

UNIVERZITET U BEOGRADU  
MEDICINSKI FAKULTET

Marijana V. Tadić

**UTICAJ 24-ČASOVNOG PROFILA  
ARTERIJSKOG KRVNOG PRITISKA NA  
STRUKTURU I FUNKCIJU DESNE KOMORE  
KOD BOLESNIKA SA NOVOOTKRIVENOM  
ARTERIJSKOM HIPERTENZIJOM**

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY

Marijana V. Tadić

**INFLUENCE OF 24-HOUR BLOOD  
PRESSURE PATTERN ON THE RIGHT  
VENTRICULAR STRUCTURE AND  
FUNCTION IN PATIENTS WITH NEWLY  
DIAGNOSED ARTERIAL HYPERTENSION**

Doctoral Dissertation

**Belgrade, 2012**

**Mentor:**

Prof. dr Branislava Ivanović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu na katedri za Internu medicinu, uža oblast Kardiologija

**Članovi komisije:**

Prof. dr Siniša Pavlović, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu na katedri za Internu medicinu, uža oblast Kardiologija

Doc. dr Dragan Simić, docent Medicinskog fakulteta u Beogradu na katedri za Internu medicinu, uža oblast Kardiologija

Prof. Danica Matić, profesor Medicinskog fakulteta u Beogradu na katedri za Internu medicinu, u penziji, uža oblast Kardiologija

## **Zahvaljujem se**

**Prof. dr Branislavi Ivanović**, svom mentoru i učitelju, koja mi je pružila podršku, ohrabrenje i pomoć tokom izrade ovog rada. Njen entuzijazam, stručnost, iskustvo, strpljenje i kreativno usmeravanje omogućili su mi da uspešno prebrodim sve etape u izradi doktorske teze.

**Prof. dr Tatjani Pekmezović** na nesebičnoj podršci i pomoći, ali i dragocenim kritikama i sugestijama koje mi pruža od početka mog bavljenja naučno-istraživačkim radom.

*Mojoj porodici*

## **Uticaj 24-časovnog profila arterijskog krvnog pritiska na strukturu i funkciju desne komore kod bolesnika sa novootkrivenom arterijskom hipertenzijom**

**Cilj:** Svrha ovog istraživanja je da se odredi uticaj *non-dipping* profila krvnog pritiska na strukturu, dijastolnu i globalnu funkciju desne komore (DK) kod novootkrivenih pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.

**Metodologija:** Ova studija preseka je uključila 167 hipertenzivnih pacijenata sa novootkrivenom hipertenzijom. Svim ispitanicima je urađeno 24-časovno praćenje krvnog pritiska i kompletan ehokardiografski pregled (dvodimenzioni pregled, pulsni i tkivni Doppler). DK hipertrofija je definisana debljinom zida DK  $\geq 6.0$  mm kod muškaraca i  $\geq 5.5$  mm kod žena.

**Rezultati:** *Dipping* profil krvnog pritiska je nađen kod 101 (60%) pacijenta, dok je *non-dipping* profil bio prisutan kod 66 (40%) hipertenzivnih pacijenata. Dijastolna i globalna funkcija leve komore (LK) su značajno više bile poremećene kod *non-dipper* u poređenju sa *dipperima*. Većina parametara dijastolne funkcije LK ( $E/A$ ,  $e'/a'$ ,  $E/e'$ ) se značajno i postepeno pogoršavala idući od *ekstremnih dippera* ka *inverznim dipperima*. Nasuprot tome, strukturni parametri LK (IVS, RWT, LK masa indeks) su se značajno razlikovali samo kada su *diperi* i *ekstremni dipperi* poređeni sa ostalim pacijentima. Debljina zida DK kao i  $(E/e')_t$  odnos i Tei indeks DK su statistički bili značajno povišeni kod *non-dipper* u odnosu na *dipere*. Svi navedeni parametri (debljina zidova DK,  $(E/e')_t$  i Tei indeks) progresivno su se rasli od *ekstremnih dippera* prema *inverznim dipperima*. Analize rezultata su pokazale da su noćni sistolni i dijastolni pritisak, kao i  $(E/e')_t$  odnos nezavisno povezani sa debljinom zida desne komore ( $p < 0.01$  za sve). *Non-dipping* profil, debljina zida DK, relativna debljina zida LK,  $(E/e')_m$  i sistolni pritisak u desnoj komori su nezavisno prediktori dijastolne funkcije DK ( $(E/e')_t$ ), dok su dnevne vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, kao i noćni dijastolni pritisak i *inverzni dipping* profil predstavljali prediktore globalne funkcije DK (Tei index DK).

**Zaključak:** Struktura, dijastolna i globalna funkcija DK su značajno poremećene kod *non-dipper*. *Non-dipping* i *inverzni dipping* profil krvnog pritiska predstavljaju nezavisne prediktore dijastolne i globalne funkcije DK.

**Ključne reči:** desna komora, hipertrofija, dijastolna disfunkcija, ambulatorni monitoring

**Naučna oblast:** Medicina, Interna medicina

**Uža naučna oblast:** Kardiologija

## **Influence of 24-hour blood pressure pattern on the right ventricular structure and function in patients with newly diagnosed arterial hypertension**

**Objective:** The purpose of this study was to determine the influence of a non-dipping arterial blood pressure pattern on the right ventricular (RV) structure, diastolic, and global function in recently diagnosed hypertensive patients.

**Methods:** This cross-sectional study included 167 recently diagnosed hypertensive patients. All participants underwent 24 h ambulatory blood pressure monitoring and a complete two-dimensional, pulsed and tissue Doppler echocardiography. RV hypertrophy was defined by RV wall thickness at least 6.0mm in men and at least 5.5 mm in women.

**Results:** The dipping blood pressure pattern was found in 101 (60%) participants, whereas the non-dipping pattern was present in 66 (40%) hypertensive patients. Left ventricular (LV) diastolic and global function were more impaired in non-dippers comparing with dippers. Most of the parameters of the left ventricular diastolic function ( $E/A$ ,  $e'/a'$ ,  $E/e'$ ) significantly and progressively deteriorated from the extreme dippers to the reverse dippers. In contrast, LV structural parameters (IVS, RWT, LV mass index) showed a statistically important difference only by comparing the dippers and the extreme dippers with the rest of the patients. The RV wall thickness as well as the  $(E/e')_t$  ratio and the RV Tei index were significantly increased in the non-dippers comparing with dippers. All these parameters (RV wall thickness,  $(E/e')_t$  and Tei index) progressively increased from extreme dippers to inverse dippers. Analyses revealed that night-time systolic and diastolic blood pressure, and  $(E/e')_t$  ratio were independently associated with RV wall thickness ( $p < 0.001$  for all). Non-dipping profile, RV wall thickness, relative wall thickness,  $(E/e')_m$  and systolic pressure in right ventricle were identified as independent predictors of RV diastolic function  $(E/e')_t$ , whereas daytime systolic and diastolic blood pressure, night-time diastolic blood pressure and inverse dipping profile were independent predictors of RV global function (RV Tei index).

**Conclusion:** RV structure, diastolic, and global functions were significantly impaired in non-dippers. A non-dipping and inverse dipping blood pressure patterns represent the independent predictors of RV diastolic and global function.

**Key words:** right ventricle, hypertrophy, diastolic dysfunction, ambulatory monitoring

**Scientific field:** Medicine, Internal medicine

**Scientific subfield:** Cardiology

## Sadržaj

### 1. Uvod

1.1 Istorijat ambulatornog monitoringa krvnog pritiska	1
1.2 <i>Dipperi</i> i <i>non-dipperi</i> - definicija	2
1.3 Uzroci abnormalnog cirkadijalnog ritma krvnog pritiska	3
1.3.1 Starost ispitanika	4
1.3.2 Etnička pripadnost	4
1.3.3 Pol	4
1.3.4 Senzitivnost na NaCl	5
1.3.4 Menopauza	5
1.3.5 Poremećaji sna	6
1.3.6 Autonomni nervni sistem	6
1.3.6 Tiroidni hormoni	7
1.3.7 Paratiroidni hormon, fosfati, kalcijum	7
1.3.8 Dijabetes mellitus, metabolički sindrom, gojaznost	7
1.4 Oštećenje ciljnih organa izazvano neadekvatnim noćnim padom krvnog pritiska	8
1.4.1 Morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti	10
1.4.2 Remodelovanje leve komore i pretkomore	11
1.4.3 Remodelovanje desne komore i pretkomore	11
1.4.4 Vaskularne i cerebralne adaptacije	12
1.4.5 Bubrežno oštećenje i mikroalbuminurija	12
1.5 Terapijski pristup	13
1.5.1 Hronoterapija antagonistima kalcijumskih kanala	14
1.5.2 Hronoterapija angiotenzinskim inhibitorima i antagonistima angiotenzin II receptora	15
1.5.3 Hronoterapija diureticima	15
1.5.4 Hronoterapija beta-blokatorima i alfa-blokatorima	16
	17

### 2. Ciljevi istraživanja

### 3. Metodologija istraživanja

3.1 Kliničko merenje arterijskog krvnog pritiska i 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska	18
3.2 Ehokardiografska evaluacija ispitanika	19



3.3 Statistička obrada podataka	24
<b>4. Rezultati istraživanja</b>	<b>25</b>
4.1 <i>Dipperi i non-dipperi</i>	25
4.1.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitanika	25
4.1.2 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska	26
4.1.3 Ehokardiografske karakteristike leve komore	27
4.1.4 Ehokardiografske karakteristike desne komore	29
4.2 <i>Dipperi, ekstremni dipperi, non-dipperi i inverzni dipperi</i>	31
4.2.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitanika	31
4.2.2 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska	32
4.2.3 Ehokardiografske karakteristike leve komore	34
4.2.4 Ehokardiografske karakteristike desne komore	36
4.3 Univarijantne i multivarijantne analize	41
4.3.1 Leva komora	41
4.3.2 Desna komora	45
<b>5. Diskusija</b>	<b>51</b>
5.1 Remodelovanje leve komore	51
5.1.1 Struktura leve komore kod <i>dipperera i non-dipperera</i>	51
5.1.2 Struktura leve komore kod <i>ekstremnih dippera i inverznih dippera</i>	53
5.1.3 Dijastolna funkcija leve komore kod <i>dipperera i non-dipperera</i>	55
5.1.4 Dijastolna funkcija leve komore kod <i>ekstremnih dippera i inverznih dippera</i>	56
5.1.5 Globalna funkcija leve komore kod <i>dipperera i non-dipperera</i>	56
5.1.6 Globalna funkcija leve komore kod <i>ekstremnih dippera i inverznih dippera</i>	57
5.1.7 Faktori koji dovode do remodelovanja leve komore kod hipertenzivnih pacijenata	57
5.2 Remodelovanje desne komore	59
5.2.1 Anatomske osobenosti desne komore	59
5.2.2 Struktura desne komore kod <i>dipperera i non-dipperera</i>	60
5.2.3 Struktura desne komore kod <i>ekstremnih dippera i inverznih dippera</i>	61
5.2.4 Dijastolna funkcija desne komore kod <i>dipperera i non-dipperera</i>	62
5.2.5 Dijastolna funkcija desne komore kod <i>ekstremnih dippera i inverznih dippera</i>	63
	63

5.2.6 Globalna funkcija desne komore	
5.2.7 Faktori koji dovode do remodelovanja desne komore kod hipertenzivnih pacijenata	63
<b>6. Ograničenja studije</b>	<b>68</b>
<b>7. Zaključak</b>	<b>69</b>
<b>8. Literatura</b>	<b>70</b>
<b>9. Biografija autora</b>	<b>91</b>

## 1. UVOD

Arterijska hipertenzija predstavlja hronično oboljenje koje je ujedno i rizikofaktor za nastanak kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, ali i bubrežne insuficijencije. Prema nekim procenama arterijsku hipertenziju ima preko 35% odraslog stanovništva razvijenih zemalja /1/, a u našoj zemlji taj procenat je još veći i iznosi 46.5% /2/. Pravovremeno otkrivanje i farmakološko lečenje smanjuje rizik od nastanka pomenutih komplikacija i značajno produžava život. Pravu revoluciju u otkrivanju i lečenju arterijske hipertenzije predstavljalo je uvođenje 24-časovnog neinvazivnog ambulatornog monitoringa arterijskog krvnog pritiska (AMP) kojim se, po prvi put, pritisak mogao pratiti tokom celog dana, prilikom svakodnevnih aktivnosti pacijenata, van bolnice ili ambulante.

### *1.1. Istorijat ambulatornog monitoringa krvnog pritiska*

Ayman i Goldshine su 1940.godine objavili prvu studiju koja se bavila određivanjem validnosti merenja krvnog pritiska u kliničkim uslovima /3/. Oni su dali instrukcije svojim pacijentima sa hipertenzijom, bilo ih je 34, kako da sami ili uz pomoć članova porodice mere pritisak u kućnim uslovima. Pacijente su pratili 22 meseca tokom kojih su bolesnici redovno dolazili na kontrole u bolnicu (prosečno 21 poseta lekaru za ceo period). Na kraju istraživanja sakupljeno je 2,800 ambulantnih merenja pritiska i čak 40,000 merenja krvnog pritiska u kućnim uslovima. Analize dobijenih merenja su pokazale da je pritisak u kućnim uslovima bio značajno niži u odnosu na ambulantno merene vrednosti kod svih pacijenata. Prosečne vrednosti sistolnog krvnog pritiska su bile niže čak za 50mmHg, a dijastolnog pritiska za 25mmHg /3/.

Dve decenije kasnije, 1962.godine, Hinman i saradnici su prvi objavili istraživanje u kojem su koristili poluautomatski AMP koji se sastojao od manžetne koju je ručno naduvavao sam pacijent i rekordera koji je snimao Korotkovljeve tonove /4/. Sokolow i sar. su odmah potom objavili nekoliko radova kojima su pokazali veliku varijabilnost krvnog pritiska tokom dana koja odražava cirkadijalni ritam i slabu korelaciju vrednosti krvnog pritiska dobijenog posredstvom AMP-a i pritiska dobijenog povremenim merenjem u ambulantnim uslovima /5/. Sokolow je ujedno bio prvi koji je pokazao da oštećenje srca i arterija više korelira sa vrednostima pritiska dobijenim 24-časovnim monitoringom krvnog pritiska nego sa ambulantnim vrednostima pritiska /5/. On je takođe prvi pokazao da AMP ima vrlo značajnu ulogu u predviđanju fatalnih i nefatalnih kardijalnih događaja /6/.

## ***1.2 Dipperi i non-dipperi - definicija***

Iako je od ranije poznato da kod zdravih osoba krvni pritisak tokom noći pada, ipak su tek 1988.godine O'Brien i sar. su arbitrarno postavili granicu koja iznosi 10%. Naime, oni su prvi pokazali da bolesnici kod kojih tokom noći dolazi do pada krvnog pritiska za manje od 10% imaju veći rizik od nastanka šloga i takve osobe su nazvali *non-dipperima*, a one kod kojih postoji pad krvnog pritiska veći od 10% *dipperima* /7/. Pre nekoliko godina pojavila se dopuna postojeće podele, pa je tako među *non-dipperima* izdvojena podgrupa *inverznih dippera* kod kojih ne samo da ne dolazi do pada pritiska tokom noći, već naprotiv dolazi do njegovog skoka. Sa druge strane, među *dipperima* je izdvojena podgrupa u kojoj dolazi do velikog pada pritiska tokom noći, za više od 20%, i ti ispitanici su nazvani *ekstremni dipperi*. Bitno je naglasiti da sva četiri tipa dnevnog profila krvnog pritiska postoje i kod hipertenzivnih pacijenata, ali i kod zdravih ispitanika. Međutim učestalost pojedinih podgrupa nije ista u zdravoj populaciji i grupaciji pacijenata sa arterijskom hipertenzijom.

Postoji i drugačiji način definisanja i određivanja 24-časovnog profila krvnog pritiska koji se matematički malo drugačije izvodi, ali je rezultat identičan. Ova podela se zasniva na određivanju odnosa noćnog i dnevnog krvnog pritiska. Ukoliko je ovaj odnos između 0.80 i 0.90 ispitanik je *dipper*, *non-dipperi* imaju odnos između 0.91 i 1.00, *ekstremnim dipperima* je ovaj odnos ispod 0.80, dok je *inverznim dipperima* iznad 1.00 /6/.

U definisanju profila krvnog pritiska postoji nekoliko ograničenja. Jedan od najvećih problema je reproducibilnost AMP-a. U preporukama nigde nije jasno navedeno da li se noćni pad krvnog pritiska odnosi na sistolni i dijastolni pritisak istovremeno, samo sistolni, samo dijastolni ili možda srednji arterijski pritisak. Zbog toga se u različitim radovima sreću različite definicije gde istraživači uzimaju u obzir samo sistolni krvni pritisak /8,9/, samo dijastolni krvni pritisak /10/, sistolni i dijastolni pritisak /11-17/ ili srednji arterijski pritisak. Henskens i sar. su pokazali da upotreba različitih definicija ima značajan uticaj na određivanje prevalencije *dippera* i *non-dippera*, ali i na određivanje stepena oštećenja ciljnih organa /18/.

Drugi problem u definisanju profila krvnog pritiska pacijenta vezan je za sam način merenja krvnog pritiska. Noću ovaj način merenja pritiska predstavlja veliki problem jer uglavnom budi pacijenta što izaziva porast pritiska. Pojedina istraživanja su pokazala da pacijent u proseku spava manje za dva sata upravo zbog noćnog merenja krvnog pritiska /19/.

Treći problem, koji se u radovima vrlo često spominje kao ograničenje upotrebe AMP-a, je različito definisanje trajanja dana i noći. Uglavnom se noć definiše intervalom od 22h do 06h, a ostatak dana čini budno stanje. Postoji i uže definisanje noćnog perioda (od ponoći do 06h) i uglavnom se koristi u situacijama kada pacijenti ne popunjavaju dnevne aktivnosti pa je u tom periodu najveća verovatnoća da će ispitanik spavati /20/. Cuspidi i sar. su u svojim brojnim radovima /11-15/ koristili druge vremenske intervale i definisali noć u intervalu od 23h do 07h, a njihovi rezultati nisu odstupali od rezultata drugih autora koji su koristili standardne vremenske intervale. Postavlja se pitanje opravdanosti ovog ograničenja. Naime, pacijenti u skoro svim istraživanjima vode dnevnik aktivnosti na osnovu kojeg se lako može orijentisati kada je pacijent budan, a kada spava. Drugo, ti intervali služe samo za programiranje uređaja koji će tokom "noći" insufilirati vazduh u manžetnu na svakih 20 minuta umesto na svakih 15 minuta kako je to uobičajeno tokom "dana"; a to predstavlja samo 7-8 merenja krvnog pritiska manje što je neznačajno u odnosu na ukupan broj merenja tokom 24h.

### ***1.3 Uzroci abnormalnog cirkadijalnog ritma krvnog pritiska***

Brojni su razlozi koji sprečavaju normalan pad krvnog pritiska tokom noći (*non-dipper* i *inverzni dipperi*) ili dovode do neočekivano velikog pada (*ekstremni dipperi*). Svi uzroci se mogu svrstati u četiri velike grupe: endokrinološki poremećaji, bubrežna disfunkcija, oštećenje autonomnog nervnog sistema i svi drugi razlozi (Tabela 1).

**Tabela 1.** Uzroci poremećenog dnevnog profila krvnog pritiska.

<b>Endokrinološki poremećaji</b>	<b>Renalna disfunkcija</b>	<b>Oštećenje autonomnog nervnog sistema</b>	<b>Ostali razlozi</b>
Hipertiroidizam	Hronična bubrežna insuficijencija	Poremećaj samog autonomnog nervnog sistema	So-senzitivna hipertenzija Pre-eklampsija Maligna hipertenzija
Hiperkorticismam	Transplantacija bubrega	Dijabetična neuropatija	Transplantacija srca Menopauza
Hiperaldosteronizam	Unilateralna nefrektomija	Uremijska neuropatija	Etnička pripadnost Pol
Feohromocitom Akromegalija		Opstruktivni sleep-apnea sindrom	Metabolički sindrom Gojaznost
Hiperparatiroidizam			Starost Pušenje

### **1.3.1 Starost ispitanika**

Velika studija koja je obuhvatila 7,860 ispitanika iz celog sveta je pokazala da se prevalenca osoba sa *non-dipping* profilom krvnog pritiska povećava sa starenjem, čak i nakon korekcije za pol, prisustvo hipertenzije i kontinent na kojem žive /21/. Non-dipping status se povećava za 2.8 puta u periodu između 30. i 60. godine života, a čak za 5.7 puta u razdoblju od 60. i 80. godine /21/. Interesantno je da su, suprotno većini studija, Musialik i sar. pokazali da je *non-dipping* profil krvnog pritiska češći kod mladih osoba (između 22 i 45 godina) sa hipertenzijom u poređenju sa starijim hipertenzivnim pacijentima (65-79 godina starosti) /22/. Međutim, dizajn studije i uzorkovanje nisu detaljnije opisani, pa je moguće da tu postoje nedostaci koji su doveli do ovakvog zaključka.

### **1.3.2 Etnička pripadnost**

Neka istraživanja su pokazala da je *non-dipping* profil češći među Azijatima u odnosu na Evropljane /21/ što možda ima značajnu ulogu u nastanku cerebrovaskularnih bolesti koje inače predstavljaju osnovni uzrok smrti u ovoj populaciji. Studije su takođe pokazale da su *non-dipper* češći među osobama Afroameričkog porekla sa ili bez hipertenzije u odnosu na belce /23,24/. Jedan od uzroka ove pojave može biti povećano noćno lučenje noradrenalina i povećana osetljivost vaskularnih  $\alpha_1$  adrenergičkih receptora među crncima.

Ipak ne postoji slaganje oko zastupljenosti različitih profila krvnog pritiska među različitim rasama. Agymang i sar. su pokazali da crnci koji žive u SAD i Engleskoj češće imaju *non-dipping* profil od belaca /25/. Međutim Profant i sar. u svojoj meta-analizi nisu našli razliku u prevalenci *non-dipper* profila između crnaca koji ne žive u Americi i Evropljana /26/. Ova dva istraživanja otvaraju potpuno novo pitanje o tome da li je zapravo mesto stanovanja, a ne rasa, odgovorna za abnormalne profile krvnog pritiska, odnosno da li su psihosocijalni faktori možda značajniji od genetskih faktora u nastanku *non-dipping* ili inverznog *dipping* profila. Hyman i sar. su pokazali da osobe Hispano porekla imaju vrlo sličnu prevalencu *non-dipping* profila Afroamerikancima /27/.

### **1.3.3 Pol**

Postoji nekoliko istraživanja koja su se bavila uticajem pola na dnevne varijacije krvnog pritiska. Schmieder i sar. su pokazali da žene sa *non-dipping* profilom krvnog pritiska imaju deblji zid leve komore, veći end-dijastolni dijametar leve komore i deblji

interventrikularni septum u poređenju sa ženama koje imaju *dipping* profil ili hipertenzivnim muškarcima bez obzira na to koji profil krvnog pritiska oni imali /28/. Razlika se zadržala čak i nakon korekcije za starost, telesnu težinu i prosečni 24-časovni sistolni i dijastolni pritisak. Ima i onih studija koje nisu pronašle nikakvu razliku među polovima po pitanju njegovog eventualnog uticaja na odnos *non-dipping* profila i oštećenje srca /12-14/.

Verdecchia i sar. su pokazali da hipertenzivne žene sa *non-dipping* profilom imaju značajno veći rizik za nastanak kardiovaskularnih bolesti u poređenju sa ženama koje imaju *dipping* status, dok kod muškaraca nije postojala ova razlika /29/. Razlika je ostala značajna i nakon korekcije prema godinama, prisustvu dijabetesa, ehokardiografskim parametrima i prethodnim kardiovaskularnim događajima.

#### **1.3.4 Senzitivnost na NaCl**

Studije su pokazale da hipertenzivne osobe imaju manji noćni pad pritiska (<10%) dok su na ishrani bogatoj natrijumom, a normalan pad pritiska tokom noći (>10%) dok su na ishrani u kojoj je natrijum redukovao /30,31/. Ova istraživanja su pokazala da hipertenzivne osobe koje su rezistentne na Na<sup>+</sup> nemaju značajnu promenu pritiska tokom noći bez obzira na količinu natrijuma u ishrani.

Uzu i sar. su pokazali da hipertenzivne osobe sa *non-dipping* profilom imaju smanjenu dnevnu natriurezu što za posledicu ima povećanje krvnog pritiska tokom noći /32/. Da je ova teorija ispravna pokazuju i rezultati istraživanja u kojem je terapija tiazidnim diureticima dovela do konverzije *non-dipping* profila u *dipping* /33/.

Pacijenti sa bubrežnom disfunkcijom /34/ ili sa primarnim aldosteronizmom /35/ takođe imaju veću prevalencu *non-dipper* što samo potvrđuje pretpostavke da poremećen metabolizam natrijuma i bubrežna funkcija imaju veoma značajno mesto u cirkadijalnom ritmu krvnog pritiska.

#### **1.3.4 Menopauza**

Sherwood i sar. su pratili efekte menopauze na krvni pritisak žena sa normalnim ili blago povišenim krvnim pritiskom, i otkrili da žene tokom i nakon menopauze imaju značajno manji pad krvnog pritiska tokom noći nego pre menopauze /36/. Neke studije su pokazale da među ženama u menopauzi koje koriste supstitucionu hormonsku terapiju ima manje *non-dipper* u odnosu na žene koje ovu terapiju ne primaju /37/, dok su druge ovu povezanost

negirale /38/. Moguće objašnjenje ovog neslaganja leži u činjenici da žene sa hipertenzijom u prvoj studiji nisu bile na antihipertenzivnoj terapiji, a žene u drugoj studiji jesu. Obzirom da supstituciona terapija estrogenom povećava rizik od venskih tromboembolija i šloga, a u kombinaciji sa progesteronom povećava rizik od koronarnih događaja i karcinoma dojke, lako se zaključuje da je bolje lečiti hipertenziju u menopauzi nego primenjivati ovu vrstu terapije.

### **1.3.5 Poremećaji sna**

Istraživači su pokazali da hipertenzivne osobe sa opstruktivnim sleep-apnea sindromom ili drugim poremećajem disanja u snu imaju veću incidencu *non-dipping* profila krvnog pritiska u odnosu na osobe koje imaju samo hipertenziju bez poremećaja disanja u snu /39/. Step en opstruktivne sleep-apnee je takođe povezan sa *non-dipping* profilom /40/. CPAP je tehnika koja se vrlo uspešno koristi u lečenju poremećaja disanja u snu, pa je primećeno da ova metoda lečenja istovremeno dovodi i do smanjenja krvnog pritiska kako kod hipertenzivnih ispitanika, tako i kod osoba sa normalnim krvnim pritiskom /41/. Premda CPAP obara prosečne vrednosti i dnevnog i noćnog pritiska /42/, njegovim korišćenjem ipak ne dolazi do konverzije *non-dipping* profila u *dipping* što autori često objašnjavaju malim uzorkom ispitanika /42/.

### **1.3.6 Autonomni nervni sistem**

Jedan od osnovnih uzroka nedovoljnog pada pritiska tokom noći jeste dizbalans autonomnog nervnog sistema: prekomerna aktivnost simpatikusa ili smanjena aktivnost parasimpatikusa /43/. U studiji koja je obuhvatala hipertenzivne pacijente *non-dipper* su tokom noći imali manji pad nivoa kateholamina u urinu nego što je to bio slučaj sa *dipperima*, i uz to su imali veću aktivnost  $\alpha_1$ -adrenergičkih receptora /44/. Grasi i sar. su skoro objavili studiju u kojoj su pokazali da postoji značajna inverzna povezanost između stepena aktivnosti simpatikusa tokom noći i procenta pada krvnog pritiska tokom noći /45/. U istom istraživanju je pronađeno da *inverzni dipperi* zapravo imaju veći stepen simpatičke aktivnosti tokom noći u odnosu na ostale tri podgrupe hipertenzivnih ispitanika (*dipper*, *ekstremni dipperi* i *non-dipper*) što se slaže sa rezultatima ranijih istraživanja /43/. Neka istraživanja su, koristeći se spektralnim zapisom varijabilnosti srčane frekvence (*heart rate variability*), pokazala da je smanjena aktivnost parasimpatikusa tokom noći veoma važno u nastanku *non-dipping* profila krvnog pritiska kod pacijenata sa esencijalnom hipertenzijom /46,47/. Mehanizmi koji dovode do povećanja noćne aktivnosti autonomnog nervnog sistema još nisu poznati.



### **1.3.6 Tiroidni hormoni**

Od ranije je poznato da je varijacija hormona štitaste žlezde povezana sa poremećajem vazodilatacije /48/. Slobodni T3 dovodi do vazodilatacije direktnim dejstvom na glatkomišićne ćelije /49/, a slobodni T4 uzrokuje relaksaciju arteriola i smanjuje perifernu rezistenciju /50/. Kanbay i sar. su pokazali da postoji povezanost između nižih vrednosti FT3 i rizika za nastanak *non-dipping* profila krvnog pritiska /51/. Mogući mehanizmi za nastanak *non-dipping* profila kod osoba sa poremećenim radom štitaste žlezde su endotelna disfunkcija /52/ i senzitivnost na NaCl /53/. Sa druge strane, tiroidni hormoni direktno utiču na simpatički nervni sistem /51,53/ što za posledicu ima smanjenu aktivnost simpatikusa u hipotireoidizmu /54/.

### **1.3.7 Paratiroidni hormon, fosfati, kalcijum**

Letizia i sar. su pokazali da pacijenti sa normalnom renalnom funkcijom i primarnim hiperparatiroidizmom imaju veću prevalencu hipertenzivnih ispitanika sa *non-dipping* profilom krvnog pritiska nego pacijenti sa esencijalnom hipertenzijom /55/. Kanbay i sar. su skoro pokazali da postoji korelacija između nivoa fosfata, paratiroidnog hormona i *non-dipping* profila kod hipertenzivnih pacijenata sa GFR > 60 ml/min i normalnim metabolizmom minerala /56/. Mogući mehanizmi za pojavu *non-dipping* profila krvnog pritiska kod pacijenata sa povećanim serumskim fosfatima i paratiroidnim hormonom (PTH) mogu biti aktivacija renin-angiotenzin-aldosteron osovine, kao i endotelin i adrenomedulin sistemi /57,58/. Gennari i sar. su pronašli direktnu vezu između PTH i sekrecije renina što može doprineti patogenezi hipertenzije /58/.

### **1.3.8 Dijabetes mellitus, metabolički sindrom, gojaznost**

Faktori koji sprečavaju normalan pad krvnog pritiska tokom noći kod pacijenata sa dijabetesom su loša kontrola glikemije, dijabetična nefropatija i dijabetična autonomna neuropatija. Spallone i sar. su pokazali da kod osoba sa dijabetes melitusom tipa 2 i neuropatijom ne postoji adekvatan pad krvnog pritiska tokom noći /59/. Slični rezultati su dobijeni i ispitivanjem pacijenata sa dijabetesom tipa 1 /60/. Hiperinsulinemija dovodi do proliferacije glatkih mišića u zidovima krvnih sudova i retencije natrijuma što za posledicu ima pojavu hipertenzije /61/. Smatra se da promene u strukturi i funkciji arteriola koje se javljaju u hiperinsulinemiji imaju značajnu ulogu u nastanku *non-dipping* profila krvnog pritiska /62/.

U osnovi metaboličkog sindroma je takođe insulinska rezistencija i posledična hiperinsulinemija, pa nije ni čudo što se metabolički sindrom i njegovi kriterijumi sve češće spominju kao faktori rizika za nastanak *non-dipping* profila krvnog pritiska /63-65/, iako oko toga ne postoji konsenzus /66/.

Cuspidi i sar. su prvi pokazali da postoji inverzan odnos između indeksa telesne mase (BMI) i noćnog pada krvnog pritiska, kao i da je među gojaznim osobama oba pola veća prevalenca *non-dipper* u odnosu na osobe sa normalnim BMI /67/. Razlozi još uvek ostaju nepoznati, ali jedan od mogućih uzroka je povećana koncentraciji kateholamina kod gojaznih osoba /68/.

#### ***1.4 Oštećenje ciljnih organa izazvano neadekvatnim noćnim padom krvnog pritiska***

Premda još uvek postoji dosta nedoumica u vezi sa uticajem noćnog arterijskog krvnog pritiska na ciljne organe, ipak je sve veći broj istraživanja koja pokazuju da je nedovoljan pad krvnog pritiska tokom noći povezan sa većim oštećenjem ciljnih organa kod hipertenzivnih pacijenata (Tabela 2). Međutim, ima i onih istraživanja koja govore o nepovoljnom uticaju noćnog pada krvnog pritiska kod *dipper* na smanjenje cerebralne perfuzije /94/.

Istraživanja su pokazala da su srčana struktura i funkcija značajno poremećeni kod hipertenzivnih pacijenata sa nedovoljnim padom arterijskog krvnog pritiska tokom noći (Tabela 2). Rizik od nastanka kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, je značajno veći kod ovih bolesnika. Mortalitet, kako ukupni tako i od kardiovaskularnih bolesti, kod *non-dipper* i *inverznih dipper* je značajno veći nego kod ostalih hipertenzivnih bolesnika.

Cerebrovaskularni mortalitet je malo teži za tumačenje obzirom da su objavljena ispitivanja koja pokazuju da se kod *dipper*, a naročito kod *ekstremnih dipper*, tokom noći značajno smanjuje perfuzija mozga što može dovesti do insulta /94/.

Interesantno je da su studije pokazale da neadekvatan pad pritiska tokom noći vremenom može dovesti do demencije, kognitivnih promena, oštećenja memorije, ali i do smanjenja brzine senzomotornog sprovođenja (Tabela 2).

Oštećenje bubrežne funkcije u smislu pada glomerularne filtracije, ali i pojava mikroalbuminurije koja može progredirati u proteinuriju predstavlja još jedan od važnih aspekata negativnog dejstva *non-dipping* i *inverznog dipping* statusa kod hipertenzivnih pacijenata (Tabela 2).

