



**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE**

**UTICAJ DNEVNO-NOĆNOG RITMA ARTERIJSKOG KRVNOG  
PRITISKA NA FUNKCIJU I GEOMETRIJU LEVE  
PRETKOMORE I KOMORE SRCA**

---

**Doktorska disertacija**

Mentor: prof. dr Katica Pavlović

Kandidat: dr Tatjana Miljković

Novi Sad, 2019. godine

Hvala...

Onima koji su prvi znali da je sve ovo realno i da će se jednog dana desiti -mom dedi Andriji i  
babi Olgi

Onima koji su formirali moju ličnost, usadili radne navike, naučili me da biram „pravi put“ i koji  
mi i dan-danas pomažu - ocu Radovanu, majci Mileni i bratu Marku

Onima koji su centar mog sveta, sa kojima i zbog kojih se radujem, smejem, brinem, plačem –  
mom suprugu Aleksandru i najdražoj našoj deci Milici, Nataliji i Nikoli

Onima koji su mi od prvog dana nesebično „poklanjali“ znanje – mojoj mentorki Katici  
Pavlović, prvoj šefici Branislavi Kovačević i osobi koja mi je prenela najviše znanja iz  
ehokardiografije Biljani Radišić

Onima koji su svojim znanjem i stručnošću pomogli da ova disertacija...stigne do koričenja i  
zahvalnice...Dejanu Ćurčiću i Goranu Remeru

*Disertaciju posvećujem onima za koje želim da kada dođe vreme budu daleko uspešniji i bolji od  
svojih roditelja, onima zbog kojih postojim i kojima želim svu sreću ovog sveta*

*Ćerkama Milici i Nataliji*

*i sinu Nikoli*

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

**Ključna dokumentacijska informacija**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani material
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.):	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Tatjana Miljković
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje):MN	Prof. dr Katica Pavlović
Naslov rada: NR	Uticaj dnevno-noćnog ritma arterijskog krvnog pritiska na funkciju i geometriju leve pretkomore i komore srca
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezikizvoda: JI	srpski / engleski
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2019
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	(broj poglavlja 9 / stranica 129 / slika 22/ tabela 52 /grafikona 14/ referenci 160 / priloga 1 )
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Kardiologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	arterijski pritisak; hipertenzija; cirkadijalni ritam; funkcija leve pretkomore; funkcija leve komore; hipertrofija leve komore; ehokardiografija
UDK	616.12-008.331.1:616.124/.125
Čuva se:ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	Nema

<p>Izvod:</p> <p>IZ</p>	<p>Cilj: Cilj ovog istraživanja bio je da se utvrde promene koje arterijska hipertenzija dvojakim mehanizmima (dnevno-noćnim ritmom i svojim trajanjem) ostavlja na funkciju i geometriju leve pretkomore i komore srca.</p> <p>Ispitanici i metode: u ovo istraživanje bilo je uključeno 180 ispitanika koji su bili podeljeni u ispitivane grupe u odnosu na dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska tokom 24-časovnog monitoringa arterijskog krvnog pritiska i to na sledeći način: grupa ispitanika sa očuvanim dnevno-noćnim ritmom arterijskog krvnog pritiska sastojala se od ukupno 90 ispitanika, a grupu onih sa narušenim dnevno-noćnim ritmom arterijskog krvnog pritiska takođe je činilo 90 ispitanika. U svakoj od ovih grupa izvršena je dodatna podela ispitanika prema dužini trajanja arterijske hipertenzije na one kod kojih je arterijska hipertenzija trajala do 5 godina, one kod kojih je trajala od 5 do 10 godina i na one sa trajanjem arterijske hipertenzije više od 10 godina. Svim ispitanicima rađen je incijalno 24-časovni ambulantni monitoring arterijskog krvnog pritiska, a nakon toga i ehokardiografski pregled radi određivanja parametara morfologije leve pretkomore i komore, kao i dijastolne funkcije leve komore.</p> <p>Rezultati i diskusija: nakon statističke obrade podataka dobijeni su rezultati koji ukazuju da se dijastolna disfunkcija stepena većeg od I statistički značajno češće (<math>p=0,011</math>) uočava kod onih ispitanika koji nemaju očuvan dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska. Narušen dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska takođe dovodi do povećanja indeksirane mase miokarda leve komore prema površini tela ispitanika (LVM/BSA) – <math>p=0,001</math>; do zadebljanja zidova leve komore (IVS/PLW) – <math>p=0,025</math>, kao i do smanjenja sistolne brzine miokarda na nivou septalnog dela mitralnog anulusa (<math>s'</math>) - <math>p&lt;0,0005</math>. Pored ovoga, u grupi onih sa narušenim dnevno-noćnim ritmom arterijskog krvnog pritiska primećeno je češće prisustvo ekscentrične hipertrofije miokarda leve komore (<math>p=0,027</math>). U odnosu na geometriju i funkciju leve pretkomore, narušen dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska dovodi do promena u smislu povećanja antero-posteriornog dijametra leve pretkomore (LA)- <math>p=0,003</math>; maksimalnog volumena leve pretkomore u komorskoj sistoli (LAVs) – <math>p=0,007</math>; indeksiranog LAVs prema površini tela ispitanika (LAVs/BSA)-<math>p&lt;,0005</math>; E/e' odnosa – <math>p=0,040</math>; rezervoarnog strain-a leve pretkomore (PLAS)- <math>p=0,004</math>; krutosti leve pretkomore (stiffness)-<math>p=0,047</math>, kao i brzine propagacije talasa kroz mitralni otvor (Vp)-<math>p=0,029</math>.</p>
-------------------------	---

	<p>Sa povećanjem dužine trajanja arterijske hipertenzije takođe su pokazane promene u morfologiji i funkciji leve pretkomore i leve komore srca. Dijastolna disfunkcija stepena većeg od I retko je bila uočena u grupi onih koji su arterijsku hipertenziju lečili kraće od 5 godina, a njeno prisustvo u ispitivanim grupama trajanja od 5 do 10 godina i duže od 10 godina bilo je statistički značajno češće (<math>p &lt; 0,0005</math>).</p> <p>Takođe, sa trajanjem arterijske hipertenzije statistički značajno se menjaju i parametri leve komore za koje smo pokazali da su pogoršani kada dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska nije očuvan, s tim što smo ovde uočili i značajne promene u smislu postojanja lošijih vrednosti <i>strain</i>-a leve komore (LVGS)-<math>p &lt; 0,0005</math>. Na sličan način kao i u odnosu na dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska, menjao se predominantni oblik hipertrofije miokarda leve komore, te je uočeno značajno češće (<math>p = 0,017</math>) prisustvo ekscentrične hipertrofije kod ispitanika koji su duže lečili arterijsku hipertenziju. Uz ove promene, sa trajanjem arterijske hipertenzije, uočene su i promene sledećih ehokardiografskih parametara leve pretkomore (<math>p &lt; 0,0005</math>): LA, LAVs, LAVs/BSA, <math>E/e'</math>, PLAS, stiffness, Vp. Na kraju, formiran je i model za dijagnostiku dijastolne disfunkcije stepena većeg od I koji je testiran na 30 novih ispitanika i koji se pokazao kao kvalitetan uz visoku senzitivnost i specifičnost.</p> <p>Zaključak: arterijska hipertenzija dnevno-noćnim oscilacijama (ritmom), ali i svojim trajanjem dovodi do promena u funkciji i geometriji leve pretkomore i komore srca. Noviji ehokardiografski parametri (PLAS, LVGS, stiffness) su dobri pokazatelji ranih promena na nivou leve pretkomore i komore srca kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.</p>
Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	11.02.2016.
Datum odbrane: DO	
<p>Članovi komisije:</p> <p>(ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO</p>	<p>predsednik: prof. dr Anastazija Stojšić Milosavljević</p> <p>član: prof. dr Ilija Srdanović</p> <p>član: doc. dr Vladimir Ivanović</p> <p>član: prof. dr Milovan Petrović</p> <p>član: prof. dr Branislava Ivanović</p>

**UNIVERSITY OF NOVI SAD****FACULTY OF MEDICINE****Key-word documentation**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Doctoral dissertation
Author: AU	Tatjana Miljković
Mentor: MN	Prof. dr Katica Pavlović
Title: TI	Influence of circadian rhythm of arterial blood pressure on function and geometry of left atrium and ventricle of the heart
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	English/Serbian
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	Chapters 9/ pages 129 / pictures 22/ tables 52/ graphs 14/ references 160/ supplements 1
Scientific field: SF	Medicine
Scientific discipline: SD	Cardiology
Subject, Key words SKW	Arterial Pressure; Hypertension; Circadian Rhythm; Atrial Function, Left; Ventricular Function, Left; Hypertrophy, Left Ventricular; Echocardiography
UC	616.12-008.331.1:616.124/.125
Holding data: HD	Library of Medical faculty Novi Sad, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3

Note: N	None
Abstract: AB	<p>Objective: The aim of this study was to determine the changes that arterial hypertension by its dual mechanisms (circadian rhythm and its duration) leaves on the function and geometry of left atrium and left ventricle of the heart.</p> <p>Respondents and Methods: This study involved 180 subjects who were divided into examined groups in relation to the circadian arterial blood pressure rhythm during 24-hour monitoring of arterial blood pressure, as follows: group of subjects with preserved circadian rhythm of arterial blood pressure consisted of a total of 90 subjects, and a group of those with impaired circadian rhythm of arterial blood pressure also comprised 90 subjects. In each of these groups an additional division of subjects was performed according to the duration of arterial hypertension to those whose arterial hypertension lasted up to 5 years, those in whom it lasted 5-10 years and those with duration of arterial hypertension for more than 10 years. All participants received an incisional 24-hour ambulatory monitoring of arterial blood pressure, followed by an echocardiographic examination to determine the morphology parameters of the left atrium and ventricle, as well as the diastolic functions of the left ventricle.</p> <p>Results and discussion: after statistical data processing, results have been obtained indicating that diastolic dysfunction of a level greater than I statistically significantly more frequently (<math>p = 0.011</math>) was observed in those subjects who didn't have preserved circadian rhythm of arterial blood pressure. A non-dipper circadian arterial blood pressure rhythm also led to an increase in the indexed left ventricular myocardial mass according to the body surface of the respondent (<math>LVM / BSA</math>) - <math>p = 0.001</math>; to the increase in the wall thickness of the left ventricle (<math>IVS / PLW</math>) - <math>p = 0.025</math>, as well as to the decrease in systolic myocardial velocity at the level of the septal portion of the mitral annulus (<math>s'</math>) - <math>p &lt; 0.0005</math>. In addition, in the group of those with impaired circadian rhythm of arterial blood pressure, a more frequent presence of eccentric hypertrophy of the left ventricular myocardium (<math>p = 0.027</math>) was observed. In relation to the geometry and left atrial function, the circadian rhythm of arterial blood pressure led to a change in terms of an increase in the antero-posterior diameter of the left atrium (LA) - <math>p = 0.003</math>; maximum left ventricular volume in ventricular systole (LAVs) - <math>p = 0.007</math>; indexed LAVs according to the surface of the respondent's body (<math>LAVs / BSA</math>) - <math>p &lt; 0.0005</math>; <math>E / e'</math> ratio - <math>p = 0.040</math>; reservoir strain (PLAS) - <math>p = 0.004</math>; stiffness - <math>p = 0.047</math>, as well as the velocity propagation across the mitral opening (<math>Vp</math>) - <math>p = 0.029</math>.</p>

	<p>With increasing duration of arterial hypertension, changes in morphology and left atrial and left ventricular functions were also demonstrated. Diastolic dysfunction of a grade greater than I was rarely observed in the group of those who had been treating arterial hypertension for up to 5 years, and its presence in the investigated groups with duration of 5 to 10 years and for more than 10 years was statistically significantly more common (<math>p &lt; 0.0005</math>). Also, with the duration of arterial hypertension, the parameters of the left ventricle were also significantly changed-the same for which we showed that they were worsened when the circadian rhythm of arterial blood pressure was not preserved, but beside that we noticed significant changes in the sense of the existence of less negative values of strain- the left ventricle global strain (LVGS) -<math>p &lt; 0.0005</math>. In a similar way to the circadian rhythm of arterial blood pressure, the prevalent form of myocardial left ventricular hypertrophy changed, and the presence of eccentric hypertrophy in patients with longer arterial hypertension duration was significantly more frequent (<math>p = 0.017</math>). In addition to these changes, with duration of arterial hypertension, changes in the following echocardiographic parameters of the left atrium (<math>p &lt; 0.0005</math>) were observed: LA, LAVs, LAVs / BSA, E / e', PLAS, stiffness, Vp. Finally, a model for the diagnosis of diastolic dysfunction of a degree greater than I was formed and afterwards tested on 30 new subjects and it proved to be of good quality with high sensitivity and specificity.</p> <p>Conclusion: arterial hypertension by its duration and day-night oscillations (rhythm) leads to changes in the function and geometry of the left atrium and left ventricle of the heart. The latest echocardiographic parameters (PLAS, LVGS, stiffness) are good indicators of early changes of left atrium and left heart ventricle in patients with arterial hypertension.</p>
Accepted on Scientific Board on: AS	11.02.2016.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president: prof. dr Anastazija Stojšić-Milosavljević  member: prof. dr Ilija Srdanović  member: doc. dr Vladimir Ivanović  member: prof. dr Milovan Petrović  member: prof. dr Branislava Ivanović</p>



---

**SADRŽAJ**

1. UVOD .....	5
1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA .....	5
1.1.1. Definicija .....	5
1.1.2. Prevalenca arterijske hipertenzije.....	6
1.1.3. Patofiziološki mehanizmi i podela arterijske hipertenzije .....	7
1.1.4. Ambulantno merenje i dnevno-noćni ritam krvnog pritiska .....	9
1.1.4.1. Prednosti i mane ambulantnog monitoringa arterijskog krvnog pritiska u odnosu na merenja u kućnim uslovima .....	11
1.1.5. Hipertenzijom posredovano oštećenje organa.....	12
1.1.5.1. Promene na srcu u arterijskoj hipertenziji .....	14
1.1.5.2. Transtorakalna ehokardiografija u arterijskoj hipertenziji .....	14
1.2. Fiziologija dijastole.....	16
1.2.1. Dijastolna disfunkcija.....	17
1.2.2. Standardna ehokardiografska procena dijastolne funkcije.....	18
1.2.2.1. Transmitralni PW Doppler profil .....	18
1.2.2.2. Tipovi i klasifikacija mitralnog protoka .....	19
1.2.2.3. Abnormalni oblici/tipovi/ transmitralnog protoka .....	19
1.2.2.4. Usporena relaksacija.....	20
1.2.2.5. Pseudonormalan mitralni protok .....	20
1.2.2.6. Restriktivni mitralni protok .....	21
1.2.2.7. PW Doppler profil plućnih vena .....	22
1.2.2.8. Procena relaksacije leve komore – Izovolumno relaksaciono vreme (IVRT) .....	23
1.2.2.9. Procena krutosti ( <i>stiffness</i> -a) leve komore .....	23
1.2.2.10. Tkivna Doppler merenja.....	24

---

1.2.2.11. Kolor M-mod imidžing .....	26
1.3. Leva pretkomora .....	27
1.3.1. Veličina i funkcija leve pretkomore .....	28
1.3.2. Funkcija leve pretkomore .....	29
1.3.3. Pritisak punjenja leve komore .....	30
1.3.4. Ehokardiografska procena pritiska punjenja i stepena dijastolne disfunkcije..	30
1.4. Maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije (TR max V) .....	33
1.5. Strain .....	33
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA .....	37
3. HIPOTEZE .....	38
4. ISPITANICI I METODE .....	39
4.1. Ustanova u kojoj je vršeno istraživanje .....	39
4.2. Program (faze) istraživanja .....	39
4.3. Ispitanici .....	39
4.4. Kriterijumi za uključivanje .....	40
4.5. Kriterijumi za neuključivanje .....	41
4.6. Metode .....	41
4.6.1. Ambulantni 24-h monitoring arterijskog krvnog pritiska .....	41
4.6.2. Ehokardiografski pregled .....	42
4.7. Statistička obrada podataka .....	46
5.1. Deskriptivna statistika .....	47
5.1.1. Starosna struktura ispitanika .....	47
5.1.2. Struktura ispitanika prema polu i <i>body mass index</i> -u (BMI) .....	49
5.2. Hipoteza I .....	52
5.2.1. Izdvojene ehokardiografske karakteristike prema dnevno-noćnom ritmu arterijskog krvnog pritiska .....	53
5.4. Hipoteza III .....	57

---

5.5. Hipoteza IV .....	61
5.6. Rezultati ANOVA (Analiza Varijanse) .....	63
5.6.1. Poređenje analiziranih parametara između svih ispitivanih grupa u periodu trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina i 5-10 godina .....	63
5.6.2. Poređenje analiziranih parametara između svih ispitivanih grupa u periodu trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina i više od 10 godina.....	66
5.6.3. Poređenje analiziranih parametara između svih ispitivanih grupa u periodu trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina i duže od 5 godina.....	69
5.6.4. Ehokardiografski parametri u ranim fazama arterijske hipertenzije bez ehokardiografskih kriterijuma za postojanje dijastolne disfunkcije stepena većeg od I .....	72
5.7. Prisustvo i stepen dijastolne disfunkcije u ispitivanim grupama i podgrupama.....	74
5.8. Univarijantna binarna logistička regresija .....	77
5.9. Multivarijantna binarna logisitčka regresija .....	81
5.10. Markeri za postojanje dijastolne disfunkcije stepena većeg od I.....	82
5.11. Poređenje ROC kriva .....	84
5.12. Model za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I.....	87
5.13. Testiranje modela za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I .....	88
6. DISKUSIJA.....	90
6.1. Opšta razmatranja .....	90
6.2. Uticaj dnevno-noćnog ritma arterijskog krvnog pritiska na pojavu stepena dijastolne disfunkcije većeg od I - analiza hipoteze 1 .....	92
6.3. Uticaj dnevno-noćnog ritma arterijskog krvnog pritiska na promene geometrije leve pretkomore - analiza hipoteze 2.....	94
6.4. Uticaj dužine trajanja arterijske hipertenzije na pojavu stepena dijastolne disfunkcije većeg od I - analiza hipoteze 3.....	96
6.5. Uticaj dužine trajanja arterijske hipertenzije na promene geometrije leve pretkomore - analiza hipoteze 4.....	98

---

6.6. Distribucija dijastolne disfunkcije po grupama .....	99
6.7. Uticaj pojedinih ehokardiografskih parametara na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I.....	100
6.7.1. Rezervoarni (longitudinalni) <i>strain</i> leve pretkomore (PLAS) .....	101
6.7.2. Indeks krutosti leve pretkomore (LA stiffness index).....	101
6.7.3. Odnos E i e' talasa (E/e') .....	102
6.7.4. Globalni <i>strain</i> leve komore (LVGS).....	102
6.8. Analiza dodatnih parametara dijastolne funkcije.....	103
6.8.1. Brzina propagacije talasa (Vp-color M-mod) .....	103
6.8.2. Maksimalna brzina mlaza trikuspidne regurgitacije (TR max V).....	104
6.9. Promene parametara morfologije i funkcije miokarda leve komore i leve pretkomore u ranim fazama arterijske hipertenzije.....	105
6.10. Matematički model za predikciju dijastolne disfunkcije veće od I stepena .....	106
7. ZAKLJUČCI.....	108
8. LITERATURA.....	110
9. PRILOZI.....	126
9.1. Spisak skraćenica i simbola .....	126

## 1. UVOD

### 1.1. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA

#### 1.1.1. Definicija

Moderno shvatanje kardiovaskularnog sistema počelo je u XVII veku, a englez Stephen Hales prvi je izmerio krvni pritisak 1733. godine [1]. Ipak, hipertenzija kao klinički entitet povišenog arterijskog krvnog pritiska prepoznata je tek krajem XIX veka uporedo sa izumom i prvog sfingomanometra [2].

Prema vodiču Evropskog udruženja kardiologa za dijagnozu i lečenje arterijske hipertenzije iz 2018.godine hipertenzija se definiše kao nivo krvnog pritiska na kojem benefit terapije (medikamentne i nemedikamentne) nepobitno prevazilazi rizike lečenja [3,4,5,6].

Iako su krajem 2017.godine od strane Američkog udruženja kardiologa (ACC/AHA), a na osnovu dobijenih rezultata velikih studijskih ispitivanja, na prvom mestu SPRINT [7,8] i HOPE-3 [9], postavljene nove granice za normalne vrednosti arterijskog krvnog pritiska u opštoj populaciji na 120mmHg za sistolni krvni pritisak i 80mmHg za dijastolni krvni pritisak [10], Evropsko udruženje kardiologa ostaje u svojim najnovijim preporukama pri stavu da su vrednosti krvnog pritiska koje se smatraju povišenim, tako da potvrđuju dijagnozu arterijske hipertenzije,  $\geq 140$  mmHg za sistolni krvni pritisak i/ili  $\geq 90$  mmHg za dijastolni krvni pritisak [6,11].

*Tabela 1: Kategorizacija i gradiranje arterijske hipertenzije*

<b>Kategorija</b>	<b>Sistolni KP(mmHg)</b>		<b>Dijastolni KP (mmHg)</b>
Optimalno	<120	i	<80
Normalno	120–129	i/ili	80–84
Visoko normalno	130–139	i/ili	85–89
Stepen 1 hipertenzije	140–159	i/ili	90–99
Stepen 2 hipertenzije	160–179	i/ili	100–109
Stepen 3 hipertenzije	$\geq 180$	i/ili	$\geq 110$
Izolovana sistolna hipertenzija	$\geq 140$	i	<90

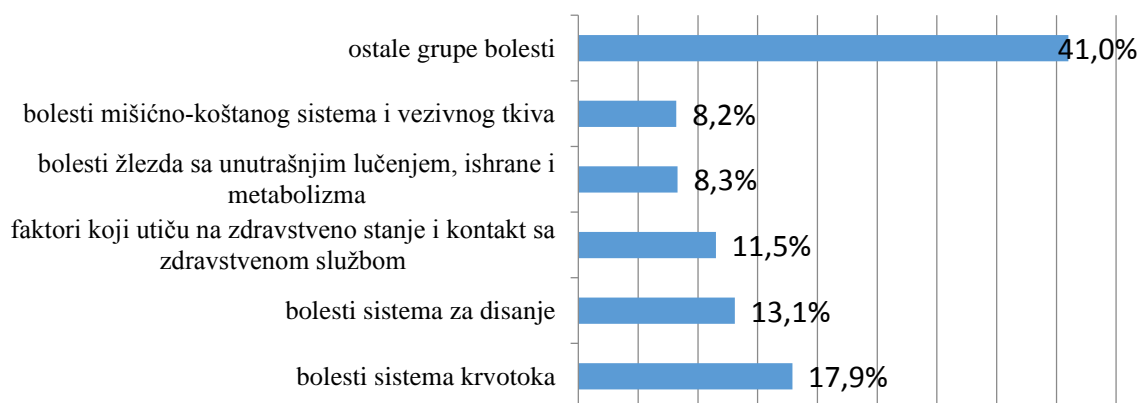
*KP = krvni pritisak ; a. Izolovana sistolna hipertenzija se gradira na stepene 1,2,3 prema vrednostima sistolnog KP u navedenim opsezima*

Prilagođeno izvoru: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013

### 1.1.2. Prevalenca arterijske hipertenzije

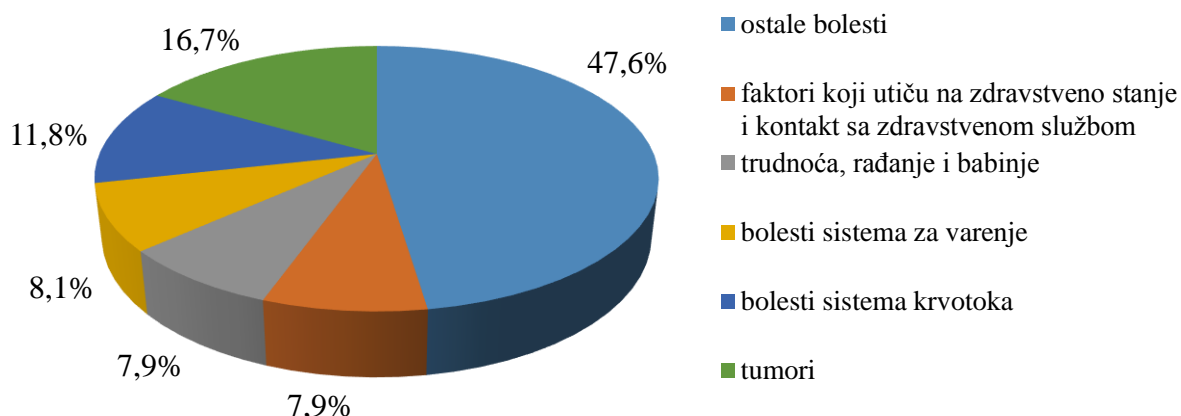
Danas, početkom XXI veka, a prema podacima iz 2015.godine, procenjeno je da 1,13 milijardi ljudi boluje od arterijske hipertenzije, dok u regionu centralne i istočne Evrope taj broj iznosi preko 150 miliona. Ukupna prevalenca arterijske hipertenzije kod odraslih je oko 30-45%,sa globalnom za godine života standardizovanom prevalencom od 24% za muškarce i 20% za žene [12]. Ovakva zastupljenost arterijske hipertenzije je uniformna širom sveta i nije zavisna od socijalnog statusa. Znatno češće hipertenzija se javlja u starijem životnom dobu sa prevalencom od >60% kod ljudi starijih od 60 godina [13]. Takođe, procenjuje se sa će broj obolelih od arterijske hipertenzije porasti za 15-20% do 2025.godine, te dostići broj od oko 1,5 milijarde ukupno obolelih [14].

Prema podacima Instituta za javno zdravlje Vojvodine za 2016.godinu broj pregledanih pacijenata sa dijagnozom arterijske hipertenzije u službi Opšte medicine iznosio je 299.248 što predstavlja 11,5% - i što svrstava arterijsku hipertenziju među najčešća oboljenja na našem podneblju (grafikon 1,2) [15].



*Grafikon 1. Vodeće grupe bolesti u službi opšte medicine u Vojvodini u 2016.godini*

Prilagođeno izvoru: Zdravstveno stanje stanovništva AP Vojvodine. Institut za javnozdravlje 2016;1:21.



Grafikon 2. Vodeći uzroci hospitalizacije u Vojvodini u 2016.godini

Prilagođeno izvoru: Zdravstveno stanje stanovništva AP Vojvodine. Institut za javnozdravlje 2016;1:26.

### 1.1.3. Patofiziološki mehanizmi i podela arterijske hipertenzije

Hipertenzija, kao hronično stanje povišenog arterijskog krvnog pritiska, može biti primarna ili esencijalna i kao takva postoji kod oko 90-95% ljudi sa povišenim krvnim pritiskom ili može biti sekundarna tj. konsekutivna hipertenzija, u oko 5-10%, nastala kao posledica nekog drugog oboljenja [16].

Najčešće je sekundarna hipertenzija posledica bubrežnih bolesti [17], a može biti uzrokovana endokrinim oboljenjima, kao što su Cushing-ov sindrom, hiper- i hipotireoidizam, akromegalija, Conn-ov sindrom, hiperparatireoidizam i feohromocitom [17,18]. Ostali uzroci hipertenzije su gojaznost, trudnoća, *sleep* apnea, koarktacija aorte, a nastaje i preteranim unosom tečnosti, upotrebom određenih lekova, biljnih preparata i opojnih droga [17,19].

Esencijalna hipertenzija predstavlja rezultat kompleksne interakcije genetskih faktora i faktora sredine. Identifikovan je veliki broj genskih varijanti sa malim uticajem na krvni pritisak, kao i neke retke genske varijate sa velikim uticajem na arterijski krvni pritisak [20,21], ipak genetska osnova hipertenzije je još uvek nedovoljno shvaćena.

Navike – stil života koje dovode do povećanja arterijskog krvnog pritiska obuhvataju na prvom mestu povećan unos soli [22], kao i masne hrane i alkohola, smanjen unos voća, nedostatak fizičke aktivnosti [23] i povećanu telesnu masu [24].

Insulinska rezistencija takođe ima uticaj u nastanku arterijske hipertenzije [25], dok se u skorije vreme razmatra i uticaj nedostatka vitamina D [26]. Novije studije pokazuju da događaji u ranom životu (npr. mala porođajna masa, pušenje majke tokom trudnoće, uskraćivanje dojenja) predstavljaju faktore rizika za nastanak esencijalne arterijske hipertenzije u odraslom dobu [27].

Kao što je već pomenuto esencijalna arterijska hipertenzija je hronično stanje i zahteva doživotni medikamentni i nemedikamentni tretman, a kao takva predstavlja glavni i nezavisni faktor rizika za moždani udar, infarkt miokarda, srčanu slabost, aneurizmu aorte, bolest perifernih arterija, a jedan je od uzroka i hronične bubrežne insuficijencije. Čak i blago do umereno povećanje krvnog pritiska povezano je sa skraćenim očekivanim trajanjem života.

Kod većine ljudi sa utvrđenom esencijalnom arterijskom hipertenzijom povećan otpor toku krvi ili totalna periferna vaskularna rezistenca predstavlja uzrok visokog pritiska, dok *cardiac output* (CO) ostaje normalan [28].

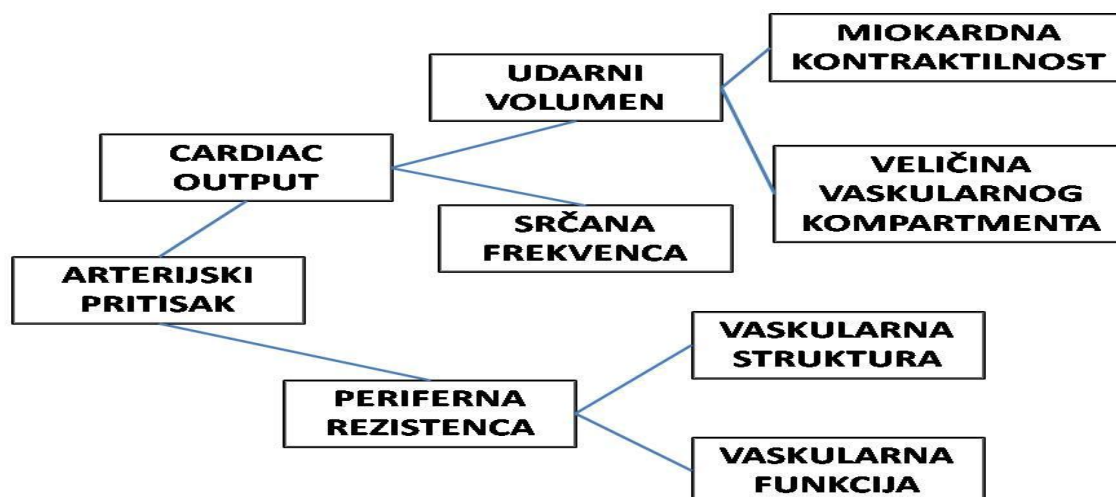
Postoje saznanja da određen broj mladih ljudi sa prehipertenzijom ili graničnim vrednostima krvnog pritiska ima povećan *cardiac output*, povećanu srčanu frekvencu uz normalnu perifernu vaskularnu rezistencu koja se naziva hiperkinetska granična hipertenzija (eng. *Hyperkinetic borderline hypertension*) [29]. Ove osobe razviju tipične karakteristike esencijalne hipertenzije kasnije u životu, obzirom da *cardiac output* opada, a periferna vaskularna rezistenca raste sa godinama života [29]. Povećana periferna vaskularna rezistenca posledica je uglavnom strukturalnog suženja malih arterija i arteriola [30], ali i smanjenja broja i gustine kapilara takođe ima ulogu u ovom procesu (slika 1) [31].

Mnogi mehanizmi se smatraju odgovornim za povećanje periferne vaskularne rezistence, među kojima najviše dokaza ima za ulogu intra-renalnog renin-angiotenzin-aldosteron sistema [32], kao i promene u simpatičkom nervnom sistemu [33]. Pored ovoga, endotelna disfunkcija i vaskularna inflamacija takođe dovode do povećanja periferne vaskularne rezistence i vaskularnog oštećenja u arterijskoj hipertenziji [34,35].



Pojava arterijske hipertenzije udružena je sa smanjenjem periferne vaskularne komplijanse koja dovodi do povećanja srčanog *preload*-a i na taj način dovodi do dijasolne disfunkcije [36,37] koja predstavlja jedan od osnovnih uzroka srčanog popuštanja u hipertenzivnoj bolesti srca.

U današnje vreme velika pažnja posvećuje se srčanoj insuficijenciji kod pacijenata sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore, koja se u praksi najčešće sreće kada je u osnovi hipertenzivna bolest srca, a bazirana je na oštećenju dijasolne funkcije leve komore [38].



Slika 1. Šematski prikaz mehanizma nastanka arterijske hipertenzije

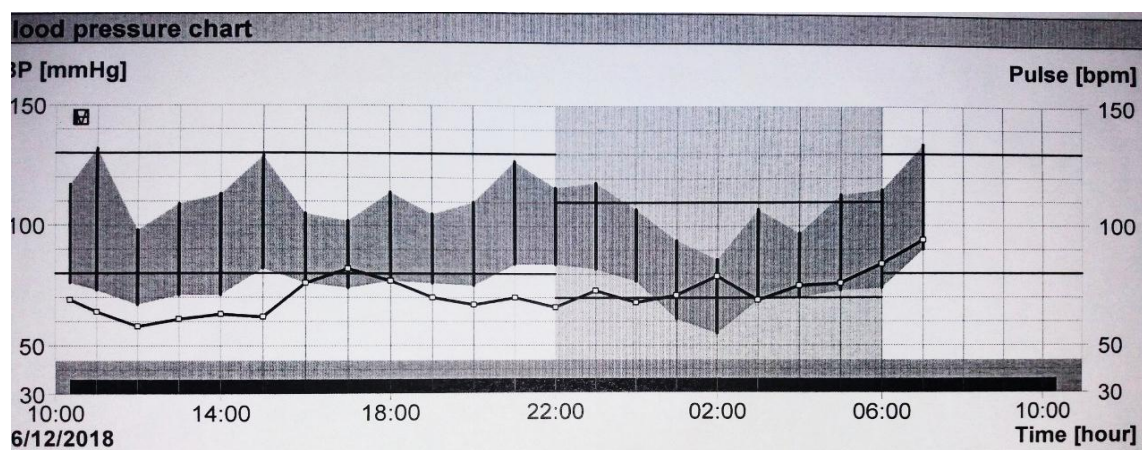
Prilagođeno izvoru: Safar ME, London GM. "Arterial and venous compliance in sustained essential hypertension". Hypertension 1987; 10 (2): 133–9.

#### 1.1.4. Ambulantno merenje i dnevno-noćni ritam krvnog pritiska

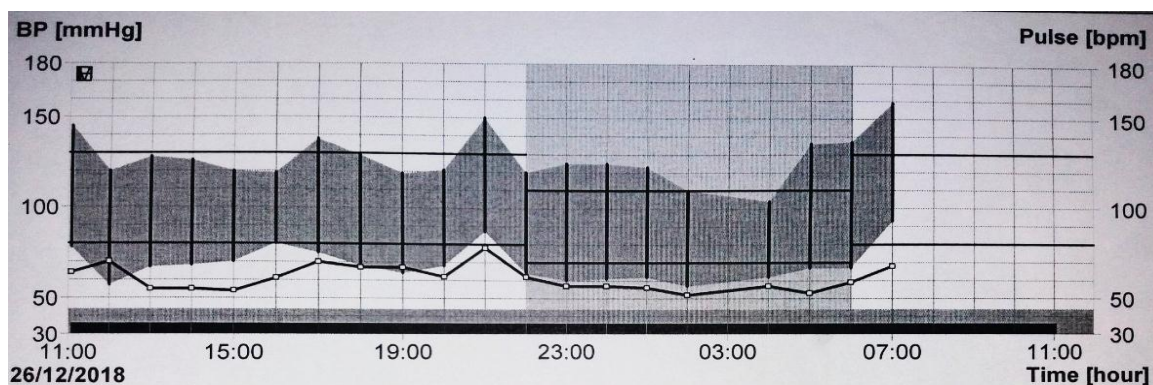
Ambulantno merenje arterijskog krvnog pritiska daje uvid u srednje vrednosti krvnog pritiska tokom definisanog perioda, koji obično iznosi 24 časa. Merenja se tokom monitoringa vrše i tokom dana i tokom noći, najčešće u intervalima od 15 do 30 minuta u zavisnosti od toga kako je programiran aparat. Vrednosti arterijskog krvnog pritiska dobijene tokom ovakve vrste monitoringa su generalno niže od vrednosti prilikom merenja koja se vrše tokom posete lekaru, te su granične vrednosti za hipertenziju prilikom 24h ambulantnog monitoringa  $\geq 130/80$  mmHg – prosečna vrednost za 24 h,  $\geq 135/85$  mmHg –srednja vrednost dnevnog arterijskog krvnog pritiska i  $\geq 120/70$  –srednja vrednost noćnog arterijskog krvnog pritiska (što predstavlja ekvivalent vrednostima  $\geq 140/90$  mmHg za merenja u ordinaciji) [6].

