

## Correlaciones de la función diastólica en pacientes con cirrosis hepática alcohólica

Dra. Ruxandra Deliu<sup>1\*</sup>, Dr.C. Ionuț Donoiu<sup>2</sup>✉, Dr.C. Constantin Militaru<sup>2</sup>, FESC, Dr.C. Octavian Istrătoaie<sup>2</sup> y Dr.C. Tudorel Ciurea<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Medicina y Farmacia. Craiova, Rumanía.

<sup>2</sup> Servicio de Cardiología, Universidad de Medicina y Farmacia. Craiova, Rumanía.

<sup>3</sup> Servicio de Gastroenterología, U Universidad de Medicina y Farmacia. Craiova, Rumanía.

\* En estudios de Doctorado.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 28 de octubre de 2017

Aceptado: 30 de noviembre de 2017

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

### Abreviaturas

**NT-proBNP:** prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral

### RESUMEN

**Introducción:** Existen pocas correlaciones establecidas entre los parámetros ecocardiográficos y biológicos con la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica, y aún menos parámetros asociados al pronóstico.

**Objetivo:** Establecer la asociación entre la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica y las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, así como sus implicaciones pronósticas.

**Método:** Se investigó un grupo de 50 pacientes con cirrosis hepática de origen alcohólico, clasificados según la puntuación Child-Pugh. A todos los pacientes se les realizaron pruebas de laboratorio de rutina, determinación de los niveles de NT-proBNP, y ecocardiograma transtorácico.

**Resultados:** Los pacientes con disfunción hepática más grave tuvieron un perfil diastólico significativamente peor. La velocidad máxima de llenado protodiastólico del ventrículo izquierdo (onda E) fue significativamente más alta, con velocidades inferiores en el Doppler tisular a nivel del anillo, y una relación E/e' elevada, lo que apunta a la gravedad de la disfunción diastólica. No se encontraron diferencias significativas con respecto a los volúmenes indexados de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo en telediástole y telesístole. Los pacientes con enfermedad hepática en clase B de Child tuvieron niveles significativamente más bajos de NT-proBNP.

**Conclusiones:** Existe asociación significativa entre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la gravedad de la cirrosis hepática alcohólica, así como entre el valor de la relación E/e', la clase de Child-Pugh y los valores más elevados de NT-proBNP. Los pacientes con cirrosis alcohólica también se pueden clasificar según la existencia y gravedad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, de modo que estos pacientes puedan beneficiarse de una evaluación más certera y un seguimiento más estrecho.

**Palabras clave:** Cirrosis hepática, Hepatopatía alcohólica, Función cardíaca, Ecocardiografía

**Correlates of diastolic function in patients with alcoholic liver cirrhosis**

✉ I Donoiu

Department of Cardiology, Craiova University of Medicine and Pharmacy, 2 Petru Rareș Street, 200349 Craiova, Romania.  
Correo electrónico:  
ionut.donoiu@umfcv.ro

**ABSTRACT**

**Introduction:** There are few established correlations between echocardiographic and biological parameters, and the severity of hepatic alcoholic disease; and even fewer prognostic correlations.

**Objective:** The present study is aiming at establishing correlations between severity of hepatic alcoholic disease and cardiac structural and functional alterations, as well as their prognostic implications.

**Method:** We investigated a group of 50 patients with liver cirrhosis of alcoholic etiology, classified by Child-Pugh score. Routine laboratory tests and transthoracic echocardiography were performed, NT-proBNP level was measured in each.

**Results:** We found that patients with more severe liver dysfunction have a significantly worse diastolic profile. The peak early diastolic filling velocity of the left ventricle (E wave) was significantly higher, with lower tissue Doppler velocities at annular level and high ratio between E and e', which point to the severity of the diastolic dysfunction. When comparing the indexed volumes of heart cavities, we did not find significant differences regarding left atrium indexed volume, left ventricle end-diastolic or end-systolic indexed volumes. Patients with Child class B liver disease had significantly lower levels of NT-proBNP.

**Conclusions:** This study is revealing the significant association between diastolic dysfunction of the left ventricle and severity of the alcoholic liver cirrhosis, as well as the correlation between E/e' ratio value, Child-Pugh class and also higher values of NT-proBNP. The benefit is that patients with alcoholic cirrhosis can be also classified according to the existence and severity of left ventricular diastolic dysfunction so that these patients could benefit from a stricter monitoring and closer follow-up.

**Key words:** Liver cirrhosis, Alcoholic liver disease, Cardiac function, Echocardiography

**INTRODUCCIÓN**

El hecho de que el alcohol en exceso es dañino para el corazón es bien conocido; sin embargo, existe una gran cantidad de datos que demuestran el efecto beneficioso sobre el sistema cardiovascular en personas sanas y enfermas, dependiendo de la dosis. En un metanálisis de 34 estudios prospectivos, publicado en 2006, Di Castelnuovo *et al*<sup>1</sup> mostraron que entre la mortalidad total y el consumo de alcohol existe una relación en forma de J. El consumo de alcohol bajo a moderado tiene efectos beneficiosos y reduce la mortalidad total, pero cuando el consumo excede este nivel se vuelve cada vez más dañino.

La enfermedad llamada «miocardiopatía alcohólica» es una consecuencia del consumo excesivo de alcohol a largo plazo y tiene la forma de una miocardiopatía dilatada no isquémica.

El alcohol tiene muchos efectos fisiopatológicos en el corazón, como la apoptosis de los miocitos, la toxicidad de las mitocondrias y del sarcoplasma miocítico<sup>2,3</sup>, cambios en la sensibilidad al calcio en los miofilamentos<sup>4</sup> y otros, por los que se producen

anomalías estructurales y funcionales.

Factores genéticos como los polimorfismos en los genes que controlan el metabolismo del alcohol, como lo hace la enzima alcohol deshidrogenasa<sup>5</sup>, o los genes que codifican la enzima convertidora de angiotensina<sup>6</sup>, podrían desempeñar un papel importante como desencadenantes en la patogénesis de la miocardiopatía alcohólica<sup>7</sup>.

Varios estudios han mostrado que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo es un hallazgo ecocardiográfico muy frecuente en pacientes cirróticos y precede a la disfunción sistólica, y ambas disfunciones preceden a los síntomas y signos clínicos de insuficiencia cardíaca<sup>8</sup>.

Existen pocas correlaciones establecidas entre los parámetros ecocardiográficos y biológicos con la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica, e incluso una menor correlación pronóstica.

