

DISFUNȚIA DIASTOLICĂ – FACTOR DE PROGNOSTIC NEGATIV LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Diastolic dysfunction – negative prognostic factor in patients with hepatic cirrhosis

Drd. Alexandru Mihailovici¹, Dr. Maria Bușe², Șef. Lucr. Dr. Ionuț Donoiu³,
Conf. Dr. Octavian Istrătoaie³, Asist. Univ. Dr. Diana Tudorașcu⁴, Prof. Dr. Dan Ionuț Gheonea⁵

¹Spitalul Clinic Județean de Urgență, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

²Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova

³Disciplina Cardiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

⁴Disciplina Medicină Internă, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

⁵Disciplina Medicină Internă, Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

REZUMAT

Obiectiv. Prin studiul de față am urmărit evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng la pacienții cu ciroză hepatică și relația acesteia cu gradul de severitate al bolii hepatice, precum și cu markeri biologici ai disfuncției cardiace.

Material și metodă. În studiu au fost incluși 72 de pacienți, diagnosticați cu ciroză hepatică, în diferite grade de evoluție a bolii. Parametrii cardiaci au fost evaluați prin ecocardiografie bidimensională și Doppler color.

Rezultate. În ce privește funcția diastolică evaluată ecocardiografic, 26 de pacienți au avut funcția diastolică a v.s. normală, 36 au avut disfuncție diastolică de gradul 1, 8 au avut disfuncție de gradul 2 și 2 pacienți gradul 3. Disfuncția diastolică nu a avut legătură cu vârsta, sexul și etiologia cirozei. Dintre toți parametrii ecocardiografici, s-a constatat că hipertrofia ventriculară stângă, dimensiunile cavităților drepte, timpul de decelerare a undei E, volumul atriului stâng au fost semnificativ mai mari la pacienții cu disfuncție diastolică, corelându-se, de asemenea, cu gradul severității cirozei. S-au înregistrat valori semnificativ crescute ale NT-proBNP și ale TnI în rândul pacienților cu disfuncție diastolică.

Concluzii. Studiul prezent arată că, deși disfuncția diastolică este frecventă în ciroză, ea este de obicei incipientă și de cele mai multe ori se corelează cu severitatea disfuncției hepatice, evaluată prin clasa Child-Pugh.

Cuvinte cheie: ciroză, cardiomiopatie cirotică, disfuncție diastolică

ABSTRACT

Objectives. To evaluate the left ventricular diastolic function in patients with cirrhosis and to establish its relation to the degree of severity of liver disease as well as to biological markers of cardiac dysfunction.

Methods. We included 72 patients diagnosed with liver cirrhosis in different degrees of disease progression. Cardiac parameters were evaluated by two-dimensional echocardiography and color Doppler.

Results. In terms of diastolic echocardiographic function, 26 patients had normal diastolic function, 36 had grade 1 diastolic dysfunction, 8 had grade 2 dysfunction, and 2 patients had grade 3. Diastolic dysfunction was unrelated to age, gender and etiology of cirrhosis. Of all the echocardiographic parameters, left ventricular hypertrophy, right cavity dimensions, E wave deceleration time, left atrial volume were significantly higher in patients with diastolic dysfunction, correlated with the severity of cirrhosis. Significantly elevated NT-proBNP and TnI were seen among the patients with diastolic dysfunction.

Conclusions. The present study shows that although diastolic dysfunction is common in cirrhosis, it is usually incipient and most often correlates with the severity of the liver disease (Child-Pugh class).

Keywords: cirrhosis, cirrhotic cardiomyopathy, diastolic dysfunction

INTRODUCERE

Ciroza este o afecțiune ireversibilă și difuză a ficatului, caracterizată prin alterarea progresivă a

funcțiilor acestuia, inclusiv a circulației sângelui, inițial în ficat, apoi și în alte organe, reprezentând o problemă majoră de sănătate, atât prin pondere cât și prin complicații. Ca o consecință a disfuncției

Adresa de corespondență:

Dr. I. Donoiu, Centrul de Cardiologie Craiova, Str. Tabaci nr. 1, Craiova

E-mail: ionut.donoiu@umfcv.ro

hepatice, în evoluția cirozei hepatice apar manifestări și la nivelul altor organe sau aparate. Cele mai importante vizează aparatul cardiovascular.

