

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA
FACULTATEA DE MEDICINĂ**



***APECTAREA CARDIOVASCULARĂ ÎN
CIROZA HEPATICĂ***

**TEZĂ DE DOCTORAT
- REZUMAT -**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:
Prof. Univ. Dr. Dan Ionuț Gheonea**

**STUDENT- DOCTORAND:
Alexandru-Radu Mihailovici**

**CRAIOVA
2017**

CUPRINS

INTRODUCERE	3
I.PARTEA I-a	
STADIUL CUNOAȘTERII	3
II.PARTEA a II-a	
CONTRIBUȚII PERSONALE	4
SCOPUL STUDIULUI. OBIECTIVELE STABILITE	4
LOTUL STUDIAT ȘI METODA DE LUCRU	5
REZULTATE	6
DISCUȚII	6
CONCLUZII	11
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	12

Cuvinte cheie: ciroza hepatică, cardiomiopatia, modificări cardiovasculare, ecocardiografie, disfuncție ventriculară

INTRODUCERE

Ciroza hepatică este o afecțiune cronic degenerativă, ireversibilă, difuză a ficatului, caracterizată prin alterarea progresivă a funcțiilor hepatice, inclusiv a circulației sângelui, ceea ce duce în timp la apariția fibrozei și implicit la alterarea arhitecturii hepatice, reprezentând o problemă majoră de sănătate, atât prin pondere cât și prin complicații.

Consecințele disfuncției hepatice apărute pe parcursul evoluției bolii, sunt manifestările apărute la nivelul altor organe sau aparate, cele mai importante vizând aparatul cardiovascular. Mecanismele de producere a modificărilor cardiovasculare în ciroză sunt insuficient clarificate până la momentul actual, fapt ce ’’naște’’ numeroase discuții.

Din întreaga gamă de modificări apărute în ciroza hepatică, în această teză de doctorat am abordat un studiu complex al afectărilor cardiovasculare ce survin pe parcursul evoluției bolii, un domeniu cu numeroase aspecte, insuficient studiate încă.

Originalitatea tezei constă în evidențierea încă din stadiul subclinic a modificărilor cardiovasculare din ciroza hepatică, prin noile metode de ecocardiografie (speckle-tracking, doppler tisular), corelarea acestora cu contextul clinic, etiologia, gradul de severitate al pacienților cirofici, stabilirea modului în care aceste modificări pot contribui asupra prognosticului favorabil al pacienților, prin luarea deciziilor terapeutice prompte, adecvate, dar și prin formularea unor decizii de sănătate publică.

PARTEA I-a. STADIUL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL 1. CIROZA HEPATICĂ- noțiuni teoretice

Partea dedicată „Stadiului cunoașterii” cuprinde o prezentare sintetică a datelor recente din literatura științifică de specialitate cu referire la multiplele aspecte ale lucrării: date etiologice și epidemiologice ale cirozei hepatice, factorii implicați în fiziopatologia acesteia, precum și metodele de diagnostic: ecografie, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, endoscopie digestivă superioară, biopsie și scintigrafie hepatică. Tot în cadrul acestui capitol au fost puse în evidență cele mai frecvente complicații apărute pe parcursul bolii și anume: ascita și peritonita bacteriană spontană, encefalopatia hepatică, sângerările varicelor esofagiene.

CAPITOLUL 2. MODIFICĂRI CARDIOVASCULARE ÎN CIROZA HEPATICĂ

În acest capitol se prezintă date sintetice despre ciroza hepatică și modificările cardiovasculare specifice cirozei, care apar în stadiile avansate. Cirroza hepatică induce modificări cardiovasculare, care includ sindromul circulator hiperdinamic și cardiomiopatia cirotică.

Cardiomiopatia cirotică (CCM) este termenul folosit pentru descrierea modificărilor structurale și funcționale cardiace apărute la pacienții cu ciroză. Se caracterizează prin anomalii electrofiziologice, disfuncție sistolică și/sau diastolică precum și insuficiență cronotropă (IC), toate acestea în absența unor boli cardiace cunoscute.