El objetivo de esta investigación fue establecer la asociación entre la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica y las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, así como sus implicaciones pronósticas.

## MÉTODO

Se investigó un grupo de 50 pacientes con cirrosis hepática alcohólica, diagnosticados por histología o por hallazgos clínicos, de laboratorio y ultrasonográficos.

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos los pacientes con cirrosis hepática alcohólica en cualquier etapa de la evolución, y se excluyeron aquellos pacientes con otras causas de cirrosis como: enfermedad hepática viral o autoinmune, cardiopatía isquémica o estructural, insuficiencia cardíaca crónica, antecedentes de hipertensión, derivación porto-sistémica transyugular, infección sistémica, enfermedad respiratoria crónica y el tratamiento con medicamentos que afectan la función cardíaca o los parámetros circulatorios (tratamiento oncológico).

A todos los pacientes se les realizaron pruebas de laboratorio de rutina y ultrasonido abdominal, determinación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP (prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral) mediante electro-quimioluminiscencia, con un valor de referencia de 150 pg/ml y se les calculó la puntuación de Child-Pugh. Además se les realizó ecocardiograma transtorácico y electrocardiograma de 12 derivaciones, donde se calculó el intervalo QT corregido según la fórmula de Bazet.

### Ecocardiograma

Se realizó ecocardiograma transtorácico (General Electric Vivid 7, EE.UU.) para evaluar la disfunción diastólica, los diámetros y los volúmenes de las cavidades y la función sistólica del ventrículo izquierdo. En cada paciente se utilizó el modo bidimensional para medir los diámetros de las cavidades cardíacas, los volúmenes auriculares y los telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, así como su fracción de eyección, por el método de Simpson. Se utilizó Doppler color y continuo para evaluar las regurgitaciones valvulares, y Doppler pulsado para medir la velocidad máxima de llenado protodiastólico (onda E) y telediastólico, el tiempo de desaceleración de la onda E y la relación E/A. El Doppler tisular fue empleado para medir la velocidad máxima del anillo mitral en las paredes septal (e' septal) y lateral (e' lateral) del ventrículo izquierdo y se obtuvo el promedio de la e' en ambos sitios de medición (e' promedio). También se calcularon la relación promedio de E/e' y la presión sistólica estimada en la arteria pulmonar.

Se emplearon los criterios ecocardiográficos más actualizados de la *American Society of Echocardiography* en colaboración con la *European Association for Cardiovascular Imaging* para evaluar la disfunción diastólica<sup>9-11</sup>:

- Grado 1:  $E < 50$  cm/s,  $E/A < 0,8$
- Grado 2:  $E/A = 0,8-2,0$  y al menos dos de los siguientes criterios: 1)  $E/e' > 14$ , 2) velocidad de regurgitación tricuspídea  $> 2,8$  m/s y 3) volumen indexado de la aurícula izquierda  $> 34$  ml/m<sup>2</sup>.
- Grado 3:  $E/A > 2$ .

Para el resto de las mediciones, se usaron los valores de corte recomendados por las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología en ecocardiografía.

### Procesamiento estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, EE.UU.), junto al complemento XLSTAT 2014 para MS Excel (Addinsoft SARL, París, Francia) y el paquete estadístico IBM SPSS versión 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, EE.UU.).

Los datos obtenidos se registraron en archivos de Microsoft Excel y posteriormente se procesaron estadísticamente para analizar las asociaciones entre los datos clínicos y paraclínicos de los pacientes.

En el procesamiento de datos se realizó un análisis descriptivo de los grupos basados en varios parámetros y su representación gráfica, con el uso del menú Fórmulas-Estadísticas, tablas pivote, gráfico y análisis de datos, del programa MS Excel. Para realizar las pruebas de normalidad (Shapiro-Wilks y Anderson-Darling) y las pruebas estadísticas complejas (Z para proporciones, Chi cuadrado, Mann-Whitney-Wilcoxon y el cálculo del coeficiente de correlación de Spearman [rho]) se utilizó el módulo XLSTAT o el programa SPSS.

Para caracterizar los datos numéricos utilizados en este trabajo se utilizaron indicadores estadísticos fundamentales: media aritmética y desviación estándar, así como los indicadores de imputación, mínimo, máximo, mediana y cuartiles (percentiles).

La prueba *t* de Student, que compara los promedios de dos grupos tiene un resultado *p*, que es un valor numérico entre 0-1. La interpretación de los valores de *p* es, como en cualquier prueba estadística, de la siguiente manera:

- $p < 0,05$ : la diferencia entre los promedios de los dos grupos es significativa (IC 95%).
- $p < 0,01$ : la diferencia entre los promedios de los dos grupos es significativa (IC 99%).

- $p < 0,001$ : la diferencia entre los dos promedios es altamente significativa (IC 99,9%).
- $p > 0,05$ : la diferencia entre los dos promedios no es significativa.

## RESULTADOS

Se incluyeron 50 pacientes, 78% hombres, la mediana de la edad fue de  $58,4 \pm 8,6$  años. Hubo 5 pacientes en la clase A de Child (10%), 27 en la clase B (54%) y 18 pacientes en la clase C (36%). Debido al pequeño número de pacientes en la clase A y el perfil similar de los parámetros medidos, se decidió analizar este grupo junto con los de la clase Child B; por lo que los pacientes de ambas clases se denominarán clase B en los párrafos siguientes.

No hubo diferencias significativas entre los pacientes con clases B y C de Child respecto a la edad, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las enzimas hepáticas, la función renal y los niveles séricos de sodio y potasio (**Tabla 1**).

Al analizar la función diastólica mediante el patrón de llenado y las velocidades del anillo mitral con Doppler tisular, encontramos que los pacientes con disfunción hepática más grave tienen un perfil diastólico significativamente peor (**Tabla 2**). La velocidad máxima de llenado protodiastólico del ventrículo izquierdo (onda E) fue significativamente mayor, con una menor velocidad del Doppler tisular en el *septum* interventricular ( $e'$ ) y una alta relación entre E y  $e'$ , medidas en la pared septal y en la lateral, así como cuando se calculó su valor medio.

Al comparar los volúmenes indexados de las cavidades cardíacas, no encontramos diferencias significativas con respecto a los de las aurículas izquierda y derecha, ni a los diastólicos y sistólicos finales del ventrículo izquierdo.