Cardiomiopatia cirotică este o disfuncție cardiacă cronică caracterizată prin anomalii electrofiziologice ce includ prelungirea intervalului QT pe electrocardiogramă (1), disfuncție sistolică și/sau diastolică (2,3) precum și insuficiență cronotropă (4,5), toate acestea în absența unor boli cardiace cunoscute.

Dovezile sugerează că pacienții cu ciroză dezvoltă inițial disfuncție diastolică ventriculară stângă (DD VS) cu valori normale ale tensiunii arteriale sistolice în repaus (2). Disfuncția diastolică duce la creșterea volumului de sânge în atricul stâng (AS), care, la rândul său, conduce la mărirea gradientului de presiune transmitral.

DD VS poate fi diagnosticată în două moduri:

- invaziv, presiunea diastolică a VS > 16 mmHg sau presiunea în capilarul pulmonar (PCP) > 12 mmHg;
- non-invaziv, prin ecocardiografie.

Tehnica de examinare Doppler a fluxului mitral a fost cea mai utilizată în evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng în ciroză. Ecocardiografic DD VS este de 3 feluri:

- tipul relaxare întârziată (unda E scăzută, TRIV crescut, TDE crescut, raportul E/A < 1);
- tipul pseudonormal (unda E, unda A, TRIV și TDE normale, raportul E/A > 1);
- tipul restrictiv (E crescut, A scăzut, TRIV scăzut, TDE scăzut, raportul E/A > 2).

Cu toate acestea, indicii Doppler convenționali au limite clare (legate în general de vârstă și condițiile de încărcare volemică) și rareori permit diferențierea exactă între tipul diastolic normal și cel pseudonormal (6,7).

În prezent, tehnica ecocardiografică cea mai sensibilă și reproductibilă pentru evaluarea dinamicii de umplere a VS este imagistica Doppler tisular (TDI). S-a demonstrat că vitezele TDI au o corelație semnificativă cu indicii de relaxare a VS măsurători invaziv (8).

SCOP ȘI OBIECTIVE

Am realizat un studiu prospectiv evaluând funcția VS la un lot de pacienți cu ciroză hepatică. Scopul studiului a fost de a analiza frecvența caracteristicilor DD VS, precum și rolul acestora în afectarea funcției circulatorii și evoluția clinică a pacienților cu ciroză hepatică, prin corelare cu severitatea disfuncției hepatice evaluată prin clasa Child-Pugh.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lotul a fost alcătuit dintr-un număr de 72 de pacienți, diagnosticați cu ciroză hepatică, în diferite grade de evoluție a bolii, internați în cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, în perioada octombrie 2015 – septembrie 2016.

Criterii de includere:

- vârsta pacienților > 18 ani;
- diagnosticul de ciroză confirmat prin analiza completă a datelor clinice și paraclinice (examen de laborator, ecografie).

Criterii de excludere:

- afecțiuni cardiace asociate: cardiopatie ischemică și non-ischemică, valvulopatii, boli congenitale, tulburări de conducere sau de ritm cardiac;
- afecțiuni hepatocelulare asociate: carcinom hepatocelular, TIPS;
- medicamente care ar putea afecta funcția cardiacă sau hepatică;
- boală renală asociată;
- prezența diabetului zaharat.

Toți subiecții și-au dat consimțământul informat pentru a participa la studiu, care a fost aprobat de către comisia etică a spitalului.

Ecocardiografia

Ecocardiografia transtoracică a fost realizată cu ajutorul unui ecocardiograf Toshiba Applio 400 cu ajutorul unui transductor de 2,5-5,0 MHz. Examinarea bidimensională + modul Doppler este foarte importantă în detecția anomaliilor cardiace și vasculare, punând în evidență dimensiunile AS, AD, VS, VD, aspectul valvelor și al regurgitărilor valvulare, dimensiunile septului interventricular și ale peretelui posterior al ventriculului stâng, fracția de ejeție a ventriculului stâng, disfuncția diastolică a ventriculului stâng, presiunea în artera pulmonară, precum și pericardul.

Măsurătorile s-au efectuat utilizând:

– *secțiunea parasternal ax lung* care a permis calcularea dimensiunilor arterei aorte la inel, a septului interventricular, a peretelui posterior al ventriculului stâng, a atricului stâng, a ventriculului stâng atât în sistolă cât și în diastolă, evidențierea eventualelor regurgități valvulare.