**Tabela 2.** Uticaj dipping statusa na oštećenje ciljnih organa.

Oštećenje ciljnog organa	Dipping status (reference)
Budući kardiovaskularni događaji	> <i>non-dipper</i> (69-72)
Hipertrofija leve komore	> <i>non-dipper</i> (11-17,73,74)
Masa i indeks mase leve komore	> <i>non-dipper</i> (12,14,15,28)
Dilatirana leva pretkomora	> <i>non-dipper</i> (14,16,75)
End-dijastolni dijametar leve komore	> <i>non-dipper</i> (16,76)
Dijametar korena aorte	> <i>non-dipper</i> (14)
Relativna debljina zida leve komore	> <i>non-dipper</i> (28)
Debljina zadnjeg zida leve komore	> <i>non-dipper</i> (28,29)
ANP, BNP	> <i>non-dipper</i> (77)
Ejekciona frakcija leve komore	↓ <i>non-dipper</i> (75,77)
SVES/VES	> <i>non-dipper</i> (75,78)
QT disperzija	> <i>non-dipper</i> (79)
Periferni vaskularni otpor	↑ <i>non-dipper</i> (80) ↓ <i>dipper</i> (80)
Indeks udarnog volumena	↓ <i>non-dipper</i> (81) ↑ <i>dipper</i> (81)
Kardijalni indeks	Nema razlike među <i>dipperima</i> i <i>non-dipperima</i> (28,80)
Pulsni pritisak	↓ <i>non-dipper</i> (82) ↓ <i>dipper</i> (82)
Karotidni intima-media odnos	> <i>non-dipper</i> (9,11,12)
Debljina plaka u karotidama	> <i>non-dipper</i> (9,11)
Šlog	> <i>non-dipper</i> (83,85)
Lakunarni infarkti	> <i>non-dipper</i> (86)
Lezije bele mase u mozgu	> <i>non-dipper</i> (87)
Prethodni cerebrovaskularni događaji	> <i>non-dipper</i> (88)
Kognitivna oštećenja	> <i>non-dipper</i> (89,90)
Demencija	> <i>non-dipper</i> (91)
Oštećenje memorije	> <i>non-dipper</i> (90)
Brzina senzo-motornog sprovođenja	↓ <i>non-dipper</i> (90)
Mikroalbuminurija	> <i>non-dipper</i> (92,93)

ANP-atrijalni natriuretski peptid, BNP-moždani natriuretski peptid, SVES-supraventrikularne ekstrasistole, VES-ventrikularne ekstrasistole

### ***1.4.1 Morbiditet i mortalitet od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti***

Iako nema konsenzusa, najveći broj studija je pokazao da nedovoljan pad arterijskog pritiska tokom noći kod *non-dipper* i *inverznih dippera* predstavlja prediktor kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, uključujući i cerebrovaskularne događaje u opštoj populaciji, ali i među hipertenzivnim pacijentima /95-98/. Staessen i sar. su pokazali da kod nelečenih pacijenata starijih od 60 godina sa izolovanom sistolnom hipertenzijom povećanje odnosa prosečnog noćnog i dnevnog sistolnog pritiska za 10% dovodi do povećanja kardiovaskularnog morbiditeta i šloga za 41%, nezavisno od 24-časovnih vrednosti krvnog pritiska /95/. Skoro objavljena meta-analiza kojom je obuhvaćeno 7,458 ispitanika prosečne starosti od oko 57 godina, je takođe pokazala da povećanje odnosa noćnog i dnevnog sistolnog pritiska za 8% dovodi do rasta ukupnog mortaliteta za 13%, ali i kardiovaskularnog mortaliteta i rizika od šloga /96/.

Istraživanja su takođe pokazala da je prosečni arterijski pritisak tokom noći najsenzitivniji prediktor ukupnog mortaliteta i šloga kod osoba sa ili bez hipertenzije /96-98/. Pokazalo se da su noćne vrednosti pritiska naročito važne za osobe koje se leče od hipertenzije jer antihipertenzivi značajnije utiču na dnevne vrednosti pa one više nisu prediktor kardiovaskularnih događaja kod ovih pacijenata /96/.

*Inverzni dipping* profil krvnog pritiska je povezan sa najlošijim ishodom u odnosu na ostala tri profila 24-časovnog krvnog pritiska /83,96,97/. Kario i sar. su pokazali da su u populaciji starijih ispitanika (prosecna starost 72 godine) *inverzni dipperi* imali najveću incidencu šloga (22%), naročito fatalnog šloga, a i hemoragijski šlog je bio značajno češći kod *inverznih dippera* u odnosu na *dippere* (29% vs. 7.7%) /83/. IDACO studija je pokazala da *inverzni dipperi* u odnosu na *dippere* imaju veću stopu ukupnog mortaliteta za 27%, a šloga za 11% /99/. Hermida i sar. su skoro objavili prospektivno istraživanje koje je obuhvatilo 3,344 osobe sa ili bez hipertenzije koje je pokazalo da redukcija noćnog sistolnog pritiska za 5 mm Hg pomoću antihipertenzivne terapije dovodi do značajnog smanjenja kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta za 17% /100/. Povećanje prevalencije dipping profila za 10% dejstvom antihipertenziva redukovalo je kardiovaskularni morbiditet za čak 25% što sugeriše da konverzija *non-dipping* ili *inverznog dipping* profila u *dipping* profil, pored redukcije 24-časovnog pritiska i noćnog pritiska, može biti efikasan način smanjenja kardiovaskularnih događaja.

#### **1.4.2 Remodelovanje leve komore i pretkomore**

Verdecchia i sar. su prvi pokazali da *non-dipping* profil ima značajan uticaj na masu leve komore nezavisno od drugih parametara /101/. Imajući u vidu da masa leve komore i indeks mase predstavljaju veoma bitne prediktore kardiovaskularnog i cerebrovaskularnog mortaliteta lako se može shvatiti zašto je ovakvo otkriće u tom momentu imalo veliki odjek u naučnoj javnosti. Nakon ove studije pojavile su se i mnoge druge koje su pokazale da 24-časovni profil krvnog pritiska ima uticaj na remodelovanje srca u smislu povećanja mase leve komore i promene njene geometrije /12,14,67,102-4/. Takođe su se pojavila i istraživanja koja su pokazala da osobe sa nedovoljnim padom krvnog pritiska tokom noći imaju poremećenu dijastolnu funkciju leve komore, dilatiranu levu pretkomoru i luk aorte čak pre nego što dođe do razvoja hipertrofije leve komore /15,16,105/. Sa druge strane objavljene su i studije u kojima nisu pronađene razlike u remodelovanju srca između *dipper* i *non-dipper* /106,107/. Ono u čemu se ipak sva istraživanja slažu jeste podatak da je noćna hipertenzija uvek povezana sa porastom mase leve komore bez obzira na apsolutne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska /12-16, 102-7/.

Jedan od mogućih razloga neslaganja među navedenim studijama leži u činjenici da su autori često koristili različite definicije o 24-časovnim profilima krvnog pritiska.

#### **1.4.3 Remodelovanje desne komore i pretkomore**

O uticaju profila krvnog pritiska na desnu komoru malo se zna. Naime studije su pokazale da arterijska hipertenzija dovodi do remodelovanja desne komore /108,109/, međutim malo je studija koji su koristili AMP u proučavanju desne komore. U početku su se istraživanja bazirala na strukturnim promenama /108,109/, da bi se potom pojavila i ona koja se bave funkcijom desne komore, i to kako dijastolnom /110,111/ tako i poremećajem sistolne funkcije procenjene na osnovu *strain* i *strain rate* /112/.

Sokmen i sar. su prvi istraživali povezanost profila krvnog pritiska i remodelovanja desne komore među hipertenzivnim pacijentima koji su primali antihipertenzivnu terapiju i imali zadovoljavajuću regulaciju krvnog pritiska /113/. Oni nisu našli statistički značajnu razliku u strukturi i funkcije kako leve, tako i desne komore, komore između *dipper* i *non-dipper*. Razlog može biti uticaj antihipertenzivne terapije, ali i mali broj pacijenata uključenih u studiju zbog čega nije postignut odgovarajuć stepen statističke značajnosti.

#### **1.4.4 Vaskularne i cerebralne adaptacije**

Karotidni intima-medija kompleks i brzina pulsnog talasa (*pulse wave velocity*) predstavljaju odlične pokazatelje subkliničkog aterosklerotičnog vaskularnog oštećenja i ujedno nezavisne prediktore kardiovaskularnih događaja /9,11,12,114-16/. Noćna hipertenzija zajedno sa *non-dipping* profilom značajno utiče na pojavu poremećene vaskularne funkcije i progresiju ateroskleroznog oštećenja krvnog suda /105,107/, što ipak nisu potvrdile sve studije /14/. Ista istraživanja su pokazala da granične vrednosti krvnog pritiska tokom noći (< 125/75 mm Hg) dovode do značajnijeg vaskularnog oštećenja nego sam *non-dipping* profil krvnog pritiska što sugeriše da je možda potrebno sniziti vrednosti noćnog krvnog pritiska koje su navedene u trenutno važećim preporukama za lečenje hipertenzije. Međutim čak i tada, ostaje *non-dipping* status koji sa sobom nosi povećanu aktivnost simpatikusa, oštećenje endotela zbog sitemske inflamacije ili zbog opterećenja organizma natrijumom, a sve to zajedno dovodi do značajnih hemodinamskih promena na krvnim sudovima i progresije ateroskleroze.

Ukoliko su uz noćnu hipertenziju i *non-dipping* profil prisutni problemi sa disanjem tokom sna ili insomnija onda se stvar dodatno komplikuje i dodatno povećava rizik od cerebrovaskularnih oštećenja /86/.

Šlog i lakunarni infarkti su značajno češći kod osoba kod kojih izostaje normalan pad pritiska tokom noći (*non-dipper* i *inverzni dipperi*) /83,84/. Međutim, Hensens i sar. su pokazali da su moždana mikro krvarenja više povezana sa samim vrednostima krvnog pritiska tokom noći nego sa bilo kojim profilom krvnog pritiska /118/. Sa druge strane, istraživanja su pokazala da promene u beloju moždanoj masi koreliraju sa *non-dipping* profilom krvnog pritiska što sugeriše na zaključak da su hronične ishemijske promene češće kod osoba sa kontinuirano povećanim krvnim pritiskom tokom 24h /87,119/.

Studije su dokazale da *non-dipping* status ima negativan uticaj na memoriju /90/, kognitivne sposobnosti /89,90/, brzinu senzo-motornog sprovođenja /90/ i nastanak demencije /91/ kod osoba sa ili bez arterijske hipertenzije.

#### **1.4.5 Bubrežno oštećenje i mikroalbuminurija**

Od ranije je poznato da smanjenje glomerularne filtracije i mikroalbuminurija predstavljaju značajne faktore rizika za kardiovaskularne događaje kod osoba sa ili bez hipertenzije, odnosno sa ili bez dijabetesa /120/. Studije su pokazale da apsolutne vrednosti

krvnog pritiska tokom noći koreliraju sa smanjenjem glomerularne filtracije i stepenom mikroalbuminurije kod osoba sa hipertenzijom /102,121/. Međutim, ni ovde ne postoji slaganje jer postoje istraživanja koja nisu došla do ovakvog zaključka /14/.

*Non-dipping* profil krvnog pritiska se pokazao kao značajan prediktor pogoršanja bubrežne funkcije procenjene glomerularnom filtracijom ili pojavom odnosno progresijom mikroalbuminurije kod pacijenata sa hipertenzijom. Marinakis i García-Ortiz su na velikom uzorku hipertenzivnih pacijenata pokazali da je *non-dipping* profil povezan sa smanjenjem glomerularne filtracije i odnosom albumin/kreatinin /102,122/; dok je Cuspidi sa sar. dokazao da je ovaj profil krvnog pritiska povezan sa mikroalbuminurijom /14,15/.

Kada se uporede prosečni krvni pritisak tokom noći i *non-dipping* status, i njihova povezanost sa bubržnim oštećenjem onda su podaci na strani ovog prvog parametra što delimično može biti objašnjeno činjenicom da apsolutne vrednosti noćnog krvnog pritiska tačnije prikazuju stvarno hemodinamsko opterećenje bubrega tokom noći i bolje odražava bazalni krvni pritisak.

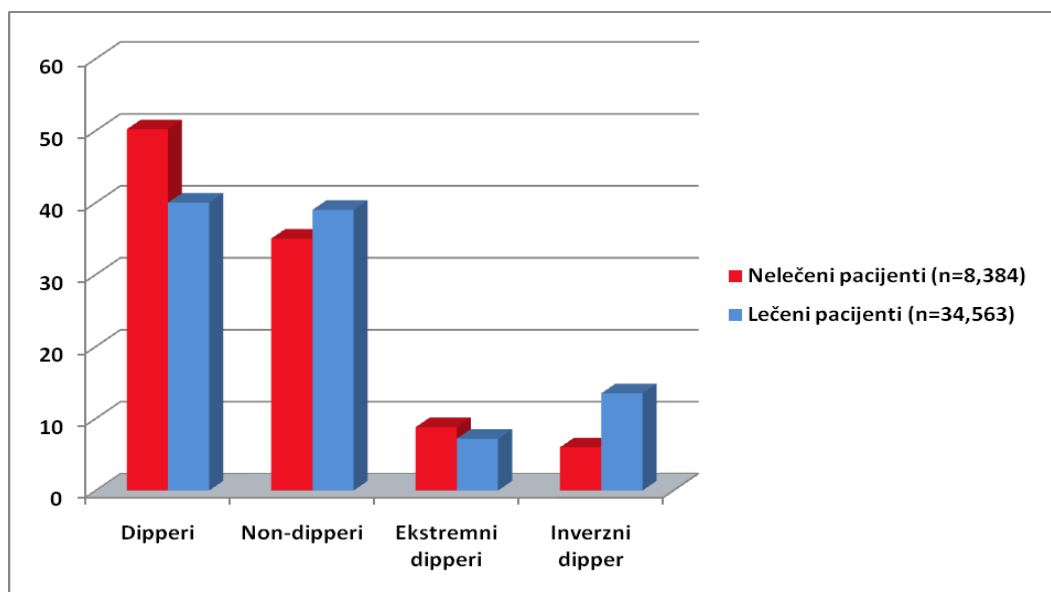
Sa patofiziološke tačke gledišta tokom spavanja dolazi do smanjenje tonusa aferentne arteriole što omogućava direktniji prenos sistemskog pritiska na glomerul /123/. Kao posledica toga povećane vrednosti pritiska tokom noći značajno opterećuju renalnu cirkulaciju i vremenom dovode do oštećenja /123/. Sa druge strane, prognostička uloga koju *non-dipping* profil ima na pojavu bubrežne disfunkcije može biti objašnjena disfunkcijom autonomnog nervnog sistema i poremećajem metabolizma natrijuma koji se javljaju kod *non-dipper*a i *inverz*ni*h dipper*a /45,123/.

### ***1.5 Terapijski pristup***

Iako istraživanja pokazuju da su vrednosti noćnog pritiska, kao i *non-dipping* profil krvnog pritiska, značajno povezani sa kardiovaskularnim morbiditetom i mortalitetom, još uvek nema jasnih dokaza da konverzija 24-časovnog profila iz *non-dipping* u *dipping* dovodi do poboljšanja ishoda. Danas postoji sve veće interesovanje za hronoterapiju kojom bi se omogućila najbolja kontrola krvnog pritiska, ali i normalan pad pritiska tokom noći, sa najmanjim brojem lekova koji se tokom dana pravilno raspoređuju. Savremena antihipertenzivna terapija sve više se orijentiše prema uzimanju jedne dnevne doze leka zbog ubedljivo najveće komplijanse koja u tom sličaju ide i do 89% /124/. Međutim, ovakav vid terapije zapravo odgovara samo *dipperima*, dok kod osoba sa *non-dipping* profilom koji se

često sreće među starijim osobama, dijabetičarima i osobama sa rezistentnom hipertenzijom ovakav način davanja terapije ne odgovara /125,126/.

Sa druge strane, de la Sierra i sar. su na velikom uzorku od skoro 43,000 ispitanika pokazali da je *non-dipping* profil povezan sa rezistentnom hipertenzijom, većim brojem antihipertenzivnih lekova, ali ne i sa periodom dana kada bolesnik uzima lekove (Grafikon 1). Interesantno je da je broj *non-dipper*a i *inverz*ni *dipper*a bio čak veći kod lečenih ipitanika u odnosu na nelečene.



**Grafikon 1.** Prevalenca različitih profila 24-časovnog krvnog pritiska kod lečenih i nelečenih pacijenata (podaci iz de la Sierra /127/)

### 1.5.1 Hronoterapija antagonistima kalcijumskih kanala

Dihidropiridini su u najvećem broju studija pokazali ravnomerno snižavanje vrednosti krvnog pritiska tokom 24 sata, bez obzira na vreme davanja /128,129/. Formulacija sa postepenim oslobađanjem diltiazema koji se daje u večernjim satima je efikasnija u celodnevnoj kontroli krvnog pritiska, ali smanjuje odnos dnevnog i noćnog pritiska povećavajući prevalencu *non-dipping* profila krvnog pritiska /130/. Kitahara i sar. su pokazali da cilnidipin ostvaruje dobru regulaciju pritiska bez obzira na vreme davanja leka. Dejstvo leka se odnosi pre svega na smanjenje sistolnog krvnog pritiska i jutarnjeg skoka pritiska /129/. Nitrendipin propisan u večernjim satima dovodi do značajnog smanjenja pritiska tokom noći i konverzije u *dipping* profil /131/. Pataluppi i sar. su došli do sličnog zaključka ispitujući dejstvo izradipina na *non-dipping* profil krvnog pritiska kod pacijenata sa



hroničnom bubrežnom insuficijencijom što samo potvrđuje stav da je takvim bolesnicima bolje dati lek u večernjim satima /132/.

### **1.5.2 Hronoterapija angiotenzinskim inhibitorima i antagonistima angiotenzin II receptora**

Klinička istraživanja su pokazala da veliki broj ACE inhibitora (enalapril, perindopril, kvinapril i ramipril) koji su ordinirani u večernjim satima snižava noćne vrednosti pritiska i dovodi do konverzije u *dipping* status /133-136/. Fiksna kombinacija kaptoprila i hidrohloriazida je efikasnija u obaranju krvnog pritiska ukoliko je ordinirana u večernjim satima /137/. U HOPE studiji davanje ramiprila pred spavanje je rezultiralo sniženjem krvnog pritiska tokom noći, ali i povećanjem incidence *dipper*a /138/.

Hermida i sar. su pokazali da valsartan dat u večernjim satima ostvaruje dobru regulaciju noćnog pritiska i istovremeno značajno povećava incidencu *dipper*a, a smanjuje incidencu *non-dipper*a /139/. Kada su istraživači u studiju uključili samo 120 hipertenzivnih pacijenata sa *non-dipping* profilom krvnog pritiska valsartan dat u toku dana uopšte nije menjao odnos dnevnog i noćnog pritiska odnosno pacijenti su ostali *non-dipperi* /140/. Međutim kada su valsartan dat u večernjim satima došlo je do smanjenja *non-dipping* statusa za čak 70%, ali i do značajne redukcije mikroalbuminurije što je još bitnije za kardiovaskularni morbiditet i mortalitet /140/. Slični rezultati su postignuti i sa olmesartanom koji ne samo što je značajno smanjio pritisak tokom noći kada je dat u večernjim satima, već je redukovao broj *non-dipper*a sa 34% na 8% /141/.

### **1.5.3 Hronoterapija diureticima**

Torasemid propisan u večernjim satima dovodi do brže normalizacije krvnog pritiska i smanjenja prevalence *non-dipper*a među hipertenzivnim pacijentima /142/. Naime, ukoliko se torasemid da u večernjim satima on omogućava 24-časovnu kontrolu krvnog pritiska, a ukoliko se da u jutranjim satima regulacija pritiska se svodi na samo 15h. Intresantno je da su studije pokazale da dodavanje hidrohloriazida losartanu /143/ ili amlodipinu odnosno nifedipinu /144/ kod dijabetičara dovodi do značajnog poboljšanja regulacije krvnog pritiska, ali i smanjenja broja *non-dipper*a.

#### ***1.5.4 Hronoterapija beta-blokatorima i alfa-blokatorima***

Beta-blokatori smanjuju dnevne vrednosti krvnog pritiska, ali značajno manje utiču na noćne vrednosti, pa kao rezultat toga povećavaju incidencu *non-dipper* /145/. Povećan uticaj beta blokatora na dnevne vrednosti pritiska u odnosu na noćne vrednosti korelira sa cirkadijalnim ritmom simpatikusa i koncentracijom noradrenalina u plazmi /146/. Hermida i sar. su pokazali da nebivolol značajno više redukuje dnevne vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska u poređenju sa noćnim vrednostima, kao i da smanjuje odnos dnevno/noćnih vrednosti pritiska što samo doprinosi održavanju *non-dipping* profila krvnog pritiska /147/. Interesantno je da je ovo istraživanje pokazalo da ukoliko se nebivolol daje u jutarnjim satima dolazi do dupliranja broja *non-dipper*, a ukoliko se daje u večernjim satima onda se broj *non-dipper* ne menja, dok nivo smanjenja pritiska ostaje isti /147/.

Blokada alfa receptora najefikasnije smanjuje perifernu rezistenciju u ranim jutranjim satima /148/. Jedna doza u večernjim satima doksazosina (alfa blokatora) smanjuje sistolni i dijastolni pritisak tokom dana i noći, ali ipak najviše rano ujutru /149/. Ipak, ukoliko se doksazosin uzme jednom dnevno, u jutarnjim satima, neće imati 24-časovnu terapijsku pokrivenost kao što će to biti slučaj ako se lek uzme u večernjim satima bez obzira da li se lek koristi kao monoterapija ili u kombinaciji sa drugim lekovima /150/.

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Veliki broj bioloških i patoloških procesa u organizmu odigrava se u skladu sa cirkadijalnim ritmom. Jedan od najbitnijih bioloških parametara koji je podložan dnevnom ritmu je arterijski krvni pritisak. Kod velike većine zdravih i hipertenzivnih ispitanika tokom dana se beleže veće vrednosti arterijskog krvnog pritiska, dok tokom noći one padaju prosečno za 10-20%. Zbog toga se sve osobe mogu podeliti na one sa normalnim padom pritiska tokom noći (*dipper*) i one kod kojih to nije slučaj (*non-dipper*). Uz to, postoje i one osobe kod kojih dolazi do prekomernog pada pritiska tokom noći (*ekstremni dipperi*) i oni kod kojih paradoksalno dolazi do skoka krvnog pritiska (*inverzni dipperi*).

Bolesnici sa *non-dipping* profilom ima lošiju prognozu i veći kardiovaskularni, cerebrovaskularni i ukupni mortalitet zbog povećanog oštećenja ciljnih organa. Dosadašnja ipitivanja su pokazala da kod *non-dipper*a postoje značajne strukturne i funkcionalne promene leve komore u smislu dijastolne disfunkcije, povećanog volumena i mase leve komore, kao i povećanog dijametra leve pretkomore.

Klinička ispitivanja o uticaju porasta arterijskog pritiska na desnu komoru su zanemarljiva. Cilj našeg istraživanja je bio da utvrdimo da li postoje razlike u strukturi i funkciji desne i leve komore između hipertenzivnih bolesnika sa *dipping* i *non-dipping* profilom krvnog pritiska, kao i da utvrdimo da li postoji razlika u strukturnim i funkcionalnim parametrima leve i desne komore među *dipperima*, *ekstremnim dipperima*, *non-dipperima* i *inverznim dipperima*.

Cilj nam je takođe bio da odredimo nezavisne prediktore strukture i dijastolne funkcije desne komore kod svih pacijenata sa nelečenom arterijskom hipertenzijom.

Postavili smo dve hipoteze:

- struktura i funkcija leve i desne komore se razlikuju među *dipperima* i *non-dipperima*, ali i među *dipperima*, *ekstremnim dipperima*, *non-dipperima* i *inverznim dipperima*
- *non-dipping* i *inverzni-dipping* profili krvnog pritiska imaju uticaja na remodelovanje desne komore

### 3. METODOLOGIJA ISTRAŽIVANJA

U ispitivanje je uključeno 167 ispitanika sa nelečenom arterijskom hipertenzijom (73 žene i 93 muškarca). U ispitivanje su uključeni pacijenti koji nisu imali kliničke ili laboratorijske znake srčane insuficijencije, koronarne bolesti, ranijeg cerebrovaskularnog insulta, značajne valvularne mane, sekundarne uzroke hipertenzije ili druge hronične bolesti kao što su ciroza jetre, bubrežna insuficijencija ili endokrinološke bolesti (uključujući dijabetes). Nisu uključeni ni bolesnici sa poremećajem srčanog ritma i sprovođenja.

Svim ispitanicima uključenim u studiju su uzete antropometrijske mere (visina, težina, obim struka) na osnovu kojih je izračunata površina tela (body surface area-BSA) i indeks telesne mase (body mass index-BMI). Obim struka je meren iznad ilijačne kriste u ekspirijumu. BMI je računat kao odnos telesne težine i kvadrata visine, dok je BSA izračunavan po formuli ( $BSA = [(težina \text{ (kg)} \times visina \text{ (cm)}) / 3600]^{-1/2}$ ).

Laboratorijske analize krvi u smislu određivanja nivoa glikemije, procenta glikoziliranog hemoglobina (HbA<sub>1c</sub>), ukupnog holesterola, lipoproteina visoke i niske gustine (HDL i LDL), triglicerida, uree, kreatinina i C-reaktivnog proteina (CRP) su takođe rađene svim ispitanicima uključenim u istraživanje.

Vrednost arterijskog krvnog pritiska u klinički uslovima je dobijena konvencionalnim merenjem živinim sfingomanometrom i predstavljala je srednju vrednost dva uzastopna merenja krvnog pritiska u sedećem položaju u intervalu od pet minuta u prepodnevnim časovima.

Svim ispitanicima uključenim u studiju je urađen 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska i kompletan ehokardiografski pregled.

#### ***3.1 Kliničko merenje arterijskog krvnog pritiska i 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska***

Vrednost arterijskog krvnog pritiska u klinički uslovima je dobijena konvencionalnim merenjem živinim sfingomanometrom i predstavljala je srednju vrednost dva uzastopna merenja krvnog pritiska u sedećem položaju u intervalu od pet minuta u prepodnevnim časovima.

Neinvazivni 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska je sproveden upotrebom Schiller BR-102 plus sistema koji je programiran tako da u periodu od 07h do 23h meri pritisak na svakih 15 minuta, a u periodu od 23h do 07h na svakih 20 minuta.

Pacijentima je rečeno da obavljaju svoje redovne dnevne aktivnosti neobaziruci se na aparat koji sa sobom nose i da redovno (na svakih sat vremena) upisuju svoje dnevne aktivnosti u dnevnik koji je svakom bolesniku dat. Noćni krvni pritisak je definisan kao prosečna vrednost pritiska u periodu od odlaska pacijenta u krevet do njegovog buđenja (prema dnevniku aktivnosti), a dnevni pritisak je prosečan pritisak meren tokom ostatka dana. Ambulatorni monitoring krvnog pritiska je uvek sproveden tokom radnih dana (od ponedeljka do petka). Prilikom očitavanja uvek su određivani prosečni sistolni i dijastolni arterijski krvni pritisak tokom 24h, tokom dana i tokom noći, ali i odgovarajuće srčane frekvence. Monitoring krvnog pritiska je bio uspešan i uzet je u dalju analizu samo ukoliko je više od 70% svih merenja bilo uspešno (prema preporukama Evropskog udruženja za arterijsku hipertenziju). /151/.

Na osnovu procentualnog pada sistolnog pritiska tokom noći svi pacijenti su prvo podeljeni u dve osnovne grupe: *dipper* i *non-dipper*. *Dipper* su ispitanici kod kojih se tokom noći registruje pad pritiska za više od 10%, dok su *non-dipper* oni kod kojih taj pad ne postoji. Potom je napravljena još jedna podela u kojoj su, pored postojeće dve grupe, dodate još dve grupe: *ekstremni dipper* i *inverzni dipper*. Kod *ekstremnih dippera* tokom noći dolazi do pada pritiska za više od 20% u odnosu na dnevne vrednosti krvnog pritiska, a kod *inverznih dippera* dolazi do skoka pritiska tokom noći /151/.

### **3.2 Ehokardiografska evaluacija ispitanika**

Ehokardiografsko ispitivanje je vršeno na aparatu Acuson Sequoia 256 sektor sondom od 2 do 4MHz. Vrednosti svih parametara su dobijeni kao prosečna vrednost iz pet uzastopnih srčanih ciklusa. Enddijastolni i endsistolni dijometri leve komore, debljina njenog slobodnog zida i interventrikularnog septuma su određivani prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju /152/. Endsistolni i enddijastolni volumeni i parametri sistolne funkcije (EF i FS) su izračunavani korišćenjem Teicholzove formule.

Masa leve komore je računata prema Penovoj formuli:  $LV\ mass\ (Penn) = 1.04 \times ([LVEDD + PWTD + IVS]^3 - [LVEDD]^3) - 13,6\ g$ , gde su LVEDD enddijastolni dijametar leve

komore, PWTD debljina slobodnog zida leve komore, IVS debljina interventrikularnog septuma /153/. Masa leve komore je indeksirana prema visini ispitanika ( $LV_{\text{masa}}/Tv^{2.7}$ ).

Hipertrofije miokarda leve komore je definisana indeksom mase leve komore  $\geq 47\text{g}/\text{m}^{2.7}$  za žene i  $51\text{g}/\text{m}^{2.7}$  za muškarce /153/.

Relativna debljina zida (RWT) je izračunata kao dvostruki količnik debljine slobodnog zida leve komore i njenog enddijastolnog dijametra ( $2 \times \text{PWTD}/\text{LVEDD}$ ).

Analiza transmitralnih protoka je vršena u apikalnom preseku četiri šupljine postavljanjem dvomilimetarskog zapreminskog uzorka pulsno Dopplera u levu komoru na mesto koje se nalazi između vrhova otvorenih mitralnih kuspisa tokom dijastole. Registrovane su maksimalne brzine protoka u ranoj dijastoli ( $E_m$  talas), tokom brze faze dijastolnog punjenja leve komore, i maksimalne brzine protoka u kasnoj dijastoli ( $A_m$  talas), tokom faze dijastolnog punjenja izazvane atrijskom kontrakcijom. Na osnovu vrednosti  $E_m$  i  $A_m$  talasa izračunat je odnos  $(E/A)_m$ . Transmitralno deceleraciono vreme ( $DT_m$ ) je određivano kao vremenski interval između vrha maksimalne brzine  $E_m$  talasa i pada brzine mitralnog protoka na bazalnu liniju.

Tkivni Doppler je korišten u cilju određivanja brzine protoka preko lateralnog dela mitralnog anulusa tokom rane dijastole ( $e'$ ). Pregled je vršen u apikalnom preseku četiri šupljine postavljanjem dvomilimetarskog zapreminskog uzorka tkivnog Dopplera uz lateralni deo mitralnog anulusa. Na osnovu prethodno dobijenih vrednosti maksimalnih brzina protoka preko mitralnog ušća tokom rane dijastole dobijenih pulsno Dopplerom i brzina protoka preko lateralnog segmenta mitralnog anulusa u ranoj dijastoli dobijenih tkivnim Dopplerom za svakog ispitanika su izračunati odgovarajući odnosi brzina protoka  $(E/e')_m$ .

Procena postojanja dijastolne disfunkcije leve komore izvršena je na osnovu ehokardiografskih parametara dobijenih pulsno i tkivnim Dopplerom (Tabela 3) prema važećim preporukama za procenu dijastolne funkcije leve komore Evropskog i Američkog udruženja za ehokardiografiju /154/.

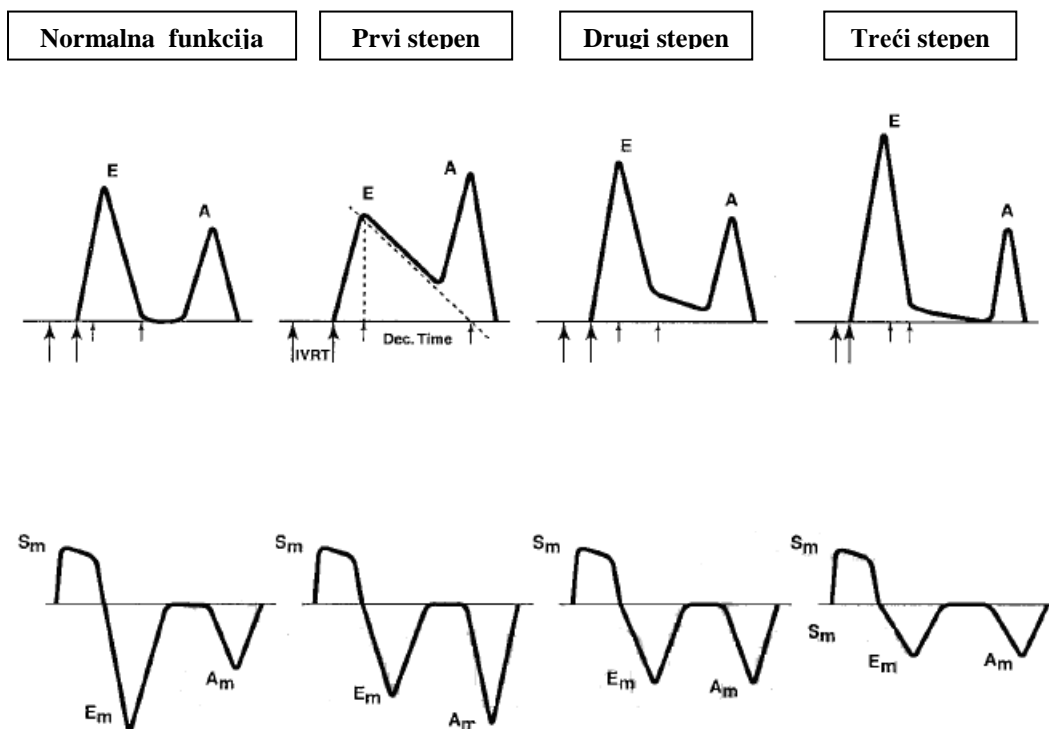
Različiti nivoi dijastolne disfunkcije su predstavljeni na Slici 1. Sva četiri stepena dijastolne funkcije su prikazana različitim oblicima odnosa brzine ranog i kasnog dijastolnog protoka preko mitralnog ušća procenjenim pulsno Dopplerom  $(E/A)_m$  odnosno tkivnim Dopplerom ( $E_m/A_m$ ).