Ambulantni monitoring krvnog pritiska smatra se boljim prediktorom hipertenzijom uzrokovano oštećenja organa nego merenje arterijskog krvnog pritiska u ordinaciji [39].

Arterijski krvni pritisak normalno pada tokom sna. Normalna razlika u vrednostima prosečnog dnevnog arterijskog krvnog pritiska i prosečnog noćnog arterijskog krvnog pritiska je  $>10\%$  i ovakav profil se naziva očuvanim cirkadijalnim (dnevno-noćnim) ritmom arterijskog krvnog pritiska (*dipper*). Kada su ove razlike  $>20\%$  u korist prosečnih vrednosti dnevnog krvnog pritiska radi se o ekstremnom *dipper* profilu. U slučajevima kada je noćni krvni pritisak za manje od  $10\%$  niži u odnosu na dnevni, takav profil arterijskog krvnog pritiska naziva se *non-dipper*. Takođe, postoji i izdvojena grupa inverznih *dipper*-a, kod kojih tokom noći ne dolazi do pada arterijskog krvnog pritiska, već naprotiv, do njegovog skoka (odnos prosečnog noćnog i prosečnog dnevnog pritiska je veći od 1) [40].



Slika 2. Dipper profil arterijskog krvnog pritiska tokom 24-časovnog ambulantnog monitoringa



Slika 3. Non-dipper profil arterijskog krvnog pritiska tokom 24-časovnog ambulantnog monitoringa

Poznati razlozi za odsustvo normalnog noćnog pada arterijskog krvnog pritiska su:

- poremećaji sna
- opstruktivna *sleep* apnea
- gojaznost
- prekomeran unos soli
- ortostatska hipotenzija
- disfunkcija autonomnog nervnog sistema
- hronična bubrežna slabost
- dijabetesna neuropatija
- starija životna dob [41]

Studije koje su se bavile uticajem vrednosti i odnosima dnevnog i noćnog arterijskog krvnog pritiska pokazale su da je vrednost noćnog arterijskog krvnog pritiska bolji prediktor neželjenih događaja od dnevnih vrednosti [41]. Odnos noćnog prema dnevnom arterijskom krvnom pritisku takođe je snažan prediktor neželjenih ishoda, a pacijenti sa manjim padom arterijskog krvnog pritiska tokom noći od 10% imaju povišen kardiovaskularni rizik, dok je kod inverznih *dipper*-a rizik dodatno povišen [41,42]. Paradoksalno, postoje takođe određeni dokazi koji govore u prilog tome da postoji povišen rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja i kod pacijenata sa ekstremnim *dipper* profilom arterijskog krvnog pritiska [43], iako ograničena prevalenca i reproducibilnost ovog fenomena otežavaju njegovu interpretaciju.

#### **1.1.4.1. Prednosti i mane ambulantnog monitoringa arterijskog krvnog pritiska u odnosu na merenja u kućnim uslovima**

Glavna prednost ambulantnog kontinuiranog monitoringa i kućnog monitoringa arterijskog krvnog pritiska su u tome da omogućavaju dijagnostiku hipertenzije “belih mantila” i maskirane arterijske hipertenzije.

Relativne prednosti i mane kućnog i kontinuiranog ambulantnog monitoringa arterijskog krvnog pritiska su prikazane u tabeli 2.

Tabela 2. Poređenje ambulantnog i kućnog merenja arterijskog krvnog pritiska

<b>ABPM</b>	<b>HBPM</b>
<b>Prednosti</b>	<b>Prednosti</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Može identifikovati maskiranu i hipertenziju “belih mantila”</li> <li>• Bolji prognostički dokazi</li> <li>• Noćno merenje KP</li> <li>• Merenja u “realnim” životnim okolnostima</li> <li>• Veliki broj informacija iz jedne sesije merenja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Može identifikovati maskiranu hipertenziju i hipertenziju “belih mantila”</li> <li>• Jeftina i široko dostupna tehnika</li> <li>• Merenja u kućnim uslovima (opuštenije nego u ordinaciji)</li> <li>• Angažovanost pacijenta u merenju</li> <li>• Uključenost pacijenta u merenje KP</li> <li>• Lako ponovljiva i metoda koja se može koristiti dug vremenski period</li> </ul>
<b>Mane</b>	<b>Mane</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skupo i nekada ograničeno dostupno</li> <li>• Može biti neugodno</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Samo statička merenja su moguća</li> <li>• Potencijalne greške u merenjima</li> <li>• Nema noćnih merenja</li> </ul>

*ABPM = ambulantni kontinuirani 24h monitoring krvnog pritiska; KP= krvni pritisak; HBPM = kućno merenje krvnog pritiska.*

Prilagođeno izvoru: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34:2159–2219.

### 1.1.5. Hipertenzijom posredovano oštećenje organa

Hipertenzijom posredovano oštećenje organa (eng. *hypertension mediated organ damage* HMOD), ranije nazivano-asimptomatsko oštećenje ciljnih organa, odnosi se na strukturalne i funkcionalne promene arterija i ciljnih organa (srce, krvni sudovi, mozak, oči i bubrezi) uzrokovane povišenim arterijskim krvnim pritiskom i kao takvo predstavlja marker pre-kliničkog ili asimptomatskog cerebro-vaskularnog oboljenja [44].

HMOD je često kod neregulisane ili dugotrajne arterijske hipertenzije, ali se može zapaziti i kod blažih oblika arterijske hipertenzije. Uz dobru imidžing tehniku koja je u današnje vreme dostupna, ovakva oštećenja organa uočavaju se i kod asimptomatičnih pacijenata [45]. Neki oblici oštećenja organa mogu biti reverzibilni uz adekvatnu kontrolu arterijskog krvnog pritiska, posebno ako se terapijske mere rano (na vreme) primene, ali kod dugotrajne arterijske hipertenzije oštećenje organa ostaje ireverzibilno uprkos postignutoj kontroli vrednosti arterijskog krvnog pritiska [46,47]. U svetlu ovih saznanja preporučuje se da se osnovni skrining za HMOD uradi svim pacijentima koji leče arterijsku hipertenziju, uz dodatnu i detaljniju procenu kod onih kod kojih postojanje i stepen oštećenja organa utiče na odluke o lečenju [48].

*Tabela 3. Procena hipertenzijom posredovanog oštećenja organa*

<b>Osnovni skrining za HMOD</b>	<b>Indikacija i interpretacija</b>
12-kanalni EKG	Skrining za LVH i ostale potencijalne kardijalne abnormalnosti, utvrđivanje srčanog ritma i srčane frekvence
Albumini u urinu	Detekcija povećane ekskrecije albumina, marker mogućeg oboljenja bubrega
Kreatinin, GFR	Detekcija oboljenja bubrega
Fundoskopija	Detekcija hipertenzivne retinopatije, posebno kod stepena 2 i 3 arterijske hipertenzije
<b>Detaljniji skrining za HMOD</b>	
Ehokardiografija	Evaluacija srčanih struktura i funkcije kada ove informacije utiču na lečenje
Karotidni ultrazvuk	Utvrdjivanje postojanja karotidnih plakova i suženja, posebno kod pacijenata sa cerebro-vaskularnim oboljenjima
Abdominalni ultrazvuk i Doppler ispitivanje	Evaluacija morfologije bubrega, utvrđivanje postojanja eventualne opstrukcije renalnog trakta kao uzroka za arterijsku hipertenziju, evaluacija abdominalne aorte, evaluacija nadbubrežnih žlezda-adenom, feohromocitom, Doppler bubrežnih arterija –utvrđivanje potencijalnih suženja
PWV	Indeks aortnog stifnesa-krutosti
ABI	Skrining za bolest arterija donjih ekstremiteta
Testiranje kognitivnih funkcija	Evaluacija pacijenata sa simptomima kognitivnog oštećenja
Imidžing moždanih struktura	Evaluacija postojanja ishemijskog ili hemoragijskog oštećenja mozga

*ABI = ankle-brachial indeks; EKG = elektrokardiogram; HMOD = hipertenzijom posredovano oštećenje organ; LVH = left ventricular hypertrophy-hipertrofija leve komore; PWV = pulse wave velocity-brzina pulsno talasa.*

Prilagođeno izvoru: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34:2159–2219.

### **1.1.5.1. Promene na srcu u arterijskoj hipertenziji**

Hronično povećanje radnog opterećenja leve komore (eng. *left ventricle*- LV) kod hipertenzivnih pacijenata može rezultirati hipertrofijom miokarda leve komore (eng. *left ventricular hypertrophy*-LVH), poremećenom LV relaksacijom, dilatacijom leve pretkomore, povećanim rizikom od aritmija, naročito atrijske fibrilacije (AF), i povećanim rizikom od srčane insuficijencije sa očuvanom sistolnom funkcijom (eng. *Heart Failure preserved Ejection Fraction* - HFpEF) i srčanom insuficijencijom sa sniženom sistolnom funkcijom (eng. *Heart Failure reduced Ejection Fraction* - HFrEF).

### **1.1.5.2. Transtorakalna ehokardiografija u arterijskoj hipertenziji**

Ehokardiografski dokazana LVH je snažan prediktor mortaliteta i kod pacijenta sa arterijskom hipertenzijom i u opštoj populaciji [48,49], a regresija LVH nakon lečenja arterijske hipertenzije predviđa bolju prognozu [50]. Preporučene vrednosti za definiciju LVH-a prema ehokardiografskim merenjima prikazane su u Tabeli 4.

Tabela 4. Ehokardiografske odrednice za hipertrofiju leve komore, koncentričnu geometriju, dimenzije leve komore i dilataciju leve pretkomore

Parametar	Mera	Abnormalna vrednost
LVH	LV masa/visina <sup>2</sup> (g/m <sup>2</sup> )	>50 (muškarci)
		>47 (žene)
LVH	LV masa/BSA (g/m <sup>2</sup> )	>115 (muškarci)
		>95 (žene)
LV koncentrična geometrija	RWT	≥0.43
Dimenzija LV	LV end-dijastolni dijametar/visina (cm/m)	>3.4 (muškarci)
		>3.3 (žene)
Veličina leve pretkomore	Volumen leve pretkomore/visina <sup>2</sup> (mL/m <sup>2</sup> )	>18.5 (muškarci)
		>16.5 (žene)

BSA = eng: body surface area-površina tela; LV = eng:left ventricle-leva komora; LVH = eng:left ventricular hypertrophy-hipertrofija leve komore; RWT = eng:relative wall thickness-relativna debljina zida

Prilagođeno izvoru: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2013; 34:2159–2219.

1. Koncentrična hipertrofija: relativna debljina zidova leve komore u odnosu na dijastolni dijametar leve komore je veća 0,43 uz povećanu masu miokarda leve komore
2. Ekscentrična hipertrofija: relativna debljina zidova leve komore u odnosu na njen dijastolni dijametar je manja ili jednaka 0,43, uz postojanje povećane mase miokarda leve komore
3. Koncentrično remodelovanje: relativna debljina zidova leve komore je veća od 0,43, a masa miokarda leve komore je u granicama normale.

Abnormalna geometrija leve komore kod hipertenzivnih pacijenata je često povezana sa dijastolnom disfunkcijom, ali koncentrična hipertrofija nosi najveći prediktivni rizik [51,52]. Dok se koncentrična hipertrofija i koncentrično remodelovanje najčešće javljaju kod dijastolne

disfunkcije uz očuvanu sistolnu funkciju miokarda leve komore, ekscentrična hipertrofija se obično javlja kod pacijenata sa umanjenom sistolnom funkcijom miokarda leve komore. Kod patološki hipertrofisanog miokarda relaksacija leve komore je obično usporena, što dovodi do smanjenja ranog dijastolnog punjenja. U slučaju postojanja normalnog pritiska leve pretkomore dolazi do pomeranja većeg dela dijastolnog punjenja leve komore u kasnu dijastolu, odnosno nakon pretkomorske kontrakcije. Stoga, postojanje predominantno ranog punjenja kod pacijenata ukazuje na postojanje povišenog pritiska punjenja.

Veličina leve pretkomore je takođe često povećana kod hipertenzivnih pacijenata i udružena je sa pojavom neželjenih kardiovaskularnih događaja [53,54].

Važno je napomenuti da kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom bez obzira na postojanje i tip hipertrofije miokarda leve komore i eventualno prisustvo dijastolne disfunkcije ehokardiografskim pregledom treba isključiti postojanje koarktacije aorte [55].

## 1.2. Fiziologija dijastole

Dijastola je deo srčanog ciklusa koji se sastoji iz 4 faze.

1. Prva faza – izovolumna komorska relaksacija, je aktivan, adenozin-tri-fosfat (ATP) – zavisan proces, koji počinje *end*-sistolom i traje sve dok pritisak u levoj komori ne padne ispod vrednosti pritiska u levoj pretkomori što dovodi do otvaranja mitralnih kuspisa.
2. Druga faza – faza brzog punjenja: tokom koje krv prelazi iz leve pretkomore (LA) u levu komoru (LV) tokom kontinuirane - najpre aktivne, a zatim pasivne komorske relaksacije.
3. Treća faza – dijastaza: tokom koje je aktivna komorska relaksacija završena i postignuto je praktično izjednačavanje pritisaka u levoj komori i levoj pretkomori što rezultira sporim punjenjem leve pretkomore iz plućnih vena (PV).
4. Četvrta faza – pretkomorska sistola: tokom koje povišen transmitralni gradijent pritiska uslovljen pretkomorskom kontrakcijom rezultira ubrzanim protokom krvi iz leve pretkomore u levu komoru [38].

Normalna dijastola uslovljena je brzom komorskom relaksacijom i dobrom komorskom komplijansom. Normalna komora se relaksira prilično brzo (živahno) što dovodi do brzog pada pritiska rano u dijastoli. Ovo dovodi do sukcionog efekta koji „vuče“ krv iz leve pretkomore u



levu komoru, bez obzira na relativno nizak pritisak leve pretkomore. Za ovaj proces neophodna je energija koja se crpi hidrolizom ATP-a. Shodno ovome, dijastolna funkcija je vulnerabilna na patološka stanja koja kompromituju produkciju energije, kao što je miokardna ishemija. Eksperimentalne studije su pokazale da je dijastolna funkcija značajno senzitivnija na ishemiju u odnosu na sistolnu funkciju, te da se dijastolne abnormalnosti manifestuju ranije u odnosu na sistolne kada postoji kompromitovana srčana vaskularizacija [56].

Komorska krutost (eng. *stiffness*) ili komplijansa je druga klinička determinanta dobre dijastolne funkcije. Normalna komora ima dobru komplijansu, te su male promene volumena praćene proporcionalno malim oscilacijama pritiska. Sa druge strane, ako komorska komplijansa opadne, dolazi do abnormalnog povećanja pritiska kao odgovor na promenu, odnosno povećanje volumena [57].

Pretkomora se ponaša kao rezervoar, provodnik i pumpa tokom srčanog ciklusa, te procesi koji onemogućavaju normalnu pretkomorsku funkciju takođe mogu uticati i na dijastolnu funkciju leve komore. Kod mladih, zdravih ljudi, pretkomorska kontrakcija učestvuje sa oko 20% u komorskom punjenju. Ovaj procenat raste sa godinama starosti, ali ne prelazi 50% komorskog punjenja [58].

### **1.2.1. Dijastolna disfunkcija**

U većini slučajeva, srčana slabost je uzrokovana kombinacijom sistolne i dijastolne disfunkcije, ali u oko 30% slučajeva je ona posledica isključivo dijastolne disfunkcije, dok je sistolna funkcija kod ovih pacijenata očuvana.

Patofiziološka osnova dijastolne disfunkcije leži u tome da se adekvatno punjenje leve komore i stoga adekvatan *cardiac output* ostvaruju na račun abnormalnog porasta intrakardijalnog pritiska punjenja. U određenim slučajevima intrakardijalni pritisak punjenja može biti normalan u miru, a da abnormalno raste tokom opterećenja. Ove promene u odnosu pritisak – volumen mogu dovesti do simptoma plućne kongestije, kao što su nedostatak vazduha i netolerancija napora [59].

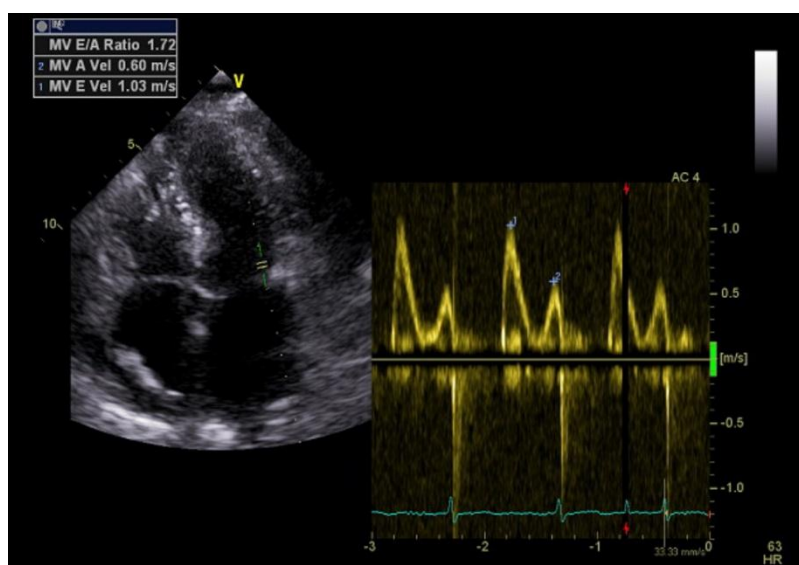
U tabeli 5. prikazana su stanja koja dovode do dijastolne disfunkcije i stanja koja je imitiraju.

Tabela 5. Stanja koja dovode do dijastolne disfunkcije i stanja koja imitiraju dijastolnu disfunkciju

Stanja povezana sa dijastolnom disfunkcijom	Stanja koja imitiraju dijastolnu disfunkciju
<b>Hipertenzija</b>	Bolesti pluća
Ishemijska bolest srca	Nedostatak kondicije
Hipertrofična kardiomiopatija	Anemija
Konstriktivni perikarditis/tamponada	Bolesti štitaste žlezde
Dilatativna kardiomiopatija	Valvularne bolesti srca
Odbacivanje srčanog transplantata	Kongenitalne srčane bolesti
Restriktivna kardiomiopatija	

## 1.2.2. Standardna ehokardiografska procena dijastolne funkcije

### 1.2.2.1. Transmitralni PW Doppler profil



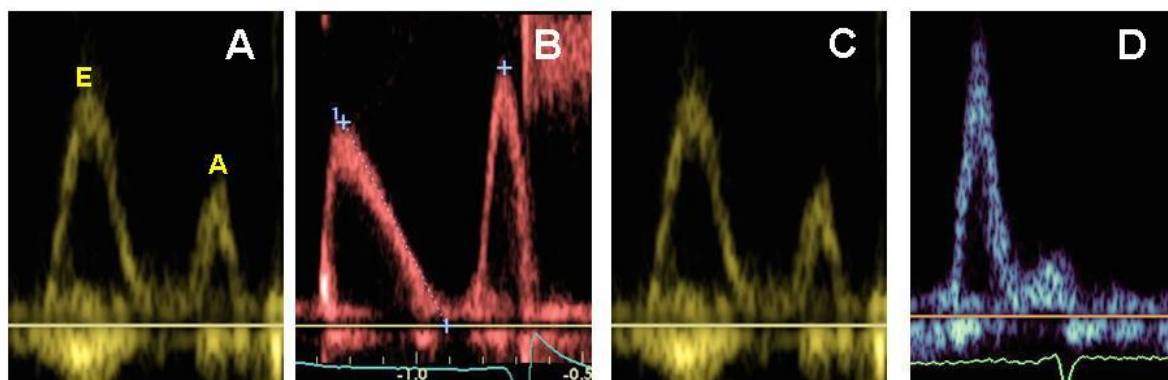
Slika 4. Transmitralni protok (PW Doppler) kod normalne dijastolne funkcije

Slika 4. pokazuje normalni transmitralni protok. Postoje dve glavne komponente normalnog transmitralnog protoka: faza brzog punjenja, označena kao E-talasa i faza punjenja povezana sa pretkomorskom kontrakcijom, označena kao A-talasa. Normalni transmitralni protok karakteriše odnos E i A talasa  $>1$  i relativno kratko deceleraciono vreme E talasa (DT) 150 – 220 ms. Deceleraciono vreme predstavlja vreme od vrha E talasa do kraja faze ranog mitralnog protoka.

### 1.2.2.2. Tipovi i klasifikacija mitralnog protoka

Opšta klasifikacija dijasolne funkcije bazira se dominantno na obliku mitralnog protoka odnosno, maksimalne brzine E-talasa ( $\max V$ , m/s), na odnosu visina E i A talasa (E/A odnos), i trajanju deceleracije E-talasa (DT, ms). Akceleracija protoka kroz mitralnu valvulu (reflektovana dominantno kroz maksimalnu brzinu E-talasa) pod uticajem je prevashodno transmitralnog gradijenta pritiska. Ovaj gradijent pritiska je direktno povezan sa pritiskom leve pretkomore i obrnuto je proporcionalan komorskoj relaksaciji (kako pritisak u levoj pretkomori raste ili relaksacija leve komore opada, tako raste i brzina E – talasa). Deceleracija mitralnog utoka je u direktnom odnosu sa površinom MV, a u obrnutom sa komorskom komplijansom (sa padom površine MV i padom komplijanse  $\rightarrow$  deceleraciono vreme E-talasa raste). Mitralni protok je značajno modifikovan uticajem pritiska leve pretkomore i *preload*-om leve komore. Porast pritiska leve pretkomore je povezan sa povećanjem maksimalne brzine E-talasa, dok je pad pritiska leve pretkomore povezan sa smanjenjem maksimalne brzine E-talasa i skraćanjem deceleracionog vremena E-talasa, nevezano za intrinzičke relaksacione karakteristike leve komore. Ovakva uslovljenost limitira kliničku primenu upotrebe oblika mitralnog protoka u proceni dijasolne funkcije i pritiska punjenja [60].

### 1.2.2.3. Abnormalni oblici/tipovi/ transmitralnog protoka



Slika 5. Oblici/tipovi/ transmitralnog protoka (PW Doppler-om)

Preuzeto iz: Borlaug B, Fine N. Use of the Echocardiogram to Define the Presence, Extent, and Etiology of Cardiac Dysfunction. Cardiology advisor, figure 3.

A: normalan transmitralni protok- očuvana dijastolna funkcija. B: transmitralni protok kod dijastolne disfunkcije I stepena – dijastolna disfunkcija po tipu usporene relaksacije. C: transmitralni protok kod dijastolne disfunkcije II stepena – dijastolna disfunkcija po tipu pseudonormalizacije. D: transmitralni protok kod dijastolne disfunkcije III stepena – restriktivni tip dijastolne disfunkcije

#### 1.2.2.4. Usporena relaksacija

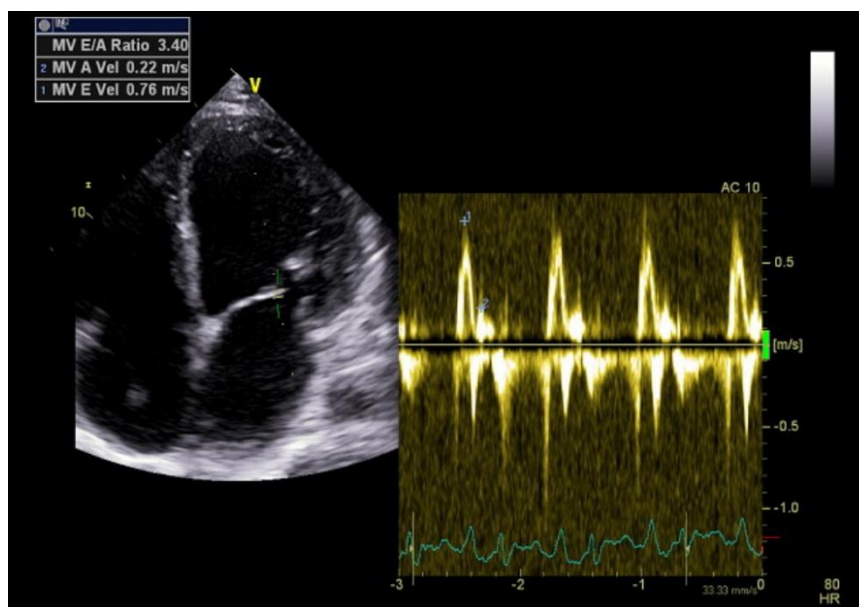
PW Doppler signal usporene relaksacije je karakterisan smanjenim odnosom E i A talasa ( $\max V_A \text{ talasa} > \max V_E \text{ talasa}$ , ili  $E/A < 1$ ) i produženim trajanjem deceleracionog vremena E – talasa ( $DT > 220\text{ms}$ ). Ovakav oblik često se vidi kod starijih osoba i nije uvek povezan sa patofiziološkim promenama, ali viđen kod osoba mlađih od 60 godina ukazuje na rane abnormalnosti dijastolne funkcije. Ovakav oblik se javlja zbog oštećenja relaksacije leve komore ili pada komorske komplijanse, bez abnormalnog povećanja pritiska leve pretkomore. Kod ovog oblika dijastolne disfunkcije postoji veće učešće pretkomorske kontrakcije u punjenju leve komore, te pacijenti zbog ovoga veoma loše tolerišu tahikardiju tokom koje dolazi do skraćivanja dijastolnog perioda punjenja) i pretkomorsku fibrilaciju (izostanak pretkomorskog „kick“ – a) [61].

#### 1.2.2.5. Pseudonormalan mitralni protok

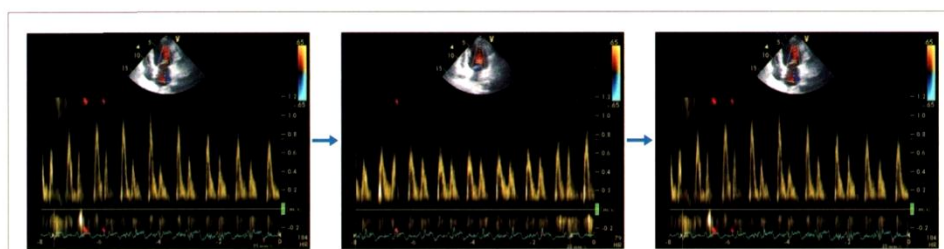
Ako je povišen intrakardijalni pritisak punjenja superponiran na usporenu relaksaciju leve komore, Doppler signal mitralnog protoka može ponovo izgledati normalno, sa odnosom  $E/A > 1$ , sa smanjenim deceleracionim vremenom E – talasa. Ovo se dešava zbog toga što povišen pritisak leve pretkomore ponovo uspostavlja veći gradijent pritiska između leve pretkomore i leve komore, obezbeđujući na taj način veći potisak da se izvrši punjenje leve komore u ranoj dijastoli. Rezultat ovoga je veća maksimalna brzina E – talasa i brže punjenje tj. skraćivanje deceleracionog vremena E – talasa. Činjenica da ovaj naizgled normalan oblik mitralnog protoka postoji kod oštećene relaksacije i povišenog pritiska punjenja leve komore, još jednom potvrđuje postojanje problema u korišćenju transmitralnog *inflow* protoka, kao jedinog parametra za procenu dijastolne funkcije [62].

### 1.2.2.6. Restriktivni mitralni protok

Sa daljom progresijom dijastolne disfunkcije i porastom pritiska punjenja, punjenje leve komore može postati restriktivno sa porastom maksimalne brzine E – talasa (uzrokovano većim transmitralnim gradijentom, koji je posledica povišenog pritiska leve pretkomore), značajnim skraćanjem deceleracionog vremena E – talasa (posledica brzog izjednačavanja dijastolnog pritiska leve komore i pritiska leve pretkomore u nerastegljivoj levoj komori), i malim vrednostima brzine A – talasa (što je delimično posledica visokog dijastolnog pritiska leve komore i koegzistirajuće pretkomorske sistolne disfunkcije). Rezultat je visok i uzak E – talas i nizak A – talas, gde se najveći procenat punjenja leve komore dešava u jako kratkom periodu u ranoj dijastoli. Ovaj oblik dijastolne disfunkcije može biti reverzibilan, ako prilikom Valsalva manevra prelazi u oblik I stepena dijastolne disfunkcije i ireverzibilan gde tokom Valsalva manevra ne dolazi do promene oblika krive [62].



Slika 6. Transmitralni protok (PW Doppler) - restriktivni tip dijastolne disfunkcije



Slika 7. Valsalva manevar kod ispitivanja reverzibilnosti dijastolne disfunkcije

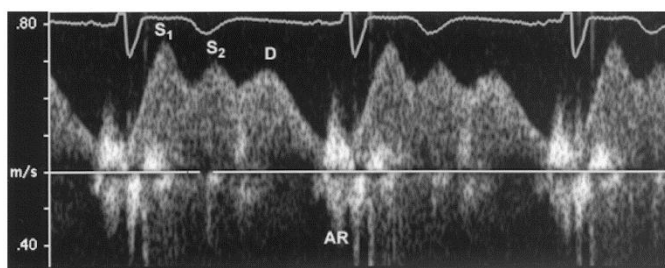
### 1.2.2.7. PW Doppler profil plućnih vena

Evaluacija protoka kroz plućne vene obezbeđuje dodatne informacije o dijastolnoj funkciji leve komore, te se može koristiti za precizniju procenu dijastolne funkcije. Postoje tri komponente protoka kroz plućne vene (PV):

1. S – talas koji nastaje tokom komorske sistole i koji je posledica atrijske relaksacije,
2. D – talas koji nastaje tokom komorske dijastole – ovaj dijastolni protok je uglavnom pasivan i praćen je mitralnim protokom iz leve pretkomore u levu komoru i
3. Ar – talas (eng. *atrial reversal*) – nastaje snagom atrijske kontrakcije koja malu količinu krvi iz leve pretkomore vraća u plućne vene.

Kao što je slučaj sa mitralnim protokom i oblik protoka kroz plućne vene se menja sa godinama starosti. Kod dece i mladih odraslih ljudi tipičan oblik je  $S < D$ . U odraslom dobu S – talas je veći od D – talasa što predstavlja normalan oblik. Usporena relaksacija leve komore postoji kod povećanja pretkomorskog *afterload*-a i dovodi do smanjenja komplijanse leve pretkomore i oštećenja pretkomorske relaksacije. Ovo se reflektuje kroz smanjenje S – talasa, koji postaje niži od D – talasa.

Smanjenje komplijanse leve komore može dovesti do porasta maksimalne brzine i trajanja Ar – talasa, stoga što krv lakše ide iz leve pretkomore nazad u plućne vene, nego što ide ka nekomplijantnoj levoj komori. Na taj način integracija analize plućnog protoka i transmitralnog protoka može pomoći preciznijoj analizi i proceni dijastolne funkcije. Ako postoji normalan mitralni protok, uz protok kroz plućne vene karakterisan sa  $S < D$  i/ili povećanjem Ar – talasa isti se može protumačiti kao pseudonormalizacija [63].

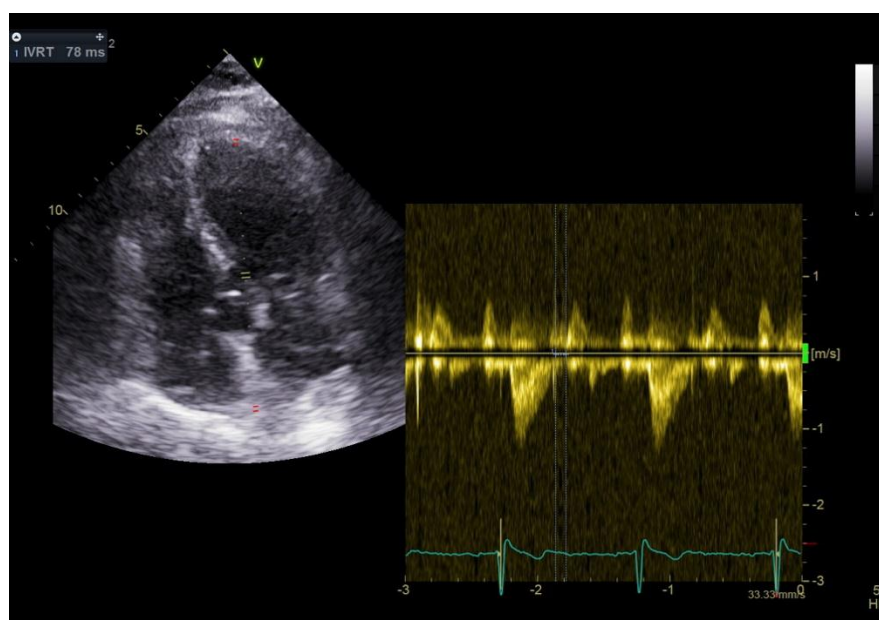


Slika 8. PW Doppler profil plućnih vena

Preuzeto iz: Tomotsugu Tabata, James D. Thomas and Allan L. Klein. Pulmonary venous flow by doppler echocardiography: revisited 12 years later 2003;41(8): 1245

### 1.2.2.8. Procena relaksacije leve komore – Izovolumno relaksaciono vreme (IVRT)

Izovolumno relaksaciono vreme leve komore (IVRT, ms) koristi se za direktnu procenu relaksacije leve komore, a predstavlja vremenski interval između zatvaranja aortne valvule i otvaranja mitralne valvule i početka transmitralnog protoka. Ono je pod uticajem kako stepena relaksacije leve komore, tako i pritiska leve pretkomore. Značajno produženje IVRT ( $> 100$  ms) je povezano sa usporenom relaksacijom, dok je abnormalno skraćenje ( $< 60$  ms) povezano sa povećanjem pritiska leve pretkomore [64].

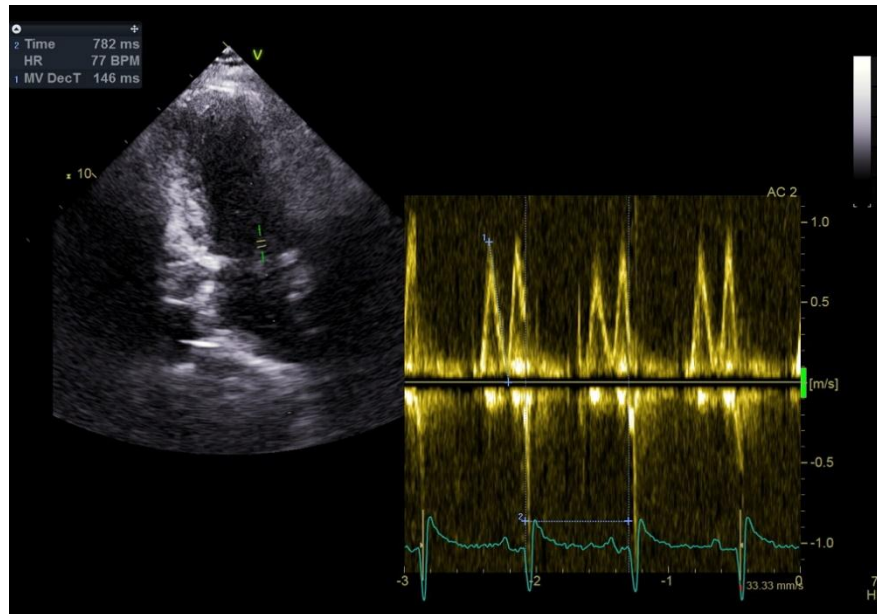


Slika 9. PW Doppler profil mitralnog i aortnog protoka - prikaz određivanja IVRT

### 1.2.2.9. Procena krutosti (*stiffness-a*) leve komore

Deceleraciono vreme mitralnog E – talasa (DT, ms) se koristi kao parametar za indirektnu procenu krutosti leve komore. Stanja udružena sa povećanom krutošću leve komore dovode do brže deceleracije ranog punjenja leve komore. Teoretske analize pokazuju da je uz relativno konstantan pritisak leve pretkomore tokom ranog punjenja leve komore DT obrnuto proporcionalno

kvadratnom korenu krutosti leve komore. *Stiffness* leve pretkomore se ne menja tokom perioda deceleracije ranog punjenja leve komore. Uzimajući u obzir sve navedeno, mitrano DT predstavlja važan parametar koji treba razmotriti prilikom izvođenja zaključaka o funkcionalnoj krutosti leve komore, posebno kod pacijenata bez značajno usporene relaksacije leve komore [65].