În evoluția CCM se disting două stadii: unul subclinic, care poate fi mult timp subestimat fiind descoperit întâmplător de către medicul specialist în timpul unui examen de rutină, și altul clinic manifest, afectarea cardiacă dominând tabloul clinic, ridicând astfel problema pentru medic atât a diagnosticului cât și a tratamentului.

PARTEA a II-a. CONTRIBUȚII PERSONALE

SCOPUL STUDIULUI. OBIECTIVELE STABILITE.

Studiul și-a propus identificarea modificărilor cardiovasculare la pacienții cu ciroză hepatică, aflați în diferite stadii de evoluție a bolii și evidențierea corelațiilor existente între severitatea modificărilor cardiace și gradul afectării hepatice.

OBIECTIVELE stabilite sunt: evaluarea complexă a pacienților cu ciroză hepatică prin analize de laborator, parametri ecografici și electrocardiografici; stabilirea corelațiilor între modificările electrocardiografice (tulburări de ritm: Fia, durata intervalului QT_c) ecocardiografice (gradul disfuncției sistolice, diastolice a VS), de laborator (NT pro BNP,TNI) și gradul de evoluție al bolii hepatice evaluată prin scorul Child-Pugh și scorul MELD.

LOTUL STUDIAT ȘI METODA DE LUCRU

Studiul de față a fost unul prospectiv, derulat pe o perioadă de 3 ani , fiind alcătuit dintr-un lot reprezentativ de cazuri, 102 pacienți diagnosticați deja cu ciroză hepatică de diferite etiologii, aflați în diferite stadii de evoluție a bolii. Dintre aceștia un subgrup de 40 pacienți au reprezentat lotul martor, alcătuit din persoane cu aceeași vârstă fără afectare hepatică cunoscută.

Pe parcursul derulării studiului unii pacienți au decedat datorită stadiului avansat al bolii care a implicat o serie de complicații majore (ascita și peritonita bacteriană spontană, sângerarea varicelor esofagiene, encefalopatie portală, CMC, CMD) sau a complianței scăzute a acestora. De la pacienții decedați (în număr de 18) s-au recoltat probe pentru analiza histologică și imunohistochimică. Necropsiile pacienților au fost realizate în cadrul departamentului de Prosectură a Laboratorului de Anatomie Patologică al aceleiași spital. Pentru lotul control au fost recoltate fragmente normale de la 10 pacienți decedați fără patologie cardiacă asociată. Recoltarea fragmentelor tisulare a fost urmată de prelucrarea histopatologică uzuală care a constat în includerea la parafină și colorare Hematoxină –Eozină.

CRITERII DE INCLUDERE: diagnosticul de ciroză hepatică confirmat prin analiza completă a datelor clinice și paraclinice, indiferent de stadiul bolii sau complicațiile acesteia; vârsta peste 18 ani

CRITERII DE EXCLUDERE: instabilitate hemodinamică; boli de collagen minore sau majore; vârsta sub 18 ani; stări de șoc; boli severe ale sistemului endocrin; medicamente care ar putea perturba funcția cardiacă sau hepatică; afecțiuni hepatocelulare asociate: carcinom hepatocelular, TIPS; boli pulmonare severe care pot duce în timp la apariția hipertensiunii pulmonare secundare (astm bronșic, silicoză, cord pulmonar cronic).

Vizita de includere în studiu a presupus examinarea completă a pacienților. Astfel pacienții au fost investigați atât din punct de vedere clinic cât și paraclinic (cardiologic și gastroenterologic).

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Rezultatele constau în evidențierea, de-alungul evoluției cirozei hepatice, a unei serii întregi de modificări cardiovasculare: atât biochimice, electrocardiografice, cât și ecografice, marea majoritate a lor corelându-se cu gradul de severitate al cirozei, estimat prin scorul Child și Meld.

