

Tadej Željko<sup>1</sup>, Andrej Trojar<sup>2</sup>, Bogomir Žižek<sup>3</sup>

## Zgodnje funkcijske spremembe levega prekata pri esencialni arterijski hipertenziji<sup>4</sup>

*Early Functional Changes of Left Ventricle in Essential Arterial Hypertension*

### IZVLEČEK

**KLJUČNE BESEDE:** hipertenzija, ehokardiografija, levi prekat disfunkcija

Esencialna arterijska hipertenzija je ena najpogostejših kroničnih boleznih obtočil. Že pred pojavom zvišanega tlaka pa se pojavijo funkcijske in kasneje tudi morfološke spremembe levega prekata.

V raziskavi smo ugotavljali funkcijske in morfološke spremembe levega prekata ter spremljajoče klinične in biokemične značilnosti pri osebah z družinsko anamnezo hipertenzije. Zanimale so nas povezave med funkcijskimi spremembami levega prekata in biokemičnimi dejavniki.

V študijo je bilo vključenih 76 normotenzivnih preiskovancev, 44 v preiskovalni in 32 v kontrolni skupini. Vse preiskovance smo pregledali in jim odvzeli kri za biokemične preiskave. Opravili smo klasično transmitralno in pulzno tkivno doplersko ehokardiografsko preiskavo srca za določanje morfologije in funkcije levega prekata.

Med skupinama smo ugotovili razlike v stopnji prehranjenosti in krvnem tlaku, pa tudi v rezultatih biokemičnih preiskav. Klasična ehokardiografska preiskava je pokazala razlike v morfologiji, pa tudi v diastolični funkciji levega prekata. Tkivna doplerska preiskava je potrdila spremembe v relaksaciji (razmerje  $E_m/A_m$ :  $1,19 \pm 0,35$  proti  $1,67 \pm 0,33$ ,  $p < 0,001$ ; dvosmerni Studentov t-test) in podajnosti (razmerje  $E/E_m$ :  $7,51 \pm 1,28$  proti  $6,60 \pm 1,02$ ,  $p = 0,001$ ; dvosmerni Studentov t-test). Med skupinama ni bilo razlik v sistolični funkciji. Pri vseh preiskovancih smo ugotovili negativne povezave med sposobnostjo relaksacije in družinsko obremenitvijo, spolom, stopnjo prehranjenosti, višino krvnega tlaka in koncentracijo inzulina ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,001$ ; Spearmanova korelacija ranga). Z modelom multiple regresijske analize smo opredelili neodvisen vpliv družinske obremenitve, moškega spola in koncentracije inzulina na sposobnost relaksacije ( $R^2 = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ). Ugotovili smo tudi povezavo med moteno diastolično funkcijo ter maso levega prekata in povečanim levim preddvorom, nismo pa ugotovili povezave z ravnijo aldosterona.

Skupini preiskovancev sta se razlikovali po značilnostih, ki so sestavni del presnovnega sindroma. Zdi se, da funkcijske spremembe levega prekata v skupini mladih s pozitivno družinsko anamnezo niso odvisne od višine krvnega tlaka, morda so celo neposredno podedovane.

<sup>1</sup> Tadej Željko, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>2</sup> Andrej Trojar, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>3</sup> Doc. dr. Bogomir Žižek, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Klinični center Ljubljana, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

<sup>4</sup> Raziskovalno delo je bilo nagrajeno s fakultetno Prešernovo nagrado za leto 2005.

**ABSTRACT**

**KEY WORDS:** hypertension, echocardiography, ventricular dysfunction left

Essential arterial hypertension is one of the commonest chronic diseases of circulation system. Before the onset of raised blood pressure, the functional and morphological changes of the left ventricle develop.

The aim of the study was to assess functional and possible morphological characteristics of left ventricle with concomitant biochemical parameters in young normotensive individuals with familial trait of hypertension. We searched for relationships between functional and biochemical parameters and evaluated eventual independent correlations between them.

This cross-sectional study included 76 subjects, 44 in study and 32 in control group. We performed clinical examination and took blood for biochemical analysis. Using classical echocardiographical technique and tissue pulse Doppler echocardiography, we estimated morphological characteristics and diastolic function of the heart.

There were differences between study and control group in anthropometric indexes and blood pressure, as well as in some biochemical parameters. Classic echocardiographical investigation revealed changes in morphology and diastolic function of left ventricle. Tissue Doppler echocardiography confirmed differences in relaxation ( $E_m/A_m$  ratio:  $1,19 \pm 0,35$  vs  $1,67 \pm 0,33$ ,  $p < 0,001$ ; two-tailed Student's *t*-test) and compliance ( $E/E_m$ :  $7,51 \pm 1,28$  vs  $6,60 \pm 1,02$ ,  $p = 0,001$ ; two-tailed Student's *t*-test) of left ventricle. The groups did not differ in systolic function. In all subjects, relaxation parameters of left ventricle were negatively correlated with positive family history, male gender, higher anthropometric indexes, blood pressure and insulin concentrations ( $r = -0,58$ ,  $p < 0,001$ ; Spearman's correlation). Multiple regression model analysis revealed independent influence of positive family history, male gender and insulin concentration on relaxation properties ( $R^2 = 0,51$ ;  $p < 0,001$ ). We also established correlations between changes in diastolic function and left ventricular mass and enlarged left atrium, on the other hand, there was no correlation with aldosterone concentrations.

Study groups differed in parameters, which are a constitutive part of metabolic syndrome. It seems that functional changes of left ventricle are not dependent upon blood pressure; they may even be inherited. The aldosterone concentration was not correlated with diastolic function of left ventricle.

**UVOD**

Arterijska hipertenzija (AH) je najpogostejša kronična bolezen obtočil v razvitem svetu, razširjenost v zreli dobi je od 15 do 30 odstotkov, v Sloveniji pa 19-odstotna (1). Odvisna je od številnih dejavnikov, med katerimi so najpomembnejši geografski, rasni, prehrambeni, starostni in spolni. Esencialna arterijska hipertenzija (EAH) je najpogostejša oblika hipertenzije (v 90–95%) in je eden pomembnih dejavnikov za nastanek srčno-žilnih bolezni in njenih posledic, zato zahteva celostno obravnavo bolnika.

**Teorije o nastanku in razvoju EAH**

Etiologija in patogeneza EAH je kljub intenzivnemu raziskovanju v zadnjih desetletjih še

vedno neznana. Na osnovi opažanj so postavili več hipotez o razvoju in nastanku arterijske hipertenzije (2–4). V zadnjem času so izsledki raziskav najbolj naklonjeni mikrocirkulacijski teoriji nastanka hipertenzije, ki postavlja primarno poškodbo na raven uporovnega žilja. Funkcijske in morfološke spremembe na ravni mikrocirkulacije se namreč pokažejo že zelo zgodaj v razvoju hipertenzije.

Pri vzdrževanju žilnega tonusa in perifernega upora ima pomembno vlogo nemoteno delovanje žilnega endotelija. Predvsem sinteza in izločanje NO odločilno vpliva na uravnavanje perifernega upora in s tem na uravnavanje krvnega tlaka (5). Ni pa še povsem jasno, ali so spremembe v delovanju mikrocirkulacije, ki jih najdemo pri povišanem tlaku, vzrok ali posledica EAH. Omenjene funkcijske motnje so opazili v najzgodnejših fazah bolezni, pa

tudi pri družinsko obremenjenih normotenzivnih preiskovancih, kar govori v prid tezi, da gre za vzročni dejavnik EAH in ne za posledico (6).

Danes vemo, da pri EAH redko najdemo le en dejavnik tveganja; večkrat nastopajo v družbi z drugimi in tako sestavljajo profil celotne ogroženosti posameznika. Hipertenzijo namreč pogosto spremlja presnovni (metabolni) sindrom. Presnovni sindrom zajema številne motnje, ki so posledica tkivne neodzivnosti na delovanje inzulina (inzulinska neodzivnost), zaradi katere se zviša koncentracija inzulina v krvi (kompenzatorna hiperinzulinemija) (7). Visoka raven inzulina v krvi je škodljiva in ima tudi številne druge učinke, kot so večja simpatična živčna aktivnost in njene posledice ter nenormalnosti v delovanju nekaterih celičnih kationov, kar prispeva k raznovrstnosti patogeneze EAH (8).