Tampoco se encontraron diferencias

significativas en la relación E/A entre los pacientes de las clases Child B y Child C (Chi cuadrado  $p = 0,278$ ) (**Figura 1**); sin embargo, los pacientes en clase C de su enfermedad hepática (**Figura 2**) tuvieron niveles más elevados de NT-proBNP ( $611,81 \pm 337,81$  vs.  $384,00 \pm 263,29$  pg/ml;  $p = 0,017$ ).

Al analizar las correlaciones de los parámetros de

**Tabla 1.** Características de los pacientes según la clasificación de Child.

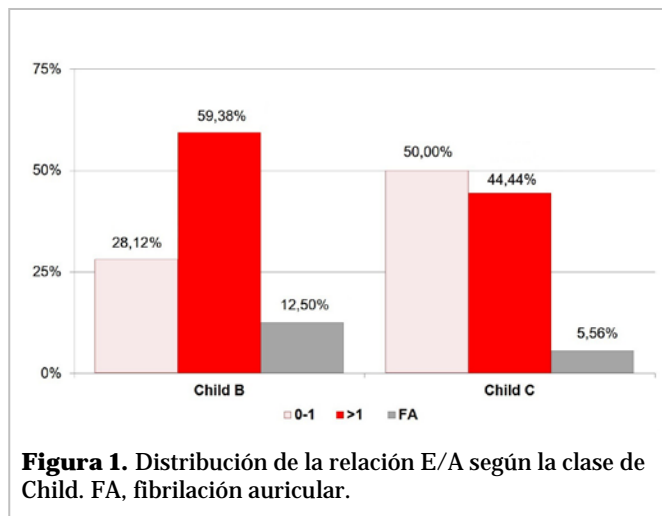
Variables	Child B	Child C	$p$
Edad (años)	$59,66 \pm 9,48$	$56,17 \pm 6,46$	0,171
Sexo masculino (%)	81,25	72,22	0,459
Frecuencia cardíaca (lpm)	$80,63 \pm 13,97$	$81,28 \pm 9,71$	0,861
TA sistólica (mmHg)	$122,34 \pm 23,04$	$128,33 \pm 22,43$	0,377
AST o TGO (U/L)	$84,31 \pm 85,74$	$95,22 \pm 80,76$	0,661
ALT o TGP (U/L)	$67,44 \pm 125,06$	$37,78 \pm 30,67$	0,329
GGT (U/L)	$582,00 \pm 549,91$	$481,78 \pm 663,58$	0,568
Creatinina (mg/dl)	$0,87 \pm 0,32$	$0,72 \pm 0,13$	0,071
FG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	$89,97 \pm 23,32$	$100,81 \pm 11,12$	0,070
Sodio (mmol/l)	$136,47 \pm 2,87$	$134,39 \pm 4,80$	0,060
Potasio (mmol/l)	$4,43 \pm 0,62$	$4,21 \pm 0,90$	0,305

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; FG, filtrado glomerular; GGT, gamma-glutamyl transpeptidasa; TA, tensión arterial; TGO, transaminasa glutámico-oxalacética; TGP, transaminasa glutámico-pirúvica.

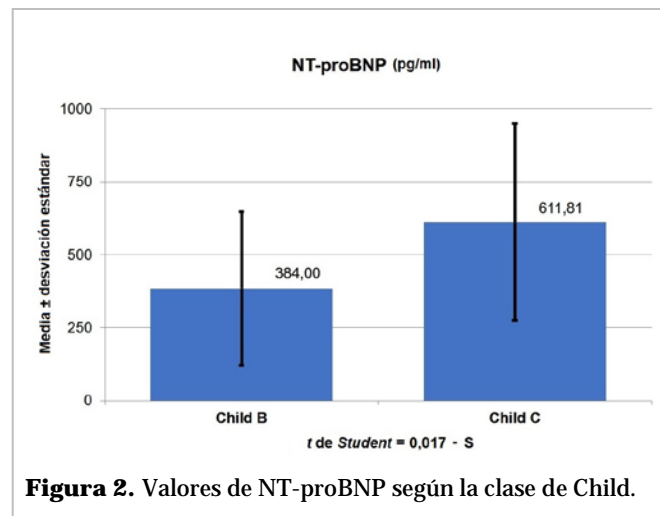
**Tabla 2.** Comparación de los parámetros de función diastólica y los volúmenes de las cavidades.

Variables	Child B	Child C	$p$
Onda E (m/s)	$0,71 \pm 0,13$	$0,79 \pm 0,12$	0,043
$e'$ lateral (cm/s)	$11,14 \pm 3,21$	$8,85 \pm 3,53$	0,231
$e'$ septal (cm/s)	$7,26 \pm 1,41$	$6,27 \pm 1,23$	0,016
E/ $e'$ media	$9,83 \pm 3,34$	$11,81 \pm 2,70$	0,037
E/ $e'$ lateral	$6,41 \pm 2,96$	$8,37 \pm 3,45$	0,039
E/ $e'$ septal	$9,83 \pm 3,34$	$11,81 \pm 2,70$	0,037
Vi-AI (ml/m <sup>2</sup> )	$42,70 \pm 13,54$	$44,98 \pm 14,03$	0,574
Vi-DFVI (ml/m <sup>2</sup> )	$65,47 \pm 26,22$	$71,42 \pm 15,70$	0,385
Vi-SFVI (ml/m <sup>2</sup> )	$17,35 \pm 13,67$	$24,86 \pm 15,68$	0,083
Vi-AD (ml/m <sup>2</sup> )	$30,95 \pm 12,08$	$30,54 \pm 7,85$	0,898

Vi, volumen indexado; AD, de aurícula derecha; AI, aurícula izquierda; DFVI, diastólico final del ventrículo izquierdo; SFVI, sistólico final del ventrículo izquierdo.