ILUSTRAREA MODIFICĂRILOR BIOCHIMICE ÎNTÂLNITE LA PACIENȚII DIN LOTUL STUDIAT

Conform datelor din literatură, nivelurile serice ale TnI sunt crescute la unii pacienți cu ciroză alcoolică. La lotul martor am obținut o valoare medie a TnI serice de 0.0133 comparativ cu 0,0011, cea a lotului cu ciroză hepatică, deviația standard între cele două fiind de 0,0337 față de 0,0010. Efectuând testul t Student, am demonstrat că există o diferență semnificativă între valorile TnI măsurate subiecților din lotul de studiu și celor din lotul de control, cei din lotul de studiu având medie mai mare decât ceilalți ($p = 0.024 < 0.05$).

De-alungul timpului, în literatură la pacienții cirofici au fost urmărite două tipuri de biomarkeri moleculari ca indici ai disfuncției VS: ANP și BNP, concentrațiile plasmatice ale acestora fiind crescute semnificativ la pacienții cu ciroză complicată cu ascită, și foarte puțin la cei în faza de preascită. Trialuri clinice efectuate la pacienții cu ciroză hepatică au demonstrat niveluri serice crescute ale BNP și NT proBNP, acestea corelându-se cu parametrii de severitate ai cirozei, cu structura cardiacă anormală și cu funcția ei. Cu toate acestea, corelațiile cele mai mari ale nivelurilor BNP sunt cu presiunile diastolice finale, demonstrând faptul că relaxarea diastolică este unul dintre principalii factori determinanți ai secreției BNP. Analizând cele două loturi, am obținut o valoare medie crescută a NTproBNP la lotul test 425,54 pg/ml comparativ cu lotul martor unde s-a înregistrat valoarea de 46,83 pg/ml. Efectuând testul t Student, am demonstrat că există o diferență înalt semnificativă între valorile NT proBNP măsurate subiecților din lotul de studiu și celor din lotul de control, cei din lotul de studiu având media mai mare decât ceilalți ($p=0.023 < 0.05$).

Între pacienții încadrați în clase Child-Pugh diferite există diferențe înalt semnificative în ceea ce privește valoarea media a NT proBNP, rezultatul testului ANOVA fiind $<0,001$. Pacienții din clasa Child C au valorile cele mai mari, cei din clasa Child B au valori intermediare, iar cei din clas Child A au valorile cele mai mici.

ILUSTRAREA MODIFICĂRILOR ELECTROCARDIOGRAFICE ÎNTÂLNITE LA PACIENȚII DIN LOTUL STUDIAT

Tulburările de ritm cardiac au alcătuit **primul aspect** al modificărilor electrocardiografice pe care le-am urmărit la pacienții cu ciroză hepatică. Am constatat faptul că cei mai mulți dintre pacienți nu au prezentat tulburări de ritm pe parcursul monitorizării, aproape 10% prezintă extrasistole ventriculare, iar 12,20% au fibrilație atrială, fără să existe diferențe semnificative între sexe. (p Chi pătrat=0,276>0,05).

Din punct de vedere al clasei de severitate, deși există diferențe procentuale importante între cele trei clase Child-Pugh în ceea ce privește tulburările de ritm, acestea nu depășesc pragul de semnificație statistică, rezultatul testului Chi pătrat fiind $p=0,254>0,05$.

Cel de-al doilea aspect al modificărilor electrocardiografice pe care le-am urmărit la pacienții cu ciroză hepatică este **frecvența cardiacă**. Potrivit datelor din literatură, aceasta este crescută la pacienții cu ciroză hepatică, indiferent de etiologie. Efectuând testul t Student, am demonstrat că există o diferență înalt semnificativă între frecvențele cardiace ale subiecților din lotul de studiu și ale celor din lotul de control ($p=0.000203 < 0.001$), cei din lotul de studiu având medie mai mare decât ceilalți (81,05 vs 68,60 bpm). Aceasta a avut o prevalență crescută în rândul pacienților vârstnici (>55ani), cu clasa de severitate mai mare (Child C). Nu s-au înregistrat diferențe semnificative în funcție de sex.