– *secțiunea apical 4 camere* care a permis calcularea dimensiunilor cavităților cardiace drepte, a gradientului dintre acestea, a presiunii pulmonare, evaluarea funcției diastolice a VS prin măsurarea unde E, a unde A, a raportului E/A, a unde S, A' și E' atât la nivelul peretelui liber cât și la nivelul septului VS, a raportului E/E'.

Disfuncția diastolică VS a fost definită și clasificată în conformitate cu liniile directoare ASE (9), incluzând următoarele categorii:

- gradul 1: $e' < 8$ cm/sec, raportul $E/e' < 8$, raportul $E/A < 0,8$ și $TDE > 200$ ms;
- gradul 2: $e' < 8$ cm/sec, raportul $E/e' = 9-15$, raportul $E/A = 0,8-1$ și $TDE = 160-200$ ms;
- gradul 3: $e' < 8$ cm/sec, raportul $E/e' > 15$, raportul $E/A > 2$ și $TDE < 160$ ms.

Funcția ventriculară normală în repaus a fost definită de o FEVS $> 50\%$ și fără DD ($e' \geq 8$ cm/s, $E/e' < 8$, iar $E/A > 1$).

Analize de laborator

S-au determinat o serie de parametrii biochimici (Tabelul 1) care intră în evaluarea standard a pacienților cu ciroză hepatică și, de asemenea, s-a dozat NT-proBNP (marker de disfuncție ventriculară) și TnI (marker de necroză miocardică).

Analiza statistică

Toate analizele statistice au fost efectuate utilizând XLSTAT 2014 pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța). Rezultatele sunt raportate medie \pm deviația standard (SD). Testul Student-t a fost folosit pentru a compara variabilele continue

TABELUL 1. Caracteristicile lotului – variabile continue

	Media \pm Deviația standard
Vârsta (ani)	55,25 \pm 9,57
Scor MELD (%)	56,35 \pm 21,95
IMC (kg/m ²)	26,69 \pm 3,44
NT-proBNP (pg/ml)	416,80 \pm 266,51
TnI (ng/ml)	0,0129 \pm 0,0357
Sodiu seric (mmol/l)	130,72 \pm 7,20
Potasiu seric (mmol/l)	4,18 \pm 0,80
GPT (U/l)	47,47 \pm 36,73
GOT (U/l)	94,86 \pm 80,87
Amilaze serice (U/l)	80,61 \pm 47,69
Bilirubina directă (mg/dl)	3,02 \pm 2,87
Bilirubina totală (mg/dl)	5,18 \pm 4,33
Fosfataza alcalină (U/l)	101,58 \pm 50,96
Gama GT (U/dl)	173,00 \pm 216,51
Glicemie (mg/dl)	101,13 \pm 25,02
Colesterol (mg/dl)	130,19 \pm 73,47
Trigliceride (mg/dl)	105,91 \pm 71,51
Creatinina (mg/dl)	3,25 \pm 14,59
Uree (mg/dl)	37,33 \pm 25,50
Acid uric (mg/dl)	5,13 \pm 1,85
INR	1,79 \pm 0,66
Leucocite (nr./mm ³)	7878,13 \pm 4089,57
Hemoglobina (g/dl)	11,11 \pm 2,32
Hematocrit (%)	33,67 \pm 7,13
Eritrocite (nr./mm ³)	3,24 \pm 0,76
Trombocite (nr./mm ³)	103,63 \pm 51,71

atunci când a fost îndeplinită ipoteza de normalitate, dacă nu, s-au efectuat teste neparametrice (Mann-Whitney sau Kruskal-Wallis). Variabilele categorice au fost analizate folosind testul Chi-pătrat sau testul Fisher's F, după caz. O valoare $p < 0,05$ a fost considerată semnificativă statistic pentru compararea mai multor grupuri.

REZULTATE

Studiul a inclus 72 de pacienți; 64% au fost bărbați, iar vârsta medie a fost 55 ± 9 ani. Caracteristicile clinice și ale datelor de laborator analizate sunt prezentate în Tabelul 1.

În ceea ce privește etiologia cirozei hepatice, am constatat că 80% dintre pacienți au avut ciroză de etiologie alcoolică, iar dintre cei cu etiologie virală trei sferturi (aproape 15% din total) au avut ca etiologie hepatita virală B (Fig. 1).