**Tabela 3.** Klasifikacija dijastolne disfunkcije prema preporukama Evropskog i Američkog ehokardiografskog udruženja.

	Normalna	Prvi stepen	Drugi stepen	Treći stepen
$(E/A)_m$	0.8-1.5	< 0.8	0.8-1.5	$\geq 2$
$DT_m$ (ms)	160-200	> 200	160-200	< 160
$e'_m$ (cm/s)	$\geq 10$	< 10	< 10	< 10
$(E/e')_m$	$\leq 8$	$\leq 8$	8-12	$\geq 12$

E/A-odnos brzina ranog i kasnog dijastolnog protoka preko mitralnog ušća, DT-deceleraciono vreme. E/e'-odnos ranog transmitralnog protoka merenog pulsним Dopplerom i lateralnog segmenta mitralnog anulusa merenog tkivnim Dopplerom.

**Slika 1.** Različiti stepeni dijastolne disfunkcije prikazani pulsним Dopplerom (prvi red) i tkivnim Dopplerom (drugi red).

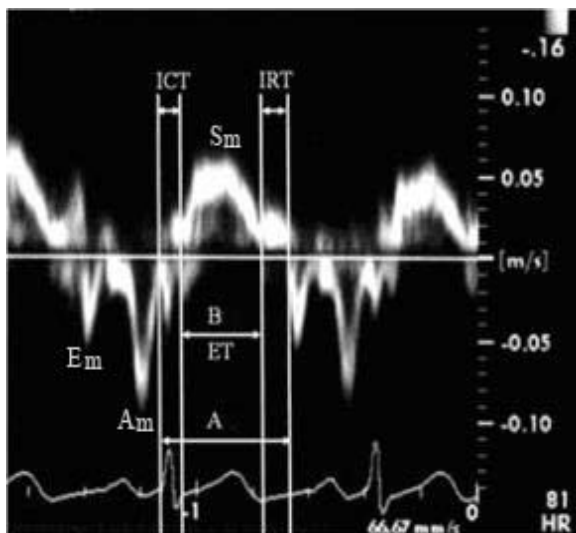


**Shema 5.** Različiti oblici dijastolne funkcije prikazane pulsним i tkivnim Dopplerom. E-maksimalna brzina protoka preko mitralnog ušća tokom rane dijastole, A-maksimalna brzina protoka preko mitralnog ušća tokom kasne dijastole, Em-brzina ranog protoka preko septalnog dela mitralnog anulusa meren tkivnim Dopplerom, Am- brzina ranog protoka preko septalnog dela mitralnog anulusa merenog tkivnim Dopplerom.

Tkivnim Dopplerom su merene brzine protoka preko ulaznog trakta leve komore iz apikalnog preseka četiri šupljine. Filteri su podešeni tako da zanemare sve okolne signale visokih frekvenci, a amplituda primljenih signala (gain) je smanjena ne bi li se dobio jasan

signal iz tkiva mikarda, bez mešanja sa transmitralnim protokom. Zapreminski uzorak je postavljen u lateralnom delu mitralnog anulusa i svi potrebni parametri za izračunavanje Tei indeksa su registrovani u jednom srčanom ciklusu. Ipak, da bi se dobile što tačnije vrednosti i da bi se izbegao uticaj srčane frekvence, svi parametri su mereni u pet uzastopnih srčanih ciklusa, a aritmetička sredina za svaki od dobijenih parametara u svih pet ciklusa je uzimana kao krajnja vrednost.

Globalna funkcija leve komore procenjivana je posredstvom indeksa miokardne performanse (Tei indeksa) koji je računat prema formuli  $Tei\ index = (a-b)/b \cdot 155$ . Vremenski interval  $a$  ( $a = IVRT + IVCT + ET$ ) koji označava period od zatvaranja mitralne valvule do njenog ponovnog otvaranja je izračunavan kao interval između kraja  $A_m$  talasa i početka sledećeg  $E_m$  talasa. Vremenski interval  $b$  ( $b = ET$ ) je određivan kao interval između početka i kraja ejectionog perioda (Slika 2). Način određivanja svih elemenata jednačine prikazan je na Slici 2.



**Slika 2.** Određivanje parametara dijastolne funkcije leve komore i izračunavanje Tei indeksa tkivnim Dopplerom. A-interval od zatvaranja mitralne valvule do njenog ponovnog otvaranja; IRT- izovolumetrijsko relaksaciono vreme; ICT- izovolumetrijsko kontrakcionno vreme; B- ejectiono vreme (ET);  $E_m$ -maksimalna brzina protoka u ranoj dijastoli;  $A_m$ -maksimalna brzina protoka u kasnoj dijastoli;  $S_m$ - maksimalna brzina protoka u sistoli.  $Tei\ index = (A-B)/B$ .

Unutrašnji end-dijastolni dijametar desne komore i end-dijastolna debljina zida desne komore su mereni u M-modu u parasternalnom preseku (duga osa) u nivou izlaznog trakta /156/. Dijametri desne pretkomore su mereni u apikalnom preseku četiri šupljine tokom end-sistole komore /156/.

Hipertrofija desne komore je definisana end-dijastolnom debljinom zida desne komore u izlaznom traktu. Prema važećim preporukama o hipertrofiji desne komore govorimo kada je debljina zida desne komore  $\geq 6$ mm za oba pola /1 56/. Međutim, Cuspidi i saradnici su



pokazali da je potrebno napraviti razliku među polovima, pa je tako hipertrofija DK kod žena definisana debljinom zida  $\geq 5.5\text{mm}$ , a kod muškaraca ostaje  $\geq 6\text{mm} /109/$ .

Sistolna funkcija desne komore je procenjivana na više načina. Jedan od načina je bilo određivanje sistolne ekscurzije trikuspidnog anulusa (TAPSE) koji predstavlja razliku u rastojanju između trikuspidnog anulusa i vrha desne komore na kraju dijastole i na kraju sistole u istom srčanom ciklusu /156/. Drugi način za procenu sistolne funkcije je određivanje ejskione frakcije desne komore (DK EF) posredstvom end-dijastolnih i end-sistolnih volumena desne komore i upotrebom modifikovanog Simpsonovog pravila.

Protok preko trikuspidnog ušća je registrovan pulsni Dopplerom u preseku četiri šupljine sa vrha srca. Zapreminski uzorak je postavljan u desnu komoru na mesto koje se nalazi između vrhova otvorenih trikuspidnih kuspisa tokom dijastole. Registrovane su maksimalne brzine protoka u ranoj dijastoli ( $E_t$  talas), tokom brze faze dijastolnog punjenja desne komore, i maksimalne brzine protoka u kasnoj dijastoli ( $A_t$  talas), faza dijastolnog punjenja desne komore izazvane atrijalnom kontrakcijom. Na osnovu vrednosti  $E_t$  i  $A_t$  talasa izračunat je odnos  $(E/A)_t$ . Trikuspidno deceleraciono vreme ( $DT_t$ ) je određeno kao vremenski interval između vrha maksimalne brzine  $E_t$  talasa i pada brzine trikuspidnog protoka na bazalnu liniju.

Tkivni Doppler je korišćen za dobijanje brzina protoka preko ulaznog trakta desne komore. Zapreminski uzorak je postavljen uz lateralni segment trikuspidnog anulusa u apikalnom preseku četiri šupljine i na taj način su dobijene brzine protoka u ranoj i kasnoj dijastoli (trikuspidno  $e'$  i  $a'$ ) na osnovu kojih su izračunati odnosi  $(e'/a')$  i  $(E/e')$ . Upotreba tkivnog Dopplera je omogućila i dobijanje brzine sistolnog protoka preko trikuspidnog ušća ( $s_t$ ) što ujedno predstavlja treći način procene sistolne funkcije desne komore koji je korišćen u ovom istraživanju. Sva merenja su izvršena prema važećim preporukama Američkog i Evropskog udruženja za ehokardiografiju vezano za desnu komoru /156/.

Procena dijastolne funkcije desne komore je vršena na osnovu parametara dobijenih pulsni i tkivni Dopplerom (Tabela 4), a prema važećim preporukama za ispitivanje desne komore /156/.

Globalna funkcija desne komore je procenjivana na sličan način kao za levu komoru -  $Tei$  indeksom, a prema važećim preporukama /156/. U preseku četiri šupljine sa vrha srca zapreminski uzorak je postavljen u lateralnom segmentu trikuspidnog anulusa, dobijena su dva vremenska intervala:  $a=IVRT+IVCT+ET$  i  $b=ET$ , slično kao za dobijanje  $Tei$  indeksa za

levu komoru (Slika 2). Na osnovu ovih intervala i važeće formule  $((a-b)/b)$  izračunat je Tei indeks za desnu komoru za svakog pacijenta.

**Tabela 4.** Klasifikacija dijastolne disfunkcije desne komore prema preporukama Evropskog i Američkog ehokardiografskog udruženja.

	Normalna	Prvi stepen	Drugi stepen	Treći stepen
$(E/A)_t$	0.8-2.1	< 0.8	0.8-2.1	$\geq 2.1$
$(E/e')_t$	$\leq 6$	> 6	> 6	> 6
$DT_t$ (ms)	< 120	> 120	> 120	< 120

$(E/A)_t$ -odnos brzina ranog i kasnog dijastolnog protoka preko trikuspidnog ušća,  $(E/e')_t$ -odnos ranog transtrikuspidnog protoka merenog pulsni Dopplerom i lateralnog segmenta trikuspidnog anulusa merenog tkivnim Dopplerom,  $DT_t$ -deceleraciono vreme. Prvi stepen- usporena relaksacija, Drugi stepen- pseudonormalizacija, Treći stepen- restriktivni tip dijastolne disfunkcije

### 3.3 Statistička obrada podataka

Svi podaci su obrađeni i prikazani metodama deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija), i za sve podatke je urađen Kolmogorov-Smirnov test da bi se utvrdila distribucija. Podaci su predstavljani tabelarno i grafički.

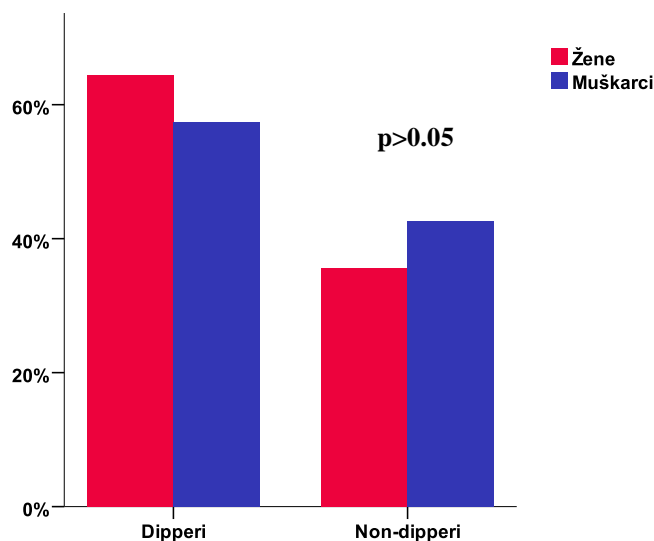
Kako su svi upotrebljeni podaci imali normalnu raspodelu korišćeni su samo parametarski testovi. Poređenja učestalosti su vršena upotrebom  $\chi^2$ -testa i Fišerovog testa tačnih verovatnoća ukoliko nije bilo moguće koristiti prethodno naveden test zbog njegovih ograničenja. Unakrsni odnos (*odd-ratio*) je dobijen upotrebom univarijantne logističke regresije. Za poređenje kontinuiranih numeričkih varijabli korišćen je te-test za dva nezavisna uzorka kada su poređene osobe sa dipping i non-dipping profilom arterijskog krvnog pritiska. U slučaju poređenja kontinuiranih numeričkih varijabli između četiri posmatrane podgrupe: dipperi, ekstremni dipperi, non-dipperi i inverzni dipperi korišćena je jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA), a kao *post-hoc* analiza je korišćen LSD test gde god je to bilo potrebno. Za utvrđivanje povezanosti između dve parametarske varijable korišten je Pirsonov koeficijent korelacije. Multifaktorska linearna regresiona analiza je korišćena za određivanje nezavisnih faktora, od više mogućih. Svi parametri koji su u korelacionoj analizi imali  $p < 0.1$  su ušli u dalju multifaktorsku linearnu regresionu analizu u koju su pored ostalih uvek bili uključeni pol i starost ispitanika. Nivo statističke značajnosti bio je najmanje  $p < 0.05$ .

## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

### 4.1 Dipperi i non-dipperi

#### 4.1.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

U istraživanje je uključeno 167 pacijenata sa novootkrivenom i nelečenom arterijskom hipertenzijom i to 101 pacijent sa dipper (47 žena i 54 muškarca) i 66 sa non-dipper profilom (26 žena i 40 muškaraca) arterijskog krvnog pritiska. Nije postojala značajna razlika u raspodeli prema polovima između ove dve posmatrane grupe ( $\chi^2 = 0.827$ ,  $p=0.426$ ) (Grafikon 2).



**Grafikon 2.** Poređenje distribucije prema polu u obe posmatrane grupe

Nije postojala statistički značajna razlika u starosti između pacijenata sa *dipping* i *non-dipping* profilom ( $48 \pm 8$  vs.  $50 \pm 8$  godina,  $p>0.05$ ). Takođe nije uočena značajna razlika ni po pitanju telesne mase i visine, indeksa telesne mase, površine tela i obima struka (Tabela 5).

I u laboratorijskim analizama nisu registrovane značajne razlike između posmatranih grupa (Tabela 5). Tako su nivoi uree i kreatinina u referentnim granicama i ne razlikuju se između dippera i non-dippera, a isto važi i za nivo glikemije i glikoziliranog hemoglobina koji predstavljaju najvažnije parametre glikoregulacije (Tabela 5). Lipidi su povišeni u obe podgrupe hipertenzivnih pacijenata. Ne postoje statistički značajne razlike u nivou različitih frakcija lipida, izuzev kada je u pitanju nivo LDL holesterola, između dippera i non-dippera. Naime, iako su vrednosti holesterola više kod non-dippera, a vrednosti HDL holesterola i triglicerida niže kod ovih osoba, ipak je samo nivo LDL holesterola statistički značajno viši kod hipertenzivnih pacijenata sa nedovoljnim padom krvnog pritiska tokom noći. Vrednosti CRP-a se nisu razlikovale između posmatranih grupa.

**Tabela 5.** Demografske i kliničke karakteristike ispitanika sa i bez metaboličkog sindroma.

	<b>Dipperi (n=101)</b>	<b>Non-dipperi (n=66)</b>	<b>p</b>
<b>Starost</b>	48 ± 8	50 ± 8	0.104
<b>Telesna masa (kg)</b>	83 ± 15	85 ± 14	0.265
<b>Telesna visina (cm)</b>	176 ± 11	177 ± 11	0.271
<b>Obim struka (cm):</b>			
<b>Žene</b>	85 ± 10	83 ± 11	0.530
<b>Muškarci</b>	98 ± 10	97 ± 8	0.667
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.72 ± 3.19	26.91 ± 2.34	0.678
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	2 ± 0.23	2.05 ± 0.22	0.235
<b>Urea (mmol/l)</b>	5.14 ± 0.97	5.11 ± 1.47	0.896
<b>Kreatinin (mmol/l)</b>	62.29 ± 13	61.38 ± 13.07	0.660
<b>Glikemija (mmol/l)</b>	5.57 ± 0.77	5.35 ± 0.79	0.076
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	5.11 ± 0.59	5.25 ± 0.76	0.168
<b>Holesterol (mmol/l)</b>	5.61 ± 1.20	5.9 ± 1.33	0.152
<b>HDL (mmol/l)</b>	1.31 ± 0.34	1.29 ± 0.31	0.786
<b>LDL (mmol/l)</b>	3.27 ± 0.89	3.79 ± 1.26	0.002
<b>Trigliceridi (g/l)</b>	1.94 ± 0.98	1.74 ± 0.77	0.157
<b>CRP (mg/l)</b>	1.88 ± 1.33	1.7 ± 0.93	0.349

BMI-indeks telesne mase (body mass index), HbA<sub>1c</sub>-glikolizirani hemoglobin, HDL-lipoproteini visoke gustine (high density lipoprotein), LDL-lipoproteini niske gustine (low density lipoprotein)

#### **4.1.2 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska**

Analize su pokazale da se prosečne vrednosti krvnog pritiska merene u ambulantnim uslovima ne razlikuju među posmatranim grupama (Tabela 6). Analiza 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska je pokazala da su prosečne vrednosti sistolnog pritiska tokom 24h značajno veće kod *non-dipper*a, dok se prosečne vrednosti dijastolnog pritiska ne razlikuju. Dnevne vrednosti sistolnog pritiska su statistički neznačajno veće kod *non-dipper*a, ali je dijastolni pritisak značajno niži u ovoj grupi ispitanika. Tokom noći prosečne vrednosti i sistolnog i dijastolnog pritiska su bile značajno niže kod *non-dipping* pacijenata (Tabela 6). Procentualni pad sistolnog i dijastolnog pritiska tokom noći je značajno veći kod *non-dipper*a.

Prosečna srčana frekvenca tokom 24h, tokom dana, kao i tokom noći se ne razlikuje značajno među posmatranim grupama. I procentualni pad srčane frekvence tokom noći se ne razlikuje između *dipper*a i *non-dipper*a.

**Tabela 6.** Klinički meren pritisak i ambulatorni monitoring krvnog pritiska.

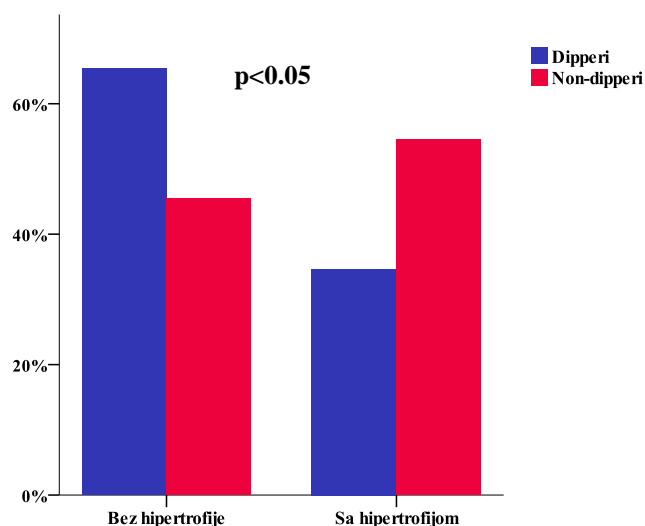
	<b>Dipper</b> <b>(n=101)</b>	<b>Non-dipper</b> <b>(n=66)</b>	<b>p</b>
<b>Klinički</b>			
<b>SAP (mmHg)</b>	145 ± 11	146 ± 12	0.473
<b>DAP (mmHg)</b>	87 ± 9	88 ± 9	0.567
<b>24h</b>			
<b>SAP (mmHg)</b>	134 ± 10	142 ± 12	<0.001
<b>DAP (mmHg)</b>	85 ± 7	84 ± 9	0.672
<b>Srčana frekvenca (otkucaj/min)</b>	73 ± 8	73 ± 7	0.604
<b>Dan</b>			
<b>SAP (mmHg)</b>	140 ± 11	143 ± 13	0.102
<b>DAP (mmHg)</b>	90 ± 7	86 ± 9	0.007
<b>Srčana frekvenca (otkucaj/min)</b>	78 ± 11	77 ± 10	0.510
<b>Noć</b>			
<b>SAP (mmHg)</b>	119 ± 12	140 ± 13	<0.001
<b>DAP (mmHg)</b>	72 ± 8	80 ± 8	<0.001
<b>Srčana frekvenca (otkucaj/min)</b>	65 ± 8	64 ± 9	0.916
<b>Noćni pad (%)</b>			
<b>SAP</b>	15.8 ± 6.6	1.6 ± 5.6	<0.001
<b>DAP</b>	21.6 ± 8.5	6.7 ± 6.4	<0.001
<b>Srčana frekvenca</b>	16.3 ± 7.2	16.5 ± 7.5	0.857

SAP-sistolni arterijski pritisak, DAP-dijastolni arterijski pritisak

#### **4.1.3 Ehokardiografske karakteristike leve komore**

Leva komora *non-dipper* se i morfološki i funkcionalno značajno razlikuje u odnosu na *dipper* (Tabela 7). Tako su dimenzije leve komore, debljina interventrikularnog septuma i zadnjeg zida, iako u granicama normale, značajno veće kod *non-dipper* što rezultira i većom relativnom debljinom zida leve komore, ali i većom masom leve komore. Grafikon 3 pokazuje da je rizik da osoba sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore bude istovremeno i *non-dipper* veća 2 puta nego da osoba bude *dipper* (OR 2.26, 95%CI: 1.2-4.27).

Sistolna funkcija leve komore računata primenom Teicholz formule, ali i korišćenjem volumetrijskog izračunavanja po Simsonovom pravilu, je potpuno očuvana kod obe grupe ispitanika i ne razlikuje se među ove dve grupe. Upotreba pulsno Dopplera je pokazala da razlika ipak postoji. Naime upotreba ovog Dopplera je ukazala da nešto slabiju sistolnu funkciju leve komore kod osoba sa nedovoljnim padom pritiska tokom noći.



**Grafikon 3.** Poređenje prevalence hipertrofije leve komore u obe posmatrane grupe

Dijastolna funkcija je značajno poremećena u obe grupe ispitanika, ali je više oštećena kod *non-dipper* (Tabela 7). To je potvrđeno parametrima dobijenim klasičnim pulsni Dopplerom (odnos E/A, DT), ali i tkivnim Dopplerom ( $e'/a'$ ,  $E/e'$ ).

**Tabela 7.** Ehokardiografski parametri strukture i funkcije leve komore.

	Dipper (n=101)	Non-dipper (n=66)	p
<b>Leva komora</b>			
LK EDD (mm)	49 ± 3.7	51 ± 3.1	0.001
LK ESD (mm)	32 ± 3.7	34.1 ± 3.7	<0.001
IVS (mm)	10.4 ± 1.1	10.9 ± 1.1	0.004
ZZ (mm)	9.9 ± 0.9	11 ± 0.9	<0.001
RWT	0.41 ± 0.05	0.43 ± 0.05	0.004
LP (mm)	36.2 ± 3.9	41 ± 3.2	<0.001
LKmasa/ $Tv^{2.7}$ ( $g/m^{2.7}$ )	46.5 ± 7	54.9 ± 11.9	<0.001
LK hipertrofija (%)	35 (35)	36 (55)	0.016
EF (%) -Teicholz	62 ± 4	61 ± 4	0.36
EF (%) -Biplane	58 ± 3	58 ± 4	0.737
(E/A) <sub>m</sub> odnos	1.13 ± 0.2	0.84 ± 0.24	<0.001
DT <sub>m</sub> (ms)	193 ± 47	257 ± 50	<0.001
( $e'/a'$ )	1.02 ± 0.28	0.77 ± 0.14	<0.001
s <sub>m</sub> (cm/s)	9.9 ± 1.1	8.4 ± 2	<0.001
( $E/e'$ ) <sub>m</sub>	7 ± 2	10.6 ± 3	<0.001
LK Tei indeks	0.41 ± 0.06	0.50 ± 0.08	<0.001

LK EDD- end-dijastolni dijametar leve komore, LK ESD- end-sistolni dijametar leve komore, IVS- interventrikularni septum, ZZ-zadnji zid, RWT- relativna debljina zida, LP-leva pretkomora, Tv-visina pacijenta, EF-ejekciona frakcija, E/A-odnos brzina ranog i kasnog dijastalnog protoka preko mitralnog ušća, DT-deceleraciono vreme,  $E/e'$ -odnosi brzina ranog transmitalnog protoka merenog pulsni Dopplerom i brzina preko lateralnog segmenta mitralnog anulusa merene tkivnim Dopplerom, s<sub>m</sub>-brzina protoka u sistoli preko lateralnog segmenta mitralnog anulusa merena tkivnim Dopplerom

#### 4.1.4 Ehokardiografske karakteristike desne komore

Uticaj povišenog krvnog pritiska, a pre svega *non-dipper* profila krvnog pritiska, je vidljiv i u slučaju desnog srca (Tabela 8). Naime dijаметar desne komore, debljina zida desne komore i dijometri desne pretkomore (duga i kratka osa) su značajno veći kod *non-dipper* u odnosu na *dipper*. S druge strane sistolna funkcija desne komore procenjena na osnovu ejeckione frakcije, TAPSE, ali i parametra dobijenog tkivnim Dopplerom ( $s_t$ ) je u potpunosti očuvana i ne razlikuje se među posmatranim grupama.

**Tabela 8.** Ehokardiografski parametri strukture i funkcije desne komore.

	<b>Dipper</b> (n=101)	<b>Non-dipper</b> (n=66)	<b>p</b>
<b>Desna komora</b>			
<b>DK dijаметar (mm)</b>	26.6 ± 3	27.7 ± 2.2	0.018
<b>DK zid (mm)</b>	4.4 ± 0.89	5.5 ± 0.63	<0.001
<b>DP duga osa (mm)</b>	41.2 ± 4	46.6 ± 3.9	<0.001
<b>DP kratka osa (mm)</b>	34.4 ± 3.8	38.8 ± 3	<0.001
<b>TAPSE (mm)</b>	24.5 ± 4	25.6 ± 4.6	0.113
<b>DK EF (%)</b>	50 ± 3	50 ± 4	0.778
<b>SPDK (mmHg)</b>	16 ± 10	18 ± 10	0.102
<b>DK hipertrofija (%)</b>	15 (15)	23 (35)	0.004
<b>LK+DK hipertrofija (%)</b>	2 (2)	19 (29)	0.043
<b>(E/A)<sub>t</sub></b>	1.3 ± 0.19	0.97 ± 0.15	<0.001
<b>DT<sub>t</sub> (ms)</b>	185 ± 48	244 ± 59	<0.001
<b>(e'<sup>'</sup>/a'<sup>'</sup>)<sub>t</sub></b>	1.08 ± 0.19	0.7 ± 0.21	<0.001
<b>(E/e'<sup>'</sup>)<sub>t</sub></b>	5.14 ± 1.52	7.82 ± 1.41	<0.001
<b>s<sub>t</sub> (m/s)</b>	13.1 ± 3.3	12.5 ± 2.8	0.24
<b>DK DD (%)</b>	16 (15)	25 (30)	0.015
<b>DK Tei indeks</b>	0.42 ± 0.05	0.47 ± 0.05	<0.001

DK- desna komora, TAPSE- sistolni pokret ravni trikuspidnog anulusa, EF-ejeckiona frakcija, LK- leva komora, E/A-odnos brzina ranog i kasnog dijastolnog protoka preko trikuspidnog ušća, DT-deceleraciono vreme, (E/e'<sup>'</sup>)<sub>t</sub>-odnosi brzina ranog transtrikuspidnog protoka merenog pulsni Dopplerom i brzina preko lateralnog segmenta trikuspidnog anulusa merene tkivnim Dopplerom, s<sub>t</sub>-brzina protoka u sistoli preko lateralnog segmenta trikuspidnog anulusa merena tkivnim Dopplerom, DD-dijastolna disfunkcija

Sistolni pritisak u desnoj komori procenjen na osnovu trikuspidne regurgitacije (ukoliko je postojala) se nije razlikovao između *dipper* i *non-dipper* (Tabela 8).

Dijastolna funkcija desne komore je značajno više oštećena kod *non-dipper* u odnosu na *dipper*. To je pokazano posredstvom parametara dobijenih pulsni Dopplerom (trikuspidni odnos E/A, DT<sub>t</sub>), ali i parametrima koji su dobijeni korišćenjem tkivnog Dopplera (odnosi (e'<sup>'</sup>/a'<sup>'</sup>)<sub>t</sub> i (E/e'<sup>'</sup>)<sub>t</sub>).

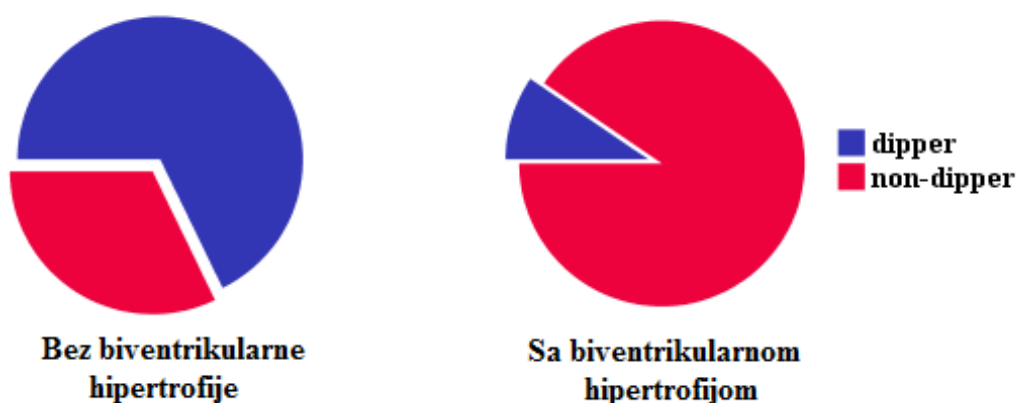
Ukupna funkcija desne komore procenjena indeksom miokardne performanse (Tei indeksom) za desnu komoru govori u prilog većeg oštećenja kod osoba sa *non-dipper* profilom 24-časovnog arterijskog pritiska (Tabela 8).

Hipertrofija desne komore se je značajno češća kod *non-dipper*a (Tabela 8), a verovatnoća da osoba sa hipertrofijom desne komore i arterijskom hipertenzijom istovremeno ima i *non-dipping* profil krvnog pritiska je skoro 10 puta veća nego da pacijent ima *dipping* profil (OR 9.6, 95%CI: 3.7-25.3) što je prikazano na Grafikonu 4.



**Grafikon 4.** Poređenje prevalencije dippera i non-dipperera među osobama sa i bez hipertrofije desne komore

Biventrikularna hipertrofija je značajno češća kod osoba sa *non-dipping* profilom krvnog pritiska (Tabela 8), ipak šansa da neko istovremeno ima *non-dipping* profil krvnog pritiska i hipertrofiju obe komore je čak 20 puta veća nego da pacijent bude *dipper* (OR 20, 95%CI: 4.5-60.4).



**Grafikon 5.** Poređenje prevalencije dippera i non-dipperera među osobama sa i bez biventrikularne hipertrofije



I dijastolna disfunkcija se mnogo češće javlja među *non-dipper* pacijentima (15% vs 30%,  $p=0.015$ ), a rizik da pacijent sa dijastolnom disfunkcijom desne komore istovremeno bude i *non-dipper* je 3.3 puta veći nego da bude *dipper* (OR 3.3, 95%CI: 1.4-10.5).

## 4.2 Dipperi, ekstremni dipperi, non-dipperi i inverzni dipperi

### 4.2.1 Demografske i kliničke karakteristike ispitanika

Među 167 hipertenzivnih pacijenata kojima je rađen 24-časovni Holter monitoring krvnog pritiska nađeno je 65 *dippera*, 34 *ekstremnih dippera*, 38 *non-dippera* i 30 *inverznih dippera*. Distribucija po polovima je prikazana na Tabeli 9. Ne postoji statistički značajna razlika u zastupljenosti polova među četiri pomenute podgrupe ( $p=0.268$ ).

**Tabela 9.** Zastupljenost polova u sve četiri podgrupe.

	Pol		Ukupno
	Žene	Muškarci	
<b>Dipperi</b>	34	31	65
<b>Ekstremni dipperi</b>	11	23	34
<b>Non-dipperi</b>	16	22	38
<b>Inverzni dipperi</b>	12	18	30

*Inverzni dipperi* su najstariji od četiri podgrupe, ali su statistički značajno stariji samo od *ekstremnih dippera* (Tabela 10). Telesna masa i telesna visina se ne razlikuje među posmatranim grupama. Postoji značajna razlika kada je u pitanju u obimu struka kod žena, pa je tako kod žena sa *inverznim dipper* profilom krvnog pritiska značajno niži u odnosu na žene sa preostala tri profila (Tabela 6). Kod muškaraca ove razlike u obimu struka ne postoje.

Značajna razlika u BMI postoji samo između *ekstremnih dippera* i *non-dippera*. Razlike u površini tela (BSA) ne postoje među četiri grupe. Nivoi uree, kreatinina, glikemije, glikoziliranog hemoglobina, HDL holesterola, trigliceride i C-reaktivnog proteina se ne razlikuju među ispitanicima (Tabela 10).

Ukupan holesterol i LDL holesterol se značajno razlikuju među grupama, pa su tako i holesterol i LDL holesterol najviši kod *ekstremnih dippera*, a najniži kod *ekstremnih dippera* (Tabela 10).

