

*Alma Mater Studiorum – Università di Bologna*

**DOTTORATO DI RICERCA IN**

Scienze Mediche generali e Scienze dei servizi: Progetto  
n.1: "Medicina Materno Infantile e dell'Età Evolutiva e Fisiopatologia  
dello Sviluppo Sessuale".

Ciclo XXIV

Settore/i scientifico-disciplinare di afferenza: 06/G1 /MED 38

**TITOLO TESI**

**Studio della funzione cardiaca e della massa ventricolare  
sinistra mediante ecocardiografia convenzionale e tissue  
doppler imaging in una popolazione pediatrica con  
malattia renale cronica in terapia conservativa e  
sostitutiva**

Presentata da: Dott.ssa Francesca Mencarelli

Coordinatore Dottorato: Chiarissimo Prof. Luigi Bolondi

Relatore: Chiarissimo Prof. Piero Pirazzoli

Correlatore: Dott. Giovanni Montini

**Esame finale anno 2012**

## INDICE

- Definizione, epidemiologia e cause di malattia renale cronica in età pediatrica
  
- Patologia cardiovascolare nel bambino con malattia renale cronica
  - Epidemiologia della patologia cardiovascolare nel bambino con CKD
  - Fattori di rischio di CVD
  - Patogenesi del danno cardiovascolare nel bambino con CKD
  - Diagnosi
  - Il TDI e la patologia cardiaca nel bambino con CKD
  
- Studio
  - Scopo dello studio
  - Soggetti e metodi
  - Risultati
  - Discussione
  - Conclusioni
  
- Bibliografia

# INTRODUZIONE

## **Definizione, epidemiologia e cause di malattia renale cronica in età pediatrica**

La malattia renale cronica (CKD) si verifica quando vi è un danno irreversibile e bilaterale del parenchima renale che può portare alla malattia renale terminale (ESRD). Mentre nella popolazione adulta l'epidemiologia è ben definita, nella popolazione pediatrica l'epidemiologia della CKD è poco conosciuta. I dati epidemiologici sono scarsi soprattutto perché in passato non vi era una definizione e classificazione comune della CKD nell'età pediatrica. Nel 2002 la National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF-K/DOQI) ha pubblicato delle linee guida sulla CKD che includono la stadiazione indipendentemente dalla malattia di base e sono applicabili all'età pediatrica<sup>1</sup>. Prima dell'introduzione di questa classificazione, venivano utilizzate diverse definizioni di insufficienza renale cronica, per esempio l'ItalKid Project, uno studio di popolazione italiano prospettico sulla epidemiologia della CKD e il North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies (NAPRTCS), definivano la CKD come un valore di filtrato glomerulare (GFR) inferiore a 75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>2,3</sup>. Il sistema di classificazione K/DOQI identifica 5 stadi di CKD basati sul livello di GFR. La CKD è attualmente definita come un danno renale biaterale (ovvero ogni anomalia strutturale o funzionale rilevata con indagini radiologiche, di laboratorio e istologiche) persistente per un tempo maggiore o uguale a 3 mesi oppure come un valore di GFR inferiore a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> persistente per un tempo maggiore o uguale a tre mesi. Tuttavia anche questa nuova classificazione presenta delle limitazioni, non è applicabile nei bambini di età inferiore a 2 anni poiché il GFR aumenta dalla nascita e raggiunge un valore definitivo all'età di 2 anni.

**Tabella 1: National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) stages of chronic kidney disease**

Stage	Description	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Kidney damage with normal or increased GFR	>90
2	Kidney damage with mild decrease in GFR	60–89
3	Moderate decrease in GFR, biochemical abnormalities, poor growth and appetite	30–59
4	Severe decrease in GFR, symptoms more severe	15–29
5	Kidney failure, renal replacement therapy required	<15 or dialysis

National Kidney Foundation (2002) Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. K/DOQI clinical practice guidelines. Am J Kidney Dis 39:S1–S266

I dati dell'ITalkid Project pubblicati nel 2003 forniscono tuttora una valida descrizione epidemiologica dell'insufficienza renale cronica in età pediatrica nella popolazione italiana. L'ITalkid Project è un registro istituito nel 1990 per la sorveglianza dell'insufficienza renale cronica in età pediatrica. Nel corso dei primi 10 anni (1990-2000), su un totale di 16.8 milioni di bambini con una età inferiore ai 20 anni, sono stati registrati 1,197 pazienti con malattia renale cronica. L'incidenza media nel corso degli ultimi 5 anni (1995-2000) era pari a 12.1 casi per anno per milione di abitanti di età correlata, con un range di età compreso tra gli 8.8 e i 13.9 anni. La prevalenza (Gennaio 2001) era pari a 74.7 per marp. Il rapporto maschi/femmine era pari 2. Tale rapporto si riduceva a 1.7 se si escludevano i pazienti con valvole dell'uretra posteriore (VUP). L'età media al momento della registrazione era di  $6.9 \pm 5.4$  anni e la clearance della creatinina media era pari a  $41.7 \pm 20.5$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Nell'adulto le cause più frequenti di malattia renale cronica (CKD) sono la nefropatia diabetica e l'ipertensione. Nel bambino, invece, al primo posto tra le cause di CKD si trovano le nefropatie congenite ed ereditarie che rappresentano circa il 60-70% delle insufficienze renali croniche in età pediatrica <sup>(4)</sup>. In particolare la tabella 1 mostra come nella popolazione dei bambini italiani con CKD al primo posto tra le cause di

malattia renale cronica ci sia l'ipo-displasia renale (58% dei pazienti), associata o meno a malformazioni del tratto uro-genitale. Le glomerulopatie, invece, rappresentano il 7% di tutte le CKD.

**Tabella 2: Cause primarie di CKD in età pediatrica**

	<b>Tutti i pazienti N. (%)</b>	<b>Pazienti con ESRD N (%)</b>
<b>Hypodisplasia with identified uropathy</b>	<b>522 (43.6)</b>	<b>71 (27.1)</b>
<b>without urinary tract malformation</b>	<b>167 (13.9)</b>	<b>33 (12.5)</b>
<b>Neurogenic bladder</b>	<b>44 (3.7)</b>	<b>8 (3)</b>
<b>Chronic glomerulonephritis</b>	<b>31 (2.6)</b>	<b>16 (6.1)</b>
<b>Focal segmental glomerulosclerosis</b>	<b>21 (1.8)</b>	<b>12 (4.6)</b>
<b>Congenital nephrotic syndrome</b>	<b>13(1.1)</b>	<b>5 (1.9)</b>
<b>Membranous nephropathy</b>	<b>3 (0.3)</b>	<b>2 (0.8)</b>
<b>Systemic lupus erythematosus</b>	<b>13 (1.1)</b>	<b>5 (1.9)</b>
<b>Hemolytic uremic syndrome</b>	<b>43 (7.6)</b>	<b>9 (3.4)</b>
<b>Polycystic kidney diseases</b>	<b>60 (5.0)</b>	<b>9 (3.4)</b>
<b>nephronophytosis</b>	<b>41 (3.4)</b>	<b>21 (8.0)</b>
<b>Alport syndrome</b>	<b>18 (1.5)</b>	<b>9 (3.4)</b>
<b>Cystinosis</b>	<b>22 (1.8)</b>	<b>9 (3.4)</b>
<b>Hereditary nephropaties</b>	<b>45 (3.8)</b>	<b>13 (4.9)</b>
<b>Cortical necrosis (perinatal)</b>	<b>49 (4.1)</b>	<b>8 (3.0)</b>
<b>Medications</b>	<b>14 (1.2)</b>	<b>2 (0.8)</b>
<b>Idiopathic interstitial nephritis</b>	<b>24(2.0)</b>	<b>9 (3.4)</b>
<b>Wilm's tumor</b>	<b>4 (0.3)</b>	<b>3 (1.1)</b>
<b>Miscellaneous non-hereditary disease</b>	<b>23 (1.9)</b>	<b>8 (3.0)</b>
<b>Unknown</b>	<b>40 (3.3)</b>	<b>11 (4.3)</b>

Riprodotta da "Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data From the ItalKid Project"

Ardissino G. et al. Pediatrics 2003.

Le comorbidità più frequenti coinvolgevano il sistema nervoso centrale (4.2%) ed erano i disordini di tipo metabolico (3.1%).

Nel corso dei primi 10 anni del sistema di sorveglianza, 263 pazienti (162 di sesso maschile) avevano iniziato la terapia renale sostitutiva. I dati del registri ItalKid rilevano che l'incidenza della terapia renale sostitutiva nella popolazione pediatrica italiana con CKD è pari a 7.3 per anno per 100 pazienti e il rischio di evoluzione verso l'ESRD dopo i 20 anni è del 68%.

Suddividendo la popolazione in base alla clearance della creatinina al momento della inclusione nel registro, la probabilità di sopravvivenza del rene a 20 anni di età è significativamente differente, essendo pari al 63% nei pazienti con una insufficienza renale cronica lieve (Clcr 51-75 ml/min), del 30% in quelli con una forma moderata (Clcr 25-50 ml/min) e del 3% in quelli con una forma severa (Clcr < 25 ml/min).

## **Patologia cardiovascolare nel bambino con malattia renale cronico.**

### **Epidemiologia della patologia cardiovascolare nel bambino con CKD**

E' ben noto che la patologia cardiovascolare (CVD) costituisce la principale causa di morbilità e mortalità nei pazienti adulti con CKD <sup>(5)</sup>. In uno studio pubblicato sul New England Journal of Medicine nel 2004, Go AS et al. hanno messo in relazione la severità del CKD con il rischio di morte e in particolare con il rischio di eventi cardiovascolari mortali (coronaropatia, scompenso cardiaco, infarto, eventi cerebrovascolari) <sup>(6)</sup>. Nello studio erano stati arruolati 1,120,295 pazienti con una età superiore ai 20 anni e con un GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, i pazienti trapiantati e quelli sottoposti a dialisi erano stati esclusi. Erano inoltre stati esclusi i pazienti che, all'inizio dello studio, presentavano una anamnesi positiva per coronaropatia, ictus o TIA, scompenso cardiaco, arteriopatie periferiche, diabete mellito, ipertensione, dislipidemia, cancro, pneumopatie o epatopatie e demenza. Nel corso del follow up, della durata di tre anni, si erano verificati 51,424 decessi e 138,291 eventi cardiovascolari. La mortalità standardizzata per età e il numero di eventi cardiovascolari crescevano esponenzialmente con la riduzione del GFR.

In particolare, il rischio di sviluppare un qualsiasi evento cardiovascolare passava dal 43% per i pazienti con un GFR compreso tra i 45 e i 59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> al 343% in quelli con un GFR < 15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Il rischio di sviluppare eventi avversi aumentava esponenzialmente quando il GFR scendeva al di sotto dei 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

La mortalità per cause cardiovascolari è ai primi posti tra le cause di morte nei pazienti adulti con CKD, con un tasso eccezionalmente alto nella popolazione giovane-adulta secondo la Task Force on Cardiovascular Disease <sup>(7)</sup>.

Dati recenti dimostrano che le complicanze cardiovascolari sono già presenti nei bambini in insufficienza renale cronica.

Gli enormi progressi nelle cure dei bambini con malattia renale cronica o in terapia renale sostitutiva hanno portato ad un notevole miglioramento della loro aspettativa di vita. Tuttavia l'aspettativa di vita dei bambini in dialisi negli Stati Uniti è di 40-60 anni più bassa rispetto alla popolazione generale e quella dei bambini trapiantati di rene è di 20-25 anni più bassa <sup>(7,8)</sup>. Nella popolazione pediatrica degli Stati Uniti la mortalità nel suo complesso nei bambini in dialisi è circa trenta volte più alta rispetto alla popolazione di controllo e il rischio di *cardiac death* è più di 700 volte maggiore <sup>(9)</sup>. Escludendo, però, l'iperkaliemia, la patologia cardiovascolare e la *cardiac death* scendono rispettivamente al 40 e al 20-30% di tutti i decessi <sup>(9)</sup>. L'impossibilità di chiarire con certezza la causa della *cardiac death* nei bambini in ESRD si riflette in un'alta percentuale di decessi definiti come da "arresto cardiaco" (13-52%). Questa incidenza apparentemente così alta di arresto cardiaco potrebbe essere causata da una mancata diagnosi di infarto del miocardio e/o aritmia.

Le complicanze cardiovascolari rappresentano la causa più comune di questa aumentata mortalità e l'incidenza di cardiomiopatia riportata tra i bambini in ESRD è raddoppiata nell'arco di sei anni, dal 1991 al 1996 <sup>(10)</sup>. Nel 2006, in un documento dell'American Heart Association sull'importanza della riduzione del rischio cardiovascolare in pazienti in età pediatrica, i bambini con CKD sono stati posti nel gruppo a più alto rischio, allo stesso livello di quelli con diabete mellito di tipo 1, con ipercolesterolemia familiare, trapiantati di cuore e con aneurismi delle arterie coronarie associati alla malattia di Kawasaki <sup>(11)</sup>.

La morte per eventi cardiovascolari, quindi, non avviene solo nella vita adulta ma anche nei bambini con malattia renale cronica e se nella popolazione pediatrica generale l'incidenza annuale di morte dovuta a malattia cardiaca è inferiore al 3% <sup>(12)</sup> il report annuale dello United States Renal Data System (USRDS) indica che, nell'ultimo decennio, il CVD è rimasto al secondo posto tra le cause di morte nei bambini in dialisi o trapiantati di rene, essendo causa del 20-25% di tutti i decessi <sup>(13)</sup>.

I decessi per eventi cardiovascolari nei bambini e nei giovani adulti nei quali l'ESRD si era sviluppata fin dall'infanzia erano circa 1,000 volte più frequenti rispetto alla popolazione generale.

L'arresto cardiaco si è dimostrato essere la causa più frequente in tutti i gruppi di età, seguito dall'aritmia e dalla cardiomiopatia.