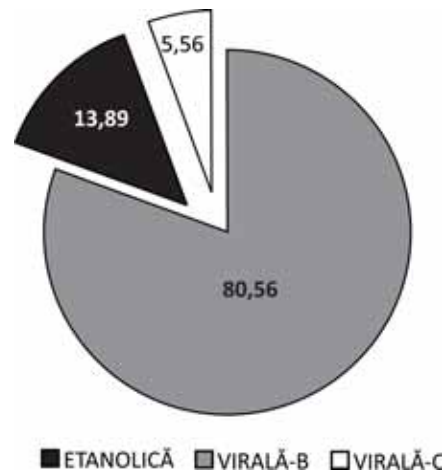


FIGURA 1. Distribuția lotului studiat în funcție de etiologie

În funcție de clasa de severitate (clasa Child-Pugh), distribuția lotului studiat se poate observa în Fig. 2.

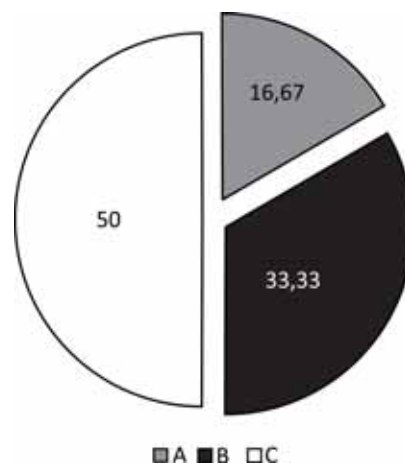


FIGURA 2. Distribuția lotului studiat în funcție de clasa de severitate (cls. Child-Pugh)

Datele studiului ecocardiografic sunt rezumate în Tabelul 2. În ce privește funcția diastolică evaluată ecocardiografic (Fig. 4), 26 de pacienți au avut funcția diastolică a VS normală, 36 au avut DD gradul 1, 8 au avut DD gradul 2 și 2 pacienți DD de gradul 3. Astfel, am constatat că peste jumătate (63,89%) dintre pacienții lotului studiat prezintă disfuncție diastolică, marea majoritate a lor (36,11%) având o formă ușoară (grad I). Toți pacienții au avut o fracție de ejeecție a VS > 50%.

TABELUL 2. Caracteristici ecocardiografice

	Media ± Deviația standard
AS (mm)	38,5 ± 5,36
SIV (mm)	11,08 ± 1,74
PPVS (mm)	9,97 ± 1,38
VS(D) (mm)	49,28 ± 6,76
VS(S) (mm)	37,15 ± 7,73
VD (mm)	32,69 ± 7,73
AD (mm)	38,11 ± 6,38
VCI (mm)	20,30 ± 3,48
Unda E (m/s)	0,65 ± 0,19
Unda A (m/s)	0,64 ± 0,17
E/A	1,06 ± 0,43
TDE (ms)	218 ± 42,72
E' sept (cm/s)	9,67 ± 7,39
E' lateral (cm/s)	11,16 ± 4,04
Volum AS (ml/m ²)	35,21 ± 5,13
E/E' mediu	7,25 ± 2,43
FEVS (%)	52 ± 8

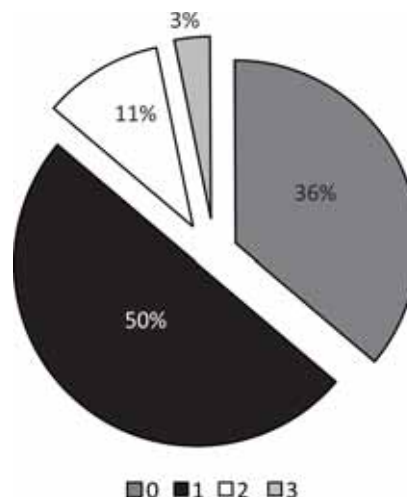


FIGURA 3. Distribuția lotului studiat în funcție de prezența și gradul disfuncției diastolice

Clasa Child-Pugh este un factor prognostic cunoscut la pacienții cu ciroză hepatică. Am analizat diferențele statistice între variabilele măsurate în funcție de clasa de severitate a bolii hepatice. După cum se observă în Tabelul 3, o serie de parametri clinico-biologici s-au corelat semnificativ cu clasa Child-Pugh. Trebuie subliniată o corelație directă între valoarea serică NT-proBNP și a Troponinei I cu severitatea cirozei.