Slika 10. PW Doppler profil – prikaz određivanja decelacionog vremena E talasa (DT)

### 1.2.2.10. Tkivna Doppler merenja

Tkivni Doppler imidžing (eng. *Tissue Doppler Imaging* – TDI) omogućuje merenja visoke amplitude, signala niskih brzina pokreta miokarda. Glavna prednost TDI je da je manje volumno zavisna od standardnog Doppler merenja. Procena brzina rane miokardne relaksacije obezbeđuje dodatni uvid u dijastolnu funkciju leve komore na način koji je komplementaran evaluaciji mitralnog protoka i protoka kroz plućne vene.

Srčani ciklus se reprezentuje kroz tri talasa:

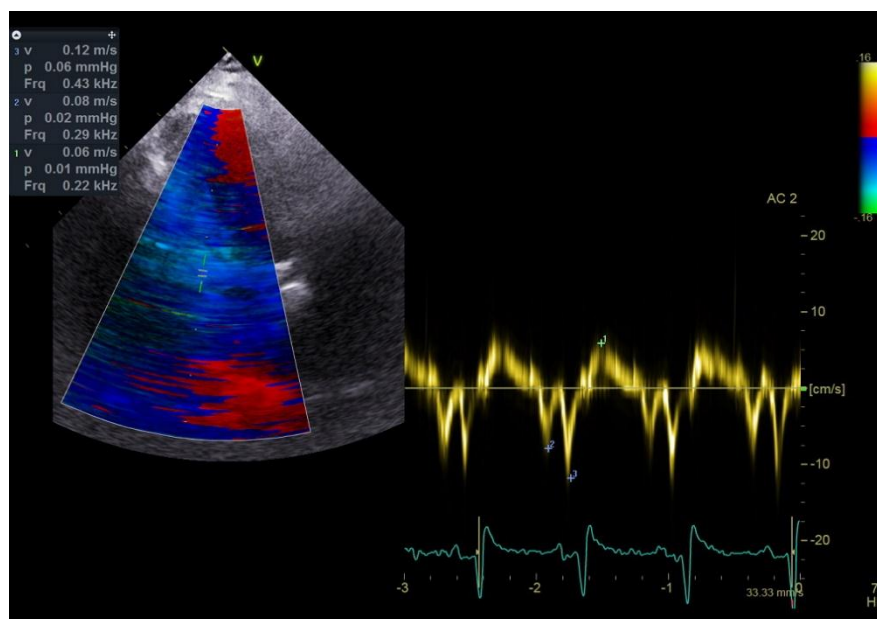
1. S' – talas koji predstavlja sistolnu miokardnu brzinu, lokalizovan iznad osnovne linije,
2. e' – talas koji predstavlja brzinu rane dijastolne relaksacije miokarda, a lokalizovan je ispod osnovne linije i



3.  $a'$  – talas koji je povezan sa pretkomorskom kontrakcijom, takođe lokalizovan ispod osnovne linije.

$e'$  (cm/s) i  $a'$  (cm/s) su brzine koje se koriste za procenu dijastolne funkcije (pretežno  $e'$  brzina) i mogu se meriti u bilo kom delu mitralnog anulusa (septalnom, lateralnom, anteriornom i posteriornom), ipak septalne i lateralne brzine se najčešće mere. Zbog intrinzičke razlike u orijentaciji miokardnih vlakana septalne brzine su nešto niže od lateralnih. Ove brzine predstavljaju brzine rane miokardne relaksacije u trenutku pomeranja mitralnog anulusa od apeksa ka bazi, a tokom brzog ranog punjenja leve komore (E-talasa). U očuvanoj dijastolnoj funkciji leve komore  $e' > a'$  talasa. Smanjenje brzine lateralnog  $e'$  – talasa sa vrednostima

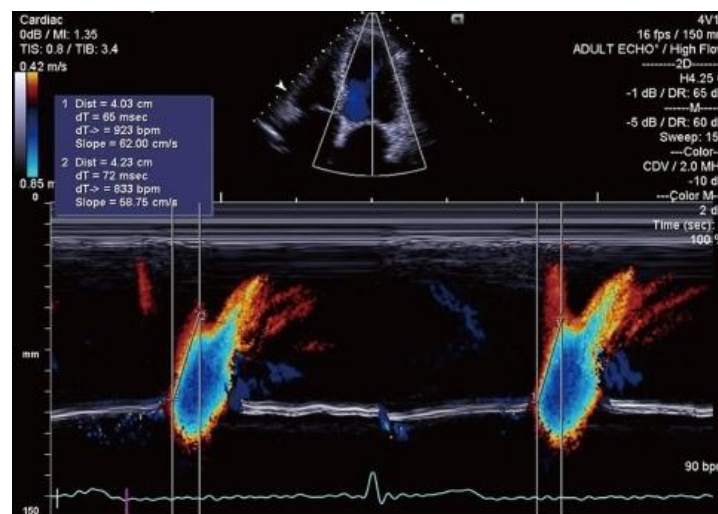
$< 8 - 10$  cm/s indikator je usporene relaksacije leve komore. Suprotno od standardnog profila mitralnog protoka,  $e'$  brzine ostaju konstantno smanjene u svim fazama dijastolne disfunkcije [66].



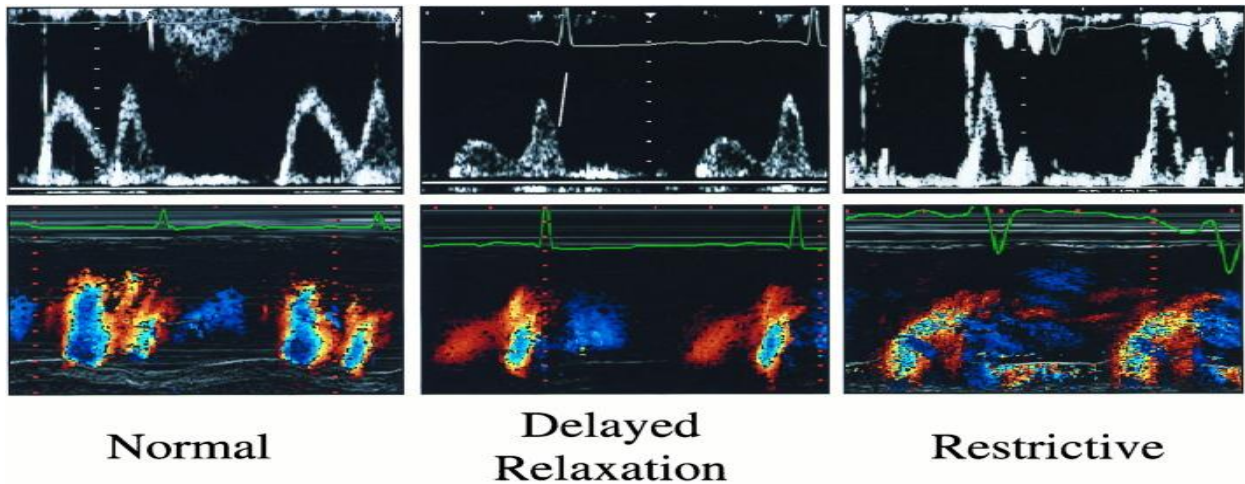
Slika 11. TDI profil septalnog mitralnog anulusa

### 1.2.2.11. Kolor M-mod imidžing

Kolor M-mod imidžing, koji se izvodi iz projekcije 4 šupljine (4CH), predstavlja alternativni način za povezivanje mitralnog protoka i relaksacije leve komore, manje volumno zavisnog od standardnog transmitralnog Doppler merenja. Brzina propagacije mitralnog *inflow* protoka (*velocity of flow propagation* – Vp), od baze leve komore ka apeksu, se meri u ranoj dijastoli. Nagib dobijenog signala predstavlja intraventrikularni gradijent leve komore na koji utiču aktivne sile sukcije i relaksacija. Normalne vrednosti Vp su  $> 55$  cm/s. Vp  $< 45$  cm/s je indikator usporene relaksacije. U kliničkoj praksi Vp je prevashodno kvalitativna mera, pre nego kvantitativna mera dijastolne funkcije. Pacijenti sa normalnom ejectionom frakcijom (EF,%) leve komore, a sa abnormalnim pritiskom punjenja mogu imati normalne vrednosti Vp, te se smatra da je Vp bolji pokazatelj dijastolne funkcije kod pacijenata sa sniženom sistolnom funkcijom leve komore. Posebno se korisnim pokazao odnos  $E/Vp \geq 2,5$  kao prediktor PCWP (eng. *pulmonary capillary wedge pressure*)  $>15$ mmHg [67].



Slika 12. Prikaz color M-mode mitralnog inflow protoka i određivanja Vp



*Slika 13. Oblik brzine propagacije talasa u različitim oblicima dijastolne disfunkcije*

Preuzeto iz: Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Oct;32(4):865-75

### 1.3. Leva pretkomora

Leva pretkomora (LA) je posteriorno lokalizovana srčana šupljina. Glavni anatomske delovi leve pretkomore su:

- Aurikula leve pretkomore (LAA) koja je karfiolastog oblika, a poredi se često po obliku i sa oblikom kaktusa ili pilećeg krila [68]. Po svojoj veličini je manja u odnosu na aurikulu desne pretkomore, a oblik leve aurikule dovodi se u direktnu vezu sa embolijskim rizikom kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom [69].

- Interatrijalni septum. Ovaj deo leve pretkomore je u vezi sa aortom i perikardnom kesom u svom anteriornom delu. Fossa ovalis je još jedan važan deo ove pregrade.

- Plućne vene se direktno ulivaju u vensku porciju leve pretkomore. Leve plućne vene su lokalizovane superiorno u odnosu na desne plućne vene.

- Vestibulum predstavlja izlazni trakt leve pretkomore koji okružuje mitralnu valvulu. Koronarni sinus je u bliskom kontaktu sa posteriornim zidom vestibuluma [70].

### 1.3.1. Veličina i funkcija leve pretkomore

Dilatacija leve pretkomore predstavlja marker dijastolne disfunkcije [71]. To je jedna od prvih promena koja kasnije dovodi do sledećih događaja koji rezultiraju u konačnom ishodu insuficijencijom leve pretkomore [72]. Smatra se da je povećanje leve pretkomore prediktor kako mortaliteta svih uzroka, tako i budućih kardiovaskularnih događaja kao što je AF [73,74]. Takođe, dobar je marker za lošiju prognozu pacijenata sa srčanom insuficijencijom očuvane i snižene sistolne funkcije [75], u valvularnoj bolesti srca [76] i kod dijabetičara [77].

Iako se evaluacija leve pretkomore može vršiti ehokardiografskim pregledom, kompjuterizovanom tomografijom (CT) i magnetnom rezonancom (MR), ehokardiografija-i to transtorakalna ehokardiografija (TTE) je najpristupačnija i najjednostavnija metoda za ovu vrstu evaluacije. Transezofagealna ehokardiografija (TEE) u odnosu na transtorakalnu bolje vizuelizuje određene strukture leve pretkomore, kao što je aurikula, ali su merenja dimenzija leve pretkomore preciznija transtorakalnom metodom, obzirom da se TEE pregledom ne vizuelizuje kompletna LA.

**Dijametar leve pretkomore** se standardno određuje parastrančnim uzdužnim ehokardiografskim presekom (anteriornom-posteriornom -AP dijametar) i tradicionalno se koristi kao osnovna mera veličine leve pretkomore. Povećan dijametar leve pretkomore predstavlja faktor rizika za nastanak AF, cerebrovaskularnog insulta i smrti. [78,79,80]

Sa druge strane, LA predstavlja trodimenzionalnu strukturu, i stoga jedno dvodimenzionalno merenje ne može reflektovati pravu veličinu leve pretkomore. U suštini, AP dijametar može da potcenjuje pravu dimenziju i volumen leve pretkomore [81].

### Volumen leve pretkomore

Dok Doppler ehokardiografijom izmereni parametri u vidu brzina i vremenskih intervala reflektuju pritisak punjenja u trenutku merenja, volumen leve pretkomore (LAVs, ml) predstavlja meru kumulativnog efekta pritiska punjenja tokom vremena [58]. Indeksirana vrednost volumena leve

pretkomora prema površini tela (LAVs/BSA, ml/m<sup>2</sup>)  $\geq 34$  ml/m<sup>2</sup> predstavlja nezavisni prediktor smrti, srčane insuficijencije, atrijske fibrilacije i ishemijskog insulta [82].

Sa druge strane, treba naglasiti da povećan volumen leve pretkomora može biti udružen i sa bradikardijom, dilatacijom sve četiri srčane šupljine, anemijom, pretkomorskim flaterom i pretkomorskom fibrilacijom, kao i da postoji kod signifikantne bolesti mitralne valvule, a u odsustvu dijastolne disfunkcije. Takođe, često se viđa kod vrhunskih sportista u odsustvu bilo kakve srčane bolesti, te se zato volumen leve pretkomora uvek razmatra u odnosu na kompletan pacijentov klinički status i ostala ehokardiografska merenja.

Indeksiran volumen leve pretkomora prema površini tela ispitanika (LAVs/BSA), smatra se najboljim ehokardiografskim parametrom za određivanje stvarne veličine leve pretkomora kada su u pitanju dvodimenzionalna (2D) ehokardiografska merenja. Međutim, još bolji pokazatelji relanih dimenzija leve pretkomora dobijaju su trodimenzionalnim (3D) ehokardiografskim merenjima i magnetnom rezonancom, a vrednosti dobijene ovim metodama su veće u odnosu na one dobijene 2D merenjima [83].

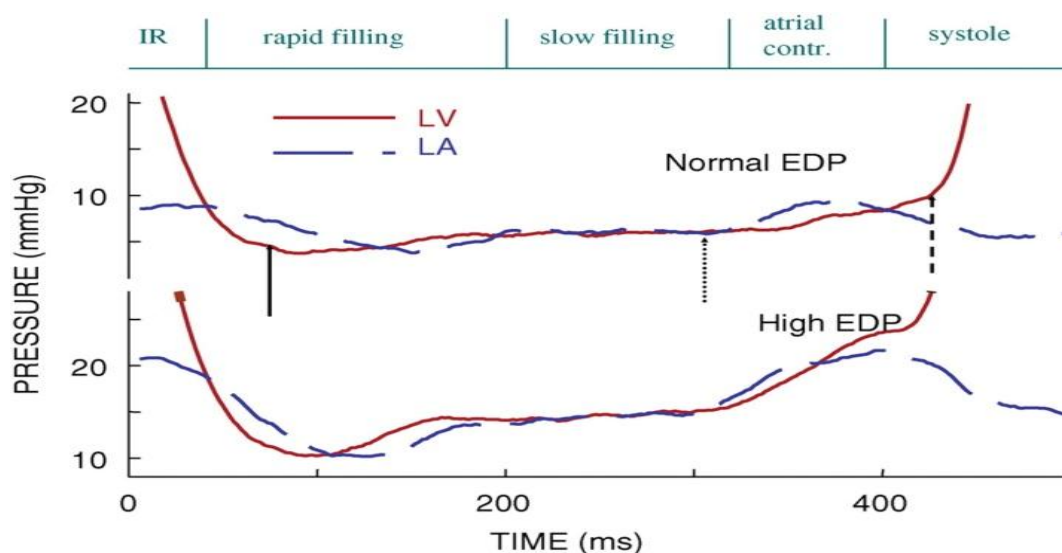
### **1.3.2. Funkcija leve pretkomora**

Leva pretkomora modulira punjenje leve komore kroz funkciju rezervoara, provodnika i pumpe. Tokom komorske sistole i izovolumne relaksacije, kada su atrioventrikularne valvule (AV valvule) zatvorene, pretkomora funkcionišu kao distenzibilni rezervoari koji akumuliraju krv iz venske cirkulacije. Pretkomora je takođe i pumpna šupljina koja ima ulogu u održavanju adekvatnog dijastolnog volumena leve komore, tako što se aktivno prazni u end – dijastoli. I na kraju, leva pretkomora predstavlja i provodnik, u periodu od otvaranja AV valvule do završetka pre-atrijske kontrakcije [84].

Sa povećanjem stepena dijastolne disfunkcije i smanjenjem kontraktilnosti leve pretkomora smanjuje se doprinos leve pretkomora u punjenju leve komore.

### 1.3.3. Pritisak punjenja leve komore

Povišen pritisak punjenja leve komore predstavlja glavnu fiziološku konsekvencu dijastolne disfunkcije [58]. Pritisak punjenja se smatra povišenim kada je srednji pulmonalni kapilarni okluzivni (eng. *wedge*) pritisak, PCWP > 12mmHg ili kada je end – dijastolni pritisak leve komore, LVEDP > 16mmHg [56]. Pritisak punjenja se kod zdravih ljudi veoma malo menja tokom napora, a vežbom – naporom indukovani porast pritiska punjenja je indikativan za postojanje dijastolne disfunkcije leve komore [58]. Pritisak punjenja leve komore je determinisan uglavnom punjenjem i pasivnim karakteristikama zida leve komore, ali može biti dodatno moduliran inkompletnom miokardnom relaksacijom.



Slika 14. Kriva end – dijastolnog pritiska leve komore

Gornja kriva: prikaz normalnog end – dijastolnog pritiska leve komore

Donja kriva: prikaz povišenog end – dijastolnog pritiska leve komore

Preuzeto iz: Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, Marino P, Oh J, Smiseth O et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography. 2009;1:108

### 1.3.4. Ehokardiografska procena pritiska punjenja i stepena dijastolne disfunkcije

Dijastolna disfunkcija se gradira kao:

1. Blaga – I stepen – dijastolna disfunkcija po tipu usporene relaksacije,

2. Umerena – II stepen – dijastolna disfunkcija po tipu pseudonormalizacije,
3. Teška – III stepen – dijastolna disfunkcija restriktivnog tipa
  - IIIa stepen – dijastolna disfunkcija restriktivnog tipa – reverzibilna
  - IIIb (IV) stepen – dijastolna disfunkcija restriktivnog tipa – ireverzibilna [85].

Leva pretkomora se kroz svoje adaptivne mehanizme menja oblikom i funkcijom u vremenu i u različitim patološkim stanjima, a ove promene se opisuju kroz različite patološke oblike punjenja leve komore, poznate kao dijastolna disfunkcija. Pulsni Doppler signal i tkivna Doppler ehokardiografija su ključni za postavljanje dijagnoze i kategorizaciju stepena dijastolne disfunkcije. Iako već postoje jasno postavljeni algoritmi za gradiranje dijastolne disfunkcije koji su u širokoj kliničkoj upotrebi, kriterijumi neophodni za postavljanje dijagnoze uključuju mnogobrojne ehokardiografske parameter koje je nekada teško adekvatno interpretirati. Uz to, određeni pacijenti imaju spektar dijastolnih ehokardiografskih karakteristika koje ne pripadaju striktno ni jednom od stepena dijastolne disfunkcije, a ni normalnoj dijastolnoj funkciji, te je kod njih procena dijastolne funkcije otežana [86,87].

Ključne varijable preporučene za ocenu dijastolne funkcije miokarda leve komore uključuju brzine mitralnog utoka (E talas, A talas), mitralnu anularnu brzinu ( $e'$ ), odnos  $E / e'$ , maksimalnu brzinu mlaza trikuspidne regurgitacije (TR max V) i indeksiran volumen leve pretkomore prema površini tela (LAVS/BSA). Dopunske metode su brzine utoka iz plućnih vena i kao sredstvo za identifikaciju već i blagog smanjenja sistolne funkcije i globalni *strain* leve komore (LVGS) pomoću *speckle-tracking* ehokardiografije (STE) [88,89].

Obzirom da kao podloga za dijastolnu disfunkciju, i kod pacijenata sa redukovanom i sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore, postoji bolest miokarda-prilično sličan pristup se može uzeti u obzir u obe populacije. Kada PW Doppler-om uzorak mitralnog utoka pokazuje odnos  $E / A \leq 0.8$  uz maksimalnu brzinu E –talasa od  $\leq 50$  cm / sec, tada je pritisak leve pretkomore normalan ili nizak. Odgovarajući stepen dijastolne disfunkcije je I. Kada je odnos  $E / A \geq 2$ , srednji pritisak leve pretkomore se povećava i dijastolna disfunkcija III stepena je prisutna. DT je obično kratko kod ovih pacijenata. U ovoj situaciji, preporuke za procenu dijastolne funkcije izdate od strane Američkog udruženja kardiologa i Američkog udruženja ehokardiografista preporučuju korišćenje samo odnosa  $E / A$  u klasifikacionoj shemi [90].

Sa druge strane, mitralni DT treba koristiti za procenu dijastolne funkcije leve komore kod pacijenata sa nedavnom kardioverzijom u sinusni ritam zato što ovi pacijenti mogu imati značajno smanjenu brzinu mitralnog A-talasa zbog "ošamućenosti" leve pretkomore određeno vreme nakon kardioverzije, što dovodi do  $E/A \geq 2$  uprkos odsustvu povišenog pritiska punjenja leve komore. Takođe, mlade osobe, ispod 40 godina starosti mogu imati odnos E i A talasa veći od 2 što ne mora da bude znak dijastolne disfunkcije, ako su anularne mitralne brzine ( $e'$ ) normalne. Kada je mitralni E / A odnos  $\leq 0,8$ , a maksimalna brzina E talasa je  $> 50$  cm / s, ili ako odnos E / A iznosi  $> 0,8$ , ali  $< 2$ , neophodna su dodatna merenja za preciznu evaluaciju. Od ovih merenja preporučena su maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije (TR max V) merena CW Doppler-om, E/ $e'$  odnos i LAVS/BSA. *Cut-off* patološke vrednosti za ove parametre su: TR max V  $> 2,8$  m/s, E/ $e'$   $> 14$ , LAVS/BSA  $> 34$ .

Ako su sva tri parametra dostupna za tumačenje, a samo jedan ima patološku vrednost, onda je pritisak leve pretkomore normalan i postoji dijastolna disfunkcija I stepena. Ako dva od tri, ili sva tri dostupna parametra zadovoljavaju odgovarajuće patološke *cut-off* vrednosti, onda je pritisak leve pretkomore povišen i postoji dijastolna disfunkcija II stepena. Ako je dostupan samo jedan parametar, za pritisak punjenja i gradiranje dijastolne disfunkcije ne bi se trebalo precizno izjašnjavati, kao i ako postoji razlika između jedina dva dostupna parametra [90,91].

Strukturalne i funkcionalne informacije vezane za miokard su od velike važnosti prilikom procene dijastolne funkcije kod pacijenata sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore. Dilatirana leva pretkomora, koja je evidentno veća od desne na kvalitetnom apikalnom prikazu četiri šupljine snažno ukazuje na hronično povišeni pritisak punjenja leve komore, pod uslovom da se mogu isključiti stanja kao što su anemija, pretkomorske aritmije i bolesti mitralnog zaliska. Sa druge strane i sportisti mogu imati uvećanu levu pretkomoru, bez povećanog pritiska punjenja leve komore. Međutim, normalni indeks zapremine leve pretkomore ne isključuje prisustvo dijastolne disfunkcije kada su drugi nalazi u skladu sa njenim prisustvom. Konkretno, kod pacijenata kod kojih postoji rana faza dijastolne disfunkcije volumen leve pretkomore je često u granicama normale, kao i u situacijama kada postoji akutno povećanje pritiska punjenja leve komore. Povišeni sistolni pritisak desne komore izračunat kao TR max V snažno ukazuje na povišeni pritisak punjenja leve komore, osim ako je poznato da je od ranije prisutna plućna parenhimska ili vaskularna bolest [92,93,94].



#### 1.4. Maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije (TR maxV)

Trikuspidna regurgitacija se koristi za procenu sistolnog pritiska desne komore, a prepoznata je kao faktor rizika kod pacijenata sa bolestima “levog srca”, kao što je srčana slabost sa očuvanom sistolnom funkcijom [95]. U poslednjoj reviziji i najnovijim preporukama za procenu dijastolne funkcije kod pacijenata sa očuvanom sistolnom funkcijom miokarda leve komore prisustvo TRmaxV veće od 2,8m/s se smatra patološkim i predstavlja jedan od kriterijuma za postojanje dijastolne disfunkcije [90,96].

Iako se TRmaxV u normalnom opsegu ( $< 2.8\text{m/s}$ ) često viđa u rutinskim ehokardiografskim pregledima kod pacijenata bez značajne bolesti “levog srca”, ipak, prisustvo TRmaxV u normalnom opsegu u slučaju razvoja dijastolne disfunkcije leve komore je nejasno kod hipertenzivnih pacijenata bez signifikantne bolesti srca.

Uz to, TRmaxV u normalnom opsegu može uticati na dijastolne karakteristike leve komore uključujući volumen leve pretkomore, a kako pokazuju dosadašnja ispitivanja hipertenzivnih pacijenata TRmaxV je nezavisna od godina života, morfologije leve komore i pritiska punjenja leve komore i u većini slučajeva je ispod 2,5m/s [97].

#### 1.5. Strain

Za bolje razumevanje različitih ehokardiografskih modaliteta danas dostupnih za evaluaciju kontraktilne funkcije važno je napraviti razliku između pokreta zida i deformacije zida srčane šupljine [98,99,100,101,102]. Dok brzine i pomeranja karakterišu pokret zida, *strain* i *strain-rate* opisuju deformaciju zida. Tokom vremena objekat koji se kreće svakako menja svoju poziciju (izmicanje-eng. *displacement*), ali neće podleći deformaciji ako se svi njegovi segmenti kreću istom brzinom. Ako se, s druge strane, različiti segmenti objekta pomeraju različitim brzinom doći će do njegove deformacije tj do promene oblika. Stoga, merenja pokreta zida (izmicanje i brzina) ne mogu da naprave razliku između aktivnog i pasivnog kretanja, dok analiza deformacije (*strain* i *strain-rate*) omogućavaju pravljenje razlike između aktivnih i pasivnih pomeranja miokarda.

Izraz “*strain*” koji u svakodnevnom izražavanju može značiti “*stretching*”(eng)-tj istezanje, u ehokardiografiji se koristi da iskaže deformaciju [103].

U svakom slučaju, koncept *strain*-a je složen. Za jednodimenzionalne (1D) objekte, jedina moguća deformacija je istezanje ili skraćenje i linearni *strain* (kao mera deformacije) se može izračunati formulom [103]:

$$\varepsilon = L - L_0 = \Delta L / L_0$$

gde je  $\varepsilon$  = strain,  $L_0$  = početna dužina,  $L$  = dužina u momentu merenja

Za dvodimenzionalne (2D) predmete, deformacija nije ograničena na produženje ili skraćivanje u jednom pravcu. 2D objekat može produžiti ili skratiti po x ili y osi, a takođe se može iskriviti relativnim pomeranjem gornje u odnosu na donju ivicu ili desne u odnosu na levu ivicu [103]. Stoga, u dve dimenzije *strain* ima četiri komponente. Još kompleksnija deformacija je deformacija trodimenzionalnih (3D) objekata kao što su segmenti miokarda. U ovom slučaju postoje tri međusobno normalna *strain*-a (x, y i z ose) i šest međusobnih sila. Da bi se u potpunosti definisala deformacija 3D objekata, moraju se definisati svih devet komponenti *strain*-a. Ehokardiografski deformacija jednodimezionalnog merenja zasnovana je na tkivnim Doppler merenjima, a 2D i 3D *strain* merenja su omogućena STE imidžingom.

Količina deformacije (pozitivna ili negativna) obično se izražava u procentima (%). Pozitivne vrednosti opisuju zadebljanje, a negativne vrednosti opisuju skraćivanje određenog segmenta miokarda koji se odnosi na njegovu prvobitnu dužinu. Tokom kontrakcije, dolazi do istovremenog skraćivanja i zadebljanja miokarda, stoga je procena svih parametara, radijalnog zadebljanja (pozitivan *strain*), cirkumferentnog skraćivanja (negativni *strain*) i longitudinalnog skraćivanja (negativni *strain*), od koristi za procenu kontraktilne funkcije.

Strain rate (SR) je brzina kojom se deformacija dešava (deformacija (strain) u jedinici vremena).

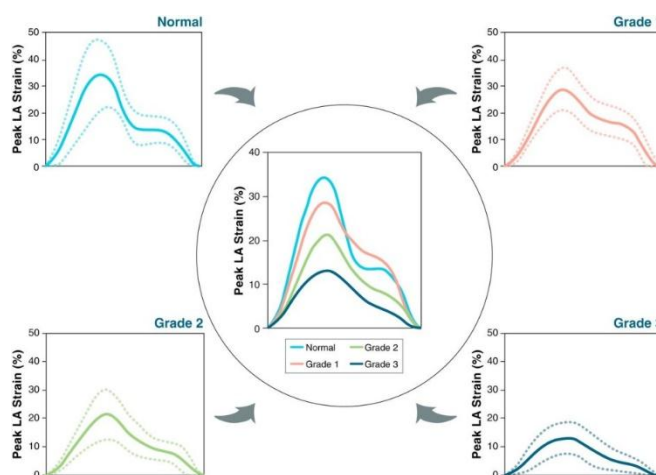
Pokret zida komore je zavisao od pozicije. Stoga, kako se apikalni segmenti komore pomeraju ka bazalnim, brzina i dislokacija zida rastu, te deo pokreta prenose i na bazalne segmente (eng tethering). Iz tog razloga, čak i sasvim pasivni segmenti bez deformacije mogu iskazati pokret [103].

Deformacija miokarda (strain i strain-rate) je jedno-obrazna kroz zid miokarda (nezavisna od položaja ako je gradijent brzine ravnomerno raspoređen). U tom smislu, strain i strain-rate imidžing (analiza deformacije) predstavlja mnogo korisniju analizu od analize pokreta zida za detekciju regionalne disfunkcije miokarda [100,102].

Zbog povezanosti pokreta miokarda i deformacije brzine pokreta zida miokarda merenja tkivnim Doppler-om mogu se koristiti za dobijanje određenih podataka o regionalnom i globalnom strain-u [98-102,104,105].

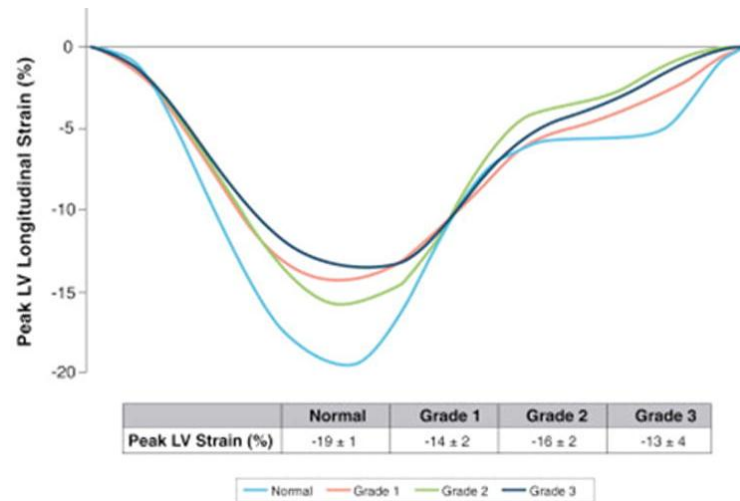
Važno je znati da, iako su strain i strain-rate posebno pogodni za procenu sistolne funkcije (naročito regionalne funkcije), oni nisu mera kontraktilnosti, jer su deformacije miokarda zavisne od opterećenja. Kontraktilnost (osnovna osobina miokarda koja odražava njegovo aktivno stanje) odražava se odnosom stresa i *strain*-a (stress/*strain*) [106]. Odnos kontraktilnosti različitih parametara koji se koriste za procenu sistolne funkcije mogu se razlikovati. Stoga, pošto se završni deo ejskcije krvi javlja inertnim efektima nakon što je kontrakcija miocita završena, maksimalni sistolni *strain-rate*, je bliže povezan sa kontraktilnošću nego sa ejskcionom frakcijom [100].

U različitim stadijumima dijastolne disfunkcije menja se procenat deformacije na komorskom i pretkomorskom nivou, a šematski oblici promena deformacije prikazani su na slici 15 i 16 [107].



Slika 15. Oblici kriva deformacije ( *strain*-a) leve pretkomore u različitim tipovima dijastolne disfunkcije miokarda leve komore.

Preuzeto iz: LA strain categorization of LV diastolic dysfunction JACC 2016 figure 3



Slika 16. Oblici kriva deformacije (strain) leve komore u različitim tipovima dijastolne disfunkcije miokarda leve komore.

Preuzeto iz: LA strain categorization of LV diastolic dysfunction JACC 2016, figure 4

Nasuprot 2D strain-u, kojim se ne može pratiti jedna od tri vektorske komponentne pokreta miokarda, što predstavlja jasnu limitaciju ovakvog tipa analize, 3D *strain* može pratiti pokret obeleženih tačkica (eng *speckles*) nevezano za pravac njihovog pomeranja sve dok se nalaze u selektovanom opsegu. Istraživanja su pokazala da su vrednosti dobijene ovim tipom STE homogenije u odnosu na vrednosti dobijene 2D STE imidžingom, kao i da bolje koreliraju sa vrednostima dobijenim magnetno-rezonantnim imidžingom [108,109,110].

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

1. Utvrditi uticaj poremećaja dnevno-noćnog ritma krvnog pritiska na pojavu i stepen dijastolne disfunkcije miokarda leve komore.
2. Utvrditi uticaj dnevno-noćnog ritma krvnog pritiska na geometriju leve pretkomore i komore srca.
3. Utvrditi uticaj trajanja arterijske hipertenzije na pojavu i stepen dijastolne disfunkcije miokarda leve komore.
4. Utvrditi uticaj trajanja arterijske hipertenzije na promene geometrije leve pretkomore srca.

### **3. HIPOTEZE**

1. Izostanak normalnog pada krvnog pritiska tokom noći dovodi do značajno brže pojave stepena dijastolne disfunkcije miokarda leve komore većeg od I.
2. Izostanak normalnog pada krvnog pritiska tokom noći dovodi do promena u veličini i geometriji leve pretkomore srca.
3. Arterijska hipertenzija svojim trajanjem dovodi značajno brže do pojave stepena dijastolne disfunkcije miokarda leve komore većeg od I.
4. Arterijska hipertenzija svojim trajanjem dovodi do povećanja volumena i promena u geometriji leve pretkomore srca.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustanova u kojoj je vršeno istraživanje

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica

### 4.2. Program (faze) istraživanja

- evidentiranje pacijenata: ime, prezime, pol, starost, podaci o sadašnjoj i prethodnim bolestima.
- 24-časovni ambulantni monitoring krvnog pritiska (aparatom Meditech Cardiotense Explore)
- ehokardiografski pregled (aparatom General Electric Vivid E9)

### 4.3. Ispitanici

U ovu kliničku, analitičku i opservacionu studiju, po tipu „slučaj-kontrola“ bilo je uključeno 180 pacijenata starijih od 30 godina. Svi pacijenti su bili podeljeni u 6 grupa prema sledećim kriterijumima:

**Ia grupa:** 30 pacijenata oba pola kod kojih je esencijalna arterijska hipertenzija bila prisutna od otkrivanja i započinjanja medikamentnog i nemedikamentnog tretmana do momenta ispitivanja, do 5 godina i koji imaju normalne vrednosti i očuvan dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska tokom 24-časovnog ambulantnog monitoringa krvnog pritiska.

**Ib grupa:** 30 pacijenata oba pola kod kojih je esencijalna arterijska hipertenzija bila prisutna od otkrivanja i započinjanja medikamentnog i nemedikamentnog tretmana do momenta ispitivanja, između 5 i 10 godina i koji imaju normalne vrednosti i očuvan dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska tokom 24-časovnog ambulantnog monitoringa krvnog pritiska.

**Ic grupa:** 30 pacijenata oba pola kod kojih je esencijalna arterijska hipertenzija bila prisutna od otkrivanja i započinjanja medikamentnog i nemedikamentnog tretmana do momenta ispitivanja, više od 10 godina i koji imaju normalne vrednosti i očuvan dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska tokom 24-časovnog ambulantnog monitoringa krvnog pritiska.