Cel de-al treilea aspect al modificărilor electrocardiografice pe care le-am urmărit la pacienții cirofici inclusi în studiu este **durata intervalului QT**. În literatură alungirea acestuia (> 440 s) se întâlnește atât la pacienții noncirotici cu hipertensiune portală cât și la 30% -60% dintre pacienții cu ciroză hepatică în funcție de severitatea disfuncției hepatice. Cu ajutorul testului t Student, am demonstrat că există o diferență înalt semnificativă între valorile intervalelor QT ale subiecților din lotul de studiu și ale celor din lotul de control ($p=0.000082 < 0.001$), cei din lotul de studiu având medie mai mare decât ceilalți (446,68 vs 417,20 s). La bărbați este mai frecventă alungirea intervalului QT (50 vs 32), însă durata intervalului QT este mai mare la femei (456,81 vs 440,20), neexistând însă diferențe semnificative (t Student fiind $p=0,099 < 0,05$). Nu s-au identificat diferențe semnificative din punct de vedere a vârstei sau a sexului în ceea ce privește durata medie a intervalului QT măsurată la pacienții cirofici.

ILUSTRAREA MODIFICĂRILOR ECOCARDIOGRAFICE ÎNTÂLNITE LA PACIENȚII DIN LOTUL STUDIAT

FUNCȚIA SISTOLICĂ

Funcția sistolică a VS este evaluată ecocardiografic prin mai multe tipuri de parametri de funcție globală și respectiv regională. Numeroase studii au demonstrat corelații puternice între funcția sistolică exprimată prin FEVS, volumele cardiace și gradul cirozei hepatice. Atunci când ciroza hepatică este într-un stadiu compensat FEVS este normală și se menține relativ păstrată până tardiv în evoluția bolii.

În urma analizei statistice a celor două loturi am obținut o valoare medie a FEVS (metoda Simpson) de 50,41 % pentru lotul test comparativ cu 55% pentru lotul martor, deviația standard fiind de 10,40 pentru test respectiv 5,05 pentru martor. Prin intermediul testul t Student, am demonstrat că **există o diferență semnificativă** între FEVS a subiecților din lotul de studiu și ale celor din lotul de control, cei din lotul de studiu având FEVS medie mai mică decât ceilalți ($p=0.009 < 0.05$).

La ora actuală există o serie întreagă de tehnici noi de ecocardiografie care pot evidenția unele modificări ale FEVS chiar și în repaus. Printre aceste tehnici se numără 2D-STE care permite evaluarea atât a contractilității globale cât și a celei segmentare a VS. Am demonstrat, cu ajutorul testului t Student că **există o diferență înalt semnificativă** între FEVS, măsurată în secțiunea apical 4 camere (metoda 2D-STE), a subiecților din lotul de studiu și ale celor din lotul de control, cei din lotul de studiu având FEVS medie mai mică decât ceilalți ($p=0.00000014 < 0.001$).

În funcție de contracția globală longitudinală (GLS), efectuând testul t Student, am demonstrat că **există o diferență înalt semnificativă** între valorile GLS ale subiecților din lotul de studiu și ale celor din lotul de control (-19,93 vs -24,10), cei din lotul de studiu având valoarea GLS medie mai mică, ca valoare absolută, decât ceilalți ($p=0.000017 < 0.001$).

FUNCȚIA DIASTOLICĂ

Numeroase studii au demonstrat faptul că disfuncția diastolică este primul marker al degradării funcției miocardice la pacienții cirofici, alterarea parametrilor diastolici agravându-se pe măsura evoluției bolii. Disfuncția diastolică duce în timp la creșterea volumului de sânge în AS, care, la rândul său, conduce la mărirea gradientului de presiune transmitral. DDVS se poate

determina atât prin metode invazive cât și noninvazive (ecocardiografie). Tehnica de examinare Doppler a fluxului mitral a fost cea mai utilizată în evaluarea funcției diastolice VS în ciroza hepatică. Utilizând aceasta metoda am constatat că 38 de pacienți prezintă disfuncție diastolică, restul de 34 având funcție diastolică VS normală.