**Figura 1.** Distribución de la relación E/A según la clase de Child. FA, fibrilación auricular.



**Figura 2.** Valores de NT-proBNP según la clase de Child.

función diastólica encontramos varias relaciones significativas con características clínicas, biológicas y electrocardiográficas, especialmente con los niveles de NT-proBNP (**Tabla 3**). La correlación más potente de la relación E/A, exceptuando la edad, fue con los niveles de gamma-glutamyl transpeptidasa, y para E/e' encontramos una correlación relativamente débil pero significativa con los valores de potasio

y NT-proBNP.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, un número significativo de pacientes cirróticos tenían disfunción diastólica y su gravedad está correlacionada con el grado de insufi-

**Tabla 3.** Correlación de Pearson entre parámetros de función diastólica y variables clínico-biológicas.

Variables	E	A	E/A	e' septal	E/e' septal	e' lateral	E/e' lateral	E/e' media
Edad	0,001	0,259	-0,026	-0,255	<b>0,301</b>	<b>-0,481</b>	<b>0,423</b>	<b>0,366</b>
TA sistólica	-0,120	<b>0,284</b>	-0,259	-0,180	0,083	-0,077	-0,116	-0,042
AST (TGO)	-0,146	-0,022	-0,158	-0,053	0,003	0,080	-0,167	-0,106
ALT (TGP)	-0,077	0,048	-0,250	-0,138	0,125	-0,039	-0,033	0,056
GGT	<b>-0,284</b>	0,184	<b>-0,308</b>	-0,102	-0,186	-0,103	-0,155	-0,193
Creatinina	-0,156	0,068	-0,076	-0,193	0,001	-0,149	-0,006	0,024
FG estimado	0,099	-0,204	0,108	0,263	-0,124	0,209	-0,085	-0,127
Sodio	-0,047	-0,090	-0,048	0,117	-0,152	-0,071	-0,067	-0,088
Potasio	-0,206	<b>-0,299</b>	-0,014	0,023	-0,220	-0,034	-0,251	<b>-0,310</b>
NT-proBNP	<b>0,335</b>	<b>0,368</b>	-0,015	0,002	<b>0,323</b>	0,028	0,262	<b>0,368</b>
FC	0,004	-0,084	0,061	0,075	0,020	0,019	0,059	-0,062
Duración del QRS	0,081	-0,018	-0,029	0,128	0,037	0,057	-0,026	0,075
QTc	-0,046	0,261	<b>-0,289</b>	-0,162	0,188	-0,038	-0,157	0,006

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; FC, frecuencia cardíaca; FG, filtrado glomerular; GGT, gamma-glutamyl transpeptidasa; NT-proBNP; prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; QTc, intervalo QT corregido; TA, tensión arterial; TGO, transaminasa glutámico-oxalacética; TGP, transaminasa glutámico-pirúvica. Los valores en «negrita» representan una  $p < 0.05$ .

ciencia hepática. Veintiséis pacientes tenían disfunción diastólica grado I; 1 paciente, grado II y 5, fibrilación auricular (patrón diastólico no identificable por métodos comunes); por lo que el 54% tenía disfunción diastólica identificable por Doppler pulsado y tisular. Encontramos que no hay una diferencia significativa respecto a la relación E/A entre las clases de Child-Pugh. Mientras la relación E/A es una variable que se ve influida en gran medida por las condiciones de precarga y poscarga, la de E/e' promedio es un parámetro relacionado con la presión auricular izquierda y, por lo tanto, con la gravedad de la disfunción diastólica. En consecuencia, utilizamos las imágenes de Doppler tisular para detectar la onda e' en las paredes septal y lateral, a nivel del anillo mitral, luego utilizamos el promedio de la relación E/e' para detectar la gravedad de la disfunción diastólica, que es un parámetro menos dependiente de pre y poscarga; y, por lo tanto, una herramienta más precisa para evaluar la disfunción miocárdica<sup>9-11</sup>.

La velocidad máxima de llenado protodiastólico del ventrículo izquierdo (onda E) fue significativamente mayor, con una menor velocidad del Doppler tisular en el *septum* interventricular (e') y una alta relación entre E y e' -medidas en la pared septal y en la lateral, así como cuando se calculó su valor medio-, en pacientes de la clase C de Child comparando con los de clase B. Por lo tanto, la gravedad de la enfermedad hepática, clasificada según la clase de Child, se encuentra en correlación positiva directa con la gravedad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y también con un peor pronóstico, como se muestra en otros estudios sobre este tema<sup>12,13</sup>.

En el estudio de Karagiannakis *et al*<sup>12</sup> encontraron que la disfunción diastólica y los bajos niveles de albúmina están fuertemente asociados con un mal pronóstico en pacientes cirróticos independientemente de su etiología y esa correlación es más potente después del primer año de seguimiento. En nuestro estudio encontramos que la disfunción diastólica se correlaciona con la gravedad de la cirrosis y, consecuentemente, con un peor pronóstico de estos pacientes.

Por lo tanto, la relación E/e' podría utilizarse como marcador de la gravedad de la disfunción diastólica para estratificar a los pacientes con cirrosis hepática alcohólica, con el fin de establecer cuáles requieren una evaluación más estrecha y esmerada, y un seguimiento más prolongado.

Al medir los volúmenes indexados de las cavida-

des cardíacas, no encontramos correlación estadísticamente significativa con la puntuación de Child-Pugh, ni con los exámenes de laboratorio de rutina, lo que coincide con los resultados de otros estudios que concluyeron que la disfunción diastólica precede a la sistólica en las enfermedades hepáticas<sup>14,15</sup>.

Es un hecho conocido que el péptido natriurético tipo B se asocia con el pronóstico y la disfunción cardíaca en pacientes cirróticos, como se muestra en los estudios de Henrikssen en 2003<sup>16</sup> y Pimenta en 2010<sup>17</sup>. En este sentido, nuestro estudio encontró que valores más altos de NT-proBNP se asocian con una enfermedad hepática más grave y también se relacionan con la disfunción diastólica.

## CONCLUSIONES

Este estudio revela la asociación significativa entre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la gravedad de la cirrosis hepática alcohólica, así como la correlación entre la relación E/e' (como un marcador de gravedad de la disfunción diastólica), la clase de Child-Pugh y los mayores valores de NT-proBNP, como un marcador de disfunción cardíaca. El beneficio de este estudio es que los pacientes con cirrosis alcohólica también se pueden clasificar según la existencia y la gravedad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, de modo que estos pacientes puedan beneficiarse de una evaluación más certera y un seguimiento más estrecho.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med*. 2006;166(22):2437-45.
2. Capasso JM, Li P, Guideri G, Malhotra A, Cortese R, Anversa P. Myocardial mechanical, biochemical, and structural alterations induced by chronic ethanol ingestion in rats. *Circ Res*. 1992;71(2):346-56.
3. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. *Herz*. 2001;26(5):345-52.
4. Delbridge LM, Connell PJ, Harris PJ, Morgan TO. Ethanol effects on cardiomyocyte contractility. *Clin Sci (Lond)*. 2000;98(4):401-7.
5. Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, Ridker PM, Hankinson SE, *et al*. Genetic variation in al-

- cohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;344(8):549-55.
6. Fernández-Solá J, Nicolas JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, *et al*. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 2002;137(5 Part 1):321-6.
  7. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: A systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2008;10(2):117-20.
  8. Iacovoni A, de Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11(12):884-92.
  9. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariak PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(3):212-24.
  10. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, *et al*. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int*. 2011;31(4):534-40.
  11. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, *et al*. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: A tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int*. 2013;33(8):1158-65.
  12. Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int*. 2014;8(4):588-94.
  13. Ruíz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, *et al*. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology*. 2013;58(5):1732-41.
  14. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J*. 2013;34(36):2804-11.
  15. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis*. 2008;28(1):59-69.
  16. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*. 2003;52(10):1511-7.
  17. Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Gonçalves F, Bettencourt P. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2010;30(7):1059-66.