**Ia grupa:** 30 pacijenata oba pola kod kojih je esencijalna arterijska hipertenzija bila prisutna od otkrivanja i započinjanja medikamentnog i nemedikamentnog tretmana do momenta ispitivanja, do 5 godina i koji imaju normalne vrednosti uz narušen dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska tokom 24-časovnog ambulantnog monitoringa krvnog pritiska.

**Ib grupa:** 30 pacijenata oba pola kod kojih je esencijalna arterijska hipertenzija bila prisutna od otkrivanja i započinjanja medikamentnog i nemedikamentnog tretmana do momenta ispitivanja, od 5 do 10 godina i koji imaju normalne vrednosti uz narušen dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska tokom 24-časovnog ambulantnog monitoringa krvnog pritiska.

**Ic grupa:** 30 pacijenata oba pola kod kojih je esencijalna arterijska hipertenzija bila prisutna od otkrivanja i započinjanja medikamentnog i nemedikamentnog tretmana do momenta ispitivanja, više od 10 godina, koji imaju normalne vrednosti uz narušen dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska tokom 24-časovnog ambulantnog monitoringa krvnog pritiska.

- Svi ispitanici su bili pod terapijom, nevezano za izbor i broj antihipertenzivnih lekova uključenih u lečenje, i imali su stabilne vrednosti arterijskog krvnog pritiska koje nisu prelazile 140 mmHg za sistolni krvni pritisak i 85 mmHg za dijastolni krvni pritisak.
- Ispitanici kod kojih je postojala dokazana koronarna, valvularna ili druga srčana bolest nisu bili uključeni u istraživanje
- Ispitanici sa sekundarnom arterijskom hipertenzijom nisu bili uključeni u ispitivanje
- Ispitanici sa nekontrolisanim dijabetes mellitusom, bubrežnom insuficijencijom i jetrenim oboljenjima nisu bili uključeni u ispitivanje

#### **4.4. Kriterijumi za uključivanje**

- stariji od 30 godina, oba pola
- aktivno lečena esencijalna arterijska hipertenzija
- stabilne vrednosti arterijskog krvnog pritiska koje ne prelaze 140 mmHg za sistolni krvni pritisak i 85 mmHg za dijastolni krvni pritisak
- sinusni ritam, ili atrijska fibrilacija
- hospitalizovani, ili isključivo ambulantno lečeni



#### 4.5. Kriterijumi za neključivanje

- dokazana koronarna ili druga srčana bolest
- snižena sistolna funkcija miokarda leve komore ( e젝ciona frakcija – EF ispod 50%)
- bubrežna insuficijencija
- jetrena insuficijencija
- nekontrolisani dijabetes mellitus
- trudnoća
- konkomitantna terapija koja utiče na dejstvo simpatikusa i parasimpatikusa
- sekundarna arterijska hipertenzija

#### 4.6. Metode

##### 4.6.1. Ambulantni 24-h monitoring arterijskog krvnog pritiska

Svim ispitanicima postavljen je aparat za 24-h monitorisanje krvnog pritiska „Meditech Cardio Tens“ u kabinetu za ambulantni monitoring krvnog pritiska Klinike za kardiologiju Instituta za kardiovaskularne bolesti Vojvodine. Tom prilikom ispitanicima je objašnjeno kako treba da se ponašaju za vreme nošenja aparata, kao i da bi u periodu od 22h do 6h sledećeg jutra trebalo da spavaju. Aparat je bio podešen tako da su se vrednosti krvnog pritiska u toku dana merile na svakih 30 minuta, a u toku noći na svakih 60 minuta. Dugogodišnje iskustvo rada ovog kabineta pokazalo je da je taj način najpovoljniji za pacijente (u smislu neograničavanja dnevnih aktivnosti i kontinuiteta sna). Monitoring krvnog pritiska trajao je 24 sata, nakon čega su interpretirani nalazi ukoliko je više od 85% svih merenja bilo uspešno.

U odnosu na dobijene nalaze selektovani su samo oni pacijenti kod kojih su tokom monitoringa registrovane normalne vrednosti krvnog pritiska, a na osnovu postojanja ili nepostojanja pada krvnog pritiska tokom noći za > 10% ispitanici su svrstavani u jednu od grupa *dipper* ili *non-dipper*. Pacijenti sa ekstremnim *dipper* i inverznim *dipper* profilom arterijskog krvnog pritiska nisu bili uključeni u ispitivanje. U ovom istraživanju za određivanja *dipping* profila koristili smo prosečne vrednosti i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska.

#### 4.6.2. Ehokardiografski pregled

Kod svih ispitanika urađen je kompletan dvo-dimenzionalni (2D), kontinuirani (CW), pulsni (PW) i tkivni (TDI) Doppler transtorakalni ehokardiografski pregled u kabinetu za ehokardiografiju Klinike za kardiologiju Instituta za KVB Vojvodine ehokardiografskim aparatom marke *General Electric „Vivid E9“* ili *„Vivid E9 XD Clear“*. U postprocesingu na radnoj stanici *„Echo-pac“* analiziran je pretkomorski i komorski *strain*. Tokom ehokardiografskog pregleda ispitinacima je rađen i elektrokardiografski monitoring što je bio preduslov za adekvatnu analizu ehokardiografskih parametara. Neposredno pred sam ehokardiografski pregled svakom ispitaniku je u odnosu na aktuelnu telesnu visinu i telesnu masu izračunata površina tela (BSA-eng. *body surface area*). Ova vrednost korišćena je za indeksiranje određenih ehokardiografskih parametara.

#### Ehokardiografskim pregledom određeni su sledeći parametri:

##### a) Dvodimenzionalna ehokardiografska merenja

- debljina zidova leve komore-septuma (IVS-cm) i zadnjeg zida ( PLW-cm) na parasternalnom uzdužnom preseku leve komore.
- dimenzije leve pretkomore-standardni antero-posteriorni dijametar (LA-cm) izmeren na parasternalnom uzdužnom preseku,
- maksimalni volumen leve pretkomore u komorskoj sistoli (LAVs-ml), izmeren na apikalnom preseku četiri šupljine,
- masa miokarda leve komore (LVM,gr),
- e젝ciona frakcija miokarda leve komore (EF,%) izračunata po Simpson-u merenjima na apikalnom preseku 4 i 2 šupljine.

U odnosu na prethodno izračunatu površinu tela ispitanika izvedene su i sledeće determinante:

- indeksiran volumen leve pretkomore u komorskoj sistoli prema površini tela ispitanika (LAVs/BSA,ml/m<sup>2</sup>),
- indeks mase miokarda leve komore prema površini tela ispitanika (LVM/BSA, gr/m<sup>2</sup>).

## b) Doppler ehokardiografska merenja

Parametri transmitralnog protoka dobijeni su u apikalnom preseku 4 srčane šupljine (4CH), pozicioniranjem volumnog uzorka pulsno (PW) Doppler-a u nivou vrhova mitralnih kuspisa u komorskoj dijastoli uz orijentaciju uzorkovanja protoka paralelno sa protokom krvi, odnosno utokom krvi iz leve pretkomore u levu komoru (transmitralni *inflow* protok). Veličina volumnog uzorka je bila standardna-1 do 2mm. Na ovaj način određeni su sledeći parametri:

- maksimalna brzina E talasa rane faze utoka u levu komoru iz leve pretkomore (E, m/s),
- maksimalna brzina A talasa odnosno kasna faza utoka u levu komoru tokom atrijske kontrakcije (A, m/s),
- deceleraciono vreme E talasa (DT,ms),
- odnos E/A talasa – kao izvedena vrednost iz prethodno urađenih merenja.

## c) Tkivna Doppler merenja

Tkivna Doppler merenja su bila vršena u apikalnom preseku 4 srčane šupljine (4CH), u nivou mitralnog anulusa, orijentacijom kursora volumnog uzorka tako da bude što je moguće paralelniji sa pokretom zida leve komore. Upotrebom tkivnog Doppler-a (TDI) postavljen je volumni uzorak na septalni i lateralni deo mitralnog anulusa. Veličina volumnog uzorka je bila 3-6 mm. Na ovaj način su određeni i izračunati sledeći parametri:

- s' - sistolna miokardna brzina na nivou septalnog mitralnog anulusa
- e's –brzina ranog pokreta miokarda na nivou septalnog dela mitralnog anulusa (m/s),
- a's – brzina kasnog pokreta miokarda na nivou septalnog dela mitralnog anulusa (m/s),
- e'l -brzina ranog pokreta miokarda na nivou lateralnog dela mitralnog anulusa (m/s),
- a'l –brzina kasnog pokreta miokarda na nivou lateralnog dela mitralnog anulusa (m/s),

Računanjem odnosa određenih izmerenih parametara dobijene se sledeće ehokardiografske determinantne dijastolne funkcije:

- E/e's, septalni odnos E i e' talasa

- $E/e'1$ , lateralni odnos E i  $e'$  talasa
- $E/e'$ , srednja vrednost izvedena iz  $E/e's$  i  $E/e'1$  po formuli  $(E/e's + E/e'1)/2$  i ova dobijena vrednost je korišćena u daljoj statističkoj analizi

#### **d) Izovolumno relaksaciono vreme (IVRT)**

Izovolumno relaksaciono vreme (IVRT, ms) bilo je određeno apikalnim pristupom, upotrebom PW Doppler-a, tako što je volumni uzorak veličine 3-4 mm pozicioniran između mitralne valvule i izlaznog trakta leve komore (LVOT), tako da se istovremeno registruje spektar transmitalnog protoka i protoka kroz izlazni trakt leve komore, gde se iznad nulte linije registruje transmitalni protok, a ispod nulte linije protok kroz izlazni trakt leve komore. IVRT je mereno kao vremenski interval od zatvaranja aortne valvule do otvaranja mitralne valvule.

#### **e) Maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije (TR<sub>maxV</sub>)**

Prisustvo ili odsustvo trikuspidne regurgitacije je evaluirano kolor i CW Doppler-om na parasternalnom poprečnom preseku i na apikalnom preseku četiri šupljine. Kada je uočena trikuspidna regurgitacija, maksimalna brzina je određena CW Doppler-om.

#### **f) Brzina propagacije (V<sub>p</sub>)- kolor M-mod**

Kolor M-mod-om koristi se za merenje brzine propagacije mitralnog utoka u levu komoru (eng. *Mitral inflow*)-V<sub>p</sub>, cm/s. Merenje brzine propagacije protoka je bilo vršeno u apikalnom preseku 4 srčane šupljine, tako što je M-mod uzorak postavljen između mitralnih kuspisa paralelno sa mitralnim protokom iz leve pretkomore u levu komoru, a uz upotrebu kolor Doppler-a, te se na dobijenoj kolor šemi mitralnog utoka merio uz pomoć *slope* kalipera nagib vodeće (leve) ivice označenog polja.

### **g) Analiza *strain*-a**

2D *strain* analiza je bila izvedena kao postprocessing analiza uz pomoć *EchoPac* softvera (*General Electric version 1.8.1.X-Vingmed*). Sve slike za analizu su snimljene na *frame-rate*-u 60-80/sec. Tri uzastopna srčana ciklusa su registrovana. Snimani su srčani ciklusi iz tri različita apikalna pristupa i to: apikalni pristup 4 srčane šupljine (4CH), apikalni pristup 3 srčane šupljine (3CH) i apikalni pristup 2 srčane šupljine (2CH).

Ivice endokarda su manuelno obeležene markiranjem ključnih tačaka na obodu endokarda (eng. “*point-and-click*” pristup). Epikardna ivica je nakon ovoga automatski generisana od strane sistema da bi se formirala takozvana zona od interesa. Kada je definisana zona od interesa softver je automatski podelio isti na segmente, a skor kvaliteta svakog pojedinačnog segmenta se automatski izračunavao, te su segmenti svrstavani u one koji su prihvatljivi i one koji su neprihvatljivi. Postojala je mogućnost manuelne korekcije ivice svakog inicijalno neprihvatljivog segmenta. Oni segmenti koji nisu imali adekvatan kvalitet slike su bili isključeni iz analize.

#### ***Strain* leve komore**

Longitudinalni *strain* je bio određen za svih 6 zidova leve komore, a softverski algoritam je automatski segmentisao zidove leve komore u 18 delova radi formiranja jedinstvenog modela “*bull’s eye*”. Prosečna vrednost maksimalnog longitudinalnog *strain*-a (*PLS-peak longitudinal strain*) je izračunata kao srednja vrednost svih PLS segmentnih vrednosti. Dobijena vrednost globalnog *strain*-a leve komore (GLVS) je korišćena za dalju analizu geometrije leve komore.

#### ***Strain* leve pretkomore**

Analizirano je ukupno 12 segmenta. Softver je automatski generisao krive longitudinalnog *strain*-a za svaki pojedinačni segment, kao i krivu koja predstavlja srednju vrednost ispitivanih segmenata i koja reflektuje patofiziologiju ispitivanih segmenata.

Meren je prvi i maksimalan pozitivan otklon vrednosti *strain*-a, na kraju atrijskog punjenja, kada je pretkomora najviše rastegnuta (otvaranje mitralne, a zatvaranje aortne valvule)-rezervoarni *strain*.

#### 4.7. Statistička obrada podataka

U našem istraživanju su korišćene mere deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija, frekvence i procenti. Za poređenje srednjih vrednosti varijabli dve populacije korišćen je t-test za nezavisne uzorke i Man-Vitnijev test. Za poređenje srednjih vrednosti varijabli više populacija korišćena je analiza varijansi i Kraskal-Volisov test. Povezivanje kategorijskih varijabli ispitivano je  $\chi^2$  testom za tabele kontigencije ili pomoću Fišerovog testa. Određivanje uticaja promenljivih na ishod lečenja vršio se pomoću univarijantne i multivarijantne binarne logističke regresije, koja je poslužila i za pravljenje nove varijable (modela) za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I. Prediktivni kvalitet varijabli na ishod je ocenjivan pomoću ROC kriva.

U svim testovima izražen je dobijeni nivo statističke značajnosti, a statistički značajnom se smatrala vrednost  $p < 0,05$ . Prikupljeni podaci su unošeni u posebno kreiranu bazu na personalnom računaru, a statistička obrada je urađena uz pomoć programa *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows*. Rezultati su prikazani putem tabela i grafikona uz tekstualni komentar. Grafička prezentacija načinjena je programom *Power Point for Windows*, a rad u celini je obrađen u programu *Word for Windows*.

## 5. REZULTATI

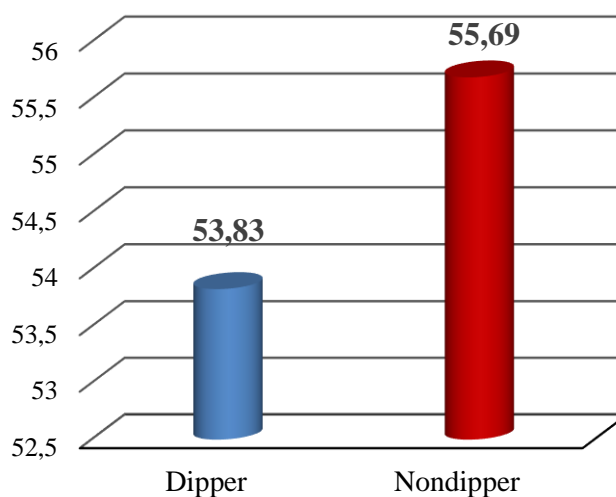
### 5.1. Deskriptivna statistika

#### 5.1.1. Starosna struktura ispitanika

Tabela 6. Prosečna starost ispitanika u dipper i non-dipper grupi

	Grupe	N	Mean	SD	p
Dob	Dipper	90	53.83	7.458	0.073
	Nondipper	90	55.69	6.311	

Prosečna starost ispitanika u *dipper* grupi iznosila je  $53,83 \pm 7,458$  godina, a u *non-dipper* grupi  $55,69 \pm 6,311$  godina. Ne postoji statistički značajna razlika između prosečne starosti ispitanika u *dipper* i *non-dipper* grupi ( $p = 0,073$ ).



Grafikon 3. Prosečna starost ispitanika u dipper i non-dipper grupi

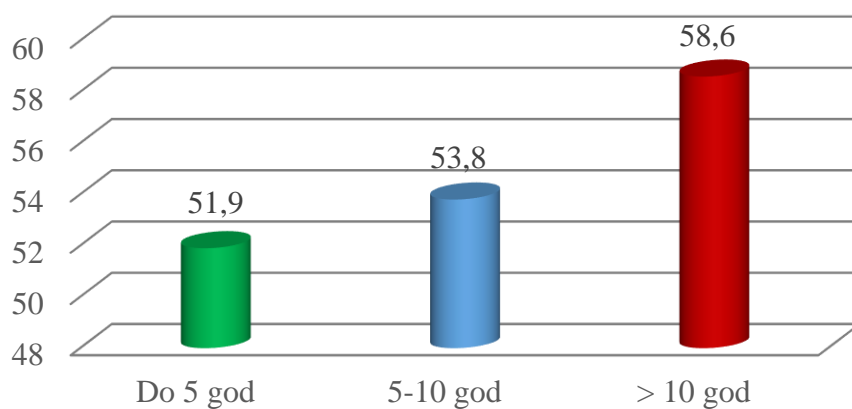
Tabela 7. Prosečna starost ispitanika u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

	Dob						
	N	Mean	SD	p	p1	p2	p3
Do 5 godina	60	51.90	6.535	< 0.0005	0.102	< 0.0005	< 0.0005
5-10 godina	60	53.82	5.673				
> 10 godina	60	58.57	6.912				

*p1* – do 5 godina trajanja arterijske hipertenzije Vs. 5-10 godina trajanja arterijske hipertenzije

*p2 – do 5 godina trajanja arterijske hipertenzije Vs. preko 10 godina trajanja arterijske hipertenzije*

*p3 – 5-10 godina trajanja arterijske hipertenzije Vs. preko 10 godina trajanja arterijske hipertenzije*



*Grafikon 4. Prosečna starost ispitanika po dužini lečenja hipertenzije*

Prosečna starost ispitanika u grupi onih koji su do 5 godina aktivno lečili arterijsku hipertenziju je bila  $51,90 \pm 6,535$  godina, u grupi u kojoj su bili ispitanici koji su arterijsku hipertenziju lečili 5-10 godina  $53,82 \pm 5,673$ , a u grupi ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili više od 10 godina  $58,57 \pm 6,912$ .

Razlika srednjih vrednosti godina starosti je statistički značajna između sledećih grupa:

- Grupe do 5 godina lečenja arterijske hipertenzije i grupe više od 10 godina lečenja arterijske hipertenzije ( $p < 0,0005$ ),
- Grupe 5-10 godina lečenja arterijske hipertenzije i grupe više od 10 godina lečenja arterijske hipertenzije ( $p < 0,0005$ ),
- Nije postojala statistički značajna razlika između ispitivanih grupa do 5 godina lečenja arterijske hipertenzije i 5-10 godina lečenja arterijske hipertenzije ( $p = 0,102$ ).



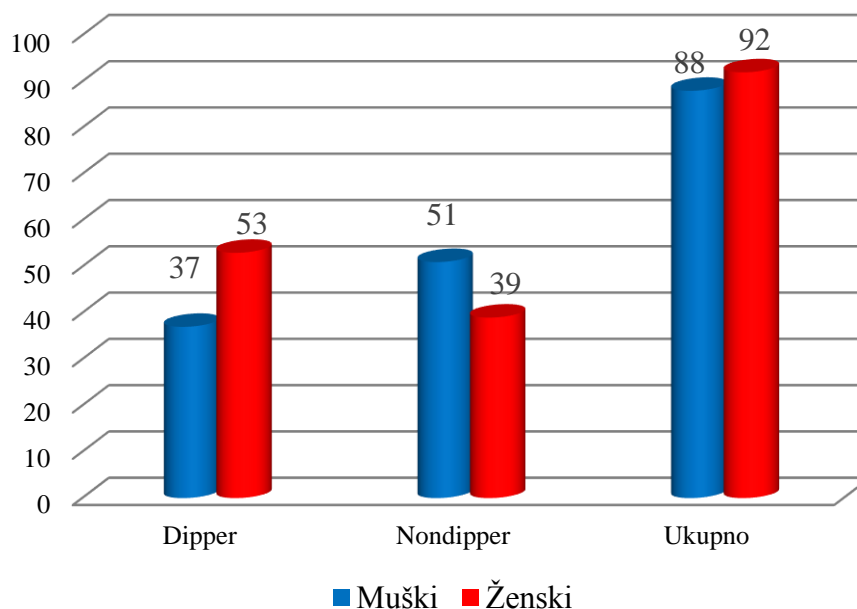
### 5.1.2. Struktura ispitanika prema polu i *body mass index-u* (BMI)

Tabela 8. Struktura ispitanika prema polu u grupama *dipper* i *non-dipper*

			Pol		Ukupno	P
			Ženski	Muški		
Grupe	Diper	N	53	37	90	0.053
		%	58,9%	41,1%	100,0%	
	Nondiper	N	39	51	90	
		%	43,3%	56,7%	100,0%	
Ukupno		N	92	88	180	
		%	51,1%	48,9%	100,0%	

U *dipper* grupi ispitanika bilo je 58,9% žena i 41,1% muškaraca, a u *non-dipper* grupi ispitanika je bilo 43,3% žena i 56,7% muškaraca.

Nije utvrđena statistički značajna razlika između polova u ispitivanim grupama ( $p = 0.053$ ), ali dobijena statistička vrednost može biti indikativna za postojanje razlike u polonjoj strukturi ispitanika.

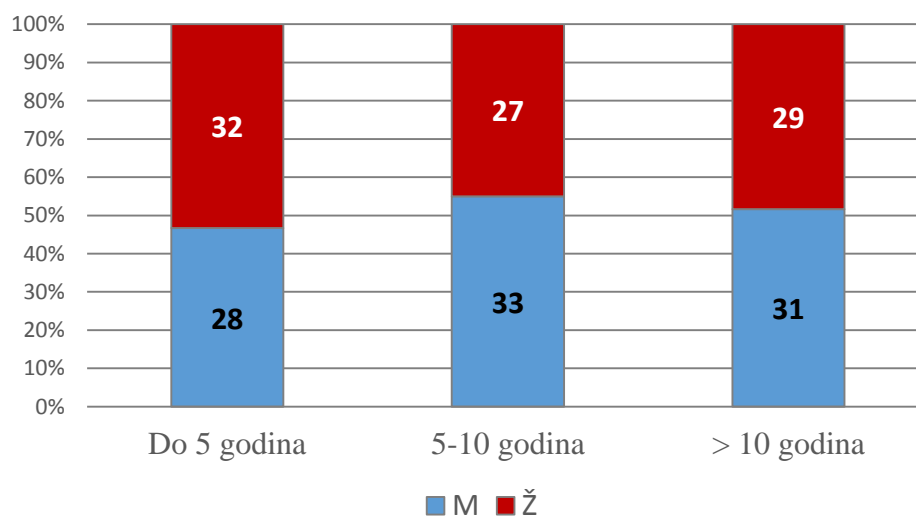


Grafikon 5. Pol ispitanika u odnosu na cirkadijalni ritam arterijskog krvnog pritiska

Tabela 9. Distribucija ispitanika prema polu i grupama u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

			Pol		Ukupno	P
			Ženski	Muški		
Grupe	Do 5 godina	N	28	32	60	0,655
		%	46,7%	53,3%	100,0%	
	5-10 godina	N	33	27	60	
		%	55,0%	45,0%	100,0%	
	> 10 godina	N	31	29	60	
		%	51,7%	48,3%	100,0%	
Ukupno		N	92	88	180	
		%	51,1%	48,9%	100,0%	

U odnosu na grupe trajanja arterijske hipertenzije raspodela ispitanika prema polu je bila uniformna ( $p = 0,655$ ). Najmanje žena bilo je u grupi trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina gde su iste bile zastupljene sa 46,7% (28/60), a najviše u grupi trajanja 5-10 godina sa zastupljenošću od 55,0% (33/60). Muškarci su bili najmanje zastupljeni u grupi trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina -45% (27/60), a najviše u grupi trajanja do 5 godina gde su bili prisutni u 53,3% (32/60).

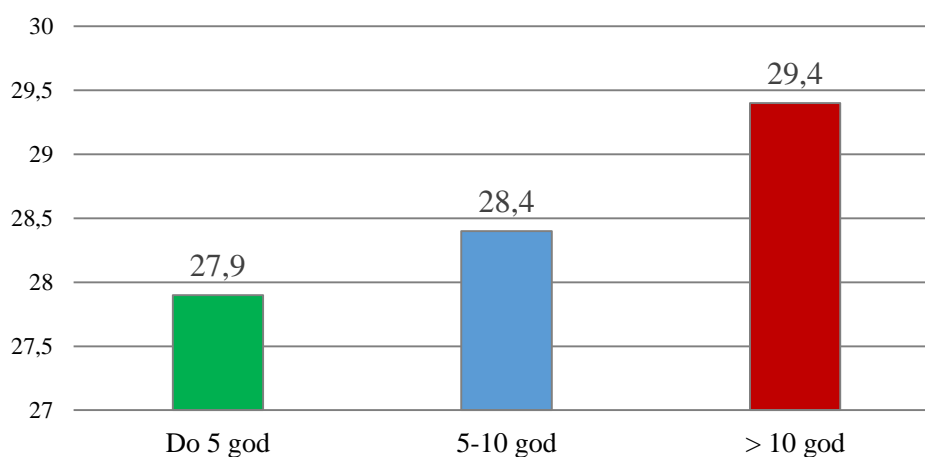


Grafikon 6. Pol ispitanika u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

Tabela 10. Body mass index (BMI) u grupama dipper i non-dipper

	<b>Grupe</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>BMI</b>	<b>Diper</b>	90	28,490	3,632	0,768
	<b>Nondiper</b>	90	28,659	4,034	

Analiza *body mass index*-a u *dipper* i *non-dipper* grupi ispitanika pokazala je da nema statistički značajne razlike između ove dve grupe ( $p=0,768$ ). Prosečan BMI u grupi *dipper*-a iznosio je  $28,490 \pm 3,632$ , a u grupi *non-dipper*-a  $28,659 \pm 4,034$ .



Grafikon 7. BMI u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

Tabela 11. BMI u odnosu na dužinu trajanja hipertenzije

<b>BMI</b>	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>p</b>
<b>Do 5 godina</b>	60	27,952	3,740	0,096
<b>5-10 godina</b>	60	28,355	3,404	
<b>&gt; 10 godina</b>	60	29,415	4,212	

Između sve tri ispitivane grupe u odnosu na trajanje arterijske hipertenzije ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima BMI ( $p=0,096$ ).

Tabela 12. BMI u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije i cirkardijalni ritam arterijskog krvnog pritiska

	N	Mean	SD	p
Diper do 5 godina	30	28,177	4,406	0,258
Nondiper do 5 godina	30	27,727	2,989	
Diper 5-10 godina	30	28,495	3,045	
Nondiper 5-10 godina	30	28,215	3,775	
Diper > 10 godina	30	28,797	3,405	
Nondiper >10 godina	30	30,034	4,869	

	N	Mean	SD	p
Nondiper do 5 godina	30	27,727	2,989	0,020
Nondiper >10 godina	30	30,034	4,869	

Analiza BMI u grupama i podgrupama, odnosno i prema dužini trajanja arterijske hipertenzije i prema dnevno-noćnom profilu arterijskog krvnog pritiska pokazala je da između svih ispitivanih grupa ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima BMI ( $p=0,258$ ), a da statistički značajna razlika srednjih vrednosti postoji samo između *non-dipper* grupe trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina i *non-dipper*-a sa trajanjem arterijske hipertenzije duže od 10 godina ( $p=0,020$ ).

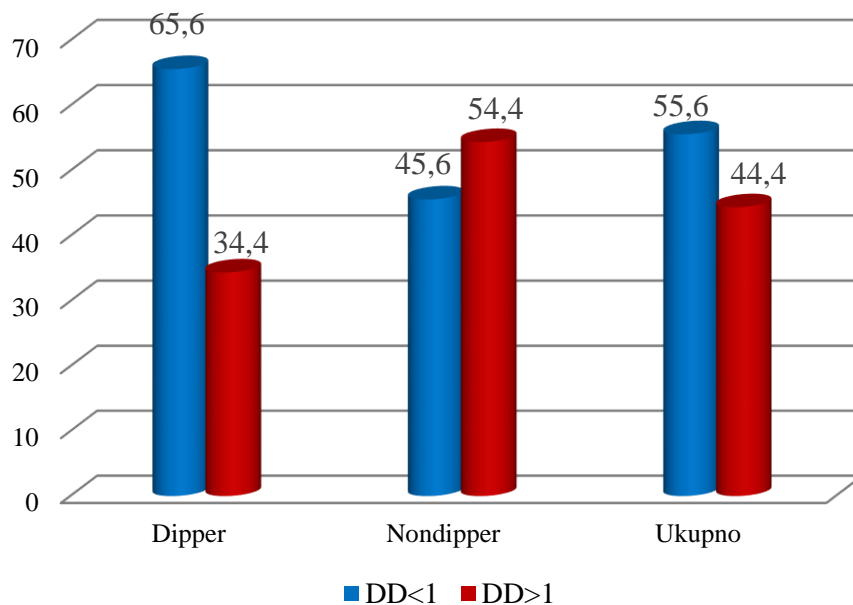
## 5.2. Hipoteza I

Tabela 13. Prisustvo dijastolne disfunkcije stepena većeg od I u odnosu na dnevno-noćni profil arterijskog krvnog pritiska

		DD ≤ 1	DD > 1	Ukupno	p
<b>Dipper</b>	N	59	31	90	<b>0,011</b>
	%	65,6%	34,4%	100,0%	
<b>Nondipper</b>	N	41	49	90	
	%	45,6%	54,4%	100,0%	
<b>Ukupno</b>	N	100	80	180	
	%	55,6%	44,4%	100,0%	

U grupi ispitanika koji su imali očuvan dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska (*dipper*) dijastolna disfunkcija stepena većeg od I je bila prisutna u 34,4% (31/90), a u grupi onih koji su imali narušen dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska (*non-dipper*) dijastolna disfunkcija

stepena većeg od I je bila prisutna kod 54,4% ( 49/90), što je statistički značajno više u odnosu na *dipper* grupu ispitanika ( $p=0,011$ ).



Grafikon 8. Prisustvo dijastolne disfunkcije stepena većeg od I i stepena do I u odnosu na dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska

### 5.2.1. Izdvojene ehokardiografske karakteristike prema dnevno-noćnom ritmu arterijskog krvnog pritiska

Tabela 14. Parametri morfologije i funkcije leve komore u odnosu na profil dnevno-noćnog ritma arterijskog krvnog pritiska

	Grupe	N	Mean	SD	P
<b>LVM/BSA</b>	Dipper	90	94,037	21,162	<b>0,001</b>
	Nondipper	90	106,182	27,728	
<b>IVS/PLW</b>	Dipper	90	1,190	0,114	<b>0,025</b>
	Nondipper	90	1,236	0,153	
<b>LVGS</b>	Dipper	90	-16,322	5,315	0,347
	Nondipper	90	-15,713	3,052	
<b>s'</b>	Dipper	90	0,064	0,011	<b>&lt; 0,0005</b>
	Nondipper	90	0,058	0,013	

Između ispitivanih grupa *dipper* i *non-dipper* postojala je statistički značajna razlika u indeksiranoj masi miokarda leve komore (LVM/BSA)- $p=0,001$ , koja je u *dipper* grupi ispitanika iznosila  $94,037\pm 21,162$  g/m<sup>2</sup>, a u *non-dipper* grupi  $106,182\pm 27,728$  g/m<sup>2</sup>. Debljina zidova leve komore (IVS/PLW) u *dipper* grupi je bila  $1,190\pm 0,114$  cm, dok je u *non-dipper* grupi iznosila  $1,236\pm 0,153$  cm, što je statistički značajno više u odnosu na *dipper* grupu ( $p=0,025$ ). Takođe, tkivnim Doppler-om izmerena septalna sistolna brzina na nivou mitralnog anulusa bila je statistički značajno niža u *non-dipper* grupi u odnosu na *dipper* grupu ispitanika ( $p<0,0005$ ), a vrednosti su se kretale od prosečnih  $0,064\pm 0,011$  cm u *dipper* grupi, do  $0,058\pm 0,013$  cm u *non-dipper* grupi. Vrednosti globalnog sistolnog *strain*-a leve komore (LVGS) nisu bile statistički značajno različite između ispitivanih grupa ( $p=0,347$ ), iako su u obe grupe zabeležene povećane vrednosti LVGS, te je tako u *dipper* grupi prosečan LVGS iznosio  $-16,322\pm 5,315\%$ , a u grupi *non-dipper*  $-15,713\pm 3,052\%$ , što su dodatno lošije vrednosti u odnosu na *dipper* grupu.

Tabela 15. Prisustvo koncentrične hipertrofije miokarda leve komore u odnosu na dnevno-noćni profil arterijskog krvnog pritiska

		Konc. hipertrofija		Ukupno	P
		Ne	Da		
Dipper	N	42	48	90	1,000
	%	46,7%	53,3%	100,0%	
Nondipper	N	41	49	90	
	%	45,6%	54,4%	100,0%	
Ukupno	N	83	97	180	
	%	46,1%	53,9%	100,0%	

Model koncentrične hipertrofije miokarda leve komore bio je prisutan praktično u identičnom broju slučajeva u *dipper* i *non-dipper* grupi ( $p = 1.000$ ), te je tako u *dipper* grupi 53,3% (48/90) ispitanika imalo ovaj oblik hipertrofije, a u *non-dipper* grupi 54,4% (49/90).

Tabela 16. Prisustvo ekscentrične hipertrofije miokarda leve komore u odnosu na dnevno-noćni profil arterijskog krvnog pritiska

		Eksc. hipertofija		Ukupno	P
		Ne	Da		
Dipper	N	81	9	90	<b>0,027</b>
	%	90,0%	10,0%	100,0%	
Nondipper	N	69	21	90	
	%	76,7%	23,3%	100,0%	
Ukupno	N	150	30	180	
	%	83,3%	16,7%	100,0%	

Ekscentrična hipertrofija bila je prisutna kod 10,0% (9/90) ispitanika u *dipper* grupi, a u *non-dipper* grupi kod 23,3% (21/90) ispitanika. Utvrđena je statistički značajna razlika ( $p = 0.027$ ) između ispitivanih grupa u smislu značajno većeg broja ispitanika koji razvijaju oblik ekscentrične hipertrofije miokarda leve komore u slučaju kada je dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska narušen, u odnosu na one koji imaju očuvan dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska.

Tabela 17. Prisustvo koncentričnog remodelovanja leve komore u odnosu na dnevno-noćni profil arterijskog krvnog pritiska

		Konc. remodel.		Ukupno	P
		Ne	Da		
Dipper	N	81	9	90	0,132
	%	90,0%	10,0%	100,0%	
Nondipper	N	87	3	90	
	%	96,7%	3,3%	100,0%	
Ukupno	N	168	12	180	
	%	93,3%	6,7%	100,0%	

Prisustvo koncentričnog remodelovanja miokarda leve komore nije bilo statistički značajno različito zastupljeno u *dipper* i *non-dipper* grupi ispitanika ( $p=0,132$ ), iako je tri puta veći broj ispitanika (9/90 u odnosu na 3/90) imao ovaj oblik hipertrofije u *dipper* grupi.

## 5.3. Hipoteza II

Tabela 18. Ehokardiografski parametri morfologije i funkcije leve pretkomore u odnosu na dnevno-noćni profil arterijskog krvnog pritiska

	Grupe	N	Mean	SD	P
<b>LA</b>	Diper	90	3,812	0,453	<b>003</b>
	Nondiper	90	4,037	0,532	
<b>LAVS</b>	Diper	90	71,026	19,161	<b>0,007</b>
	Nondiper	90	80,225	25,476	
<b>LAVs/BSA</b>	Diper	90	36,219	9,890	<b>&lt; 0,0005</b>
	Nondiper	90	59,325	32,109	
<b>E/e'</b>	Diper	90	11,825	3,161	<b>0,040</b>
	Nondiper	90	12,991	4,309	
<b>PLAS</b>	Diper	90	28,630	10,065	<b>0,004</b>
	Nondiper	90	24,195	10,395	
<b>Stiffness</b>	Diper	90	0,583	0,198	<b>0,047</b>
	Nondiper	90	0,732	0,283	
<b>TR max V</b>	Diper	90	1,680	0,294	0,567
	Nondiper	90	1,575	0,142	
<b>Vp</b>	Diper	90	51,611	7,080	<b>0,029</b>
	Nondiper	90	49,422	6,239	

Između ispitivanih grupa *dipper* i *non-dipper*, a u odnosu na parametre morfologije i funkcije leve pretkomore postojala je statistički značajna razlika u smislu pogoršanja ispitivanih parametara u *non-dipper* grupi za 7 od 8 ispitivanih varijabli, s tim da i razlika u maksimalnoj brzini trikuspidne regurgitacije može biti indikativna.