Cu toate acestea, indicii Doppler convențional au limite clare (vârsta și condițiile de încărcare) și rareori permit diferențierea exactă între tipul diastolic normal și cel pseudonormal. În prezent, tehnica ecocardiografică cea mai sensibilă și reproductibilă pentru evaluarea dinamicii de umplere a VS este TDI. TDI este o metodă ce folosește ultrasunetele, care înregistrează velocitățile de mișcare ale miocardului prin tehnica Doppler, evaluând astfel funcția segmentară a acestuia. Recent, raportul dintre E / E' a fost considerat a fi cel mai important parametru al funcției diastolice a VS. Evaluând pacienții din lotul studiat prin această metodă, disfuncția diastolică VS s-a observat la 44 de cazuri, marea majoritate a lor (34), având o formă ușoară gradul I, 8 gradul II și 2 gradul III. S-a înregistrat o incidență crescută a disfuncției diastolice în rândul pacienților de sex feminin (68,11%), din mediul rural (68,18%), cu vârsta peste 55 ani (54,55%). În funcție de clasa de severitate majoritatea pacienților cu disfuncție diastolică s-au încadrat în clasa Child C (63,64%), restul în clasa B (22,73%) și A (13,64%).

IMUNOEXPRESIA COLAGENULUI 1 ȘI 3, A MMP-1 ȘI TIMP-1 ÎN CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ

Studiul histopatologic pentru cele 18 cazuri provenite de la pacienții decedați diagnosticați cu CMD a relevat pentru miocardocite variații ale dimensiunilor celulare și nucleare, prezența de spații citoplasmatică pline cu material amorf bazofil. La nivelul MEC a fost prezentă fibroza colagenă variabilă, cu distribuție atât în jurul fasciculelor musculare cât și a miocardocitelor individual.

Imunoexpresia colagenului 1 a fost identificată în toate cazurile de CMD analizate, marcajele fiind observate citoplasmatic, predominant la nivelul perimisiumului și endomisiumului cardiac. La acest nivel, au fost observate semnale la nivelul fibrelor de colagen, pereților vasculari și elementelor celulare, reprezentate de fibroblaști, intensitatea reacțiilor fiind moderat/ crescută. În cazul vaselor, marcajele au fost uniforme și continui, indiferent de calibrul structurilor. De asemenea, marcajele au fost identificate la nivelul membranelor bazale ale sarcolemelor miocardocitelor, reacțiile fiind continui sau discontinui în funcție de direcția de

secționare a țesutului. În aceste cazuri am constatat la nivelul sarcolemelor o intensitate a reacțiilor moderată/ slabă în cazul miocardocitelor hipertrofice și o reacție crescută în cazul miocardocitelor atrofile. Totodată am constatat existența unor semnale ale colagenului 1 la nivelul citoplasmei miocardocitelor, în special în apropierea vacuolelor intracitoplasmice sau atașate sarcolemei.

Imunoexpresia colagenului 3 a avut o distribuție similară cu colagenul 1, marcajele fiind observate în toate cazurile. Cu toate acestea, marcajele de la nivelul perimisiumului, endomisiumului și sarcolemelor au avut o intensitate crescută în toate cazurile. De asemenea marcajele au fost mai intense și mai numeroase la nivelul citoplasmei miocardocitelor, indiferent de statusul hipertrofic sau atrofic al acestora.

În cazul loturilor control, pentru ambele tipuri de colagen analizate, intensitatea semnalelor a fost similară cu cea din cardiomiopatia dilatativă la nivelul perimisiumului, endomisiumului și sarcolemelor miocardocitelor. Cu toate acestea, numărul elementelor pozitive de la nivelul MEC și de la nivel intracitoplasmatic a fost inferior. Aspectul a fost semnificativ statistic atât în cazul colagenului 1 ($p < 0,0001$, t-Student test), cât și în cazul colagenului 3 ($p < 0,001$, t-Student test).