L'incidenza di arresto cardiaco nel gruppo con una età inferiore (0-4 anni) era da cinque a dieci volte più alta rispetto ai gruppi di diversa età, anche se probabilmente questo dato era legato alla estrema difficoltà nel risalire alla reale causa di morte in bambini così piccoli. La ragione alla base dell'alto tasso di morte improvvisa nei bambini, in particolare in quelli con ESRD, non è stato ancora spiegato con chiarezza e necessita di ulteriori studi. Si pensa, però, che buona parte di questi eventi possa essere ricondotta a aritmie. Alla base di queste aritmie fatali nel bambino, però, non vi sono lesioni di tipo aterosclerotico ma le complicanze di una cardiomiopatia ipertrofica <sup>(14)</sup>.

L'ipertrofia cardiaca, infatti, si associa solitamente ad anomalie strutturali che includono la fibrosi e l'ipertrofia cellulare in grado di produrre un'instabilità elettrica e quindi di portare allo sviluppo di aritmie. L'ischemia dovuta al danno a livello dei piccoli vasi coronarici secondario all'ipertrofia della tonaca media può portare ad una dispersione della capacità di depolarizzazione e ad aritmie secondarie a meccanismi di rientro o di tipo autonomico.

I bambini con CKD sviluppano una ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), molto spesso grave, soprattutto se sono bambini in dialisi da lungo tempo <sup>(15,16)</sup>.

Groothoff et al. <sup>(17)</sup> hanno condotto uno studio retrospettivo sulla popolazione tedesca per valutare la mortalità e le cause di morte in tutti i bambini che avevano iniziato la terapia renale sostitutiva tra il 1972 e il 1992 ad una età inferiore ai 14 anni. All'inizio del 2000 su un totale di 381 pazienti, 85 erano deceduti. L'incidenza era pari a 1.57 decessi ogni 100 abitanti per anno. La patologia cardiovascolare era la causa di morte

più comune e causando il 41% di tutti i decessi. Eventi cerebrovascolari, scompenso cardiaco congestizio, infarto del miocardio e arresto cardiaco costituivano le più comuni cause di morte.

Un'analoga valutazione della sopravvivenza a lungo termine del registro di dialisi e trapianti dell'Australia e della Nuova Zelanda è stata fatta su 1,634 bambini e adolescenti che avevano iniziato la terapia renale sostitutiva ad una età inferiore ai 20 anni <sup>(18)</sup>. In questo studio la sopravvivenza a lungo termine dei bambini che necessitavano di terapia renale sostitutiva era del 79% a 10 anni e del 66% a 20 anni. La mortalità era 30 volte più alta in questo gruppo di pazienti rispetto alla popolazione generale age-matched. La patologia cardiovascolare era la principale causa di morte, causando il 45% di tutti i decessi. Di questi, il 25% era dovuto ad arresto cardiaco, il 16% ad eventi cerebrovascolari, il 14% a ischemia del miocardio, il 12% a edema polmonare, l'11% a iperkaliemia e il 22% ad altre cause cardiovascolari. In particolare, le cause cardiovascolari causavano il 57% dei decessi tra i bambini in emodialisi, del 43% tra i bambini in dialisi peritoneale e del 30% tra i pazienti trapiantati di rene.

In una popolazione di 1,454 bambini statunitensi in dialisi con una età inferiore ai 19 anni <sup>(10)</sup>, nel corso del follow up, durato 6 anni, 452 (31.3%) avevano presentato un evento cardiovascolare. La prevalenza degli eventi cardiaci era del 24% nei bambini con una età compresa tra gli 0 e i 9 anni per arrivare al 37% per gli adolescenti di età compresa tra i 15 e i 19 anni. L'incidenza di decesso da tutte le cause e di decesso da cause cardiovascolari era pari e 38.4 ogni 1,000 pazienti all'anno e 22 ogni 1,000 pazienti all'anno, rispettivamente.

L'aritmia si è dimostrata essere l'evento cardiaco più frequente (20%), seguito dalle valvulopatie (12%), dalla cardiomiopatia (10%) e dall'arresto cardiaco (3%) mentre la cardiopatia ischemica era estremamente rara. Complessivamente, su un totale di 107 decessi, 41 (38%) erano dovuti a complicazioni cardiache <sup>(10)</sup>.

Dopo il trapianto renale i fattori di rischio per il CVD, però, non sembrano regredire. Sebbene nei bambini trapiantati di rene il rischio di sviluppare eventi cardiovascolari sia significativamente più basso rispetto ai bambini in dialisi, il tasso di mortalità per cause cardiovascolari nei bambini trapiantati rimane significativamente più alto (di circa dieci volte) rispetto a quello della popolazione generale pediatrica.

Infatti, la morte da causa cardiaca è al primo posto anche tra le cause di morte dopo trapianto<sup>(19)</sup>.

## **Fattori di rischio di CVD**

Come nell'adulto, i fattori di rischio ritenuti responsabili di un più rapido sviluppo di malattia cardiovascolare nei bambini con malattia renale cronica possono essere suddivisi in due gruppi: fattori di rischio tradizionali e fattori di rischio correlati all'uremia<sup>(20)</sup>. I bambini con CKD condividono, con la popolazione adulta, solo una parte dei fattori di rischio per la CVD.

La popolazione pediatrica con CKD costituisce, quindi, una categoria speciale di pazienti in cui tutti i fattori di rischio per la CVD, inclusa l'ipertensione, sono legati esclusivamente alla condizione di insufficienza renale cronica e al tipo di terapia renale sostitutiva. Capire i meccanismi patogenetici alla base della CVD nel bambino con CKD permette pertanto una più accurata e precisa valutazione delle complicanze dell'insufficienza renale cronica sull'apparato cardiovascolare.

### *Fattori di rischio tradizionali*

#### *Ipertensione*

L'ipertensione costituisce uno tra il più frequenti fattori di rischio cardiovascolare nei bambini con CKD. Essa si può sviluppare fin dai primi stadi di CKD (48%) e si mantiene fino agli stadi terminali di insufficienza renale (50-75%)<sup>(21-24)</sup>. Il Chronic Kidney Disease in Children Study è uno studio multi-centrico prospettico iniziato nel 2003 che ha arruolato, fino ad ora 830 bambini statunitensi con una età inferiore ai 16 anni con malattia renale cronica in stadio moderato e severo. In questa popolazione la percentuale di bambini ipertesi è pari al 54% e il 48% dei bambini in terapia anti-ipertensiva non ha un adeguato controllo della pressione arteriosa<sup>(25)</sup>. Il trapianto di rene porta ad un notevole miglioramento della funzione renale e elimina buona parte dei fattori di rischio per il danno cardiovascolare presenti invece nei pazienti in dialisi. Il trapianto renale, però, non è scevro di complicazioni ma può persino amplificare alcuni dei fattori di rischio tradizionali. Tra questi, al primo posto troviamo proprio l'ipertensione arteriosa; una percentuale variabile dal 65 all'80% dei piccoli pazienti trapiantati necessita di una terapia farmacologica per il controllo della pressione arteriosa<sup>(26)</sup>. La prevalenza dell'ipertensione nei bambini che hanno ricevuto un

trapianto di rene si aggira tra il 50 e l'80% <sup>(19, 27,28)</sup>. L'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH) mantiene una elevata prevalenza anche dopo il trapianto (50%-80%) <sup>(29,30)</sup>.

### *Dislipidemia e sindrome metabolica*

Una percentuale variabile dal 70 all'80% dei bambini in dialisi è affetta da dislipidemia <sup>(30-34)</sup>. Essa è caratterizzata in particolare da una ipertrigliceridemia (TGL>150 mg/dl) e da una riduzione dei livelli di colesterolo HDL.

Neppure la dislipidemia scompare dopo il trapianto di rene: la sua prevalenza nei bambini trapiantati si aggira attorno al 50% <sup>(35-37)</sup> ed è una dislipidemia caratterizzata da livelli elevati di colesterolo LDL <sup>(31)</sup>.

I dati del NAPRTCS mostrano inoltre che il tasso di obesità, altro fattore di rischio cardiovascolare, è aumentato nel corso degli ultimi anni nei bambini in ESRD al momento del trapianto (12.4% dopo il 1995 vs l'8% prima del 1995) <sup>(38)</sup>.

Il numero di pazienti affetti da obesità può addirittura raddoppiare a un anno dal trapianto (dal 15% al 30%) <sup>(39)</sup>. Allo stesso modo, si riscontrano sempre più frequentemente alterazioni del metabolismo del glucosio e dell'insulina, in particolare dopo il trapianto di rene. Dati recenti dell'American Diabetes Association parlano di percentuali che si aggirano tra il 16 e il 18% per l'insulino-resistenza e tra il 7 e il 13% per la diagnosi di diabete mellito nei bambini trapiantati <sup>(40)</sup>. Per quanto riguarda invece i bambini con CKD in stadio 2-4 o in dialisi, piccoli studi hanno dimostrato tassi di iperinsulinemia pari al 23% e di insulinoresistenza superiori al 16%, stando ad indicare che le alterazioni del metabolismo dell'insulina e del glucosio compaiono più precocemente di quanto non si pensasse fino a pochi anni fa.

Bisogna porre quindi particolare attenzione anche al rischio di insorgenza di sindrome metabolica in questa categoria di pazienti. Uno studio multicentrico condotto su 200 bambini che avevano ricevuto un trapianto di rene ad una età inferiore ai 21 anni, infatti, ha dimostrato che il 37% di loro presentava almeno 3 dei 5 possibili criteri diagnostici per la sindrome metabolica a un anno dal trapianto <sup>(41)</sup>.

### *Fattori di rischio correlati all'uremia*

In aggiunta ai fattori di rischio tradizionali, ci sono una serie di fattori di rischio correlati all'uremia che aumentano il rischio di CVD nei pazienti con CKD. Sebbene la terapia dialitica costituisca un provvedimento di tipo temporaneo in attesa del trapianto, le conseguenze di quanto avviene in questo periodo di tempo, per quanto breve, persistono a lungo, anche dopo il trapianto renale, fino all'età adulta <sup>(42)</sup>.

### *Anemia*

L'anemia è un fattore di rischio cardiovascolare correlato all'uremia con una alta prevalenza nei bambini e negli adolescenti con CKD. I dati NAPRTCS confermano che l'anemia è un fattore di rischio cardiovascolare frequente nei bambini con CKD <sup>(43)</sup>. Così come nell'adulto, esiste una correlazione significativa tra bassi livelli di emoglobina e un più alto LVMI in tutti gli stadi di insufficienza renale e anche nel post-trapianto <sup>(16,44,45,46)</sup>.

### *Iperparatiroidismo e alterazione del metabolismo calcio-fosforo*

Le alterazioni nel metabolismo del calcio e del fosforo sono ben note tra i pazienti con CKD e sono tra i più importanti induttori di progressione del danno a livello cardiaco e vascolare.

La supplementazione con vitamina D attiva nell'ESRD costituisce la terapia di scelta per il controllo dell'iperparatiroidismo secondario. Studi recenti, però, dimostrano che la vitamina D attiva favorisce la deposizione di calcio a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi <sup>(47)</sup>. Questa calcificazione vascolare determina una aumentata rigidità dei vasi, una ridotta compliance ed elasticità delle arterie e un aumento della pulse wave velocity (PWV). Nel bambino, livelli elevati di PTH si associano alla progressione della LVH negli stadi di CKD 2-4 <sup>(45)</sup>. I possibili meccanismi alla base di questa associazione includono un effetto diretto del PTH a livello dei miocardiociti e un effetto indiretto attraverso un aumento della pressione arteriosa <sup>(48)</sup>. Studi in vitro mostrano che il PTH sembra avere effetti di tipo cronotropo e inotropo positivo e ipertrofico sui miocardiociti <sup>(49,50)</sup>.

L'iperfosfatemia associata e l'aumento del prodotto calcio-fosforo costituiscono un rischio per la calcificazione a livello dell'apparato cardiovascolare, per l'ischemia cardiaca e quindi per un outcome cardiovascolare negativo <sup>(51,52)</sup>.

### *Sovraccarico di volume*

Il sovraccarico di volume tra i pazienti in dialisi è una complicazione alquanto frequente. È il meccanismo che più di ogni altro è alla base dello sviluppo e della persistenza della ipertensione nel paziente in dialisi, in particolare nel bambino in emodialisi. Un sovraccarico di volume prolungato nel tempo nei bambini è associato ad un alto tasso di alterazioni cardiache di tipo strutturale e funzionale <sup>(16)</sup>.

### *Malnutrizione e infiammazione*

Lo stato di malnutrizione e di infiammazione cronica sembrano essere strettamente correlati allo sviluppo del danno vascolare nell'adulto con CKD. Gli stessi markers di infiammazione sono stati ritrovati elevati nei bambini in dialisi <sup>(53)</sup>.

### *Proteina C reattiva*

I livelli di proteina C reattiva sono 3 volte maggiori nei pazienti pediatrici in dialisi e 2 volte maggiori nei bambini trapiantati di rene rispetto ai controlli <sup>(54)</sup>. La PCR correla positivamente con la deposizione di calcio a livello delle arterie coronarie, in particolare se in associazione a livelli elevati di PTH <sup>(11)</sup>.

### *Iperomocisteinemia*

I livelli di omocisteina plasmatica aumentano di pari passo con il peggioramento della funzione renale perché il metabolismo di questa sostanza prevede un passaggio che avviene a livello renale <sup>(55)</sup>.

Il 65% dei bambini con CKD ha livelli di omocisteina plasmatica superiori rispetto alla norma <sup>(56)</sup>

## **Patogenesi del danno cardio-vascolare nel bambino con CKD**

I meccanismi patogenetici principali coinvolti nello sviluppo della patologia cardiovascolare nella CKD sono essenzialmente l'ipertrofia ventricolare sinistra e il danno vascolare.

L'ipertrofia del ventricolo sinistro (LVH) si sviluppa in seguito un rimodellamento cardiaco per un sovraccarico di tipo meccanico o emodinamico. A seconda del contesto e del sistema di classificazione utilizzato, la percentuale di pazienti pediatrici in ESRD con ipertrofia ventricolare sinistra varia dal 40 al 75%, anche a seconda del

tipo di dialisi utilizzata (85% per l'HD, 65% per la PD) <sup>(57,58,59,60)</sup>. All'inizio della dialisi il 69% dei pazienti con una età compresa tra i 4 e i 18 anni presenta una LVH <sup>(15)</sup> che si mantiene (40-75%) nel corso degli anni <sup>(58,61-65)</sup> con un pattern geometrico di tipo eccentrico o di tipo concentrico. Studi post-mortem hanno dato conferma (più del 50% dei casi) della presenza di LVH nei piccoli in ESRD <sup>(66)</sup>.