\* Standardni antero-posteriorni dijametar leve pretkomore-LA (p = 0.003)

\* Volumen leve pretkomore u komorskoj sistoli-LAVs (p = 0.007)

\* Indeksiran volumen leve pretkomore u odnosu na površinu tela - LAVs/BSA (p < 0.0005)

\* Odnos E/e' (p = 0.040)

\* Rezervoarni *strain* leve pretkomore-PLAS (p = 0.004)

\* Krutost leve pretkomore - *stiffness* (p = 0.047)

\* Brzina propagacije talasa kroz mitralni otvor-Vp (p = 0.029)

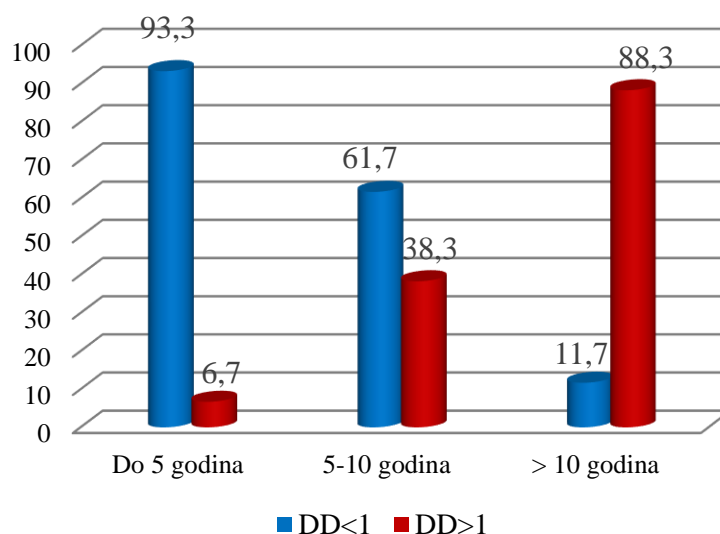


### 5.4. Hipoteza III

Tabela 19. Prisustvo dijastolne disfunkcije stepena većeg od I u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

				Ukupno	P
		DD ≤ 1	DD > 1		
Do 5 godina	N	56	4	60	< 0,0005
	%	93,3%	6,7%	100,0%	
5-10 godina	N	37	23	60	
	%	61,7%	38,3%	100,0%	
> 10 godina	N	7	53	60	
	%	11,7%	88,3%	100,0%	
Ukupno	N	100	80	180	
	%	55,6%	44,4%	100,0%	

Postoji statistički značajna razlika u prisustvu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije ( $p < 0,0005$ ). Najveći broj ispitanika (88,3% ili 53/60) je imao dijastolnu disfunkciju stepena većeg od I u grupi onih koji su arterijsku hipertenziju lečili više od 10 godina, a najmanje (6,7% ili 4/60) u grupi onih koji su arterijsku hipertenziju lečili do 5 godina. U grupi ispitanika koji su lečili arterijsku hipertenziju 5-10 godina dijastolna disfunkcija stepena većeg od I je bila prisutna u 38,3% (23/60).



Grafikon 9. Prisustvo dijastolne disfunkcije stepena većeg od I i do I stepena u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

Tabela 20. Prisustvo dijastolne disfunkcije stepena većeg od I u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije (samo grupe do 5 godina i 5-10 godina)

				Ukupno	P
		DD ≤ 1	DD > 1		
Do 5 godina	N	56	4	60	<b>&lt; 0,0005</b>
	%	93,3%	6,7%	100,0%	
5-10 godina	N	37	23	60	
	%	61,7%	38,3%	100,0%	
Ukupno	N	93	27	120	
	%	77,5%	22,5%	100,0%	

Sa trajanjem arterijske hipertenzije postoji statistički značajan porast broja ispitanika koji su imali dijastolnu disfunkciju većeg stepena od I ( $p < 0,0005$ ), te je tako procenat ispitanika koji su imali dijastolnu disfunkciju veću od I stepena u grupi onih koji su lečili arterijsku hipertenziju do 5 godina 6,7% (4/60), a već sa trajanjem arterijske hipertenzije 5-10 godina ovaj procenat raste na 38,3% (23/60).

Tabela 21. Parametri morfologije i funkcije leve komore u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

		N	Mean	SD	P	p1	p2	p3
<b>IVS/PLW</b>	Do 5 godina	60	1,140	0,124	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,002</b>
	5-10 godina	60	1,213	0,093				
	> 10 godina	60	1,285	0,148				
<b>LVM/BSA</b>	Do 5 godina	60	87,335	16,106	<b>&lt; 0,0005</b>	0,053	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
	5-10 godina	60	95,105	14,062				
	> 10 godina	60	117,889	31,269				
<b>LVGS</b>	Do 5 godina	60	-17,830	6,371	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,008</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	0,060
	5-10 godina	60	-15,824	2,599				
	> 10 godina	60	-14,398	1,888				
<b>s'</b>	Do 5 godina	60	0,070	0,010	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
	5-10 godina	60	0,061	0,011				
	> 10 godina	60	0,052	0,008				

p1 – Do 5 god. vs. 5-10 god; p2 – Do 5 god vs. preko 10 god; p3 – 5-10 god vs. preko 10 god.

Geometrija leve komore menja se trajanjem arterijske hipertenzije ( $p < 0,0005$ ).

Debljina zidova leve komore (IVS/PLW) raste od prosečne  $1,140 \pm 0,124$  cm u grupi ispitanika koji su lečili arterijsku hipertenziju do 5 godina, na  $1,213 \pm 0,093$  cm u grupi trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina ( $p = 0,001$ ).

Indeksirana masa miokarda leve komore (LVM/BSA) takođe raste sa trajanjem arterijske hipertenzije na 5-10 godina, a razlika srednjih vrednosti nije statistički značajna-mada može biti indikativna ( $p = 0,053$ ). Prosečna indeksirana masa miokarda leve komore sa  $87,335 \pm 16,106$  g/m<sup>2</sup> koliko iznosi u grupi trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina, raste na  $95,105 \pm 14,062$  g/m<sup>2</sup>, da bi u grupi trajanja arterijske hipertenzije preko 10 godina ova vrednost iznosila  $117,889 \pm 31,269$  g/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0005$ ).

Globalni *strain* leve komore (LVGS) sa trajanjem arterijske hipertenzije pokazuje lošije vrednosti. U grupi ispitanika sa trajanjem arterijske hipertenzije do 5 godina prosečan LVGS je iznosio -  $17,830 \pm 6,371\%$ , u grupi onih koji su lečili arterijsku hipertenziju 5-10 godina ova vrednost je bila  $-15,824 \pm 2,599\%$  ( $p = 0,008$ ). Sa trajanjem arterijske hipertenzije više od 10 godina vrednosti LVGS su dodatno lošije i iznose u proseku  $-14,398 \pm 1,888\%$ , ali razlika između LVGS u grupi 5-10 godina i više od 10 godina nije statistički značajna ( $p = 0,060$ ).

Sistolna brzina na nivou septalnog mitralnog anulusa ( $s'$ ) opada sa trajanjem arterijske hipertenzije. Prosečna  $s'$  u grupi trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina je bila  $0,070 \pm 0,010$  m/s, a u grupi trajanja 5-10 godina  $0,061 \pm 0,011$  m/s ( $p < 0,0005$ ).

Tabela 22. Prisustvo koncentrične hipertrofije miokarda leve komore u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

		Konc. hipertrofija		Ukupno	P
		Ne	Da		
Do 5 godina	N	35	25	60	0,067
	%	58,3%	41,7%	100,0%	
5-10 godina	N	24	36	60	
	%	40,0%	60,0%	100,0%	
Ukupno	N	59	61	120	
	%	49,2%	50,8%	100,0%	

Model koncentrične hipertrofije je bio prisutan u većem procentu u grupi trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina i uočen je kod 60% (36/60) ispitanika, u odnosu na ispitanike koji su lečili arterijsku hipertenziju do 5 godina gde je bio zastupljen u 41,7% (25/60), iako ova razlika nije statistički značajna ( $p=0,067$ ).

*Tabela 23. Prisustvo ekscentrične hipertrofije miokarda leve komore u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije*

		eksc hip		Ukupno	P
		Ne	Da		
Do 5 godina	N	59	1	60	<b>0,017</b>
	%	98,3%	1,7%	100,0%	
5-10 godina	N	51	9	60	
	%	85,0%	15,0%	100,0%	
Ukupno	N	110	10	120	
	%	91,7%	8,3%	100,0%	

Postoji statistički značajan porast broja ispitanika u grupi trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina koji su razvili oblik ekscentrične hipertrofije miokarda leve komore u odnosu na broj onih koji su ovaj oblik hipertrofije imali u slučaju trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina ( $p=0,017$ ). Procenat zastupljenosti ekscentrične hipertrofije u slučaju trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina je bio 15% (9/60), a u grupi trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina 1,7% (1/60).

*Tabela 24. Prisustvo koncentričnog remodelovanja miokarda leve komore u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije*

		konc rem		Ukupno	P
		Ne	Da		
Do 5 godina	N	53	7	60	0,529
	%	88,3%	11,7%	100,0%	
5-10 godina	N	56	4	60	
	%	93,3%	6,7%	100,0%	
Ukupno	N	109	11	120	
	%	90,8%	9,2%	100,0%	

Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti koncentričnog remodelinga između grupa trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina i 5-10 godina ( $p=0,529$ ), iako manji broj ispitanika ima

ovaj oblik u grupi 5-10 godina – 6,7% (4/60) u odnosu na 11,7% (7/60) u grupi trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina.

### 5.5. Hipoteza IV

Tabela 25. Ehokardiografski parametri morfologije i funkcije leve pretkomore u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

		N	Mean	SD	p	p1	p2	p3
<b>LA</b>	Do 5 godina	60	3,618	0,335	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,014</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
	5-10 godina	60	3,798	0,463				
	> 10 godina	60	4,357	0,385				
<b>LAVS</b>	Do 5 godina	60	60,310	16,491	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
	5-10 godina	60	75,983	16,357				
	> 10 godina	60	90,583	24,326				
<b>LAVs/BSA</b>	Do 5 godina	60	29,883	7,859	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
	5-10 godina	60	68,124	33,735				
	> 10 godina	60	45,309	12,543				
<b>E/e'</b>	Do 5 godina	60	9,549	2,137	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
	5-10 godina	60	12,457	2,349				
	> 10 godina	60	15,219	4,205				
<b>PLAS</b>	Do 5 godina	60	35,827	5,185	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
	5-10 godina	60	27,385	8,102				
	> 10 godina	60	16,026	6,122				
<b>Stiffness</b>	Do 5 godina	60	0,274	0,078	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
	5-10 godina	60	0,591	0,228				
	> 10 godina	60	1,108	0,593				
<b>TR max V</b>	Do 5 godina	60	1,294	0,242	<b>0,014</b>	0,108	<b>0,003</b>	0,178
	5-10 godina	60	1,647	0,165				
	> 10 godina	60	1,942	0,179				
<b>Vp</b>	Do 5 godina	60	54,833	7,623	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,002</b>
	5-10 godina	60	50,083	5,083				
	> 10 godina	60	46,633	4,422				

*p1 – Do 5 godina Vs. 5-10 godina*

*p2 – Do 5 godina Vs. preko 10 godina*

*p3 – 5-10 godina Vs. preko 10 godina*

Između ispitivanih grupa u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije, a u odnosu na parametre morfologije i funkcije leve pretkomore postojala je statistički značajna razlika u smislu pogoršanja ispitivanih parametara u svakoj sukcesivnoj grupi produženog trajanja arterijske hipertenzije kod 7 od 8 ispitivanih varijabli, sem za maksimalnu brzinu trikuspidne regurgitacije (TRmaxV) koja se nije statistički značajno razlikovala između grupa trajanja arterijske

hipertenzije do 5 godina i 5-10 godina ( $p=0,108$ ), kao i između grupe trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina i više od 10 godina ( $p=0,178$ ).

- \* Standardni antero-posteriorni dijametar leve pretkomore-LA ( $p<0,0005$ )
- \* Volumen leve pretkomore u komorskoj sistoli-LAVs ( $p<0,0005$ )
- \* Indeksiran volumen leve pretkomore u odnosu na površinu tela - LAVs/BSA ( $p < 0.0005$ )
- \* Odnos  $E/e'$  ( $p<0,0005$ )
- \* Longitudinalni strain leve pretkomore-PLAS ( $p<0,0005$ )
- \* Krutost leve pretkomore - *stiffness* ( $p<0,0005$ )
- \* Brzina propagacije talasa kroz mitralni otvor- $V_p$  ( $p<0,0005$ )

## 5.6. Rezultati ANOVA (Analiza Varijanse)

### 5.6.1. Poređenje analiziranih parametara između svih ispitivanih grupa u periodu trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina i 5-10 godina

Tabela 26. Poređenje ispitivanih parametara u odnosu na dnevno-noćni ritam i trajanje arterijske hipertenzije u svim grupama do 5 godina i 5-10 godina trajanja arterijske hipertenzije- I deo

		Mean	SD	p	p1	p2	p3	p4	p5	p6
<b>LA</b>	D do 5 g	3,603	0,298	<b>0,002</b>	0,767	0,717	<b>0,001</b>	0,947	<b>0,002</b>	<b>0,002</b>
	ND do 5 g	3,633	0,373							
	D 5-10 g	3,640	0,439							
	ND 5-10 g	3,957	0,437							
<b>IVS/ PLW</b>	D do 5 g	1,127	0,134	<b>0,002</b>	0,348	<b>0,011</b>	<b>0,001</b>	0,102	<b>0,011</b>	0,348
	ND do 5 g	1,153	0,114							
	D 5-10 g	1,200	0,087							
	ND 5-10 g	1,227	0,098							
<b>s'</b>	D do 5 g	0,070	0,011	<b>&lt;0,0005</b>	0,792	0,238	<b>&lt;0,0005</b>	0,358	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>
	ND do 5 g	0,070	0,009							
	D 5-10 g	0,067	0,009							
	ND 5-10 g	0,056	0,010							
<b>PLAS</b>	D do 5 g	36,67	5,493	<b>&lt;0,0005</b>	0,312	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,007</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>
	ND do 5 g	34,97	4,799							
	D 5-10 g	30,423	7,717							
	ND 5-10 g	24,34	7,409							
<b>LAVs</b>	D do 5 g	58,64	14,89	<b>&lt;0,0005</b>	0,419	<b>0,008</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,061	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,003</b>
	ND do 5 g	61,97	18,04							
	D 5-10 g	69,73	15,16							
	ND 5-10 g	82,23	15,28							
<b>E</b>	D do 5 g	0,742	0,166	0,853	0,894	0,438	0,956	0,520	0,937	0,471
	ND do 5 g	0,737	0,177							
	D 5-10 g	0,709	0,151							
	ND 5-10 g	0,740	0,161							
<b>A</b>	D do 5 g	0,717	0,114	0,332	0,096	0,246	0,131	0,611	0,877	0,723
	ND do 5 g	0,790	0,224							
	D 5-10 g	0,768	0,176							
	ND 5-10 g	0,783	0,132							
<b>E/A</b>	D do 5 g	1,067	0,316	0,635	0,833	0,370	0,267	0,492	0,368	0,830
	ND do 5 g	1,050	0,371							
	D 5-10 g	0,993	0,275							
	ND 5-10 g	0,976	0,304							

Tabela 27. Poređenje ispitivanih parametara u odnosu na dnevno-noćni ritam i trajanje arterijske hipertenzije u svim grupama do 5 godina i 5-10 godina trajanja arterijske hipertenzije- II deo

		Mean	SD	P	p1	p2	p3	p4	p5	p6
<b>DecT MV</b>	D do 5 g	168,53	26,595	<b>0,050</b>	0,266	0,501	0,104	0,075	<b>0,007</b>	0,337
	ND do 5 g	180,33	35,491							
	D 5-10 g	161,40	50,714							
	ND 5-10 g	151,23	46,324							
<b>Vp</b>	D do 5 g	55,300	8,651	<b>&lt;0,0005</b>	0,574	<b>0,037</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,124	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,040</b>
	ND do 5 g	54,367	6,552							
	D 5-10 g	51,800	5,821							
	ND 5-10 g	48,367	3,548							
<b>e'</b>	D do 5 g	0,077	0,019	<b>&lt;0,0005</b>	0,568	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,193
	ND do 5 g	0,075	0,020							
	D 5-10 g	0,059	0,010							
	ND 5-10 g	0,054	0,010							
<b>a'</b>	D do 5 g	0,084	0,017	0,527	0,781	0,332	0,189	0,488	0,299	0,728
	ND do 5 g	0,085	0,026							
	D 5-10 g	0,089	0,014							
	ND 5-10 g	0,090	0,016							
<b>E/e'</b>	D do 5 g	9,199	1,712	<b>&lt;0,0005</b>	0,226	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,107
	ND do 5 g	9,899	2,472							
	D 5-10 g	11,990	2,301							
	ND 5-10 g	12,924	2,342							
<b>LVGS</b>	D do 5 g	-17,315	8,513	<b>&lt;0,0005</b>	0,413	0,607	0,065	0,184	<b>0,008</b>	0,181
	ND do 5 g	-18,345	3,092							
	D 5-10 g	-16,669	2,876							
	ND 5-10 g	-14,980	1,998							
<b>IVRT</b>	D do 5 g	82,13	9,74	0,811	0,399	0,480	0,826	0,890	0,533	0,627
	ND do 5 g	85,20	14,36							
	D 5-10 g	84,70	15,86							
	ND 5-10 g	82,93	15,32							
<b>Stiffne ss</b>	D do 5 g	0,26	0,07	<b>&lt; 0,0005</b>	0,421	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,583
	ND do 5 g	0,29	0,08							
	D 5-10 g	0,58	0,21							
	ND 5-10 g	0,60	0,25							
<b>LVM/B SA</b>	D do 5 g	84,01	17,12	<b>0,001</b>	0,083	0,083	<b>&lt;0,0005</b>	0,998	<b>0,021</b>	<b>0,021</b>
	ND do 5 g	90,66	14,56							
	D 5-10 g	90,65	12,96							
	ND 5-10 g	99,56	13,90							

*p1 – Diper 5 godina VS Nondiper 5 godina*

*p2 – Diper 5 godina VS Diper 5-10 godina*

*p3 – Diper 5 godina VS Nondiper 5-10 godina*

*p4 – NonDiper 5 godina VS Diper 5-10 godina*

*p5 – NonDiper 5 godina VS NonDiper 5-10 godina*

*p6 - Diper 5-10 godina VS NonDiper 5-10 godina*



U tabelama 26 i 27 predstavljeni su rezultati poređenja analiziranih parametara unakrsno u svim ispitivanim grupama trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina i 5-10 godina. Statistički značajna razlika unakrsnom analizom ukupnog ispitivanog uzorka je registrovana za sledeće parametre: antero-posteriorni dijametar leve pretkomore (LA), debljinu zidova leve komore (IVS/PLW), sistolnu brzinu septalnog mitralnog anulusa ( $s'$ ), rezervoarni *strain* leve pretkomore (PLAS), volumen leve pretkomore (LAVs), deceleraciono vreme E-talasa (DecT MV), brzinu propagacije talasa ( $V_p$ ),  $e'$  talas,  $E/e'$  odnos, globalni *strain* leve komore (LVGS), krutost leve pretkomore (*stiffness*) i indeksiranu masu miokarda prema površini tela ispitanika (LVM/BSA). Statistički značajna promena vrednosti, niti u ukupnom ispitivanom uzorku, niti u jednom međusobnom poređenju ispitivanih grupa, nije bila prisutna za sledeće parametre: E-talasa, A-talasa, E/A odnos, izovolumno relaksaciono vreme (IVRT) i za  $a'$ -talasa. Najznačajnije promene registrovane su za PLAS, za koji samo između grupe *dipper* i *non-dipper* u slučaju trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima, dok je u svim ostalim poređenjima postojalo statistički značajno pogoršanje vrednosti sa trajanjem arterijske hipertenzije i narušenim cirkadijalnim ritmom arterijskog krvnog pritiska.

### 5.6.2. Poređenje analiziranih parametara između svih ispitivanih grupa u periodu trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina i više od 10 godina

Tabela 28. Poređenje ispitivanih parametara u odnosu na dnevno-noćni ritam i trajanje arterijske hipertenzije u svim grupama do 5-10 godina i više od 10 godina trajanja arterijske hipertenzije- I deo

		Mean	SD	p	p1	p2	p3	p4	p5	p6
<b>LA</b>	D 5-10 g	3,640	0,439	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,003</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,023</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,002</b>
	ND 5-10 g	3,957	0,437							
	D >10 g	4,193	0,351							
	ND >10 g	4,520	0,351							
<b>IVS/ PLW</b>	D 5-10 g	1,200	0,087	<b>0,001</b>	0,394	0,167	<b>&lt;0,0005</b>	0,594	<b>0,002</b>	<b>0,009</b>
	ND 5-10 g	1,227	0,098							
	D >10 g	1,243	0,086							
	ND >10 g	1,327	0,184							
<b>s'</b>	D 5-10 g	0,067	0,009	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,882	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0005</b>
	ND 5-10 g	0,056	0,010							
	D >10 g	0,055	0,007							
	ND >10 g	0,048	0,008							
<b>PLAS</b>	D 5-10 g	30,423	7,717	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,002</b>
	ND 5-10 g	24,347	7,409							
	D >10 g	18,792	7,122							
	ND >10 g	13,259	3,115							
<b>LAVs</b>	D 5-10 g	69,733	15,166	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,017</b>	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,633	<b>0,007</b>	<b>0,024</b>
	ND 5-10 g	82,233	15,281							
	D >10 g	84,700	17,922							
	ND >10 g	96,467	28,481							
<b>E</b>	D 5-10 g	0,709	0,151	<b>0,002</b>	0,494	<b>0,010</b>	<b>0,001</b>	0,055	<b>0,006</b>	0,389
	ND 5-10 g	0,740	0,161							
	D >10 g	0,827	0,175							
	ND >10 g	0,865	0,202							
<b>A</b>	D 5-10 g	0,768	0,176	0,112	0,766	0,335	0,156	0,505	<b>0,087</b>	<b>0,018</b>
	ND 5-10 g	0,783	0,132							
	D >10 g	0,817	0,192							
	ND >10 g	0,694	0,269							
<b>E/A</b>	D 5-10 g	0,993	0,275	<b>0,001</b>	0,847	0,507	<b>0,001</b>	0,392	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,004</b>
	ND 5-10 g	0,976	0,304							
	D >10 g	1,054	0,343							
	ND >10 g	1,320	0,467							

Tabela 29. Poređenje ispitivanih parametara u odnosu na dnevno-noćni ritam i trajanje arterijske hipertenzije u svim grupama 5-10 godina i više od 10 godina trajanja arterijske hipertenzije- II deo

		Mean	SD	p	p1	p2	p3	p4	p5	p6
<b>DecT MV</b>	D 5-10 g	161,400	50,714	0,299	0,418	0,770	0,076	0,604	0,330	0,137
	ND 5-10 g	151,233	46,324							
	D >10 g	157,733	49,605							
	ND >10 g	139,000	46,843							
<b>Vp</b>	D 5-10 g	51,800	5,821	<0,0005	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<0,0005	0,593	<b>0,018</b>	0,065
	ND 5-10 g	48,367	3,548							
	D >10 g	47,733	3,930							
	ND >10 g	45,533	4,674							
<b>e'</b>	D 5-10 g	0,059	0,010	<b>0,019</b>	0,054	0,147	<b>0,002</b>	0,627	0,226	0,091
	ND 5-10 g	0,054	0,010							
	D >10 g	0,055	0,011							
	ND >10 g	0,051	0,010							
<b>a'</b>	D 5-10 g	0,089	0,014	<0,0005	0,727	0,212	<0,0005	0,111	<0,0005	<b>0,005</b>
	ND 5-10 g	0,090	0,016							
	D >10 g	0,083	0,019							
	ND >10 g	0,069	0,023							
<b>E/e'</b>	D 5-10 g	11,990	2,301	<0,0005	0,283	0,009	<0,0005	0,118	<0,0005	<b>0,033</b>
	ND 5-10 g	12,924	2,342							
	D >10 g	14,287	3,002							
	ND >10 g	16,152	5,016							
<b>LVGS</b>	D 5-10 g	-16,669	2,876	<0,0005	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>	<0,0005	0,997	<b>0,040</b>	<b>0,039</b>
	ND 5-10 g	-14,980	1,998							
	D >10 g	-14,982	1,721							
	ND >10 g	-13,814	1,894							
<b>Stiffnes</b>	D 5-10 g	0,579	,211	<0,0005	0,827	<b>0,003</b>	<0,0005	<b>0,006</b>	<0,0005	<b>0,001</b>
	ND 5-10 g	0,603	,247							
	D >10 g	0,914	0,463							
	ND >10 g	1,301	0,651							
<b>IVRT</b>	D 5-10 g	84,700	15,862	<0,0005	0,688	<b>0,011</b>	<0,0005	<b>0,032</b>	<b>0,001</b>	0,215
	ND 5-10 g	82,933	15,324							
	D >10 g	73,433	20,411							
	ND >10 g	67,967	15,867							
<b>LVM/ BSA</b>	D 5-10 g	90,650	12,957	<0,0005	0,137	<b>0,006</b>	<0,0005	0,187	<0,0005	<b>0,001</b>
	ND 5-10 g	99,559	13,904							
	D >10 g	107,449	24,727							
	ND >10 g	128,328	33,945							

p1 – Diper 5-10 godina VS Nondiper 5-10 godina

p2 – Diper 5-10 godina VS Diper >10 godina

p3 – Diper 5-10 godina VS Nondiper >10 godina

p4 – NonDiper 5-10 godina VS Diper >10 godina

p5 – NonDiper 5-10 godina VS NonDiper >10 godina

p6 - Diper >10 godina VS NonDiper >10 godina

U tabelama 28 i 29 predstavljeni su rezultati poređenja analiziranih parametara unakrsno u svim ispitivanim grupama trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina i više od 10 godina. Statistički značajna razlika unakrsnom analizom ukupnog ispitivanog uzorka je registrovana za sledeće parametre: antero-posteriorni dijametar leve pretkomore (LA), debljinu zidova leve komore (IVS/PLW), sistolnu brzinu septalnog mitralnog anulusa ( $s'$ ), rezervoarni *strain* leve pretkomore (PLAS), volumen leve pretkomore (LAVs), E-talas, E/A odnos, brzinu propagacije talasa ( $V_p$ ),  $e'$  talas,  $a'$ -talas, E/ $e'$  odnos, globalni *strain* leve komore (LVGS), krutost (*stiffness*) leve pretkomore, izovolumno relaksaciono vreme (IVRT) i indeksiranu masu miokarda leve komore prema površini tela ispitanika (LVM/BSA). Statistički značajna promena vrednosti, niti u ukupnom ispitivanom uzorku, niti u jednom međusobnom poređenju ispitivanih grupa, nije bila prisutna samo za deceleraciono vreme E-talasa, dok za A-talas nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima unakrsnim ukupnim ispitivanjem, ali je postojala statistički značajna razlika između grupa *non-dipper* 5-10 godina i *non-dipper* trajanja preko 10 godina, kao i *dipper* i *non-dipper* trajanja više od 10 godina. Najznačajnije promene registrovane su za PLAS i LA koji su pokazali statistički značajne promene u vrednostima poređenjem svih pojedinačnih grupa ispitanika, a vrednosti *stiffness*-a nisu bile statistički različite samo poređenjem grupe *dipper* i *non-dipper* trajanja arterijske hipertenzije 5-10 godina.

### 5.6.3. Poređenje analiziranih parametara između svih ispitivanih grupa u periodu trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina i duže od 5 godina

Tabela 30. Poređenje ispitivanih parametara u odnosu na dnevno-noćni ritam i trajanje arterijske hipertenzije u svim grupama do 5 godina i više od 5 godina trajanja arterijske hipertenzije- I deo

		Mean	SD	P	p1	p2	p3	p4	p5	p6
<b>LA</b>	D do 5 g	3,603	0,298	<b>&lt;0,0005</b>	0,792	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>
	ND do 5 g	3,633	0,373							
	D > 5 g	3,917	0,483							
	ND > 5 g	4,238	0,485							
<b>IVS/ PLW</b>	D do 5 g	1,127	0,134	<b>&lt;0,0005</b>	0,411	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,016</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,017</b>
	ND do 5 g	1,153	0,114							
	D > 5 g	1,222	0,088							
	ND > 5 g	1,277	0,154							
<b>s'</b>	D do 5 g	0,070	0,011	<b>&lt;0,0005</b>	0,796	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>
	ND do 5 g	0,070	0,009							
	D > 5 g	0,061	0,010							
	ND > 5 g	0,052	0,010							
<b>PLAS</b>	D do 5 g	36,676	5,493	<b>&lt;0,0005</b>	0,395	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>
	ND do 5 g	34,977	4,799							
	D > 5 g	24,607	9,413							
	ND > 5 g	18,803	7,938							
<b>LAVs</b>	D do 5 g	58,643	14,894	<b>&lt;0,0005</b>	0,514	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,001</b>
	ND do 5 g	61,976	18,046							
	D > 5 g	77,217	18,107							
	ND > 5 g	89,350	23,769							
<b>E</b>	D do 5 g	0,742	0,166	0,292	0,903	0,522	0,133	0,435	0,101	0,290
	ND do 5 g	0,737	0,177							
	D > 5 g	0,768	0,172							
	ND > 5 g	0,803	0,192							
<b>A</b>	D do 5 g	0,717	0,114	0,208	0,149	0,084	0,622	0,948	0,239	0,129
	ND do 5 g	0,790	0,224							
	D > 5 g	0,793	0,185							
	ND > 5 g	0,739	0,215							
<b>E/A</b>	D do 5 g	1,067	0,316	0,295	0,854	0,594	0,324	0,748	0,231	0,064
	ND do 5 g	1,050	0,371							
	D > 5 g	1,024	0,309							
	ND > 5 g	1,148	0,428							

Tabela 31. Poređenje ispitivanih parametara u odnosu na dnevno-noćni ritam i trajanje arterijske hipertenzije u svim grupama do 5 godina i više od 5 godina trajanja arterijske hipertenzije- II deo

		Mean	SD	P	p1	p2	p3	p4	p5	p6
<b>DecT MV</b>	D do 5 g	168,533	26,595	<b>0,003</b>	0,294	0,357	<b>0,017</b>	<b>0,034</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,070
	ND do 5 g	180,333	35,491							
	D > 5 g	159,567	49,770							
	ND > 5 g	145,117	46,598							
<b>Vp</b>	D do 5 g	55,300	8,651	<b>&lt;0,0005</b>	0,544	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,001</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,010</b>
	ND do 5 g	54,367	6,552							
	D > 5 g	49,767	5,334							
	ND > 5 g	46,950	4,355							
<b>e'</b>	D do 5 g	0,077	0,019	<b>&lt;0,0005</b>	0,528	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,057
	ND do 5 g	0,075	0,020							
	D > 5 g	0,057	0,011							
	ND > 5 g	0,052	0,010							
<b>a'</b>	D do 5 g	0,084	0,017	0,388	0,801	0,713	0,345	0,939	0,217	0,109
	ND do 5 g	0,085	0,026							
	D > 5 g	0,086	0,017							
	ND > 5 g	0,080	0,022							
<b>E/e'</b>	D do 5 g	9,199	1,712	<b>&lt;0,0005</b>	0,398	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,018</b>
	ND do 5 g	9,899	2,472							
	D > 5 g	13,138	2,894							
	ND > 5 g	14,538	4,209							
<b>LVGs</b>	D do 5 g	-17,315	8,513	<b>&lt;0,0005</b>	0,334	0,108	<b>0,002</b>	<b>0,007</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,059
	ND do 5 g	-18,345	3,092							
	D > 5 g	-15,826	2,499							
	ND > 5 g	-14,397	2,018							
<b>Stifnes</b>	D do 5 g	0,256	0,067	<b>&lt;0,0005</b>	0,742	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>	<b>0,008</b>
	ND do 5 g	0,292	0,084							
	D > 5 g	0,747	0,395							
	ND > 5 g	0,952	0,602							
<b>IVRT</b>	D do 5 g	82,133	9,741	<b>0,048</b>	0,471	0,405	0,071	0,097	<b>0,009</b>	0,229
	ND do 5 g	85,200	14,356							
	D > 5 g	79,067	18,992							
	ND > 5 g	75,450	17,208							
<b>LVM/ BSA</b>	D do 5 g	84,010	17,118	<b>&lt;0,0005</b>	0,264	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,0005</b>	0,104	<b>&lt;0,0005</b>	<b>&lt;0,0005</b>
	ND do 5 g	90,659	14,555							
	D > 5 g	99,050	21,326							
	ND > 5 g	113,944	29,526							

p1 – Diper 5 godina VS Nondiper 5 godina

p2 – Diper 5 godina VS Diper > 5 godina

p3 – Diper 5 godina VS Nondiper > 5 godina

p4 – NonDiper 5 godina VS Diper > 5 godina

p5 – NonDiper 5 godina VS NonDiper > 5 godina

p6 - Diper > 5 godina VS NonDiper > 5 godina

U tabelama 30 i 31 predstavljeni su rezultati poređenja analiziranih parametara unakrsno u svim ispitivanim grupama trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina i duže od 5 godina. Statistički značajna razlika unakrsnom analizom ukupnog ispitivanog uzorka je registrovana za sledeće parametre: antero-posteriorni dijametar leve pretkomore (LA), debljinu zidova leve komore (IVS/PLW), sistolnu brzinu septalnog mitralnog anulusa ( $s'$ ), rezervoarni *strain* leve pretkomore (PLAS), volumen leve pretkomore (LAVs), deceleraciono vreme E-talasa (DecT MV), brzinu propagacije talasa ( $V_p$ ),  $e'$  talas,  $E/e'$  odnos, globalni *strain* leve komore (LVGS), krutost (*stiffness*) leve pretkomore, izovolumno relaksaciono vreme (IVRT) i indeksiranu masu miokarda leve komore prema površini tela ispitanika (LVM/BSA). Statistički značajna promena vrednosti, niti u ukupnom ispitivanom uzorku, niti u jednom međusobnom poređenju ispitivanih grupa, nije bila prisutna za sledeće parametre: E-talas, A-talas, E/A odnos i za  $a'$ -talas. Najznačajnije promene registrovane su za LA, IVS/PLW,  $s'$ , PLAS, LAVs,  $V_p$ ,  $E/e'$  i *stiffness* za koji samo između grupe *dipper* i *non-dipper* u slučaju trajanja arterijske hipertenzije do 5 godina nisu imali statistički značajne razlike u vrednostima, dok je u svim ostalim poređenjima postojalo statistički značajno pogoršanje vrednosti sa trajanjem arterijske hipertenzije i narušenim cirkadijalnim ritmom arterijskog krvnog pritiska.