## Correlates of diastolic function in patients with alcoholic liver cirrhosis

Ruxandra Deliu<sup>1\*</sup>, MD; Ionuț Donoiu<sup>2✉</sup>, MD, PhD; Constantin Militaru<sup>2</sup>, FESC, MD, PhD; Octavian Istrătoaie<sup>2</sup>, MD, PhD; and Tudorel Ciurea<sup>3</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup> University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

<sup>2</sup> Department of Cardiology, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

<sup>3</sup> Department of Gastroenterology, University of Medicine and Pharmacy. Craiova, Romania.

\* PhD Student.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received: October 28, 2017

Accepted: November 30, 2017

### Competing interests

The authors declare no competing interests

### Acronym

**NT-proBNP:** N-terminal pro brain natriuretic peptide

### ABSTRACT

**Introduction:** There are few established correlations between echocardiographic and biological parameters, and the severity of hepatic alcoholic disease; and even fewer prognostic correlations.

**Objective:** The present study is aiming at establishing correlations between severity of hepatic alcoholic disease and cardiac structural and functional alterations, as well as their prognostic implications.

**Method:** We investigated a group of 50 patients with liver cirrhosis of alcoholic etiology, classified by Child-Pugh score. Routine laboratory tests and transthoracic echocardiography were performed, NT-proBNP level was measured in each.

**Results:** We found that patients with more severe liver dysfunction have a significantly worse diastolic profile. The peak early diastolic filling velocity of the left ventricle (E wave) was significantly higher, with lower tissue Doppler velocities at annular level and high ratio between E and e', which point to the severity of the diastolic dysfunction. When comparing the indexed volumes of heart cavities, we did not find significant differences regarding left atrium indexed volume, left ventricle end-diastolic or end-systolic indexed volumes. Patients with Child class B liver disease had significantly lower levels of NT-proBNP.

**Conclusions:** This study is revealing the significant association between diastolic dysfunction of the left ventricle and severity of the alcoholic liver cirrhosis, as well as the correlation between E/e' ratio value, Child-Pugh class and also higher values of NT-proBNP. The benefit is that patients with alcoholic cirrhosis can be also classified according to the existence and severity of left ventricular diastolic dysfunction so that these patients could benefit from a stricter monitoring and closer follow-up.

**Key words:** Liver cirrhosis, Alcoholic liver disease, Cardiac function, Echocardiography

### *Correlaciones de la función diastólica en pacientes con cirrosis hepática alcohólica*

### RESUMEN

**Introducción:** Existen pocas correlaciones establecidas entre los parámetros ecocardiográficos y biológicos con la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica,

✉ I Donoiu

Department of Cardiology, Craiova  
University of Medicine and  
Pharmacy, 2 Petru Rareș Street,  
200349 Craiova, Romania.

E-mail address:

ionut.donoiu@umfcv.ro



y aún menos parámetros asociados al pronóstico.

**Objetivo:** Establecer la asociación entre la gravedad de la enfermedad hepática alcohólica y las alteraciones estructurales y funcionales cardíacas, así como sus implicaciones pronósticas.

**Método:** Se investigó un grupo de 50 pacientes con cirrosis hepática de origen alcohólico, clasificados según la puntuación Child-Pugh. A todos los pacientes se les realizaron pruebas de laboratorio de rutina, determinación de los niveles de NT-proBNP, y ecocardiograma transtorácico.

**Resultados:** Los pacientes con disfunción hepática más grave tuvieron un perfil diastólico significativamente peor. La velocidad máxima de llenado protodiastólico del ventrículo izquierdo (onda E) fue significativamente más alta, con velocidades inferiores en el Doppler tisular a nivel del anillo, y una relación E/e' elevada, lo que apunta a la gravedad de la disfunción diastólica. No se encontraron diferencias significativas con respecto a los volúmenes indexados de la aurícula izquierda y del ventrículo izquierdo en telediástole y telesístole. Los pacientes con enfermedad hepática en clase B de Child tuvieron niveles significativamente más bajos de NT-proBNP.

**Conclusiones:** Existe asociación significativa entre la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo y la gravedad de la cirrosis hepática alcohólica, así como entre el valor de la relación E/e', la clase de Child-Pugh y los valores más elevados de NT-proBNP. Los pacientes con cirrosis alcohólica también se pueden clasificar según la existencia y gravedad de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, de modo que estos pacientes puedan beneficiarse de una evaluación más certera y un seguimiento más estrecho.

**Palabras clave:** Cirrosis hepática, Hepatopatía alcohólica, Función cardíaca, Ecocardiografía

## INTRODUCTION

While it is a well-known fact that alcohol in excess is harmful for the heart, there is overwhelming amount of data that prove the beneficial effect on cardiovascular system in normal and diseased patients, depending on the dose. In a meta-analysis of 34 prospective studies, published in 2006, Di Castenuovo *et al.*<sup>1</sup> showed that between total mortality and alcohol consumption there is a J-shaped relationship. Low-moderate alcohol consumption has beneficial effects and lowers total mortality, but when the consumption exceeds this level it becomes increasingly harmful.

The pathological entity called “alcoholic cardiomyopathy” is a consequence to long-term heavy alcohol consumption and it takes the form of non-ischemic dilated cardiomyopathy.

Alcohol has many pathophysiological effects on the heart, like myocyte apoptosis, toxicity on mitochondria and myocyte sarcoplasm<sup>2,3</sup>, changes in calcium sensitivity in myofilaments<sup>4</sup> and others, by which it produces structural and functional abnormalities.

