CV e generale più sfavorevole nel paziente con CKD. Il suo riconoscimento precoce utilizzando l'ecocardiografia già nei pazienti con malattia renale iniziale, il suo monitoraggio nel tempo e la identificazione accurata dei fattori di rischio predisponenti rappresentano la strategia di prima linea. Un approccio interventistico basato sul trattamento precoce dell'anemia, sulla terapia antiipertensiva e sull'uso di farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina-aldosterone sono probabilmente le armi disponibili più efficaci per ottenere una regressione dell'IVS con l'obiettivo finale di migliorare la prognosi CV e generale di questi pazienti possibilmente molto prima del raggiungimento dell'ESRD.

## Test di verifica

### 1) La prevalenza di IVS nel paziente all'inizio della dialisi è:

- 10-20%
- 30%
- 50-60%
- 70-80%
- > 80.

### 2) Quale di queste affermazioni è più corretta:

- I fattori patogenetici più importanti della IVS nella CKD sono: anemia, ipertensione arteriosa, sovraccarico di volume e iperattività adrenergica
- I fattori patogenetici più importanti della IVS nella CKD sono: anemia, iperparatiroidismo secondario, sesso maschile, deficit di vit. D
- I fattori patogenetici più importanti della IVS nella CKD sono: ipertensione arteriosa, fistola A-V, età, iperfosforemia
- I fattori patogenetici più importanti della IVS nella CKD sono: iperattività del sistema renina-angiotensina, sovraccarico di volume, dieta ipersodica, ipocalcemia.

### 3) La pressione arteriosa più correlata con la MVS nell'emodializzato è:

- La PAS pre-dialisi
- La PAS post-dialisi
- La "home" PAS misurata dal paziente
- La PP/24 h misurata con ABPM
- C e d.

### 4) Quale di queste affermazioni è vera:

- Solo la completa correzione dell'Hb è associata a regressione dell'IVS nelle forme di IVS concentrica degli emodializzati
- Solo la completa rinormalizzazione dell'Hb è associata a riduzione significativa del volume del ventricolo sinistro nelle forme di IVS eccentrico-dilatativa negli emodializzati
- La parziale correzione dell'Hb è sufficiente per determinare una regressione della IVS negli emodializzati
- La completa normalizzazione dell'Hb è associata a riduzione della mortalità in pazienti emodializzati affetti da cardiopatia.

### 5) La classe di farmaci più efficace nell'indurre una regressione dell'IVS è:

- Ca-antagonisti
- ACE-inibitori
- Beta-bloccanti
- Alfa-litici
- Diuretici.

### 6) L'outcome meno favorevole nei pazienti emodializzati è descritto:

- Nei pazienti con IVS concentrica
- Nei pazienti con IVS eccentrica
- Nei pazienti con peggioramento progressivo dell'IVS
- Nei pazienti con IVS associata a riduzione dell'accorciamento frazionale
- Le risposte b, c e d.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Riassunto

La CKD è associata a elevato rischio CV e l'IVS rappresenta uno degli obiettivi di intervento nel paziente con CKD. La prevalenza di IVS è già elevata nelle prime fasi della malattia renale rispetto a quanto osservato nella popolazione generale non selezionata. Ciò dipende dalla multifattorialità della sua patogenesi, alla quale concorrono sia fattori ad azione emodinamica sia fattori non emodinamici che agiscono sinergicamente. Tra i primi l'anemia e l'ipertensione arteriosa sembrano giocare il ruolo più importante.

L'intervento mirato su questi fattori patogenetici si è dimostrato efficace nel ridurre l'entità dell'IVS dei pazienti con CKD nelle sue diverse fasi; in particolare la parziale correzione dell'anemia con l'epoetina e il controllo dell'ipertensione arteriosa utilizzando farmaci ad azione sul sistema renina-angiotensina, e in particolar modo gli ACE-inibitori, sembrano rappresentare le strategie più efficaci per indurre una regressione dell'IVS nella CKD con importanti ricadute dal punto di vista clinico. In effetti, esiste evi-

denza che il persistere di IVS e soprattutto il suo peggioramento nel tempo sono associati a *outcome* sfavorevole, mentre la sua regressione è associata a un miglioramento significativo dal punto di vista clinico.

La strategia più promettente sembra quindi quella di diagnosticare precocemente l'IVS nel paziente con CKD, nel valutarne accuratamente i fattori di rischio, nel monitorare nel tempo la sua evoluzione e nel trattarla sin dalle prime fasi della malattia renale per migliorare la prognosi CV e generale di questi pazienti.