Osebe s presnovnim sindromom so zelo ogrožene, saj se presnovne motnje v sklopu tega sindroma vpletajo v proces ateroskleroze in ga na različnih stopnjah lahko pospešijo. Quiñones v nedavno objavljeni raziskavi poroča, da inzulinska neodzivnost lahko okvari funkcijo žilne stene sama po sebi brez prisotnosti pridruženih dejavnikov tveganja (9).

## **Posledice arterijske hipertenzije na ožilju in srcu**

### **Funkcijske in morfološke spremembe večjih žil**

Arterijska hipertenzija poškoduje žilni endotelij s posledičnim zmanjšanjem vazodilatacijskega odgovora na različne fiziološke in farmakološke dražljaje (10, 11). Bolniki z AH imajo tako zmanjšano sposobnost od NO odvisne razširitve perifernih arterij, ki pa je prisotna tudi pri mladih normotenzivnih preiskovancih z družinsko anamnezo AH (12, 13). Mehanični zmanjšane izločanja NO so različni in še ne povsem pojasnjeni (6, 14, 15).

Povišan krvni tlak sodi med najpomembnejše dejavnike tveganja za pojav ateroskleroze, po nastanku le-te pa jo tudi pospešuje (16, 17).

### **Prizadetost srca**

AH je eden izmed glavnih dejavnikov tveganja za zboleznost in umrljivost zaradi srčnih boleznih. Neposredna posledica zvišanega krv-

nega tlaka je hipertenzivna srčna bolezen, katere glavna značilnost je sprememba diastolične funkcije levega prekata (LP), hipertrofija LP in zmanjšana koronarna rezerva. Koronarna bolezen, ki jo označujejo aterosklerotične zožitve epikardialnih arterij, je posredna posledica hipertenzije. Vse navedene spremembe na srcu se med seboj prepletajo in lahko na koncu pripeljejo do miokardnega infarkta in zastojne srčne odpovedi.

### **Spremembe diastolične funkcije LP**

O moteni diastolični funkciji LP govorimo takrat, ko prekat ne zmore sprejeti ustrezne prostornine krvi brez prilagoditvenega zvišanja tlaka.

Diastolo delimo na obdobja izovolumetrične relaksacije, zgodnje (hitre) polnitve prekata, počasne polnitve ali diastaze in obdobje preddvornega krčenja. Med seboj so povezana, odvisna pa so tudi od sistoličnega krčenja, ki predstavlja sestavni del zgodnje diastole. Raziskovalci si niso enotni, ali se v razvoju EAH najprej pojavijo spremembe sistolične ali diastolične funkcije ali oboje hkrati (18–20).

Spremembe polnjenja LP so posledica dveh različnih, med seboj povezanih lastnosti srčne mišice: aktivne relaksacije in pasivne elastične lastnosti. Prvo dogajanje se odvija v zgodnji diastoli, v obdobju hitre polnitve, in je odvisno od številnih presnovnih procesov, homeostaze  $Ca^{++}$ , prisotnosti NO in drugih manj znanih mikrobioloških dogajanj (21). V času izovolumetrične relaksacije padec tlaka v LP povzroči sesanje in s tem boljše polnitev. Motena relaksacija povzroči počasnejši padec tlaka v LP, zaostajanje odpiranja mitralnih zaklopk, skrajšanje časa polnitve in s tem zmanjšanje prekatnega sesanja. Posledica tega je nižja hitrost zgodnjega polnitvenega vala in višja hitrost vala ob krčenju preddvora (22). Obdobji počasne in preddvorne polnitve pa sta pretežno odvisni od togosti oziroma popustljivosti prekata (elastične lastnosti miokarda), ki ga določajo delež in lastnosti fibroznega tkiva miokarda. Motnje relaksacije povzročijo povečanje napetosti prekata v diastoli, izguba elastičnosti miokarda pa zmanjša popustljivost LP. Oboje vodi do premika krivulje odnosa med tlakom in prostornino med diastolo LP navzgor,

v povišan polnitveni tlak v LP in posledično v povišanje tlaka v predvdoru in pljučnih venah (23, 24).

Diastolična disfunkcija spada med najzgodnejše funkcionalne spremembe LP pri razvijajoči se EAH, ko še ne ugotovimo sprememb v morfologiji (25). Med vzroke za nastanek diastolične disfunkcije pri hipertenzivni srčni bolezni srca raziskovalci prištevajo motnje v relaksaciji in večji delež fibroznega tkiva v miokardu. Med dejavnike, ki vplivajo na fibrozo miokarda pri EAH, sodijo sistemski in/ali lokalni renin-angiotenzin-aldosteronski sistem (RAAS) in endotelin-1 (26). Večina avtorjev danes meni, da ima povišana koncentracija aldosterona pomembno vlogo v nastanku in razvoju EAH. Aldosteron povzroča zadrževanje natrija v ledvicah, ima vpliv na večjo simpatično živčno aktivnost, potencira kardirotrofične učinke angiotenzina II, okvarja funkcijo endotelija in zmanjšuje razširitvene sposobnosti žil (27).

Mehanizmi, ki povzročajo moteno relaksacijo pri hipertenziji, niso v celoti pojasnjeni. Lamb in sodelavci so poročali, da so nenormalnosti med relaksacijo miokarda pri EAH povezane z motenim metabolizmom energetsko bogatih fosfatov, zaradi česar prihaja do motenj v homeostazi  $Ca^{++}$  (28). Motena homeostaza  $Ca^{++}$  vpliva na sistolično, zaradi motene relaksacije pa tudi na diastolično funkcijo (29).

Danes menijo, da je krčljivost miokarda, predvsem pa diastolična disfunkcija kot najzgodnejša motnja v delovanju miokarda, odvisna od NO, ki ga izločajo srčne endotelijske celice in miociti sami (30). NO povzroči zgodnejšo in hitrejšo izovolumetrično relaksacijo (31), reverzibilno upočasnijo porabo kisika v miocitih in tako posredno s pomočjo uravnoteženih presnovnih procesov ugodno vpliva na relaksacijo miokarda (32). Motnja srčnega delovanja je tako lahko posledica zmanjšane razpoložljivosti NO zaradi inaktivacije s prostimi radikali (33) ali pa zmanjšanega odgovora miocitov na NO (34).

V novejših raziskavah avtorji opozarjajo na pomen inzulina za normalno delovanje srca. V pogojih inzulinske neodzivnosti so na živalskih modelih in ljudeh ugotovili nenormalnosti v sintezi proteinov, delovanju celičnega  $Ca^{++}$ , oksidaciji glukoze in trigliceridov

ter sproščanju NO, kar ima lahko za posledico motnje v sistolični in diastolični funkciji LP (35).

Za opredelitev diastolične disfunkcije LP se uporablja več neinvazivnih metod: radioizotopska ventrikulografija, računalniška tomografija, slikanje z magnetno resonanco in doplerska ehokardiografija (36). Ehokardiografska ocena diastolične funkcije temelji na pulzih doplernih meritvah hitrosti toka krvi na različnih točkah v srcu (mitralna zaklopka, pljučne vene). Pri odkrivanju diastolične disfunkcije veliko obeta tkivna doplerska ehokardiografija, ki je modifikacija uveljavljene ehokardiografske doplerske tehnike (37).

### Hipertrofija levega prekata

Arterijska hipertenzija je najpogostejši vzrok obremenitve srca s tlakom in vodi v hipertrofijo LP, ki je v začetku homeostatska in koristna prilagoditev, kasneje pa postane močan in od krvnega tlaka neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilno obolenost in umrljivost (38).

Stopnja hipertrofije LP je pri EAH šibko povezana z višino krvnega tlaka, bolj pa z viskoznostjo krvi oz. plazme, ki je pri hipertenziji večja (39). Povečano maso LP opažajo že zgodaj v poteku EAH, pa tudi pri normotenzivnih potomcih hipertenzivnih staršev (40). Za ta pojav so odvisni od tlaka neodvisni dejavniki, ki bi lahko bili kateholamini (41), sistemski in/ali lokalni RAAS-sistem oz. angiotenzin II in aldosteron (42–44), pa tudi trombocitni rastni dejavnik, živčni rastni dejavnik, inzulinu podobni rastni dejavnik, rastni hormon, vazopresin, tiroidni rastni dejavniki (45). Zdi se, da je aldosteron povezan s stopnjo okvare na srcu in je verjetno neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni (42).