**Tabela 10.** Demografske i kliničke karakteristike ispitanika sa i bez metaboličkog sindroma.

	Dipper (n=65)	Ekstremni dipper (n=34)	Non-dipper (n=38)	Inverzni dipper (n=30)	p
<b>Starost</b>	49 ± 8	46 ± 9 <sup>§</sup>	49 ± 7	52 ± 7 <sup>§</sup>	0.026
<b>Telesna masa (kg)</b>	83 ± 14	84 ± 16	87 ± 12	81 ± 15	0.248
<b>Telesna visina (cm)</b>	174 ± 10	179 ± 13	178 ± 9	175 ± 13	0.162
<b>Obim struka (cm):</b>					
<b>Žene</b>	86 ± 10 <sup>†</sup>	84 ± 10 <sup>**</sup>	88 ± 11 <sup>¶</sup>	76 ± 7 <sup>†¶**</sup>	0.011
<b>Muškarci</b>	97 ± 9	99 ± 11	96 ± 9	97 ± 6	0.736
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.12 ± 3.16	26 ± 3.17 <sup>#</sup>	27.4 ± 2.25 <sup>#</sup>	26.1 ± 2.3	0.066
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	2 ± 0.21	2.03 ± 0.26	2.08 ± 0.19	1.98 ± 0.26	0.251
<b>Urea (mmol/l)</b>	5.16 ± 0.93	5.11 ± 1.09	5.23 ± 1.37	4.96 ± 1.56	0.831
<b>Kreatinin (mmol/l)</b>	63 ± 11	62 ± 15	62 ± 14	60 ± 12	0.751
<b>Glikemija (mmol/l)</b>	5.55 ± 0.6	5.64 ± 1.03	5.3 ± 0.81	5.39 ± 0.75	0.23
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	5.16 ± 0.58	5.04 ± 0.62	5.22 ± 0.76	5.25 ± 0.79	0.623
<b>Holesterol (mmol/l)</b>	5.8 ± 1.17 <sup>a</sup>	5.27 ± 1.23 <sup>a§</sup>	5.55 ± 1.18 <sup>¶</sup>	6.3 ± 1.36 <sup>§¶</sup>	0.007
<b>HDL (mmol/l)</b>	1.31 ± 0.31	1.32 ± 0.4	1.32 ± 0.26	1.26 ± 0.29	0.842
<b>LDL (mmol/l)</b>	3.41 ± 0.89 <sup>†</sup>	3.02 ± 0.88 <sup>§</sup>	3.49 ± 1.14 <sup>§¶</sup>	4.12 ± 1.32 <sup>†¶</sup>	0.001
<b>Trigliceridi (g/l)</b>	2.01 ± 1.04	1.86 ± 0.85	1.72 ± 0.86	1.7 ± 0.67	0.307
<b>CRP (mg/l)</b>	1.97 ± 1.49	1.74 ± 0.96	1.84 ± 1.08	1.51 ± 0.65	0.352

BMI- indeks telesne mase (body mass index), BSA- telesna površina (body surface area), HbA<sub>1c</sub>- glikozilirani hemoglobin, HDL- high density lipoprotein, LDL- low-density lipoprotein, CRP-C reactive protein

\*p<0.01 (dipper vs. non-dipper), † p<0.01 (dipper vs. inverzni dipper), ‡ p<0.01 (ekstremni dipper vs. non-dipper), § p<0.01 (ekstremni dipper vs. inverzni dipper), ¶ p<0.05 (non-dipper vs. inverzni dipper), \*\*p<0.05 (ekstremni dipper vs. inverzni dipper), †† p<0.05 (dipper vs. non-dipper), ‡‡ p<0.05 (dipper vs. inverzni dipper), # p<0.05 (non-dipper vs. ekstremni dipper), <sup>a</sup> p<0.05 (dipper vs. ekstremni dipper)

#### 4.2.2 24-časovni ambulatorni monitoring krvnog pritiska

Analizom rezultata je nađeno da se kliničke vrednosti arterijskog krvnog pritiska, kako sistolnog, tako i dijastolnog ne razlikuje među *dipperima*, *ekstremnim dipperima*, *non-dipperima* i *inverznim dipperima* (Tabela 11). Analiza 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska je pokazala da ipak postoje značajne razlike među navedenim podgrupama. Tako je prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska tokom 24 sata najniža kod *ekstremnih dippera*, malo je viša kod *dippera*, ali je značajno viša kod *dippera* i *inverznih dippera* (Tabela 11). Interesantno je da se 24-časovne vrednosti dijastolnog pritiska ne razlikuju među grupama.

Dnevne vrednosti sistolnog krvnog pritiska su najniže kod *inverznih dippera*, više su kod *dippera* i *ekstremnih dippera*, a najviše su kod *ekstremnih dippera* (Tabela 11). Malo drugačija situacija je u slučaju prosečnog dnevnog dijastolnog pritiska koji je vrlo sličan među *dipperima* i *ekstremnim dipperima* na jednoj strani, i *non-dipperima* i *inverznim*

dipperima na drugoj strani. Statistički značajna razlika postoji samo na relaciji *non-dipper* vs. *dipper* odnosno *non-dipper* vs. *ekstremni dipper*.

**Tabela 11.** Klinički meren pritisak i ambulatorni monitoring krvnog pritiska.

	<b>Dipper</b> (n=65)	<b>Ekstremni dipper</b> (n=34)	<b>Non-dipper</b> (n=38)	<b>Inverzni dipper</b> (n=30)	<b>p</b>
<b>Klinički</b>					
<b>SAP (mmHg)</b>	144 ± 11	148 ± 12	147 ± 14	145 ± 9	0.408
<b>DAP (mmHg)</b>	88 ± 8	88 ± 10	89 ± 9	87 ± 9	0.865
<b>24h</b>					
<b>SAP (mmHg)</b>	135 ± 10 <sup>*,‡‡</sup>	134 ± 11 <sup>**,‡</sup>	143 ± 13 <sup>*,‡</sup>	140 ± 11 <sup>‡‡,***</sup>	0.001
<b>DAP (mmHg)</b>	86 ± 7	84 ± 7	85 ± 9	83 ± 7	0.444
<b>Srčana frekvencija (otkucaj/min)</b>	73 ± 7	74 ± 8	73 ± 8	71 ± 7	0.549
<b>Dan</b>					
<b>SAP (mmHg)</b>	140 ± 10 <sup>††</sup>	141 ± 12	145 ± 14 <sup>††,¶</sup>	139 ± 12 <sup>¶</sup>	0.128
<b>DAP (mmHg)</b>	90 ± 7 <sup>†</sup>	90 ± 8 <sup>§</sup>	87 ± 10	85 ± 8 <sup>†,§</sup>	0.014
<b>Srčana frekvencija (otkucaj/min)</b>	77 ± 8	77 ± 9	76 ± 9	74 ± 7	0.495
<b>Noć</b>					
<b>SAP (mmHg)</b>	122 ± 10	113 ± 12	137 ± 12	144 ± 12	<0.001 <sup>b</sup>
<b>DAP (mmHg)</b>	75 ± 7	67 ± 7	80 ± 9	80 ± 7	<0.001 <sup>c</sup>
<b>Srčana frekvencija (otkucaj/min)</b>	65 ± 7	64 ± 10	65 ± 9	63 ± 8	0.787
<b>Noćni pad (%)</b>					
<b>SAP</b>	13.2 ± 2.9	22.1 ± 6.1	5.4 ± 4	-3.7 ± 1.7	<0.001 <sup>b</sup>
<b>DAP</b>	18.4 ± 5.8	28.8 ± 7.6	7.5 ± 6.5	5.3 ± 6	<0.001 <sup>c</sup>
<b>Srčana frekvencija</b>	8.3 ± 1	11.6 ± 2	11 ± 2	10.2 ± 0.8	0.505

SAP-sistolni arterijski pritisak, DAP-dijastolni arterijski pritisak

\*p<0.01 (dipper vs. non-dipper), † p<0.01 (dipper vs. inverzni dipper), ‡ p<0.01 (ekstremni dipper vs. non-dipper), § p<0.01 (ekstremni dipper vs. inverzni dipper), ¶ p<0.05 (non-dipper vs. inverzni dipper), \*\*p<0.05 (ekstremni dipper vs. inverzni dipper), †† p<0.05 (dipper vs. non-dipper), ‡‡ p<0.05 (dipper vs. inverzni dipper), # p<0.05 (non-dipper vs. ekstremni dipper), <sup>a</sup> p<0.05 (dipper vs. ekstremni dipper), b- p<0.01 postoji za sve međusobne odnose četiri podgrupe, c- p<0.01 postoji za sve međusobne odnose četiri podgrupe osim na relaciji non-dipper/inverzni dipper

Prosečne noćne vrednosti sistolnog krvnog pritiska se značajno razlikuju među sve četiri podgrupe hipertenzivnih pacijenata u našoj studiji (Tabela 11). Slična situacija je i sa srednjom vrednošću dijastolnog pritiska tokom noći, jedini izuzetak je odnos između *non-dipper* i *inverznih dippera* gde nije nađena značajna razlika.

Procentualni pad sistolnog krvnog pritiska tokom noći očekivano se značajno razikuje među sve četiri posmatrane podgrupe. Slična situacija je i sa procentualnim padom dijastolnog krvnog pritiska koji se jedino ne razlikuje na relaciji *non-dipper* vs. *inverzni dipper*.

Prosečne vrednosti srčane frekvence tokom 24h, tokom dana i tokom noći se ne razlikuju među grupama (Tabela 11).

#### **4.2.3 Ehokardiografske karakteristike leve komore**

Analizom je nađeno da postoje značajne razlike u dijametri leve komore. *Dipper* i *ekstremni dipper* imaju vrlo sličan dijametar leve komore (end-dijastolni i end-sistolni) sa jedne strane, a *non-dipper* i *inverzni dipper* sa druge strane, između kojih postoje značajne razlike (Tabela 12). Interventrikularni septum je značajno veći kod *inverznih dippera* u odnosu na ostale tri podgrupe. Isto važi i za relativnu debljinu zida leve komore.

Dijametar leve pretkomore se značajno razlikuje među četiri podgrupe, jedini izuzetak su *non-dipper* i *inverzni dipper* između kojih ne postoji značajna razlika (Tabela 12).

Indeks mase leve komore se postepeno i značajno povećava počev od *ekstremnih dippera*, preko *dippera* i *non-dippera*, do *inverznih dippera*. Izuzetak su *dipper* i *ekstremni dipper* između kojih ne postoji statistički značajna razlika (Tabela 12). Učestalost hipertrofije leve komore je najmanja kod *ekstremnih dippera* i značajno se razlikuje u odnosu na hipertenzivne pacijente sa *dipping*, *non-dipping* ili *inverznim dipping* 24-časovnim profilom arterijskog krvnog pritiska (Tabela 12 i Grafikon 6). Hipertenzivna osoba sa hipertrofijom leve komore ima skoro 3 puta veću šansu da poseduje *dipping* 24-časovni profil krvnog pritiska u odnosu na *ekstremni dipping* profil (OR 2.95, 95%CI: 1.13-7.7). Pacijent sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore takođe ima 6 puta veću šansu da istovremeno bude i *non-dipper* nego da bude *ekstremni dipper* (OR 6.66, 95%CI: 2.18-18.4), a skoro 7 puta veću šansu da bude *inverzni dipper* nego *ekstremni dipper* (OR 6.6, 95%CI: 2.22-19.2).

Uglavnom ne postoji značajna razlika između četiri posmatrane podgrupe po pitanju ukupne sistolne funkcije leve komore procenjivane na osnovu ejectionne frakcije dobijene korišćenjem Teicholz formule u M-modu ili Simpsonovog pravila u volumetrijskom izračunavanju.

**Tabela 12.** Ehokardiografski parametri strukture i funkcije leve komore u četiri posmatrane podgrupe

	Dipper (n=65)	Ekstremni dipper (n=38)	Non-dipper (n=34)	Inverzni dipper (n=30)	p
<b>Leva komora</b>					
<b>LK EDD (mm)</b>	48.7 ± 3.1 <sup>*,†</sup>	49.6 ± 4.8 <sup>#</sup>	51.4 ± 3 <sup>*,#</sup>	51 ± 3.2 <sup>†</sup>	0.001
<b>LK ESD (mm)</b>	31.7 ± 3 <sup>*,†</sup>	33 ± 4.7	33.8 ± 3.5 <sup>*</sup>	34.2 ± 3.9 <sup>†</sup>	0.006
<b>IVS (mm)</b>	10.4 ± 1.16 <sup>†</sup>	10.4 ± 1 <sup>§</sup>	10.7 ± 1	11.2 ± 1.1 <sup>†,§</sup>	0.016
<b>ZZ (mm)</b>	10.1 ± 0.8	9.7 ± 1	10.8 ± 1	11 ± 0.9	<0.001 <sup>c</sup>
<b>RWT</b>	0.42 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.05 <sup>a,‡,§</sup>	0.42 ± 0.05 <sup>‡</sup>	0.43 ± 0.05 <sup>§</sup>	0.004
<b>LP (mm)</b>	36.9 ± 3.6	34.6 ± 3.9	41 ± 3.3	40.9 ± 2.9	<0.001 <sup>c</sup>
<b>LKmasa/Tv<sup>2.7</sup> (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	47.3 ± 6.6	44.3 ± 7.4	52.6 ± 9.1	57.7 ± 14.1	<0.001 <sup>d</sup>
<b>LK hipertrofija (%)</b>	26 (40) <sup>a</sup>	7 (18) <sup>a,‡,§</sup>	20 (59) <sup>‡</sup>	18 (60) <sup>§</sup>	0.007
<b>EF (%) -Teicholz</b>	63 ± 4 <sup>a</sup>	61 ± 4 <sup>a</sup>	63 ± 5	60 ± 5	0.09
<b>EF (%) -Biplane</b>	58 ± 3	57 ± 3	59 ± 3 <sup>¶</sup>	57 ± 4 <sup>¶</sup>	0.117
<b>(E/A)<sub>m</sub> odnos</b>	1.09 ± 0.2	1.2 ± 0.18	0.86 ± 0.26	0.83 ± 0.21	<0.001 <sup>d</sup>
<b>DT<sub>m</sub> (ms)</b>	196 ± 45	183 ± 49	246 ± 56	271 ± 36	<0.001 <sup>d</sup>
<b>(e'/a')</b>	0.96 ± 0.28	1.14 ± 0.23	0.78 ± 0.12	0.75 ± 0.16	<0.001 <sup>c</sup>
<b>s<sub>m</sub> (cm/s)</b>	9.3 ± 2 <sup>&amp;</sup>	14.5 ± 1.9 <sup>&amp;,§,‡</sup>	8.9 ± 2.3 <sup>‡</sup>	7.7 ± 1.3 <sup>§</sup>	0.012
<b>(E/e')<sub>m</sub></b>	7.4 ± 2.1	6 ± 1.8	10 ± 2.7	11.2 ± 3.3	<0.001 <sup>b</sup>
<b>LK Tei indeks</b>	0.41 ± 0.05	0.40 ± 0.06	0.48 ± 0.07	0.52 ± 0.08	<0.001 <sup>d</sup>

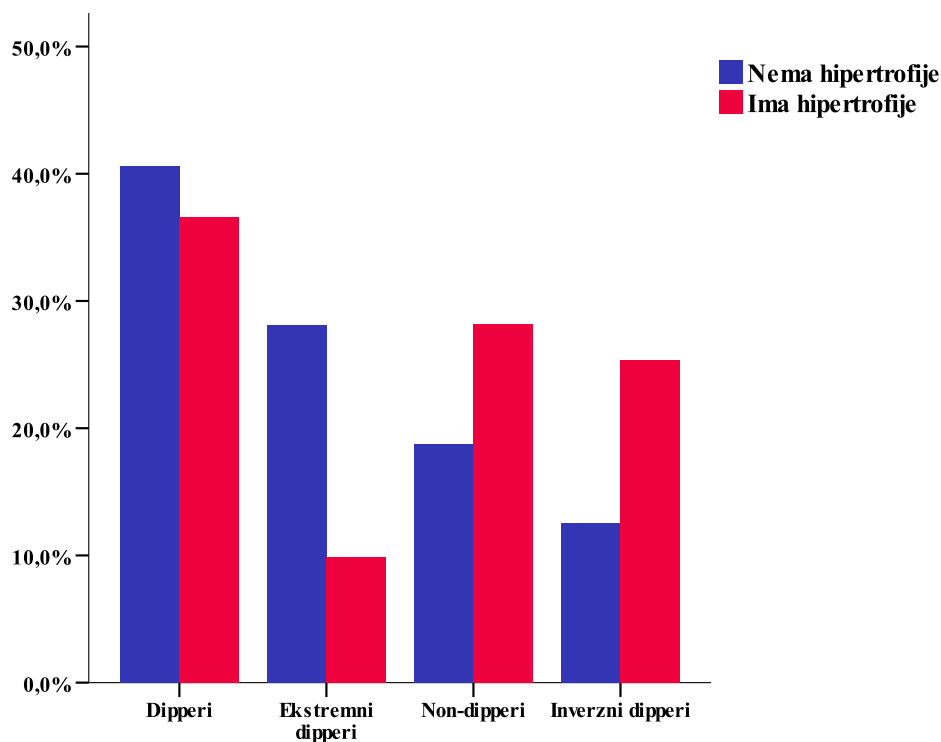
LK EDD- end-dijastolni dijаметar leve komore, LK ESD- end-sistolni dijаметar leve komore, IVS- interventrikularni septum, ZZ-zadni zid, RWT- relativna debljina zida, LP-leva pretkomora, Tv-visina pacijenta, EF-ejekciona frakcija, E/A-odnos brzina ranog i kasnog dijastalnog protoka preko mitralnog ušća, DT-deceleraciono vreme, E/e'-odnosi brzina ranog transmitalnog protoka merenog pulsni Dopplerom i brzina preko lateralnog segmenta mitralnog anulusa merene tkivnim Dopplerom, s<sub>m</sub>-brzina protoka u sistoli preko lateralnog segmenta mitralnog anulusa merena tkivnim Dopplerom

\*p<0.01 (dipper vs. non-dipper), † p<0.01 (dipper vs. inverzni dipper), &- p<0.01 (dipper vs. ekstremni dipper), ‡ p<0.01 (ekstremni dipper vs. non-dipper), § p<0.01 (ekstremni dipper vs. inverzni dipper), ¶ p<0.05 (non-dipper vs. inverzni dipper), \*\*p<0.05 (ekstremni dipper vs. inverzni dipper), †† p<0.05 (dipper vs. non-dipper), ‡‡ p<0.05 (dipper vs. inverzni dipper), # p<0.05 (non-dipper vs. ekstremni dipper), a- p<0.05 (dipper vs. ekstremni dipper), b- p<0.01 postoji za sve međusobne odnose četiri podgrupe, c- p<0.01 postoji za sve međusobne odnose četiri podgrupe osim na relaciji non-dipper/inverzni dipper, d- p<0.01 postoji za sve međusobne odnose četiri podgrupe osim na relaciji dipper/ekstremni dipper

Dijastolna funkcija leve komore se značajno i progresivno pogoršava počev od *ekstremnih dippera*, preko *dippera*, do *non-dippera* i *inverznih dippera* (Tabela 12). Tako se transmitalni odnos E/A postepeno smanjuje, a deceleraciono vreme postepeno produžava upravo u navedenom smeru osim kada je u pitanju odnos *ekstremnih dippera* i *dippera* gde nije nađena statistička značajnost premda razlika postoji. Sličan rezultat je dobijen i kada su korišćeni parametri dobijeni upotrebom tkivnog Dopplera, zapravo njihov odnos, e'/a' i E/e' (Tabela 12).

Interesantno je da se parametar koji svedoči o sistolnoj funkciji leve komore dobijen upotrebom tkivnog Dopplera (s<sub>m</sub>) takođe značajno razlikuje među četiri podgrupe (Tabela

12). Tako se  $s_m$  smanjuje postepeno od *ekstremnih dippera*, preko *dippera*, do *non-dippera* i *inverznih dippera*.



**Grafikon 6.** Poređenje prevalencije hipertrofije leve komore kod sve četiri podgrupe pacijenata sa hipertenzijom

Indeks miokardne performanse (Tei indeks) kojim se može proceniti globalna funkcija leve komore se takođe značajno razlikuje među podgrupama. Postepeno se povećava od *ekstremnih dippera* ka *inverznim dipperima*, pri čemu ne postoji statistički značajna razlika samo između *ekstremnih dippera* i *dippera* (Tabela 12).

#### 4.2.4 Ehokardiografske karakteristike desne komore

Dijametar desne komore meren u izlaznom traktu se ne razlikuje značajno između četiri grupe (Tabela 13), jedini izuzetak je na relaciji *dipperi* i *non-dipperi* gde je desna komora značajno veća kod ovih drugih. Za razliku od dijametra desne komore, debljina zida desne komore se značajno razlikuje među grupama postepeno se povećavajući od *ekstremnih dippera*, preko *dippera*, potom *non-dippera* i na kraju *inverznih dippera* (Tabela 13).

Desna pretkomora, i to obe uzete dimenzije, se takođe postepeno i značajno povećava od *ekstremnih dippera*, preko *dippera* i *non-dippera*, prema *inverznim dipperima* (Tabela 13).

Jedini izuzetak su *non-dipper* i *inverzni dipperi* između kojih postoji razlika koja nije statistički značajna.

**Tabela 13.** Ehokardiografski parametri strukture i funkcije desne komore u sve četiri grupe.

	Dipper (n=65)	Ekstremni dipper (n=38)	Non-dipper (n=34)	Inverzni dipper (n=30)	p
<b>Desna komora</b>					
<b>DK dijametar (mm)</b>	26.6 ± 2.8 <sup>††</sup>	26.9 ± 3.3	27.9 ± 2.1 <sup>††</sup>	27.2 ± 2.3	0.102
<b>DK zid (mm)</b>	4.6 ± 0.8	3.9 ± 0.7	5.4 ± 0.6	5.7 ± 0.6	<0.001 <sup>c</sup>
<b>DP duga osa (mm)</b>	41.8 ± 3.8	40 ± 4.1	46.9 ± 4.2	46 ± 3.5	<0.001 <sup>c</sup>
<b>DP kratka osa (mm)</b>	35 ± 3.7	33 ± 3.5	38.6 ± 3	39 ± 3	<0.001 <sup>c</sup>
<b>TAPSE (mm)</b>	25 ± 4	25 ± 4	26 ± 4	25 ± 5	0.631
<b>DK EF (%)</b>	50 ± 3	49 ± 2	51 ± 3	49 ± 4	0.146
<b>SPDK (mmHg)</b>	16 ± 10 <sup>†</sup>	14 ± 12 <sup>§</sup>	15 ± 10	23 ± 8 <sup>†,§</sup>	0.004
<b>DK hipertrofija (%)</b>	6 (9) <sup>*,†</sup>	1 (3) <sup>§,‡</sup>	11 (32) <sup>*,‡</sup>	14 (47) <sup>†,§</sup>	<0.001
<b>LK+DK hipertrofija (%)</b>	2 (3) <sup>*,†</sup>	1 (3) <sup>§,‡</sup>	9 (26) <sup>*,‡</sup>	10 (33) <sup>†,§</sup>	<0.001
<b>(E/A)<sub>t</sub></b>	1.27 ± 0.13	1.38 ± 0.24	1 ± 0.16	0.94 ± 0.12	<0.001 <sup>c</sup>
<b>DT<sub>t</sub> (ms)</b>	185 ± 45 <sup>*,†</sup>	179 ± 52 <sup>§,‡</sup>	242 ± 57 <sup>*,‡</sup>	248 ± 61 <sup>†,§</sup>	<0.001
<b>(e<sup>˘</sup>/a<sup>˘</sup>)<sub>t</sub></b>	1.03 ± 0.15	1.18 ± 0.23	0.74 ± 0.23	0.67 ± 0.17	<0.001 <sup>c</sup>
<b>(E/e<sup>˘</sup>)<sub>t</sub></b>	5.47 ± 1.58	4.42 ± 1.12	7.7 ± 1.59	7.92 ± 1.12	<0.001 <sup>c</sup>
<b>s<sub>t</sub> (m/s)</b>	0.13 ± 0.03	0.13 ± 0.03	0.12 ± 0.03	0.13 ± 0.03	0.577
<b>DK DD (%)</b>	11 (17) <sup>†</sup>	5 (13) <sup>§</sup>	9 (26)	16 (53) <sup>†,§</sup>	0.001
<b>DK Tei indeks</b>	0.43 ± 0.05 <sup>*,†</sup>	0.41 ± 0.06 <sup>§,‡</sup>	0.46 ± 0.05 <sup>*,‡</sup>	0.48 ± 0.05 <sup>†,§</sup>	<0.001

DK- desna komora, TAPSE- sistolni pokret ravni trikuspidnog anulusa, EF-ejekciona frakcija, LK- leva komora, E/A-odnos brzina ranog i kasnog dijastolnog protoka preko trikuspidnog ušća, DT-deceleraciono vreme, (E/e<sup>˘</sup>)<sub>t</sub>-odnosi brzina ranog transtrikuspidnog protoka merenog pulsni Dopplerom i brzina preko lateralnog segmenta trikuspidnog anulusa merene tkivnim Dopplerom, s<sub>t</sub>-brzina protoka u sistoli preko lateralnog segmenta trikuspidnog anulusa merena tkivnim Dopplerom, DD-dijastolna disfunkcija

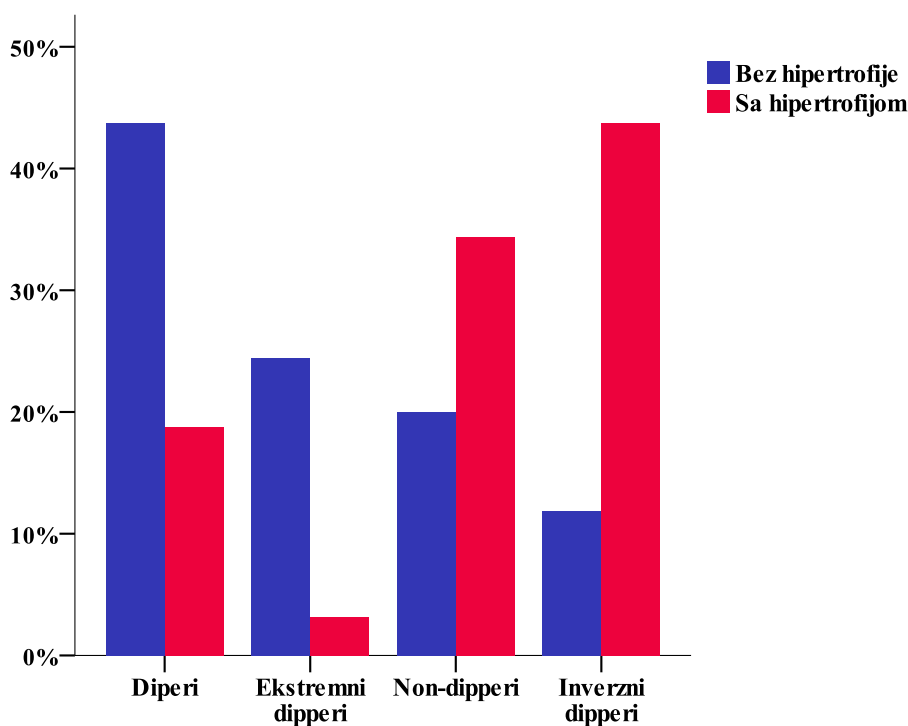
\*-p<0.01 (dipper vs. non-dipper), †- p<0.01 (dipper vs. inverzni dipperi), &- p<0.01 (dipper vs. ekstremni dipper), ‡- p<0.01 (ekstremni dipper vs. non-dipper), § p<0.01 (ekstremni dipperi vs. inverzni dipperi), ¶ p<0.05 (non-dipper vs. inverzni dipperi), \*\*p<0.05 (ekstremni dipperi vs. inverzni dipperi), †† p<0.05 (dipper vs. non-dipper), ‡‡ p<0.05 (dipper vs. inverzni dipperi), # p<0.05 (non-dipper vs. ekstremni dipperi), a- p<0.05 (dipper vs. ekstremni dipperi), b- p<0.01 postoji za sve međusobne odnose četiri podgrupe, c- p<0.01 postoji za sve međusobne odnose četiri podgrupe osim na relaciji non-dipper/inverzni dipper, d- p<0.01 postoji za sve međusobne odnose četiri podgrupe osim na relaciji dipper/ekstremni dipper

Sistolna funkcija desne komore je procenjivana na više načina, sa više različitih metoda (EF, TAPSE i s<sub>t</sub>). Interesantno je da nijedna od ovih metoda nije pokazala da postoji značajna razlika između četiri posmatrane grupe (Tabela 13). Ejekciona frakcija desne komore računata korišćenjem Simpsonovog pravila se nije razlikovala među našim ispitanicima sa hipertenzijom bez obzira na profil 24-časovnog arterijskog pritiska. Sličan zaključak smo dobili i upotrebom TAPSE kao vrlo bitnog posrednog parametra sistolne

funkcije desne komore. Čak i upotreba tkivnog Dopplera (s<sub>i</sub>) nije otkrila razlike među naše četiri posmatrane podgrupe (Tabela 13).

Analize su pokazale da je sistolni pritisak u desnoj komori procenjen na osnovu trikuspidne regurgitacije (kod osoba koje su je imale) značajno veći kod *inverznih dippera* u poređenju sa *dipperima* i *ekstremnim dipperima* (Tabela 13).

Hipertrofija desne komore je značajno češća kod osoba sa *non-dipper* i *reverznim dipper* profilom krvnog pritiska u odnosu na pacijenta sa *dipper* i *ekstremnim dipper* profilom (Tabela 13 i Grafikon 7). Ukoliko pacijent sa hipertenzijom istovremeno ima i hipertrofiju desne komore šansa da bude *non-dipper* je skoro 5 puta veća nego da bude *dipper* (OR 4.7, 95%CI: 1.6-14.2), a čak 18 puta veća nego da bude *ekstremni dipper* (OR 17.7, 95%CI: 2.14-146.3). Sa druge strane, ukoliko pacijent ima hipertenziju i hipertrofiju desne komore onda je šansa da bude *inverzni dipper* skoro 9 puta veća nego da bude *dipper* (OR 8.6, 95%CI: 2.9-26), a čak 32 puta veća nego da bude *ekstremni dipper* (OR 32.4, 95%CI: 3.9-267.5).

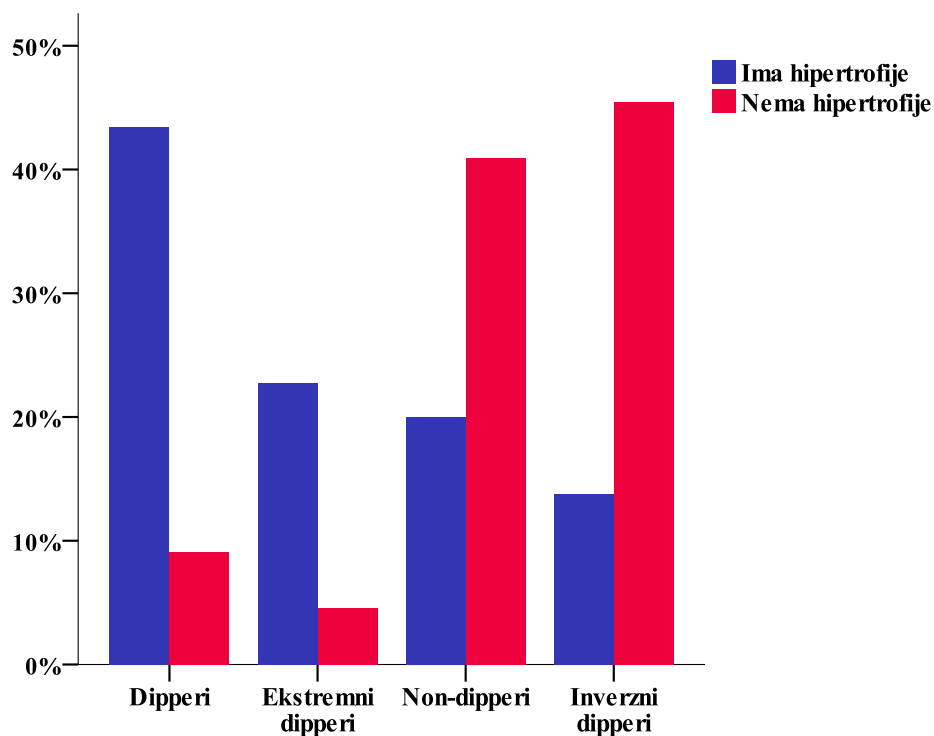


**Grafikon 7.** Poređenje prevalencije hipertrofije desne komore kod sve četiri podgrupe pacijenata sa hipertenzijom

Biventrikularna hipertrofija je takođe daleko češća kod *non-dippera* i *inverznih dippera* sa jedne strane, u odnosu na *dipere* i *ekstremne dipere* sa druge strane (Tabela 13 i Grafikon 8). Tako hipertenzivni bolesnik sa hipertrofijom obe komore ima 11 puta veću šansu



da bude *non-dipper* nego da bude *dipper* (OR 11.3, 95%CI: 2.3-56.2), a 13 puta veću šansu da bude *ekstremni dipper* (OR 13.3, 95%CI: 2.3-56.2). Ukoliko pacijent ima hipertenziju i ehokardiografski verifikovanu hipertrofiju obe komore onda je njegova šansa da bude *inverzni dipper* skoro 16 puta veća nego da bude *dipper* (OR 15.8, 95%CI: 3.2-78), a 19 puta veća nego da ima *ekstremni dipping* profil 24-časovnog krvnog pritiska (OR 18.5, 95%CI: 2.2-155).