Indirizzo degli Autori

Dr. Ernesto Paoletti

Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto

Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino

Largo R. Benzi, 10

16132 Genova

e-mail: ernesto.paoletti@hsanmartino.it

## Bibliografia

- Jardine AG, McLaughlin K. Cardiovascular complications of renal disease. *Heart* 2001; 86: 459-66.
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease. What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
- Meyer KB, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: Report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (Suppl. 12): S31-42.
- Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (Suppl. 3): S112-9.
- Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
- Tucker B, Fabbian F, Giles M, Thuraisingham RC, Raine AEG, Baker RI. Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 724-8.
- Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347-54.
- Paoletti E, Bellino D, Cassottana P, Rolla D, Cannella G. Left ventricular hypertrophy in non diabetic CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 320-7.
- 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.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
- Cannella G, Paoletti E, Ravera G, et al. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 260-8.
- Pontremoli R, Ravera M, Bezante, et al. Left ventricular geometry and function in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *J Hypertens* 1999; 17: 993-1000.
- Mall G, Huter W, Schneider G, Lundin P, Ritz E. Diffuse intermyocardial fibrosis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 39-44.
- Amann K, Mandelbaum A, Schwarz U, Ritz E. Hypertension and left ventricular hypertrophy in the CAPD patient. *Kidney Int* 1996; 56 (Suppl. Nov): S37-40.
- 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; 12: 2024-31.
- Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1996; 78: 197-202.
- 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.
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.
- Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patient. *Kidney Int* 1998; 54: 1720-5.
- Valderrabano F, Horl WH, Macdougall IC, Rossert J, Rutkowski B, Wauters JP. PRE-dialysis survey on anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 89-100.
- Revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 2): S6-15.
- Levin A, Thompson CR, Ethier J, et al. Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in haemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 32: 125-34.
- Alberti D, Locatelli F, Graziani G, et al. Hypertension and chronic renal insufficiency: the experience of the Northern Italy Cooperative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1993; 21 (Suppl. 2): S124-30.
- Buckalew VM, Berg RL, Wang SR, Porush JG, Rauch S, Shulman G and the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Prevalence of hypertension in 1795 subjects with chronic renal disease: The Modification of Diet in Renal Disease Study baseline cohort. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 811-21.
- Andersen MJ, Khawandi W, Agarwal R. Home blood pressure monitoring in CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 994-1001.
- Salem MM. Hypertension in the hemodialysis population. A survey of 649 patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 461-8.
- Rocco MV, Yan G, Heyka RJ, et al. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO Study. *Am J Nephrol* 2001; 21: 280-8.
- London GM, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 600-8.
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
- Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, et al. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 1024-30.
- Briet M, Bozec E, Laurent S, et al. Arterial stiffness and enlar-