Pri bolnikih z EAH in hipertrofijo LP pogosto naletimo na tkivno neodzivnost na delovanje inzulina z zvišano koncentracijo inzulina v krvi. Mehanizmi, ki so odgovorni za celično rast, niso v celoti pojasnjeni, verjetno pa gre za kombinacijo neposrednih in zgoraj omenjenih posrednih vplivov na miokard (8).

### Zmanjšana koronarna rezerva

Značilna posledica EAH je zmanjšana koronarna rezerva. Pojavi se tudi takrat, ko angiografija ne pokaže pomembno zoženih

koronarnih prevodnih arterij (46), in to pri mladih hipertenzivnih bolnikih, ki še niso razvili hipertrofije LP (47). Vzrok zmanjšanja koronarne rezerve so funkcijske in/ali morfološke spremembe drobnih koronarnih arterij, ki so patofiziološka osnova t. i. mikrovaskularne angine pektoris pri hipertenzivnih bolnikih (48). Le-ta skupaj z nesorazmerjem med povečano mišično maso ter prekrvitvijo pri AH vodi v zmanjšanje koronarne rezerve.

## NAMEN NALOGE IN HIPOTEZE

V raziskavi smo želeli natančneje ugotoviti prisotnost funkcijskih in morfoloških sprememb LP ter nekatere spremljajoče biokemične spremembe pri zdravih mladih osebah s pozitivno družinsko anamnezo o hipertenziji, še pred pričakovanim zvišanim krvnim tlakom.

Želeli smo ugotoviti, ali se DO (družinsko obremenjena) skupina razlikuje od kontrolne skupine v kliničnih in biokemičnih značilnostih. Nadalje smo ugotavljali razlike med skupinama v morfologiji LP in levega predvorja in v funkciji LP. Prav tako smo hoteli opredeliti morebitne neodvisne povezave med kazalci diastolične funkcije in biokemičnimi dejavniki.

## METODE

### Preiskovanci

V raziskavo smo povabili 82 oseb, ki so sodelovali v raziskavi leta 1996/97 (49), od teh smo jih vključili 76. V preiskovalni skupini so bile družinsko obremenjene (DO) mlade normotenzivne osebe, v kontrolni pa primerljivi mladi preiskovanci brez družinske anamneze o povišanem krvnem tlaku (50). Vse preiskovance smo seznanili z namenom in potekom raziskave, ki je bila izvedena v skladu z Helsinško-tokijsko deklaracijo o biomedicinskih raziskavah. Raziskava je bila odobrena s strani Komisije za medicinsko etiko pri Ministrstvu za zdravje Republike Slovenije na seji dne 10. 2. 2004.

### Anamneza in klinični pregled

Ugotavljali smo družinsko obremenjenost z EAH oz. z njenimi morebitnimi posledica-

mi ter pridruženimi dejavniki tveganja. Vsem preiskovancem smo tudi izmerili krvni tlak in določili indeks telesne mase (ITM) (50).

## Ultrazvočna preiskava

### Klasična ehokardiografija

Z dvodimenzionalno ehokardiografijo smo merili morfološke značilnosti in funkcijsko sposobnost srca (50, 51). Diastolično funkcijo smo ocenili s pulzno doplersko ehokardiografijo (50, 52).

### Tkivna doplerska ehokardiografija (TDE)

V naši preiskavi smo preiskovali funkcijo srca tudi s TDE, ki je modificirana ustaljena doplerska tehnika z registracijo doplerskih signalov, ki se odbijajo od srčne mišice (pri klasični doplerski tehniki registriramo signale, odbite od krvi). TDE na ta način omogoča merjenje premikov mitralnega obroča med srčnim ciklusom v projekciji štirih votlin (53, 54). Tipičen zapis TDE nam pokaže signal  $S_m$ , ki je povezan s sistolično funkcijo (55), sledita pa mu signala v zgodnji ( $E_m$ ) in v pozni diastoli ( $A_m$ ). Signal  $E_m$  je posledica premika mitralnega obroča proti bazi srca v zgodnji diastoli, ko se levi prekat začneja širiti. Hitrost tega premika ( $E_m$ ) je odvisna od relaksacije LP, deloma pa tudi od viskozno-elastičnih lastnosti LP. Signal  $A_m$  je posledica dodatne razširitve LP v pozni diastoli, ki je posledica skrčitve predvorov. Hitrost  $A_m$  je povezana s funkcijo predvorov in stopnjo pljučne kongestije (56).

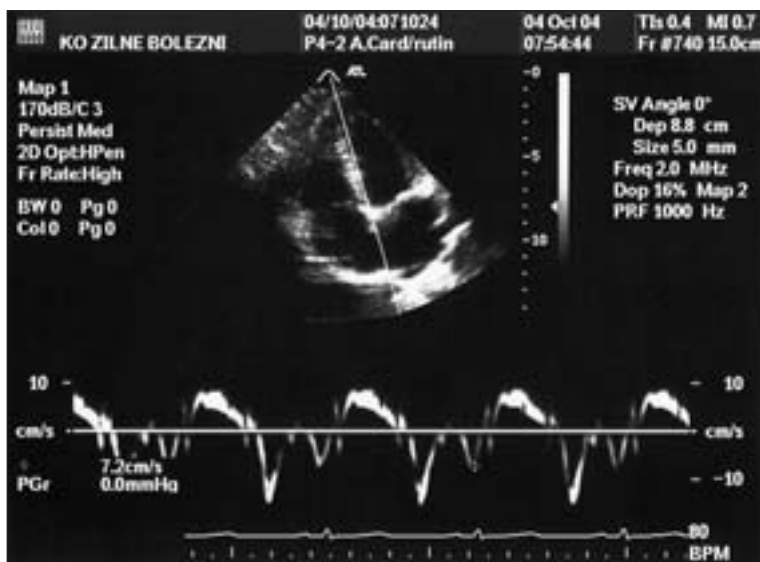
Preiskovancem smo opravili pulzno TDE in izmerili signale  $S_m$ ,  $E_m$  in  $A_m$ . Vsako meritev smo vsaj trikrat ponovili in izračunali povprečno vrednost (50).

### Laboratorijske preiskave

Odvzem krvi iz komolčne vene je pri vseh preiskovancih potekal po 12-urnem postu. V krvi smo določali koncentracijo glukoze, lipidogram s trigliceridi ter koncentraciji inzulina in aldosterona (50).

### Statistična analiza podatkov

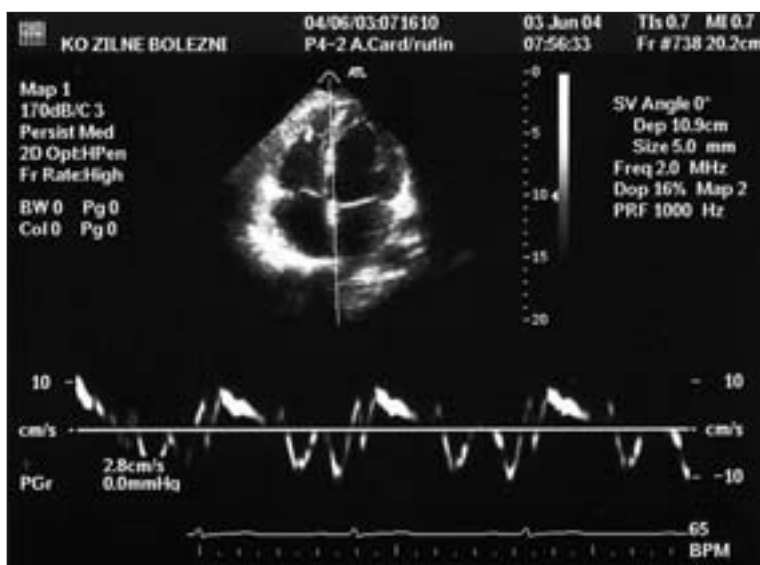
Rezultate raziskave smo statistično analizirali s pomočjo programskega paketa SPSS for



Slika 1. Zapis pulzne tkivno doplerske ehokardiografije mitralnega obroča pri zdravem preiskovancu.  $S_m$  – sistolična hitrost mitralnega obroča,  $E_m$  – zgodnja diastolična hitrost mitralnega obroča,  $A_m$  – pozna diastolična hitrost mitralnega obroča.