TABELUL 3. Corelații între parametrii biochimici și clasa de severitate a bolii hepatice

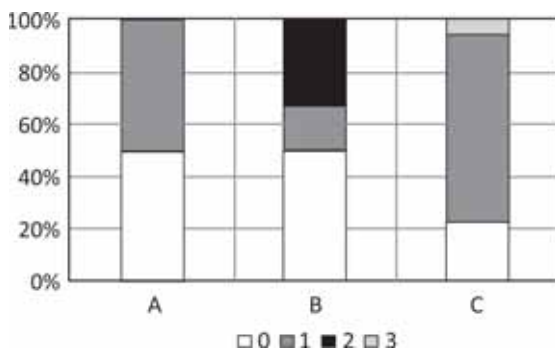
	A	B	C	p
Scor MELD (%)	34,40 ± 4,56	46,73 ± 10,35	70,08 ± 21,86	< 0,0001
IMC (kg/m ²)	27,75 ± 5,61	24,96 ± 2,76	27,49 ± 2,46	0,0043
NT-proBNP (pg/ml)	147,0 ± 45,18	301,91 ± 76,36	583,3 ± 277,63	< 0,0001
TnI (ng/ml)	0,0012 ± 0,0013	0,0045 ± 0,0071	0,0224 ± 0,0486	< 0,0001
Sodiu seric (mmol/l)	132,16 ± 6,30	132,25 ± 6,56	129,2 ± 7,73	0,2571
Potasiu seric (mmol/l)	4,23 ± 0,46	3,87 ± 0,76	4,38 ± 0,87	0,0609
Acid uric (mg/dl)	5,00 ± 0,73	5,17 ± 1,50	5,15 ± 2,29	0,9578
GPT (U/l)	34,50 ± 22,21	42,58 ± 26,80	55,05 ± 44,46	0,2353
GOT (U/l)	38,16 ± 20,97	85,66 ± 51,18	119,8 ± 98,00	0,0001
Amilaze serice (U/l)	63,16 ± 25,48	105,16 ± 47,50	70,05 ± 47,90	0,0005
Bilirubina directă (mg/dl)	0,69 ± 0,36	2,14 ± 1,68	4,38 ± 3,25	< 0,0001
Bilirubina totală (mg/dl)	1,56 ± 0,74	3,64 ± 2,65	7,42 ± 4,69	< 0,0001
Colesterol (mg/dl)	167,0 ± 46,85	137,83 ± 83,72	112,83 ± 69,57	0,0027
Creatinina (mg/dl)	0,77 ± 0,09	0,67 ± 0,16	5,81 ± 20,46	0,0304
Fosfataza alcalina (U/l)	95,66 ± 41,30	86,58 ± 36,21	113,5 ± 59,64	0,0684
Gama GT (U/dl)	76,33 ± 90,65	200,0 ± 168,88	187,1 ± 264,29	0,0085
Glicemie (mg/dl)	104,83 ± 25,77	97,33 ± 15,44	102,4 ± 29,80	0,8614
Trigliceride (mg/dl)	127,6 ± 76,51	87,58 ± 29,08	110,8 ± 86,95	0,5000
Uree (mg/dl)	29,00 ± 6,68	32,0 ± 21,394	43,66 ± 30,32	0,1047
INR	1,20 ± 0,17	1,49 ± 0,27	2,18 ± 0,70	< 0,0001
Leucocite (nr./mm ³)	9258,3 ± 5222,3	7008,3 ± 3288,7	7997,9 ± 4130,5	0,2179
Hemoglobina (g/dl)	14,2 ± 1,38	10,19 ± 1,95	10,67 ± 1,91	< 0,0001
Hematocrit (%)	43,32 ± 4,45	31,24 ± 6,53	32,08 ± 5,50	< 0,0001
Eritrocite (10 ⁶ /mm ³)	4,42 ± 0,45	2,98 ± 0,62	3,02 ± 0,52	< 0,0001
Trombocite (10 ³ /mm ³)	144,33 ± 38,84	96,52 ± 46,24	94,80 ± 53,50	0,0144

TABELUL 4. Corelații între parametrii ecocardiografici și clasa de severitate a bolii hepatice