Essa si sviluppa fin dalle prime fasi di insufficienza renale nel bambino e progredisce di pari passo con il peggioramento della funzione renale. Circa un terzo dei bambini con una insufficienza renale moderata o severa ha una LVM indicizzata (LVMI) aumentata <sup>(44,45,58,67)</sup>.

L'ipertrofia ventricolare sinistra può ridursi dopo il trapianto renale nel momento in cui la pressione arteriosa riesce ad essere adeguatamente controllata <sup>(68,69)</sup>.

Due differenti patterns di rimodellamento del ventricolo sinistro possono portare ad un aumento della massa ventricolare sinistra <sup>(70)</sup>. Le modalità di formazione dei sarcomeri indotte dal sovraccarico pressorio o di volume sono diverse. L'ipertrofia correlata all'ipertensione, o ipertrofia di tipo concentrico, è caratterizzata da una crescita in parallelo dei sarcomeri che porta ad un aumento dell'area trasversale e del diametro dei miociti. L'ipertrofia concentrica è strettamente correlata alla pressione arteriosa sistolica. Da un punto di vista fisiologico, una pressione arteriosa sistolica aumentata a causa di un aumento delle resistenze periferiche e della rigidità delle arterie è il principale fattore che si oppone all'eiezione del ventricolo sinistro e che porta ad un aumento del carico di lavoro cardiaco nei pazienti con CKD.

Nel caso invece l'ipertrofia sia dovuta ad un sovraccarico di volume, l'apposizione dei sarcomeri si verifica in serie e questo porta ad una crescita in senso longitudinale delle cellule con una secondaria apposizione di nuovi sarcomeri in parallelo e quindi ad una ipertrofia di tipo eccentrico. Il diametro e la lunghezza dei miociti aumentano proporzionalmente e questo porta ad una crescita bilanciata dello spessore di parete complessivo e del volume del ventricolo sinistro. Nel passaggio ad una ipertrofia ventricolare sinistra mal adattativa, la dilatazione del ventricolo sinistro diviene sproporzionata rispetto allo spessore di parete. Nei pazienti con CKD i principali meccanismi patogenetici che si associano alla dilatazione del ventricolo sinistro indotto dal sovraccarico di volume sono la ritenzione di sodio e acqua, l'anemia e lo shunt artero-venoso delle fistole nei bambini in emodialisi.

L'ipertrofia ventricolare sinistra è presente fin dalle fasi di insufficienza renale lieve o moderata<sup>(44,58,67)</sup>.

Recentemente, Mitsnefes et al. hanno pubblicato studio longitudinale della durata di due anni sulla progressione della ipertrofia ventricolare sinistra in 31 bambini con una insufficienza renale cronica compresa tra lo stadio 2 e lo stadio 4 (GFR compreso tra 15 e 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)<sup>(45)</sup>. Un terzo dei bambini (32%) che all'inizio dello studio avevano una LVMI nel range di normalità ha sviluppato una ipertrofia ventricolare sinistra nel corso del follow-up mentre gli indici di disfunzione diastolica sono rimasti immutati. I fattori di rischio più potentemente associati alla crescita della LVM e allo sviluppo di una LVH erano l'anemia, l'iperparatiroidismo e l'ipertensione. Livelli iniziali più alti di PTH e un aumento maggiore della sua concentrazione sierica nel corso del follow-up si sono dimostrati essere i più forti predittori della crescita della LVM. Questo studio ha dimostrato quanto l'ABPM abbia un ruolo fondamentale nella valutazione del rischio di sviluppare la LVH in quanto solo il peggioramento della pressione arteriosa registrato con l'ABPM aveva una correlazione statisticamente significativa con i cambiamenti della LVMI. Il parametro pressorio che più di ogni altro correlava con l'aumento della massa ventricolare sinistra era il load sistolico, a sostegno del fatto che livelli di pressione arteriosa persistentemente e cronicamente elevati possono essere determinanti nella crescita della LVM.

Il rimodellamento cardiaco è un processo cronico e progressivo che porta all'espressione di alcuni geni che determinano trasformazioni molecolari, cellulari e interstiziali che si manifestano come cambiamenti nella dimensione, nella forma e nella funzione cardiaca<sup>(71)</sup>. I triggers che danno inizio al danno cardiaco sono diversi. Nel caso del CKD, lo stimolo iniziale è costituito da un sovraccarico di tipo meccanico o emodinamico<sup>(72)</sup> sebbene alcuni ormoni e le citochine pro-infiammatorie possano giocare un ruolo nel suo mantenimento. La prima reazione ad un sovraccarico pressorio o di volume è la ipertrofia dei miocardiociti. L'ipertrofia dei miocardiociti costituisce un meccanismo di adattamento che ha lo scopo di migliorare la funzione di pompa del cuore attraverso l'aumento del numero di unità di contrattili del miocardio riducendo allo stesso tempo lo stress di parete. Inizialmente, la LVH permette di mantenere una funzione sistolica normale nonostante l'aumento del post-carico. Un sovraccarico meccanico o emodinamico protratto è associato alla progressione verso

una fase mal adattativa di LVH. Nel corso del tempo, infatti, si arriva a una riduzione della densità capillare, delle riserve coronariche e della perfusione sub endocardica con lo sviluppo progressivo di una fibrosi miocardica. La fibrosi è una caratteristica unica della cardiopatia uremica. Tutto questo porta alla morte dei miocardiociti e, nelle ultime fasi, a una disfunzione ventricolare che, inizialmente è di tipo diastolico ma che poi evolve verso una disfunzione sistolica e allo scompenso cardiaco.

#### *Calcificazioni vascolari e ispessimento parietale*

I giovani adulti che hanno sviluppato una insufficienza renale cronica di tipo terminale nel corso dell'infanzia hanno un elevato spessore della tonaca media e intima delle arterie (IMT), una diminuita compliance dei vasi arteriosi e calcificazioni a livello delle arterie coronarie (CAC). Queste alterazioni di tipo vascolare costituiscono markers precoci di una vasculopatia asintomatica e sono indici in grado di predire una futura patologia cardiovascolare sintomatica nella popolazione generale e nell'adulto con CKD <sup>(73,74)</sup>. Uno screening mediante TC per il danno a livello delle arterie carotidi e coronarie su 39 pazienti statunitensi <sup>(54)</sup> con una età compresa tra i 19 e i 39 anni con un esordio di insufficienza renale terminale nel corso dell'infanzia ha fornito dei risultati allarmanti. La calcificazione delle arterie coronarie (CAC) era presente nel 92% dei pazienti e lo spessore della parete dei vasi carotidei (IMT) era significativamente aumentato nei pazienti rispetto ai controlli. L'IMT era correlato al tempo totale in cui pazienti erano stati sottoposti a dialisi e al prodotto calcio-fosforo.

La patologia dei grandi vasi compare precocemente nei bambini con CKD. Questa va dalla disfunzione endoteliale, all'aumentato spessore delle tonache media e intima della carotide (cIMT), alla calcificazione a livello delle arterie coronarie (CAC) e, molto più raramente, ad una aterosclerosi conclamata, seppur asintomatica. I maggiori fattori di rischio per un danno vascolare precoce includono un lungo periodo in cui il bambino è stato sottoposto a trattamento dialitico, un prodotto calcio-fosforo elevato, una terapia prolungata con chelanti del fosforo contenenti calcio e con vitamina D.

In uno studio pubblicato da R. Shroff et al., vengono messi in luce i possibili meccanismi responsabili dello sviluppo della calcificazione vascolare nei bambini in ESRD. I 34 bambini arruolati nello studio erano stati sottoposti a biopsia della parete dei vasi di medio calibro. I vasi sia dei pazienti in pre-dialisi che in dialisi avevano un'alta concentrazione di calcio rispetto ai controlli. I pazienti in dialisi avevano una

concentrazione di calcio significativamente maggiore rispetto a quelli in pre-dialisi; la calcificazione vascolare era fortemente correlata alla media del prodotto calcio-fosforo. I fattori che scatenano la calcificazione vascolare sono complessi e includono meccanismi di tipo metabolico, meccanico e infiammatorio. Un aumento del prodotto calcio-fosforo e in particolare l'iperfosforemia sembrano avere un ruolo chiave per la calcificazione a livello vascolare <sup>(75)</sup>. I meccanismi includono sia la stimolazione della captazione e della precipitazione del calcio e del fosforo a livello vascolare sia la soppressione del processo di inibizione che ha lo scopo di prevenire la precipitazione di questi ioni. La fetuina-A, una proteina anti-infiammatoria, è un potentissimo inibitore della formazione di complessi calcio-fosforo a livello ematico <sup>(76)</sup>. La concentrazione sierica di questa proteina nei pazienti in ESRD è diminuita <sup>(77)</sup>. Un altro promotore della calcificazione vascolare è la vitamina D attiva che può avere un effetto diretto sulla deposizione del calcio a livello delle cellule muscolari lisce dei vasi <sup>(47)</sup>. Anche l'ipertensione arteriosa sistolica sembra avere una forte associazione con la ridotta compliance dei vasi arteriosi <sup>(112)</sup>.

La ridotta elasticità vascolare contribuisce allo sviluppo della ipertrofia ventricolare sinistra e della fibrosi miocardica <sup>(79)</sup>. Quando la velocità dell'onda pulsata (pulse wave velocity, PWV) è aumentata, l'onda riflessa arriva al cuore prima della fine della sistole, determinando un aumento della pressione arteriosa sistolica e una riduzione della pressione arteriosa diastolica. La perfusione del miocardio nel corso della diastole è ridotta e questo contribuisce all'aumentato rischio di ischemia miocardica in questi pazienti <sup>(80)</sup>.

Litwin et al. <sup>(81)</sup> hanno analizzato la struttura e la funzione vascolare in bambini in insufficienza renale cronica e dopo il trapianto di rene. Tutte le anomalie vascolari erano presenti in entrambi i gruppi di pazienti, seppur con alterazioni più significative nei pazienti in dialisi. Lo sviluppo della arteriopatia nel loro studio era correlato a fattori di rischio convenzionale per la malattia cardiovascolare come l'ipertensione e la dislipidemia nei bambini non in dialisi, mentre in quelli in dialisi o trapiantati di rene i fattori associati alla vasculopatia erano l'iperfosforemia, l'iperparatiroidismo e la terapia con i chelanti del fosfato contenenti calcio.

Le anomalie vascolari nel bambino con malattia renale cronica si sviluppano parallelamente rispetto a quelle cardiache e precocemente nel corso della progressione

del danno renale per diventare poi più severo quando si arriva ad una insufficienza renale cronica terminale <sup>(82)</sup>. In particolare i bambini in dialisi hanno un IMT aumentato rispetto ai piccoli pazienti con CKD in terapia conservativa o a quelli trapiantati <sup>(81,83)</sup>.

Il CKD è stato opportunamente descritto come un “vasculopathic state” <sup>(62)</sup> per il fatto che è associato ad un numero molto elevato di fattori di rischio di danno cardiovascolare <sup>(36,38)</sup>.

Fattori di rischio tradizionali (aterosclerosi) e non tradizionali (legati allo stato uremico) e la cardiomiopatia (un fattore di rischio esso stesso) agiscono in maniera sinergica e portano ad una alterazione della struttura e della funzione del cuore e dei vasi nei pazienti con CKD <sup>(39)</sup>.

## **Diagnosi**

### *Marker precoci di cardiomiopatia*

Essendo la malattia cardiovascolare sintomatica molto rara nel bambino con CKD, la ricerca si è concentrata sulla identificazione di markers precoci o intermedi di eventi cardiovascolari in questi pazienti. Negli ultimi due decenni, anomalie strutturali e funzionali del ventricolo sinistro riscontrate mediante ecocardiografia (come la LVH e la disfunzione ventricolare sinistra) sono state riconosciute come markers precoci di cardiomiopatia.

### *Valutazione della massa ventricolare sinistra nel bambino*

Le misurazioni ottenute attraverso l'ecocardiografia M-mode sono al momento la metodica di imaging più comunemente usata per valutare la LVM.

La LVM viene calcolata secondo le linee guida dell'American Society of Echocardiography. Esse prevedono la misurazione della dimensione del ventricolo sinistro a fine diastole (LVED), dello spessore del setto interventricolare (IVS) e della parete posteriore (LVPW). Con questi dati è possibile ottenere una stima accurata della LVM attraverso l'equazione  $1.04\{[LVED+PW+IVS]^3 - LVED^3\} - 13,6$ .

La LVM, naturalmente, varia fisiologicamente a seconda delle variabili antropometriche del bambino. Essendo la massa ventricolare fortemente dipendente dalle dimensioni corporee, nel bambino non esiste un cut-off universale di LVM oltre il quale poter parlare di LVH.

E' necessario, pertanto, indicizzare la LVM in modo da ottenere un valore indipendente dal peso e dall'altezza del soggetto. In generale, la massa ventricolare sinistra indicizzata (LVMI) viene calcolata dividendo la LVM per una variabile come l'altezza o la superficie corporea. Scale allometriche, in cui questa variabile viene elevata ad una determinata potenza, sono state proposte con il significato di migliorare questa procedura di "indicizzazione".

Indicizzare la LVM per la statura del paziente in metri elevata ad un esponente pari a 2.7 sembra portare la maggiore riduzione della variabilità nei soggetti normali <sup>(84,85)</sup> e d è il metodo più diffuso. Negli adulti utilizzando questa metodica si può parlare di ipertrofia ventricolare sinistra quando la LVMI è  $> 51 \text{ g/m}^{2.7}$ . Questo metodo di normalizzazione è stato ampiamente utilizzato anche nei bambini <sup>(86-89)</sup> ed è il metodo di indicizzazione raccomandato dal "Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents" <sup>(90)</sup>.