Windows – različica 11.0. Razporeditev rezultatov smo ugotavljali s Kolmogorov-Smirnovim testom. Z neodvisnim dvosmernim Studentovim t-testom (oziroma Mann-Whitneyjevim testom za neparametrične spremenljivke) smo najprej opredelili statistično primerljivost obeh skupin po povprečnih vred-

nostih preiskovanih parametrov. Za kriterij statistične značilnosti smo izbrali  $p < 0,05$ . Z metodo Pearsonove korelacije (Spearmanova za neparametrične spremenljivke) smo ugotavljali pomembnejše linearne povezave med posameznimi spremenljivkami. Končno smo s pomočjo metode multiple regresii-



Slika 2. Zapis pulzne tkivno doplerske ehokardiografije mitralnega obroča pri preiskovancu z motnjami v diastolični funkciji LP.  $S_m$  – sistolična hitrost mitralnega obroča,  $E_m$  – zgodnja diastolična hitrost mitralnega obroča,  $A_m$  – pozna diastolična hitrost mitralnega obroča.



je poskušali poiskati model, ki najbolje pokaže obseg vzročne povezanosti in možnosti medsebojne napovedi med spremenljivkami.

## REZULTATI

### Klinične in biokemične značilnosti preiskovancev

Skupina DO je imela v primerjavi s kontrolno skupino višjo stopnjo prehranjenosti in višji krvni tlak (tabela 1), prav tako pa tudi

pomembno višje serumske koncentracije glukoze, celotnega in LDL-holesterola ter inzulina, ni pa bilo razlik v koncentraciji aldosterona (tabela 2).

### Ultrazvočne preiskave

Med skupinama ni bilo razlik v sistoličnih in diastoličnih dimenzijah leve prekatne votline ter iztisnem deležu (EF) LP. Izračunana masa LP in indeks mase LP na površino telesa (IMLP) pa sta pri družinsko obremenjenih

Tabela 1. Klinične značilnosti preiskovancev. V tabeli so prikazane srednje vrednosti, standardni odkloni in raven tveganja (p). PBR – razmerje pas/boki, ITM – indeks telesne mase, NS – ni pomembne razlike, DO – družinsko obremenjeni preiskovanci, KONTROLA – kontrolna skupina.

	DO	KONTROLA	p
Št. preiskovancev	44	32	
Moški/ženske	26/18	16/16	
Starost (leta)	33,48 ± 3,79	33,72 ± 2,71	NS
PBR	0,89 ± 0,08	0,85 ± 0,06	0,026
ITM (kg/m <sup>2</sup> )	25,51 ± 3,46	22,31 ± 2,88	<0,001
Sistolični krvni tlak (mmHg)	124,30 ± 13,78	115,90 ± 9,49	0,004
Diastolični krvni tlak (mmHg)	80,29 ± 8,85	75,91 ± 6,49	0,020
Srčni utrip (utripov/min)	65,30 ± 8,87	64,03 ± 8,61	NS

Tabela 2. Rezultati biokemičnih preiskav krvi. V tabeli so prikazane srednje vrednosti, standardni odkloni in raven tveganja (p). NS – ni pomembnih razlik, DO – družinsko obremenjeni preiskovanci, KONTROLA – kontrolna skupina.

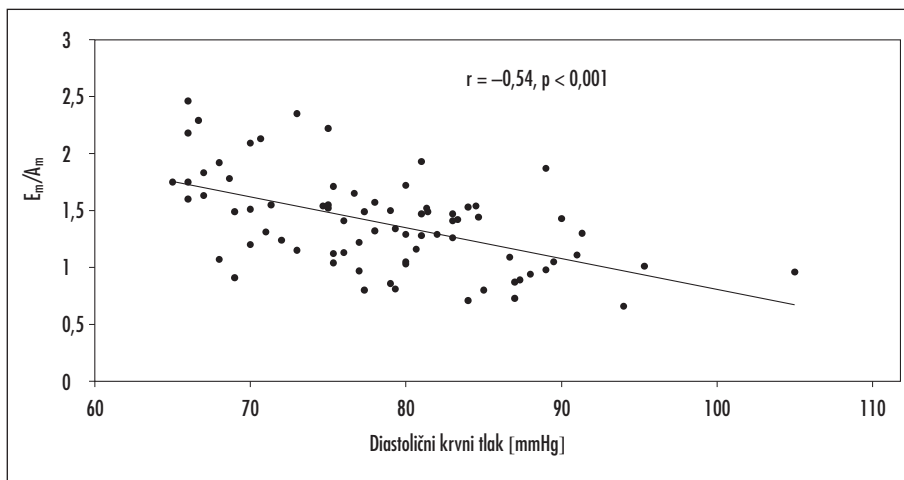
Spremenljivka	DO	kontrola	p
Glukoza (mmol/l)	5,16 ± 0,60	4,74 ± 0,41	0,001
Inzulin (mE/l)	12,44 ± 6,50	7,14 ± 2,21	<0,001
Aldosteron (nmol/l)	0,26 ± 0,12	0,22 ± 0,12	NS
Celotni holesterol (mmol/l)	5,13 ± 1,05	4,29 ± 0,89	<0,001
LDL-holesterol (mmol/l)	3,03 ± 0,96	2,42 ± 0,83	0,005
HDL-holesterol (mmol/l)	1,36 ± 0,39	1,46 ± 0,34	NS
Trigliceridi (mmol/l)	1,61 ± 1,31	0,87 ± 0,38	0,002

Tabela 3. Rezultati klasične ultrazvočne preiskave. V tabeli so prikazane srednje vrednosti, standardni odkloni in raven tveganja (p). NS – ni pomembnih razlik, DO – družinsko obremenjeni preiskovanci, KONTROLA – kontrolna skupina.

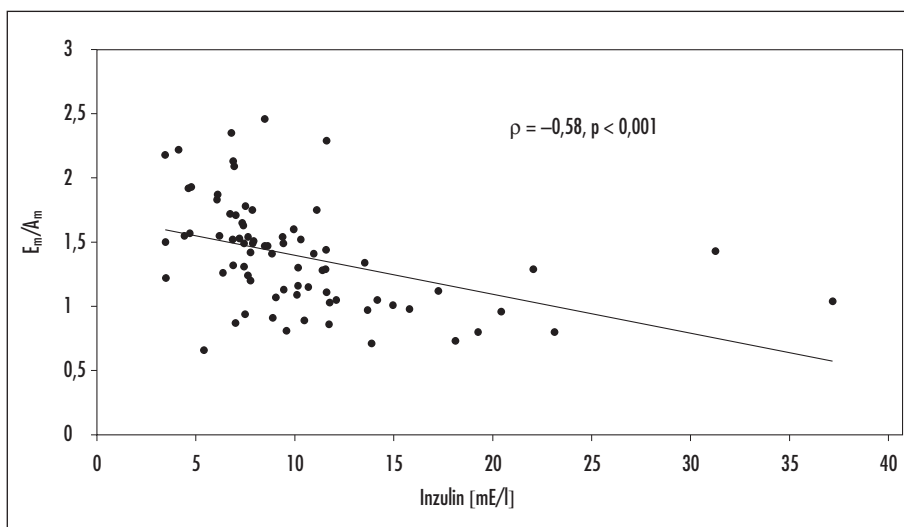
Spremenljivka	DO	kontrola	p
IMLP (g/m <sup>2</sup> )	92,14 ± 24,02	70,08 ± 20,58	<0,001
EF (%)	64,77 ± 4,38	64,61 ± 4,76	NS
E-val (cm/s)	76,97 ± 13,16	79,94 ± 11,09	NS
A-val (cm/s)	50,08 ± 9,76	42,93 ± 6,27	<0,001
E/A	1,57 ± 0,29	1,90 ± 0,38	<0,001
DT (ms)	179,24 ± 16,25	157,41 ± 16,41	<0,001
IVRT (ms)	85,63 ± 12,23	72,84 ± 9,03	<0,001

Tabela 4. Rezultati tkivno doplerske ultrazvočne preiskave. V tabeli so prikazane srednje vrednosti, standardni odkloni in raven tveganja (p). NS – ni pomembnih razlik, DO – družinsko obremenjeni preiskovanci, KONTROLA – kontrolna skupina.