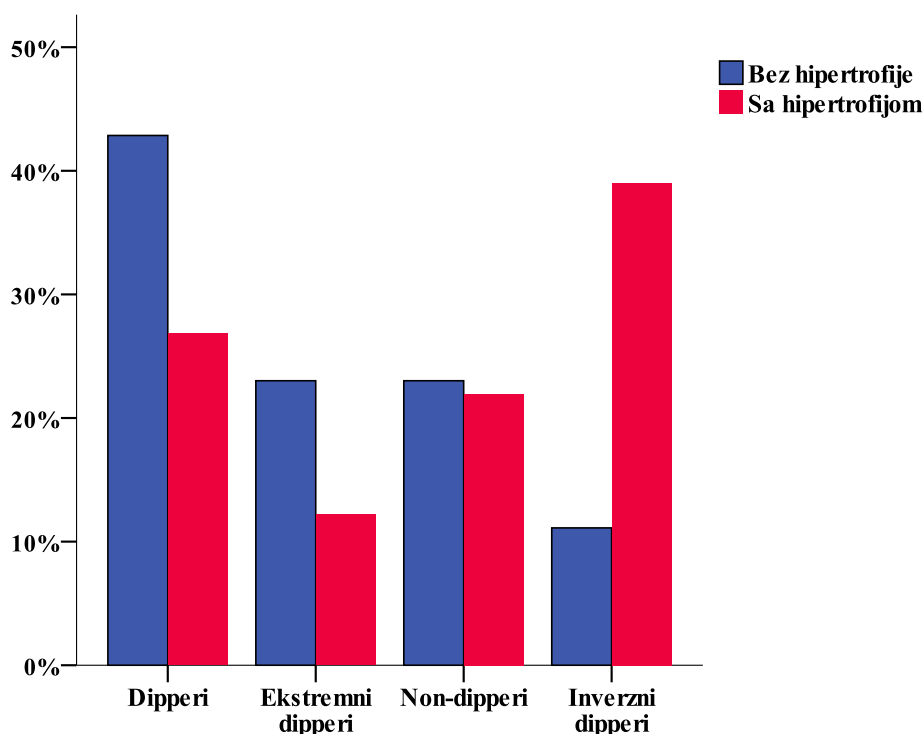
**Grafikon 8.** Poređenje prevalencije biventrikularne hipertrofije kod sve četiri podgrupe pacijenata sa hipertenzijom

Dijastolna funkcija desne komore je značajno više oštećena kod *non-dipper* i *inverznih dippera* u odnosu na *dipere* i *ekstremne dipere* (Tabela 13). Oštećenje se postepeno povećava počevši od *ekstremnih dippera*, preko *dippera* i *non-dippera* do *inverznih dippera*. Međutim, iako postoji razlika između *non-dippera* i *inverznih dippera* koja govori u prilog većeg oštećenja u pacijenata sa *inverznim dipping* profilom arterijskog krvnog pritiska, ipak ta razlika nije dostigla statističku značajnost.

Transtrikuspidni odnos E/A dobijen pulsni Dopplerom postepeno opada od *ekstremnih dippera* prema *inverznim dipperima*. Slična situacija je i sa  $(e'/a')_t$  odnosom koji je dobijen upotrebom tkivnog Dopplera. Trikuspidno deceleraciono vreme je značajno duže kod osoba sa *non-dipping* i *inverznim dipping* profilom krvnog pritiska u odnosu na pacijente sa *dipping* i *ekstremnim dipping* profilom (Tabela 13). Odnos E/e' preko trikuspidnog ušća se

postepeno i značajno povećava od *ekstremnih dippera* do *inverznih dippera*, međutim između *non-dippera* i *inverznih dippera* ne postoji statistički značajna razlika.

Dijastolna disfunkcija desne komore je čašća kod osoba sa *non-dipping* i *inverznim dipping* profilom arterijskog krvnog pritiska u odnosu na one sa *dipping* i *ekstremnim dipping* profilom (Tabela 13). Ipak statistička značajnost je zabeležena samo na relaciji *inverzni dipperi* / *dipperi* i *inverzni dipperi* / *ekstremni dipperi* (Tabela 13 i Grafikon 9). Pacijenti sa hipertenzijom i dijastolnom disfunkcijom desne komore imaju skoro 6 puta veću šansu da poseduju *inverzni dipping* profil 24-časovnog krvnog pritiska nego da imaju *dipping* profil (OR 5.6, 95%CI: 2.1-14.8), a 6.5 puta veću šansu da imaju *inverzni dipping* profil u odnosu na *ekstremni dipping* profil (OR 6.4, 95%CI: 1.9-21).



**Grafikon 9.** Poređenje prevalencije dijastolne disfunkcije desne komore kod sve četiri podgrupe pacijenata sa hipertenzijom

Indeks miokardne performanse (Tei indeks) desne komore koji predstavlja parametar globalne funkcije desne komore se postepeno povećava od *ekstremnih dippera*, preko *dippera* i *non-dippera* do *inverznih dippera* (Tabela 13). Međutim, ne postoji statistička značajnost u svim međusobnim odnosima ove četiri podgrupe. Tako da je ovaj parametar statistički značajno viši kod *non-dippera* i *inverznih dippera* sa jedne strane u odnosu na *dipere* odnosno *ekstremne dipere* sa druge strane (Tabela 13). Razlika na relaciji *dipperi* / *ekstremni dipperi* i *non-dipperi* / *inverzni dipperi* nije nađena.

### 4.3 Univarijantne i multivarijantne analize

#### 4.3.1 Leva komora

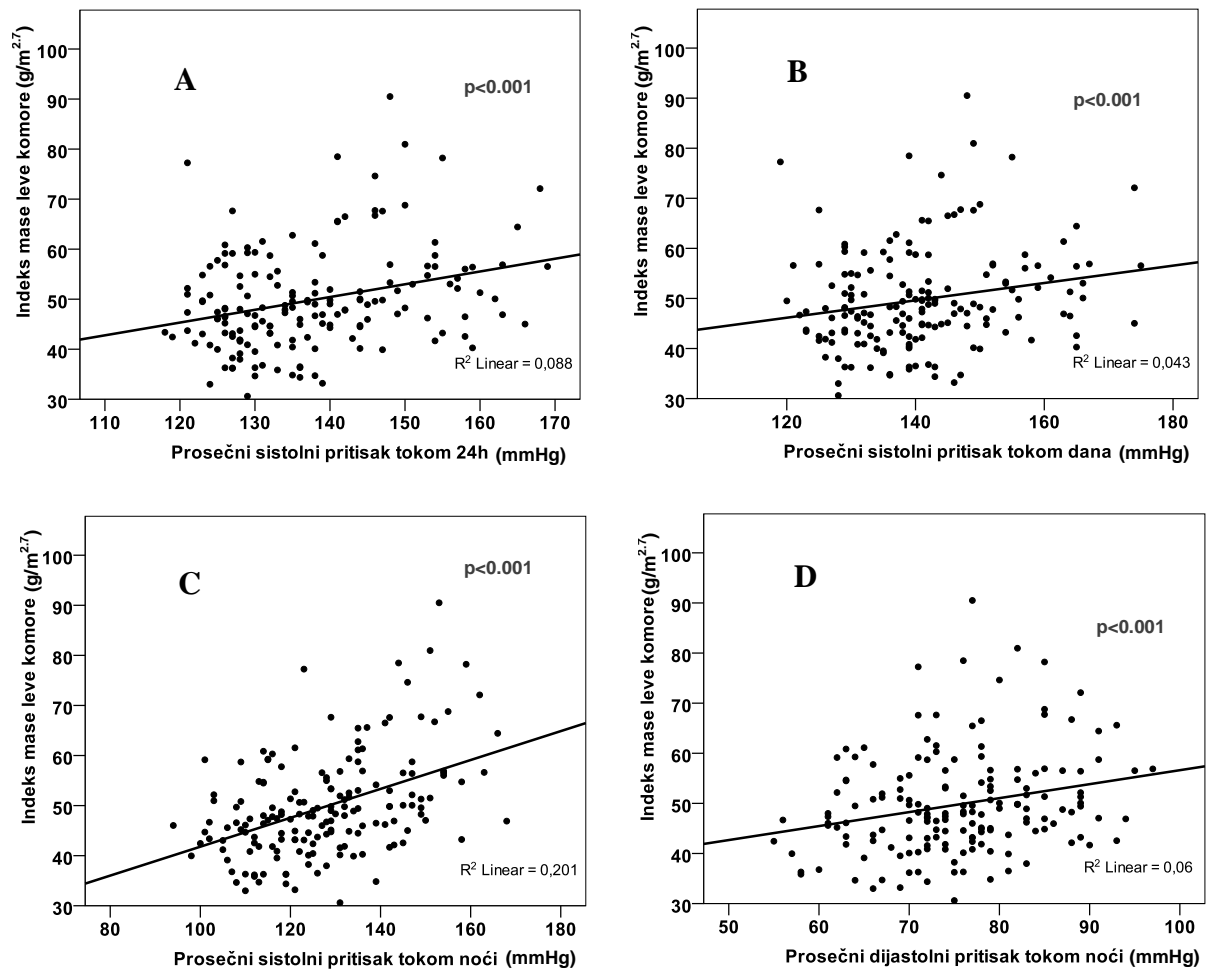
Korelaciona analize su pokazale da su godine starosti, pol, prosečna vrednost sistolnog arterijskog pritiska tokom 24h (SAP<sub>24h</sub>), prosečna vrednost sistolnog arterijskog pritiska tokom dana (SAP<sub>dan</sub>) i tokom noći (SAP<sub>noć</sub>), prosečna vrednost dijastolnog pritiska tokom noći (DAP<sub>noć</sub>), *non-dipping* profil 24-časovnog krvnog pritiska, ali i *inverzni dipping* profil klinički parametri koji koreliraju sa indeksom mase leve komore (Tabela 14 i Grafikon 10). Od ehokardiografskih parametara pokazalo se da je debljina zida desne komore povezana sa indeksom mase leve komore.

**Tabela 14.** Povezanost različitih kliničkih i ehokardiografskih parametara sa indeksom mase leve komore

LKmasa/Tv <sup>2.7</sup>	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	r	p	β	p
<b>Kliničke karakteristike</b>				
<b>Godine starosti</b>	0.25	0.001	0.132	0.046
<b>Pol (žene)</b>	-0.239	0.002	-0.29	<0.001
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.018	0.819	-	-
<b>Glukoza (mmol/l)</b>	0.14	0.072	-	0.212
<b>Holesterol (mmol/l)</b>	0.064	0.41	-	-
<b>SAP<sub>24h</sub> (mmHg)</b>	0.296	<0.001	-	0.619
<b>DAP<sub>24h</sub> (mmHg)</b>	0.087	0.262	-	-
<b>SAP<sub>dan</sub> (mmHg)</b>	0.206	0.008	-	0.334
<b>DAP<sub>dan</sub> (mmHg)</b>	0.021	0.791	-	-
<b>SAP<sub>noć</sub> (mmHg)</b>	0.448	<0.001	0.379	<0.001
<b>DAP<sub>noć</sub> (mmHg)</b>	0.244	0.001	-	0.356
<b>Non-dipping profil</b>	0.387	<0.001	0.184	0.019
<b>Inverzni dipping profil</b>	0.366	<0.001	-	0.431
<b>Ehokardiografske karakteristike</b>				
<b>DK dijametar (mm)</b>	0.114	0.142	-	-
<b>DK zid (mm)</b>	0.387	<0.001	-	0.528
	<b>r<sup>2</sup></b>		0.59	

BMI-indeks telesne mase (body mass index), SAP-sistolni arterijski pritisak, DAP-dijastolni arterijski pritisak, DK-desna komora, SPDK- sistolni pritisak u desnoj komori

Višestruka linearna regresiona analiza kliničkih i ehokardiografskih karakteristika iz Tabele 14 je pokazala da su sistolni pritisak tokom noći, *non-dipping* 24-časovni profil arterijskog krvnog pritiska i muški pol nezavisni prediktori indeksa mase leve komore (statistički model je obuhvatio i godine pacijenata).



**Grafikon 10.** Povezanost krvnog pritiska sa indeksom mase leve komore (A. SAP<sub>24h</sub>, B. SAP<sub>dan</sub>, C. SAP<sub>noć</sub>, D. DAP<sub>noć</sub>)

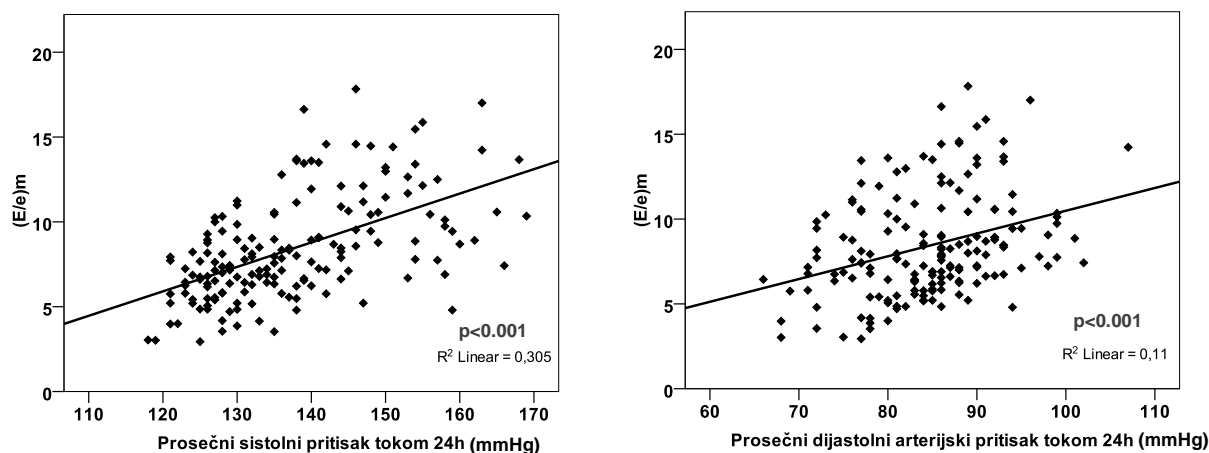
Korelaciona analiza je pokazala da su godine starosti, holesterol, prosečna 24-časovna vrednost sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska, prosečni sistolni pritisak tokom dana, prosečni sistolni i dijastolni pritisak tokom noći, *non-dipping* i *inverzni dipping* profili krvnog pritiska klinički parametri povezani sa transmitralnim odnosom E/e' (Tabela 15 i Grafikon 11). Ehokardiografski parametri koji koreliraju sa transmitralnim odnosom E/e' su indeks mase leve komore i debljina zida desne komore.

Multivarijantna regresiona analiza je pokazala da su sistolni noćni pritisak, indeks mase leve komore, *non-dipping* profil krvnog pritiska i indeks telesne mase nezavisno povezani sa transmitralnim E/e' odnosom (izvršena je korekcija prema starosti pacijenta).

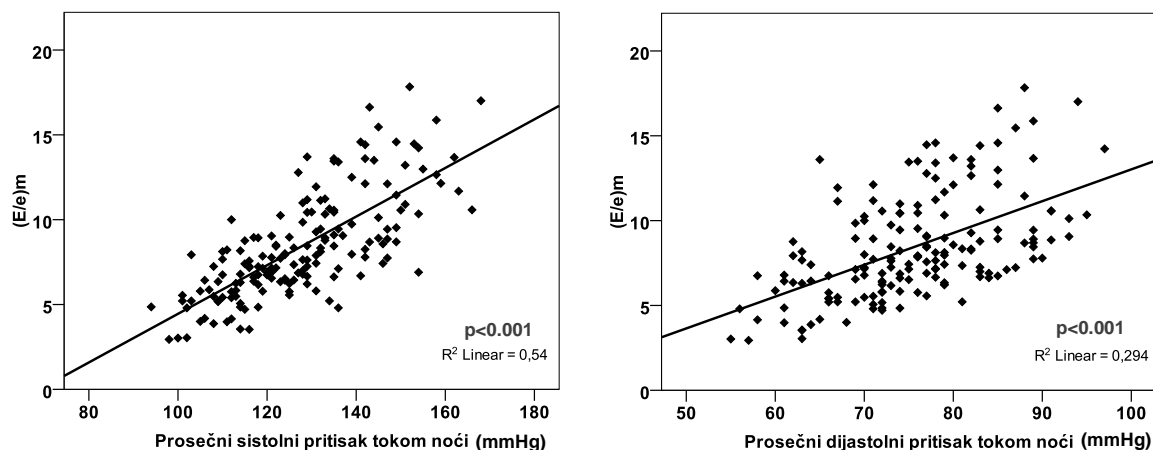
**Tabela 15.** Povezanost različitih kliničkih i ehokardiografskih parametara sa odnosom  $(E/e')_m$

$(E/e')_m$	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	r	p	$\beta$	p
<b>Kliničke karakteristike</b>				
<b>Godine starosti</b>	0.248	0.001	0.149	0.004
<b>Pol (žene)</b>	0.061	0.433	-	0.688
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.136	0.079	0.111	0.028
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	0.088	0.26	-	-
<b>Glukoza (mmol/l)</b>	0.012	0.884	-	-
<b>Holesterol (mmol/l)</b>	0.197	0.012	-	0.238
<b>SAP<sub>24h</sub> (mmHg)</b>	0.563	<0.001	-	0.266
<b>DAP<sub>24h</sub> (mmHg)</b>	0.226	0.003	-	0.989
<b>SAP<sub>dan</sub> (mmHg)</b>	0.424	<0.001	-	0.631
<b>DAP<sub>dan</sub> (mmHg)</b>	0.08	0.301	-	-
<b>SAP<sub>noć</sub> (mmHg)</b>	0.743	<0.001	0.637	<0.001
<b>DAP<sub>noć</sub> (mmHg)</b>	0.538	<0.001	-	0.543
<b>Non-dipping profil</b>	0.505	<0.001	0.129	0.05
<b>Inverzni dipping profil</b>	0.433	<0.001	-	0.26
<b>Ehokardiografske karakteristike</b>				
<b>LKmasa/Tv<sup>2.7</sup> (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	0.477	<0.001	0.171	0.003
<b>RWT</b>	0.186	0.016	-	0.197
<b>(E/A)<sub>m</sub></b>	-0.434	<0.001	-	0.261
<b>(e'/a')<sub>m</sub></b>	-0.347	<0.001	-	0.267
<b>DK zid (mm)</b>	0.685	<0.001	-	0.574
	<b>r<sup>2</sup></b>		0.78	

BMI-indeks telesne mase (body mass index), SAP-sistolni arterijski pritisak, DAP-dijastolni arterijski pritisak, LK-leva komora, Tv-telesna visina, RWT- relativna debljina zida leve komore, E/A-odnos brzina ranog i kasnog dijastalnog protoka preko mitralnog ušća merene pulsним Dopplerom, e'/a'- odnos brzina ranog i kasnog dijastalnog protoka preko lateralnog segmenta mitralnog anulusa merene tkivnim Dopplerom, DK-desna komora



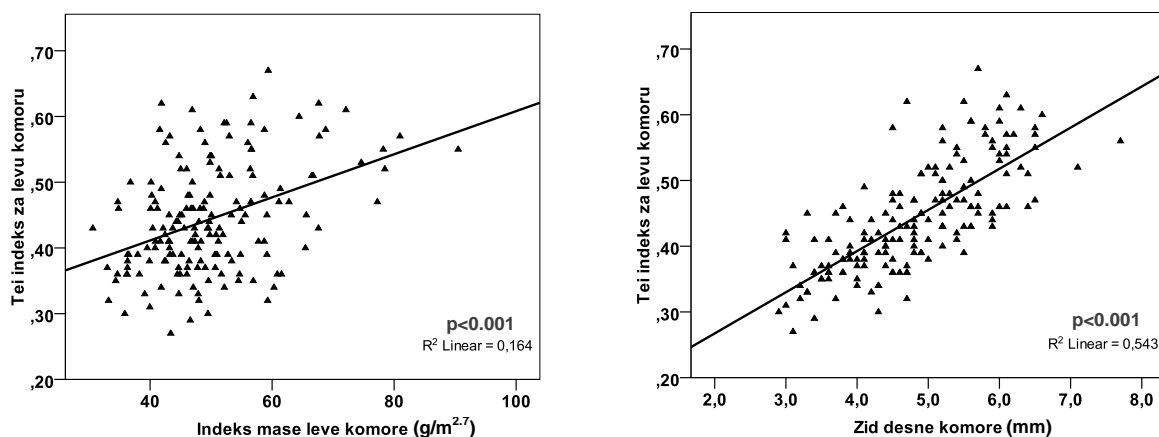
**Grafikon 11.** Povezanost transmitralnog E/e' odnosa i prosečnog SAP<sub>24h</sub> (levo), odnosno DAP<sub>24h</sub> (desno)



**Grafikon 11 (nastavak).** Povezanost transmitralnog E/e' odnosa i prosečnog  $SAP_{noć}$  (levo), odnosno  $DAP_{noć}$  (desno)

Od kliničkih parametara Tei indeks za levu komoru korelira sa nivoom glukoze, prosečnim sistolnim i dijastolnim pritiskom tokom 24h, prosečnim sistolnim i dijastolnim pritiskom tokom dana, ali i tokom noći. Takođe Tei indeks korelira sa *non-dipping* i *inverznim dipping* profilom 24-časovnog krvnog pritiska (Tabela 16). Od ehokardiografskih parametara Tei indeks zalevu komoru korelira sa indeksom mase leve komore, transmitralnim odnosom E/A i  $e'/a'$ , kao i debljinom zida desne komore merenog u izlaznom traktu (Tabela 16 i Grafikon 12).

Multivarijantna linearna regresija je pokazala da su nivo glukoze, prosečan sistolni pritisak tokom dana, *non-dipping* i *inverzni dipping* profil, kao i odnos E/A i debljina zida desne komore nezavisno povezani sa Tei indeksom leve komore (Tabela 16). Ukoliko bi se u model uvrstili samo ehokardiografski parametri samo bi indeks mase leve komore ( $p=0.013$ ) i debljina zida desne komore ( $p<0.001$ ) bili nezavisni prediktori Tei indeksa leve komore.



**Grafikon 12.** Povezanost Tei indeksa leve komore sa indeksom mase leve komore (levo) i debljinom zida desne komore (desno)

**Tabela 16.** Povezanost različitih kliničkih i ehokardiografskih parametara sa Tei indeksom leve komore

LK Tei indeks	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	r	p	$\beta$	p
<b>Kliničke karakteristike</b>				
<b>Godine starosti</b>	-0.007	0.93	-	0.503
<b>Pol (žene)</b>	0.145	0.062	-	0.499
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.131	0.091	-	0.474
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>	0.15	0.052	-	0.985
<b>Glukoza (mmol/l)</b>	-0.195	0.012	-0.191	<0.001
<b>Holesterol (mmol/l)</b>	0.056	0.474	-	-
<b>SAP<sub>24h</sub> (mmHg)</b>	0.539	<0.001	-	0.34
<b>DAP<sub>24h</sub> (mmHg)</b>	0.33	<0.001	-	0.654
<b>SAP<sub>dan</sub> (mmHg)</b>	0.426	<0.001	0.245	<0.001
<b>DAP<sub>dan</sub> (mmHg)</b>	0.209	<0.001	-	0.302
<b>SAP<sub>noć</sub> (mmHg)</b>	0.686	<0.001	-	0.137
<b>DAP<sub>noć</sub> (mmHg)</b>	0.534	<0.001	-	0.295
<b>Non-dipping profil</b>	0.557	<0.001	0.186	0.006
<b>Inverzni dipping profil</b>	0.45	<0.001	0.2	0.001
<b>Ehokardiografske karakteristike</b>				
<b>LKmasa/Tv<sup>2.7</sup> (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	0.405	<0.001	-	0.527
<b>RWT</b>	0.151	0.052	-	0.226
<b>(E/A)<sub>m</sub></b>	-0.38	<0.001	0.127	0.04
<b>(e'/a')<sub>m</sub></b>	-0.29	<0.001	-	0.724
<b>DK zid (mm)</b>	0.737	<0.001	0.492	<0.001
	<b>r<sup>2</sup></b>		0.65	

BMI-indeks telesne mase (body mass index), SAP-sistolni arterijski pritisak, DAP-dijastolni arterijski pritisak, LK-leva komora, Tv-telesna visina, RWT- relativna debljina zida leve komore, E/A-odnos brzina ranog i kasnog dijastalnog protoka preko mitralnog ušća merene pulsним Dopplerom, e'/a'- odnos brzina ranog i kasnog dijastalnog protoka preko lateralnog segmenta mitralnog anulusa merene tkivnim Dopplerom, DK-desna komora

#### 4.3.2 Desna komora

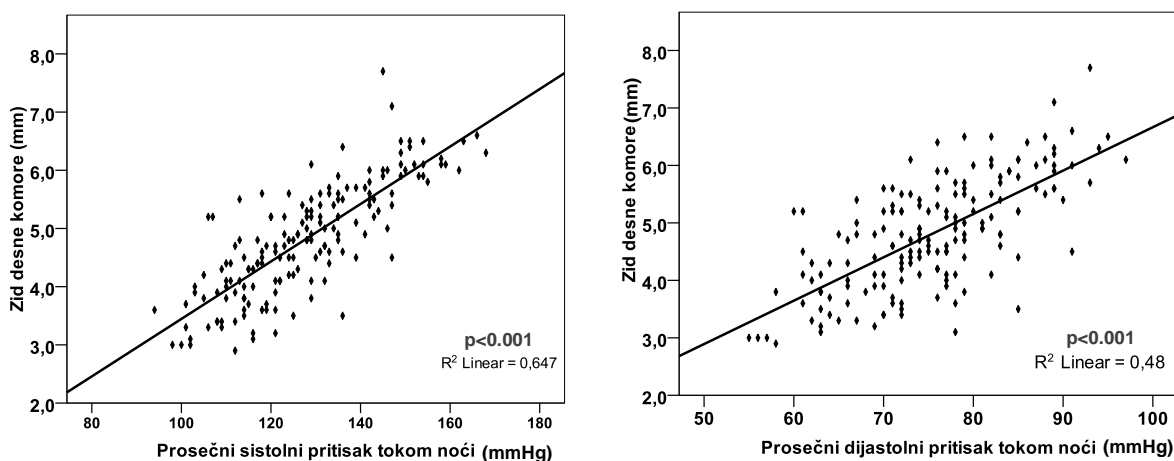
Debljina zida desne komore merena u izlaznom traktu korelira sa indeksom telesne mase, nivoom holesterola, sistolnim i dijastolnim pritisacima tokom sana, noći i 24h, kao i *non-dipping* i *inverznim dipping* statusom (Tabela 17 i Grafikon 13). Od ehokardiografskih parametara postoji korelacija sa indeksom mase leve komore, relativnom debljinom zida leve komore, odnosom E/e' i sistolnim pritiskom u desnoj komori (Tabela 17 i Grafikon 14).

Multifaktorska linearna regresiona analiza je pokazala da su prosečni sistolni i dijastolni arterijski pritisak tokom noći, odnos E/e' i indeks telesne mase nezavisno povezani sa debljinom zida desne komore (Tabela 17).

**Tabela 17.** Povezanost različitih kliničkih i ehokardiografskih parametara sa debljinom zida desne komore

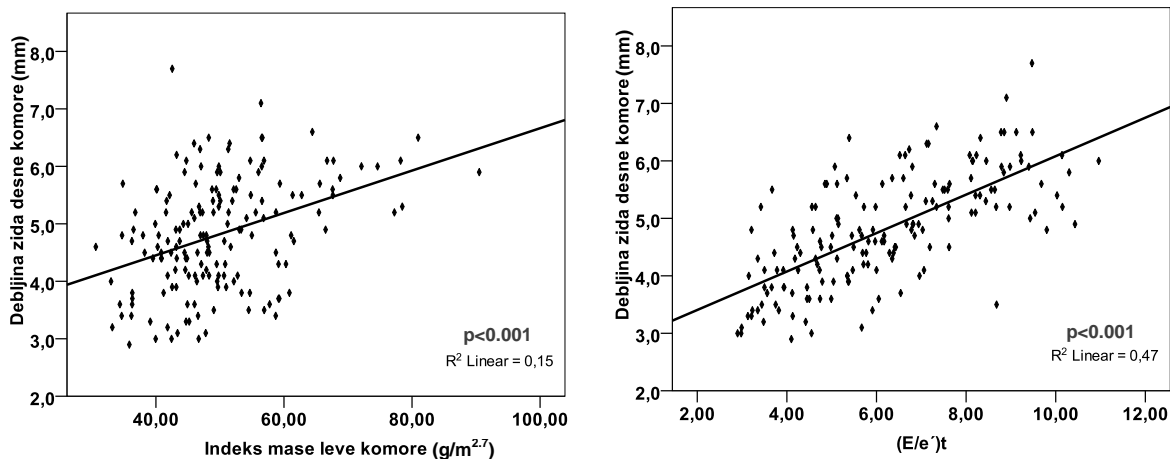
Zid desne komore	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	r	p	$\beta$	p
<b>Kliničke karakteristike</b>				
<b>Godine starosti</b>	0.073	0.346	-	0.82
<b>Pol (žene)</b>	0.128	0.100	-	0.364
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	0.277	<0.001	0.205	<0.001
<b>Glukoza (mmol/l)</b>	0.001	0.996	-	-
<b>Holesterol (mmol/l)</b>	0.187	0.016	-	0.448
<b>SAP<sub>24h</sub> (mmHg)</b>	0.633	<0.001	-	0.123
<b>DAP<sub>24h</sub> (mmHg)</b>	0.443	<0.001	-	0.873
<b>SAP<sub>dan</sub> (mmHg)</b>	0.508	<0.001	-	0.175
<b>DAP<sub>dan</sub> (mmHg)</b>	0.28	<0.001	-	0.662
<b>SAP<sub>noć</sub> (mmHg)</b>	0.805	<0.001	0.54	<0.001
<b>DAP<sub>noć</sub> (mmHg)</b>	0.493	<0.001	0.138	0.041
<b>Non-dipping profil</b>	0.57	<0.001	-	0.524
<b>Inverzni dipping profil</b>	0.414	<0.001	-	0.076
<b>Ehokardiografske karakteristike</b>				
<b>LKmasa/Tv<sup>2.7</sup> (g/m<sup>2.7</sup>)</b>	0.387	<0.001	-	0.675
<b>RWT</b>	0.256	0.001	-	0.652
<b>(E/e<sup>ˆ</sup>)<sub>t</sub></b>	0.685	<0.001	0.195	0.002
<b>SPDK (mmHg)</b>	0.161	0.037	-	0.858
	<b>r<sup>2</sup></b>		<b>0.72</b>	

BMI-indeks telesne mase (body mass index), SAP-sistolni arterijski pritisak, DAP-dijastolni arterijski pritisak, LK-leva komora, Tv-telesna visina, RWT- relativna debljina zida leve komore, (E/e<sup>ˆ</sup>)<sub>t</sub>- odnos ranog protoka preko lateralnog segmenta trikuspidnog anulusa meren pulsni Dopplerom i tkivnim Dopplerom, SPDK-sistolni pritisak u desnoj komori



**Grafikon 13.** Povezanost debljine zida desne komore sa prosečnim vrednostima sistolnog pritiska tokom noći (levo) i dijastolnog pritiska tokom noći (desno)





**Grafikon 14.** Povezanost debljine zida desne komore sa indeksom mase leve komore (levo) i trikuspidnim odnosom E/e' (desno)

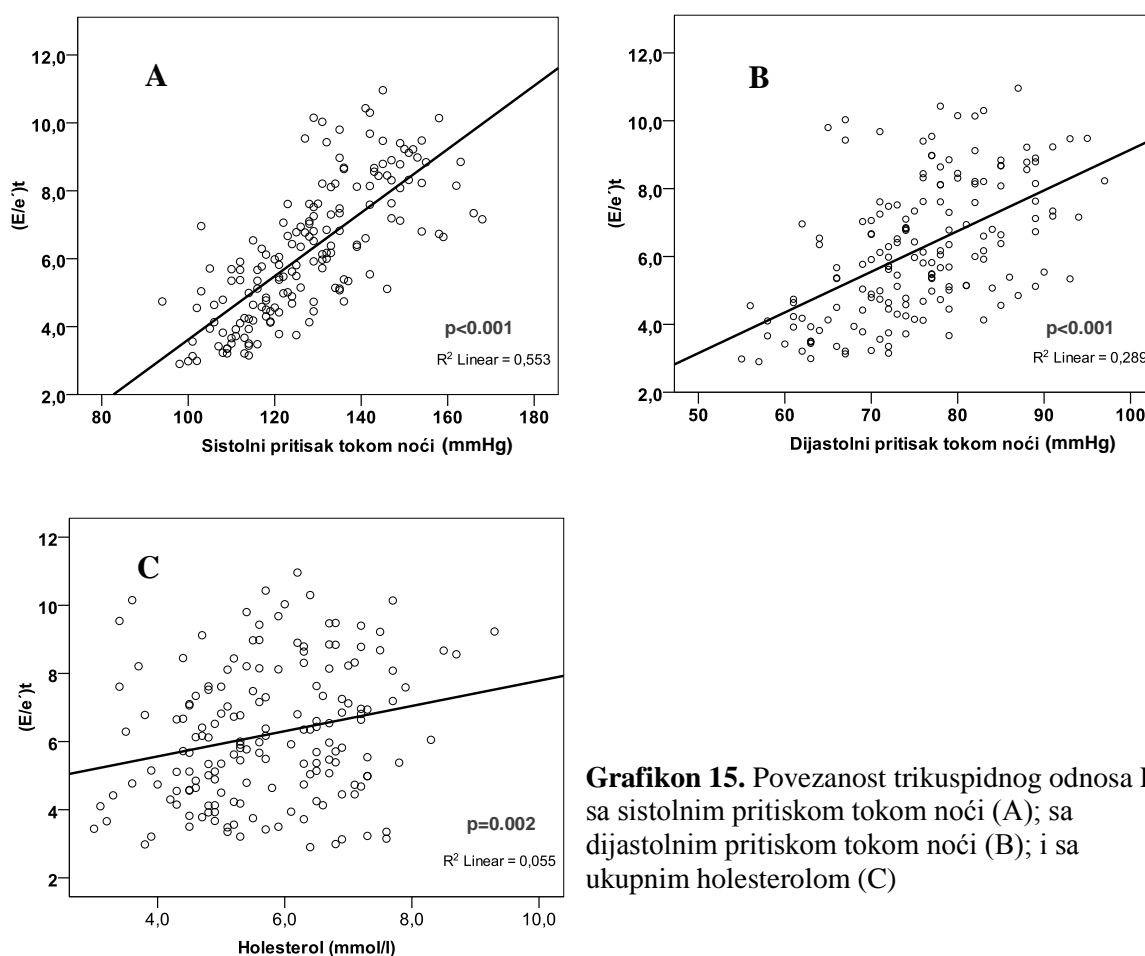
Korelacionom analizom je pokazano da su starost ispitanika, nivo holesterola, prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom 24h, ali i prosečna vrednost sistolnog krvnog pritiska tokom dana, odnosno prosečne vrednosti sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska tokom noći, *non-dipping* i *inverzni dipping* profil 24-časovnog krvnog pritiska (Tabela 18)

**Tabela 18.** Povezanost različitih kliničkih i ehokardiografskih parametara sa odnosom (E/e')<sub>t</sub>

(E/e') <sub>t</sub>	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	r	p	β	p
<b>Kliničke karakteristike</b>				
Godine starosti	0.248	0.001	-	0.091
Pol (žene)	0.061	0.433	-	0.678
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.075	0.338	-	-
Glukoza (mmol/l)	0.033	0.667	-	-
Holesterol (mmol/l)	0.235	0.002	-	0.793
SAP <sub>24h</sub> (mmHg)	0.563	<0.001	-	0.106
DAP <sub>24h</sub> (mmHg)	0.226	0.003	-	0.254
SAP <sub>dan</sub> (mmHg)	0.424	<0.001	-	0.242
DAP <sub>dan</sub> (mmHg)	0.08	0.301	-	-
SAP <sub>noć</sub> (mmHg)	0.743	<0.001	-	0.102
DAP <sub>noć</sub> (mmHg)	0.538	<0.001	-	0.565
<i>Non-dipping</i> profil	0.663	<0.001	0.212	<0.001
<i>Inverzni dipping</i> profil	0.408	<0.001	-	0.52
<b>Ehokardiografske karakteristike</b>				
LKmasa/Tv <sup>2,7</sup> (g/m <sup>2,7</sup> )	0.477	<0.001	-	0.352
RWT	0.349	<0.001	0.167	<0.001
(E/e') <sub>m</sub>	0.796	<0.001	0.548	<0.001
Zid DK (mm)	0.685	<0.001	0.188	0.001
SPDK (mmHg)	0.15	0.053	0.091	0.029
	<b>r<sup>2</sup></b>		<b>0.75</b>	

Istom analizom ehokardiografskih parametara nađeno je da indeks mase leve komore, relativna debljina zida leve komore, transmitralni odnos  $E/e'$  i debljina zida desne komore takođe koreliraju sa trikuspidnim odnosom  $E/e'$  (Tabela 18 i Grafikon 15).