E' stato condotto uno studio su pazienti in età pediatrica proprio per ottenere valori di riferimento. Sono stati arruolati 195 bambini sani con una età compresa tra i 6 e i 17 anni e sono stati sottoposti a ecocardiografia M-mode. In questo studio il 90<sup>th</sup> percentile corrispondeva a un valore di LVMI pari a  $35.7 \text{ g/m}^{2.7}$ , mentre il 95<sup>th</sup> percentile corrispondeva ad un valore pari a  $38.6 \text{ g/m}^{2.7}$ . Questi valori sono stati proposti da alcuni autori come cut-off per definire una massa ventricolare sinistra ipertrofica <sup>(91,92)</sup> anche se il più ampiamente utilizzato è stato il 95<sup>th</sup> percentile.

Oltre alla valutazione della massa ventricolare sinistra, l'ecocardiografia M-mode può essere utilizzata anche per definire il pattern geometrico del ventricolo sinistro. Questo può essere determinato basandosi sul 95<sup>th</sup> percentile del LVMI e del relative wall thickness (RWT), ossia dello spessore di parete relativo. Il RWT viene calcolato attraverso misurazioni fatte alla fine della diastole come segue:  $(LWPWd + IVSd) / LVEDd$ . Un pattern geometrico normale è caratterizzato da valori di LVMI e di RWT al di sotto del 95<sup>th</sup> percentile. Si parla di rimodellamento concentrico quando la LVMI è inferiore al 95<sup>th</sup> percentile con un RWT è superiore al 95<sup>th</sup>. L'ipertrofia concentrica è

definita da livelli di LVMI e di RWT superiori al 95<sup>th</sup> percentile. Nel caso di una ipertrofia eccentrica il LVMI è superiore al 95<sup>th</sup> con un RWT inferiore al 95<sup>th</sup>.

I valori di riferimento del 95<sup>th</sup> percentile della RWT non sono uniformi e variano da 0.375 a 0.41. Quindi, la frequenza dei differenti pattern geometrici può variare a seconda del diverso punto di cut-off utilizzato nello studio.

### *Valutazione della funzione ventricolare sinistra nel bambino con CKD*

Differentemente dall'adulto in insufficienza renale cronica severa, in cui è presente una disfunzione sistolica frequentemente associata ad una insufficienza cardiaca precoce e a una ridotta sopravvivenza, nel bambino con CKD la funzione ventricolare sistolica è solitamente conservata a riposo <sup>(48-50,58)</sup>. Al contrario, una disfunzione di tipo diastolico è presente nei bambini con CKD e costituisce spesso la più precoce alterazione della funzione cardiaca in questo gruppo di pazienti.

La misurazione mediante ecocardiografia Doppler delle velocità del flusso trans mitralico proto diastolico (E) e tele diastolico (A) è la metodica più utilizzata per la valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro. Il rilasciamento diastolico del ventricolo sinistro valutato proprio mediante ecocardiografia Doppler del flusso trans mitralico (E/A ratio) è ridotto nei bambini in dialisi da lungo tempo rispetto alla popolazione pediatrica sana <sup>(49)</sup>.

Sembra inoltre che il rapporto E/A sia ridotto anche nei bambini con una insufficienza renale cronica pre-terminale, sebbene non sia mai stato rilevato un valore francamente patologico ( $E/A < 1$ ) <sup>(58)</sup>.

Sfortunatamente, le velocità del flusso trans mitralico misurate mediante ecocardiografia Doppler sono influenzate da diversi fattori, in particolare la pressione atriale sinistra e il pre-carico. Dal momento che i piccoli pazienti con CKD, soprattutto quelli con malattia renale cronica nelle fasi terminali, si trovano spesso in una condizione di ipervolemia, i risultati ottenuti da questa metodica potrebbero non essere precisi nella valutazione della funzione diastolica.

Recentemente è stato introdotto un nuovo strumento ecocardiografico per la valutazione della funzione diastolica ventricolare: il Tissue Doppler Imaging (TDI).

Diversamente dal rapporto E/A, gli indici ottenuti con il TDI sembrano essere meno pre-carico dipendenti e garantiscono una più accurata misurazione della funzione diastolica.

### *Tissue Doppler Imaging*

L'esame flussimetrico Doppler rappresenta un completamento dell'esame ecocardiografico standard atto allo studio dell'emodinamica valvolare e della funzione sia sistolica che diastolica dei due ventricoli. Nell'analisi Doppler dei flussi ematici le basse frequenze ad elevata energia generate dal movimento di parete sono state per anni filtrate ed eliminate volutamente dal segnale d'origine. Poiché queste frequenze sono generate dalle strutture parietali in movimento, si è progressivamente arrivati a considerare che esse contengano, in realtà, informazioni di rilievo per la valutazione delle proprietà miocardiche. Di fatto, gran parte degli apparecchi ecocardiografici delle ultime generazioni presentano il software per il TD pulsato insieme alle metodiche ultrasonore e Doppler standard.

Il TD può essere eseguito secondo due modalità: il TD ad onda pulsata e il color TD. Il TD ad onda pulsata misura le velocità di picco ed è particolarmente adatto alla valutazione della funzione longitudinale; con il color TD una codifica a colori delle velocità miocardiche è sovrapposta alle immagini in scala di grigi, indicandone direzione e velocità del movimento. Le velocità longitudinali miocardiche possono essere registrate mediante TD pulsato dall'approccio apicale (sezione 4 camere, 2 camere e 3 camere) <sup>(93)</sup>, tenendo presente che il posizionamento a livello dell'anello valvolare mitralico valuta il movimento sisto-diastolico globale del ventricolo sinistro e quello a livello dell'anello tricuspideale è, invece, espressione dell'analogo movimento del ventricolo destro. Posizionando un volume campione di piccole dimensioni nella parte dell'anello mitralico che si vuole analizzare si ottiene la registrazione spettrale delle velocità e degli intervalli di tempo a livello miocardico. In relazione al fatto che la velocità dei segmenti miocardici è massima alla base cardiaca e minima all'apice, per misurare la funzione di una parete miocardica si adoperano le velocità dei segmenti basali. L'American Society of Echocardiography suggerisce il

posizionamento del volume-campione alla giunzione tra la parete ventricolare sinistra laterale e l'anello mitralico <sup>(93)</sup>.

Il pattern standard del TD pulsato comprende una velocità miocardica sistolica (S') anterograda e due velocità miocardiche diastoliche, proto-sistolica (E') ed atriale (A') retrograde.

Nel loro insieme, velocità ed intervalli di tempo forniscono informazioni quantitative sulla funzione ventricolare longitudinale, sistolica e diastolica, in maniera simile a quanto ottenibile con la semplice misurazione M-mode degli anelli valvolari.

La concordanza tra le due metodiche appare molto buona <sup>(94)</sup> con il vantaggio da parte del TD di una maggiore immediatezza visiva e di una maggiore facilità nell'effettuare le misure.

Il TD pulsato rappresenta un naturale completamento dell'esame ecocardiografico Doppler standard, dotato com'è di ottima fattibilità e riproducibilità <sup>(95)</sup>. Del TD pulsato sono stati riportati valori di normalità per fasce di età per l'adulto <sup>(96,97)</sup> e per il bambino <sup>(98)</sup>, così da permettere il riconoscimento delle alterazioni patologiche delle pareti miocardiche anche nelle fasi subcliniche.

Nel lavoro recentemente pubblicato da Kapusta et al. <sup>(98)</sup> sono stati arruolati 165 volontari sani senza alcuna storia di cardiopatie e con una anamnesi farmacologica totalmente negativa. La popolazione comprendeva 77 bambini e 83 bambine. L'età media era 10.8 anni (range 4-17.9). L'esame standard iniziale consisteva della misurazioni della velocità del flusso sanguigno a livello delle valvole miocardiche misurate con metodica M-mode, 2-D e pulsed-wave Doppler.

Le velocità miocardiche ottenute e il loro rapporto non erano correlate al sesso, alla lunghezza o al BSA né alla frequenza cardiaca, allo spessore di parete, al FS o alla velocità del flusso sanguigno a livello delle valvole cardiache

Il doppler tissutale pulsato ha importanti applicazioni cliniche. La funzione globale del ventricolo sinistro dipende dalla capacità contrattile e di rilasciamento delle fibre miocardiche orientate longitudinalmente così come di quelle orientate in maniera circonferenziale<sup>(99)</sup>. La quantificazione della funzione ventricolare nell'asse longitudinale è rilevante clinicamente in quanto contrazione e rilasciamento in questa direzione sono dovute principalmente all'attività delle fibre sub endocardiche <sup>(99)</sup> sulle quali si esercita l'alterazione miocardica primaria in molte patologie cardiache inclusa

quella ischemica. Lo studio del movimento dell'anello mitralico rappresenta una stima accurata sia della contrazione che del rilasciamento del ventricolo sinistro. Il TD è in grado di quantificare la velocità e il timing con cui avviene questo movimento.

Nei soggetti in ritmo sinusale gli anelli atrio-ventricolari mostrano due movimenti distinti in direzione del versante atriale: il movimento diastolico "precoce" corrispondente alla velocità miocardica proto diastolica ( $E'$ ) comincia simultaneamente all'inizio dell'afflusso mitralico (velocità  $E$ ) ma la sua velocità di picco precede il picco della  $E$  flussimetrica e termina prima della stessa  $E$ . Il secondo movimento diastolico dell'anello mitralico corrisponde alla velocità  $A'$  dovuta alla sistole atriale. Le applicazioni cliniche nella valutazione della funzione diastolica si basano sulla dimostrazione della minore pre-carico dipendenza del TD pulsato anulare rispetto al Doppler flussimetrico trans mitralico <sup>(100,101)</sup>. La velocità  $E'$  correla in maniera inversa con il tau, la costante del rilasciamento isovolumetrico misurabile con il cateterismo cardiaco <sup>(100,101)</sup>. Valori di  $E' < 8$  cm/s, soprattutto se associati ad un rapporto  $E'/A' < 1$ , indicano invariabilmente anomalie del rilasciamento miocardico, anche in presenza di un rapporto  $E/A$  flussimetrico  $> 1$ .

In tal senso è rilevante che la velocità  $E'$  registrata con il TD pulsato risulti inversamente correlata alla percentuale di fibrosi miocardica identificata mediante biopsia endomiocardica ed appaia, quindi, capace di "leggere" la fibrosi interstiziale, prima causa della disfunzione ventricolare diastolica <sup>(102)</sup>. Considerata la sua relativa indipendenza dal pre-carico, il TD pulsato dell'anello mitralico è stato proposto con successo per correggere il flusso trans mitralico per la valutazione del rilasciamento miocardico. Questo indice,  $E/E'$ , consente di ottenere una stima non invasiva attendibile del grado delle pressioni di riempimento ventricolare ed è utile nel quantificare le pressioni di riempimento ventricolare in diverse cardiomiopatie, compresa quella ipertrofica.

La valutazione della funzione miocardica sistolica con il TD pulsato si basa sulla dimostrazione che la  $S'$  è direttamente correlata con il numero dei miocardiociti e con la densità dei recettori beta-adrenergici presenti nel segmento miocardico biotipico, corrispondente a quello in cui viene campionato il TD pulsato <sup>(102)</sup>. Nel patologico la riduzione di ampiezza della  $S'$  può anche precedere quella della frazione di eiezione ovvero l'alterazione della funzione sistolica della camera ventricolare. Una velocità

$S' > 8$  cm/s è da considerarsi normale mentre valori  $< 5$  cm/s indicano una compromissione importante della capacità contrattile del ventricolo sinistro

### *Il TDI e la patologia cardiaca nel bambino con CKD*

La disfunzione ventricolare diastolica costituisce la prima alterazione cardiaca funzionale nei bambini con CKD. Data la capacità della metodica ecocardiografica Tissue Doppler Imaging di rilevare alterazioni funzionali sub-cliniche sia del ventricolo sinistro nel suo complesso che dei diversi segmenti delle pareti miocardiche, studi recenti hanno utilizzato il TDI come completamento delle metodiche ecocardiografiche standard nei bambini con CKD <sup>(103,104)</sup>.

Il più recente è uno studio del 2009 che ha valutato la funzione diastolica ventricolare sinistra mediante eco-color-Doppler e TDI in 38 bambini in dialisi (HD o PD) con una età compresa tra i 6 e i 19 anni. L'esame ecocardiografico convenzionale, invece, valutava la massa ventricolare sinistra, il pattern geometrico ventricolare e la funzione sistolica (EF e FS). La LVM è stata indicizzata per l'altezza in metri elevata alla 2.7 e veniva definita ipertrofica (LVH) una LVMI superiore ai  $38 \text{ g/m}^{2.7}$ . Per quanto riguarda la funzione diastolica essa è stata valutata mediante la registrazione delle velocità del flusso trans mitralico con ecografia Doppler convenzionale.

I valori ottenuti con il TDI sono stati quelli corrispondenti alla velocità di picco proto diastolica ( $E_m$ ) e tele diastolica ( $A_m$ ) ed è stato calcolato il loro rapporto ( $E_m/A_m$ ). Le fasi terminali della diastole sono state valutate usando l'indice della pressione di riempimento ventricolare  $E/E_m$ .

Questo studio ha dimostrato che i risultati ottenuti con il TDI erano assolutamente paragonabili e paralleli rispetto a quelli ottenuti con l'ecocardiografia Doppler convenzionale definendo quindi il TDI come una metodica affidabile per il completamento dell'esame ecocardiografico standard nel bambino con CKD.

In questo studio, il 66% dei bambini aveva una LVH con un pattern più frequentemente (55%) di tipo concentrico. La funzione sistolica ventricolare dei pazienti (valutata mediante EF e FS) non era significativamente differente rispetto a quella dei controlli. Per quanto riguarda la funzione ventricolare diastolica, l'indice della pressione di riempimento ventricolare ( $E/E_m$ ) era significativamente più alto nei

bambini con CKD piuttosto che nel gruppo di controllo. In questo studio, inoltre, non è stata riscontrata alcuna correlazione tra il rapporto E/Em e l'età, risultato paragonabile a quello di altri studi precedenti.