Spremenljivka	DO	kontrola	p
$E_m$ (cm/s)	$10,36 \pm 1,53$	$12,22 \pm 1,53$	<0,001
$A_m$ (cm/s)	$9,13 \pm 1,68$	$7,44 \pm 0,90$	<0,001
$S_m$ (cm/s)	$7,86 \pm 0,96$	$7,65 \pm 0,75$	NS
$E_m/A_m$	$1,19 \pm 0,35$	$1,67 \pm 0,33$	<0,001
$E/E_m$	$7,51 \pm 1,28$	$6,60 \pm 1,02$	0,001



Slika 3. Povezanost diastoličnega krvnega tlaka z razmerjem  $E_m/A_m$  pri vseh preiskovancih.



Slika 4. Povezava med ravnjo inzulina v krvi in razmerjem  $E_m/A_m$  pri vseh preiskovancih.



osebah značilno večja, a še vedno v mejah normalnih vrednosti. Med skupina ni bilo razlik v zgodnjem diastoličnem pretoku (E-val), pač pa v poznem (A-val), v času pojemanja hitrosti zgodnjega pretoka preko mitralne zaklopke (DT) in času izovolometrične relaksacije (IVRT) (tabela 3).

Z metodo TDE smo izmerili pomembne razlike v hitrosti mitralnega obroča tako v zgodnji ( $E_m$ ) kot tudi pozni ( $A_m$ ) diastoli. Iz dobljenih rezultatov izhajajo pomembno nižje vrednosti razmerja  $E_m/A_m$  (motena relaksacija miokarda) in višje vrednosti razmerja  $E/A_m$  (motena podajnost miokarda) pri DO-preiskovancih. Sistolične hitrosti mitralnega obroča so bile podobne v obeh skupinah preiskovancev (tabela 4).

### **Analiza povezanosti označevalcev diastolične funkcije LP s kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami**

Pri obeh skupinah preiskovancev smo s statistično metodo Pearsonove korelacije (Spearmanova korelacija ranga v primeru koncentracije inzulina) ugotovili linearno zniževanje razmerja  $E_m/A_m$  v odvisnosti od družinske obremenjenosti preiskovancev (pozitivna družinska anamneza o hipertenziji,  $r = -0,59$ ;  $p < 0,001$ ), spola preiskovancev (moški spol,  $r = -0,41$ ;  $p < 0,001$ ), stopnje prehranjenosti (obseg pasu, razmerje pas/boki, ITM) ter višine sistoličnega ( $r = -0,52$ ;  $p < 0,001$ ) in diastoličnega (slika 3) krvnega tlaka. Od biokemičnih spremenljivk kažejo značilno povezavo z razmerjem  $E_m/A_m$  krvne koncentracije glukoze ( $r = -0,31$ ;  $p = 0,006$ ), inzulina (slika 4) in trigliceridov ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,001$ ), ne pa tudi aldosterona ( $r = -0,19$ ;  $p = 0,106$ ).

### **Analiza neodvisnih povezav med označevalci diastolične funkcije ter kliničnimi in biokemičnimi spremenljivkami**

V modelu multiple regresijske analize je odvisno spremenljivko predstavljalo razmerje  $E_m/A_m$ , najboljši model pa je kot neodvisne napovedne spremenljivke opredelil družinsko obremenjenost, moški spol in serumsko koncentracijo inzulina. Omenjeni model nam je pojasnil 51 % variabilnosti razmerja  $E_m/A_m$  ( $p < 0,001$ ) (tabela 5).

Tabela 5. Model multiple regresijske analize vplivov različnih parametrov na znižanje razmerja  $E_m/A_m$  pri preiskovancih. Tabela prikazuje regresijski koeficient (beta), raven tveganja ( $p$ ), determinacijski koeficient modela ( $R^2$ ).

Spremenljivka	Beta	P	$R^2$ -modela
Družinska obremenitev	-0,46	<0,001	
Spol	-0,37	<0,001	0,51
Inzulin	-0,21	0,029	$p < 0,001$

### **Medsebojna povezanost kliničnih in biokemičnih spremenljivk**

Pri obeh skupinah preiskovancev smo z metodo Spearmanove korelacije ranga za neparametrične spremenljivke ugotovili, da koncentracija inzulina narašča linearno v odvisnosti od družinske obremenitve s hipertenzijo ( $p = 0,57$ ;  $p < 0,001$ ), višje stopnje prehranjenosti (obseg pasu, razmerje pas/boki, ITM) ( $p = 0,60$ ;  $p < 0,001$ ) ter višjega sistoličnega ( $p = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ) in diastoličnega ( $p = 0,34$ ;  $p = 0,003$ ) krvnega tlaka. Med biokemičnimi spremenljivkami so se z ravni inzulina najtesneje povezoval koncentracije glukoze ( $p = 0,44$ ;  $p < 0,001$ ), celotnega in LDL-holesterola ter trigliceridov ( $p = 0,42$ ;  $p < 0,001$ ), nekoliko šibkejša je bila povezava s HDL-holesterolom. Spol in starost preiskovancev ter serumska koncentracija aldosterona ne kažejo povezave s koncentracijo inzulina.

Analiza neodvisnih povezav z modelom linearne multiple regresije je pokazala neodvisen vpliv koncentracije trigliceridov, ITM in družinske obremenitve s hipertenzijo na koncentracijo inzulina. Naštete spremenljivke pojasnijo 50 % ( $p < 0,001$ ) variabilnosti koncentracije inzulina (tabela 6).

Tabela 6. Model multiple regresijske analize vplivov različnih kliničnih in biokemičnih spremenljivk na koncentracijo inzulina v krvi pri vseh preiskovancih. Tabela prikazuje regresijski koeficient (beta), raven tveganja ( $p$ ) in determinacijski koeficient modela ( $R^2$ ). ITM – indeks telesne mase.

Spremenljivka	Beta	P	$R^2$ -modela
Trigliceridi	0,43	<0,001	
ITM	0,25	0,018	0,50
Družinska obremenitev	0,20	0,036	<0,001

Tabela 7. Povezave med dimenzijami levega preddvora in razmerjem  $E_m/A_m$  ter razmerjem  $E/E_m$ .

	$E_m/A_m$		$E/E_m$	
	R	R	P	P
Srednji premer levega preddvora	-0,50	0,42	<0,001	<0,001
Površina levega preddvora	-0,48	0,40	<0,001	<0,001

### Povezave med označevalci diastolične funkcije LP ter indeksom mase LP in dimenzijami levega preddvora

Ugotovili smo statistično močno povezavo indeksa mase LP (IMLP) s časom izovolumetrične relaksacije ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ), časom pojemanja hitrosti zgodnjega pretoka preko mitralne zaklopke ( $r = 0,49$ ;  $p < 0,001$ ) ter razmerjema  $E_m/A_m$  ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ) in  $E/E_m$  ( $r = 0,38$ ;  $p = 0,001$ ). Prav tako smo ugotovili pomembne povezave med dimenzijami levega preddvora ter relaksacijskimi lastnostmi LP v zgodnji diastoli ( $E_m/A_m$ ) in podajnostjo LP v pozni diastoli (razmerje  $E/E_m$ ) (tabela 7).

## RAZPRAVLJANJE

EAH je ena najpogostejših kroničnih boleznih obtočil. Že kmalu v razvoju hipertenzije se pojavijo funkcijske in morfološke spremembe LP. Zgodnejše naj bi bile funkcijske spremembe, ki so verjetno predhodnica nepovratnih morfoloških sprememb.

Ultrazvočni prikaz omogoča zgodnje odkrivanje funkcijskih in morfoloških sprememb LP. Rezultate ehokardiografskih preiskav za opredelitev diastolične funkcije LP pri ustaljeni in mejni EAH so do nedavnega prikazovali s pomočjo klasične doplerske ehokardiografije (25, 52), ki pa ima nekatere pomanjkljivosti. Pretoki skozi mitralno zaklopko so namreč izpostavljeni številnim hemodinamskim vplivom: predtlačni obremenitvi (angl. *preload*), sistoličnemu bremenu (angl. *afterload*), ritmičnosti srčne akcije in srčni frekvenci. Bolj zanesljiva, ponovljiva in predvsem občutljiva je TDE, ki je verjetno najboljša doplerska metoda za določanje motene diastolične funk-

cije LP, posebno pri osebah z ohranjeno sistolično funkcijo in povečanim LP (37).