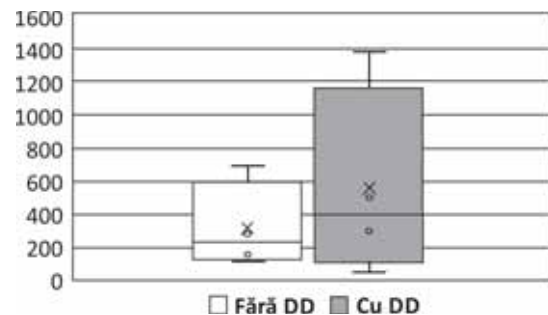
	A	B	C	p
AS (mm)	35,83 ± 3,15	38,66 ± 5,52	39,41 ± 5,65	0,0812
SIV (mm)	10,00 ± 1,47	10,97 ± 1,97	11,52 ± 1,52	0,0342
PPVS (mm)	9,75 ± 1,11	9,05 ± 0,92	10,66 ± 1,36	< 0,0001
VS(D) (mm)	47,66 ± 5,89	50,08 ± 6,22	49,28 ± 7,43	0,4405
VS(S) (mm)	36,66 ± 5,77	36,41 ± 8,22	37,80 ± 8,08	0,9019
VD (mm)	25,66 ± 11,34	33,66 ± 6,88	34,38 ± 5,42	0,0238
AD (mm)	34,16 ± 3,27	38,58 ± 5,47	39,11 ± 7,28	0,0445
VCI (mm)	15,50 ± 2,74	18,99 ± 2,05	22,77 ± 2,02	< 0,0001
UNDA E (m/s)	0,62 ± 0,18	0,71 ± 0,18	0,62 ± 0,19	0,0695
UNDA A (m/s)	0,62 ± 0,15	0,63 ± 0,14	0,66 ± 0,20	0,4960
E/A	1,04 ± 0,32	1,14 ± 0,25	1,02 ± 0,54	0,0629
TDE (ms)	218,0 ± 33,91	197,75 ± 36,41	232,16 ± 44,51	0,0054
E' sept (cm/s)	9,36 ± 3,47	9,01 ± 2,66	10,21 ± 10,09	0,5091
E' lateral (cm/s)	11,41 ± 4,90	12,51 ± 4,49	10,18 ± 3,18	0,2305
Volum AS (ml/m ²)	33,80 ± 3,26	31,94 ± 3,79	37,87 ± 5,02	< 0,0001
E/E' mediu	6,50 ± 1,47	7,44 ± 2,77	7,38 ± 2,46	0,7400
FEVS (%)	0,55 ± 0,04	0,53 ± 0,05	0,50 ± 0,10	0,2656

Dintre parametrii ecocardiografici, o parte au fost semnificativ modificați comparativ la pacienții din cele 3 clase Child-Pugh (Tabelul 4). Grosimea pereților VS (hipertrofia VS), dimensiunile cavităților drepte (un semn de hipertensiune pulmonară), TDE și volumul atriului stâng (corelate cu disfuncția diastolică) au fost alterate progresiv cu avansarea severității cirozei.

Distribuția lotului studiat în funcție de prezența, gradul disfuncției diastolice și clasa de severitate este ilustrată în Fig. 4. Diferențele observate sunt înalt semnificative statistic (test Chi-pătrat, $p < 0,0001$).

**FIGURA 4.** Distribuția lotului studiat în funcție de gradul disfuncției diastolice și clasa Child-Pugh

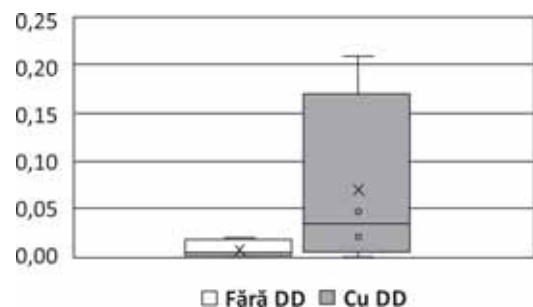
De asemenea, prezența disfuncției diastolice s-a corelat cu valoarea NT-proBNP, valoarea NT-proBNP pentru pacienții fără disfuncție diastolică fiind mult mai mică decât valoarea medie a celor cu disfuncție diastolică (Fig. 5).

**FIGURA 5.** Valoarea NT-proBNP în funcție de prezența disfuncției diastolice

NT-proBNP	Minimum	Maximum	Mean	Std. dev.
Fără disf. diastolică	129,00	700,00	314,29	162,77
Cu disf. diastolică	60,00	1382,00	508,52	307,20

Fisher's F-test/Two-tailed test: p-value = 0,0004

Prezența disfuncției diastolice la pacienții din cadrul lotului studiat s-a corelat semnificativ cu valoarea TnI serice (Fig. 6).