Il rapporto E/E' era correlato con l'apporto cumulativo di chelanti del fosforo contenenti calcio, con la pressione arteriosa diastolica e con la LVMI. Sembra infatti che la ridotta compliance del ventricolo sinistro dovuta alla LVH porti ad una disfunzione di tipo diastolico che porta ad un ridotto riempimento passivo del ventricolo sinistro (tele-diastole). Uno studio molto simile è stato condotto su una popolazione di 34 bambini in dialisi nel 2005. In questo caso la massa ventricolare sinistra era stata indicizzata per un valore pari al quadrato dell'altezza.

La funzione ventricolare diastolica era stata misurata con le velocità del flusso trans mitralico E, A e E/A. Con il TDI era stata valutata la velocità ai margini laterale e settale dell'anello mitralico (S', E', A'). In questo studio è stato rilevato che i bambini in ESRD avevano un aumentato spessore del setto interventricolare e della parete libera del ventricolo sinistro rispetto ai controlli senza alcuna differenza, invece, per quanto riguardava la funzione sistolica ventricolare.

Per quanto riguarda invece la funzione diastolica ventricolare, i bambini in ESRD hanno dimostrato avere un rapporto E/A significativamente più basso rispetto ai controlli, dati paralleli rispetto a quelli ottenuti con il TDI<sup>(105)</sup>.

Uno studio pubblicato nel 2008 da Uçar et al. ha valutato la performance miocardica (MPI) del ventricolo sinistro mediante TDI in bambini in ESRD. Sono stati arruolati 25 bambini in dialisi peritoneale e 25 controlli sani paragonabili per sesso ed età.

Per quanto riguarda la funzione diastolica è stato utilizzato l'eco color Doppler convenzionale per la misurazione delle velocità di flusso trans mitralico (E, A, E/A). Il TDI è stato utilizzato sia per la misurazione dei flussi a livello del margine laterale dell'anulus mitralico (S', E', A', E'/A') che per la misurazione dell'MPI, calcolato dalla somma del tempo di contrazione isovolumetrica (IVCT) e del tempo di rilasciamento isovolumetrico (IVRT) diviso l'ejection time (ET). In questo studio ben al 76% dei pazienti è stata diagnosticata una condizione del LVH, condizione correlata in particolar modo alla pressione arteriosa<sup>(106)</sup>.

Per quanto riguarda la funzione diastolica, la differenza principale tra il TDI e l'eco Doppler convenzionale (PWD) era che l'E' era risultato essere più basso nei pazienti

in dialisi rispetto alla popolazione di controllo senza alcuna differenza statisticamente significativa nell'E. I rapporti E/A e E'/A' erano significativamente più bassi e il rapporto E/E' significativamente più alto nella popolazione in ESRD rispetto ai controlli, con un rapporto E/A nel 28% dei casi inferiore a 1.

La LVMI era significativamente correlata agli indici di funzione diastolica E', E'/A', E/E'<sup>(106)</sup>. L'indice di performance miocardica (MPI) è un parametro che permette di ottenere una valutazione della funzione ventricolare sistolica e diastolica allo stesso tempo, l'approccio classico per la misurazione dell'MPI è il pulse wave Doppler (PWD). Nel corso di questo studio, però, esso è stato calcolato con il TDI. L'MPI ottenuto con il TDI era significativamente più alto nel gruppo di pazienti rispetto ai controlli ed era correlato alla LVMI, al rapporto E/A, E'/A' e a E'.

Tafreshi et al. hanno calcolato l'MPI sia mediante ecocardiografia Doppler convenzionale che mediante TDI in 34 bambini con un GFR compreso tra i 15 e gli 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e in 34 controlli sani <sup>(107)</sup>. L'MPI misurato con PWD era significativamente più alto nei pazienti rispetto ai controlli, con un range compreso tra gli 0.2 e gli 0.76. Un valore superiore agli 0,36 era indice di una disfunzione ventricolare sinistra con una sensibilità del 64.7% e una specificità del 91%. Il range dell'MPI calcolato con il TDI era compreso tra gli 0.21 e gli 0.79. Usando un cut-off di 0.34, la disfunzione ventricolare sinistra veniva identificata con una sensibilità del 91% e una specificità dell'82%. Solo l'MPI ottenuto mediante TDI ha dimostrato avere una correlazione con la LVH.

In questo studio è stato dimostrato, quindi, che anche i bambini negli stadi iniziali di CKD possono andare incontro ad una disfunzione ventricolare sisto-diastolica sub-clinica, come dimostrato dal fatto che non vi era alcuna differenza statisticamente significativa tra l'EF dei pazienti e quello dei bambini sani.

L'unico studio nel quale è stato utilizzato anche il TDI nella valutazione della funzione diastolica ventricolare nei bambini con un CKD pre-terminale è stato pubblicato nel 2004 <sup>(108)</sup>. Questo studio aveva come scopo quello di mettere a confronto la funzione diastolica del ventricolo sinistro dei bambini con una insufficienza renale cronica lieve/moderata con quella dei bambini in dialisi e di determinare l'associazione tra la LVM e la funzione diastolica del ventricolo sinistro in questi pazienti. Sono stati arruolati 33 bambini in insufficienza renale cronica, 17 in dialisi (13 in emodialisi e 4

in dialisi peritoneale) e 33 individui sani. LVMI è risultata essere superiore sia nei pazienti con CKD che in quelli in dialisi rispetto ai controlli. La LVH era presente nel 21% dei bambini in insufficienza renale cronica e nel 41% dei pazienti in dialisi.

Per quanto concerne la funzione diastolica ventricolare, sia nei bambini con CKD che in quelli in dialisi è stata riscontrata una disfunzione diastolica data da un più basso E' in entrambe le popolazioni di studio rispetto ai controlli e da un più alto rapporto E/E' seppur i pazienti in dialisi, naturalmente, avessero una funzione diastolica peggiore (anche se in nessuno di loro è stato riscontrato un rapporto E/A < 1). Nei bambini con CKD non è stata riscontrata alcuna relazione tra la disfunzione diastolica e la LVMI, mentre nei bambini in dialisi l'indice di rilasciamento ventricolare (E') era significativamente correlato alla LVMI. Anche in questo studio, inoltre, non è stata riscontrata alcuna differenza dei valori ottenuti con il TDI tra i vari gruppi di età.

L'unico studio prospettico che ha integrato il TDI all'ecocardiografia convenzionale nella valutazione e la progressione della massa e della funzione ventricolare sinistra nei bambini con CKD è stato pubblicato da Mitsnefes et al. nel 2006 <sup>(91)</sup>. Lo studio ha avuto una durata di due anni ed ha arruolato 49 pazienti con una età compresa tra i 6 e i 21 anni e con un GFR compreso tra i 15 e gli 89 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Tutte le misurazioni ecocardiografiche sono state ripetute a distanza di due anni. Dei 49 pazienti arruolati al tempo zero, 8 sono stati persi, 10 hanno sviluppato un ESRD e hanno iniziato la terapia renale sostitutiva (trapianto o dialisi) mentre 31 pazienti sono stati nuovamente sottoposti ad ecocardiografia a distanza di due anni. Al tempo zero, tutti i pazienti avevano una funzione sistolica conservata. In nove pazienti la LVMI si era ridotta, mentre in 22 pazienti su 31 essa era aumentata. Se al tempo zero solo 6 bambini avevano una LVH, al follow up essa era presente ben in 12 bambini. Dei sei bambini con una LVH al tempo zero, però, in due di loro la LVM si era normalizzata al follow-up. La funzione diastolica del ventricolo sinistro, valutata sia mediante ecocardiografia Doppler convenzionale che mediante TDI non si era modificata nel corso degli anni.

## **Scopo dello studio**

La patologia cardiaca nei bambini con CKD è caratterizzata da un aumento della massa ventricolare sinistra che può evolvere in ipertrofia cardiaca. Differentemente da quanto si verifica nell'adulto, la funzione sistolica ventricolare appare inizialmente conservata a riposo mentre la prima alterazione funzionale che si osserva nel bambino con CKD è un anomalo rilasciamento ventricolare nel corso della diastole.

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la massa ventricolare sinistra e la funzione cardiaca in una popolazione di bambini con CKD in differenti stadi. In particolare è stata valutata la funzione diastolica del ventricolo sinistro mediante eco color Doppler convenzionale e Tissue Doppler Imaging. E' stata inoltre valutata la correlazione con i principali fattori di rischio per patologia cardiovascolare e la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra e disfunzione diastolica.

## **Soggetti e metodi**

### *Soggetti*

Sono stati valutati 37 bambini (28 maschi, 9 femmine) con CKD. I criteri di inclusione nello studio erano: (1) una età compresa tra i 3 e i 20 anni; (2) l'assenza di una cardiomiopatia congenita, strutturale o funzionale emodinamicamente significativa; (3) una buona qualità delle immagini ecocardiografiche.

Di tutti i pazienti è stata raccolta un'anamnesi dettagliata sulle cause della malattia renale. Tutti i parametri antropometrici, clinici e laboratoristici sono stati raccolti nella stessa giornata dell'ecocardiografia (dopo la dialisi peritoneale nei pazienti in terapia renale sostitutiva). I parametri antropometrici comprendevano l'altezza, il peso, la superficie corporea (BSA con formula di Mosteller) e il body mass index (BMI). E' stata misurata la pressione arteriosa sistolica e diastolica con metodo oscillometrico (dynamap). I valori pressori sono stati indicizzati per il 95<sup>th</sup> percentile specifico per età, sesso e altezza. L'ipertensione è stata definita come una pressione arteriosa sistolica o diastolica indicizzata superiore a 1.

I parametri laboratoristici includevano la misurazione dei livelli sierici di urea, creatinina, calcio, fosforo, paratormone (PTH), emoglobina, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi. E' stata raccolta una dettagliata

anamnesi farmacologica di ciascun paziente, in particolare sul tipo e sul numero di farmaci anti-ipertensivi assunti, dei chelanti del fosforo e della vitamina D, del trattamento sostitutivo con eritropoetina.

Il volume di filtrazione glomerulare è stato calcolato con formula di Schwartz <sup>(1)</sup>:

$GFR (ml/min/1.73 m^2) = \text{altezza (cm)} \times 0,413 / \text{creatinina sierica (mg/dl)}$ .

### *Ecocardiografia*

#### *Ecocardiografia convenzionale*

Per minimizzare gli effetti del sovraccarico emodinamico la valutazione ecocardiografica è stata eseguita la mattina successiva alla dialisi peritoneale notturna nei bambini in terapia renale sostitutiva.

Mediante l'ecocardiografia standard è stata calcolata la massa ventricolare sinistra (LVM) utilizzando l'equazione raccomandata dall'American Society of Echocardiography <sup>(85)</sup>:

$LVM = 1.04 \times ([LVIDd + LVPWd + IVSd]^3 - [LVEDD]^3) - 13.6 g$ .

LVIDd corrisponde al diametro ventricolare sinistro alla fine della diastole, LVPWd allo spessore della parete posteriore del ventricolo sinistro a fine diastole e IVSd allo spessore del setto interventricolare a fine diastole.

La massa ventricolare sinistra è stata indicizzata per l'altezza in metri elevata alla 2.7. Questo metodo di indicizzazione risulta essere quello più utilizzato in letteratura in quando è in grado di ridurre più di ogni altro la variabilità della LVM nei bambini con un'età superiore ai 5 anni. La ipertrofia ventricolare sinistra è stata definita come un valore di LVMI superiore a  $35.7 g/h^{2.7}$  che corrisponde al 90<sup>th</sup> percentile nella popolazione pediatrica.

E' stato calcolato lo spessore di parete relativo (relative wall thickness, RWT) come segue:

$RWT = (LVPWd^2) / LVIDd$ .

L'ipertrofia di tipo concentrico viene definita da un valore di  $RWT > 0.42$ , l'ipertrofia eccentrica viene invece definita da  $RWT < 0.42$ . Il rimodellamento concentrico del ventricolo sinistro è caratterizzato un normale LVMI e un elevato RWT <sup>(109)</sup>.

La funzione ventricolare del ventricolo sinistro è stata valutata calcolando la frazione di eiezione (EF) e il fractional shortening (FS).

La funzione diastolica mediante ecocardiografia Doppler convenzionale è stata valutata mediante le velocità del flusso transmitralico in protodiastole (E) e in telediastole (A) e il loro rapporto.

### *Tissue Doppler Imaging*

L'analisi della funzione ventricolare sinistra mediante Tissue Doppler Imaging è stata effettuata sia nel corso della sistole che della diastole ventricolare sinistra. È stato utilizzato un approccio apicale in 4 camere del ventricolo sinistro. Con questa modalità il volume campione è stato posizionato a livello della porzione laterale (LVW basal) e settale (IVS basal) dell'anulus mitralico. Con questa modalità sono state registrate le velocità miocardiche sistoliche (S'), protodiastoliche (E') e telediastoliche (A'). È stata valutata la velocità miocardica protodiastolica (E') come indice di rilasciamento cardiaco e della presenza di fibrosi miocardica. È stato calcolato il rapporto E/E' come indice del grado delle pressioni di riempimento ventricolare.

### *Analisi statistica*

I risultati sono stati analizzati utilizzando il programma SPSS. Il coefficiente di correlazione lineare (r) è stato calcolato utilizzando il test di correlazione di Pearson per valutare l'entità e la direzione della relazione tra le variabili indipendenti e dipendenti. Un valore di  $p < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## **RISULTATI**

### *Caratteristiche cliniche e laboratoristiche*

Trentasette pazienti pediatrici con CKD sono stati valutati. Le caratteristiche cliniche e laboratoristiche sono illustrate nella tabella 3. L'età mediana era pari a 10.4 anni (3.3-19.7). La causa più frequente di CKD era una ipo-displasia renale associata o meno a

uropatia malformativa (n=28;76%), seguita da nefronoftisi (n=4;11%), sindrome di Alport (n=2; 5%) e ARPKD (n=3;8%).