Multivarijantna regresiona analiza (Tabela 18) je pokazala da *non-dipping* profil krvnog pritiska, relativna debljina zida leve komore, mitralni odnos  $E/e'$  i debljina zida desne komore predstavljaju nezavisne prediktore koji utiču na dijastolnu funkciju desne komore ( $(E/e')_t$ ). Ukoliko bi u model uvrstili samo kliničke parametre, bez ehokardiografskih, onda bi se kao nezavistan prediktor pored *non-dipping* profila krvnog pritiska pojavio i sistolni krvni pritisak tokom noći ( $\beta=0.537$ ,  $p<0.001$ ).



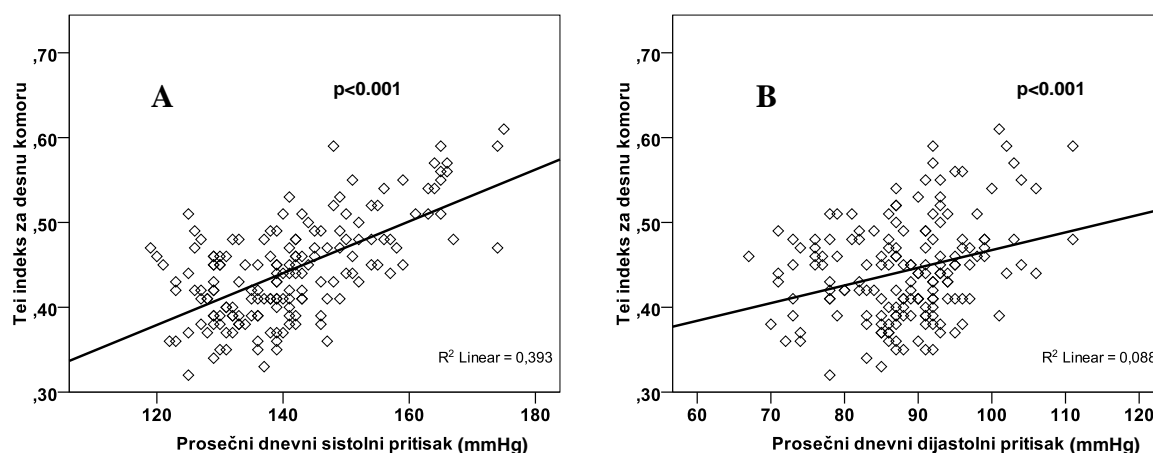
**Grafikon 15.** Povezanost trikuspidnog odnosa  $E/e'$  sa sistolnim pritiskom tokom noći (A); sa dijastolnim pritiskom tokom noći (B); i sa ukupnim holesterolom (C)

Tei indeks desne komore korelira sa indeksom telesne mase i praktično svim parametrima 24-časovnog monitoringa arterijskog krvnog pritiska, kao i *non-dipping* i *inverznim dipping* profilom (Tabela 19 i Grafikon 16). Istom analizom je nađeno da indeks mase leve komore, relativna debljina zida leve komore, odnos  $(E/e')_m$ , debljina zida desne komore i sistolni pritisak desne komore koreliraju sa Tei indeksom desne komore (Tabela 19).

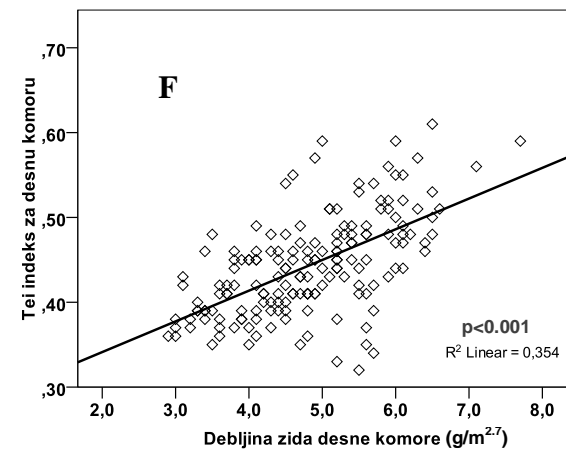
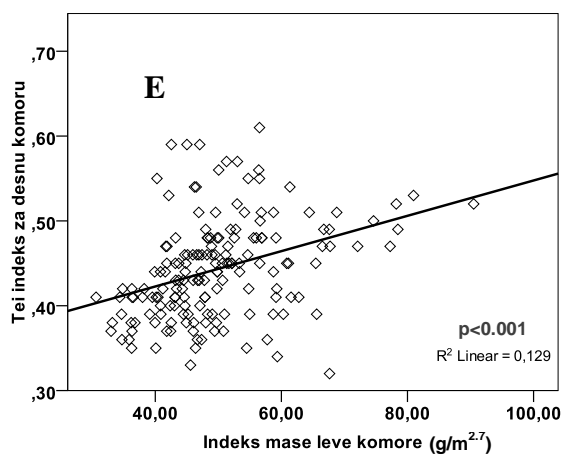
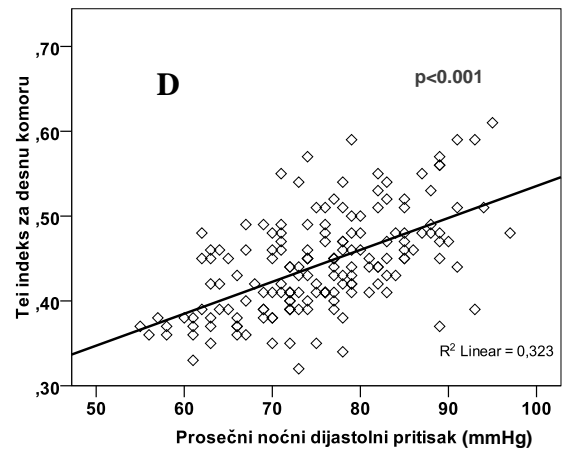
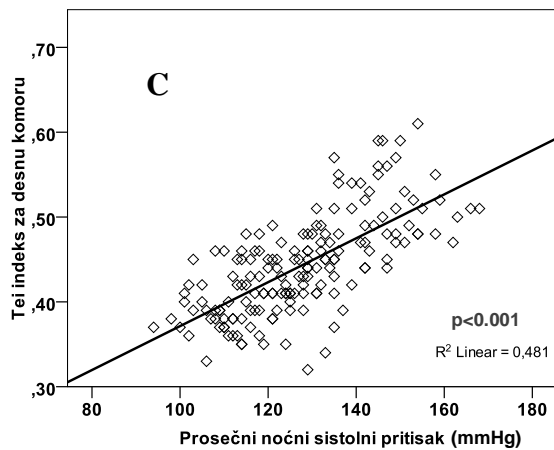
**Tabela 19.** Povezanost različitih kliničkih i ehokardiografskih parametara sa Tei indeksom za desnu komoru.

DK Tei index	Univarijantna analiza		Multivarijantna analiza	
	r	p	$\beta$	p
<b>Kliničke karakteristike</b>				
Godine starosti	0.13	0.095	-	0.372
Pol (žene)	-0.048	0.538	-0.185	0.006
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.156	0.045	0.146	0.005
Glukoza (mmol/l)	0.047	0.546	-	
Holesterol (mmol/l)	0.285	<0.001	-	0.111
SAP <sub>24h</sub> (mmHg)	0.69	<0.001	-	0.694
DAP <sub>24h</sub> (mmHg)	0.4	<0.001	-	0.103
SAP <sub>dan</sub> (mmHg)	0.627	<0.001	0.771	<0.001
DAP <sub>dan</sub> (mmHg)	0.297	<0.001	0.297	<0.001
SAP <sub>noć</sub> (mmHg)	0.693	<0.001	-	0.841
DAP <sub>noć</sub> (mmHg)	0.568	<0.001	0.219	<0.001
Non-dipping profil	0.391	<0.001	-	0.838
Inverzni dipping profil	0.295	<0.001	0.26	0.009
<b>Ehokardiografske karakteristike</b>				
LKmasa/Tv <sup>2.7</sup> (g/m <sup>2.7</sup> )	0.359	<0.001	-	0.789
RWT	0.304	<0.001	-	0.117
(E/e') <sub>m</sub>	0.533	<0.001	-	0.852
Zid DK (mm)	0.595	<0.001	-	0.729
SPDK (mmHg)	0.205	0.008	-	0.191
	<b>r<sup>2</sup></b>		<b>0.61</b>	

BMI-indeks telesne mase (body mass index), SAP-sistolni arterijski pritisak, DAP-dijastolni arterijski pritisak, LK-leva komora, Tv-telesna visina, RWT- relativna debljina zida leve komore, (E/e')<sub>m</sub>- odnos ranog protoka preko lateralnog segmenta mitralnog anulusa meren pulsni Dopplerom i tkivnim Dopplerom, SPDK- sistolni pritisak u desnoj komori



**Grafikon 16.** Povezanost Tei indeksa desne komore sa prosečnim dnevnim sistolnim pritiskom (A) i dijastolnim pritiskom (B)



**Grafikon 16 (nastavak).** Povezanost Tei indeksa desne komore sa prosečnim noćnim sistolnim pritiskom (C), dijastolnim pritiskom (D), indeksom mase leve komore (E) i debljinom zida desne komore (F)

Višestruka linearna regresija je pokazala da su prosečne dnevne vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska, kao i prosečni noćni dijastolni pritisak i *inverzni dipping* profil krvnog pritiska povezani sa Tei indeksom desne komore (izvršena je korekcija prema starosti i polu) (Tabela 19).

Ako bi se u model višestruke linearne regresije uvrstili samo ehokardiografski parametri onda bi kao nezavisni prediktori Tei indeksa desne komore bili debljina zida desne komore ( $\beta=0.394$ ,  $p<0.001$ ), mitralni odnos E/é ( $\beta=0.253$ ,  $p=0.001$ ) i relativna debljina zida leve komore ( $\beta=0.155$ ,  $p=0.013$ ).

## **5. DISKUSIJA**

### **5.1 Remodelovanje leve komore**

#### ***5.1.1 Struktura leve komore kod dippera i non-dippera***

U poslednjih nekoliko decenija objavljen je veliki broj studija o oštećenju ciljnih organa kod osoba sa hipertenzijom. Otkako je 24-časovni monitoring krvnog pritiska zaživeo u svakodnevnoj kliničkoj praksi, sve je više radova koji se bave uticajem 24-časovnog i noćnog krvnog pritiska na ciljne organe (srce, mozak, bubrege, krvne sudove); međutim studije koje se bave uticajem profila 24-časovnog krvnog pritiska na ciljne organe su novijeg datuma.

U elemente remodelovanja srca u studijama su ubrajani masa leve komore i njen indeks, sistolna i dijastolna disfunkcija, uvećanje leve pretkomore, dilatacija luka aorte i pojava mikardne fibroze. Od svih navedenih parametara, kao marker oštećenja leve komore najčešće je korišćeno određivanje hipertrofije leve komore zbog jednostavnosti određivanja. Ona se takođe pokazala kao značajan nezavistan prediktor kardiovaskularnog događaja i ukupnog mortaliteta kako u populaciji hipertenzivnih pacijenata, tako i u opštoj populaciji /157-159/. Bez obzira što patogeneza hipertrofije leve komore kod hipertenzivnih pacijenata još uvek nije u potpunosti razjašnjena smatra se da najveću ulogu imaju hemodinamski stres (opterećenja pritiskom i volumenom) i humoralni (kateholamini, aldosteron, renin-angiotenzin sistem), genetski i rasni činioci /160/.

Hronično povišen krvni pritisak progresivno povećava debljinu zida leve komore što posledično povećava stres u zidu komore i stimuliše hipertrofiju leve komore koja predstavlja adaptaciju komore koja time želi da spreči stres u samom zidu komore. Na samom početku hipertenzije hipertrofija leve komore predstavlja kompenzatorni mehanizam nastao zbog volumnog opterećenja. Sa druge strane, studije su pokazale da je hipertrofija leve komore u hipertenziji posledica hipertrofije miocita i intersticijalne fibroze koje dovode do promena u miokardnoj teksturi (perivaskularna/intersticijalna fibroza i mikroskopski ožiljci) /161,162/, ali i u miokardnoj funkciji (poremećeno sistolno skraćanje, relaksacija/punjenje i smanjena koronarna rezerva) /163/. Hronično opterećenje pritiskom ima ključnu ulogu u prekomernoj ekspresiji fetalnih izoformi kontraktilnih proteina: miozina, troponina i aktina, koji su odgovorni za hipertrofiju miokarda. Sa druge strane, prekomerna ekspresija kolagena dovodi do povećane sinteze kolagena i fibroze miokarda /164/.

Još pre tri decenije su objavljeni prvi radovi koji su svedočili o tome da se opterećenje leve komore pritiskom mnogo bolje može dokazati uticajem 24-časovnog ambulatornog monitoringa krvnog pritiska na masu leve komore nego uticajem jednokratnog merenja pritiska na njenu masu /165,166/.

U našem istraživanju morfologija leve komore se značajno razlikovala između *dipperera* i *non-dipperera*. End-dijastolni i end-sistolni dijometri su značajno bili veći kod pacijenata sa *non-dipping* profilom krvnog pritiska, a isti slučaj je bio i sa debljinom zida leve komore. Rezultati drugih studija po pitanju dimenzija leve komore su različita, neki se slažu sa našim rezultatima /16,76/, drugi se delimično slažu /167/, a neki nisu našli razliku u veličini leve komore među *dipperima* i *non-dipperima* /11,12/. Sličan je slučaj i kada su u pitanju debljina septuma i zadnjeg zida, kao i relativna debljina zida leve komore. Neke studije su, kao i naša, pokazale da navedeni parametri značajno veći kod *non-dipperera* /11,28,29,168/, dok druga istraživanja nisu našla ovu razliku /15,17,113/.

Kada je u pitanju hipertrofija leve komore procenjene posredstvom mase ili indeksa mase leve komore istraživanja su mnogo konzistentnija. Najveći broj autora se slaže sa našim nalazom da je indeks mase leve komore značajno veći kod *non-dipperera* /12,14,18,28,167,169/. Naravno i ovde ima neslaganja među autorima /9,15,17/. Prema našim rezultatima, rizik da osoba sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore bude istovremeno i *non-dipper* veća je 2 puta nego da osoba bude *diper* (OR 2.26, 95% CI: 1.2-4.27).

Sistolna funkcija leve komore procenjena na osnovu Teicholzove formule, ali i korišćenjem modifikovane Simpsonove formule, je potpuno očuvana kod novootkrivenih hipertenzivnih pacijenata u našem istraživanju i ne razlikuje se među *dipperima* i *non-dipperima*. Naš nalaz je u saglasnosti sa velikim brojem istraživanja/11-18/. Međutim, kada se za procenu sistolne funkcije leve komore iskoristi parametar dobijen tkivnim Dopplerom (protok preko lateralnog segmenta mitralnog anulusa u sistoli) onda se dobija vrlo interesantan rezultat po kojem je sistolna funkcija leve komore kod *non-dipperera* više narušena u odnosu na *dipperera*. Sličan rezultat su dobili Seo i sar. /167/.

Obzirom na povezanost *non-dipping* profila krvnog pritiska sa povećanom aktivnošću simpatikusa /43,44/, kao i vezu simpatikusa sa aldosteronom i renin-angiotenzin sistemom /170/, lako se može shvatiti zašto je masa leve komore veća kod *non-dipperera* u odnosu na *dipperera* u našoj grupi ispitanika sa novootkrivenom i nelečenom arterijskom hipertenzijom kod kojih antihipertenzivi nisu imali nikakav uticaj.

Osnovni razlog zašto i druge studije nisu došle do sličnog zaključka je način klasifikacije 24-časovnog profila krvnog pritiska. Naime, neka istraživanja smatraju da je *dipper* osoba kod koje tokom noći dolazi do pada sistolnog i dijastolnog pritiska za više od 10%, dok se druga istraživanja zadovoljavaju padom sistolnog ili dijastolnog ili srednjeg arterijskog pritiska za više od 10% što značajno menja pomenutu klasifikaciju na *dippere* i *non-dippere*.

U našem istraživanju leva pretkomora je značajno veća kod *non-dippera* što se slaže sa velikim brojem studija /12,14,16,75,167/, ali ima i onih koji nisu dobili ovakve rezultete /168,171/. Objašnjenje dilatirane leve komore kod novootkrivenih hipertenzivnih bolesnika treba tražiti u volumnom opterećenju, opterećenju pritiskom, hipertrofiji leve komore, ali i u povećanom BMI koji je kod naših pacijenata bio iznad 24kg/m<sup>2</sup>.

### **5.1.2 Struktura leve komore kod ekstremnih *dippera* i inverznih *dippera***

O remodelovanju leve komore *ekstremnih* i *inverznih dippera* zna se veoma malo. Muxfeld i sar. su pokazali da u populaciji pacijenata sa rezistentnom hipertenzijom *ekstremni dipperi* imaju značajno niži indeks mase leve komore u odnosu na *dippere*, *non-dippere* i *inverzne dippere*, kao i da *non-dipperi* i *inverzni dipperi* imaju značajno veći kardiovaskularni mortalitet od ostalih /172/. Ejekciona frakcija se nije razlikovala među ove četiri podgrupe što je u skladu sa našim rezultatima /172/.

Naše istraživanje je pokazalo da postoji značajna razlika i u dimenzijama leve komore i u debljini septuma i zadnjeg zida među *dipperima* i *ekstremnim dipperima* sa jedne strane i *non-dipperima* i *inverznim dipperima* sa druge strane. Prethodno naše istraživanje nije pokazalo da postoje razlike u veličini leve komore između ove četiri podgrupe, ali treba imati u vidu da smo tada u studiju uključili i preko 30% pacijenata koji su primali antihipertenzivnu terapiju što je moglo da maskira moguće razlike /173/. Indeks mase leve komore se postepeno i značajno povećavao od *ekstremnih dippera*, preko *dippera* i *non-dippera* do *inverznih dippera*. Značajna razlika nije postojala samo u poređenju *non-dippera* i *inverznih dippera*. Do sličnih rezultata smo došli i ranije kada smo pokazali da se indeks mase leve komore postepeno i značajno povećava od *ekstremnih dippera* do *inverznih dippera* /173/.

Prema našem istraživanju šansa da hipertenzivna osoba ima hipertrofiju leve komore kod *dippera* je skoro 3 puta veći da bude *ekstremni dipper* (OR 2.95, 95%CI: 1.13-7.7). Takođe, pacijent sa hipertenzijom i hipertrofijom leve komore ima 6 puta veću šansu da

istovremeno bude i *non-dipper* nego da bude *ekstremni dipper* (OR 6.66, 95%CI: 2.18-18.4), a skoro 7 puta veću šansu da bude *inverzni dipper* nego *ekstremni dipper* (OR 6.6, 95%CI: 2.22-19.2).

U našem istraživanju sistolna funkcija procenjena tkivnim Dopplerom ( $s_m$ ) je značajno bolja kod *ekstremnih dippera* u odnosu na ostale tri podgrupe. U literaturi nema podataka na ovu temu.

Mogući uzrok razlika među četiri podgrupe je činjenica da se sistolni pritisak tokom noći među našim ispitanicima postepeno i značajno povećavao od *ekstremnih dippera* do *inverznih dippera*. Slično je nađeno i za vrednosti dijastolnog pritiska u ovom istraživanju.

Drugi razlog ovakvog rezultata se možda može objasniti nalazima studije Grassi i sar. koji su pokazali da je mišićna simpatička aktivnost kod *inverznih dippera* veća nego kod *dippera* i *ekstremnih dippera*, iako se koncentracije noradrenalina nisu statistički razlikovale među grupama /45/. Interesantno je da se čak i koncentracija noradrenalina gradacijski povećavala od *ekstremnih dippera*, preko *dippera* i *non-dippera*, do *inverznih dippera*, ali statistička značajnost u razlici nije postignuta zbog male veličine uzorka /45/.

Sasvim mogući scenario remodelovanja leve komore kod *non-dippera* i *inverznih dippera* je da povećana aktivnost simpatikusa u ovim podgrupama pacijenata povećava arterijski pritisak što posledično povećava *preload*, izaziva dilataciju i hipertrofiju leve komore, ali i dilataciju leve pretkomore. Ne treba zaboraviti i insulinsku rezistenciju koja se pokazala kao nezavisni prediktor remodelovanja leve komore /173/. Naime, Grassi i sar. su pokazali da se HOMA indeks, surogat insulinske rezistencije, postepeno povećava od *ekstremnih dippera* do *inverznih dippera* što takođe može biti razlog remodelovanja leve komore /45/.

Nezavisno povećanje perifernog otpora predstavlja samo još jedan od faktora rizika za remodelovanje srca kod osoba sa *non-dipping* profilom što su ranije Takakuwa i sar. dokazali /80/.

U našem istraživanju leva pretkomora se gradacijski povećava od *ekstremnih dippera* prema *inverznim dipperima*. Sličan rezultat smo dobili i ranije na značajno većem uzorku hipertenzivnih ispitanika /173/. Uzrok može biti viši pritisak, povećana aktivnost simpatikusa, povećan periferni otpor, ali i veća insulinska rezistencija kod *non-dippera* i *inverznih dippera*.



### 5.1.3 Dijastolna funkcija leve komore kod *dipper* i *non-dipper*

Arterijska hipertenzija povećava *afterload* i dovodi do povećanja stresa u zidu leve komore što za posledicu ima njegovu hipertrofiju koja sa sobom donosi poremećaj odnosa pritisak-volumen u smislu smanjenja gradijenta pritiska između leve pretkomore i komore /175/. Patohistološke promene podrazumevaju nakupljanje kolagena u ekstracelularnom prostoru i transformisanje srčanih fibroblasta u miofibroblaste koji stvaraju drugačiji ekstracelularni matriks i menjaju balans između metaloproteinaza, uzročnika fibroze, i njihovih inhibitora /176/. Opterećenje pritiskom aktivira i renin-angiotenzin-aldosteron sistem što rezultira rastom fibroblasta, a hronična aktivnost ovog sistema povećava deponovanje kolagena u ekstracelularnom matriksu što dalje uzrokuje smanjenje komplijanse i pojavu dijastolne disfunkcije leve komore /176/. Obzirom da je kod *non-dipper* aktivnost renin-angiotenzin-aldosteron sistema veća u odnosu na *dipper* baš zbog povećane aktivnosti simpatikusa očekivano je da dijastolna funkcija leve komore bude i značajno više oštećena u ovoj grupi ispitanika.

U našem istraživanju svi parametri dijastolne funkcije su bili značajno više poremećeni u grupi *non-dipper* pacijenata. Tako je odnos ranog i kasnog transmitalnog protoka u dijastoli meren pulsni Dopplerom  $(E/A)_m$ , odnos ovih protoka merenih tkivnim Dopplerom  $(e'/a')_m$  značajno niži kod *non-dipper*. Deceleraciono vreme je značajno produženo, a odnos  $(E/e')_m$  je povišen kod *non-dipper*. Slične rezultate smo dobili i u prethodnim istraživanjima /173,177/.

Rezultati iz literature ipak nisu jedinstveni. Ferrara i sar. su upotrebom pulsni Dopplera pokazali da *non-dipper* imaju veći stepen oštećenja dijastolne funkcije leve komore u poređenju sa *dipperima* /16/. Do sličnih rezultata su došli i drugi istraživači u populaciji hipertenzivnih ili čak normotenzivnih ispitanika /17,168/, a upotreba tkivnog Dopplera je samo upotpunila ovakve nalaze /167,178,179/. Međutim, ima studija koje nisu dokazale značajnu razliku u dijastolnoj funkciji između *dipper* i *non-dipper* /15,17/, ni uprkos upotrebi sofisticiranih Doppler metoda /180,181/.

Ne treba zaboraviti ni uticaj insulinske rezistencije, koja svakako može dovesti do dijastolne disfunkcije leve komore čak i kod normotenzivnih pacijenata /182,183/, a koja se relativno često sreće među hipertenzivnim pacijentima, naročito *non-dipperima* /65/. U našem istraživanju nivo insulinske rezistencije nismo bili u mogućnosti da pratimo, a značajna

razlika u nivou glikemije i glikoziliranog hemoglobina između *dipper*a i *non-dipper*a nije nađena.

#### **5.1.4 Dijastolna funkcija leve komore kod ekstremnih *dipper*a i inverznih *dipper*a**

Naši rezultati su pokazali da je dijastolna funkcija leve komore značajnije oštećena kod *non-dipper*a i *inverznih dipper*a nego kod *dipper*a i *ekstremnih dipper*a. Naime, odnos  $(E/A)_m$  i tkivnim Dopplerom dobijen odnos  $(e'/a')_m$  se postepeno povećavaju od *ekstremnih dipper*a, preko *dipper*a i *non-dipper*a, do *inverznih dipper*a. Isto važi i za deceleraciono vreme koje se postepeno produžava, ali i za odnos  $(E/e')_m$ . Slične rezultate smo ranije dobili na većem uzorku hipertenzivnih ispitanika gde su bilo uključeni i pacijenti lečeni hipertoničari /173/.

Postoji više mogućih razloga za ovakav rezultat. Naime, u našem istraživanju pritisak tokom 24h, kao i pritisak tokom noći su značajno veći kod *non-dipper*a i *inverznih dipper*a što samo po sebi može remetiti dijastolnu funkciju leve komore zbog konstantno povećanog *afterload* i stresa u samom zidu komore (*wall stress*). Sa druge strane, indeks mase leve komore i relativna debljina zida leve komore su takođe značajno veći u ove dve poslednje grupe pacijenata što može biti posledica većeg krvnog pritiska, ali i posledica povećane aktivnosti simpatikusa /45/, smanjene aktivnosti parasimpatikusa i pozitivne povratne sprege sa renin-angiotenzin-aldosteron sistemom /170/ koji je svakako bitan u remodelovanju srca kod *non-dipper*a i *inverznih dipper*a.

#### **5.1.5 Globalna funkcija leve komore kod *dipper*a i *non-dipper*a**

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da se globalna funkcija leve komore procenjena posredstvom Tei indeksa lošija kod *non-dipper*a nego kod *dipper*a. Soylu i sar. su u grupi normotenzivnih ispitanika pokazali da osobe sa *non-dipping* statusom imaju veći indeks miokardne performanse (Tei index) u poređenju sa osobama koje imaju *dipping* status /180/.

Veći poremećaj globalne funkcije leve komore kod *non-dipper*a se može pripisati istovremenom poremećaju sistolne funkcije ( $s_m$ ) i dijastolne funkcije ( $(E/A)_m$ ,  $(e'/a')_m$ ,  $DT_m$ ,  $(E/e')_m$ ) leve komore.

### **5.1.6 Globalna funkcija leve komore kod ekstremnih dippera i inverznih dippera**

Naši rezultati ukazuju na to da se globalna funkcija leve komore postepeno pogoršava od *ekstremnih dippera* ka *inverznim dipperima* što smo pokazali i na većem uzorku hipertenzivnih pacijenata /173/. Slična istraživanja do sada nisu rađena. Obzirom da se jedino *ekstremni dipperi* razlikuju po sistolnoj funkciji od ostalih podgrupa (procena vršena tkivnim Dopplerom), a da se dijastolna funkcija postepeno pogoršava od *ekstremnih dippera* prema *inverznim dipperima* može se zaključiti da je poremećaj globalne funkcije više posledica oštećenja dijastolne funkcije, nego sistolne funkcije.

### **5.1.7 Faktori koji dovode do remodelovanja leve komore kod hipertenzivnih pacijenata**

Naše istraživanje je pokazalo da prosečni sistolni pritisak za 24h, prosečni sistolni pritisak tokom dana, prosečni sistolni i dijastolni pritisak tokom noći koreliraju sa indeksom mase leve komore, što se slaže sa nalazima prethodnih istraživanja /12,14,15,184/. Takođe je uočeno povezanost *non-dipping* profila i *inverznog dipping* profila krvnog pritiska sa indeksom mase leve komore. Od ehokardiografskih parametara uočeno je da debljina zida desne komore takođe utiče na indeks mase leve komore.

Multivarijantnom analizom, nakon korekcije za pol i starost, je utvrđeno da samo prosečni sistolni pritisak tokom noći i *non-dipping* profil krvnog pritiska nezavisno utiču na indeks mase leve komore.

Naša studija je takođe pokazala da holesterol, skoro svi parametri 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska (izuzev prosečnog dnevnog dijastolnog pritiska), parametri hipertrofije leve komore (indeks mase leve komore i relativna debljina zida), parametri dijastolne funkcije ( $E/A_m$ ,  $e'/a'_m$ ) i debljina zida desne komore koreliraju sa odnosom ( $E/e'_m$ ) pokazateljem pritiska punjenja leve komore koji se najviše odražava na dijastolnu funkciju leve komore pa se stoga koristi kao njen surogat. *Non-dipping* i *inverzni dipping* profil krvnog pritiska takođe koreliraju sa dijastolnom funkcijom ( $E/e'_m$ ). Nakon korekcije za godine, pol i BMI kao nezavisni prediktori su ostali samo prosečni sistolni pritisak tokom noći, *non-dipping* profil i indeks mase leve komore što se podudara sa rezultatima iz literature /167/. Slične rezultate smo dobili i ranije, na većem uzorku hipertenzivnih ispitanika /173/. Autori koji su koristili druge parametre dijastolne funkcije leve komore poput  $E/A$  su dobili slične rezultate /168,180/.

Interesantan je nalaz povezanosti holesterola i dijastolnom funkcijom leve komore obzirom da ova veza još uvek nije razjašnjena. Postoje retki radovi koje svedoče o povezanosti nivoa triglicerida i dijastolne funkcije leve komore /185,186/, ali o vezi ukupnog holesterola i dijastolne funkcije leve komore se zna samo posredno. Naime, studije koje su proučavale uticaj statina (atorvastatina i simvastatina) na miokard su utvrdile da davanje ovih lekova značajno poboljšava dijastolnu funkciju leve komore nezavisno od nivoa triglicerida. Autori su mišljenja da antioksidantno dejstvo koje statini neosporno ostvaruju posredstvom povećanja aktivnosti azot-oksida sintetaze (NOS) značajno poboljšava endotelnu funkciju, dovodi do vazodilatacije kapilara u miokardu, bolje perfuzije miokarda i subendokarda pa samim tim i bolje srčane funkcije /186/.

Slični rezultati su dobijeni i kada je u pitanju globalna funkcija leve komore procenjena na osnovu Tei indeksa. Naime, nivo glikemije i svi parametri 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska uključujući *non-dipping* i *inverzni dipping* profil krvnog pritiska koreliraju sa Tei indeksom leve komore. Od ehokardiografskih parametara skoro svi koji su analizirani (indeks mase leve komore,  $E/A_m$ ,  $e'/a'_m$ , i debljina zida desne komore) koreliraju sa Tei indeksom. Multifaktorska analiza je ipak pokazala da samo nivo glikemije, prosečni sistolni pritisak tokom dana, *non-dipping* profil i *inverzni dipping* profil, odnos  $(e'/a')_m$  i debljina zida desne komore nezavisno utiču na Tei indeks leve komore hipertenzivnih pacijenata. Ovakve rezultate smo i ranije objavili /173/. Interesantno je da je noćni sistolni pritisak nezavistan prediktor dijastolne funkcije ( $E/e'$ ), a dnevni sistolni pritisak nezavistan prediktor globalne funkcije leve komore.

Poznato je da hipertenzija utiče na globalnu funkciju leve komore procenjenu Tei indeksom /188,189/. Andersen i sar. su čak pokazali da i hipertenzivne osobe sa normalnom dijastolnom funkcijom mogu imati poremećanu globalnu funkciju merenu Tei indeksom, što govori u prilog tvrdnji da nije samo dijastolna disfunkcija odgovorna za globalnu disfunkciju leve komore kao što se najčešće smatra. Mišljenja o tome da li vrednosti sistolnog i dijastolnog pritiska utiču na globalnu funkciju leve komore su podeljena. Pojedini autori smatraju da Tei indeks korelira sa vrednostima arterijskog pritiska /190,191/, dok drugi negiraju tu povezanost /188,190/. Identična dilema postoji i po pitanju uticaja ehokardiografskih parametara poput indeksa mase ili relativne debljine zida leve komore na globalnu funkciju leve komore. Uticaj *non-dipping* ili *inverznog dipping* profila na Tei indeks do sada nije ispitivana.