#### 5.6.4. Ehokardiografski parametri u ranim fazama arterijske hipertenzije bez ehokardiografskih kriterijuma za postojanje dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

Tabela 32. Ehokardiografski parametri ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili do 5 godina-  
I deo

	DD do 5 godina	N	Mean	SD	P
LA	Normalna	16	3.44	0.30	<b>0.005</b>
	Patološki	40	3.70	0.32	
LAVS	Normalna	16	53.56	12.08	0.053
	Patološki	40	63.21	17.91	
LAVs/BS A	Normalna	16	29.07	6.69	0.710
	Patološki	40	29.96	8.56	
IVS/PLW	Normalna	16	1.06	0.09	<b>0.002</b>
	Patološki	40	1.17	0.13	
LVM	Normalna	16	153.30	34.07	<b>0.046</b>
	Patološki	40	177.13	41.39	
LVM/BS A	Normalna	16	80.50	12.68	<b>0.036</b>
	Patološki	40	90.54	16.83	
E	Normalna	16	0.83	0.12	<b>0.012</b>
	Patološki	40	0.70	0.17	
A	Normalna	16	0.68	0.12	<b>0.017</b>
	Patološki	40	0.79	0.20	
E/A	Normalna	16	1.23	0.25	<b>0.008</b>
	Patološki	40	0.98	0.34	

*Normalna-nema znakova dijastolne disfunkcije*

*Patološki-postoje znaci dijastolne disfunkcije koji zadovoljavaju kriterijume početne (blage) dijastolne disfunkcije (1-2 patološka parametra)*



Tabela 33. Ehokardiografski parametri ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili do 5 godina-II deo

	DD do 5 godina	N	Mean	SD	P
DecT MV	Normalna	16	169.50	15.73	0.406
	Patološki	40	175.10	34.22	
Vp	Normalna	16	57.06	5.23	0.226
	Patološki	40	54.25	8.54	
e'	Normalna	16	0.09	0.01	<b>&lt; 0.0005</b>
	Patološki	40	0.07	0.02	
a'	Normalna	16	0.08	0.02	0.744
	Patološki	40	0.09	0.02	
E/e'	Normalna	16	8.19	1.63	<b>0.006</b>
	Patološki	40	9.66	1.78	
s'	Normalna	16	0.08	0.01	<b>0.002</b>
	Patološki	40	0.07	0.01	
LVGS	Normalna	16	-20.16	2.02	0.104
	Patološki	40	-16.99	7.52	
PLAS	Normalna	16	39.78	2.84	<b>&lt; 0.0005</b>
	Patološki	40	34.34	5.34	
TR max V	Normalna	16	1.06	1.16	0.493
	Patološki	40	1.31	1.25	
IVRT	Normalna	16	78.63	12.02	0.095
	Patološki	40	84.65	11.96	
Stifnes	Normalna	16	0.21	0.04	<b>&lt; 0.0005</b>
	Patološki	40	0.29	0.07	

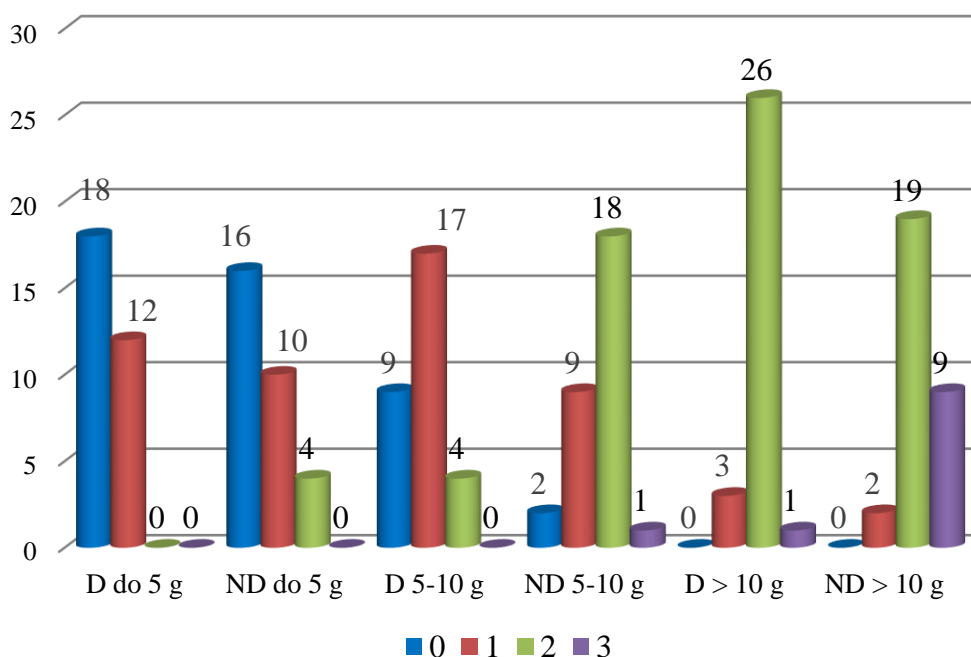
*Normalna-nema znakova dijastolne disfunkcije*

*Patološki-postoje znaci dijastolne disfunkcije koji zadovoljavaju kriterijume početne (blage) dijastolne disfunkcije (1-2 patološka parametra)*

U tabeli 32 i 33 prikazane su promene parametara dijastolne funkcije i morfologije leve pretkomore i komore srca između ispitanika koji nemaju znake dijastolne disfunkcije leve komore i onih koji imaju znake početne dijastolne disfunkcije u ranim stadijumima trajanja arterijske hipertenzije. Dobijeni rezultati ukazuju da ne postoje statistički značajne razlike u sledećim parametrima: volumen leve pretkomore u komorskoj sistoli (LAVs), indeksiran volumen leve

pretkomore u komorskoj sistoli prema površini tela (LAVs/BSA), deceleraciono vreme E talasa na nivou mitralne valvule (DecT MV), izovolumno relaksaciono vreme (IVRT), a' talasa, maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije (TRmaxV), brzine propagacije talasa kroz mitralnu valvulu (Vp), kao i globalnog *strain*-a leve komore (LVGS). Nasuprot ovome, ostali analizirani ehokardiografski parametri pokazuju statistički značajne razlike između ispitivanih grupa, a najveća statistička značajnost je dobijena za parametre: e'talasa ( $p < 0,0005$ ) koji je iako u referentnom opsegu, značajno manjih vrednosti u grupi onih koji imaju znake dijastolne disfunkcije u odnosu na one koji imaju potpuno očuvanu dijastolnu funkciju miokarda leve komore. Slična situacija je i sa parametrima PLAS (rezervoarni *strain* leve pretkomore) i *stiffness* leve pretkomore koji su statistički značajno promenjeni ( $p < 0,0005$ ) u grupi onih koji imaju znake početne dijastolne disfunkcije.

### 5.7. Prisustvo i stepen dijastolne disfunkcije u ispitivanim grupama i podgrupama



Grafikon 10.

*Distribucija prisustva dijastolne disfunkcije u odnosu na stepen prema zvaničnim preporukama za dijagnostiku dijastolne disfunkcije u ispitivanim grupama i podgrupama*

Tabela 34. Distribucija prisustva dijastolne disfunkcije u odnosu na stepen prema zvaničnim preporukama za dijagnostiku dijastolne disfunkcije u ispitivanim grupama i podgrupama

		DD				Ukupno	P
		0	1	2	3		
Dipper do 5 godina	N	18	12	0	0	30	<b>&lt;0,0005</b>
	%	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Nondipper do 5 godina	N	16	10	4	0	30	
	%	53,3%	33,6%	13,3%	0,0%	100,0%	
Dipper 5-10 godina	N	9	17	4	0	30	
	%	30,0%	56,7%	13,3%	0,0%	100,0%	
Nondipper 5-10 godina	N	2	9	18	1	30	
	%	6,7%	30,0%	60,0%	3,3%	100,0%	
Dipper > 10 godina	N	0	3	26	1	30	
	%	0,0%	10,0%	86,7%	3,3%	100,0%	
Nondipper >10 godina	N	0	2	19	9	30	
	%	0,0%	6,7%	63,3%	30,0%	100,0%	
Ukupno	N	45	53	71	11	180	
	%	25,0%	29,5%	39,4%	6,1%	100,0%	

U ukupnom uzorku najviše je bila zastupljena dijastolna disfunkcija II stepena (39,4%), zatim dijastolna disfunkcija I stepena (29,5%), a najređa je bila dijastolna disfunkcija III stepena (6,1%). Sa dužinom trajanja arterijske hipertenzije menjao se i profil dijastolne disfunkcije, te je tako u prvim godinama lečenja arterijske hipertenzije bila prisutna dominantno očuvana dijastolna funkcija, pa zatim dijastolna disfunkcija I stepena, dok je dijastolna disfunkcija II stepena bila uočena kod svega 4 ispitanika, a dijastolna disfunkcija III stepena nije bila registrovana. Pojava dijastolne disfunkcije III stepena na prvom mestu je bila povezana sa *non-dipper* profilom arterijskog krvnog pritiska i trajanjem arterijske hipertenzije više od 10 godina-među ovim ispitanicima dijastolna disfunkcija III stepena je bila prisutna u 9 slučajeva odnosno 30%. Razlike u distribuciji prisustva i stepena dijastolne disfunkcije između svih ispitivanih grupa i podgrupa su statistički značajne ( $p < 0.0005$ ).

Tabela 35. Prisustvo i stepen dijastolne disfunkcije leve komore u odnosu na dnevno-noćni profil arterijskog krvnog pritiska

		DD				Ukupno	P
		0	1	2	3		
Dipper	N	27	32	30	1	90	<b>0,006</b>
	%	30,0%	35,6%	33,3%	1,1%	100,0%	
Nondipper	N	18	21	41	10	90	
	%	20,0%	23,4%	45,5%	11,1%	100,0%	
Ukupno	N	45	53	71	11	180	
	%	25,0%	29,5%	39,4%	6,1%	100,0%	

Postoji statistički značajna razlika u prisustvu različitih stepena dijastolne disfunkcije između *dipper* i *non-dipper* grupa ispitanika ( $p=0,006$ ). U *dipper* grupi dominantno je bila prisutna dijastolna disfunkcija I stepena i očuvana dijastolna funkcija, dok je dijastolna disfunkcija III stepena bila prisutna samo kod jednog ispitanika (1,1%). Nasuprot ovakvoj distribuciji, u *non-dipper* grupi ispitanika dijastolna disfunkcija I stepena i očuvana dijastolna funkcija bile su znatno manje prisutne – ukupno 43,4%, dominiralo je prisustvo dijastolne disfunkcije II stepena (45,5%), kao i prisustvo znatno većeg broja ispitanika sa dijastolnom disfunkcijom III stepena (10 ispitanika-11,1%) u odnosu na *dipper* grupu.

Tabela 36. Prisustvo i stepen dijastolne disfunkcije leve komore u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije

		DD				Ukupno	P
		0	1	2	3		
Do 5 godina	N	34	22	4	0	60	<b>&lt; 0,0005</b>
	%	56,7%	36,6%	6,7%	0,0%	100,0%	
5-10 godina	N	11	26	22	1	60	
	%	18,3%	43,3%	36,7%	1,7%	100,0%	
> 10 godina	N	0	5	45	10	60	
	%	0,0%	8,3%	75,0%	16,7%	100,0%	
Ukupno	N	45	53	71	11	180	
	%	25,0%	29,5%	39,4%	6,1%	100,0%	

U odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije primećuje se promena distribucije zastupljenosti različitih stepena dijastolne disfunkcije ( $p < 0,0005$ ), pa tako sa porastom dužine trajanja arterijske hipertenzije sve su više prisutni oblici umerene i teške dijastolne disfunkcije (II

i III stepen) u odnosu na očuvanu dijastolnu funkciju i blagu dijastolnu disfunkciju (0 i I stepen). U ispitivanoj grupi najkraćeg trajanja (do 5 godina) arterijske hipertenzije registruje se dominantno očuvana dijastolna funkcija, dok dijastolna disfunkcija III stepena nije regisovana ni kod jednog ispitanika. U grupi trajanja 5-10 godina arterijske hipertenzije dominira prisustvo dijastolne disfunkcije I i II stepena, a u grupi ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili duže od 10 godina u čak 75% bila je prisutna dijastolna disfunkcija II stepena, a takođe je veći broj ispitanika (10 ispitanika- 16,7%) imao dijastolnu disfunkciju III stepena u odnosu na ispitanike u grupama kraćeg trajanja arterijske hipertenzije.

### 5.8. Univarijantna binarna logistička regresija

Tabela 37. Uticaj indeksirane mase miokarda leve komore prema površini tela (LVM/BSA) na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	LVM/ BSA	0,061	0,012	26,347	1	0,000	1,063	1,038	1,088
	Constant	-6,357	1,182	28,906	1	0,000	0,002		

LVM/BSA utiče na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $p < 0,0005$ ). Odds ratio za LVM/BSA je 1.063(1.038-1.088). Povećanje LVM/BSA za jedan povećava rizik da će dijastolna disfunkcija biti veća od I stepena za 6%.

Tabela 38. Uticaj odnosa E i A talasa na nivou mitralne valvule (E/A) na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	E/A	1,547	0,451	11,740	1	0,001	4,696	1,939	11,375
	Constant	-1,992	0,515	14,973	1	0,000	0,136		

E/A odnos utiče na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $p = 0,001$ ). *Odds ratio* za E/A je 4.696(1.939-11.375). Povećanje E/A za jedan povećava rizik da će dijastolna disfunkcija biti veća od I stepena za više od 4.5 puta.

Tabela 39. Uticaj deceleracionog vremena E talasa na nivou mitralne valvule (DecT MV) na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	<b>DecTMV</b>	-0,016	0,004	13,504	1	0,000	0,984	0,976	0,993
	Constant	2,190	0,681	10,341	1	0,001	8,937		

DecT MV utiče na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $p < 0,0005$ ). *Odds ratio* za DecT MV je 0.984 (0.976-0.993). Povećanje DecT MV za jedan smanjuje rizik da će dijastolna disfunkcija biti veća od I stepena za 2%.

Tabela 40. Uticaj brzine propagacije talasa na nivou mitralne valvule (Vp) na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	<b>Vp</b>	-0,192	0,038	25,547	1	0,000	0,825	0,766	0,889
	Constant	9,272	1,888	24,123	1	0,000	10633,73		

Vp utiče na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $p < 0,0005$ ). *Odds ratio* za Vp je 0.825(0.766-0.889). Povećanje Vp za jedan smanjuje rizik da će dijastolna disfunkcija biti veća od I stepena za 17.5%.

Tabela 41. Uticaj E/e'odnosa na nivou mitralne valvule (E/e') na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	<b>E/e'</b>	0,649	0,101	41,371	1	0,000	1,914	1,570	2,333
	Constant	-8,404	1,280	43,125	1	0,000	0,000		

E/e' utiče na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $p < 0.0005$ ). *Odds ratio* za E/e' je 1.914(1.570-2.333). Povećanje E/e' za jedan povećava rizik da će dijastolna disfunkcija biti veća od I stepena za skoro 2 puta.

Tabela 42. Uticaj globalnog strain-a leve komore (LVGS) na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	<b>LVGS</b>	0,281	0,064	19,263	1	0,000	1,325	1,169	1,503
	Constant	4,174	1,022	16,668	1	0,000	64,987		

LVGS utiče na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $p < 0.0005$ ). *Odds ratio* za LVGS je 1.325(1.169-1.503). Povećanje LVGS za jedan (manje negativna vrednost) povećava rizik da će dijastolna disfunkcija biti veća od I stepena za 32%.

Tabela 43. Uticaj rezervoarnog strain-a leve pretkomore (PLAS) na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	<b>PLAS</b>	-0,186	0,025	55,147	1	0,000	0,830	0,790	0,872
	Constant	4,387	0,646	46,154	1	0,000	80,405		

PLAS utiče na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $p < 0.0005$ ). *Odds ratio* za PLAS je 0.830 (0.790-0.872). Povećanje PLAS za jedan smanjuje rizik da će dijastolna disfunkcija biti veća od I stepena za 17%.

Tabela 44. Uticaj maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije (TRmax V) na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	<b>TRmaxV</b>	0,256	0,128	4,042	1	0,044	1,292	1,006	1,659
	Constant	-0,739	0,264	7,817	1	0,005	0,478		

TRMaxV utiče na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $p = 0,044$ ). *Odds ratio* za TRMaxV je 1,292(1,006-1,659). Povećanje TRMaxV za jedan povećava rizik da će dijastolna disfunkcija biti veća od I stepena za skoro 30%.

Tabela 45. Uticaj izovolumnog relaksacionog vremena (IVRT) na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	<b>IVRT</b>	-0,061	0,011	28,557	1	0,000	0,941	0,921	0,962
	Constant	4,418	0,889	24,723	1	0,000	82,916		

IVRT utiče na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $p < 0,0005$ ). *Odds ratio* za IVRT je 0,941(0,921-0,962). Povećanje IVRT za jedan smanjuje rizik da će dijastolna disfunkcija biti veća od I stepena za skoro 6%.



### 5.9. Multivarijantna binarna logistička regresija

Tabela 46. Ispitivanje istovremenog uticaja različitih varijabli na postojanje dijastolne disfunkcije stepena većeg od I ( $DD > I$ )

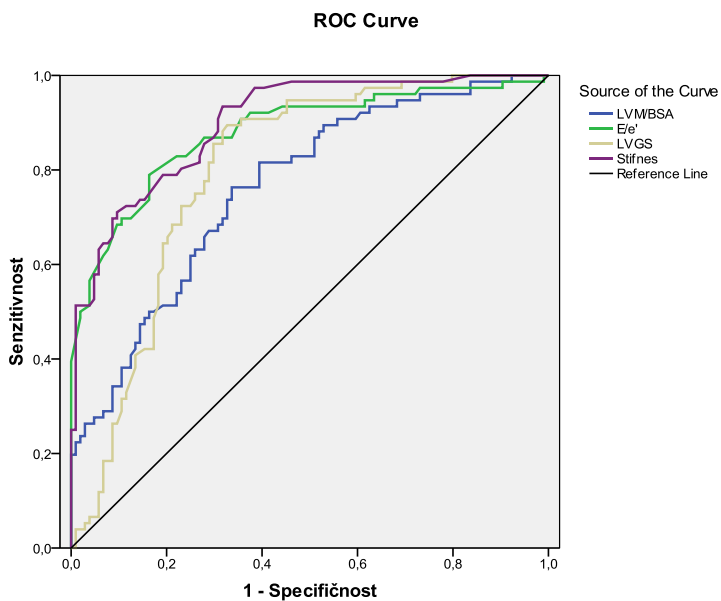
		B	S.E.	Wald	Df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 <sup>a</sup>	EA	,934	,839	1,240	1	,265	2,545	,492	13,169
	DecTMV	-,003	,005	,295	1	,587	,997	,987	1,007
	Vp	,003	,052	,003	1	,956	1,003	,905	1,111
	Ee	,548	,163	11,340	1	,001	1,729	1,257	2,379
	LVGS	,087	,056	2,393	1	,122	1,091	,977	1,217
	PLAS	-,159	,051	9,771	1	,002	,853	,773	,943
	TRmaxV	,020	,218	,008	1	,928	1,020	,666	1,563
	Stifnes	-,797	1,779	,201	1	,654	,451	,014	14,714
	BMI	-,103	,069	2,206	1	,137	,902	,788	1,033
	Dob	,047	,039	1,449	1	,229	1,048	,971	1,132
	LVM/ BSA	,011	,017	,455	1	,500	1,011	,979	1,045
Constant	-2,647	4,711	,316	1	,574	,071			
Step 10 <sup>a</sup>	Ee	,559	,121	21,466	1	<b>,000</b>	<b>1,750</b>	<b>1,381</b>	<b>2,217</b>
	PLAS	-,152	,029	27,312	1	<b>,000</b>	<b>,859</b>	<b>,812</b>	<b>,909</b>
	Constant	-3,393	1,608	4,451	1	,035	,034		
a. Variable(s) entered on step 1: EA, DecTMV, Vp, Ee, LVGS, PLAS, TRmaxV, Stifnes, BMI, dob, LVM/BSA.									

Na pojavu  $DD > I$  istovremeno utiču sledeće varijable :  $E/e'$  ( $p < 0.0005$ ) i PLAS ( $p < 0.0005$ ).

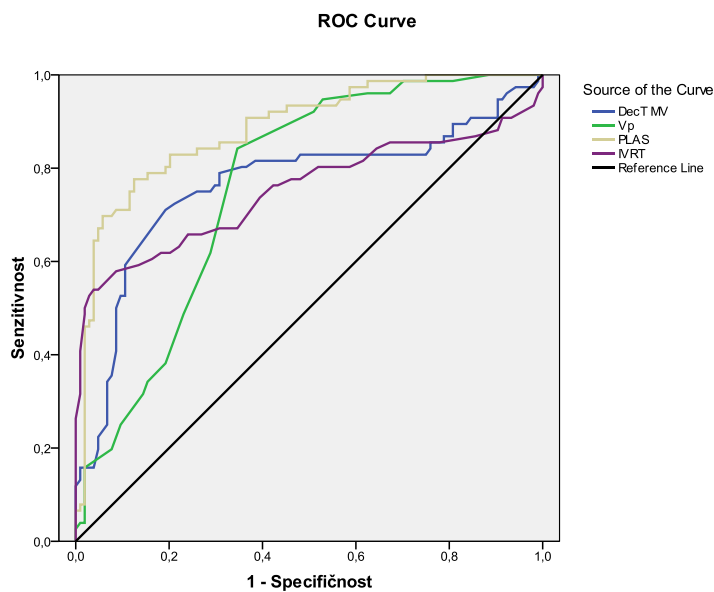
Odds ratio za  $E/e'$  je 1.750(1.381-2.217). Povećanje  $E/e'$  za jedan povećava rizik za postojanje dijastolne disfunkcije stepena većeg od I za 75%.

Odds ratio za rezervoarni *strain*-PLAS je 0.859(0.812-0.909). Povećanje PLAS za jedan smanjuje rizik za postojanje dijastolne disfunkcije stepena većeg od I za 14%.

## 5.10. Markeri za postojanje dijastolne disfunkcije stepena većeg od I



Grafikon 11. ROC krive različitih varijabli koje utiču na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I



Grafikon 12. ROC krive različitih varijabli koje utiču na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I(2)

Tabela 47. Senzitivnost i specifičnost različitih parametara koji utiču na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

Area Under the Curve							
Variable	Area	P	Cut-off	Senzitivnost (%)	Specifičnost (%)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
						Lower	Upper
LVM/BSA	0.763	< 0.0005	97.33	76.3	66.3	0.694	0.832
<b>E/e'</b>	<b>0.879</b>	<b>&lt; 0.0005</b>	<b>12.60</b>	<b>78.9</b>	<b>83.7</b>	<b>0.827</b>	<b>0.932</b>
<b>LVGS</b>	<b>0.800</b>	<b>&lt; 0.0005</b>	<b>-15.90</b>	<b>85.5</b>	<b>70.2</b>	<b>0.735</b>	<b>0.865</b>
<b>Stifnes</b>	<b>0.900</b>	<b>&lt; 0.0005</b>	<b>0.57</b>	<b>78.9</b>	<b>80.8</b>	<b>0.857</b>	<b>0.944</b>
DecT MV	0.764	< 0.0005	140.5	72.4	78.8	0.686	0.841
Vp	0.761	< 0.0005	50.50	84.2	65.4	0.692	0.830
<b>PLAS</b>	<b>0.885</b>	<b>&lt; 0.0005</b>	<b>24.27</b>	<b>78.9</b>	<b>84.6</b>	<b>0.835</b>	<b>0.935</b>
IVRT	0.751	< 0.0005	75.5	65.8	76.0	0.671	0.832

ROC kriva je pokazala da sledeći parametri mogu biti dobri markeri za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I:

E/e' ( $p < 0.0005$ ; Area = 0.879; Cut-off = 12.6). Senzitivnost je 78.9%, a specifičnost je 83.7%.

LVGS ( $p < 0.0005$ ; Area = 0.800; Cut-off = -15.90). Senzitivnost je 85.5%, a specifičnost je 70.2%.

*Stiffness* ( $p < 0.0005$ ; Area = 0.900; Cut-off = 0.57). Senzitivnost je 78.9%, a specifičnost je 80.8%.

PLAS ( $p < 0.0005$ ; Area = 0.885; Cut-off = 24.27). Senzitivnost je 78.9%, a specifičnost je 84.6%.

Preostali parametri takođe se mogu smatrati markerima za predikciju ishoda-postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I, ali zbog male *area*-e senzitivnosti i specifičnosti se nisu uzeli u dalje razmatranje.

### 5.11. Poređenje ROC kriva

	Sample A	Sample B
number of actually negative cases	104	104
number of actually positive cases	76	76
area under curve	0.879	0.800
standard error	0.0278	0.0346
difference: $area_A - area_B$	0.079	
standard error of the difference	0.0444	
z	1.7796	
P: non-directional (two-tailed)	0.075142	
P: directional (one-tailed)	0.037571	

Reference:

Hanley JA, McNeil BJ. [The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic \(ROC\) curve](#). *Radiology*, 1982, **143**, 29-36.

*Slika 17. Poređenje ROC kriva za parametre E/e' i LVGS*

Razlika između površina ispod ROC krivih parametara E/e' i LVGS je statistički značajna ( $p = 0.037$ ).

	Sample A	Sample B
number of actually negative cases	104	104
number of actually positive cases	76	76
area under curve	0.879	0.900
standard error	0.0278	0.0254
difference: $area_A - area_B$	-0.021	
standard error of the difference	0.0376	
z	-0.5582	
P: non-directional (two-tailed)	0.576708	
P: directional (one-tailed)	0.288354	

Reference:

Hanley JA, McNeil BJ. [The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic \(ROC\) curve](#). *Radiology*, 1982, **143**, 29-36.

*Slika 18. Poređenje ROC kriva za parametre E/e' i stiffness*

Razlika između površina ispod ROC kriva parametara E/e' i *Stiffness* nije statistički značajna ( $p = 0.288$ ).

	Sample A	Sample B
number of actually negative cases	104	104
number of actually positive cases	76	76
area under curve	0.879	0.885
standard error	0.0278	0.0271
difference: $area_A - area_B$	-0.006	
standard error of the difference	0.0388	
z	-0.1546	
P: non-directional (two-tailed)	0.877137	
P: directional (one-tailed)	0.438568	

Reference:

Hanley JA, McNeil BJ. [The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic \(ROC\) curve](#). *Radiology*, 1982, **143**, 29-36.

*Slika 19. Poređenje ROC kriva za parametre E/e' i PLAS*

Razlika između površina ispod ROC kriva parametara E/e' i PLAS nije statistički značajna ( $p = 0.438$ ).

	Sample A	Sample B
number of actually negative cases	104	104
number of actually positive cases	76	76
area under curve	0.800	0.900
standard error	0.0346	0.0254
difference: $area_A - area_B$	-0.1	
standard error of the difference	0.0429	
z	-2.3284	
P: non-directional (two-tailed)	0.019891	
P: directional (one-tailed)	0.009945	

Reference:

Hanley JA, McNeil BJ. [The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic \(ROC\) curve](#). *Radiology*, 1982, **143**, 29-36.

*Slika 20. Poređenje ROC kriva za parametre LVGS i Stiffness*

Razlika između površina ispod ROC kriva parametara LVGS i *Stiffness*-a je statistički značajna ( $p = 0.010$ ).

	Sample A	Sample B
number of actually negative cases	104	104
number of actually positive cases	76	76
area under curve	0.800	0.885
standard error	0.0346	0.0271
difference: $area_A - area_B$	-0.085	
standard error of the difference	0.044	
z	-1.9323	
P: non-directional (two-tailed)	0.053323	
P: directional (one-tailed)	0.026661	

Reference:

Hanley JA, McNeil BJ. [The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic \(ROC\) curve](#). *Radiology*, 1982, **143**, 29-36.

*Slika 21. Poređenje ROC kriva za parametre LVGS i PLAS*

Razlika između površina ispod ROC krivih parametara LVGS i PLAS je statistički značajna ( $p = 0.027$ ).

	Sample A	Sample B
number of actually negative cases	104	104
number of actually positive cases	76	76
area under curve	0.900	0.885
standard error	0.0254	0.0271
difference: $area_A - area_B$	0.015	
standard error of the difference	0.0371	
z	0.4038	
P: non-directional (two-tailed)	0.68636	
P: directional (one-tailed)	0.34318	

Reference:

Hanley JA, McNeil BJ. [The meaning and use of the area under a Receiver Operating Characteristic \(ROC\) curve](#). *Radiology*, 1982, **143**, 29-36.

*Slika 22. Poređenje ROC kriva za parametre Stiffness i PLAS*

Razlika između površina ispod ROC krivih parametara *Stiffness* i PLAS nije statistički značajna ( $p = 0.343$ ).

### 5.12. Model za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

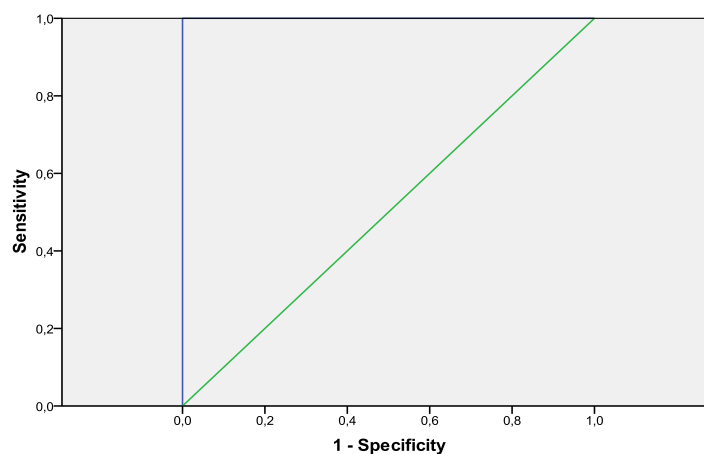
$$\text{Suma\_P} = -3.393 + 0.559 * E/e' - 0.152 * \text{PLAS}$$

$$\text{Model\_P} = \exp(\text{Suma\_P}) / (1 + \exp(\text{Suma\_P})) * 100$$

Tabela 48. Određivanje "cut-off" vrednosti za formiran model za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

Coordinates of the Curve		
Test Result Variable(s): Model		
Positive if Greater Than or Equal To <sup>a</sup>	Sensitivity	1 – Specificity
-,7546	1,000	1,000
,2599	1,000	,990
,2754	1,000	,981
50,1565	,816	,115
50,8386	,816	,106
51,4531	,816	,096
<b>51,4788</b>	<b>,816</b>	<b>,087</b>
51,7767	,803	,087
99,9713	,026	,000
99,9879	,013	,000
100,9991	,000	,000

ROC Curve



Grafikon 13. ROC kriva modela za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od

I

Tabela 49. "Površina ispod krive" formiranog modela za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s):Model				
Area	SE <sup>a</sup>	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
,932	,018	,000	,897	,968

ROC kriva je pokazala da Model za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I (DD>I) može biti dobar marker ( $p < 0.0005$ ; Area = 0.932). Cut-off za model je 51.4788. Senzitivnost je 81.6%, a specifičnost = 91.3%.

Tabela 50. Hosmer i Lemeshow test za procenu kvaliteta matematičkog modela

Hosmer and Lemeshow Test			
Step	Chi-square	Df	Sig.
1	3,836	8	0,872
2	3,821	8	0,873
10	6,992	8	0,538

Hosmer-Lemeshow test pokazuje da je kreirani model dobar ( $p = 0,538$ ).

### 5.13. Testiranje modela za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I

Navedeni model je testiran na uzorku od 30 novih ispitanika.

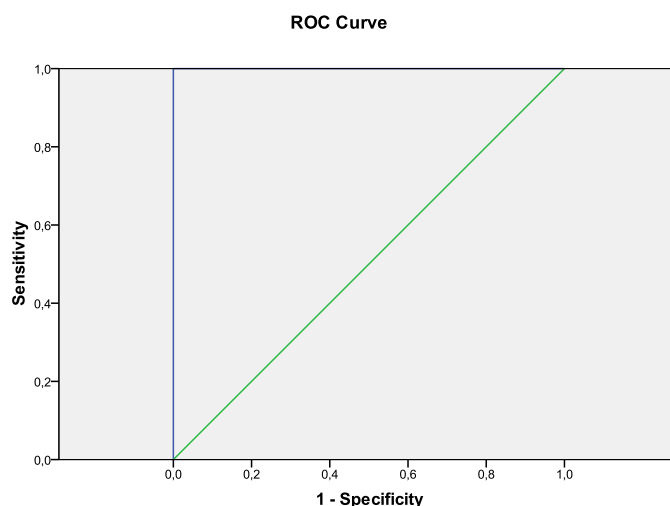
Tabela 51. Testiranje modela i površina ispod ROC krive

Area Under the Curve				
Test Result Variable(s):Model				
Area	Std. Error	Asymptotic Sig. <sup>b</sup>	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
1,000	,000	,000	,000	1,000

a. Under the nonparametric assumption

b. Null hypothesis: true area = 0.5





*Grafikon 14. ROC kriva za testiran uzorak*

*Tabela 52. Senzitivnost i specifičnost testiranog uzorka za formiran model za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I*

<b>DD * Model_51.4788 Crosstabulation</b>					
			Model_51.4788		Total
			,00	1,00	
DD	0	Count	10	0	10
		% within DD	100,0%	,0%	100,0%
	1	Count	2	18	20
		% within DD	10,0%	90,0%	100,0%
Total		Count	12	18	30
		% within DD	40,0%	60,0%	100,0%

Senzitivnost                    18/18=100%

Specifičnost                    10/12=83.3%

ROC kriva je pokazala da je model za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije veće od I stepena ( $DD > I$ ) dobar marker ( $p < 0.0005$ ; Area = 1.000). Senzitivnost modela je 100%, a specifičnost = 83.3%.

## 6. DISKUSIJA

Povišen krvni pritisak je na globalnom nivou vodeći doprinoseći faktor za prevremeni smrtni ishod. Prema podacima iz 2015. godine arterijska hipertenzija je svojim posledicama uzrokovala skoro 10 miliona smrtnih ishoda i preko 200 miliona za onesposobljenost korigovanih godina života. Uprkos poboljšanjima u dijagnostici i lečenju tokom poslednjih 30 godina, od 1990. godine je za 40% porastao broj izgubljenih tj za onesposobljenost korigovanih godina života, a koje su uzrokovane arterijskom hipertenzijom [111].

Imajući ovakve podatke u vidu jasno je da je neophodno intenzivno tragati za subkliničkim promenama ciljnih organa kod hipertenzivnih pacijenata, čak i onda kada smo “zadovoljni” aktuelno postignutim vrednostima arterijskog krvnog pritiska.

Na temelju ovog stava bazirala se koncepcija našeg istraživanja.

### 6.1. Opšta razmatranja

U ispitivanom uzorku postojala je homogena raspodela ispitanika po polu, bez značajnih razlika u indeksu telesne mase - *body mass index* (BMI) u *dipper* i *non-dipper* grupi, a uz značajnu razliku u BMI samo između grupe ispitanika koji su lečili arterijsku hipertenziju do 5 godina i onih koji su istu lečili preko 10 godina.

Dokazano je da prekomerna telesna masa utiče na pojavu dijastolne disfunkcije miokarda leve komore, a nekoliko mehanizama se smatra odgovornim. Kod gojaznih osoba povećan je *preload* i *afterload*, što dovodi do povećanja periferne rezistencije [112], uz povišen nivo proinflammatoryh citokina iz masnog tkiva [113]. Uz to, istraživanja su pokazala da lipotoksičnost rezultira u miokardu steatozom i lipoapoptozom [114]. U svom istraživanju Jeong-Sook i saradnici su ispitali uticaj gojaznosti na parametre dijastolne funkcije u Azijskoj populaciji i rezultate poredili sa rezultatima drugih svetskih autora, te su pokazali da BMI nezavisno korelira sa parametrima dijastolne funkcije, odnosno da izrazito gojazni imaju oštećenu dijastolnu funkciju leve komore [115]. U svetlu ovakvih istraživanja važno je napomenuti da iako je postojala razlika u prosečnoj vrednosti BMI između dve prethodno navedene grupe u našem istraživanju, u dokazivanju

postavljenih hipoteza ove studije direktno poređenje isključivo ispitanika iz ovih grupa nije vršeno. Uz to, važno je istaći da je prosečan BMI kod naših ispitanika po ispitivanim grupama bio ispod 30kg/m<sup>2</sup>, što ih prema NHI (National Heart, Lung and Blood Institute) klasifikaciji svrstava u grupu onih sa prekomernom telesnom masom, ali ne i u grupu gojaznih, a što inače odgovara strukturi stanovništva na našim prostorima (područje Vojvodine).

Takođe, u našem istraživanju postojala je određena neravnomernost kada su godine starosti ispitanika u pitanju. Svi ispitanici imali su prosečnu životnu dob ispod 60 godina, što je bitno prilikom analize dobijenih rezultata, obzirom da je poznato da sa godinama starosti (preko 65 godina) normalno dolazi do promena dijastolne funkcije i da se dijastolna disfunkcija I stepena može javiti u ovoj starosnoj grupi nevezano za pridružena oboljenja. Radovi različitih autora na ovu temu postoje godinama unazad, a stavovi se nisu menjali do današnjeg dana, što je naglašeno i u aktuelnim preporukama Američkog udruženja ehokardiografista za evaluaciju dijastolne funkcije [90,116].