Tredici pazienti (35%) presentavano ipertensione arteriosa sistolica, 8 pazienti (22%) ipertensione arteriosa diastolica. Sei pazienti assumevano un solo farmaco anti-ipertensivo, quattro erano in duplice terapia, due pazienti assumevano tre farmaci, un paziente assumeva quattro farmaci. Gli ACE-inibitori erano i farmaci più utilizzati (n=11) seguiti da diuretici (n=5), calcio antagonisti (n=5) e beta bloccanti (n=3). In un solo caso veniva utilizzata la clonidina. Dei dodici pazienti in terapia anti-ipertensiva, sette (58%) erano ipertesi nonostante la terapia (tabella 4). L'ipertensione si è dimostrata essere una tra le più precoci manifestazioni cliniche del CKD nel bambino. Cinque dei dodici pazienti con una CKD in stadio 1-2 (42%) e tre dei nove pazienti con CKD in stadio 3 (25%) erano ipertesi. Cinque dei sette bambini con CKD in stadio 4-5 (42%) erano ipertesi (tabella 5). Quindici pazienti (40%) sono stati sottoposti a monitoraggio pressorio 24 ore (ABPM). Undici pazienti avevano un ABPM patologico (load sistolico elevato e/o dipping notturno patologico).

Quattro pazienti (11%) presentavano una condizione di anemia (Hb<11 mg/dl). Nove pazienti su trentasette (24%) erano in terapia con eritropoietina.

Otto pazienti (22%) avevano un livello di colesterolo totale al di sopra del range di normalità.

Sedici pazienti (43%) presentavano un valore di Ca x P (mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>) superiore a 45. Diciannove pazienti su trentasette (51%) erano in terapia per il controllo del metabolismo calcio-fosforo. Il farmaco più utilizzato era il calcitriolo (n=19) seguito dai chelanti del fosforo (n=5) (calcio carbonato e sevelamer ).

**Tabella 3: caratteristiche cliniche della popolazione**

<b>Parametri</b>	<b>Mediana (range)</b>
Età (anni)	10.41 (3.33-19.75)
Sesso (M/F)	28/9
BMI (grammi/m <sup>2</sup> )	17 (12.5-24.7)
Diagnosi n (%)	Ipo-displasia associata a uropatia malformativa

	28/37 (76) Nefronoftisi 4/37 (11) Sindrome di Alport 2/37 (5) ARPKD 3/37 (8)
Ipertensione arteriosa sistolica <i>n</i> (%)	13/37 (35)
Ipertensione arteriosa diastolica <i>n</i> (%)	8/37 (22)
GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	52 (4-106)
Stadio di CKD <i>n</i> (%)	Stadio I 1/37 (2) Stadio II 13/37 (35) Stadio III 14/37 (38) Stadio IV 6/37 (16) Stadio V 3/37 (8)
Urea (mg/dl)	62 (25-213)
Ca (mg/dl)	10 (8.9-11.3)
P (mg/dl)	4 (3-7)
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	44 (30-68)
PTH (pg/ml)	57 (23-451)
Emoglobina (g/dl)	13 (9.9-15.5)
Anemia (Hb<11 g/dl) <i>n</i> (%)	4/37 (11)
Colesterolo totale (mg/dl)	177 (91-281)
Trigliceridi (mg/dl)	96 (22-217)
Colesterolo HDL (mg/dl)	56 (40-86)
Colesterolo LDL (mg/dl)	98 (20-187)
Proteine U/Creatinina U >0.2(mg/mg) <i>n</i> (%)	17/37 (46)

**Tabella 4: terapia farmacologica antipertensiva e conservativa del CKD**

<b>Terapia</b>	
Terapia anti-ipertensiva <i>n</i> (%)	12/37 (32)

Numero di farmaci anti-ipertensivi	
1 n (%)	6/12 (50)
2 n (%)	4/12 (33)
3 n (%)	2/12 (17)
1 n (%)	1/12 (8)
Ipertesi in terapia n (%)	7/12 (58)
Farmaci per il controllo del metabolismo Ca-P	19/37 (51)
Calcitriolo n (%)	19/37 (51)
Chelanti del fosforo n (%)	5/37 (14)
Pazienti in terapia con EPO n (%)	9/37 (24)

**Tabella 5: caratteristiche cliniche e laboratoristiche della popolazione  
in relazione allo stadio di GFR**

<b>Parametri</b>	<b>Stadio 1-2 (n=10)</b> (GFR >60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	<b>Stadio 3 (n=9)</b> (GFR 30-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	<b>Stadio 4-5 (n=7)</b> (GFR <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
Età	9.45 (4.3-15.1)	12.6 (10.2-19.7)	11.21 (4.9-18)
SBPI>1 n (%)	4/10 (40)	3/9 (35)	5/7 (70)
Ca (mg/dl)	9.7 (9.4-9.9)	9.26 (8.9-10.1)	9.7 (9.1-10.4)
P (mg/dl)	4 (3.1-5)	4.3 (3.3-5.4)	4.98 (4-5.4)
Ca x P (mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	39.32 (30.7-49.5)	39.65 (29.7-48.2)	48.4 (36.8-51.5)
PTH (pg/ml)	35.7 (23-54)	76.5 (37-132)	140 (53-349)
Hb (g/dl)	13.3 (11.3-15.4)	13.2 (11.2-15.5)	11.6 (10.6-13)

#### *Ecocardiografia convezionale*

Dal punto di vista ecocardiografico i pazienti sono stati sottoposti ad ecocardiografia M-mode per una valutazione della geometria del ventricolo sinistro e della prevalenza della LVH (tabella 6 e 7).

Trenta pazienti (81%) avevano un'ipertrofia del setto interventricolare (IVSd). Questi bambini avevano infatti uno spessore del setto interventricolare superiore al 95<sup>th</sup> corretto per BSA<sup>(170)</sup>.

Venticinque pazienti (68%) avevano un'ipertrofia ventricolare sinistra (LVMI>35.7 g/m<sup>2.7</sup>).

Diciotto (49%) avevano una ipertrofia ventricolare di tipo concentrico, cinque (14%) un rimodellamento concentrico in assenza ipertrofia ventricolare sinistra. In sette pazienti (19%) abbiamo riscontrato una ipertrofia ventricolare di tipo eccentrico.

Otto pazienti con CKD in stadio 1-2 (57%), otto con CKD in stadio 3 (57%) e il 100% dei bambini con CKD in stadio 4 avevano una LVH (>90) (tabella 7). La LVMI nei pazienti con CKD 5 stadio era: 45; 108; 56 g/m<sup>2.7</sup>.

Dieci pazienti con CKD in stadio 1-2 (71%), undici con CKD in stadio 3 (79%) e sei pazienti con CKD in stadio 4 e tutti e 3 pazienti in stadio 5 avevano un'ipertrofia del setto interventricolare.

**Tabella 6: caratteristiche ecocardiografiche della popolazione**

Parametri	Mediana (range)
IVSd (cm)	0.82 (0.56-1.44)
LVIDd (cm)	3.54 (2.46-5.4)
LV structure	
LV mass index (g/m <sup>2.7</sup> )	41.16 (22.75-108.09)
LVH <i>n</i> (%)	25/37 (68)
RWT	0.45 (0.32-0.85)
LV geometry <i>n</i> (%)	
Normal	7
Concentric LVH	18/37 (49)
Eccentric LVH	7/37 (19)
Concentric remodeling	5/37 (14)
FS	37.7 (23.4-53.1)
EF (%)	68.9(47.9-84.9)

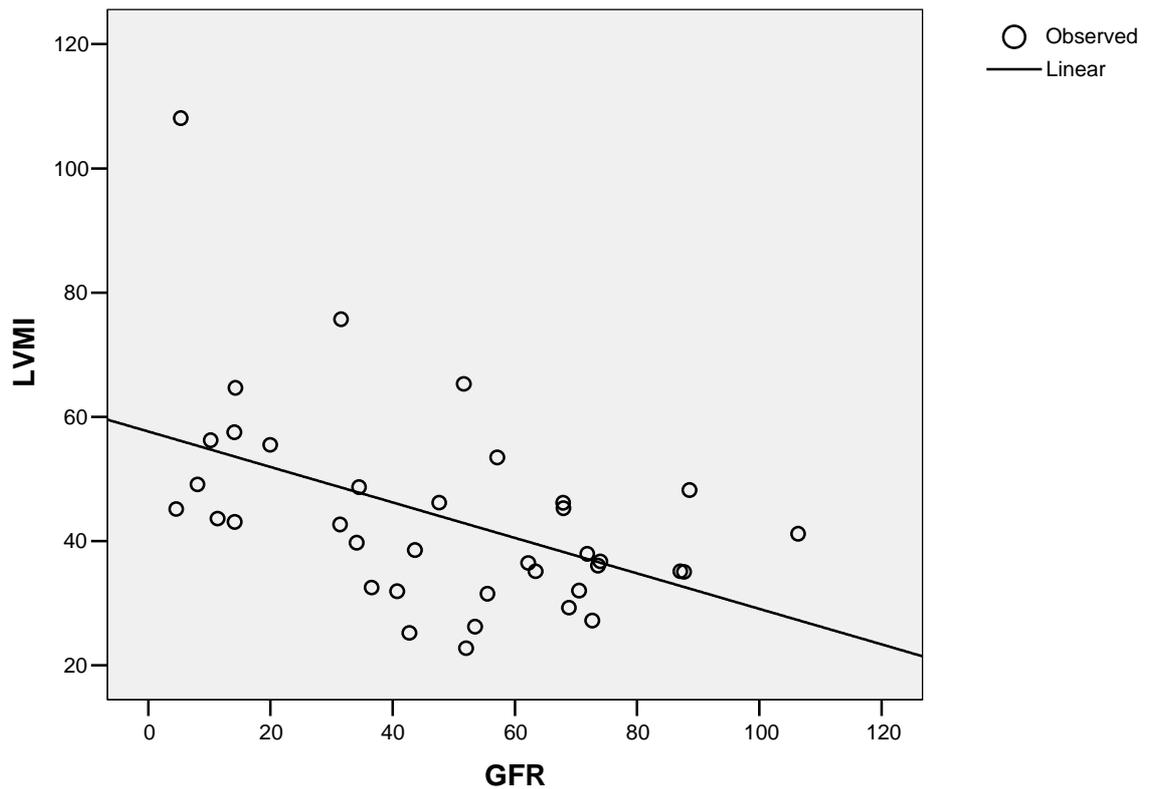
**Tabella 7: caratteristiche ecocardiografiche della popolazione in**

**in relazione allo stadio di GFR**

Parametri	Stadio 1-2 (n=14)	Stadio 3 (n=14)	Stadio 4 (n=6)
	(GFR >60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	(GFR 30-60 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	(GFR <30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
LVMI	36.26 (27.2-48.2)	39.14 (22.75-75.72)	52.3 (43-64.67)
LVH n (%)	8/14 (57)	8/14 (57)	6/6 (100)

E' stata effettuata una regressione lineare logistica per valutare come la massa ventricolare sinistra (variabile dipendente) si modificava in relazione al grado di CKD (variabile indipendente). Il LVMI correlava in maniera statisticamente significativa con il GFR ( $p < 0.003$ ) (figura 1).

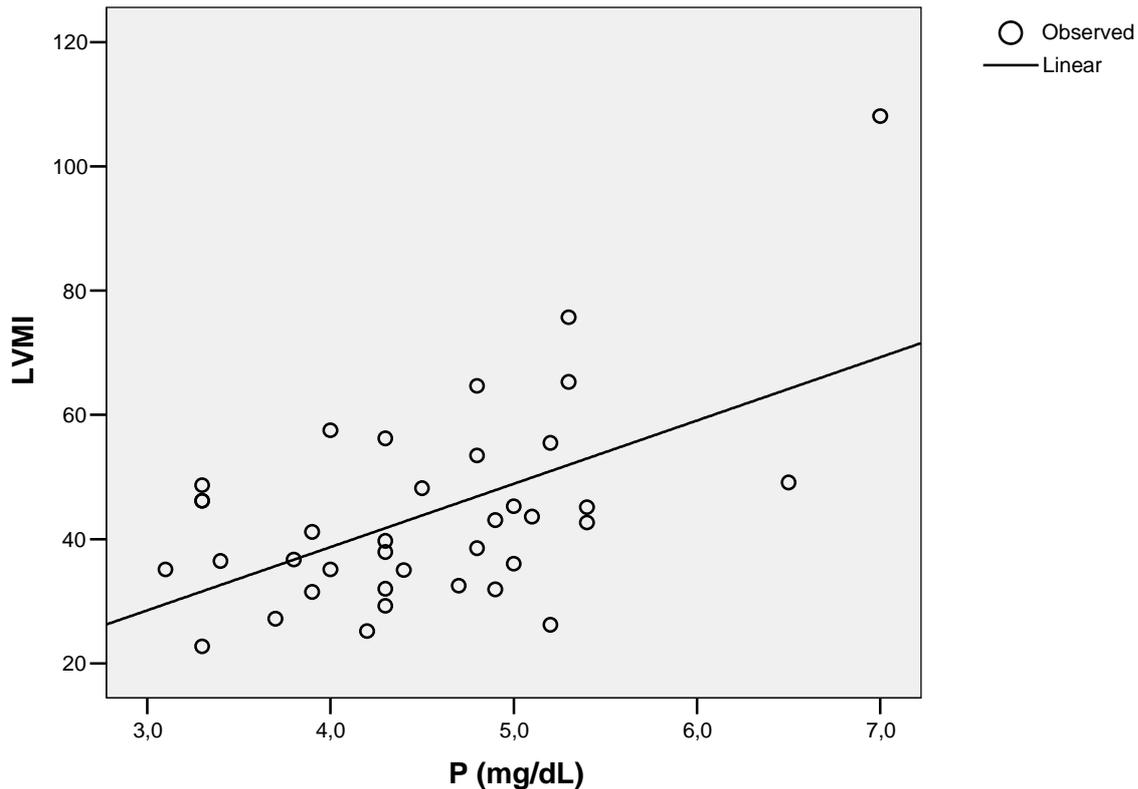
**Figura 1**



**Correlazione tra il grado di funzione renale e l'ipertrofia ventricolare sinistra**

E' stata dimostrata inoltre la presenza di un peggioramento della LVM in relazione ai livelli di fosforemia ( $p < 0.0001$ ) (figura 2).