Genetic factors like polymorphisms in genes that

control alcohol metabolism, like alcohol dehydrogenase<sup>5</sup>, or genes that encode angiotensin-converting enzyme<sup>6</sup> might play an important role as triggers in pathogenesis of alcoholic cardiomyopathy<sup>7</sup>.

Several studies have shown that left ventricle diastolic dysfunction is a consistently echocardiographic finding in cirrhotic patients and precedes systolic dysfunction, as both dysfunctions precede clinical symptoms and signs of heart failure<sup>8</sup>.

There are few established correlations between echocardiographic parameters, biological parameters and the severity of hepatic alcoholic disease and even fewer prognostic correlation.

The present study is aiming at establishing correlations between severity of hepatic alcoholic disease and cardiac structural and functional alterations, as well as their prognostic implications.

## METHOD

We investigated a group of 50 patients with alcoholic liver cirrhosis as diagnosed by histology or clinical, laboratory and ultrasonography findings.

### Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria were: alcoholic liver cirrhosis at any stage of the evolution. Exclusion criteria were: other causes of cirrhosis - viral liver disease, autoimmune liver disease; structural or ischemic heart disease, chronic heart failure, history of hypertension; transjugular porto-systemic shunt; systemic infection; chronic respiratory disease and treatment with drugs that could affect cardiac function or circulatory parameters (oncologic treatment).

Routine laboratory tests and abdominal ultrasound were performed in all patients included. Plasma level of NT-proBNP was also measured in all patients by electro-chemiluminescence method. Cut-off value given by the laboratory was 150 pg/ml. Child-Pugh score was calculated for every patient included in this study.

A 12 lead ECG was performed in all patients and QT interval measurement was corrected using Bazet's formula.

### Echocardiography

Transthoracic echocardiography (General Electric Vivid 7, USA) was used to assess diastolic dysfunction, chambers' diameters and volumes, left ventricular systolic function. In each patient, we used 2D mode in order to measure diameters of both left and right heart cavities, atrial volumes, left ventricle end-diastolic and end-systolic volumes, ejection fraction by using Simpson's formula. We used color Doppler and continuous wave Doppler to assess valvular regurgitations. We used pulsed wave Doppler to measure peak early diastolic filling (E wave), peak late diastolic filling, deceleration time of E wave and E/A ratio. Tissue Doppler imaging was used to assess peak early mitral annular velocity in both septal (e' septal) and lateral (e' lateral) left ventricle wall. The average between e' septal and e' lateral was obtained (e' average). We calculated E/e' average ratio. Pulmonary artery systolic pressure was also estimated.

We used the echocardiographic criteria latest updated by American Society of Echocardiography in collaboration with European Association for Cardiovascular Imaging to assess diastolic dysfunction<sup>9,11</sup>:

- Grade 1:  $E < 50$  cm/sec,  $E/A < 0.8$ .
- Grade 2:  $E/A = 0.8 - 2.0$  and at least 2 criteria of the following:  $E/e' > 14$ , tricuspid regurgitation ve-

locity  $> 2.8$  m/s and/or LA indexed volume  $> 34$  ml/m<sup>2</sup>.

- Grade 3:  $E/A > 2$ .

For the rest of the measurements, cut-off values given by the European Society of Cardiology guidelines in echocardiography were used.

### Statistical processing

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), together with the XLSTAT 2014 add-on for MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, France) and IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

The data obtained were recorded in Microsoft Excel files, then processed statistically in order to analyze the relationships between clinical and para-clinical data of patients.

Data processing -descriptive batch analysis based on various parameters and their graphical representation- was performed in MS Excel using the Functions-Statistical, Pivot Tables, Chart and Data Analysis menu functions. To perform the normality tests (Shapiro-Wilks and Anderson-Darling) and complex statistical tests (the Z test for proportions, the Chi square test, the Mann-Whitney-Wilcoxon test, the calculation of the rho Spearman correlation coefficient) we used XLSTAT module or we performed it with SPSS program.

To characterize the numerical data used in this paper, we used fundamental statistical indicators: arithmetic mean and standard deviation, as well as imputation indicators, minimum, maximum, median, quarks (percentiles).

Student's *t* test, comparing the averages for 2 batches has a result named *p*, which is a numerical value between 0-1. The interpretation of the *p* values is, as in any statistical test, as follows:

- $p < 0.05$ : the difference between the two averages of the batches is significant (95% confidence).
- $p < 0.01$ : the difference between the two averages of the batches is significant (99% confidence).
- $p < 0.001$ : the difference between the two averages is highly significant (99.9% confidence).
- $p > 0.05$ : the difference between the two averages is insignificant.

### RESULTS

We included 50 patients, 78% men, median age was

58.4 ± 8.6 years. There were 5 patients in class A Child (10%), 27 in class B (54%) and 18 patients in class C (36%). Given the small number of patients in class A, and the similar profile of measured parameters, we decided to analyze this group together with those in Class Child B (patients in class A and B will be referred as class B in the next pages).

There were no significant differences between patients with class Child B and C regarding age, blood pressure, heart rate, liver enzymes, renal function, or serum sodium and potassium (**Table 1**).

By analyzing the diastolic function through mitral filling pattern and tissue doppler mitral annular velocities, we found that patients with more severe liver dysfunction have a significantly worse diastolic profile (**Table 2**). The peak early diastolic filling velocity of the left ventricle (E wave) was significantly higher, with lower tissue doppler velocity in the interventricular septum (e'), and high ratio between E and e', when measured on both septal and lateral wall, and also when considering the mean of e'.

When comparing the indexed volumes of heart cavities, we did not find significant differences regarding left atrium indexed volume, left ventricle end-diastolic or end-systolic indexed volumes, or right atrium indexed volume.

Comparing the distribution according to the E/A ratio between Child B and Child C patients, we found no significant difference ( $p$  Chi square=0.278) (**Figure 1**).

Patients with Child class C liver disease had higher levels of NT-proBNP (611.81 ± 337.81 vs 384.00 ± 263.29 pg/ml,  $p=0.017$ ) (**Figure 2**).