Uticaj nivoa glikemije na Tei indeks nije još razjašnjen. Ranije smo pokazali da nivo glikemije korelira sa Tei indeksom kod osoba sa metaboličkim sindromom /192/. Međutim, u ovom istraživanju se pokazalo da postoji negativna korelacija nivoa glikemije i Tei indeksa. Mogući razlog za to je relativno veliki udeo *non-dipper*a koji imaju nešto niži nivo glikemije od *dipper*a (nema statističke značajnosti), a ipak imaju značajno više vrednosti krvnog pritiska i Tei indeksa zbog čega je kranji rezultat bila pozitivna korelacija krvnog pritiska (dnevnog, noćnog, 24h) i Tei indeksa, a negativna korelacija glikemije i Tei indeksa.

## **5.2 Remodelovanje desne komore**

### **5.2.1 Anatomske osobnosti desne komore**

Desna komora ima kompleksnu geometrijsku strukturu, u frontalnoj ravni je trouglastog oblika, dok je u transferzalnoj ravni polumesečastog oblika što onemogućava pravljenje jednostavnog geometrijskog modela i značajno otežava njenu vizuelizaciju i eksploraciju. Ona se sastoji iz tri anatomske celine: ulazni trakt sa trikuspidnom valvulom, trabekularni apikalni deo i izlazni trakt /193/. Miociti u zidu desne komore su drugačije orijentisani u poređenju sa levom komorom. Oni su uglavnom orijentisani longitudinalno u subendokardnom sloju, a cirkumferentno u tanjem subepikardnom sloju /194/. Kao posledica ovakvog rasporeda miocita, kontrakcija desne komore je pre svega longitudinalna /195/, propagira se od vrha ka izlaznom traktu /196/, a rotaciona deformacija ima mali značaj tokom kontrakcije za razliku od leve komore. Iako je debljina zida desne komore samo 3 do 5 mm /197/, a njena masa čak četiri puta manja od mase leve komore /198/, desna komora pomoću niže impendanse i veće distenzibilnosti plućnog vaskularnog korita uspeva da za isto vreme ispumpa identičan volumen krvi kao i leva komora.

Sposobnost obe komore da održe normalan udarni volumen zavisi od tri ključna faktora: kontraktilnosti miocita, *preload* (inicijalno istezanje miocita pre kontrakcije) i *afterload* (opterećenje pod kojim se srce kontrahuje da bi izbacilo krv tokom sistole) /199/. Za funkciju desne komore još je bitan i status leve komore i njihova međusobna interakcija /200/. Interventrikularni septum, perikard i zajednička mišićna vlakna imaju značajnu ulogu u prenošenju energije za kontrakciju sa leve na desnu komoru. Otprilike trećina pritiska koji se stvara u desnoj komori nastaje zahvaljujući kontrakciji leve komore /201/.

Funkcija desne komore je veoma osetljiva na povišen *afterload* /201/, dok povećani *preload* (volumno opterećenje) mnogo bolje toleriše tako što menja svoju geometriju, ali ne i kontraktilnu sposobnost /203/.

I sama hemodinamika kontrakcije desne komore se razlikuje od leve komore, pa tako izovolumetrijsko kontrakciono vreme ne postoji ili je jako kratko kod kontrakcije desne komore jer pritisak u desnoj komori lako premašuje end-dijastolni pritisak u plućnoj arteriji /204/. Interesantno je i to da se kratak period pre zatvaranja pulmonalne valvule istiskivanje krvi iz desne komore uglavnom odvija samo usled sposobnosti plućne cirkulacije da, po inerciji, održi protok krvi, što nije moguće u sistemskoj cirkulaciji /205/. Izovolumetrijsko relaksaciono vreme takođe ne postoji ili je veoma kratko.

### **5.2.2 Struktura desne komore kod *dipper* i *non-dipper***

Uticaj arterijske hipertenzije na strukturu i funkciju desne komore je malo ispitan. Postoje tri osnovne teorije koje objašnjavaju ovaj odnos: arterijska hipertenzija utiče na desnu komoru posredstvom povećanja rezistencije u plućnoj cirkulaciji koja je samo posledica povećanja rezistencije u sistemskoj cirkulaciji /206,207/; teorija o interakciji leve i desne komore posredstvom interventrikularnog septuma koga Buckeberg, zbog njegovog velikog značaja, naziva „*lion of the hart*“ /208/; i teorija o cirkulišućim citokinima, hormonima rasta (aldosteron, angiotenzin II, insulin) i kateholaminima koji istovremeno remodeluju i levu i desnu komoru /209,210/.

Hipertrofija leve komore u arterijskoj hipertenziji u početku nastaje kao posledica povećane sistemske rezistencije, *afterload-a* i stresa u samom zidu komore (*wall stress*). Povećanje debljine zida kompenzatorno smanjuje zidni stres i normalizuje pritisak koji postoji u samom zidu leve komore. Koncentrična hipertrofija na početku razvoja arterijske hipertenzije na ovaj način omogućava održavanje normalne sistolne funkcije i udarnog volumena leve komore bez obzira na visoke vrednosti krvnog pritiska. Međutim, potrošnja energije je veća što se veoma brzo odražava na dijastolnu funkciju leve komore /211/.

Zadebljanje zidova leve komore vodi njenoj smanjenoj rastegljivosti što posledično dovodi do povećanja end-dijastalnog pritiska i povećanja pritiska punjenja leve komore tj. povećanja pritiska u levoj prekomori što se naravno prenosi na plućnu cirkulaciju, plućnu arteriju i konačno na desnu komoru. Kao odgovor na povećan pritisak dolazi do hipertrofije desne komore.

Kod *non-dipper* tokom noći dolazi do povećanja sistemske rezistencije, a istovremeno ne dolazi do očekivanog pada udarnog volumena što zajedno može rezultovati oštećenjem obe srčane šupljine /212/.

U interakciji leve i desne komore u hipertenziji nikako ne treba zaboraviti septum koji svojom hipertrofijom dovodi do mehaničke opstrukcije dijastolnog punjenja desne komore i dodatnog povećanja pritiska u njoj.

Treća teorija o međusobnoj interakciji leve i desne komore u arterijskoj hipertenziji je verovatno i najvažnija u objašnjavanju razlike u remodelovanju srca kod *dipper* odnosno *non-dipper*. Naime, od ranije je poznato da su različiti sistemski faktori rasta poput aldosterona, angiotenzina i insulina odgovorni za hipertrofiju obe komore, a studije su pokazale da je aktivnost sistema renin-angiotenzin-aldosteron veća kod *non-dipper* /213,214/. Angiotenzin II indukuje hipertrofiju kardiomiocita, miokardnu fibrozu, apoptozu, endotelnu disfunkciju i vazokonstrikciju, dok aldosteron povećava noćni pritisak retencijom natrijuma /213/. Još jedan značajan faktor koji može dovesti do pogoršanja funkcije desne komore i poremetiti njenu strukturu kod *non-dipper* jeste povećana aktivnost simpatikusa, smanjena aktivnost  $\beta$ -adrenergičkih receptora i smanjena aktivnost parasimpatikusa tokom noći /215-217/.

U našem istraživanju *non-dipper* su imali značajno veći dijametar desne komore i pretkomore, kao i deblji slobodni zid desne komore. Prevalenca hipertrofije desne komore je takođe bila značajno veća među *non-dipperima*. U ranije objavljenom istraživanju nismo našli razliku u dijametru desne komore između ove dve grupe ispitanika, a razlog moguće leži u činjenici da je više od 30% ispitanika uzimalo antihipertenzivnu terapiju i imalo potpuno regulisane vrednosti krvnog pritiska /177/.

Sistolna funkcija desne komore procenjena na osnovu ejskione frakcije, TAPSE i brzine protoka u sistoli preko lateralnog segmenta trikuspidnog ušća ( $s_t$ ) je u potpunosti očuvana u obe grupe ispitanika i nema nikakve razlike među njima. I ranije smo dobili slične rezultate /173,177/.

### **5.2.3 Struktura desne komore ekstremnih kod *dipper* i inverznih *dipper***

Naše istraživanje je pokazalo da se razlika u dijametru desne komore održava samo na relaciji *dipper* - *non-dipper*, a da ne postoji između drugih podgrupa. Kada je u pitanju debljina zida desne komore i dijametar desne pretkomore onda su rezultati malo drugačiji i

pokazuju da se oba parametra postepeno i značajno povećavaju od *ekstremnih dippera*, preko *dippera* i *non-dippera*, do *inverznih dippera*, a da značajna razlika ne postoji samo između *non-dippera* i *inverznih dippera*. Prevalenca hipertrofije desne komore je veća kod *non-dippera* i *inverznih dippera* sa jedne strane, u poređenju sa *dipperima* i *ekstremnim dipperima* na drugoj strani. Isti rezultat smo dobili i za prevalencu biventrikularne hipertrofije. Slični rezultati su dobijeni i na većem uzorku ispitanika /173/.

Razlog za ovakav rezultat našeg istraživanja sasvim moguće leži u činjenici da se noćni, 24-časovni, a delom i dnevni krvni pritisak povećavaju upravo u ovom smeru, od *ekstremnih dippera* ka *inverznim dipperima*, što može prouzrokovati postepeno remodelovanje desne komore. Međutim, Grassi i sar. nude i drugo objašnjenje: veća adrenergička aktivnost *non-dippera* i *inverznih dippera* u odnosu na *dippera* i *ekstremne dippera* /45/, što naravno može i biti uzrok postepenog povećanja krvnog pritiska koje smo mi pronašli.

Sistolna funkcija desne komore procenjena na više načina (EF, TAPSE,  $s_1$ ) je bila u potpunosti očuvana kod sve četiri podgrupe i nije se značajno razlikovala među nima.

#### **5.2.4 Dijastolna funkcija desne komore kod *dippera* i *non-dippera***

Obzirom na višestruk način delovanja arterijske hipertenzije na desnu komoru sasvim je logično očekivati oštećenje dijastolne funkcije kod hipertenzivnih pacijenata, što su studije i pokazale /108-111,218/. Međutim, o uticaju *non-dipping* profila na dijastolnu funkciju desne komore malo se zna.

Sokmen i sar. su prvi objavili studiju u kojoj su proučavali uticaj profila krvnog pritiska na strukturu i funkciju leve i desne komore /113/. Istraživanje je obuhvatalo 69 hipertenzivnih pacijenata (32 *dippera* i 39 *non-dippera*) koji uzimaju antihipertenzivnu terapiju i imaju adekvatno regulisan krvni pritisak. Ispitanicima su određivani ehokardiografski parametri strukture, sistolne, dijastolne i globalne funkcije obe komore. Autori nisu našli statistički značajnu razliku između *dippera* i *non-dippera* ni u jednom parametru, čak ni kad je u pitanju leva komora. Naime, razlika postoji u gotovo svim parametrima koji determinišu remodelovanje leve i desne komore, ali je uzorak suviše mali da bi se dostigla statistička značajnost. Ovakvi rezultati takođe mogu biti i posledica uticaja antihipertenzivne terapije.

Na našem uzorku se pokazalo da postoji jasna razlika između *dippera* i *non-dippera* po pitanju dijastolne funkcije. Praktično svi parametri koji su korišćeni za procenu dijastolne



funkcije desne komore ( $E/A_t$ ,  $e'/a'_t$ ,  $E/e'_t$ ,  $DT_t$ ) su bili značajno lošiji kod *non-dipper* u poređenju sa *dipperima*. Odnosi  $(E/A)_t$  i  $(e'/a')_t$  su bili značajno niži, odnos  $(E/e')_t$  je bio značajno viši, a deceleraciono vreme je bilo značajno duže kod *non-dipper*. Čak je i prevalenca dijastolne disfunkcije desne komore bila duplo veća kod *non-dipper* (30% vs. 15%).

### **5.2.5 Dijastolna funkcija desne komore kod ekstremnih dippera i inverznih dippera**

U našoj studiji svi parametri dijastolne funkcije desne komore koje smo pratili ( $E/A_t$ ,  $e'/a'_t$ ,  $E/e'_t$ ,  $DT_t$ ) su se značajno pogoršavali idući od *ekstremnih dippera*, preko *dipper* i *non-dipper*, do *inverznih dippera*. Odnosi  $(E/A)_t$  i  $(e'/a')_t$  su se značajno snižavali, odnos  $(E/e')_t$  je rastao, a deceleraciono vreme se značajno produžavalo. Međutim, prevalenca dijastolne disfunkcije je bila značajno veća samo kod *inverznih dippera* u odnosu na *ekstremne dippera* i *dipere*.

Slične rezultate smo dobili i u većoj seriji ispitanika /173/. Druga istraživanja na ovu temu nismo mogli da nađemo u literaturi.

### **5.2.6 Globalna funkcija desne komore**

Sokmen i sar. nisu našli razliku u globalnoj funkciji bilo leve bilo desne komore između *dipper* i *non-dipper* koristeći indeks miokardne performanse (Tei indeks) kao parametar /113/. Naše istraživanje je pokazalo da razlika postoji i da je najverovatnije posledica oštećene dijastolne funkcije obzirom da je sistolna funkcija desne komore u potpunosti očuvana.

Naša studija je takođe pokazala da se Tei indeks za desnu komoru postepeno povećava od *ekstremnih dippera*, preko *dipper* i *non-dipper*, do *inverznih dippera* što upućuje na postepeno pogoršanje globalne funkcije desne komore i najverovatnije se može objasniti istovremenim pogoršanjem dijastolne funkcije desne komore /173/.

### **5.2.7 Faktori koji dovode do remodelovanja desne komore kod hipertenzivnih pacijenata**

Analiza naših rezultata ukazuje na to da od kliničkih parametara indeks telesne mase, nivo holesterola i praktično svi parametri 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska uključujući *non-dipping* i *inverzni dipping* profil koreliraju sa debljinom zida desne komore. Od ehokardiografskih parametara indeks mase leve komore, relativna debljina zida leve

komore, odnos  $(E/e')_m$  i sistolni pritisak u desnoj komori koreliraju sa debljinom zida desne komore. Multifaktorska analiza je ipak pokazala da samo indeks telesne mase (BMI), prosečni sistolni i dijastolni pritisak tokom noći i povećan pritisak punjenja leve komore (procenjen posredstvom odnosa  $(E/e')_m$ ) predstavljaju nezavisne prediktore hipertrofije desne komore.

Uticao gojaznosti na strukturu desne komore našli su i drugi autori /108,109,219,220/, ali ima i onih istraživanja koja se sa tim na slažu /110/. Postoji nekoliko mogućih mehanizama kojima bi se mogao objasniti uticaj gojaznosti na remodelovanje desne komore. Najpre povećani preload kod ovih pacijenata dovodi do dilatacije desne komore što vodi povećanoj potrošnji energije i kiseonika, ali i povećanju stresa u samom zidu komore /221/. Drugo moguće objašnjenje se tiče insulinske rezistencije koja je veoma česta kod gojaznih osoba i koja dovodi do nagomilavanja kolagena u ekstracelularnom prostoru rezultirajući smanjenjem komplijanse obe komore.

Zanimljiv je rezultat o povezanosti ukupnog holesterola i debljine zida desne komore obzirom da nisu rađene studije na ovu temu. Wang i sar. su skoro objavili studiju u kojoj se pokazalo da pored godina starosti, indeksa telesne mase i sistolnog arterijskog pritiska, i trigliceridi predstavljaju faktor rizika za nastanak hipertrofije leve komore /222/. Sa druge strane, Cispidi i sar. su pokazali da je nivo triglicerida povezan sa debljinom zida desne komore kod hipertenzivnih pacijenata /108/. Obzirom da rezultati ranije objavljenih istraživanja govore u prilog tome da i holesterol i trigliceridi dovode do povećanog nagomilavanja kolagena u intersticijumu miokarda onda bi se po analogiji moglo zaključiti da bi i holesterol mogao da bude povezan sa hipertrofijom leve odnosno desne komore.

Svi parametri 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska (prosečni dnevni, noćni i 24-časovni sistolni i dijastolni pritisak) su, prema rezultatima našeg istraživanja, povezani sa debljinom zida desne komore. Međutim samo su sistolni i dijastolni noćni pritisak nezavisni prediktori hipertrofije desne komore. U našim prethodnim istraživanjima multifaktorska analiza je pokazala da je samo sistolni pritisak (dnevni i noćni) nezavisan prediktor hipertrofije desne komore.

Arterijska hipertenzija može višestruko uticati na remodelovanje desne komore, kako na strukturu tako i na funkciju. Kao je ranije rečeno, postoje tri osnovna objašnjenja za to. Povećana rezistencija u plućnoj cirkulaciji koja prati povećanje rezistencije u sistemske cirkulaciji koja je prisutna u arterijskoj hipertenziji. Drugo objašnjenje leži u interventrikularnom septumu koji prenosi opterećenje leve komore na desnu, i treći

mehanizam je posredstvom faktora rasta koji podjednako utiču na obe srčane šupljine. Odgovor na pitanje zašto samo noćne vrednosti pritiska u našem istraživanju nezavisno utiču na hipertrofiju desne komore možda leži u činjenici da smo u našem istraživanju imali skoro 40% *non-dipper* sa značajno višim vrednostima krvnog pritiska tokom noći u poređenju sa preostalim 60% *dipper* što je moglo da utiče na to da samo noćne vrednosti krvnog pritiska budu predstavljene kao nezavisni prediktori hipertrofije desne komore.

Kada su ehokardiografski parametri u pitanju pokazalo se da indeks mase leve komore i relativna debljina zida leve komore utiču na debljinu zida desne komore. Ovakav nalaz slaže se sa rezultatima iz literature i može se objasniti /108,218,219,223-225/. Mogući razlog je potpuno mehaničke prirode, hipertrofija leve komore podrazumeva i hipertrofiju interventrikularnog septuma koji se zbog manjeg pritiska izmešta ka desnoj komori i na taj način smanjuje njenu zapreminu. Da bi desne komora mogla da ispumpa svu krv koja u nju dođe mora da dođe prvo do njene dilatacije, a potom i hipertrofije. Drugo obrazloženje je hemodinamske prirode. Naime, hipertrofija leve komore povećava pritisak punjenja leve komore što se dalje prenosi na plućnu cirkulaciju, a na kraju i desnu komoru koja odgovara svojim zadebljanjem.

Interesantan je rezultat našeg istraživanja po kojem je dijastolna funkcija leve komore, a ne indeks mase leve komore, nezavisan prediktor debljine zida desne komore. Razlog je zapravo uzajamna povezanost debljine zida desne komore i dijastolne funkcije leve komore koju smo dobili i u prethodnim istraživanjima /173/.

Pokazalo se da *non-dipping* i *inverzni dipping* profil utiču na debljinu zida desne komore. Jasan mehanizam još uvek nije razjašnjen, postoji više mogućih obrazloženja. S jedne strane, *non-diperi* i *inverzni dipperi* imaju veće vrednost pritiska u odnosu na *dipperi* i *ekstremne dipperi*; a sa druge strane, povećana aktivnost simpatikusa i renin-angiotenzin-aldosteron sistema kod *non-dipper* i *inverznih dippera* svakako može doprineti zadebljanju zida desne komore jer povećava nagomilavanje kolagena u intersticijum miokarda /161,162/, ali povećava i *preload* i *afterload* što dodatno opterećuje desnu komoru i uzrokuje njeno zadebljanje.

U našem istraživanju se pokazalo da nivo holesterola, svi parametri 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska, izuzev dijastolnog pritiska tokom dana, koreliraju sa dijastolnom funkcijom desne komore procenjivanu posredstvom parametra punjenja desne komore ( $E/e'$ ).

Veza između holesterola i dijastolne funkcije desne komore još nije ispitana. Zapravo postoji malo radova koji svedoče o vezi triglicerida i dijastolnoj disfunkciji leve komore /185,186/. Međutim, obzirom da mehanizmi koji dovode do dijastolne disfunkcije u hipertrigliceridemiji nisu vezani unikatno za levu komoru, onda se zaključci navedenih istraživanja lako mogu primeniti i na desnu komoru.

Uticaj krvnog pritiska na dijastolnu funkciju desne komore potvrđen je u prethodnim istraživanjima i može se objasniti na isti način kao i nastanak hipertrofije miokarda desne komore /110,111/. Jedina razlika je u tome što dijastolna disfunkcija nastaje ranije i često predstavlja prvi znak remodelovanja desne komore u arterijskoj hipertenziji.

Uticaj *non-dipping* profila na dijastolnu funkciju desne komore nije dovoljno proučen. Mi smo u prethodnim radovima pokazali da postoji značajna veza između ovog profila krvnog pritiska i dijastolne funkcije desne komore /173,177/. Sokmen i sar. nisu dobili slične rezultate najverovatnije kao posledica korišćenja malog uzorka što su i sami naveli kao ograničenje svoje studije /113/.

Multifaktorska analiza je pokazala da su relativna debljina zida leve komore, parametar dijastolne funkcije leve komore  $(E/e')_m$ , debljina zida desne komore i sistolni pritisak u desnoj komori ehokardiografski parametri povezani sa dijastolnom funkcijom desne komore  $(E/e')_t$  kod pacijenata sa arterijskom hipertenzijom što se podudara sa rezultatima naših ranijih studija /167,171/, ali i sa nalazima drugih istraživača /110,111/.

U našem istraživanju globalna funkcija desne komore procenjena na osnovu Tei indeksa korelira sa indeksom telesne mase, nivoom holesterola i svim parametrima 24-časovnog monitoringa krvnog pritiska, uključujući i *non-dipping* i *inverzni dipping* profil što se slaže sa našim prethodnim nalazima /173,177/. Multifaktorska analiza je međutim pokazala da, nakon korekcije za pol i BMI, samo prosečne vrednosti dnevnog sistolnog i dijastolnog pritiska, kao i prosečni sistolni noćni pritisak nezavisno utiču na globalnu funkciju desne komore. *Inverzni dipping* profil krvnog pritiska se takođe pokazao kao nezavistan prediktor tei indeksa za desnu komoru. Naše ranije istraživanje koje je obuhvatilo 265 ispitanika sa metaboličkim sindromom je takođe pokazalo da su i sistolni i dijastolni pritisak povezani sa Tei indeksom desne komore /220/.

Od ehokardiografskih parametara koje smo pratili samo indeks mase leve komore, relativna debljina zida leve komore, odnos  $(E/e')_m$ , debljina zida desne komore i sistolni

pritisak u desnoj komori koreliraju sa Tei indeksom za desnu komoru. Slične rezultate smo dobijali i ranije /173,177,220/. Međutim, u multivarijantnoj analizi, kada su u obzir uzeti i klinički parametri, nijedan ehokardiografski parametar se nije pokazao kao nezavisni prediktor uticaja na globalnu funkciju desne komore.

## 6. OGRANIČENJA ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje poseduje nekoliko ograničenja. Prvo ograničenje je to što je u studiji korišćen 24-časovni monitoring krvnog pritiska i na osnovu toga procenjivan dipping status što ne mora biti sasvim tačno obzirom da su istraživanja koja su rađena na 48-časovnom monitoringu pokazala veću korelaciju sa oštećenjem ciljnih organa /12,14,15/. Sa druge strane, mnogo je i onih istraživanja u kojima je korišćen 24-časovni monitoring, a ipak je dokazana povezanost između non-dipping statusa i oštećenja ciljnih organa /16-21,37-41/.

Drugo, za definisanje profila krvnog pritiska prevashodno je korišćen sistolni pritisak. Međutim, pokazalo se da kod *dipper*, *ekstremnih dippera* i *non-dipper* i sistolni i dijastolni pritisak tokom noći pada u sličnom procentu, pa ove tri grupacije zadovoljavaju i najrigoroznije definicije. Jedino odstupanje postoji kod *inverznih dippera* kod kojih sistolni pritisak raste tokom noći kod svih ispitanika, ali ne i dijastolni koji u proseku pada za 5% u odnosu na dnevne vrednosti.

Treće ograničenje se odnosi na samu populaciju ispitanika. Naime naši ispitanici su mlađi od 65 godina, imaju izolovanu arterijsku hipertenziju, bez drugih komorbiditeta, što eventualno ograničava zaključke našeg istraživanja samo na slične pacijente.

Četvrto ograničenje se tiče našeg definisanja hipertrofije desne komore. Prema važećim preporukama Evropskog udruženja za ehokardiografiju /156/ hipertrofija desne komore se definiše debljinom zida desne komore većom od 6mm, bez obzira na pol ispitanika. Međutim, istraživanja su pokazala da je specifičnost daleko veća ukoliko se napravi razlika prema polu i spusti granica debljine zida desne komore za žene na 5.5mm /108,109,219/.

Peto ograničenje se odnosi na računanje sistolnog pritiska u desnoj komori koje je moglo biti vršeno samo kod osoba koje imaju bar minimalnu trikuspidnu regurgitaciju, dakle nije moglo biti rađeno kod svih pacijenata. Isti problem su imali i drugi istraživači, ali ne postoje druge neinvazivne metode kojima bi se ovaj problem prevazišao i zbog toga se ne smatra značajnim ograničenjem u istraživanju.

## 7. ZAKLJUČAK

Uticaj arterijskog krvnog pritiska na strukturu i funkciju desne komore nije dovoljno ispitan. Do sada najveći deo oštećenja srca prouzrokovanog arterijskom hipertenzijom studije su uglavnom pripisivale levoj komori. Naše istraživanje je pokazalo da arterijska hipertenzija ima podjednako negativan uticaj na obe komore.

Studija je pokazala da postoje značajne razlike u strukturi, dijastolnoj i globalnoj funkciji leve, ali i desne komore, između *dipperera* i *non-dipperera*. Pokazano je i da postoji značajno i progresivno pogoršanje ovih funkcija počevši od *ekstremnih dipperera*, preko *dipperera* i *non-dipperera*, do *inverzних dipperera*.

Istraživanjem je dokazano da prosečne vrednosti noćnog sistolnog pritiska i *non-dipping* status utiču na hipertrofiju leve komore i njenu dijastolnu funkciju, dok na globalnu funkciju leve komore utiče prosečna dnevne vrednost sistolnog pritiska, *non-dipping* i *inverzni dipping* profil. Na hipertrofiju desne komore utiču noćne vrednosti krvnog pritiska, na njenu dijastolnu funkciju utiču *non-dipping* profil i parametri strukture i dijastolne funkcije leve komore, dok na njenu globalnu funkciju utiču dnevne i noćne vrednosti krvnog pritiska i *inverzni dipping* profil 24-časovnog krvnog pritiska.

Ovom studijom smo pokazali da dnevni profil arterijskog krvnog pritiska, a pre svega *non-dipping* i *inverzni dipping* profil, utiču na remodelovanje leve i desne komore i na taj način smo značajno upotpunili sliku o nepovoljnom uticaju arterijske hipertenzije na ciljne organe i potvrdili značaj hronoterapije koji je do sad potvrđen samo po pitanju leve komore.

Obzirom na veliku zastupljenost arterijske hipertenzije kod nas i u svetu lako se može sagledati koliki značaj ima naše istraživanje u rasvetljenju uticaja hipertenzije na oštećenje ciljnih organa i još više eventualnoj promeni terapijskog pristupa kod ovih pacijenata.

## 8. LITERATURA

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BV, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560–2572.
2. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Finalni izveštaj i Osnovni rezultati istraživanja zdravlja stanovnika Republike Srbije u 2006. godini. <http://www.batut.org.rs/index.php?content=59>
3. Ayman D, Goldshine AD. Blood pressure determinations by patients with essential hypertension: The difference between clinic and home readings before treatment. *Am J Med Sci* 1940;200:465-474.
4. Hinman AT, Engel BT, Bickford AF. Portable blood pressure recorder: accuracy and preliminary use in evaluating intra-daily variations in pressure. *Am Heart J* 1962;63:663.
5. Sokolow M, Werdegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. *Circulation* 1966;34:279-298.
6. Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. *J Am Med Assoc* 1983;249:2793-2798.
7. O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet*.1988;II:397.
8. Marinakis AG, Vyssoulis GP, Michaelides AP, Karpanou EA, Cokkinos DV, Toutouzas PK. Impact of abnormal nocturnal blood pressure fall on vascular function. *Am J Hypertens* 2003;16:209-13.
9. Salvetti M, Muiesan ML, Rizzoni D, Bettoni G, Monteduro C, Corbellini C, Viola S, Agabiti-Rosei E. Night time blood pressure and cardiovascular structure in a middle-aged general population in northern Italy: The Vobarno Study. *J Hum Hypertens* 2001;15:879-85.
10. Cavelaars M, Tulen JH, van Bommel JH, van den Meiracker AH. Physical activity, dipping and haemodynamics. *J Hypertens* 2004;22:2303-9.
11. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L, Macca G, Valagussa L, Zaro T, Michev I, Fusi V, Leonetti G, Zanchetti A. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. *J Hypertens* 1999;17:1339-44.



12. Cuspidi C, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B, Michev I, Salerno M, Magrini F, Zanchetti A. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1539-45.
13. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Severgnini B, Valerio C, Catini E, Sala C, Magrini F, Zanchetti A. Is the nocturnal fall in blood pressure reduced in essential hypertensive patients with metabolic syndrome? *Blood Press* 2004;13:230-5.
14. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, Lonati L, Magrini F, Zanchetti A. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004;22:273-80.
15. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Severgnini B, Fusi V, Corti C, Salerno M, Valerio C, Magrini F, Zanchetti A. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003;17:245-51.
16. Ferrara AL, Pasanisi F, Crivaro M, Guida L, Palmieri V, Gaeta I, Iannuzzi R, Celentano A. Cardiovascular abnormalities in never-treated hypertensives according to nondipper status. *Am J Hypertens* 1998;11:1352-7.
17. Grandi AM, Broggi R, Jessula A, Laurita E, Cassinerio E, Piperno F, Bertolini A, Guasti L, Venco A. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodeling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2002;89:1193-6.
18. Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, Haest RJ, Lodder J, de Leeuw PW. Different classifications of nocturnal blood pressure dipping affect the prevalence of dippers and nondippers and the relation with target-organ damage. *J Hypertens*. 2008 Apr;26(4):691-8.
19. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Reboldi G. Ambulatory blood pressure and cardiovascular outcome in relation to perceived sleep deprivation. *Hypertension*. 2007;49:777-783.
20. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000;35:844-851.
21. Staessen JA, Bieniaszewski L, O'Brien E, Gosse P, Hayashi H, Imai Y, Kawasaki T, Otsuka K, Palatini P, Thijs L, Fagard R. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory

- monitoring in a large international database. The “ad hoc” working group. *Hypertension* Jan 1997;29:30–9.
22. Musialik D, Kosicka T, Skoluda A, Boruczowska A, Trojnarska O, Tykarski A. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring in young and elderly hypertensive subjects. *J Hum Hypertens* Sep 1998;12(9):641–2.
  23. Agyemang C, Bhopal R, Bruijnzeels M, Redekop WK. Does nocturnal blood pressure fall in people of African and south Asian descent differ from that in European White populations? A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* May 2005;23(5):913–20.
  24. Ancoli-Israel S, Stepnowsky C, Dimsdale J, Marler M, Cohen-Zion M, Johnson S. The effect of race and sleep-disordered breathing on nocturnal BP “dipping”: analysis in an older population. *Chest* Oct 2002;122(4):1148–55.
  25. Agyemang C, Bhopal R, Bruijnzeels M, Redekop WK. Does nocturnal blood pressure fall in people of African and south Asian descent differ from that in European White populations? A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* May 2005;23(5):913–20.
  26. Profant J, Dimsdale JE. Race and diurnal blood pressure patterns. A review and meta-analysis. *Hypertension* May 1999;33(5):1099–104.
  27. Hyman DJ, Ogbonnaya K, Taylor AA, Ho K, Pavlik VN. Ethnic differences in nocturnal blood pressure decline in treated hypertensives. *Am J Hypertens* Aug 2000;13(8):884–91.
  28. Schmieder RE, Rockstroh JK, Aepfelbacher F, Schulze B, Messerli FH. Gender-specific cardiovascular adaptation due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. *Am J Hypertens* Dec 1995;8(12 Pt 1):1160–6.
  29. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* Dec 1994;24(6):793–801.
  30. Damasceno A, Caupers P, Santos A, Lobo E, Sevens E, Bicho M, Polónia J. Influence of salt intake on the daytime–nighttime blood pressure variation in normotensive and hypertensive Black subjects. *Rev Port Cardiol* Mar 2000;19(3):315–29.
  31. Higashi Y, Oshima T, Ozono R, Nakano Y, Matsuura H, Kambe M, Kajiyama G. Nocturnal decline in blood pressure is attenuated by NaCl loading in salt-sensitive

- patients with essential hypertension: noninvasive 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension* Aug 1997;30(2 Pt 1):163–7.
32. Uzu T, Takeji M, Yamauchi A, Kimura G. Circadian rhythm and postural change in natriuresis in non-dipper type of essential hypertension. *J Hum Hypertens* May 2001;15(5):323–7.
  33. Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation* Oct 12 1999;100(15):1635–8.
  34. Fukuda M, Munemura M, Usami T, Nakao N, Takeuchi O, Kamiya Y. Nocturnal blood pressure is elevated with natriuresis and proteinuria as renal function deteriorates in nephropathy. *Kidney Int* Feb 2004;65(2):621–5.
  35. Uzu T, Nishimura M, Fujii T, Takeji M, Kuroda S, Nakamura S. Changes in the circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism in response to dietary sodium restriction and adrenalectomy. *J Hypertens* Dec 1998;16(12 Pt 1):1745–8.
  36. Sherwood A, Thurston R, Steffen P, Blumenthal JA, Waugh RA, Hinderliter AL. Blunted nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women. *Am J Hypertens* Aug 2001;14(8 Pt 1):749–54.
  37. Butkevich A, Abraham C, Phillips RA. Hormone replacement therapy and 24-hour blood pressure profile of postmenopausal women. *Am J Hypertens* Sep 2000;13(9):1039–41.
  38. Wong J, Wong S, Handa P, Abbott C. Hormone replacement use, arterial distensibility, cardiac structure and circadian blood pressure profile in menopausal women. *Blood Press* 2005;14(1):12–20.
  39. Lored JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* Sep 2001;14(9 Pt 1):887–92.
  40. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure “dipping” and “non-dipping” in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* Jun 1996;19(5):382–7.
  41. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W. Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* Mar 2002;15(3):251–7.
  42. Dimsdale JE, Lored JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* Jan 2000;35:144–7.