**Figura 2**  
**Correlazione tra la LVMI e i livelli ematici di fosforo**



Non vi era invece una correlazione che raggiungeva una significatività statistica tra la LVMI e la calcemia ( $p < 0.575$ ) e i livelli di ormone paratiroideo nel sangue ( $p < 0.163$ ).

Mediante regressione logistica abbiamo valutato l'esistenza di una correlazione statisticamente significativa tra l'ipertensione arteriosa e l'ipertrofia ventricolare sinistra. Nei nostri pazienti questa correlazione non è stata ritrovata.

Mettendo in relazione la LVMI e i livelli di emoglobina sierici è stata rivelata una correlazione significativa ( $p < 0.004$ ).

La funzione sistolica del ventricolo sinistro è stata valutata mediante ecocardiografia M-mode. Gli indici di funzione sistolica shortening fraction (FS) e Eiection fraction (EF) sono mostrati nella tabella 6. In tutti i nostri pazienti sono stati rilevati valori di EF e FS compresi all'interno del range di normalità <sup>(98)</sup>.

*Ecocardiografia Doppler convenzionale e Tissue Doppler Imaging*

Per quanto riguarda la funzione ventricolare sinistra diastolica essa è stata valutata mediante eco color Doppler convenzionale e Tissue Doppler Imaging (tabella 8).

**Tabella 8: funzione ventricolare sinistra valutata mediante ecocardiografia Doppler convenzionale e TDI**

<p><b>LV diastolic function</b></p> <p><i>Doppler echocardiography</i></p> <p><i>Mitral flow</i></p> <p>E/A ratio</p> <p><i>Doppler Tissue Imaging</i></p> <p><i>Lateral mitral anulus</i></p> <p>E' (cm/s)</p> <p>A'(cm/s)</p> <p>E/E'</p> <p>E'/A'</p> <p><i>Septal mitral anulus</i></p> <p>E'(cm/s)</p> <p>A'(cm/s)</p> <p>E/E'</p> <p>E'/A'</p>	<p>1.6 (0.56-3.42)</p> <p>17 (12.3-26.1)</p> <p>6 (3.4-10.5)</p> <p>5.42 (1.48-9.72)</p> <p>3.11 (1.43-5.88)</p> <p>13 (8.1-18.1)</p> <p>5.3 (3.4-10.2)</p> <p>7.02 (1.96-14.9)</p> <p>2.4 (0.92-4.44)</p>
<p><b>LV systolic function</b></p> <p>FS (%)</p> <p>EF</p>	<p>37.7 (23.4-53.1)</p> <p>68.9(47.9-84.9)</p>

Il rapporto E/A valutato mediante eco-color Doppler del flusso transmitralico era minore di 1 (al di sotto del range di normalità) in 2 pazienti.

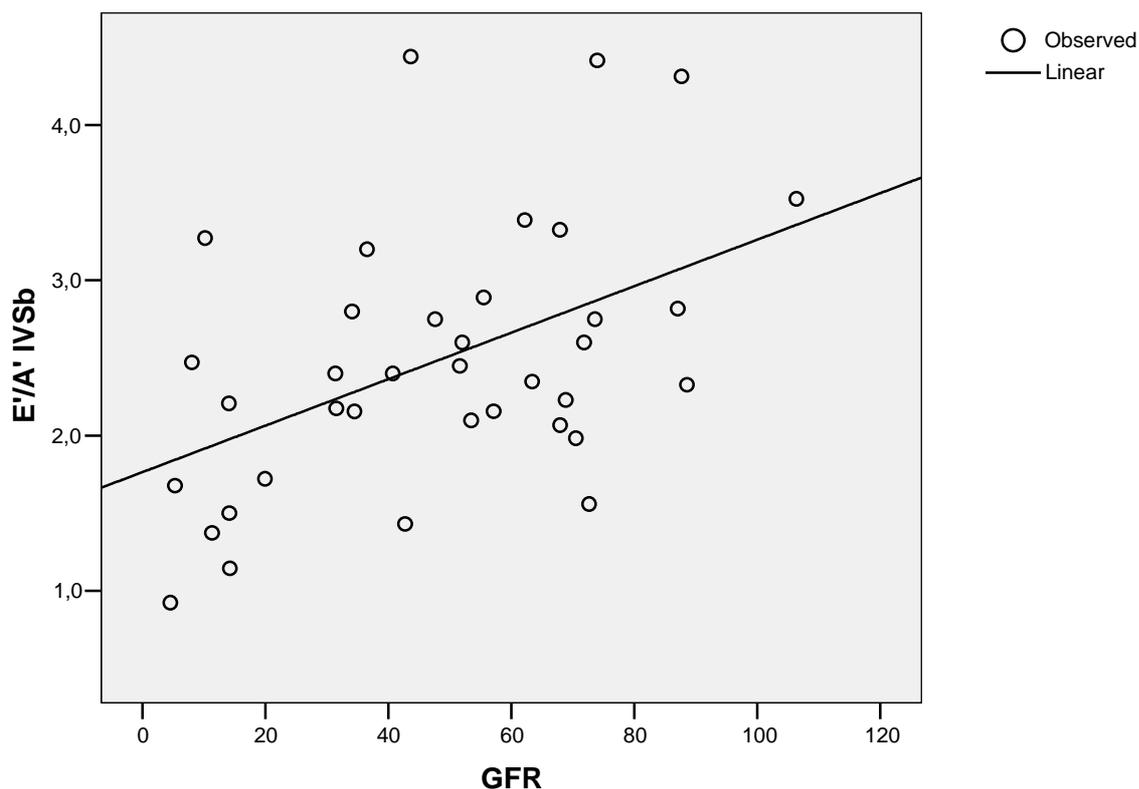
Sia il rapporto E/A che il rapporto E'/A' della porzione settale e laterale dell'anulus mitralico non correlavano in maniera statisticamente significativa con la LVMI.

Non vi era alcuna correlazione tra il rapporto E/A e il volume di filtrazione glomerulare (GFR) ( $p < 0.509$ ).

Era presente invece una forte correlazione tra l'indice della funzione diastolica E'/A' registrato a livello della porzione settale dell'anulus mitralico e il GFR ( $p < 0.003$ ) (figura 3).

**Figura 3**

**Correlazione tra l'indice della funzione diastolica (E'/A') della porzione basale del setto interventricolare e GFR**



La riduzione del rapporto E'/A' settale correlava in maniera statisticamente significativa con i livelli ematici di fosforo ( $p < 0.04$ ) e di PTH ( $p < 0.007$ ), non con il calcio ( $p < 0.953$ ).

Confrontando i valori ottenuti mediante Tissue Doppler Imaging della porzione settale dell'anulus mitralico dei nostri pazienti con quelli della letteratura <sup>(98)</sup>, il 73% dei nostri bambini aveva valori di E' al di sotto del 50<sup>th</sup> percentile e nel 22% dei casi essi erano inferiori al 5<sup>th</sup> percentile. Il 62% dei pazienti aveva un rapporto E'/A' sept inferiore al 50<sup>th</sup> percentile e nel 19% dei casi esso era al di sotto del 5<sup>th</sup> percentile.

Il rapporto E/E' della porzione settale e laterale dell'anulus mitralico, indici del grado delle pressioni di riempimento ventricolare, non correlavano in maniera statisticamente significativa con il volume di filtrazione glomerulare.

Vi era una correlazione tra l'indice della funzione diastolica E'/A' della porzione laterale dell'anulus mitralico e il GFR ( $p < 0.09$ )

## DISCUSSIONE

Il nostro studio ha confermato che l'ipertrofia ventricolare sinistra si può frequentemente riscontrare nel paziente pediatrico con CKD anche negli stadi precoci. In particolare nei nostri pazienti abbiamo riscontrato la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra in una percentuale pari al 68% (n=25).

La LVH era presente fin dai primi stadi di CKD: il 57% dei bambini con un CKD in stadio 1-2 (n=8), il 57% di quelli con un CKD in stadio 3 e il 100% dei pazienti con un CKD in stadio 4-5 aveva una LVH.

Nella maggior parte dei casi si trattava di una ipertrofia di tipo concentrico (n=18, 49%). L'ipertrofia concentrica si associa ad una pressione arteriosa mal controllata e alla presenza di calcificazioni vascolari con ridotta compliance arteriosa e conseguente aumento del post-carico.

Nel nostro studio l'ipertrofia ventricolare sinistra non sembrava dipendere in maniera statisticamente significativa dalla pressione arteriosa valutata ambulatorialmente. Tuttavia è noto che la valutazione della pressione arteriosa ambulatoriale presenta dei limiti, il monitoraggio pressorio delle 24 ore (ABPM) è invece più completo poiché permette di definire quei quadri di pre-ipertensione e ipertensione mascherata non rilevabili durante la visita medica. L'ABPM rileva infatti due parametri fondamentali,

il dipping notturno e il load sistolico. Il dipping notturno è normale se vi è un calo della pressione arteriosa di almeno il 10% nel corso della notte. Il load sistolico, invece, è costituito dalla percentuale di valori di pressione arteriosa superiori al 95<sup>th</sup> percentile. Questo valore deve mantenersi inferiore al 20%. Dei nostri pazienti solo 15 (40%) avevano eseguito l'ABPM. Dodici di questi pazienti avevano una LVH, in due l'ABPM era normale mentre negli altri dieci si rilevava un alterato dipping notturno e load sistolico (8 avevano comunque una ipertensione arteriosa rilevata alla visita ambulatoriale).

Nella nostra casistica abbiamo rilevato un'ipertrofia del setto severa nel 81% dei pazienti (n=30).

E' interessante notare come le velocità dei segmenti miocardici ottenute mediante Tissue Doppler Imaging a livello del setto interventricolare si sono dimostrate alterate nei bambini con CKD. In particolare il rapporto E'/A', indice della funzione diastolica, peggiorava in maniera statisticamente significativa al ridursi del volume di filtrato glomerulare. Il 73% dei nostri bambini aveva valori di E' al di sotto del 50<sup>th</sup> percentile e nel 22% dei casi essi erano inferiori al 5<sup>th</sup> percentile. La velocità E' sembra correlare in maniera inversamente proporzionale con la fibrosi miocardica della porzione di tessuto miocardico analizzato. La fibrosi potrebbe essere una delle complicanze cardiovascolari maggiori nel bambino con CKD. Alla base di questa fibrosi miocardica sembra esserci una riduzione della densità capillare, delle riserve coronariche e della perfusione endocardica che si associano all'ipertrofia cardiaca<sup>(110,111)</sup>. D'altro canto vi sono molti mediatori (citochine infiammatorie, ormoni, PTH) che sono aumentati nel bambino con CKD e possono contribuire in maniera indipendente allo sviluppo di una fibrosi miocardica. La morte dei miocardiociti e lo sviluppo di aree cicatriziali all'interno del tessuto cardiaco potrebbero determinare un aumentato rischio di sviluppo di aritmie e/o arresto cardiaco, prima causa di morte nel bambino con CKD.

La maggior parte degli studi che hanno utilizzato il TDI per la valutazione della funzione cardiovascolare nel bambino con CKD si sono concentrati su pazienti in terapia renale sostitutiva, in particolare la dialisi<sup>(105,112)</sup>.

Tre sono gli studi che hanno valutato la funzione miocardica mediante TDI in pazienti pediatriche con CKD in terapia conservativa.

Il primo è uno studio del 2010 pubblicato su *Echocardiography* che ha valutato la funzione ventricolare sinistra con MPI-TDI <sup>(107)</sup> mentre uno studio pubblicato nel 2004 è stato il primo a dimostrare che una lieve alterazione della funzione diastolica ventricolare poteva essere già presente nelle fasi di CKD pre-terminale <sup>(108)</sup>.

L'unico studio prospettico che ha integrato il TDI all'ecocardiografia convenzionale è stato pubblicato da Mitsnefes et al. nel 2006 <sup>(45)</sup>. Lo studio ha avuto una durata di due anni, ha arruolato 49 pazienti con un CKD in stadio pre-terminale. Tale studio ha rilevato un aumento della LVH con la progressione dello stadio di CKD, i fattori che correlavano con questa progressione erano l'anemia, l'iperparatiroidismo e l'ipertensione arteriosa.

Nel nostro studio abbiamo rilevato una correlazione statisticamente significativa fra i livelli ematici di fosforo e il LVMI ( $p < 0.0001$ ). È noto che la fosforemia correla con un maggior rischio cardiovascolare nei pazienti con CKD e attualmente appare essere uno dei fattori maggiormente predisponenti. Il 4-C study (Cardiovascular Comorbidity in children with Chronic Kidney Disease) è uno studio osservazionale prospettico che ha arruolato 733 pazienti pediatrici con CKD di 15 paesi europei con lo scopo di descrivere le cause e le conseguenze della morbidità cardiovascolare in questo gruppo di pazienti. Alla baseline è stato rilevato che la ipertrofia della tonaca media e intima della arteria carotide comune era presente già negli stadi pre-terminali della CKD e che il fattore che correlava principalmente con la cIMT era principalmente la fosforemia ma anche la calcemia e i livelli di emoglobina (113). Anche nel nostro studio è stata rilevata una correlazione statisticamente significativa fra il LVMI e il livello di emoglobina.

La funzione ventricolare sinistra a riposo è apparsa, come in tutti gli altri studi, nella norma.

## **CONCLUSIONI**

Sebbene la sopravvivenza dei bambini con malattia renale cronica sia notevolmente migliorata, l'aspettativa di vita dei pazienti pediatrici in dialisi o trapiantati di rene è più bassa rispetto a quella della popolazione generale. L'aumentata mortalità e morbidità in questo gruppo di pazienti è legata soprattutto a cause cardiovascolari. In

particolare nella popolazione pediatrica in ESRD vi è un alto tasso di decessi da morte improvvisa, riconducibile ad arresto cardiaco o ad aritmia. La diagnosi precoce dei segni di patologia cardiovascolare è quindi essenziale per la prevenzione. Nel nostro studio abbiamo rilevato che l'ipertrofia e la disfunzione diastolica ventricolare sinistra compaiono precocemente sin dai primi stadi di CKD e possono verificarsi anche in pazienti con pressione arteriosa ambulatoriale normale.