By analyzing the correlations of parameters of diastolic function we found several significant relationships with clinical, biological and electrocardiographic features, especially with NT-proBNP levels (**Table 3**). The most powerful correlation, excepting age, of E/A ratio was with

gamma-glutamyl transpeptidase levels. For E/e', we found a relatively weak, but significant correlation with potassium and NT-proBNP, biological and electrocardiographic features, especially with NT-proBNP levels (**Table 3**). The most powerful correlation, excepting age, of E/A ratio was with gamma-glutamyl transpeptidase levels. For E/e', we found a

**Table 1.** Patients characteristics, according to Child classification.

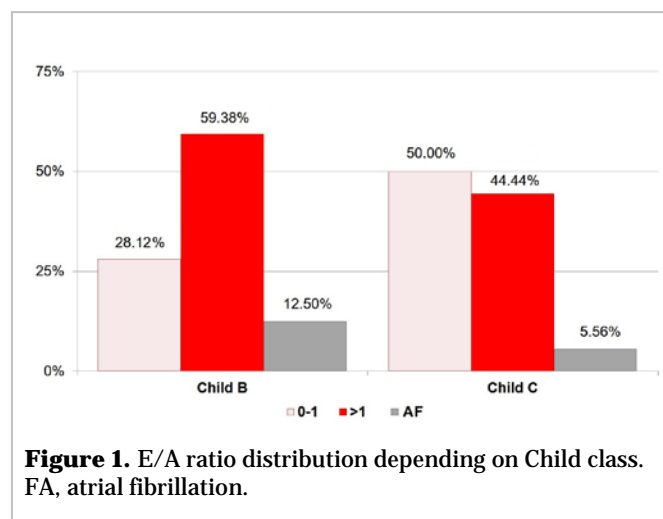
Variables	Child B	Child C	$p$
Age (years)	59.66 ± 9.48	56.17 ± 6.46	0.171
Male sex (%)	81.25	72.22	0.459
Heart rate (bpm)	80.63 ± 13.97	81.28 ± 9.71	0.861
sBP (mmHg)	122.34 ± 23.04	128.33 ± 22.43	0.377
AST (U/L)	84.31 ± 85.74	95.22 ± 80.76	0.661
ALT (U/L)	67.44 ± 125.06	37.78 ± 30.67	0.329
GGT (U/L)	582.00 ± 549.91	481.78 ± 663.58	0.568
Creatinine (mg/dl)	0.87 ± 0.32	0.72 ± 0.13	0.071
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	89.97 ± 23.32	100.81 ± 11.12	0.070
Sodium (mmol/l)	136.47 ± 2.87	134.39 ± 4.80	0.060
Potassium (mmol/l)	4.43 ± 0.62	4.21 ± 0.90	0.305

ALT; alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; sBP, systolic blood pressure.

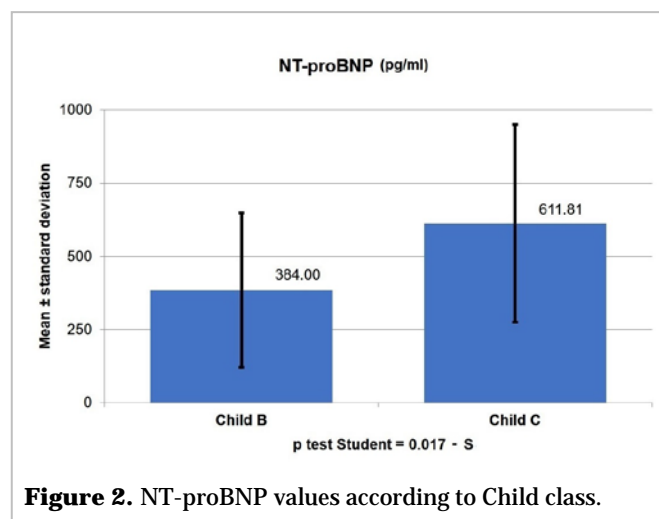
**Table 2.** Comparison of diastolic function parameters and chambers volumes.

Variables	Child B	Child C	$p$
E wave (m/s)	0.71 ± 0.13	0.79 ± 0.12	0.043
e' lateral (cm/s)	11.14 ± 3.21	8.85 ± 3.53	0.231
e' septal (cm/s)	7.26 ± 1.41	6.27 ± 1.23	0.016
E/e' mean	9.83 ± 3.34	11.81 ± 2.70	0.037
E/e' lateral	6.41 ± 2.96	8.37 ± 3.45	0.039
E/e' septal	9.83 ± 3.34	11.81 ± 2.70	0.037
LAVi (ml/m <sup>2</sup> )	42.70 ± 13.54	44.98 ± 14.03	0.574
LVEDVi (ml/m <sup>2</sup> )	65.47 ± 26.22	71.42 ± 15.70	0.385
LVESVi (ml/m <sup>2</sup> )	17.35 ± 13.67	24.86 ± 15.68	0.083
RAVi (ml/m <sup>2</sup> )	30.95 ± 12.08	30.54 ± 7.85	0.898

LAVi - left atrium indexed volume; LVEDVi - left ventricle end-diastolic indexed volume; LVESVi - left ventricle end-systolic indexed volume; RAVi - right atrium indexed volume.



**Figure 1.** E/A ratio distribution depending on Child class. FA, atrial fibrillation.



**Figure 2.** NT-proBNP values according to Child class.

relatively weak, but significant correlation with potassium and NT-proBNP.

## DISCUSSION

In our study a significant number of cirrhotic patients had diastolic dysfunction and its severity is

correlated with the degree of liver failure. 26 patients had grade 1 diastolic dysfunction, 1 patient had grade 2 diastolic dysfunction and 5 patients had atrial fibrillation (diastolic pattern not identifiable by common methods), thus 54% had diastolic dysfunction identifiable by pulsed wave Doppler and tissue Doppler imaging. We showed that there is no significant difference in terms of E/A ratios between Child-

**Table 3.** Pearson correlations between diastolic function parameters and clinical/biological variables.

Variables	E	A	E/A	e' septal	E/e' septal	e' lateral	E/e' lateral	E/e' mean
Age	0.001	0.259	-0.026	-0.255	<b>0.301</b>	<b>-0.481</b>	<b>0.423</b>	<b>0.366</b>
sBP	-0.120	<b>0.284</b>	-0.259	-0.180	0.083	-0.077	-0.116	-0.042
AST	-0.146	-0.022	-0.158	-0.053	0.003	0.080	-0.167	-0.106
ALT	-0.077	0.048	-0.250	-0.138	0.125	-0.039	-0.033	0.056
GGT	<b>-0.284</b>	0.184	<b>-0.308</b>	-0.102	-0.186	-0.103	-0.155	-0.193
Creatinine	-0.156	0.068	-0.076	-0.193	0.001	-0.149	-0.006	0.024
eGFR	0.099	-0.204	0.108	0.263	-0.124	0.209	-0.085	-0.127
Sodium	-0.047	-0.090	-0.048	0.117	-0.152	-0.071	-0.067	-0.088
Potassium	-0.206	<b>-0.299</b>	-0.014	0.023	-0.220	-0.034	-0.251	<b>-0.310</b>
NT-proBNP	<b>0.335</b>	<b>0.368</b>	-0.015	0.002	<b>0.323</b>	0.028	0.262	<b>0.368</b>
Heart rate	0.004	-0.084	0.061	0.075	0.020	0.019	0.059	-0.062
QRS duration	0.081	-0.018	-0.029	0.128	0.037	0.057	-0.026	0.075
QTc	-0.046	0.261	<b>-0.289</b>	-0.162	0.188	-0.038	-0.157	0.006