V raziskavi smo pri DO z metodama klasične doplerske ehokardiografije in TDE skladno s predvidevanji opazili značilno okrnjeno diastolično funkcijo LP v primerjavi s kontrolno skupino. To dokazuje, da so motnje v delovanju LP prisotne že v prehipertenzivnem obdobju razvoja arterijske hipertenzije, ko je sistolična funkcija LP še povsem normalna. S pomočjo doplerskih TDE-označevalcev smo tudi ugotovili, da sta pri DO motena tako relaksacija ( $E_m$ ,  $E_m/A_m$ ) kot tudi podajnost LP ( $E/E_m$ ). Oboje lahko kljub normalni sistolični funkciji vodi v povišan polnitveni tlak v LP in posledično v povišanje tlaka v levem preddvoru in pljučnih venah (22–24). V literaturi zasledimo malo podatkov, v katerih bi s pomočjo TDE merili diastolično funkcijo LP pri bolnikih s hipertenzijo. Podatkov za DO in normotenzivne osebe v literaturi nismo našli.

Preiskovanci z DO so imeli višje (čeprav še vedno v normalnem območju) vrednosti krvnega tlaka. Ugotovili smo zvezo med sistoličnim in diastoličnim krvnim tlakom in moteno diastolično funkcijo LP. Mehanizmi, ki so odgovorni za moteno diastolično funkcijo pri povišanem krvnem tlaku, niso v celoti pojasnjeni. Raziskovalci poročajo, da so ne-normalnosti med relaksacijo miokarda pri hipertoničnih povezane z motenim metabolizmom energetsko bogatih fosfatov (28), moteno homeostazo  $Ca^{++}$  (29) in z zmanjšano biološko razpoložljivostjo NO, ki ga izločajo srčne endotelijske celice in miociti sami (30). Rezultati naše raziskave te domneve zanikajo, saj glede na izsledke multivariantne analize krvni tlak ni imel zaznavnega vpliva na relaksacijo LP, ki smo jo opredelili z doplerskim TDE-razmerjem  $E_m/A_m$ . Dobljeni rezultati so v skladu z nekaterimi novjšimi dognanji o zgodnjih mikrobioloških spremembah srčno-žilnega sistema pri družinsko obremenjenih normotenzivnih osebah (57), kar dopušča sklep o najzgodnejšem, verjetno primarnem zmanjšanju relaksacijske sposobnosti LP pri naših preiskovancih.

Obstajajo številne razlage o vlogi aldosterona pri razvoju diastolične disfunkcije LP, še posebno motenj v popustljivosti prekata (elastične lastnosti miokarda), ki ga določa-

jo delež in lastnosti fibroznega tkiva miokarda. Eksperimentalni in klinični dokazi so potrdili vpliv sistemskega in lokalnega angiotenzina II in/ali aldosterona na funkcijske in morfološke spremembe LP pri arterijski hipertenziji (58). V eni od študij so avtorji pri bolnikih z ustaljeno EAH poročali o povezavi med koncentracijo plazemskega aldosterona in morfološkim spremembami LP, neodvisno od višine krvnega tlaka (44). Vloga aldosterona v razvoju in nastanku nenormalnosti v delovanju LP potrjujejo tudi intervencijske študije, kjer so po zdravljenju z antagonisti aldosterona ugotovili izboljšanje diastolične funkcije pri EAH (58). Še več, aldosteron povezujejo z nenormalnostmi v delovanju žilne stene, ki so lahko patogenetsko povezane z razvojem diastolične disfunkcije LP oziroma z diastoličnim srčnim popuščanjem (59). Nekateri raziskovalci domnevajo, da je aldosteron povezan s stopnjo okvare na srcu in je verjetno neodvisni dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni (42).

Izsledki naše študije niso pokazali značilne razlike v koncentraciji aldosterona med skupinami, niti niso ugotovili povezanosti med diastolično funkcijo LP s plazemsko vrednostjo aldosterona. Zdi se, da imajo v prehipertenzivnem obdobju razvoja arterijske hipertenzije pri razvoju nenormalnosti v diastolični funkciji LP vlogo predvsem drugi, od aldosterona neodvisni, (rastni) dejavniki.

V raziskavi smo ugotovili, da so se DO osebe značilno razlikovale po večji stopnji prehranjenosti (ITM, obseg pasu, razmerje obsega pasu – boki). Razlike smo ugotovili tudi v koncentraciji glukoze, celotnega in LDL-holesterola, trigliceridov in v koncentraciji inzulina. Ugotovljene spremembe so sestavni del presnovnega sindroma, zato se zastavlja vprašanje, ali morda kateri od sestavnih delov sindroma ni soodgovoren samo za pospešeno aterogenezo, ampak tudi za funkcijske motnje LP pri EAH.

Danes vemo, da ima v etiopatogenezi EAH pomembno vlogo tkivna neodzivnost na inzulin. Zaradi neodzivnosti na inzulin se zviša koncentracija krvnega sladkorja, celice  $\beta$  trebušne slinavke začnejo izločati več inzulina, koncentracija inzulina v krvi naraste, kar vodi v hiperinzulinemijo (7). Hitrost vstopanja glukoze v celice se sicer normalizira,

vendar ima inzulin še druge škodljive učinke, ki se izrazijo ob zvišani koncentraciji inzulina (8).

V raziskavi smo ugotovili, da je koncentracija inzulina pri DO neodvisno povezana z nenormalnostmi v diastolični funkciji (relaksaciji) LP. Ta opažanja so v skladu z mnenji, ki jih podpirajo rezultati bazičnih raziskav, da igra inzulin pomembno vlogo pri zagotavljanju normalnega delovanja srca. Hiperinzulinemija in/ali tkivna neodzivnost na delovanje inzulina lahko namreč preko različnih mehanizmov povzroči motnje v sistolični in diastolični funkciji LP (35).

Danes menijo, da je krčljivost miokarda, predvsem pa diastolična disfunkcija kot najzgodnejša motnja v delovanju miokarda, med drugim odvisna tudi od NO, ki ga izločajo srčne endoteljske celice in miociti sami (30). NO povzroči zgodnejšo in hitrejšo izovolumetrično relaksacijo (31), reverzibilno upočasnijo porabo kisika v miocitih in tako posredno s pomočjo uravnoteženih presnovnih procesov ugodno vpliva na relaksacijo miokarda (35). Več avtorjev različnih raziskav je objavilo, da se v pogojih tkivne neodzivnosti na inzulin zmanjša biološka razpoložljivost NO in poslabša od endotelija odvisna relaksacija LP (9, 35). Druge študije pa kažejo na to, da je vzrok diastolične disfunkcije LP lahko okvarjen odgovor hipertrofičnih miocitov na NO (34). Opisani so tudi drugi možni mehanizmi, preko katerih bi inzulin lahko prispeval k razvoju motenj v delovanju LP. Sasso in sodelavci poročajo, da lahko inzulin neposredno vpliva na krčljivost miocitov (60), drugi opozarjajo na pomen inzulina pri uravnavanju apoptoze (61). Inzulin igra tudi ključno vlogo pri razvoju srčne mišice in njenih presnovnih poti (62). Vlogo inzulina kot ravnatelja nadalje poudarjajo raziskovalci eksperimentalnih in kliničnih študij, ki neposredne učinke inzulina na miokardne celice povezujejo s spodbujanjem receptorja IGF-1 (Insulin-like Growth factor 1) (63).

Hiperinzulinemija v okviru presnovnega sindroma lahko na različne načine vpliva na razvoj arterijske hipertenzije. Na podlagi bazičnih raziskav so dokazali zvezo med hiperinzulinemijo in večjo aktivnostjo simpatičnega živčevja (4, 64), zvezo z nenormalnostmi v izločanju natrija v ledvicah ter

drugimi motnjami v ravnotežju elektrolitov, predvsem v izmenjavi  $Ca^{++}$  v celicah (65). Rezultati naše raziskave kažejo na možnost vpliva inzulina na značilno višje vrednosti krvnega tlaka v prehipertenzivnem obdobju razvoja hipertenzije, kar govori v prid mnenju nekaterih avtorjev o vlogi inzulina kot počasi delujočega vzročnega dejavnika pri razvoju EAH (66). Toda to domnevo zanikajo izsledki naše raziskave, saj glede na izračun multivariatne analize raven inzulina ni imela zaznavnega vpliva na krvni tlak. Tudi v veliki epidemiološki študiji pri hipertenzivnih osebah raziskovalci niso mogli dokazati odvisnosti krvnega tlaka od ravni inzulina (67).