**FIGURA 6.** Valoarea Troponinei I în funcție de prezența disfuncției diastolice

TnI	Minimum	Maximum	Mean	Std. dev.
Fără disf. diastolică	0,0000	0,0200	0,0036	0,0061
Cu disf. diastolică	0,0000	0,2090	0,0212	0,0475

Fisher's F-test / Two-tailed test: p-value < 0,0001

DISCUȚII

În cadrul cirozei hepatice disfuncția diastolică a fost raportată pentru prima dată în 1997 (10). Substratul fiziopatologic al disfuncției diastolice în ciroză este rigiditatea crescută a peretelui miocardic, datorată cel mai probabil unei combinații a hipertrofiei miocardice ușoare, fibrozei și edemului sub-endotelial (11).

Cu ajutorul ecocardiografiei Doppler, Finucci și colaboratorii au demonstrat existența afectării relaxării ventriculului stâng, scăderea raportului E/A și creșterea umplerii diastolice precoce la pacienții cu ciroză comparativ cu lotul control (12).

Raportul dintre umplerea diastolică rapidă și cea tardivă (E/A) este parametrul cel mai frecvent utilizat pentru estimarea funcției diastolice în practica medicală. Fiind ușor de obținut, de multe ori este predispus unor erori. Există numeroși parametri care ar putea perturba măsurarea raportului E/A. Indicatorii ecocardiografici depind în mare măsură de presarcină. În cazul relaxării anormale a ventriculului stâng și a presiunii atriale stângi crescute, se poate produce pseudonormalizarea influxului mitral, ceea ce maschează prezența disfuncției diastolice (13).

Un studiu recent nu a demonstrat modificări semnificative statistic ale raportului E/A între lotul studiat și cel martor (14). Raportul E/A, dar nu și TDE, este supus fenomenului de „pseudonormalizare”, astfel raportul E/A devine paradoxal normal în ciuda disfuncției diastolice (15).

Acest lucru arată că, în cadrul studiului nostru, raportul E/A poate fi normal la unii pacienți cu disfuncție diastolică. Cu toate acestea, s-au raportat scăderi ale raportului E/A la cirofici, cu observații privind scăderea semnificativă statistic a acestuia în ciroza complicată cu ascită comparativ cu cea fără ascită și lotul martor (16).

Raportul E/A < 1 a fost inclus în criteriile de diagnostic ale disfuncției diastolice (17). Cu toate acestea, fenomenul de pseudonormalizare ridică semne de întrebare cu privire la valabilitatea raportului E/A ca marker al disfuncției diastolice la pacienții cu ciroză.

Criteriile adoptate pentru diagnosticul disfuncției diastolice la pacienții cu afecțiuni cirotice trebuie interpretate cu prudență. În cadrul studiilor anterioare diagnosticul disfuncției diastolice s-a bazat în principal pe modificarea parametrilor de ecocardi-

ografie 2D-Doppler (13,14). Totuși, este bine cunoscut faptul că raportul E/A este puternic influențat de condițiile de umplere ventriculară, iar pacienții cu ciroză decompensată au frecvent retenție de fluide. Utilizarea TDI poate depăși o parte din aceste probleme, datorită faptului că această metodă de ecocardiografie este mai puțin influențată de schimbările ce au loc în cadrul umplerii ventriculare (18). Societatea Americană de Ecocardiografie a inclus parametrii TDI în criteriile de diagnostic ale disfuncției diastolice, acestea fiind recent actualizate (19).

În acest studiu, prevalența disfuncției diastolice la pacienții cu ciroză hepatică a fost de 52,78%, în majoritatea cazurilor fiind o formă ușoară. Au fost 36 de pacienți cu disfuncție diastolică de gradul 1, 8 cazuri cu disfuncție de gradul 2 și doar 3 cazuri cu disfuncție de gradul 3. Există numeroase diferențe statistice semnificative cu privire la prevalența disfuncției diastolice în rândul diferitelor grade de clasă Child.