ALT - alanine aminotransferase; AST - aspartate aminotransferase; eGFR - estimated glomerular filtration rate; GGT - gamma-glutamyl transpeptidase; sBP - systolic blood pressure. All values in bold type have p<0.05.

Pugh classes. While E/A ratio is a variable that is largely influenced by preload and afterload conditions, E/e' average is a parameter linked to left atrial pressure, thus severity of diastolic dysfunction. Accordingly, we used tissue Doppler imaging to detect e' on septal wall and e' on lateral wall at the mitral annulus level, then we used E/e' average ratio to detect severity of diastolic dysfunction, which is a less load-dependent parameter, thereby a more accurate tool to assess myocardial dysfunction<sup>9-11</sup>.

The peak early diastolic filling velocity of the left ventricle (E wave) was significantly higher, with lower tissue doppler velocity in the interventricular septum (e'), and high ratio between E and e', when measured on both septal and lateral wall, and also when considering the mean of e' in Child C class comparing with Child B class. Therefore, liver disease severity as classified by Child class it is found to be in direct positive correlation with the severity of left ventricle diastolic dysfunction and also with a poorer prognosis, as shown in other studies of the matter<sup>12,13</sup>.

The study of Karagiannakis et al. found that diastolic dysfunction and low albumin levels are strongly associated with poor prognosis in cirrhotic patients regardless of etiology and that the correlation is stronger after first year of follow-up. Accordingly, in our study we found that diastolic dysfunction is correlated with the severity of the cirrhosis, therefore with the prognosis of the patients.

Therefore, E/e' ratio as a marker of severity of diastolic dysfunction could be used to stratify patients with alcoholic liver cirrhosis in order to establish which ones need more careful and close monitoring and longer follow-up.

Measuring the indexed volumes of the heart cavities, we found no statistically significant correlation between the measurements and the Child-Pugh score, nor with routine laboratory tests. This is in accordance with the results of other studies that concluded that diastolic dysfunction precedes systolic dysfunction in liver diseases<sup>14,15</sup>.

It is known fact that B-type natriuretic peptide is associated with the prognosis and cardiac dysfunction in cirrhotic patients as shown in studies of Henrikssen in 2003<sup>16</sup> and Pimenta in 2010<sup>17</sup>. In this regard, our study found that higher values of N-terminal proBNP are associated with more severe liver disease and that there are also correlated with diastolic dysfunction.

## CONCLUSIONS

This study is revealing the significant association between diastolic dysfunction of the left ventricle and severity of alcoholic liver cirrhosis, as well as the correlation between E/e' ratio value, as a marker of severity of diastolic dysfunction, Child-Pugh class and also higher values of NT-proBNP, as a marker of cardiac dysfunction. The benefit from this study is that patients with alcoholic cirrhosis can be also classified according to the existence and severity of left ventricle diastolic dysfunction so that these patients could benefit from a stricter monitoring and closer follow-up.

## REFERENCES

1. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bagnardi V, Donati MB, Iacoviello L, de Gaetano G. Alcohol dosing and total mortality in men and women: An updated meta-analysis of 34 prospective studies. *Arch Intern Med.* 2006;166(22):2437-45.
2. Capasso JM, Li P, Guideri G, Malhotra A, Cortese R, Anversa P. Myocardial mechanical, biochemical, and structural alterations induced by chronic ethanol ingestion in rats. *Circ Res.* 1992;71(2):346-56.
3. Schoppet M, Maisch B. Alcohol and the heart. *Herz.* 2001;26(5):345-52.
4. Delbridge LM, Connell PJ, Harris PJ, Morgan TO. Ethanol effects on cardiomyocyte contractility. *Clin Sci (Lond).* 2000;98(4):401-7.
5. Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, Gaziano JM, Ridker PM, Hankinson SE, *et al.* Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2001;344(8):549-55.
6. Fernández-Solá J, Nicolas JM, Oriola J, Sacanella E, Estruch R, Rubin E, *et al.* Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with vulnerability to alcoholic cardiomyopathy. *Ann Intern Med.* 2002;137(5 Part 1):321-6.
7. Djoussé L, Gaziano JM. Alcohol consumption and heart failure: A systematic review. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10(2):117-20.
8. Iacovoni A, de Maria R, Gavazzi A. Alcoholic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2010;11(12):884-92.
9. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariak PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ven

- tricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc.* 1994;69(3):212-24.
10. Kazankov K, Holland-Fischer P, Andersen NH, Torp P, Sloth E, Aagaard NK, *et al.* Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging. *Liver Int.* 2011;31(4):534-40.
  11. Sampaio F, Pimenta J, Bettencourt N, Fontes-Carvalho R, Silva AP, Valente J, *et al.* Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: A tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study. *Liver Int.* 2013;33(8):1158-65.
  12. Karagiannakis DS, Vlachogiannakos J, Anastasiadis G, Vafiadis-Zouboulis I, Ladas SD. Diastolic cardiac dysfunction is a predictor of dismal prognosis in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Int.* 2014;8(4):588-94.
  13. Ruíz-del-Árbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, *et al.* Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology.* 2013;58(5):1732-41.
  14. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J.* 2013;34(36):2804-11.
  15. Alqahtani SA, Fouad TR, Lee SS. Cirrhotic cardiomyopathy. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):59-69.
  16. Henriksen JH, Gotze JP, Fuglsang S, Christensen E, Bendtsen F, Moller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut.* 2003;52(10):1511-7.
  17. Pimenta J, Paulo C, Gomes A, Silva S, Rocha-Gonçalves F, Bettencourt P. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int.* 2010;30(7):1059-66.