Naša raziskava je pokazala, da sta debelost in koncentracija trigliceridov med seboj povezani in sta sestavni del presnovnega sindroma. Temeljna značilnost sindroma je verjetno tkivna neodzivnost na delovanje inzulina in posledična hiperinzulinemija. Ugotovili smo, da je koncentracija inzulina pri DO neodvisno povezana z ITM in v manjši meri tudi z obsegom pasu, ki se je izkazal kot najboljši pokazatelj razporeditve maščevja. To se sklada tudi z nekaterimi predlogi etioloških razlag hiperinzulinemije prek t. i. sindroma visceralne zamaščenosti oziroma moškega tipa debelosti (68, 69). Mnenja o tem, ali je tkivna neodzivnost na delovanje inzulina in posledična hiperinzulinemija predhodnica debelosti ali pa večja razširjenost debelosti med bolniki s hipertenzijo pogojuje nastanek presnovnega sindroma, so deljena (65, 68). Neodvisen vpliv družinske obremenitve na raven inzulina v naši študiji govori v prid tistim, ki trdijo, da se tkivna neodzivnost na delovanje inzulina pojavi zgodaj in je morda celo neposredno podedovana.

Preiskovanci z DO so nadalje imeli večjo maso LP v primerjavi s kontrolno skupino. Ugotovili smo značilno povezavo med maso in funkcijskimi motnjami LP. Povezava med maso LP in zgodnjimi motnjami v diastolični funkciji je pričakovana, saj v literaturi opisujejo pomembno vlogo morfoloških sprememb na spremenjene polnitvene lastnosti pri hipertrofiji LP (70). Vzrokov za zgodnje morfološke spremembe v naši študiji nismo podrobno raziskovali, so pa na podlagi podatkov iz literature verjetno v zvezi z enakimi

dejavniki, kot smo jih zasledili pri funkcijskih spremembah (40, 71, 72).

Pomembna ugotovitev naše študije je povečan levi preddvor pri DO v primerjavi s kontrolno skupino. Med diastolo je namreč preddvor neposredno izpostavljen vplivom polnitvenega tlaka skozi odprto mitralno zaklopko. Zato ne preseneča povezava med velikostjo LP in označevalci diastolične funkcije LP (Em/Am, E/Em) v naši raziskavi. Na podlagi do sedaj znanih podatkov sklepamo, da je povečan preddvor verjetno bolj zanesljiv pokazatelj dolgotrajnega povečanega polnitvenega tlaka zaradi motene diastolične funkcije LP, kot so doplerski označevalci, ki so podvrženi številnim hemodinamskim vplivom (73). Raziskovalci povezujejo povečan preddvor s povečano pojavnostjo preddvornih motenj ritma in kasnejšim razvojem srčnega popuščanja (74). Povečan levi preddvor je tako lahko napovedovalec poznih kliničnih zapletov v razvoju hipertenzivne srčne bolezni.

Kot neodvisni napovedni dejavnik za moteno diastolično funkcijo LP pri DO se je izkazal tudi moški spol. To kaže na to, da je potek funkcijskih sprememb LP v svojem začetku drugačen pri ženskah kot pri moških. Razlage za razlike med spoloma, ki smo jih opazili v naši študiji, v literaturi nismo zasledili. Na podlagi nekaterih rezultatov intervencijskih študij, kjer so ugotovili ugoden vpliv nadomestnega estrogenskega zdravljenja na srčno-žilni sistem pri menopavzalnih ženskah (75), sklepamo, da je lahko vzrok za razliko med spoloma v diastolični funkciji pri DO različen hormonski status.

Univariatna in multivariatna regresijska analiza sta pokazali, da ima družinska obremenitev največji vpliv na diastolično funkcijo LP pri DO, kar kaže na prevladujoč vpliv podedovane predispozicije za motnje relaksacije LP. Ta ugotovitev se sklada s poročili nekaterih avtorjev, ki predpostavljajo, da se lahko okoli 30% razlik pri funkcijskih in morfoloških spremembah LP pripiše genetskemu dejavniku (76). Temu v prid govorijo tudi izsledki naše predhodne raziskave na isti skupini preiskovancev, kjer smo pri normotenzivnih DO ugotovili od NO odvisne funkcijske motnje žilne stene že v zgodnjem življenjskem obdobju (13). Tako je ena od

možnih razlag, da je primarna, dedno pogojena motnja v tvorbi NO lahko skupni patofiziološki posrednik pri zgodnjem nastanku in razvoju tako funkcijskih motenj LP kot tudi žilne stene (77).

## ZAKLJUČEK

Naša raziskava je pokazala, da so pri DO-osebah že v prehipertenzivnem obdobju razvoja EAH prisotne funkcijske in morfološke spremembe LP, ki jih spremljajo nekatere biokemične spremembe v krvi. Menimo, da je odkrivanje zgodnjih sprememb v funkciji LP pomembno, ker se kasnejšim kliničnim zapletom hipertenzivne srčne bolezni (diastolično srčno popuščanje) lahko do neke mere izognemo z rednim zdravljenjem in preventivni-

mi ukrepi. Pomembno vlogo pri odkrivanju zgodnjih funkcijskih sprememb ima TDE, saj je ta metoda bolj zanesljiva in občutljiva od klasične ehokardiografije.

## ZAHVALA

Zahvaljujemo se prof. dr. Pavlu Poredošu, dr. med., za podporo pri izvedbi raziskave. Zahvaljujemo se osebju (zdravnikom in sestram) Kliničnega oddelka za žilne bolezni za pomoč pri raziskavi, ki je potekala v njihovih prostorih. Hvala osebju laboratorija Kliničnega oddelka za žilne bolezni in Kliničnega oddelka za nuklearno medicino za opravljene analize vzorcev krvi. Posebna zahvala pa gre tudi vsem preiskovancem in preiskovankam, ki so sodelovali v raziskavi.

## LITERATURA

1. Moravec-Berger D. Epidemiologija arterijske hipertenzije in nekaterih drugih srčnožilnih bolezni v Sloveniji. V: Dobovišek J, Accetto R, ur. Arterijska hipertenzija. 5. izdaja. Ljubljana: Sekcija za arterijsko hipertenzijo; 2004. s. 19–31.
2. Guyton AC, Coleman TG. Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ Res* 1969; 24 Suppl 5: S1–19.
3. Folkow B. The fourth Volhard: cardiovascular structural adaptation; its role in the initiation and maintenance of primary hypertension. *Clin Sci* 1978; Suppl 4: S3–22.
4. Julius S, Nesbitt S. Sympathetic overactivity in hypertension. A moving target. *Am J Hypertens* 1996; 9:113–94.
5. Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997–1000.
6. Taddei S, Viridis A, Mattei P et al. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 1298–303.
7. DeFonzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–94.
8. Žemva A, Batič M. Neodzivnost na inzulin in arterijska hipertenzija. *Med Razgl* 1993; 32: 121–9.
9. Quinones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med* 2004; 140: 700–8.
10. Lüscher TF. The endothelium in hypertension: bystander, target or mediator. *J Hypertens* 1994; 12 Suppl 10: S105–16.
11. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109–42.
12. Žižek B, Poredoš P. Insulin resistance adds to endothelial dysfunction in hyhypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *J Intern Med* 2001; 249: 189–97.
13. Žižek B, Poredoš P, Videčnik V. Endothelial dysfunction in hypertensive patients and in normotensive offspring of subjects with essential hypertension. *Heart* 2001; 85: 215–7.
14. Bogle RG, Macallister RJ, Whitley GS et al. Induction of NG-monomethyl-L-arginine uptake: a mechanism for differential inhibition of NO synthases? *Am J Physiol* 1995; 269: C750–6.
15. Diedrich D, Skopec J, Diedrich A et al. Endothelial dysfunction in mesenteric resistance arteries of diabetic rats: role of free radicals. *Am J Physiol* 1994; 266 (3 Pt 2): H1153–61.
16. De Chastonay C, Gabbiani G, Elemer G et al. Remodeling of the rat aortic endothelial layer during experimental hypertension. Changes in replication rate, cell density, and surface morphology. *Lab Invest* 1983; 48: 45–52.
17. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–9.
18. Yu C, Lin H, Yang H et al. Progression of systolic abnormalities in patients with »isolated« diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1195–201.
19. De Simone G, de Simone G, Greco R et al. Relation of left ventricular diastolic properties to systolic function in arterial hypertension. *Circulation* 2000; 101: 152–7.
20. Baicu CF, Baicu CF, Zile MR et al. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 2306–12.



21. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res* 2004; 94: 1533–42.
22. Gibson DG, Francis DP. Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart* 2003; 89: 231–8.
23. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953–9.
24. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C et al. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 813–25.
25. Marabotti C, Genovesi-Ebert A, Palombo C et al. Echo-Doppler Assessment of Left Ventricular Filling in Borderline Hypertension. *Am J Hypertens* 1989; 2: 891–7.
26. Hart CY, Meyer DM, Tazelaar HD et al. Load versus humoral activation in the genesis of early hypertensive heart disease. *Circulation* 2001; 104: 215–20.
27. Vasan RS, Evans JC, Larson MG et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. *N Engl J Med* 2004; 351: 33–41.
28. Lamb HJ, Beyerbach HP, van der Laarse A et al. Diastolic dysfunction in hypertensive heart disease is associated with altered myocardial metabolism. *Circulation* 1999; 99: 2261–7.
29. Weber CR, Piacentino V, Houser SR et al. Dynamic regulation of sodium/calcium exchange function in human heart failure. *Circulation* 2003; 108: 2224–9.
30. Paulus WJ, Shah AM. NO and cardiac diastolic function. *Cardiovasc Res* 1999; 43: 595–606.
31. Smith JA, Shah AM, Lewis MJ. Factors released from endothelium of the ferret and pig modulate myocardial contraction. *J Physiol* 1991; 439: 1–14.
32. Grocott-Mason R, Fort S, Lewis MJ et al. Myocardial relaxant effect of exogenous nitric oxide in isolated ejecting hearts. *Am J Physiol* 1994; 266: H1699–705.
33. Zalba G, San Jose G, Moreno MU et al. Oxidative stress in arterial hypertension: role of NAD(P)H oxidase. *Hypertension* 2001; 38: 1395–9.
34. Ito N, Bartunek J, Spitzer KW et al. Effects of the nitric oxide donor sodium nitroprusside on intracellular pH and contraction in hypertrophied myocytes. *Circulation* 1997; 95: 2303–11.
35. Celentano A, Vaccaro O, Tammaro P et al. Early abnormalities of cardiac function in non-insulin-dependent diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1173–6.
36. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J* 2004; 147: 218–23.
37. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474–80.
38. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation of pathologic process? *Am J Med* 1980; 69: 576–84.
39. Koenig W, Sund M, Ernst E et al. Association between plasma viscosity and blood pressure. Results from the MONICA-project Augsburg. *Am J Hypertens* 1991; 4: 529–36.
40. Radice M, Alli C, Avanzini F et al. Left ventricular structure and function in normotensive adolescents with a genetic predisposition to hypertension. *Am Heart J* 1986; 111: 115–20.
41. Devereux RB. Hypertensive cardiac hypertrophy. Pathophysiology and clinical characteristics. V: Iaragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Raven Press; 1990. s. 359–77.
42. Rocha R, Stier CT Jr. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 308–14.
43. Cooper ME. The Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetes and Its Vascular Complications. *Am J Hypertens* 2004; 17: S16–20.
44. Duprez DA, Bauwens FR, De Buyzere ML et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 17–20.
45. Dobovišek J. Hipertrofija levega prekata srca pri arterijski hipertenziji [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1993.
46. Opher D, Mall G, Zebe H et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation* 1984; 69: 1–7.
47. Brush JE Jr, Cannon RO 3rd, Schenke WH et al. Angina due to microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302–7.
48. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F et al. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 417–25.
49. Žižek B. Vloga žilnih in biokemičnih sprememb v krvi pri esencialni arterijski hipertenziji [doktorsko delo]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta; 1999.
50. Trojar A, Željko T. Zgodnje funkcijske spremembe levega prekata pri esencialni arterijski hipertenziji [Prešernova naloga]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, 2005.
51. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–8.

52. Ommen SR, Nishimura RA. A clinical approach to the assessment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography: update 2003. *Heart*. 2003; 89 Suppl 3: S18-23.
53. Tasić J, Ružič Medvešček N. Tkivna doplerska ehokardiografija. *Med razgledi* 1999; 38 Suppl 6: S20-5.
54. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy: assessment of left ventricular diastolic velocities in longitudinal axis by Doppler tissue imaging. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 108-14.
55. Alam M, Wardell J, Andersson E et al. Assessment of left ventricular function using mitral annular velocities in patients with congestive heart failure with or without the presence of significant mitral regurgitation. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 240-5.
56. Yamamoto T, Oki T, Yamada H et al. Prognostic value of the atrial systolic mitral annular motion velocity in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2003; 16: 333-9.
57. Lacolley P, Gautier S, Poirier O et al. Nitric oxide synthase gene polymorphisms, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypert* 1998; 16: 31-5.
58. Ramirez-Gil JF, Delcayre C, Robert V et al. In vivo left ventricular function and collagen expression in aldosterone/salt-induced hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 32: 927-34.
59. Mottram PM, Haluska B, Leano R et al. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 558-65.
60. Kawaguchi M, Hay I, Fetcs B et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 2003; 107: 714-20.
61. Sasso FC, Carbonara O, Cozzolino D et al. Effects of insulin-glucose infusion on left ventricular function at rest and during dynamic exercise in healthy subjects and noninsulin dependent diabetic patients: a radionuclide ventriculographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 219-26.
62. Aikawa R, Nawano M, Gu Y et al. Insulin Prevents Cardiomyocytes From Oxidative Stress - Induced Apoptosis Through Activation of PI3 Kinase/Akt. *Circulation* 2000; 102: 2873-9.
63. Belke DD, Betuing S, Tuttle MJ et al. Insulin signaling coordinately regulates cardiac size, metabolism, and contractile protein isoform expression. *J Clin Invest* 2002; 109: 629-39.
64. Verdecchia P, Reboldi G, Schillaci G et al. Circulating insulin and insulin growth factor-1 are independent determinants of left ventricular mass and geometry in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1802-7.
65. Landsberg L, Young JB. Insulin-mediated glucose metabolism in the relationship between dietary intake and sympathetic nervous system activity. *Int J Obes* 1985; 9 Suppl 2: S63-8.
66. Ohno Y, Suzuki H, Yamakawa H et al. Impaired insulin sensitivity in young, lean normotensive offspring of essential hypertensives: possible role of disturbed calcium metabolism. *J Hypertens* 1993; 11: 421-6.
67. Yasaka M, Yamaguchi T, Shichiri M. Distribution of atherosclerosis and risk factors in atherothrombotic occlusion. *Stroke* 1993; 24: 206-11.
68. Weisser B, Grüne S, Spühler T et al. Plasma insulin is correlated with blood pressure only in subjects with family history of hypertension or diabetes mellitus: results from 11,001 participants in the Heureka Study. *J Hypertens*. 1993; 11 Suppl 5: S308-9.
69. Widgren BR, Urbanavicius V, Atvall S et al. Insulin sensitivity is more related to fat distribution than to heredity for hypertension in normotensive men. *Metabolism* 1994; 43: 883-6.
70. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Endocrinol Metab* 2001; 208: 827-47.
71. Shapiro LM, McKenna WJ. Left ventricular hypertrophy: Relation of structure to diastolic function in hypertension. *Br Heart J* 1984; 51: 637-42.
72. Davis CL, Kapuku G, Sniedek H et al. Insulin resistance syndrome and left ventricular mass in healthy young people. *Am J Med Sci* 2002; 324: 72-5.
73. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ et al. Impact of Glucose Intolerance and Insulin Resistance on Cardiac Structure and Function: Sex-Related Differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 448-54.
74. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS et al. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1972-82.
75. WL Henry, J Morganroth, AS Pearlman et al. Relation between echocardiographically determined left atrial size and atrial fibrillation. *Circulation* 1976; 53: 273-6.
76. Muscat Baron Y, Brincat M, Galea R. Carotid artery wall thickness in women treated with hormone replacement therapy. *Maturitas* 1997; 27: 47-53.
77. Post WS, Larson MG, Myers RH et al. Heritability of left ventricular mass. *Hypertension* 1997; 30: 1025-8.