Imunoreacțiile MMP-1 și TIMP-1 au fost observate în toate cazurile investigate (CMD și control) la nivelul citoplasmei elementelor stromale, reprezentate de celulele endoteliale, fibroblaști și rare limfocite. Intensitatea reacțiilor a fost uniformă, moderată/ intensă. În cazul MMP-1, unele marcaje discontinui, de intensitate variabilă au fost observate la nivelul sarcolemei sau citoplasmei miocardocitelor din lotul control. În cazul CMD, expresia MMP-1 și TIMP-1 la nivelul miocardocitelor a fost absentă. Analiza statistică a indicat valori medii IOD semnificativ inferioare ale MMP-1 în cazul CMD comparativ cu lotul control ($p < 0,01$, t-Student test). În cazul TIMP-1, valorile au fost superioare în CMD comparativ cu lotul control, dar aspectul a fost ne semnificativ statistic ($p > 0,05$, t-Student test).

Analiza statistică a distribuției valorilor medii IOD pentru markerii analizați a indicat o corelație liniară pozitivă între colagen 1 și TIMP-1 ($p < 0,01$, Pearson's test). Totodată au fost observate relații liniare negative ale colagenului 1/ TIMP-1 cu colagenul 3 și MMP-1, dar aspectele au fost ne semnificative statistic ($p > 0,05$, Pearson's test).

CONCLUZII

1. Incidența cea mai mare a cirozei hepatice în lotul studiat a fost reprezentată de decada 50-59 ani, peste jumătate din pacienți făcând parte din populația tânără. Sexul masculin a avut o pondere mai mare în populația studiată, mediul de proveniență fiind predominant rural, aceasta constituind o particularitate a lotului studiat. Rezultatele obținute în studiul prezent indică faptul că ciroza hepatică indiferent de etiologie afectează toate straturile sociale, fără a fi influențată de nivelul de studiu al pacienților sau de mediul de proveniență al acestora. Etiologia cirozei hepatice în studiul prezent a fost predominant etanolică (80,49%), întâlnită în particular la sexul masculin, urmată de etiologia virală, care a predominat la sexul feminin. Aprecierea severității cirozei hepatice prin utilizarea scorurilor Child și MELD au indicat faptul că majoritatea bolnavilor cirofici internați se aflau în stadiile avansate de boală.
2. Studiul de față a arătat că pacienții cu ciroză au ecocardiografic (volum atriale mai mari) și biochimic (niveluri mai mari ale NT proBNP), modificări ale expresiei disfuncției cardiace, conducând ca spectatori sau actori la decompensarea hepatică și dezvoltarea ascitei. Este relevant din punct de vedere clinic faptul că valorile plasmatice ale NT proBNP sunt crescute proporțional cu severitatea cirozei. De fapt, ciroza avansată și nivelele ridicate ale NT proBNP sunt asociate în mod semnificativ cu volumul crescut al AS și cu semnele disfuncției diastolice cardiace, care caracterizează modificările morfo-funcționale, de obicei găsite în stadiul final al bolii hepatice.
3. Pacienții cu ciroză hepatică dezvoltă o serie întreagă de modificări electrocardiografice pe parcursul evoluției bolii lor. În ceea ce privește prevalența tulburărilor de ritm (în special Fia) aceasta este mică. Studiile ulterioare ar putea fi benefice pentru a verifica posibilele mecanisme de protecție împotriva dezvoltării Fia la pacienții cu ciroză.
4. Rezultatele studiului nostru cu precădere asupra altor modificări electrocardiografice apărute la pacienții cirofici, au demonstrat prezența alungirii intervalului QT, media acestuia fiind mult mai mare comparativ cu lotul martor.
5. Funcția sistolică a VS evaluată prin FEVS a fost în limite normale la pacienții cu ciroză în studiul de față. Deși FEVS evaluată în repaus la pacienții studiați a fost normală sau chiar crescută există totuși o disfuncție miocardică subclinică în stadiile incipiente.

2DSTE este o metodă utilă și neinvazivă în detecția disfuncției cardiace la pacienții cu ciroză unde insuficiența cardiacă nu este încă evidentă din punct de vedere clinic.