Poređenjem prosečne starosti ispitanika u grupi *dipper-a* u odnosu na *non-dipper-e* nije bilo statistički značajne razlike u godinama života, te su ove dve grupe ispitanika bile pogodne za međusobno poređenje (analiza hipoteza 1 i 2).

Međutim, u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije postojala je statistički značajna razlika u godinama života. Ispitanici koji su lečili arterijsku hipertenziju 10 godina i više bili su statistički značajno stariji (iako i oni sa prosečnom starošću ispod 60 godina) od onih koji su arterijsku hipertenziju lečili do 5 godina i ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili od 5 do 10 godina, dok nije postojala razlika u godinama starosti između ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili do 5 godina i onih koji su arterijsku hipertenziju lečili 10 i više godina. S obzirom na ovakve rezultate starosnog ispitivanja uzorka, za analizu promena koje arterijska hipertenzija ostavlja na funkciju i geometriju leve pretkomore i komore srca (analiza hipoteza 3 i 4) poređene su samo grupe ispitanika koji su lečili arterijsku hipertenziju do 5 godina i oni koji su je lečili od 5 do 10 godina unazad.

Nakon provere hipoteza analizirali smo i celokupan uzorak, uključujući i one ispitanike koji su lečili arterijsku hipertenziju 10 i više godina, da bi pokazali kakve se promene dešavaju u pojedinačnim parametrima funkcije i geometrije leve pretkomore i komore srca i kako isti utiču na pojavu dijastolne disfunkcije značajnog stepena.

Važno je napomenuti da u našem istraživanju nismo uzimali u obzir efekat pojedinih lekova kojima su ispitanici lečeni u prethodnom periodu, iako znamo da lekovi iz određenih grupa koji se koriste u lečenju arterijske hipertenzije mogu imati uticaja na parametre geometrije, na prvom mestu leve komore. U dosadašnjim višegodišnjim istraživanjima pokazano je da lekovi iz najčešće propisanih grupa antihipertenziva, odnosno inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACEI), blokatori angiotenzinskih receptora (AT blokatori), antagonisti kalcijumskih kanala (Ca<sup>++</sup> antagonisti), diuretici, kao i blokatori beta-adrenergičkih receptora imaju generalno povoljno dejstvo na redukciju mase miokarda, relaksaciju miokarda leve komore [117,118,119,120], kao i dijastolnu funkciju leve komore [121].

Imajući u vidu ovakva saznanja, iako smo se opredelili da ne analiziramo broj i vrstu antihipertenzivnih lekova uključenih u lečenje ispitanika, naši ispitanici imali su stabilnu terapiju koja je bila ordinirana prema važećim preporukama Evropskog (ESC) i Američkog (ACC/AHA) udruženja kardiologa, a koja je podrazumevala upravo upotrebu lekova iz grupa ACEI, Ca<sup>++</sup>antagonista, AT-blokatora i diuretika. Anamnestički je dobijen podatak da su u analiziranom periodu ispitanici redovno uzimali preporučenu antihipertenzivnu terapiju uz povremena titriranja doze propisanih lekova [122].

## **6.2. Uticaj dnevno-noćnog ritma arterijskog krvnog pritiska na pojavu stepena dijastolne disfunkcije većeg od I - analiza hipoteze 1**

Vrednosti arterijskog krvnog pritiska variraju u kratkim vremenskim intervalima, a prosečna vrednost noćnog arterijskog krvnog pritiska je normano 10% manja u odnosu na prosečnu vrednost dnevnog arterijskog krvnog pritiska. Od ranije je poznato da *non-dipper* profil arterijskog krvnog pritiska, koji podrazumeva manji pad od 10% za noćne vrednosti u odnosu na dnevne, nosi povišen rizik od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih komplikacija [123,124].

Studije su pokazale da među ispitanicima sa *non-dipper* profilom arterijskog krvnog pritiska postoji veća incidenca hipertrofije leve komore uz oštećenu dijastolnu funkciju leve komore u poređenju sa *dipper*-ima [125,126], iako su rezultati određenih starijih studija oprečni [127].

Chen i saradnici su 2017.godine sproveli istraživanje u koje je bilo uključeno 183 hipertenzivna ispitanika sa očuvanim i narušenim dnevno-noćnim ritmom arterijskog krvnog pritiska. Ovim

istraživanjem su pokazali da su ispitanici koji su imali narušen dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska i koji su pripadali grupi *non-dipper*-a, imali i oštećenu dijastolnu funkciju leve komore, primarno izraženu kroz povišene vrednosti  $E/e'$  odnosa [128].

Testiranje prve hipoteze našeg istraživanja odnosilo se na poređenje karakteristika dijastolne funkcije leve komore između grupe ispitanika sa očuvanim dnevno-noćnim ritmom arterijskog krvnog pritiska (*dipper*) i onih sa narušenim dnevno-noćnim ritmom arterijskog krvnog pritiska (*non-dipper*). Analizom izmerenih parametara i gradiranjem dijastolne disfunkcije pokazali smo da je u značajno većem procentu dijastolna disfunkcija većeg stepena od I prisutna u grupi *non-dipper* ispitanika u odnosu na *dipper* grupu.

Kada je dodatno analizirano kakve se promene dešavaju na nivou dimenzija i geometrije leve komore došli smo do zaključka da je *non-dipper* profil arterijskog krvnog pritiska usko povezan sa promenama leve komore u smislu povećanja indeksirane mase miokarda leve komore, povećanja debljine zidova leve komore, značajnijim prisustvom ekscentrične hipertrofije u odnosu na koncentričnu hipertrofiju i na koncentrično remodelovanje i sa konsekutivnim smanjenjem sistolne brzine pokreta miokarda na nivou mitralnog anulusa. Globalni longitudinalni *strain* leve komore, bio je blago snižen u obe ispitivane grupe, sa lošijim prosečnim vrednostima u *non-dipper* grupi, ali nije dokazana statistička značajnost razlike u ispitivanom uzorku.

Dobijeni rezultati su u najvećoj meri konzistentni sa nalazima Chen i saradnika [128] koji su zaključili da je kod *non-dipper* pacijenata povećana masa miokarda leve komore, povećana debljina zidova leve komore, uz predominaciju ekscentrične hipertrofije, ali su isti autori istakli da je u *non-dipper* grupi ispitanika značajno lošija vrednosti globalnog longitudinalnog *strain*-a u odnosu na *dipper* grupu.

Međutim, u pogledu postojanja hipertrofije miokarda leve komore, odnosno značajnosti razlika između *dipper* i *non-dipper* grupe, postoje različiti rezultati istraživanja. 2003. godine studija Cuspidi i saradnika [129] sprovedena na 229 ispitanika, pokazala je da ne postoji značajna razlika u indeksiranoj masi miokarda između *dipper* i *non-dipper* grupe ispitanika sa dobro regulisanom arterijskom hipertenzijom, što je generalno oprečno nalazima našeg ispitivanja. Ipak, napred navedeno ispitivanje nije uzimalo u obzir i trajanje arterijske hipertenzije, te nije jasno da li su uključeni ispitanici potencijalno bili oni kod kojih je arterijska hipertenzija u skorije vreme otkrivena. Ovakav podatak bio bi od koristi prilikom poređenja rezultata, obzirom da je naše istraživanje pokazalo da zaista ne postoje značajne promene u parametrima leve komore između

*dipper* i *non-dipper* grupe ispitanika, ali samo ako je arterijska hipertenzija trajala kraće od 5 godina, dok postoji jasna statistička značajnost poređenjem onih ispitanika sa trajanjem arterijske hipertenzije više od 5 godina, kao i u celokupnom uzorku.

Na manjem broju ispitanika, Habibova i saradnici poredili su globalni *strain* leve komore između *dipper* i *non-dipper* grupe ispitanika i pokazali da nema značajne razlike između srednjih vrednosti *strain*-a u ispitivanim grupama, što se podudara sa našim rezultatima [130].

Yakota i saradnici su analizirali promene leve komore između ispitanika sa *dipper* i *non-dipper* profilom arterijskog krvnog pritiska uz pomoć magnetno-rezonantnog imidžinga (MRI) i pokazali da postoje i ovom metodom dokazane promene u smislu povećanja mase miokarda leve komore u grupi ispitanika koji nisu imali očuvan dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska [131]. Ovakvo istraživanje samo dodatno potkrepljuje rezultate našeg istraživanja, ako se uzme u obzir da je MRI analiza preciznija od klasičnog ehokardiografskog pregleda, te da predstavlja „zlatni standard“ za detekciju promena na nivou srčanih struktura.

### **6.3. Uticaj dnevno-noćnog ritma arterijskog krvnog pritiska na promene geometrije leve pretkomore - analiza hipoteze 2**

Nakon dokazivanja prve hipoteze našeg istraživanja analizirali smo promene koje dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska „ostavlja“ na ehokardiografske parametre i geometriju leve pretkomore.

Novija istraživanja dominantno se baziraju na evaluaciji promena u volumenu i analizi *strain*-a leve pretkomore [132].

Leva pretkomora je trodimenzionalna šupljina, te stoga jedan standardni - uobičajeno antero-posteriorni (AP) dijametar veoma često nije dovoljan da iskaže stvarnu veličinu ove strukture, te je već praktično deceniju unazad uvedeno i određivanje volumena leve pretkomore u cilju procene dijastolne funkcije leve komore [86].

Ermis i saradnici su 2016. godine u istraživanju sprovedenom na 92 ispitanika analizirali uticaj cirkadijalnog ritma arterijskog krvnog pritiska na volumen i funkciju leve pretkomore [133].

Njihovi rezultati su pokazali da nije registrovana statistički značajna razlika između standardnog antero-posteriornog dijametra leve pretkomore, merenog na parasternalnom uzdužnom preseku srčanih šupljina, iako su veće vrednosti registrovane u grupi *non-dipper-a*. Od ostalih parametara dijastolne disfunkcije leve komore u njihovom istraživanju izdvaja se analiza E/A odnosa koji nije statistički značajno različit između grupe ispitanika sa očuvanim i onih sa narušenim cirkadijalnim ritmom arterijskog krvnog pritiska, ali je zato pokazano da postoji statistički značajna razlika u E/e' odnosu između ispitivanih grupa i to u smislu postojanja viših vrednosti u *non-dipper* grupi.

Volumen leve pretkomore Ermis i saradnici su merili trodimenzionalnom ehokardiografijom, a njihovi rezultati pokazuju da postoji značajno povećanje volumena leve pretkomore u *non-dipper* grupi u odnosu na *dipper* grupu ispitanika, te dodatno apostrofiraju prednosti trodimenzionalne ehokardiografije u odnosu na standardna dvodimenzionalna ehokardiografska merenja.

Analiza podataka dobijenih u našem istraživanju pokazala je da postoje statistički značajne razlike u parametrima leve pretkomore između ispitivanih grupa. Antero-posteriorni dijametar leve pretkomore takođe se pokazao kao statistički značajno veći u grupi *non-dipper* ispitanika, međutim, kada se pravilo poređenje isključivo onih kod kojih je arterijska hipertenzija trajala kraće od 5 godina nije uočena statistički značajna razlika. Isti rezultati u našem ispitivanju dobijeni su i za druge parametre dijastolne funkcije i oni se mogu smatrati konzistentnim sa rezultatima drugih autora.

Analiza pretkomorskog *strain-a* pokazala je da postoje značajno manje vrednosti istog u ispitivanoj grupi *non-dipper-a* u odnosu na *dipper* grupu. I u ovom slučaju vrednosti *strain-a* nisu statistički značajno različite kod *dipper-a* i *non-dipper-a* kada arterijska hipertenzija traje do 5 godina. Ono što je primećeno prilikom analize rezultata je činjenica da su promene u funkciji leve pretkomore (niže vrednosti PLAS) prisutne pre promena u volumenu i standardnom antero-posteriornom dijametri leve pretkomore, te da se javljaju kao svojevrsni prekursor dijastolne disfunkcije kod ispitivanih pacijenata, obzirom da postoji statistički značajna povezanost između postojanja dijastolne disfunkcije (i manje od II stepena) i sniženih vrednosti rezervoarnog pretkomorskog *strain-a* (PLAS).

Acar i saradnici su u istraživanju iz 2013. godine, koje su sprovedeli na 78 pacijenata i u kojem su ispitivali promene *strain-a* leve pretkomore u odnosu na dnevno-noćni ritam arterijskog krvnog pritiska, pokazali da postoje značajno redukovane vrednosti pretkomorskog *strain-a* kod ispitanika

sa narušenim dnevno-noćnim ritmom arterijskog krvnog pritiska, što se podudara sa rezultatima našeg ispitivanja [134].

Važno je istaći da je određivanje *strain*-a leve pretkomore još uvek tehnički nesavršen proces, obzirom da se za ova *post-processing* merenja upotrebljava softver koji je inicijalno dizajniran za određivanje *strain*-a leve komore, a u modifikovanom obliku se upotrebljava za analize na nivou pretkomore. Takođe, vrednosti dobijene upotrebom različitih uređaja i softverskih rešenja u određenoj meri se međusobno razlikuju, a kao novija i pouzdanija se prema literarnim podacima smatra 3D u odnosu na 2D *strain* analizu [135].

Rimbasa sa saradnicima je ispitivala uzroke različitih interpretacija vrednosti pretkomorskog *strain*-a, te je zaključila da pored izbora adekvatnog *gain*-a i ROI (eng. *Region of interest*) značajan efekat ima i izbor metode (P-talas ili R-talas kao bazična-nulta linija). Zaključci njihove analize ukazuju da R-talas metoda (eng. *R-wave*) [136,137] zanemaruje negativne vrednosti *strain*-a i precenjuje rezervoarnu i provodnu (konduktivnu) funkciju leve pretkomore, te daje prednost P-talas (eng. *P-wave*) metodi [138,139] koja je u odnosu na fiziologiju leve pretkomore znatno prihvatljivija [140].

#### **6.4. Uticaj dužine trajanja arterijske hipertenzije na pojavu stepena dijastolne disfunkcije većeg od I - analiza hipoteze 3**

Arterijska hipertenzija predstavlja hronično stanje, te jednom dijagnostikovana arterijska hipertenzija u najvećem broju slučajeva zahteva doživotni tretman. Iako je kontrola vrednosti arterijskog krvnog pritiska imperativ u cilju prevencije oštećenja ciljnih organa, samo trajanje arterijske hipertenzije može ostaviti manje ili veće promene na istim [141].

Povezanost arterijske hipertenzije i dijastolne disfunkcije leve komore je utvrđena kroz više prethodno sprovedenih istraživanja [141,142]. Smatra se da oko 50% pacijenata sa arterijskom hipertenzijom, bez obzira na dužinu trajanja, ima znake dijastolne disfunkcije leve komore, što je povezano sa osam do deset puta većim mortalitetom. Arterijska hipertenzija dovodi do deponovanja kolagena i povećane intersticijalne fibroze, kao i poremećaja homeostaze kalcijuma u miokardu, a obzirom da su ove promene hronične jasno je da dugoročno doprinose pogoršanju dijastolne funkcije leve komore kod ovih pacijenata [142].



Vijaykumar je 2017. godine analizirao ehokardiografske parametre dijastolne funkcije leve komore kod 100 ispitanika u odnosu na trajanje arterijske hipertenzije, te je pokazao da trajanje arterijske hipertenzije značajno utiče na pojavu i progresiju stepena dijastolne disfunkcije [141].

Analiza podataka prikupljenih u našem istraživanju pokazala je da postoji značajna razlika između pojave stepena dijastolne disfunkcije leve komore većeg od I u odnosu na dužinu trajanja arterijske hipertenzije. U grupi ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili kraće od 5 godina ovakav stepen dijastolne disfunkcije je bio prisutan u svega 6,7% slučajeva (4 ispitanika), dok je ovaj procenat značajno rastao u grupi ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili od 5 do 10 godina uz dostizanje vrednosti učestalosti od 38%.

Ove promene prate i promene u geometriji leve komore, pa tako sa trajanjem arterijske hipertenzije dolazi do povećanja debljine zidova leve komore, smanjenja sistolne brzine miokarda na nivou mitralnog anulusa, kao i lošijih (manje negativnih) vrednosti globalnog *strain*-a leve komore. Indeksirana masa miokarda leve komore takođe je povećana, ali je razlika između ispitivanih grupa samo indikativna.

Hipertrofija miokarda leve komore u našem uzorku bila je prisutna u značajnoj meri i u grupi ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili kraće od 5 godina, s tim da je dominantno bila prisutna koncentrična hipertrofija, zatim koncentrično remodelovanje, dok je ekscentrična hipertrofija registrovana samo kod jednog ispitanika (1,7%). Sa trajanjem arterijske hipertenzije menjao se ovaj odnos, te je u ovoj grupi postojao statistički značajan porast procenta prisustva ovog oblika hipertrofije miokarda (15% naprema 1,7%). S druge strane, broj ispitanika kod kojih je bilo prisutno koncentrično remodelovanje leve komore bio je manji u grupi onih koji su arterijsku hipertenziju lečili od 5 do 10 godina, ali nije registrovana statistički značajna razlika između zastupljenosti ovog oblika promenjene geometrije leve komore u odnosu na ispitivanu grupu najkraćeg trajanja arterijske hipertenzije (do 5 godina).

Imponuje da je procenat ispitanika sa hipertrofijom leve komore u našem istraživanju veći u odnosu na prosečnu zastupljenost obzirom da je u proseku hipertrofija miokarda leve komore različite geometrije prisutna u oko 40-50%. Međutim, meta-analiza više studija sprovedenih u periodu od 2000. do 2010. godine, pokazala je da prevalenca hipertrofije miokarda varira od 9% do 77%, sa predominacijom koncentrične i ekscentrične geometrije, u odnosu na koncentrično remodelovanje, te su i u ovom smislu naši rezultati slični sa nalazima prethodno sprovedenih istraživanja [143].

U odnosu na globalni *strain* leve komore u arterijskoj hipertenziji u literaturi ima više sprovedenih istraživanja [144,145].

Sva istraživanja su praktično istih zaključaka, a to su da je globalni *strain* leve komore promenjen u smislu manje negativnih vrednosti kod hipertoničara, što se uklapa u rezultate dobijene u našem istraživanju.

I ovde treba naglasiti da iako, za razliku od tumačenja pretkomorskog *strain*-a koji ima nedostatke u smislu postojanja samo modifikovanih softverskih rešenja i gde dobijene vrednosti variraju u odnosu na uređaj i metod koji se koristi, kod analize komorskog *strain*-a ne postoje manjkavosti u smislu modifikovane upotrebe softverskih rešenja, ali su prisutne varijacije dobijenih vrednosti u zavisnosti od uređaja koji se koristi [146].

#### **6.5. Uticaj dužine trajanja arterijske hipertenzije na promene geometrije leve pretkomore - analiza hipoteze 4**

Provera četvrte i poslednje hipoteze našeg istraživanja podrazumevala je evaluaciju promena do kojih arterijska hipertenzija svojim trajanjem dovodi u geometriji i funkciji leve pretkomore.

Analizirajući dobijene rezultate zaključili smo da najveće i najznačajnije promene u arterijskoj hipertenziji „trpi“ leva pretkomora. Ove promene su izraženije poređenjem podgrupa po trajanju arterijske hipertenzije nego isključivo prema očuvanosti ili narušenosti dnevno-noćnog ritma arterijskog krvnog pritiska. Sa trajanjem arterijske hipertenzije dolazi do dilatacije leve pretkomore, povećava se njen antero-posteriorni dijametar i indeksirani volumen prema površini tela. Narušava se funkcija leve pretkomore što se manifestuje kroz snižavanje vrednosti rezervoarnog *strain*-a (PLAS), a dolazi i do povećanja krutosti leve pretkomore, odnosno registruju se značajno veće vrednosti *stiffness*-a kako se povećava trajanje arterijske hipertenzije. Uz sve ovo, dolazi do povećanja pritiska punjenja leve komore, koji se inače u literaturi smatra jednim od najboljih pokazatelja dijastolne disfunkcije značajnog stepena [90].

Tadić i saradnici su 2016. godine objavili studiju sprovedenu na 169 ispitanika u kojoj su analizirali promene leve pretkomore kod maskirane arterijske hipertenzije, te su pokazali da se i bez manifestno povišenih vrednosti krvnog pritiska tokom 24h kontinuiranog monitoringa

promene dešavaju u geometriji i funkciji leve pretkomore. Njihovi rezultati govore da u ovim formama arterijske hipertenzije, kao i kod onih koji imaju povišene vrednosti arterijskog krvnog pritiska tokom 24h ambulantnog monitoringa dolazi do smanjenja vrednosti pretkomorskog *strain*-a, povećanja vrednosti pretkomorskog *stiffness*-a i do povećanja indeksiranog volumena leve pretkomore [147]. Naše istraživanje je u odnosu na ovo imalo nešto drugačiju ispitivanu grupu, ali nalazi obe studije pojedinačno govore u prilog tome da su promene *strain*-a prisutne i pre promena u AP dijametru leve pretkomore. Konkretno, u našem ispitivanju analizom promena leve pretkomore kod ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili kraće od 5 godina i imaju najmanje odstupanja od normalnih vrednosti ehokardiografskih parametara, pokazano je da ipak postoje promene u *strain*-u leve pretkomore, koji direktno korelira i sa pojavom početne dijastolne disfunkcije. Iz tog razloga, *strain* leve pretkomore možemo najverovatnije smatrati jednim od prvih i subkliničkih pokazatelja poremećaja funkcije leve pretkomore.

## 6.6. Distribucija dijastolne disfunkcije po grupama

Gradiranje dijastolne disfunkcije predstavlja važan prediktivni faktor za mortalitet svih uzroka u velikim epidemiološkim studijama. Čak i kod asimptomatičnih pacijenata sa dijastolnom disfunkcijom I stepena pokazano je da postoji veći mortalitet u periodu od 3-5 godina u odnosu na pacijente sa normalnom dijastolnom funkcijom. Procena dijastolne disfunkcije, podrazumeva se, treba da uzima u obzir i starost osobe, jer kako je poznato E/A odnos opada nakon 60-te godine života, a deceleraciono vreme (DT) je produženo i ima vrednosti preko 200 ms, te ovakvi parametri u odsustvu drugih indikatora kardiovaskularnih bolesti (npr. hipertrofija leve komore) treba da se smatraju normalnim za dob [148].

Distribucija dijastolne disfunkcije u odnosu na prisustvo i stepen u ispitivanim grupama bila je takva da kod ispitanika koji su arterijsku hipertenziju lečili do 5 godina, bilo da su imali očuvan ili narušen cirkadijalni ritam arterijskog krvnog pritiska, u najvećem postotku nije bilo znakova dijastolne disfunkcije koje su mogle biti izmerene postojećim standardnim parametrima. Dijastolna disfunkcija I stepena u ovoj ispitaničkoj kategoriji bila je ravnomerno prisutna u grupi *dipper*-a i *non-dipper*-a, a veći stepen dijastolne disfunkcije (II stepen) bio je prisutan u svega 4 slučaja i to isključivo kod *non-dipper*-a. Sa trajanjem arterijske hipertenzije menjala se i zastupljenost različitih stepena dijastolne disfunkcije uz veće prisutne razlike između grupe

*dipper*-a i *non-dipper*-a i to na sledeći način: u grupi *dipper*-a sa trajanjem arterijske hipertenzije od 5 do 10 godina unazad najzastupljenija je bila dijastolna disfunkcija I stepena, pa zatim očuvana dijastolna funkcija leve komore, a dijastolna disfunkcija II stepena bila je prisutna kod 4 ispitanika. U grupi *non-dipper*-a najzastupljeniji oblik dijastolne disfunkcije bila je dijastolna disfunkcija II stepena, a dijastolnu disfunkciju III stepena je imao samo jedan ispitanik.

Sa daljim trajanjem arterijske hipertenzije u grupi onih koji su istu lečili duže od 10 godina, i u *dipper* i u *non-dipper* grupi preovladalo je prisustvo dijastolne disfunkcije II stepena, a dijastolna disfunkcija III stepena bila je prisutna kod značajno većeg broja ispitanika (9) u grupi *non-dipper* sa trajanjem arterijske hipertenzije duže od 10 godina, što evidentno ukazuje da kombinacija narušenog dnevno-noćnog ritma arterijskog krvnog pritiska i produženog trajanja arterijske hipertenzije nosi najveći rizik za razvoj teških oblika dijastolne disfunkcije miokarda leve komore.

Takođe, analiza rezultata u sveukupnom uzorku, poređenjem grupe *dipper*-a i *non-dipper*-a ukazuje da u grupi *dipper*-a dijastolna disfunkcija III stepena praktično i nije registrovana -samo 1 ispitanik od ukupno 90 (1,11%), dok postoji veći broj ispitanika sa ovim stepenom dijastolne disfunkcije u grupi *non-dipper*-a gde je dijastolna disfunkcija III stepena prisutna kod 10 od 90 ispitanika (11,11%).

### **6.7. Uticaj pojedinih ehokardiografskih parametara na pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I**

Univarijantnom binarnom logističkom regresijom ispitivali smo uticaj pojedinih ehokardiografskih parametara na pojavu većeg stepena dijastolne disfunkcije (DD veća od I stepena). Ovom analizom utvrdili smo da sledeći ehokardiografski parametri imaju značajan uticaj na pojavu ovakvog stepena dijastolne disfunkcije: rezervoarni (longitudinalni) *strain* leve pretkomore (PLAS), odnos E i A talasa (E/A), odnos E talasa i e' talasa (E/e'), deceleraciono vreme E talasa na mitralnoj poziciji (DecT MV), izovolumno relaksaciono vreme (IVRT), indeksirana masa miokarda leve komore (LVM/BSA), globalni *strain* leve komore (LVGS), brzina propagacije (Vp), maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije (TR Vmax).

Zatim su za parametre za koje smo utvrdili da utiču na pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena formirane ROC krive, a u odnosu na senzitivnost i specifičnost svakog pojedinačnog

ispitivanog parametra izdvojili su se sledeći kao kvalitetni prediktori značajnog stepena dijastolne disfunkcije leve komore: PLAS,  $E/e'$ , LA *stiffness* indeks i LVGS.

### 6.7.1. Rezervoarni (longitudinalni) *strain* leve pretkomore (PLAS)

Veći broj istraživanja u poslednje vreme bavio se promenama PLAS u dijastolnoj disfunkciji leve komore [149,150] i dominantno su pokazali da su promena PLAS u direktnoj vezi sa pojavom dijastolne disfunkcije, o čemu smo već prethodno diskutovali i što se uklapa u rezultate našeg istraživanja. Međutim, jedna od studija se izdvaja po tome što je na preko 200 ispitanika analizirala ne samo promene *strain*-a u različitim stepenima dijastolne disfunkcije leve komore, već je dala i granične vrednosti za svaki stepen [151]. Analizom ROC krive za PLAS u našem istraživanju izračunali smo *cut-off* vrednost za PLAS koja je indikativna za dijastolnu disfunkciju leve komore veću od I stepena. Poređenjem naših rezultata sa rezultatima prethodno pomenute studije izvedene od strane Singh-a i saradnika 2016. godine došli smo do zaključka da su *cut-off* vrednosti postavljene u njihovoj i našoj studiji praktično identične za determinisanje dijastolne disfunkcije II stepena (PLAS 24%) uz dobru i veoma sličnu senzitivnost i specifičnost. Ovaj podatak je od koristi jer za sada postoje samo zvanične preporuke za *cut-off* vrednosti normalnog PLAS u odnosu na sve grupe patološkog *strain*-a (PLAS 39%).

### 6.7.2. Indeks krutosti leve pretkomore (LA *stiffness* index)

Zdrava leva pretkomora je rastegljiva, odlikuje je dobra komplijansa i mogućnost adaptacije povećanom prilivu krvi iz plućnih vena. U svim oblicima arterijske hipertenzije, dolazi do povećanja krutosti leve pretkomore, a jedan od parametara krutosti je LA *stiffness* indeks koji predstavlja količnik  $E/e'$  odnosa i longitudinalnog *strain*-a leve pretkomore ( $E/e'/PLAS$ ). Tadić i saradnici pokazali su da su su vrednosti LA *stiffness* *index*-a veće kod hipertoničara [147], a naši rezultati porast istog takođe izdvajaju kao odličan pokazatelj postojanja većeg stepena dijastolne disfunkcije leve komore od I stepena, uz *cut-off* vrednost postavljenu na 0,57.

### 6.7.3. Odnos E i e' talasa (E/e')

TDI parametri, posebno E/e' odnos su uočeni da koreliraju sa povišenim pritiskom punjenja leve komore, a patološke vrednosti predstavljaju prediktore lošeg ishoda u mnogim kardiovaskularnim bolestima [152,153]. Ipak, Shih-Hung i saradnici su zaključili da je E/e' odnos lošiji pojedinačni parametar, kod bolesnika koji imaju regionalne abnormalnosti miokarda leve komore (npr. ishemijska-koronarna bolest) [154]. I univarijantna i multivarijantna binarna logistička regresija u našem istraživanju pokazale su da je E/e' pouzdan pojedinačni parametar u hipertenzivnoj bolesti srca za detektovanje dijastolne disfunkcije većeg stepena od I.

### 6.7.4. Globalni *strain* leve komore (LVGS)

Prethodnim istraživanjima pokazano je da promene LVGS postoje paralelno sa promenama dijastolne funkcije i da sa povećanjem stepena dijastolne disfunkcije vrednosti LVGS postaju lošije [130,144]. Singh i saradnici [151] postavili su i *cut-off* vrednosti LVGS za pojedine stepene dijastolne disfunkcije i definisali da je vrednost LVGS za II stepen dijastolne disfunkcije -16% što se potpuno uklapa u *cut-off* vrednosti dobijene našom analizom, obzirom da su naše *cut-off* vrednosti postavljene na 15,9%. Međutim, nisu svi rezultati dobijeni u ova dva istraživanja identični. Singh je svojim saradnicima analizirao vrednosti LVGS za svaki pojedinačni stepen dijastolne disfunkcije i došao je do zaključka da, obzirom da postoji preklapanje krivih za stepen I i II dijastolne disfunkcije, LVGS nije dovoljno kvalitetan izolovani pokazatelj dijastolne disfunkcije. U multivarijantnoj binarnoj logističkoj regresiji naših podataka pokazano je da je LVGS odličan prediktor dijastolne disfunkcije, ali kada je formiran model za predikciju dijastolne disfunkcije leve komore veće od I stepena LVGS nije ispunio kriterijume dovoljne signifikantnosti. Stoga, suštinski ni u odnosu na ovaj parametar nema krucijalnih razlika između ova dva istraživanja.

## 6.8. Analiza dodatnih parametara dijastolne funkcije

### 6.8.1. Brzina propagacije talasa (Vp-color M-mod)

Poznato je da fiziologija normalnog punjenja leve komore u ranoj dijastoli nije regulisana samo aktivnom relaksacijom i pasivnom krutošću leve komore, već takođe i principima dinamike fluida [155]. Uz to, sinhronija i geometrija leve komore predstavljaju neophodan faktor za uspostavljanje i održavanje faze ranog dijastolnog punjenja leve komore. Ovi faktori nisu samo primarne determinante pada pritiska tokom izovolumne relaksacije i neposredno nakon otvaranja mitralne valvule, već su takođe neophodni za generisanje dovoljnog intraventrikularnog gradijenta pritiska koji pojačava efikasnost ranog dijastolnog punjenja leve komore [156].

Iako Američko udruženje za ehokardiografiju svrstava Vp ne samo kao semikvantitativni marker dijastolne disfunkcije leve komore, već u prethodnim preporukama [86] pronalazi njegovu upotrebnu vrednost udruženu sa mitralnim E talasom u proceni pritiska punjenja leve komore, najnovije preporuke navode da je Vp (*pre-load* nezavisan parametar) pouzdan indeks relaksacije leve komore kod pacijenata sa sniženom sistolnom funkcijom i povećanim dimenzijama leve komore, a ne daju mu veću značajnost u istim procenama kod pacijenata sa očuvanom sistolnom funkcijom i normalnim dimenzijama leve komore [90]. I zaista, analizom literature došli smo do zaključka da je najveći broj ispitivanja značaja Vp obuhvatao ispitanike koji su imali sniženu sistolnu funkciju leve komore. Međutim, postoje istraživanja novijeg datuma koja su analizirala promene vrednosti Vp kod ispitanika sa očuvanom sistolnom funkcijom i normalnim dimenzijama leve komore u odnosu na postojanje i stepen dijastolne disfunkcije leve komore, kao i prisustvo hronične plućne hipertenzije [157]. Ovo istraživanje, sprovedeno na 135 pacijenata, od strane Hernandez-Suarez DF i saradnika tokom 2017. godine pokazalo je da se su najniže vrednosti Vp prisutne u grupi onih koji imaju prisutnu dijastolnu disfunkciju leve komore (uz očuvanu sistolnu funkciju), bez statistički značajne razlike između onih koji imaju dijastolnu disfunkciju I i II stepena, kao i da postoji inverzna povezanost Vp sa *wedge* pritiskom (PCWP). U našem istraživanju nije ispitivan odnos E/Vp i PCWP, ali se ostali dobijeni nalazi ovog istraživanja mogu pozitivno komparirati sa rezultatima citiranog istraživanja.

### 6.8.2. Maksimalna brzina mlaza trikuspidne regurgitacije (TR max V)

Maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije predstavlja novo-uvodeni parametar za procenu postojanja i stepena dijastolne disfunkcije leve komore prema najnovijim i akutelnim preporukama [90]. Analizom izmerenih vrednosti u našoj ispitivanoj populaciji dobijeni rezultati univarijantnom binarnom logističkom regresijom ukazuju da postoji veza između TR max V i pojave stepena dijastolne disfunkcije većeg od I, te da povećanje TR max V za jedan nosi rizik od skoro 30% za pojavu dijastolne disfunkcije veće od I stepena. Sa druge strane, korelacija sa cirkadijalnim ritmom krvnog pritiska nije pokazana. Takođe, i kod ispitanika kod kojih je bio prisutan značajan stepen dijastolne disfunkcije ( $DD > I$ ) bilo je onih kod kojih su vrednosti TR max V bile nemerljive usled odsustva trikuspidne regurgitacije, ili je vrednost bila ispod 2,8 m/s.

Ova činjenica nas je zaintrigirala, iako smo pokazali da povećana numerička vrednost TR max V korelira sa stepenom dijastolne disfunkcije leve komore većim od I, i podstakla da dodatno analiziramo istraživanja drugih autora.

Upravo vezom između maksimalne brzine trikuspidne regurgitacije u okviru normalnog opsega ( $< 2,8$  m/s) i dijastolne disfunkcije leve komore kod nekomplikovane arterijske hipertenzije bavio se Masato Iida sa svojim saradnicima, te je analizom rezultata istraživanja objavljenog 2017.godine ukazao na to da iako pojava trikuspidne regurgitacije u normalnom opsegu nije uticala na postavljanje kriterijuma za postojanje dijastolne disfunkcije leve komore, TR max V je korelirala sa većim stepenom dijastolne disfunkcije kod hipertenzivnih ispitanika [158].

Ovakvi rezultati se upravo uklapaju u rezultate koje smo dobili u našem istraživanju, te se u odnosu na njih TR max V može smatrati dobrim dodatnim, ali ne i samostalnim pokazateljem postojanja dijastolne disfunkcije leve komore.



## **6.9. Promene parametara morfologije i funkcije miokarda leve komore i leve pretkomore u ranim fazama arterijske hipertenzije**

Poznato je da je određen broj pojedinaca nemoguće klasifikovati u specifičnu kategoriju dijastolne disfunkcije [86,87,90].

Analizirajući dodatno ispitanike koji su arterijsku hipertenziju lečili do 5 godina primetili smo da postoji značajan broj onih kod kojih postoje pojedina odstupanja u parametrima dijastolne funkcije, ali da uglavnom te promene nisu zadovoljavale kriterijume za postavljanje dijagnoze dijastolne disfunkcije veće od prvog stepena. U cilju ispitivanja kakve se promene u parametrima funkcije i morfologije leve pretkomore i komore dešavaju u najranijim stadijumima poremećaja dijastolne funkcije isključili smo iz evaluacije ispitanike kod kojih je u grupi najkraćeg lečenja arterijske hipertenzije bila prisutna dijastolna disfunkcija leve komore II stepena (ukupno 4 ispitanika).