Il tissue doppler imaging è in grado di rilevare alterazioni precoci del tessuto miocardico anche in assenza di una disfunzione diastolica ventricolare globale. I fattori che correlavano con l'aumento della massa ventricolare sinistra e la disfunzione diastolica erano il fosforo, il paratormone e l'emoglobina. Lo studio della funzione cardiaca e della massa ventricolare sinistra mediante ecocardiografia convenzionale e tissue doppler imaging è utile già nei primi stadi di CKD. Un attento controllo della pressione arteriosa con l'esecuzione del monitoraggio pressorio nelle 24 ore anche nei primi stadi di CKD e il controllo dei principali fattori di rischio come l'iperfosforemia, l'iperparatiroidismo e l'anemia sono essenziali nella prevenzione della malattia cardiovascolare in età pediatrica.

## BIBLIOGRAFIA

1. National Kidney Foundation (2002) Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. K/DOQI clinical practice guidelines. *Am J Kidney Dis* 39:S1–S266.
2. Ardissino G. et al. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data From the ItalKid Project” *Pediatrics*, 2003: 382-7
3. Fivush BA. Chronic renal insufficiency in children and adolescent: the 1996 annual report of NAPRTCS. *Pediatr Nephrol*. 1998; 12:328-337.
4. Wong CS. (2007) Chronic kidney disease. *Clinical Pediatric Nephrology*. 339-352.
5. Shastri S. (2010) Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *American Journal of kidney disease*. 56:399-417.
6. Go AS. (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *NEJM*. 351(13):1296-1305.
7. National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease (1998) Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic kidney disease: What do we know? What do we need to know? Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease. *Am J Kidney Dis* 32 (Suppl 3):1-121.
8. U.S. Renal Data System: USRDS (2003) Annual Report. Bethesda, The Nation Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease.
9. Lilien M. (2009) Cardiovascular disease in children with CKD or ESRD. *Nephrol*. 5:229-235.
10. Chavers BM. (2002) Cardiovascular disease in pediatric chronic dialysis patients. *Kidney Int* 62:648-653.

11. Rae-Ellen W. (2006) Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. *Circulation* 114:2710-2738.
12. Annual Summary of vital statistics: 2000. *Pediatrics* 2001. 108:1241-1255.
13. Parekh RS. (2002) Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr* 141:191-197
14. Maron BJ. Sudden death in young athletes. *N Engl J Med* 349:1064-1074.
15. Mitsnefes MM. (2000) Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 14:898-902
16. Mitsnefes MM. (2006) Severe left ventricular hypertrophy in long-term dialysis: The Midwest Pediatric Nephrology Consortium Study. *Pediatric Nephrol* 21:1167-1170.
17. Groothoff JW. Mortality and cause of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int* 61:621-629
18. Stephen P. (2004) Long term survival of children with end-stage renal disease. *NEJM*. 350:2654-2652.
19. Smith JM. (2002) Renal transplant outcomes in adolescents: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant* 6:493-499
20. Mitsnefes MM. (2008) Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 23:27-39.
21. Mitsnefes MM. (2003) Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 14: 2618-2622.
22. The ESCAPE trial group. (2009) Strict Blood-pressure control and progression of renal failure in children. *NEJM*. 361:1639-1650.
23. Furth SL. (2007) The association of anemia and hypoalbuminemia with accelerated decline in GFR among adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 22:265-271.
24. Singh AK. (2006) Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *NEJM*. 355:2085-2098
25. Flynn J. (2008) Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension*. 52:631-637.
26. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS), Annual Report, 2001. Boston, Mass: NAPRTCS;2001

27. Baluarte U. Analysis of hypertension in children post renal transplantation - a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 8:570-573
28. Mitsnefes MM. (2003) Early post transplant hypertension and poor long-term renal allograft survival in pediatric patients. *J Pediatr* 143:98-103
29. Matteucci MG. (1999) Left ventricular hypertrophy, treadmill tests and 24-h blood pressure in pediatric transplant patients. *Kidney Int* 56:1566-1570
30. Mitsnefes MM. (2001) Changes in left ventricular mass in children and adolescents after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 5:279-284
31. National Kidney Foundation (2003). Clinical practice guidelines for managing Dyslipidemias in chronic kidney disease. K/DOQI guidelines. *Am J Kidney Dis* 41 (Suppl 3):S22-S38
32. Querfeld U. (1988) Hyperlipidemia in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2:447-452
33. Querfeld U. (1993) Disturbances of lipid metabolism in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 7:749-757.
34. Saland JM. (2002) Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Curr Opin Pediatr* 14:197-204
35. Silverstein DM. (2000) Risk factor for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipient. *Pediatr Nephrol* 14:105-110.
36. Milliner DS. (1994) Lipid levels following renal transplantation in pediatric recipients. *Transplant Proc* 26:112-114
37. Mitsnefes MM. (2000) Severe left ventricular hypertrophy in pediatric dialysis: prevalence and predictors. *Pediatr Nephrol* 14:898-902
38. Hanevold CD. (2005) Obesity and long-term outcome in children and adolescent after renal transplantation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics* 115:352-356.
39. Mitsnefes MM. (2002) BMI and allograft function in pediatric patients with renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 17:535-539
40. Prokai A. (2008) Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr Transplant*. 12:643-649.
41. Painter P. (2002) Exercise capacity and physical fitness in pediatric dialysis and kidney transplant patients. *Pediatr Nephrol*. 22:1030-1039.

42. McDonald S. (2004) Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 350:2654-2662
43. National Kidney Foundation (2001) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of CKD *Am J Kidney Dis* 37 (Suppl1):S182-S138
44. Matteucci MC. (2006) Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 17:218-226.
45. Mitsnefes MM. (2006) Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-years follow-up study. *J Pediatr* 149:671-675.
46. El-Husseini AA. (2004) Echocardiographic changes and risk factors for left ventricular hypertrophy in children and adolescent after renal transplantation. *Pediatr Transplant* 8:249-254.
47. Jono S. (1998) 1,25-Dihydroxy-vitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. *Circulation* 98:1302-1306
48. Colan SD. (1987) Left ventricular mechanics and contractile state in children and adolescents with end-stage renal disease: effect of dialysis and renal transplantation. *J Am Coll Cardiol* 10:1085-1094
49. Goren A. (1993) Diastolic function in children and adolescents on dialysis and after kidney transplantation: an echocardiographic assessment. *Pediatr Nephrol* 7:725-728.
50. Colan SD. (1984) Left ventricular end-systolic wall stress-velocity of fiber shortening relation: a load independent index of myocardial contractility. *J Am Coll Cardiol* 4:715-724.
51. Wang AY. (2003) Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 14:159-168
52. Ganesh SK. (2001) Association of elevated serum PO(4), CaxPO(4) product and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 12:2131-2138
53. Sylvestre LC. (2007) The malnutrition and inflammation axis in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 22:864-873.
54. Oh J. (2002) Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation* 106:100-110

55. Bostom AG. (2001) Proteinuria and plasma total homocysteine levels in chronic renal disease patients with a normal range serum creatinine: clinical impact of true glomerular filtration rate. *Atherosclerosis*. 159:219-223.
56. Merouani A. (2001) Plasma homocysteine concentration in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol*. 16:805-811.
57. London GM. (1997) Cardiac disease in chronic uremia: pathogenesis. *Adv Ren Replace Ther* 4:194-211
58. Johnstone LM. (1996) Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 50:998-1006
59. Ulmer H. (1978) Cardiovascular impairment and physical working capacity in children with chronic renal failure. *Acta Paediatrica Scand*. 67:43-48.
60. Matteucci MG. (1999) Left ventricular hypertrophy, treadmill tests and 24-h blood pressure in pediatric transplant patients. *Kidney Int* 56:1566-1570
61. Wuhl E. (2004) Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int*. 66:768-776.
62. Palcoux JB. (1982) Echocardiographic patterns in infants and children with chronic renal failure. *Int J Pediatr Nephrol* 3:311-314
63. Morris KP. (1993) Cardiac abnormalities in end stage renal failure and anemia. *Arch Dis Child* 68:637-643.
64. O'Regan S. (1983) Echocardiographic assessment of cardiac function in children with chronic renal failure. *Kidney Int (Suppl 15)*:77-82.
65. Drukker A. (1981) Hypertrophic cardiomyopathy in children with end stage renal disease and hypertension. *Proc Eur Transplant Assoc* 18:542-547
66. Litwin M. (2001) Patient survival and causes of death on hemodialysis and peritoneal dialysis – single-center-study. *Pediatr Nephrol* 16:996-1001.
67. Mitsnefes (2003) Left ventricular mass and systolic performance in pediatric patients with chronic renal failure. *Circulation* 107:864-868
68. Becker-Cohen R. (2008) Improved left ventricular mass in children index in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 23:1545-1550.
69. Gruppen M. (2003) Cardiac disease in young adults patients with end-stage renal disease since childhood:a Dutch cohort study. *Kidney Int*. 63:1058-1065.
70. Mitsnefes MM. (2001) Changes in left ventricular mass in children and adolescents during chronic dialysis. *Pediatr Nephrol* 16:318-323.

71. McDonald S. (2004) Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 350:2654-2662
72. Swynghedauw B. (1999) Molecular mechanism of myocardial remodeling. *Physiol Rev* 79:215-262
73. London GM. (2003) Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 18:1731-1740
74. Blacher J. (1998) Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 32:570-574.
75. Giachelli CM (2004) Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol* 15:2959-2964
76. Prince PA. (2003) The inhibition of calcium phosphate precipitation by fetuin is accompanied by the formation of a fetuin-mineral complex. *J Biol Chem* 278:22144-22152
77. Kettler M. (2003) Association of low fetuin-A concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361:827-833.
78. Groothoff JW. (2002) Increased arterial stiffness in young adults with end-stage renal disease since childhood. *J Am Soc Nephrol* 13:2953-2961
79. Covic A. (2006) Increased arterial stiffness in children on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 21:729-735.
80. Blacher J. (1999) Impact of aortic stiffness on survival in end stage renal disease. *Circulation*. 99:2434-2439.
81. Litwin M. (2005) Morphologic properties of a large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 16:1494-1500.
82. Mitsnefes MM. (2005) Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol* 16:2796-2803.
83. Litwin M. (2008) Evolution of large-vessel arteriopathy in paediatric patients with
84. de Simone G. (1992) Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 20:1251-1260.
85. de Simone G. (1995) Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 25:1056-1062.

86. Daniels SR. (1988) Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol.* 12:703-708.
87. Daniels SR. (2002) Left atrial size in children with hypertension: the influence of obesity, blood pressure and left ventricular mass. *J Pediatr.* 141:186-190.
88. Hanevold C. (2004) The effects of obesity, gender and ethnic group on left ventricular hypertrophy and geometry in hypertensive children: a collaborative study of the International Pediatric Hypertension Association. *Pediatrics.* 113:328-333.
89. Sorof JM. (2002) Ambulatory blood pressure and left ventricular mass index in hypertensive children. *Hypertension.* 39:903-908.
90. National High Blood Pressure Education Program Working Group. The fourth report on the diagnosis, evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004. 114:555-576.
91. Daniels SR. (1999) Hypertension-induced cardiac damage in children and adolescents. *Blood Press Monit.* 4:165-170.
92. Daniels SR. (1999) Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 76:699-701.
93. Quinones MA. (2002) Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. 15:167-184.
94. Mondillo S. (2006) Left ventricular systolic longitudinal function: comparison among simple M-mode, pulsed and M-mode color tissue Doppler of mitral annulus in healthy individuals. *J Am Soc Echocardiogr.* 19:1085-1091.
95. Vinereanu D. (1999) Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 12:492-499.
96. Tighe DA. (2003) Influence of age on assessment of diastolic function by Doppler tissue imaging. *Am J Cardiol* 91:254-2577
97. Munagala VK. (2003) Association of newer diastolic function parameters with age in healthy subjects: a population-based study. *J Am Soc Echocardiogr.* 16: 1049-1056.
98. Kapusta L. (2000) Assessment of myocardial velocities in healthy children using tissue Doppler Imaging. *Ultrasound in Med & Biol.* 26:229-237.
99. Rushmer RF. (1953) The functional anatomy of ventricular contraction. *Circ Res* 1: 162-170.

100. Nagueh S. (1997) Doppler tissue imaging: a non invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and evaluation of left ventricular filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 30: 1527-1533.
101. Sohn DW.(1997) Assessment of mitral anulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 30: 474-480.
102. Shan K. (2000) Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol* 36: 891-6.
103. Mitsnefes MM. (2004) Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 1461-1466
104. Mitsnefes MM. (2004) Abnormal cardiac function in children after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 43:721-726.
105. Saygili A. (2005) Assessment of left ventricular diastolic function by Doppler tissue imaging in children with end-stage renal disease. *Acta Paediatrica.* 2005.
106. Uçar T. et al. “Global left ventricular function by Tissue Doppler Imaging in pediatric dialysis patients” *Pediatric Nephrology.* 2008
107. Tafreshi R.I. (2010) Evaluation of combined left ventricular function using the myocardial performance index in children with chronic kidney disease. *Echocardiography.*
108. Mitsnefes MM. (2004) “Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure.” *Kidney International.* 65:1461-1466.
109. Daniels S.R. (1998) Left ventricular geometry and severe left ventricular hypertrophy in children and adolescents with essential hypertension. *Circulation* 97:1907-1911
110. Civibal M. (2007) Traditional and “new” cardiovascular risk markers and factors in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 22:1021-1029.
111. Guerin AP. (2004) Cardiovascular disease in renal failure. *Minerva Urol Nefrol* 56:279-288
112. Civibal M. (2009) Left ventricular function by 'conventional' and 'tissue Doppler' echocardiography in paediatric dialysis patients. *Nephrology*
113. Doyon A. (2011) Carotid intima media thickness in children with Chronic Kidney Disease (CKD): baseline results of the 4C study. *Pediatr Nephrol Vol* 26: 1585.