6. Datele studiului de față au demonstrat faptul că pacienții cu ciroză hepatică prezintă disfuncție diastolică. În absența altor factori de risc pentru boală cardiacă, această disfuncție ar putea fi atribuită doar cardiomiopatiei cirotice. De asemenea, a demonstrat că, deși disfuncția diastolică este un eveniment frecvent în ciroză, de obicei este o formă ușoară (grad scăzut) și de cele mai multe ori se corelează cu severitatea disfuncției hepatice.
7. Markerii analizați în acest studiu pot fi utilizați pentru cuantificarea gradului de scleroză colagenă de la nivelul MEC. Sunt necesare studii viitoare pe loturi extinse care să analizeze inclusiv natura vacuolelor de la nivelul citoplasmului miocardocitelor. Imunoexpresia MMP1 și TIMP1 susține aceste proteine ca potențiale ținte terapeutice în CMD.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVA

Vlad L, Pascu O, Grigorescu M, *Tratat de Hepatologie* 2004, 15-20, 652-671

Blumgart LH, Belghiti J. *Surgery of the liver, biliary tract, and pancreas*. 3rd edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. pp. 3–30.

Friedman S, Schiano T. Cirrhosis and its sequelae. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. Philadelphia, Pa.: Saunders, 2004:936-44.

Xu J, Kochanek KD, Murphy SL, Tejada-Vera B; Division of Vital Statistics. Deaths: final data for 2007. http://www.cdc.gov/NCHS/data/nvsr/nvsr58/nvsr58_19.pdf. Accessed January 7, 2011.

Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–128.

Lewis FW, Adair O, Rector WG. Arterial vasodilation is not the cause of increased cardiac output in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1992;102:1024–1029. [PubMed]

Wiese S, Hove JD, Bendtsen F, Møller S. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:177–186. [PubMed]

De BK, Majumdar D, Das D, Biswas PK, Mandal SK, Ray S, Bandopadhyay K, Das TK, Dasgupta S, Guru S. Cardiac dysfunction in portal hypertension among patients with cirrhosis and non-cirrhotic portal fibrosis. *J Hepatol*. 2003;39:315–319. [PubMed]

Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003;37:208–217. [PubMed]

Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60:197–209. [PubMed]

Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140:805–820. [PubMed]

Henriksen JH, Schütten HJ, Bendtsen F, Warberg J. Circulating atrial natriuretic peptide (ANP) and central blood volume (CBV) in cirrhosis. *Liver*. 1986;6:361–368. [PubMed]

Merli M, Calicchia A, Ruffa A, Pellicori P, Riggio O, Giusto M, Gaudio C, Torromeo C. Cardiac dysfunction in cirrhosis is not associated with the severity of liver disease. *Eur J Intern Med*. 2013;24:172–176. [PubMed]

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:165–193. [PubMed]

Salerno F, Cazzaniga M, Pagnozzi G, Cirello I, Nicolini A, Meregaglia D, Burdick L. Humoral and cardiac effects of TIPS in cirrhotic patients with different “effective” blood volume. *Hepatology*. 2003;38:1370–1377. [PubMed]

Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527–1533. [PubMed]

Karagiannakis DS, Papatheodoridis G, Vlachogiannakos J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci*. 2015;60:1141–1151. [PubMed]

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;8:588–594. [PubMed]

Polavarapu N, Tripathi D. Liver in cardiopulmonary disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27:497–512. [PubMed]

Huonker M, Schumacher YO, Ochs A, Sorichter S, Keul J, Rössle M. Cardiac function and haemodynamics in alcoholic cirrhosis and effects of the transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt. *Gut*. 1999;44:743–748. [PMC free article] [PubMed]

Merli M, Valeriano V, Funaro S, Attili AF, Masini A, Efrati C, De CS, Riggio O. Modifications of cardiac function in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) *Am J Gastroenterol*. 2002;97:142–148. [PubMed]

Kovács A, Schepke M, Heller J, Schild HH, Flacke S. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:290–296. [PubMed]