43. Kario K, Mitsuhashi T, Shimada K. Neurohumoral characteristics of older hypertensive patients with abnormal nocturnal blood pressure dipping. *Am J Hypertens.* 2002;15:531–537.
44. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2002;15:111–118.
45. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, Facchetti R, Bolla G, Mancia G. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension.* 2008;52:925–931.
46. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. *Hypertension.* 1995;26:808–814.
47. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Higashi Y, Sasaki S, Matsumoto T, Matsuura H, Chayama K, Kambe M. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci.* 2001;88:181–186.
48. Fletcher AK, Weetman AP. Hypertension and hypothyroidism. *J Hum Hypertens.* 1998;12:79–82.
49. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid.* 1996;6:505–512.
50. Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg.* 1997;85:734–738.
51. Kanbay M, Turgut F, Karakurt F, Isik B, Alkan R, Akcay A, Yigitoglu R, Covic A. Relation between serum thyroid hormone and “nondipper” circadian blood pressure variability. *Kidney Blood Press Res.* 2007;30:416–420.
52. Dernellis J, Panaretou M. Effects of thyroid replacement therapy on arterial blood pressure in patients with hypertension and hypothyroidism. *Am Heart J.* 2002;143:718–724.
53. Ripoli A, Pingitore A, Favilli B, Bottoni A, Turchi S, Osman NF, De Marchi D, Lombardi M, L'Abbate A, Iervasi G. Does subclinical hypothyroidism affect cardiac pump performance? Evidence from a magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:439–445.

54. Richelsen B, Sorensen NS. Alpha 2- and beta-adrenergic receptor binding and action in gluteal adipocytes from patients with hypothyroidism and hyperthyroidism. *Metabolism*. 1987;36:1031–1039.
55. Letizia C, Ferrari P, Cotesta D, Caliumi C, Cianci R, Cerci S, Petramala L, Celi M, Minisola S, D’Erasmus E, Mazzuoli GF. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBP) in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens*. 2005;19:901–906.
56. Kanbay M, Isik B, Akcay A, Ozkara A, Karakurt F, Turgut F, Alkan R, Uz E, Bavbek N, Yigitoglu R, Covic A. Relation between serum calcium, phosphate, parathyroid hormone and “nondipper” circadian blood pressure variability profile in patients with normal renal function. *American Journal of Nephrology*. 2007;27:516–521.
57. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium-phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31:607–617.
58. Fliser D, Franek E, Fode P, Stefanski A, Schmitt CP, Lyons M, Ritz E. Subacute infusion of physiological doses of parathyroid hormone raises blood pressure in humans. *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:933–938.
59. Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24-h blood pressure profile, and nephropathy in normotensive IDDM patients. *Diabetes Care*. 1994;17:578–584.
60. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2002;347:797–805.
61. Banskota NK, Taub R, Zellner K, Olsen P, King G. Characterization of induction of protooncogene c-myc and cellular growth in human vascular smooth muscle cells in insulin and IGF-1. *Diabetes*. 1989;38:123–129.
62. Tartan Z, Uyarel H, Kasikcioglu H, Alper AT, Ozay B, Bilsel T, Gul M, Ozturk R, Cam N. Metabolic syndrome as a predictor of nondipping hypertension. *Tohoku J Exp Med*. 2006;210:57–66.
63. Tartan Z, Uyarel H, Kasikcioglu H, Alper AT, Ozay B, Bilsel T, Gul M, Ozturk R, Cam N. Metabolic syndrome as a predictor of non-dipping hypertension. *Tohoku J Exp Med*. 2006 Sep;210(1):57-66.

64. Vyssoulis GP, Karpanou EA, Kyvelou SM, Adamopoulos DN, Deligeorgis AD, Spanos PG, Pietri PG, Cokkinos DF, Stefanadis CI. Nocturnal blood pressure fall and metabolic syndrome score in hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2007 Dec;12(6):351-6.
65. Ukkola O, Vasunta RL, Kesäniemi YA. Non-dipping pattern in ambulatory blood pressure monitoring is associated with metabolic abnormalities in a random sample of middle-aged subjects. *Hypertens Res.* 2009 Nov;32(11):1022-7.
66. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Catini E, Fusi V, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome score and ambulatory blood pressure in untreated essential hypertension. *Blood Press Monit.* 2005 Aug;10(4):175-80.
67. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Negri F, Sala C, Maisaidi M, Giudici V, Zanchetti A, Mancina G. Body mass index, nocturnal fall in blood pressure and organ damage in untreated essential hypertensive patients. *Blood Press Monit.* 2008 Dec;13(6):318-24.
68. Krieger DR, Landsberg L. Mechanisms in obesity-related hypertension: Role of insulin and catecholamines. *Am J Hypertens.* 1988;1:84-90.
69. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.
70. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, de Simone G, Porcellati C. Prognostic value of combined echocardiography and ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients at low or medium cardiovascular risk. *Ital Heart J* 2001;2:287-93.
71. Zweiker R, Eber B, Schumacher M, Toplak H, Klein W. “Nondipping” related to cardiovascular events in essential hypertensive patients. *Acta Med Austriaca* 1994;21:86-89.
72. Verdecchia P, Schillaci G, Gatteschi C. Blunted nocturnal fall in blood pressure in hypertensive women with future cardiovascular morbid events. *Circulation* 1993;88:986-92.
73. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Imiya M, Matsuo M, Shimada K. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension* 1996;27:130-5.

74. Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 1992;10:875-8.
75. Ijiri H, Kohno I, Yin D, Iwasaki H, Takusagawa M, Iida T, Osada M, Umetani K, Ishihara T, Sawanobori T, Ishii H, Komori S, Tamura K. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* 2000;64:499-504.
76. Zakopoulos N, Stamatelopoulos S, Toumanidis S, Saridakis N, Trika C, Mouloupoulos S. 24 h blood pressure profile affects the left ventricle independently of the pressure level. A study in untreated essential hypertension diagnosed by office blood pressure readings. *Am J Hypertens* 1997;10:168-74.
77. Nystrom F, Malmqvist K, Lind L, Kahan T. Nurse-recorded clinic and ambulatory blood pressures correlate equally well with left ventricular mass and carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005;257:514-22
78. Rizzo V, Maio FD, Campbell SV. Left ventricular function, cardiac dysrhythmias, atrial activation, and volumes in nondipper hypertensive individuals with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2000;139:529-36.
79. Passino C, Magagna A, Conforti F, Buralli S, Kozáková M, Palombo C, Emdin M. Ventricular repolarization is prolonged in nondipper hypertensive patients: Role of left ventricular hypertrophy and autonomic dysfunction. *J Hypertens* 2003;21:445-51.
80. Takakuwa H, Ise T, Kato T, Izumiya Y, Shimizu K, Yokoyama H, Kobayashi KI. Diurnal variation of hemodynamic indices in non-dipper hypertensive patients. *Hypertens Res* 2001;24:195-201.
81. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens* 1992;5:180-6.
82. Chamontin B, Amar J, Garelli-Flores II, Salvador M. Dippers and non-dippers among overweight hypertensive men. *Blood Press Monit* 1996;1:329-32.
83. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-7.
84. Tsivgoulis G, Vemmos KN, Zakopoulos N. Association of blunted nocturnal blood pressure dip with intracerebral hemorrhage. *Blood Press Monit* 2005;10:189-95.

85. Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: The Ohasama Study. *Hypertension* 2006;47:149-54.
86. Kukla C, Sander D, Schwarze J, Wittich I, Klingelhofer J. Changes of circadian blood pressure patterns are associated with the occurrence of lacunar infarction. *Arch Neurol* 1998;55:683-8.
87. Sander D, Winbeck K, Klingelhofer J, Conrad B. Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity. *Arch Neurol* 2000;57:1302-7.
88. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Kimura J. Adverse effect of nighttime blood pressure on the outcome of lacunar infarct patients. *Stroke* 1998;29:570-6.
89. Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit* 1997;2:333-8.
90. van Boxtel MP, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, de Leeuw PW, Jolles J. Is nondipping in 24 h ambulatory blood pressure related to cognitive dysfunction? *J Hypertens* 1998;16:1425-32.
91. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Ohara T, Ozasa K. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2005;19:302-8.
92. Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-9.
93. Palatini P, Graniero GR, Canali C. Relationship between albumin excretion rate, ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in mild hypertension. *J Hypertens* 1995;13:1796-800.
94. Furuäng L, Siennicki-Lantz A, Elmståhl S. Reduced cerebral perfusion in elderly men with silent myocardial ischaemia and nocturnal blood pressure dipping. *Atherosclerosis*. 2011 Jan;214(1):231-6.
95. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999;282:539-46.



96. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Björklund-Bodegård K. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet*. 2007;370:1219–29.
97. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49:1235–41.
98. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008;51:55–61.
99. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57:3–10.
100. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1165–73.
101. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Sacchi N, Battistelli M. Gender, day-night blood pressure changes, and left ventricular mass in essential hypertension. Dippers and peakers. *Am J Hypertens* 1995;8:193–196.
102. García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Martín-Moreiras J, González-Elena LJ, Recio-Rodríguez JI, Castano-Sánchez Y, Grandes G, Martínez-Salgado C. Pulse pressure and nocturnal fall in blood pressure are predictors of vascular, cardiac and renal target organ damage in hypertensive patients (LOD-RISK study). *Blood Press Monit* 2009; 14:145–151.
103. Muxfeldt ES, Salles GF. Pulse pressure or dipping pattern: which one is a better cardiovascular risk marker in resistant hypertension? *J Hypertens* 2008;26:878–884.
104. El-Gharbawy AH, Kotchen JM, Grim CE, Kaldunski M, Hoffmann RG, Pausova Z. Predictors of target organ damage in hypertensive blacks and whites. *Hypertension* 2001;38:761–766.
105. Hoshida S, Ishikawa J, Eguchi K, Ojima T, Shimada K, Kario K. Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well-controlled self-measured home blood pressure. *Hypertens Res* 2007;30:143–149.
106. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Valerio C, Bertazzoli G, Magrini F. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations. *Cardiovasc Ultrasound* 2003;1:1.

107. Grandi AM, Broggi R, Jessula A, Laurita E, Cassinerio E, Piperno F. Relation of extent of nocturnal blood pressure decrease to cardiovascular remodelling in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2002;89:1193–1196.
108. Cuspidi C, Negri F, Giudici V, Valerio C, Meani S, Sala C, Esposito A, Masaidi M, Zanchetti A, Mancia G. Prevalence and clinical correlates of right ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):854-60.
109. Cuspidi C, Valerio C, Negri F, Sala C, Giudici V, Esposito A. Metabolic syndrome and biventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2009 Mar;23(3):168-75.
110. Cicala S, Galderisi M, Caso P, Petrocelli A, D'Errico A, de Divitiis O, Calabrò R. Right ventricular diastolic dysfunction in arterial systemic hypertension: analysis by pulsed tissue Doppler. *Eur J Echocardiogr*. 2002 Jun;3(2):135-42.
111. Tumuklu MM, Erkorkmaz U, Ocal A. The impact of hypertension and hypertension-related left ventricle hypertrophy on right ventricle function. *Echocardiography*. 2007 Apr;24(4):374-84.
112. Pedrinelli R, Canale ML, Giannini C, Talini E, Dell'Omo G, Di Bello V. Abnormal right ventricular mechanics in early systemic hypertension: a two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr*. 2010 Oct;11(9):738-42.
113. Sokmen G, Sokmen A, Aksu E, Koroglu S, Suner A, Tuncer C. The influence of ambulatory blood pressure profile on global and regional functions of the left and the right ventricles in orderly treated hypertensive patients. *Echocardiography*. 2008 May;25(5):465-72.
114. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK, Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14–22.
115. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236–1241.
116. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006 Jan;37(1):87-92.

117. Blanco F, Gil P, Arco CD, Sa´ez T, Aguilar R, Lara I. Association of clinic and ambulatory blood pressure with vascular damage in the elderly: the EPICARDIAN study. *Blood Press Monit* 2006;11:329–335.
118. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, de Leeuw PW, Lodder J. Brain microbleeds are associated with ambulatory blood pressure levels in a hypertensive population. *Hypertension* 2008;51:62–68.
119. Schwartz GL, Bailey KR, Mosley T, Knopman DS, Jack Jr CR, Canzanella VJ. Association of ambulatory blood pressure with ischemic brain injury. *Hypertension* 2007;49:1228–1234.
120. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, De Santo NG. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008;168:617–624.
121. Syrseloudis D, Tsioufis C, Andrikou I, Mazaraki A, Thomopoulos C, Mihas C, Papaioannou T, Tatsis I, Tsiamis E, Stefanadis C. Association of nighttime hypertension with central arterial stiffness and urinary albumin excretion in dipper hypertensive subjects. *Hypertens Res* 2011;34:120–125.
122. Marinakis AG, Vyssoulis GP, Michaelides AP, Karpanou EA, Cokkinos DV, Toutouzas PK. Impact of abnormal nocturnal blood pressure fall on vascular function. *Am J Hypertens* 2003;16:209–213.
123. Redon J, Plancha E, Swift PA, Pons S, Munoz J, Martinez F. Nocturnal blood pressure and progression to end-stage renal disease or death in nondiabetic chronic kidney disease stages 3 and 4. *J Hypertens* 2010;28:602–607.
124. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Mojon A, Lopez JE. Relationship between physical activity and blood pressure in dipper and non-dipper hypertensive patients. *J Hypertens* 2002;20:1097–1104.
125. Muxfeldt ES, Bloch KV, Nogueira AR, Salles GF. Twenty-four hour ambulatory blood pressure monitoring pattern of resistant hypertension. *Blood Press. Monit.* 2003;8:181–185.
126. Hermida R, Ayala D, Calvo C, Lopez J, Mojon J, Fontao M, Soler R, Fernandez J. Effects of time of day of treatment on ambulatory blood pressure pattern of patients with resistant hypertension. *Hypertension* 2005;46:1053–1059.

127. de la Sierra A, Redon J, Banegas JR. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. *Hypertension* 2009;53:466–472.
128. Qiu Y, Chen J, Zhu J, Yao X. Differential effects of morning or evening dosing of amlodipine on circadian blood pressure and heart rate. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2003;17:335–341.
129. Kitahara Y, Saito F, Akao M, Fujita H, Takahashi A, Taguchi H, Hino T. Effect of morning and bedtime dosing with cilnidipine on blood pressure, heart rate, and sympathetic nervous activity in essential hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2004;43:68–73.
130. Kohno I, Iwasaki H, Okutani M, Mochizuki M, Sano S, Satoh Y, Ishihara T, Ishii H, Mukaiyama S, Ijiri H, Komori S, Tamura K. Administration-time-dependent effects of diltiazem on the 24-hour blood pressure profile of essential hypertension patients. *Chronobiol. Int.* 1997;14:71–84.
131. Umeda T, Naomi S, Iwaoka T, Inoue J, Sasaki M, Ideguchi Y, Sato T. Timing for administration of an antihypertensive drug in the treatment of essential hypertension. *Hypertension* 1994; 23(Suppl 1):I211–I214.
132. Portaluppi F, Vergnani L, Manfredini R, degli Uberti EC, Fersini C. Time-dependent effect of isradipine on the nocturnal hypertension of chronic renal failure. *Am. J. Hypertens.* 1995;8:719–726.
133. Witte K, Weisser K, Neubeck M. Cardiovascular effects, pharmacokinetics and converting enzyme inhibition of enalapril after morning versus evening administration. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:177–186.
134. Morgan T, Anderson A, Jones E. The effect on 24 h blood pressure control of an angiotensin converting enzyme inhibitor (perindopril) administered in the morning or at night. *J Hypertens* 1997; 15:205–211.
135. Palatini P, Racioppa A, Raule G. Effect of timing of administration on the plasma ACE inhibitory activity and the antihypertensive effect of quinapril. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52:378–383.
136. Myburgh DP, Verho M, Botes JH. 24-Hour pressure control with ramipril: comparison of once-daily morning and evening administration. *Curr Ther Res* 1995; 56:1298–1306.

137. Middeke M, Kluglich M, Holzgreve H. Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing. *Chronobiol Int* 1991;8:506–510.
138. Yusuf S, Sleight P, Pogue J. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
139. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in hypertensive subjects. *Hypertension* 2003; 42:283–290.
140. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE. Administration time-dependent effects of valsartan on ambulatory blood pressure in nondipper hypertensive patients. *J Hypertens* 2004; 22(suppl 2):S243.
141. Hermida RC, Ayala DE, Fernandez JR, Calvo C. Comparison of the efficacy of morning versus evening administration of telmisartan in essential hypertension. *Hypertension* 50; 715–722 (2007).
142. Calvo C, Hermida RC, Ayala DE. Administration time-dependent effects of torasemide on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18:52A.
143. Uzu T, Sakaguchi M, Yokomaku Y. Effects of high sodium intake and diuretics on the circadian rhythm of blood pressure in Type 2 diabetic patients treated with an angiotensin II receptor blocker. *Clin. Exp. Nephrol.* 2009;4:300–306.
144. Ko GT, Chan HC. Restoration of nocturnal dip in blood pressure is associated with improvement in left ventricular ejection fraction. A 1-year clinical study comparing the effects of amlodipine and nifedipine retard on ambulatory blood pressure and left ventricular systolic function in Chinese hypertensive Type 2 diabetic patients. *Int. J. Cardiol.* 2003;89:159–166.
145. Lemmer B, Portaluppi F. Chronopharmacology of cardiovascular diseases. In: Redfern P, Lemmer B, editors. *Handbook of experimental pharmacology, vol 125, Physiology and pharmacology of biological rhythms.* Heidelberg: Springer-Verlag; 1997. pp. 251–297.
146. de Leeuw PW, Falke HE, Kho TL. Effects of beta-adrenergic blockade on diurnal variability of blood pressure and plasma noradrenaline levels. *Acta Med Scand* 1977; 202:389–392.

- 147.Hermida RC, Calvo C, Ayala DE. Administration time-dependent effects of nebivolol on ambulatory blood pressure in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:62–63.
- 148.Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to alpha-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986–990.
- 149.Pickering TG, Levenstein M, Walmsley P, for the Hypertension and Lipid Trial Study Group. Nighttime dosing of doxazosin has peak effect on morning ambulatory blood pressure. Results of the HALT study. *Am J Hypertens* 1994;7:844–847.
- 150.Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Domínguez MJ, Covelo M, Fernández JR, Fontao MJ, López JE. Administration-time-dependent effects of doxazosin GITS on ambulatory blood pressure of hypertensive subjects. *Chronobiol Int* 2004; 21:277–296.
- 151.2007 ESH-ESC Practice guidelines for the management of arterial hypertension: ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2007; 25: 1105-1187.
- 152.Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography committee on standards, subcommittee on quantitation of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–367.
- 153.Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618.
- 154.Sherif N, Appleton C, Gillebert T, Marino P, Oh J, Smiseth O, Waggoner A, Flachskampf F, Pellikka P, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardio* 2009, 10:165–193.
- 155.Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-366.
- 156.Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of

- Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(7):685-713.
157. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am. Heart J.* 2001;141: 334–341.
158. Havranek EP, Froshaug DB, Enserman CDB et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular mortality by race and ethnicity. *Am. J. Med.* 2008;121:870–875.
159. Milani RV, Lavie CJ, Mehera MR, Ventura HO, Kartz JD, Messerli F. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2006;97:959–963.
160. Schmieder RE. The role on nonhaemodynamic factors in the genesis of LVH. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:2610–2612.
161. Cuspidi C, Ciulla M, Zanchetti. Hypertensive myocardial fibrosis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21:20–23.
162. Rossi MA. Pathologic fibrosis and connective tissue matrix in left ventricular hypertrophy due to chronic arterial hypertension in humans. *J. Hypertens.* 1998;16:1031–104.
163. Diez J. Towards a new paradigm about hypertensive heart disease. *Med. Clin. North Am.* 2009;93: 637–645.
164. Diez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2007;7:546–550.
165. Rowlands DB, Glover DR, Ireland MAI. Assessment of left ventricular mass and in response to antihypertensive treatment. *Lancet* 1982;8270:467–470.
166. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure response to regularly recurring stress. *Circulation* 1983;68:470–476.
167. Seo HS, Kang TS, Park S, Choi EY, Ko YG, Choi D, Ha J, Rim SJ, Chung N. Non-dippers are associated with adverse cardiac remodeling and dysfunction (R1). *Int J Cardiol.* 2006 Sep 20;112(2):171-7.
168. Galderisi M, Petrocelli A, Alfieri A, Garofalo M, de Divitiis O. Impact of ambulatory blood pressure on left ventricular diastolic dysfunction in uncomplicated arterial systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1996;77(8):597-601.
169. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990;81: 528–536.

170. Mancia G, Saino A, Grassi G. Interactions between the sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. In: Laragh JG, Brenner BM (editors): Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. New York: Raven Press; 1995. pp. 399-407.
171. Cuspidi C, Meani S, Negri F, Valerio C, Sala C, Mancia G. Is blunted heart rate decrease at night associated with prevalent organ damage in essential hypertension? *Blood Press Monit.* 2011 Feb;16(1):16-21.
172. Muxfeldt E, Lopes Cardoso C, Fernando Salles G. Prognostic value of nocturnal blood pressure reduction in resistant hypertension. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):874-80.
173. Ivanovic BA, Tadic MV, Celic VP. To dip or not to dip? The unique relationship between different blood pressure patterns and cardiac function and structure. *J Hum Hypertens.* 2011 Sep 8. doi: 10.1038/jhh.2011.83. [Epub ahead of print]
174. Velagaleti RS, Gona P, Chuang ML, Salton CJ, Fox CS, Blease SJ, Yeon SB, Manning WJ, O'Donnell CJ. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010 May;3(3):257-63.
175. Grossman W, Jones D, McLaurin LP. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56(1):56-64.
176. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest* 2007;117(3):568-575.
177. Tadic MV, Ivanovic BA, Celic VP. Does a nondipping pattern impact the right ventricle in hypertensive patients? *Blood Press Monit.* 2012 Apr;17(2):47-54.
178. Ersoylu ZD, Tuğcu A, Yildirimtürk O, Aytekin V, Aytekin S. Comparison of the incidences of left ventricular hypertrophy, left ventricular diastolic dysfunction, and arrhythmia between patients with dipper and non-dipper hypertension. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2008 Jul;36(5):310-7.
179. Tigen K, Karaahmet T, Fotbolcu H, Gürel E, Cevik C, Gecmen C. The influence of dipper and nondipper blood pressure patterns on left ventricular functions in hypertensive patients: a tissue Doppler study. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2009;37(2): 101-106.



- 180.Soylu A, Duzenli MA, Yazici M, Ozdemir K, Tokac M, Gok H. The effect of nondipping blood pressure patterns on cardiac structural changes and left ventricular diastolic functions in normotensives. *Echocardiography*. 2009 Apr;26(4):378-87.
- 181.Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim I, Baycan S, Ciftci O, Muderrisoglu H. The influence of circadian blood pressure changes on aortic distensibility and left ventricular diastolic function in hypertensive individuals. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006 Apr;22(2):157-65.
- 182.Bajraktari G, Szofia M, Ademaj F, Rexhepaj N, Qirko S, Ndrepepa G, Elezi S. Relationship between insulin resistance and left ventricular diastolic dysfunction in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *J Hum Cardiology* 2006; 110: 206-211.
- 183.Sundström J, Ärnlöv J, Stolare K, Lind L. Blood pressure-independent relations of left ventricular geometry to the metabolic syndrome and insulin resistance: a population-based study. *Heart* 2008; 94:874-878.
- 184.Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini MC, Pini R, Devereux RB. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? *J Hypertens*. 1997 Sep;15(9):969-78.
- 185.Fuentes L, Waggoner AD, Brown AI, Dávila-Román VG. Plasma triglyceride level is an independent predictor of altered left ventricular relaxation. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1285-1291.
- 186.Qie L, Meng X, Wang Y, Feng M, Zhong M, Li L. Assessment of regional systolic and diastolic functions affected by atorvastatin in coronary artery disease using tissue Doppler imaging. *Clin Cardiol*. 2008 Nov;31(11):551-5.
- 187.Beck AL, Otto ME, D'Avila LB, Netto FM, Armendaris MK, Sposito AC. Diastolic function parameters are improved by the addition of simvastatin to enalapril-based treatment in hypertensive individuals. *Atherosclerosis*. 2012 Jun;222(2):444-8.
- 188.Masugata H, Senda S, Goda F, Yamasami A, Okuyama H, Kohno T, Hosomi N, Yukhri K, Noma T, Murao K, Nishiyama A, Kohno M. Independent determinants of the Tei index in hypertensive patients with preserved left ventricular systolic function. *Int Heart J* 2009; 50:331-340.
- 189.Andersen NH, Poulsen SH, Helleberg K, Ivarsen P, Knudsen ST, Mogensen CE. Impact of essential hypertension and diabetes mellitus on left ventricular systolic and diastolic performance. *Eur J Echocardiography* 2003; 4:306–312.

- 190.Masugata H, Senda S, Goda F, Yoshihara Y, Yoshikawa K, Fujita N, Daikuhara H, Nakamura H, Taoka T, Kohno M. Left ventricular diastolic dysfunction as assessed by echocardiography in metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006; 29:897–903.
- 191.Keser N, Yildiz S, Kurtoglu N, Dindar I. Modified TEI index: a promising parameter in essential hypertension? *Echocardiography* 2005 (5):296-304.
- 192.Ivanovic BA, Tadic MV, Simic DV. Predictors of global left ventricular function in metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2011 May;96(5):377-84.
- 193.Anderson RH, Razavi R, Taylor AM. Cardiac anatomy revisited. *J Anat* 2004;205:159–77.
- 194.Anderson RH, Smerup M, Sanchez-Quintana D, Loukas M, Lunkenheimer PP. The three-dimensional arrangement of the myocytes in the ventricular walls. *Clin Anat* 2009;22:64–76.
- 195.Leather HA, Ama' R, Missant C, Rex S, Rademakers FE, Wouters PF. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;290:H2369–H2375.
- 196.Meier GD, Bove AA, Santamore WP, Lynch PR. Contractile function in canine right ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1980;239:H794–H804.
- 197.Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79–108.
- 198.Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2006;27:2879–2888.
- 199.Opie L. Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: Braunwald E, Bonow R, Mann D, Zipes D, Libby T, eds., *Braunwald's Heart Diseases. A textbook of Cardiovascular Medicine.* 8th ed. Elsevier; 2008. p509–39.
- 200.Sheehan F, Redington A. The right ventricle: anatomy, physiology and clinical imaging. *Heart* 2008;94:1510–5.
- 201.Yamaguchi S, Harasawa H, Li KS, Zhu D, Santamore WP. Comparative significance in systolic ventricular interaction. *Cardiovasc Res* 1991;25:774–83.
- 202.Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coron Artery Dis* 2005;16:13–8.

- 203.Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ. Changes in the pressure–volume relation of the right ventricle when its loading conditions are modified. *Br Heart J* 1990;63:45–9.
- 204.Redington AN, Gray HH, Hodson ME, Rigby ML, Oldershaw PJ. Characterisation of the normal right ventricular pressure–volume relation by biplane angiography and simultaneous micromanometer pressure measurements. *Br Heart J* 1988;59:23–30.
- 205.Shaver JA, Nadolny RA, O’Toole JD, Thompson ME, Reddy PS, Leon DF. Sound pressure correlates of the second heart sound: an intracardiac sound study. *Circulation* 1974;49:316–25.
- 206.Olivari MT, Fiorentini C, Polese A. Pulmonary haemodynamics and right ventricular function in hypertension. *Circulation* 1978; 58:1185–1190.
- 207.Pedrinelli R, Canale ML, Giannini C. Right ventricular dysfunction in early systemic hypertension: A tissue Doppler imaging study in patients with high-normal and mildly increased arterial blood pressure. *J Hypertens* 2010;28:615–621.
- 208.Buckberg GD; RESTORE Group. The ventricular septum: The lion of right ventricular function, and its impact on right ventricular restoration. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29(Suppl 1):S272–S278.
- 209.Motz W. Right ventricle in arterial hypertension. *Internist* 2004;45:1108–1116.
- 210.Weber KT, Brilla CG (1991) Pathologic hypertrophy and interstitium fibrosis and renin-angiotension-al-dosterone system. *Circulation* 83:1849–1865.
- 211.Strauer BE. Myocardial oxygen consumption in chronic heart disease: role of wall stress, hypertrophy and coronary reserve. *Am J Cardiol* 1979;44:999–1006.
- 212.Cavelaars M, Tulen JH, Van Bommel JH, Van den Meiracker AH. Physical activity, dipping and haemodynamics. *J Hypertens* 2004; 22:2303–2309.
- 213.El-Gharbawy AH, Nadig VS, Kotchen JM, Grim CE, Sagar KB, Kaldunski M, et al. Arterial pressure, left ventricular mass, and aldosterone in essential hypertension. *Hypertension* 2001; 37:845–850.
- 214.Slight SH, Joseph J, Ganjam VK, Weber KT. Extra-adrenal mineralocorticoids and cardiovascular tissue. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:1175–1184.
- 215.Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2002; 15:111–118.

216. Profant J, Mills PJ, Dimsdale JE. Nocturnal blood pressure dipping and beta-adrenergic receptor sensitivity. *Am J Hypertens* 2002; 15:364–366.
217. Nakano Y, Oshima T, Ozono R, Higashi Y, Sasaki S, Matsumoto T. Nondipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. *Auton Neurosci* 2001; 88:181–186.
218. Cuspidi C, Sampieri L, Angioni L, Boselli L, Bragato R, Leonetti G, Zanchetti A. Right ventricular wall thickness and function in hypertensive patients with and without left ventricular hypertrophy: echo-Doppler study. *J Hypertens Suppl.* 1989 Dec;7(6):S108-9.
219. Masaidi M, Cuspidi C, Negri F, Giudici V, Sala C, Zanchetti A, Mancina G. Left and right ventricular structural changes in obese hypertensives. *Blood Press.* 2009;18(1-2):23-9.
220. Tadic M, Ivanovic B, Grozdic I. Metabolic syndrome impacts the right ventricle: true or false? *Echocardiography.* 2011 May;28(5):530-8.
221. Alpert MA. Obesity cardiomyopathy: Pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:225–236.
222. Wang SX, Xue H, Zou YB, Sun K, Fu CY, Wang H, Hui RT. Prevalence and risk factors for left ventricular hypertrophy and left ventricular geometric abnormality in the patients with hypertension among Han Chinese. *Chin Med J (Engl).* 2012 Jan;125(1):21-6.
223. Rubler S, Halperin MS, Dolgin M, Weart CC, Spitzer M. Right ventricular wall thickness of left ventricular hypertrophy: an echocardiographic study. *J Cardiovasc Ultrasound* 1983;2:63-8.
224. Pool PE, Piggott WJ, Seagren SC, Skelton C. Augmented right ventricular function in systemic hypertension-induced hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1976;10: 124-8.
225. Gottdiener JS, Gay JA, Maron BJ, Fletcher RD. Increased right ventricular wall thickness in left ventricular pressure overload: echocardiographic determination of hypertrophic response of the "nonstressed" ventricle. *J Am Coll Cardiol.* 1985 Sep;6(3):550-5.

## BIOGRAFIJA

Marijana Tadić je rođena 1982.godine u Beogradu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju kao đak generacije. Medicinski fakultet u Beogradu upisala je 2001.godine i završila 2007.godine sa prosečnom ocenom 9.83 (devet i osamdeset tri). Akademske specijalističke studije iz Kardiologije upisala je 2007.godine i završila 2010.godine odbranom završnog rada sa temom "*Procena uticaja metaboličkog sindroma na funkciju leve komore posredstvom Tei indeksa*". U oktobru 2010.godine upisala je doktorske studije iz Kardiologije. Od 2010.godine radi na Odeljenju za funkcionalnu kardiološku dijagnostiku KBC "Dr Dragiša Mišović". U julu 2012.godine završila je specijalizaciju iz Interne medicine.

Do sada je napisala više naučnih radova iz oblasti kardiologije koji su prezentovani ili objavljeni na domaćim i stranim kongresima ili medicinskim časopisima.

**Prilog 1.**

**IZJAVA O AUTORSTVU**

Potpisana Marijana Tadić

broj upisa KA 02/10

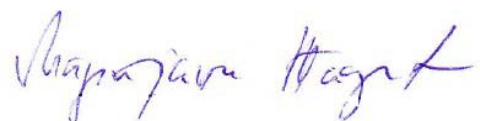
**Izjavljujem**

da je doktorska disertacija pod naslovom „*Uticaj 24-časovnog profila arterijskog krvnog pritiska na strukturu i funkciju desne komore kod bolesnika sa novootkrivenom arterijskom hipertenzijom*“.

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršila autorska prava i koristila intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu 18.10.2012.godine

**Potpis doktoranda**



**Prilog 2.**

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada**

Ime i prezime autora: Marijana Tadić

Broj upisa: KD 02/10

Studijski program: Doktorske studije iz Kardiologije

Naslov rada: *Uticaj 24-časovnog profila arterijskog krvnog pritiska na strukturu i funkciju desne komore kod bolesnika sa novootkrivenom arterijskom hipertenzijom*

Mentor: Prof. dr Branislava Ivanović

Potpisana Marijana Tadić

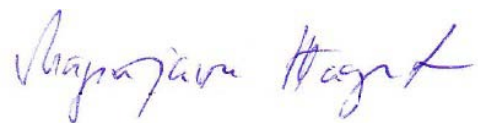
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predala za objavljivanje na portalu Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

U Beogradu 18.10.2012.godine

**Potpis doktoranda**



### **Prilog 3.**

#### **Izjava o korišćenju**

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku "Svetozar Marković" da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

*Uticaj 24-časovnog profila arterijskog krvnog pritiska na strukturu i funkciju desne komore kod bolesnika sa novootkrivenom arterijskom hipertenzijom*

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predala sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučila.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
- 3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade**
4. Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo - bez prerade
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima

U Beogradu 18.10.2012.godine

**Potpis doktoranda**