U posmatranoj grupi od 56 ispitanika primetili smo da su srednje vrednosti ispitivanih parametara dominantno bile u granicama referentnih vrednosti, ali da postoje značajne razlike u određenom broju parametara između onih koji imaju potpuno očuvanu dijastolnu funkciju (DD 0) i onih koji imaju prve znake dijastolne disfunkcije. Ove promene bile su prisutne i u morfološkim parametrima leve komore (IVS, PLW, LVM/BSA, s') i u parametrima vezanim za levu pretkomoru (LA, PLAS, E/e', *stiffness*). Najveća statistička značajnost razlika srednjih vrednosti ispitivanih parametara dobijena je za E/e', PLAS i *stiffness*.

Takođe smo primetili da jedino promene u smislu postojanja koncentrične hipertrofije leve komore u ispitivanoj grupi statistički značajno koreliraju sa postojanjem najranijih oblika dijastolne disfunkcije, kao i da oblik ekscentrične hipertrofije leve komore nije tipičan za rane faze arterijske hipertenzije i početne promene dijastolne funkcije leve komore. Kada je u pitanju koncentrično remodelovanje leve komore nije nađena statistička značajnost u prisustvu istog kod ispitanika koji su imali početne oblike dijastolne disfunkcije i onih koji su imali očuvanu dijastolnu funkciju leve komore, što može sugerisati da koncentrično remodelovanje ne nosi toliki rizik, kao pojava koncentrične hipertrofije za razvoj dijastolne disfunkcije leve komore.

Istraživanjima sličnim našem bavili su se i drugi autori, pa tako Cameli i saradnici u ispitavju koje se odnosilo na utvrđivanje ranih efekata arterijske hipertenzije pokazuju da već u ranim

fazama arterijske hipertenzije dolazi do promena *strain*-a (PLAS) leve pretkomore, te i da je  $E/e'$  odnos najjači prediktor sniženih vrednosti globalnog PLAS [159], te da iako neretko kritikovani parametri  $E/e'$  i *strain* leve pretkomore očigledno imaju svoju budućnost verovatno već u narednom vodiču za rano utvrđivanje postojanja dijastolne disfunkcije leve komore.

Slične rezultate svog ispitivanja objavili su i Sobhy Kamal i saradnici koji su pokazali da u ranim fazama arterijske hipertenzije dolazi do značajnih promena u *strain*-u leve pretkomore, kao i da iste koreliraju sa dimenzijom leve pretkomore i sa povećanjem indeksirane mase miokarda leve komore [160]. Rezultati obe ove studije se jasno podudaraju sa rezultatima našeg istraživanja.

### 6.10. Matematički model za predikciju dijastolne disfunkcije veće od I stepena

Analizirajući međusobni uticaj varijabli na pojavu dijastolne disfunkcije većeg stepena od I multivarijantnom binarnom logističkom regresijom iz selektovanih parametara zaključili smo da na pojavu ovakvog oblika dijastolne disfunkcije istovremeno utiču  $E/e'$  odnos i PLAS. Povećanje  $E/e'$  odnosa za jedan povećava rizik od pojave dijastolne disfunkcije stepena većeg od I za 75%, dok povećanje PLAS za jedan smanjuje rizik za pojavu dijastolne disfunkcije stepena većeg od I za 14%.

Za ove varijable dobili smo i sledeći model za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije veće od I stepena:

$$\text{Suma\_P} = -3.393 + 0.559 * E/e' - 0.152 * \text{PLAS}$$

$$\text{Model\_P} = \exp(\text{Suma\_P}) / (1 + \exp(\text{Suma\_P})) * 100$$

Upotrebom Hosmer-Lemeshow testa ispitali smo kvalitet dobijenog modela, a dobijeni rezultati pokazali su da je model dobar ( $p = 0.538$ ).

Formiranjem ROC krive za model za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije većeg stepena od I utvrđeno je da je model dobar marker za težu dijastolnu disfunkciju (dijastolnu disfunkciju veću od I stepena -  $p < 0,0005$ ) sa velikom površinom ispod krive. Postavljena je i *cut-off* vrednost za model koja iznosi 51,4788 uz senzitivnost od 81,6% i specifičnost od 91,3%.

Nakon ovako formiranog modela isti je i testiran na uzorku od 30 ispitanika. Testiranje je izvršeno retrospektivnom analizom u *Echo-Pac*-u za preglede u kojima je konvencionalnim metodama gradirana dijastolna disfunkcija. Svi analizirani pregledi su bili izvedeni uređajima marke *General Electric (GE) Vivid E9* ili *GE Vivid E9-XD Clear*, što su i inače uređaji kojima je rađena celokupna ova studija na osnovu koje je i formiran model. Stepen dijastolne disfunkcije je određen samo prema vrednostima dobijenog *strain*-a i izračunatog  $E/e'$  odnosa i ovi rezultati su poređeni sa rezultatima dobijenim uzimanjem u obzir svih parametara koje savremene preporuke za dijagnostiku i gradiranje dijastolne disfunkcije preporučuju.

Rezultati koje smo dobili testiranjem kvaliteta ovog modela pokazuju da je model odličan uz senzitivnost od 100% i specifičnost od 83,3% u testiranom uzorku. Ovakvi rezultati još jednom potvrđuju one činjenice koje su već u prethodnim razmatranjima u više navrata pokazane i apostrofirane i na čemu se baziraju najsavremenija ehokardiografska saznanja iz oblasti dijastologije, a to su da je najbolji marker dijastolne disfunkcije značajnog stepena (veće od I stepena) povišen pritisak punjenja izražen kroz  $E/e'$  odnos i poremećaj deformacije leve pretkomore koje se najsenzitivnije određuju vrednostima *strain*-a.

## 7. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata ovog istraživanja i analize istih mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Arterijska hipertenzija, iako dobro regulisana, često je udružena sa pojavom dijastolne disfunkcije leve komore.
2. Pojava dijastolne disfunkcije leve komore može se uočiti u ranim stadijumima lečenja arterijske hipertenzije.
3. U prvim godinama trajanja i aktivnog lečenja arterijske hipertenzije najzastupljeniji su početni oblici dijastolne disfunkcije leve komore (dijastolna disfunkcija I stepena), dok se dijastolna disfunkcija stepena većeg od I izuzetno retko uočava.
4. Narušen cirkadijalni ritam arterijskog krvnog pritiska dovodi ranije do pojave dijastolne disfunkcije leve komore stepena većeg od I u odnosu na očuvan cirkadijalni ritam kod hipertoničara sa vrednostima arterijskog krvnog pritiska u granicama normale tokom 24h ambulantnog monitoringa arterijskog krvnog pritiska.
5. U prvim godinama trajanja i aktivnog lečenja arterijske hipertenzije, ako su vrednosti arterijskog krvnog pritiska u granicama normale uz dobru komplijansu, ne dolazi još uvek do značajnih razlika u parametrima dijastolne funkcije leve komore između hipertoničara sa očuvanim i narušenim cirkadijalnim ritmom arterijskog krvnog pritiska.
6. Narušen cirkadijalni ritam arterijskog krvnog pritiska dovodi do promena geometrije leve komore koje koreliraju sa stepenom dijastolne disfunkcije leve komore većim od I.
7. Globalni *strain* leve komore je značajno promenjen (lošije vrednosti) kada je cirkadijalni ritam arterijskog krvnog pritiska narušen.
8. Globalni *strain* leve komore je bolji prediktor dijastolne disfunkcije leve komore stepena većeg od I od indeksa mase miokarda leve komore, debljine zidova leve komore i sistolne brzine na nivou septalnog dela mitralnog anulusa merene tkivnim Doppler-om.
9. Narušen cirkadijalni ritam arterijskog krvnog pritiska (*non-dipper*) dovodi do značajnih promena u funkciji i geometriji leve pretkomore.

10. Rezervoarni *strain* leve pretkomore korelira sa promenama dimenzija i volumena leve pretkomore, ali je bolji prediktor dijastolne disfunkcije leve komore stepena većeg od I u odnosu na standardni antero-posteriorni dijametar leve pretkomore i indeksirani volumen leve pretkomore prema površini tela.
11. Dužina trajanja arterijske hipertenzije pozitivno korelira sa pojavom dijastolne disfunkcije stepena većeg od I.
12. Arterijska hipertenzija svojim trajanjem dovodi do promena u dimenzijama, volumenu i funkciji leve pretkomore, a rezervoarni *strain* leve pretkomore je bolji marker za rane promene leve pretkomore u arterijskoj hipertenziji od standardnog antero-posteriornog dijametra i indeksiranog volumena leve pretkomore prema površini tela.
13. Globalni *strain* leve komore,  $E/e'$  odnos, indeks krutosti leve pretkomore i rezervoarni *strain* leve pretkomore su dobri prediktori postojanja dijastolne disfunkcije stepena većeg od I.
14. Kombinacija narušenog dnevno-noćnog ritma arterijskog krvnog pritiska i produženog trajanja arterijske hipertenzije nosi najveći rizik za razvoj teških oblika dijastolne disfunkcije leve komore.
15. Maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije se može smatrati dobrim dodatnim, ali ne i samostalnim pokazateljem postojanja dijastolne disfunkcije leve komore.
16. Najbolji marker dijastolne disfunkcije značajnog stepena (veće od I stepena) je povišen pritisak punjenja izražen kroz  $E/e'$  odnos i poremećaj deformacije leve pretkomore koji se najsenzitivnije određuje vrednostima *strain*-a.
17. Formiran matematički model za predikciju postojanja dijastolne disfunkcije leve komore veće od I stepena se nakon testiranja pokazao kao kvalitetan uz visoku senzitivnost i specifičnost.

## 8. LITERATURA

1. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M, Yoon S. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control in older U.S. adults: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *Journal of the American Geriatrics Society* .2007;55(7):1056–65.
2. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr. Nephrol.*2010;25(7):1219–24.
3. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.*2003;21:1011-53.
4. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.*2007;25:1105–87.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.*2013;34:2159–219.
6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti E, Rosei M, Burnier A et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.*2018;39(33):3021–104.
7. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, Rocco MV, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Eng J Med.*2015;373:2103–16.
8. Luscher TF, Sudano I. SPRINT: The race for optimal blood pressure control. *Eur Heart J.* 2016;37:937-41.
9. Lonn EM, Bosch J, Lopez-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al; HOPE-3 Investigators. Blood pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *New Eng J Med.*2016;374:2009-20.

10. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey D Jr, Collins K, Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. Hypertension. 2017;71:e13–e115.
11. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. J Hypertens.2016;34:1887–920.
12. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. Lancet.2017;389:37–55.
13. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. Eur Heart J.2011;32:2143–52.
14. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J.Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet.2005;365:217–23.
15. Petrović V, Arsić M, Ač Nikolić E, Balać D, Bijelović S, Bjelanović J,et al. Zdravstveno stanje stanovništva AP Vojvodine. Institut za javno zdravlje Vojvodine.2016;20-1.
16. Carretero OA, Oparil S .Essential hypertension. Part I: definition and etiology. Circulation. 2000;101(3):329–35.
17. O'Brien E, Beevers DG, Lip GY, Gregory YH. ABC of hypertension. BMJ.2001;322:912-16.
18. Grossman E, Messerli FH. Drug-induced Hypertension:An Unappreciated Cause of Secondary Hypertension. Am J Med.2012;125 (1):14–22.
19. Conway J . Hemodynamic aspects of essential hypertension in humans. Physiol Rev.1984;64 (2):617–60.
20. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. Cell. 2001;104(4):545–56.
21. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. Journal of Human Hypertension.2009;23(6):363–84.

22. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ (Clinical research ed.)*.2013;346:1325.
23. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet*.2005;366(9492):1197–209.
24. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA et al. Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *JAMA*.2002;288(15):1882–8.
25. Lawlor DA; Smith GD. Early life determinants of adult blood pressure. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*.2005;14(3):259–64.
26. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*.2002;40(4):441–7.
27. Dluhy RG, Williams GH eds. Endocrine hypertension. In Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM. *Williams textbook of endocrinology (9th ed. ed.)*1998.Philadelphia ; Montreal:W.B. Saunders:729–49.
28. Palatini P, Julius S. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*.2009;11(3):199–205.
29. Andersson OK, Lingman M, Himmelmann A, Sivertsson R, Widgren BR. Prediction of future hypertension by casual blood pressure or invasive hemodynamics? A 30-year follow-up study. *Blood Press*.2004;13(6):350–4.
30. Struijker Boudier HA, le Noble JL, Messing MW, Huijberts MS, le Noble FA, van Essen H. The microcirculation and hypertension. *J Hypertens Suppl*.1992;10(7):S147–56.
31. Safar ME, London GM. Arterial and venous compliance in sustained essential hypertension. *Hypertension*.1987;10(2):133–9.
32. Esler M, Lambert E, Schlaich M. Point: Chronic activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J. Appl. Physiol*.2010;190(6): 1996–8.
33. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension. *Br. J. Pharmacol*.2009;157(4):527–36.
34. Marchesi C, Paradis P, Schiffrin EL. Role of the renin-angiotensin system in vascular inflammation. *Trends Pharmacol. Sci*.2008;29 (7):367–74.



35. Dharmashankar K, Widlansky M. Vascular Endothelial Function and Hypertension: Insights and Directions. *Curr Hypertens Rep.*2010;12(6):448–55.
36. Schiffrin EL. Reactivity of small blood vessels in hypertension: relation with structural changes. State of the art lecture. *Hypertension.*1992;19(2): III–9.
37. Chobanian AV. Clinical practice. Isolated systolic hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med* 2007;357(8):789–96.
38. Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res.*1999;43:344–53.
39. Gaborieau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. *J Hypertens* 2008;26:1919–1927.
40. Omboni S, Parati G, Palatini P, Vanasia A, Muiesan ML, Cuspidi C, Mancia G. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *Study on Ambulatory Monitoring of Pressure and Lisinopril Evaluation.* *J Hypertens.*1998;16:733–8.
41. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Biló G et al. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens.* 2014;32:1359–66.
42. Mancia G, Verdecchia P. Clinical value of ambulatory blood pressure: evidence and limits. *Circ Res.*2015;116:1034–45.
43. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the Ambulatory Blood pressure Collaboration in patients with Hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension.*2016;67:693–700.
44. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation.*1993;88:1444–55.
45. Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.*2017;35:1727–41.

46. de Simone G, Devereux RB, Izzo R, Girfoglio D, Lee ET, Howard BV, et al. Lack of reduction of left ventricular mass in treated hypertension: the strong heart study. *J Am Heart Assoc.*2013;2:e000144.
47. Lonnebakken MT, Izzo R, Mancusi C, Gerds E, Losi MA, Canciello G, et al. Left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment in an outpatient clinic (the Campania Salute Network). *J Am Heart Assoc.*2017;6:e004152.
48. de Simone G, Izzo R, Chinali M, De Marco M, Casalnuovo G, Rozza F, et al. Does information on systolic and diastolic function improve prediction of a cardiovascular event by left ventricular hypertrophy in arterial hypertension? *Hypertension.*2010;56:99–104.
49. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, Villa P, Dozio D, Brambilla G, et al. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension.*2014;64:1205–11.
50. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA.*2004;292:2350–6.
51. MarwickTH, Gillebert TC, Aurigemma G,Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.*2015;16:577–605.
52. de Simone G, Kitzman DW, Chinali M, Oberman A, Hopkins PN, Rao DC, et al. Left ventricular concentric geometry is associated with impaired relaxation in hypertension: the HyperGEN study. *Eur Heart J.*2005;26:1039–45.
53. Douglas PS. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol.*2003;42:1206–7.
54. Kuznetsova T, Haddad F, Tikhonoff V, Kloch-Badelek M, Ryabikov A, Knez J, et al. European Project On Genes in Hypertension Investigators. Impact and pitfalls of scaling of left ventricular and atrial structure in population-based studies. *J Hypertens.*2016;34:1186–94.
55. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, et al. European Association of Echocardiography, Document Reviewers: Pepi M, Breithardt

- OA, Plonska-Gosciniak E. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.*2010;11:645–58.
56. Yip GW, Zhang Y, Tan PY, Wang M, Ho PY, Brodin LA, et al. Left ventricular long-axis changes in early diastole and systole: impact of systolic function on diastole. *Clin Sci (Lond)* .2002;102:515-22.
57. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* .2007;28:2539-50.
58. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol.*2002;90:1284-9.
59. Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol.*1993;22:318-25.
60. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiology.*1996;27:1753-60.
61. Popovic Z, Klein A. Cracking the mysteries of diastolic function in atrial fibrillation *JACC: cardiovascular imaging.*2009;2(10):1157-8.
62. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.*2006;7:79-108.
63. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiog.*1999;12:609-17.
64. Gillebert TC, Lew WY. Nonuniformity and volume loading independently influence isovolumic relaxation rates. *Am J Physiol.*1989;257:H1927-35.

65. Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.*1994;24:132-9.
66. Cardim N, Oliviera AG, Longo S, Ferreira T, Pereira A, Reis RP, et al. Doppler tissue imaging: regional myocardial function in hypertrophic cardiomyopathy and in athlete's heart. *J.Am Soc Echocardiography.*2003;16:223-32.
67. Mottram MP, Marwick HT. Assessment of diastolic function: what the general cardiologist needs to know. *Heart.*2005;91:681-695.
68. Beigel R, Wunderlich NC, Ho SY, Arsanjani R, Siegel RJ. The left atrial appendage: anatomy, function, and noninvasive evaluation. *JACC Cardiovasc Imaging.*2014;7:1251-65.
69. Lupercio F, Carlos Ruiz J, Briceno DF, Romero J, Villablanca PA, Berardi C, et al. Left atrial appendage morphology assessment for risk stratification of embolic stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Heart Rhythm.*2016;13:1402-9.
70. Sanchez-Quintana D, Lopez-Minguez JR, Macias Y, Cabrera JA, Saremi F. Left atrial anatomy relevant to catheter ablation. *Cardiol Res Pract.*2014;2014:289720.
71. Thomas L, Abhayaratna WP. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance. *JACC Cardiovasc Imaging.*2017;10:65-77.
72. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, Parissis J, Giamouzis G, Skoularigis J, et al. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail.*2016;18:1307-20.
73. Patel DA, Lavie CJ, Gilliland YE, Shah SB, Dinshaw HK, Milani RV. Prediction of all-cause mortality by the left atrial volume index in patients with normal left ventricular filling pressure and preserved ejection fraction. *Mayo Clin Proc.*2015;90:1499-505.
74. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1655 older men and women. *Mayo Clinic Proc.*2001;76:467-75.
75. Ramu B, Elwan AM, Coleman CI, Silverman DI, Gluck JA. The association between baseline left atrial volume index and all-cause mortality in patients with heart failure: a meta-analysis. *Connecticut Med.*2015;79:469-75.
76. Dalsgaard M, Egstrup K, Wachtell K, Cramariuc D, Kjaergaard J, Gerds E, et al. Left atrial volume as predictor of valve replacement and cardiovascular events in patients with asymptomatic mild to moderate aortic stenosis. *Echocardiography.*2013;30:1008-14.

77. Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S, Haluska B, Yeo AE, Marwick TH, et al. Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*.2012;13:1016-23.
78. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation*.1994;89:724-30.
79. Flaker GC, Fletcher KA, Rothbart RM, Halperin JL, Hart RG. Clinical and echocardiographic features of intermittent atrial fibrillation that predict recurrent atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) Investigators. *Am J Cardiol* .1995;76:355-8.
80. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*.1995;92:835-41.
81. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol*.1999;84:829-32.
82. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*.2006;47:2357-63.
83. Lang R, Badano L, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande ML, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*.2015 Jan;28(1):1-39.e14.
84. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol*.1998;82:756-61.
85. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*.2003;289:194-202.
86. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*.2009;22:107-133.
87. Kuwaki H, Takeuchi M, Chien-Chia Wu V, Otani K, Nagata Y, Hayashi A, et al. Redefining diastolic dysfunction grading: combination of  $E/A \leq 0.75$  and deceleration time  $>140$  ms and  $E/\epsilon' \geq 10$ . *J Am Coll Cardiol Img*.2014;7:749-58.

88. Nagueh SF, Bhatt R, Vivo RP, Krim SR, Sarvari SI, Russell K, et al. Echocardiographic evaluation of hemodynamics in patients with decompensated systolic heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*.2011;4:220-7.
89. Dokainish H, Nguyen JS, Bobek J, Goswami R, Lakkis NM. Assessment of the American Society of Echocardiography-European Association of Echocardiography guidelines for diastolic function in patients with depressed ejection fraction: an echocardiographic and invasive haemodynamic study. *Eur J Echocardiogr*.2011;12:857-64.
90. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*.2016;29(4):277–314.
91. Rohde LE, Palombini DV, Polanczyk CA, Goldraich LA, Clausell N. A hemodynamically oriented echocardiography-based strategy in the treatment of congestive heart failure. *J Card Fail*.2007;13:618-25.
92. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, Gaub R, Wilkenshoff U, Weitmann K, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study.*Circulation*.2007;116:637-47.
93. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, Hay I, Ferruci L, Morell CH, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol*.2007;49:198-207.
94. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*.2009;53:1119-26.
95. Santas E, Chorro FJ, Minana G, Mendez J, Munoz J, Escribano D, et al. Tricuspid regurgitation and mortality risk across left ventricular systolic function in acute heart failure. *Circ J*.2015;79:1526-33 .

96. Mascherbauer J, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Aschauer S, Duca F, Dalos D, et al. Presence of 'isolated' tricuspid regurgitation should prompt the suspicion of heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2017 Feb 15;12(2):e0171542.
97. Abergel E, Tache A, Cohen A, Raffoul H, Diebold B, Chatellier G, et al. Determinants of right ventricular pressure in mild hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2055–61.
98. Sutherland GR, Steward MJ, Groundstroen KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1994;7:441–58.
99. Heimdal A, Stoylen A, Torp H, Skjaerpe T. Real time strain rate imaging of the left ventricle by ultrasound. *J Am Soc Echocardiogr*. 1998;11:1013–9.
100. Stouylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Torp HG, Skjaerpe T. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of regional dysfunction of the left ventricle. *Echocardiography*. 1999;16(4):321–9.
101. Veyrat C, Pellerin D, Larrazet F. Myocardial Doppler tissue imaging: past, present and future. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 1997;90(10):1391–402.
102. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography: validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation*. 2000;102:1158–64.
103. D'Hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr*. 2000;1(3):154–70.
104. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JA, Smiseth OA. Qualitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: Validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2002;106:50–6.
105. Sengupta PP, Mohan JC, Pandian NG. Tissue Doppler echocardiography: principles and applications. *Indian Heart J*. 2002;54(4):368–78.
106. Aurigemma GP, Douglas PS, Gaasch HW. Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress and systolic function. In: Otto CM, editor. *The Practice of Clinical Echocardiography*. Philadelphia: WB Saunders Company; 2002: 65–87.

- 
107. Dandel M, Lehmkühl H, Knosalla C, Suramelašvili N, Hetzer R. Strain and Strain Rate Imaging by Echocardiography - Basic Concepts and Clinical Applicability. *Current Cardiology Reviews*.2009;5(2):133–48.
108. Mor-Avi V, Lang R, Badano L, Belohlavek M, Cardim NM, Derumeaux G, et al. Current and Evolving Echocardiographic Techniques for the Quantitative Evaluation of Cardiac Mechanics: ASE/EAE Consensus Statement on Methodology and Indications Endorsed by the Japanese Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24:277-313.
109. Nesser HJ, Mor-Avi V, Gorrisen W, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, et al. Quantification of left ventricular volumes using three-dimensional echocardiographic speckle tracking : comparison with MRI. *Eur Heart J*.2009;30:1565-73.
110. Maffessanti F, Nesser HJ, Weinert L, Steringer-Mascherbauer R, Niel J, Gorrisen W, et al. Quantitative evaluation of regional left ventricular function using three-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with and without heart disease. *Am J Cardiol* .2009;104:1755-62.
111. Forouzanfar M, Liu P, Roth G, Marie Ng, Biryukov S, Marczak L, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*.2017;317(2):165-82.
112. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J med Sci*.2001;321:225-36.
113. Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Holloway C, Peggi T, Robson MD, et al. Effects of catecholamine stress on diastolic function and myocardial energetics in obesity. *Circulation*.2012;125:1511-9.
114. Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Beatens D, et al. Lipotoxic heart disease in obese rats. *Proc Natl Acad Sci U S A*.2000;97:1784-9.
115. Jeong-Sook S, Han-Young J, Jea-Sik J, Tae-Hyun Y, Dea-KyeongK, Dong-Soo K. The relationship between body mass index and left ventricular diastolic function in a structurally normal heart with normal ejection fraction. *J cardiovascular Ultrasound*.2017;25(1):5-11.
116. Burlew BS. Diastolic Dysfunction in the Elderly? The Interstitial Issue. *Am J Geriatr Cardiol*.2004;13(1):29-38.



117. Yamamoto K, Ozaki H, Takayasu K, Akehi N, Fukui S, Sakai A, et al. The effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension (J-ELAN) study. *Hypertens Res.* 2011;34(3):325-30.
118. Takami T, Shigematsu M. Effects of calcium channel antagonists on left ventricular hypertrophy and diastolic function in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* .2003;25(8):525-35.
119. Mitsunami K, Inoue S, Maeda K, Endoh S, Takahashi M, Okada M, et al. Three-month effects of candesartan cilexetil, an angiotensin II type 1 (AT1) receptor antagonist, on left ventricular mass and hemodynamics in patients with essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998;12(5):469-74.
120. Angomachalelis N, Hourzamanis AI, Sideri S, Serasli E, Vamvalis C. Improvement of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients 1 month after ACE inhibition therapy: evaluation by ultrasonic automated boundary detection. *Heart Vessels.* 1996;11(6):303-9.
121. Pavlović K. Promene sistolne i rane dijastolne funkcije leve komore u hipertenzivnih osoba i njihova zavisnost od terapije (doktorska disertacija). Medicinski fakultet Novi Sad. 1993.
122. Williams B, Mancia G. Ten Commandments of the 2018 ESC/ESH HTN Guidelines on Hypertension in Adults. *European Heart Journal.* 2018;39(33):3007–8.
123. Kurpesa M, Trzos E, Drozd J, Bednarkiewicz Z, Krzemińska-Pakuła M. Myocardial ischemia and autonomic activity in dippers and non-dippers with coronary artery disease: assessment of normotensive and hypertensive patients. *Int J Cardiol.* 2002;83:133–42.
124. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension.* 2001;38:852–7.
125. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation.* 1990;81(2):528–36.
126. Aydin M, Ozeren A, Bilge M, Atmaca H, Unalacak M, Dursun A, et al. Left ventricular diastolic function and circadian variation of blood pressure in essential hypertension. *Tex Heart Inst J.* 2005;32:28–34.

127. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Valerio C, Bertazzoli G, Magrini F, et al. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. *Cardiovasc Ultrasound*.2003;1:1.
128. Chen Y, Liu J-H, Zhen Z, Zuo Y, Lin Q, Liu M, et al. Assessment of left ventricular function and peripheral vascular arterial stiffness in patients with dipper and non-dipper hypertension. *J Investig Med*. 2018;66(2):319-24.
129. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Bertazzoli G, Magrini F, Zanchetti A. Left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients with good blood pressure control outside the clinic, but poor clinic blood pressure control. *J Hypertens*.2003;21(8):1575-81.
130. Habibova U, Ongun A, Gerede M, Dinçer, I, Erol, Ç. The evaluation of left ventricular systolic functions in patients with non-dipper and dipper hypertension via two-dimensional longitudinal strain analysis. *Erol Journal of Hypertension*.2015;33:e1
131. Yokota H., Imai Y , Tsuboko Y , Tokumaru A , Fujimoto H, Harada K. Nocturnal Blood Pressure Pattern Affects Left Ventricular Remodeling and Late Gadolinium Enhancement in Patients with Hypertension and Left Ventricular Hypertrophy. *PlosOne*.2013;8(6):e67825.
132. Pathan F, D'Ellia N, Nolan T, Marwick T, Negishi K. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: A systemic review and meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(1):59-70.e8.
133. Ermiş N, Ömür Otlu Y, Afşin A, Hidayet Ş, Açıkgöz N, Cansel M, et al. Comparison of left atrial volume and function in non-dipper versus dipper hypertensives: A real-time three-dimensional echocardiography study. *Anatol J Cardiol*.2016;16(6):428–33.
134. Acar G, Bulut M, Arslan K, Alizade E, Ozkan B, Alic G, et al. Comparison of left atrial mechanical function in nondipper versus dipper hypertensive patients: a speckle tracking study. *Echocardiography*. 2013;30(2):164-70.
135. Costa SP, Beaver TA, Rollor JL, Vanichakarn P, Magnus PC, Palac RT. Quantification of the variability associated with repeat measurement of left ventricular two-dimensional global longitudinal strain in a real-world setting. *J Am Soc Echocardiogr*.2014;27(1):50-4.
136. Cameli M, Lisi M, Mondillo S, Padeletti M, Ballo P, Tsioulpas C, et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*.2010;8:1–14.

137. Sun JP, Yang Y, Guo R, Wang D, Lee AP, Wang XY, et al. Left atrial regional phasic strain, strain rate and velocity by speckle-tracking echocardiography: normal values and effects of aging in a large group of normal subjects. *Int J Cardiol.*2013;168:3473–9.
138. Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr.*2009;22:299–305.
139. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A, Greenberg N, Popovic ZB, Thomas JD, et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr.*2010;23:172–80.
140. Rimbaş RC, Dragoş Vinereanu SM. Sources of variation in assessing left atrial functions by 2D speckle-tracking echocardiography. *Heart vessels.*2016;31:370-81.
141. Vijaykumar VI. Study of diastolic dysfunction in essential hypertension patients in relation to age and duration of treatment. *International Journal of Advances in Medicine.*2017;4(5):1447-50.
142. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.*2003;289:194-202.
143. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. *J of Human Hypertension.*2012;26:343-9.
144. Ishizu T, Seo Y, Kameda Y, Kawamura R, Kimura T, Shimojo N, et al. Left ventricular strain and transmural distribution of structural remodeling in hypertensive heart disease. *Hypertension.*2014;63(3):500-6.
145. Saito M, Khan F, Stoklosa T, Iannaccone A, Negishi K, Marwick TH. Prognostic implications of LV strain rise score in asymptomatic patients with hypertensive heart disease. *JACC Cardiovascular Imaging.*2016;9(8):911-21.
146. Di Salvo G, Pergola V, Fadel B, Al Bulbul Z, Caso P. Strain echocardiography and myocardial mechanics: From basics to clinical applications. *J Cardiovasc Echogr.*2015;25(1):1-8.

147. Tadić M, Cuspidi C, Radojković JR, Kocijanic V, Celic V. Masked Hypertension and Left Atrial Dysfunction: A Hidden Association. *The Journal of Clinical Hypertension*-2016; 19(3):305–11.
148. Klein AL, Burstow DJ, Tajik AJ, Zachariah PK, Bailey KR, Seward JB. Effects of age on left ventricular dimensions and filling dynamics in 117 normal persons. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 212-24.
149. Otani K, Takeuchi M, Kaku K, Haruki N, Yoshitani H, Tamura M, et al. Impact of Diastolic Dysfunction Grade on Left Atrial Mechanics Assessed by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*.2010;23(9):961-7.
150. Cameli M, Mandoli GE, Loiacono F, Dini FL, Henein M, Mondillo S. Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure. *Heart Fail Rev*.2016;21:65-76.
151. Singh A, Addetia K, Maffessanti F, Mor-Avi V, Lang R. LA strain for categorisation of diastolic function. *JACC Cardiovasc Imaging*.2017;10(7):735-43.
152. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressure. *J Am Coll Cardiology*.1997;30:1527-33.
153. Hillis GS, Moller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, Reeder GS, Oh JK. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e'. *J Am Coll Cardiology* .2004;43:360-7 .
154. Shih-Hung H, Ko-Long L, Kuan-Rau C. Comparison of left atrial volume parameters in detecting left ventricular dysfunction versus tissue doppler recordings. *Am J Cardiol*. 2012;109(5):748-55.
155. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardised diagnostic criteria. *Circulation*.2000;101(17):2118-21.
156. De Boeck BW, Oh JK, Vandervoort PM, Vierendeels JA, Van der Aa RP, Cramer MJ. Colour M-mode velocity propagation: a glance at intra-ventricular pressure gradients and early diastolic ventricular performance. *Eur J Heart Fail*.2005;7(1):19–28.
157. Hernandez-Suarez DF, Palm D, Lopez-Menendez F, Pabon M, Lopez-Candales A. Left ventricular velocity of propagation: a useful non-invasive measurement when assessing hemodynamic alterations in pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Res*.2017;8(2):44-51.

158. Iida M., Yamamoto, M., Ishiguro, Y., Honjo, H., & Kamiya, K. Association of tricuspid regurgitation within normal range on the development of left ventricular diastolic dysfunction in patients with uncomplicated hypertension. *Blood Pressure*.2017;27(3),141–50.
159. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Benincasa S, Solari M, D'Ascenzi F, et al. Left atrial strain in patients with arterial hypertension. *International cardiovascular forum journal*.2013;1:31-6.
160. Bassam Sobhy K, Osama MH, Wael M, Haitham GM, Ahmed MM. Early detection of left atrial dysfunction in hypertensive patients with normal left atrial size. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*.2016;63:143-56.

## 9. PRILOZI

### 9.1. Spisak skraćenica i simbola

KP - krvni pritisak

CO - eng. Cardiac output

ABPM – eng. Ambulatory blood pressure monitoring

HBPM – eng. Home blood pressure monitoring

ESH – eng. European Society of Hypertension

ESC – eng. European Society of Cardiology

HMOD – eng. Hypertension mediated organ damage

EKG – elektrokardiogram

GFR – eng. Glomerular filtration rate

PWV – eng. Pulse wave velocity

ABI – eng. Ankle-brachial index

LVH – eng. Left ventricular hypertrophy

LV - eng. Left ventricle

AF - eng. Atrial fibrillation

HFpEF – eng. Heart failure preserved ejection fraction

HFrEF – eng. Heart failure reduced ejection fraction

BSA- eng. Body surface area

RWT – eng. Relative wall thickness

ATP – adenosin-tri-fosfat

LA – eng. Left atrium

PV – plućne vene

PW – eng. Pulse wave

DT – eng. Deceleration time

maxV – maksimalna brzina

MV – Mitralna valvula

IVRT – Izovolumno relaksaciono vreme

TDI – eng. Tissue Doppler Imaging

4CH – četiri šupljine

Vp – eng. Velocity of propagation

LAA – aurikula leve pretkomore

CT- kompjuterizovana tomografija

MR – magnetna rezonanca

TTE – trans-torakalna ehokardiografija

TEE – trans-ezofagealna ehokardografija

AP – antero-posteriorni

LAVs – eng. Left atrial volume –systolic

2D – dvodimenzionalno

3D – trodimenzionalno

AV – atrio-ventrikularni

PCWP – pulmonalni kapilarni okluzivni (Wedge) pritisak

LVEDP – eng. Left ventricular end-diastolic pressure

mmHg – milimetar živinog stuba

TR max V – maksimalna brzina trikuspidne regurgitacije

LVGS – eng. Left ventricular global strain

STE – eng. Speckle tracking echocardiography

ROI – eng. Region of interest

CW – eng. Continuous wave

1D – jednodimenzionalni

$\epsilon$ - strain

L0 – početna dužina

L - dužina

SR – eng. Strain rate

EF – ejekciona frakcija

IVS – interventrikularni septum

PLW – inferolateralni zid

LVM – masa miokarda leve komore

e's – brzina ranog pokreta na nivou septalnog dela mitralnog anulusa

a's – brzina kasnog pokreta na nivou septalnog dela mitralnog anulusa



e'l – brzina ranog pokreta na nivou lateralnog dela mitralnog anulusa

a'l – brzina kasnog pokreta na nivou lateralnog dela mitralnog anulusa

LVOT – eng. Left ventricular outflow tract

PLS – eng. Peak longitudinal strain

ROC – eng. Receiver operating characteristic

SPSS – eng. Statistical Package for the Social Sciences

SD – standardna devijacija

BMI – eng. Body mass index

DD – dijastolna disfunkcija

PLAS – eng. Peak left atrial strain

ANOVA – eng. Analysis of variances

Vs –lat. Versus

NHI – eng. National Heart, Lung and Blood Institute

ACEI – inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima

AT – angio-tenzin

ACC/AHA – eng. American college of cardiology/American heart association