- gement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69: 350-7.
32. Smulyan H, Safar ME. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. *Ann Intern Med* 2000; 132: 233-7.
  33. Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux RB. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1873-80.
  34. Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, Levy BI, Safar ME, London GM. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia: influence of body size. *Hypertension* 1993; 22: 876-83.
  35. London GM, Marchais SJ, Safar ME, et al. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990; 37: 137-42.
  36. 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; 43 (Suppl. 41): S42-9.
  37. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, et al. Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59: 1834-41.
  38. Enia G, Mallamaci F, Benedetto FA, et al. Long-term CAPD patients are volume expanded and display more severe left ventricular hypertrophy than hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1459-64.
  39. Khan IA, Fink J, Nass C, Chen H, Christenson R, de Filippi CR. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide for identifying coronary artery disease and left ventricular hypertrophy in ambulatory chronic kidney disease patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1530-4.
  40. Toprak A, Koc M, Tezcan H, Ozener IC, Akoglu E, Oktay A. Inferior vena cava diameter determines left ventricular geometry in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an echocardiographic study. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2128-33.
  41. Cheigh JS, Milite C, Sullivan JF, Rubin AL, Stenzel KH. Hypertension is not adequately controlled in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 453-9.
  42. Cannella G, Paoletti E, Ravera G, et al. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 260-8.
  43. Agarwal R, Brim NJ, Mahenthiran J, Andersen MJ, Saha C. Out-of-hemodialysis-unit blood pressure is a superior determinant of left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 2006; 47: 62-8.
  44. 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.
  45. Paoletti E, Cannella G. L'ipertrofia ventricolare sinistra nell'uremico emodializzato. *G Ital Nefrol* 2000; 17: 284-98.
  46. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, et al. Neuropeptide Y, left ventricular mass and function in patients with end-stage renal disease. *J Hypertens* 2003; 21: 1263-4.
  47. London GM, de Vemejoul MC, Fabiani F, et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1987; 32: 900-7.
  48. Park CW, Oh YS, Shin YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 73-81.
  49. Levin A, Li YC. Vitamin D and its analogues: do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int* 2005; 68: 1973-81.
  50. Kutlay S, Dincer I, Sengul S, Nergizoglu G, Duman N, Erturk S. The long-term behaviour and predictors of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 485-92.
  51. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodelling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 339-45.
  52. Macdougall IC, Lewis NP, Saunders MJ, et al. Long-term cardiorespiratory effects of amelioration of renal anaemia by erythropoietin. *Lancet* 1990; 335: 489-93.
  53. Cannella G, La Canna G, Sandrini M, et al. Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anaemic dialysed uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 31-7.
  54. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J, et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325-35.
  55. Paoletti E, Cannella G. Update on Update on EPO treatment: should hemoglobin be normalized in patients with chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 2005; 17 (4 Suppl. 2): S74-7.
  56. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, et al. Effect of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 148-56.
  57. Levin A, Djurdjev O, Thompson C, et al. Canadian randomized trial of haemoglobin maintenance to prevent or delay left ventricular mass growth in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 799-811.
  58. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strömbom U, Danielson BG. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 353-61.
  59. Besarab A, Bolton K, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-90.
  60. Paoletti E, Cannella G. Arterial hypertension and left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2002; 58 (Suppl. 1): S46-51.
  61. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1489-93.
  62. Fagugli RM, Reboldi G, Quintaliani G, et al. Short daily hemodialysis: blood pressure control and left ventricular mass reduction in hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 371-6.
  63. Lysaght MJ. Maintenance dialysis population dynamics: current trends and long-term implications. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jan; 13 (Suppl. 1): S37-40.
  64. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso GC, 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.
  65. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
  66. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 564-9.
  67. 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.
  68. Cannella G, Paoletti E, Delfino R, Peloso GC, 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.
  69. Yu WC, Lin YP, Lin IF, Chuang SY, Chen CH. Effect of ramipril on left ventricular mass in normotensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 478-84.
  70. Asmar RG, Pannier B, Santoni JP, et al. Reversion of cardiac hypertrophy and reduced arterial compliance after converting enzyme inhibition in essential hypertension. *Circulation* 1988; 78: 941-50.
  71. Ahimastos AA, Natoli AK, Lawler A, Blombery PA, Kingwell BA. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodelling in cell culture. *Hypertension* 2005; 45: 1194-9.



72. Paoletti E, Cassottana P, Bellino D, Specchia C, Messa P, Cannella G. Left ventricular geometry and adverse cardiovascular events in chronic hemodialysis patients on prolonged therapy with ACE-inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 728-36.
73. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
74. Hernandez D. Left ventricular hypertrophy after renal transplantation: new approach to a deadly disorder. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1682-6.
75. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN, et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995; 60: 908-14.
76. van Duijnhoven EC, Cheriex EC, Tordoir JH, Kooman JP, van Hooff JP. Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 368-72.
77. Unger P, Velez-Roa S, Wissing KM, Hoang AD, van de Borne P. Regression of left ventricular hypertrophy after arteriovenous fistula closure in renal transplant recipients: a long-term follow-up. *Am J Transplant* 2004; 4: 2038-44.
78. Midtvedt K, Ihlen H, Hartmann A, et al. Reduction of left ventricular mass by lisinopril and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients: a prospective randomized double-blind study. *Transplantation* 2001; 72: 107-11.
79. Hernandez D, Lacalzada J, Salido E, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation. Role of angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism. *Kidney Int* 2000; 58: 889-97.
80. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, et al. Left ventricular mass monitoring in the follow-up of dialysis patients: prognostic value of left ventricular hypertrophy progression. *Kidney Int* 2004; 65: 1492-8.
81. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, et al. Left ventricular systolic function monitoring in asymptomatic dialysis patients: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1460-5.
82. Pizzarelli F, Dattolo P, Ferdeghini EM, Morales MA. Parameters derived by ultrasonic myocardial characterization in dialysis patients are associated with mortality. *Kidney Int* 2005; 68: 1320-5.
83. Paoletti E, Specchia C, Di Maio G, et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1829-34.
84. Ohashi H, Oda H, Ohno M, Sakata S. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of left ventricular hypertrophy and diabetic nephropathy. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 87-90.
85. Rigatto C, Foley RN, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey PS. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 462-8.
86. London GM, Pannier B, Guerin AP, et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759-67.
87. Tripepi G, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi R, Malatino L, Zoccali C. Left atrial volume in end-stage renal disease: a prospective cohort study. *J Hypertens* 2006; 24: 1173-80.