Un studiu recent afirmă faptul că modificările cardiace sunt direct proporționale cu severitatea disfuncției hepatice (20). În studiul nostru, majoritatea pacienților au fost de tip Child B și Child C. În comparație cu studiul efectuat de Alexander și colaboratorii (14), în care majoritatea pacienților au fost clasa Child A sau B, avem o reprezentare corespunzătoare a pacienților cu ciroză în toate clasele.

Importanța prognostică a NT-proBNP și a TnI la pacienții cu diverse boli cardiovasculare a fost demonstrată într-o multitudine de studii care au inclus un număr mare de pacienți. Studiul de față demonstrează că relația acestor markeri de disfuncție cardiacă se păstrează și la pacienții cu ciroză hepatică, astfel, utilizând o combinație de markeri biologici și ecocardiografici am putea stratifica mai bine acești pacienți.

Limitările studiului nostru au fost dimensiunile mici ale eșantionului și faptul că nu a inclus un test de stres (activitatea fizică sau stresul farmacologic) care ar fi putut evidenția mai bine o disfuncție cardiacă subclinică. O altă limitare semnificativă este faptul că nu am evaluat mortalitatea pacienților.

CONCLUZII

Acest studiu a demonstrat faptul că pacienții cu ciroză hepatică prezintă disfuncție diastolică. În absența altor factori de risc pentru boală cardiacă, această disfuncție ar putea fi atribuită doar cardiomiopatiei cirotice. De asemenea, a demonstrat că, deși disfuncția diastolică este un eveniment frecvent în ciroză, de obicei este o formă ușoară (grad scăzut) și de cele mai multe ori se corelează cu severitatea disfuncției hepatice.

BIBLIOGRAFIE

1. **Zambruni A., Trevisani F., Caraceni P., Bernardi M.** Cardiac electrophysiological abnormalities in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2006; 44:994–1002.
2. **Valeriano V., Funaro S., Lionetti R., Riggio O., Pulcinelli G., Fiore P., Masini A., De Castro S., Merli M.** Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:3200–3205.
3. **Finucci G., Desideri A., Sacerdoti D., Bolognesi M., Merkel C., Angeli P., Gatta A.** Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31:279–284.
4. **Bernardi M., Rubboli A., Trevisani F., Cancellieri C., Ligabue A., Baraldini M., Gasbarrini G.** Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1991; 12:207–216.
5. **Wong F., Girgrah N., Graba J., Allidina Y., Liu P., Blendis L.** The cardiac response to exercise in cirrhosis. *Gut.* 2001; 49:268–275.
6. **Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A., Waggoner A.D., Flachskampf F.A., Pellikka P.A., Evangelisa A.** Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009; 10:165–193.
7. **Salerno F., Cazzaniga M., Pagnozzi G., Cirello I., Nicolini A., Meregaglia D., Burdick L.** Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different “effective” blood volume. *Hepatology.* 2003; 38:1370–1377.
8. **Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A., Zoghbi W.A., Quiñones M.A.** Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30:1527–1533.
9. **Nagueh S.F., Appleton C.P., Gilbert T.C., Marino P.N., Oh J.K., Smiseth O.A., et al.** Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:107- 133.
10. **Pozzi M., Carugo S., Boari G.** Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology.* 1997; 26:1131–1137.
11. **Ma Z., Lee S.S.** Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology.* 1996; 24:451–459.
12. **Finucci G., Desideri A., Sacerdoti D.** Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1996; 31:279–284.
13. **Rabie R.N., Cazzaniga M., Salerno F., Wong F.** The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic porto-systemic shunt. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:2458–2466.
14. **Alexander Jacob, Mishra Peeyush, Desai Nutan, Ambadekar Shekhar, Gal Bharat, Sawant Prabha.** Cirrhotic cardiomyopathy: Indian scenario. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22:395–399.
15. **Galderisi M., Dini F.L., Temporelli P.L., Colonna P., de Simone G.** Doppler echocardiography for the assessment of left ventricular diastolic function: methodology, clinical and prognostic value. *Ital Heart J.* 2004; 5:86–97.
16. **Valeriano V., Funaro S., Lionetti R.** Modification of cardiac function in cirrhotic patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:3200–3205.
17. **Møller S., Henriksen J.H.** Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol.* 2010; 53:179–190.
18. **Merli M., Calicchia A., Ruffa A.** Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med.* 2013; 24:172–176.
19. **Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C.** Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:107–133.
20. **Nazar A., Guevara M., Sitges M.** LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *J Hepatol.* 2013; 58:51–57.