

REPERE ACTUALE ÎN DIAGNOSTICUL DISFUNCTIEI DIASTOLICE DE GENEZĂ HIPERTENSIVĂ

NEW APPROACHES ON HYPERTENSIVE DIASTOLIC DYSFUNCTION

Popescu Liuba¹, Carauș Alexandru²

¹ – doctor în medicină

² – doctor habilitat în medicină

IMSP Institutul de Cardiologie

Rezumat

Principala cauză de disfuncție diastolică (DD) a VS, având cea mai mare prevalență, este HTA. Progresia cardiopatiei hipertensive spre insuficiență cardiacă include diverse modificări survenite la nivelul ventriculului stâng – remodelare concentrică și hipertrofie ventriculară stângă (HVS), a căror valoare prognostică este recunoscută. Disfuncția diastolică are importanță prognostică și existența acesteia califică pacientul într-o clasă de risc cardiovascular sporit. Depistarea precoce a anomaliilor de relaxare miocardică necesită combinația mai multor tehnici de ecocardiografie Doppler, inclusiv Doppler tisular pulsat. Peptidele natriuretice au un rol diagnostic complementar cu examenul ecocardiografic.

Summary

Alterations of diastolic function are frequent among hypertensives with high prevalence of hypertension, especially in the older population. Diastolic dysfunction predicts subsequent heart failure, and is associated with an increased incidence of all cause mortality. There is evidence that diastolic dysfunction increases the cardiovascular risk. For the assessment of global left ventricular diastolic function, it is recommended to apply diverse techniques of Doppler echocardiography, such as transmitral Doppler and tissue Doppler. Natriuretic peptides plays a diagnostic role, complementary with echocardiographic examination.

Hipertensiunea arterială (HTA) este un factor de risc frecvent implicat în morbiditatea și mortalitatea prin afecțiuni cardiovasculare sporind riscul de accident vascular cerebral (AVC) de 4 ori și de infarct miocardic acut (IMA) de 2 ori. Investigatorii studiului LIFE au raportat că la pacienții hipertensivi cu semne de hipertrofie ventriculară stângă (HVS), bloc de ramură stângă crește riscul de mortalitate cardiovasculară (risc relativ 1,6), deces cardiovascular (risc relativ 3,5) și spitalizare pentru insuficiență cardiacă (IC) (risc relativ 1,7) [1]. Rezultatele unui studiu prospectiv, publicate recent, focusat pe inter-relația dintre voltajul undei R (în derivata AVL) și masa miocardului ventriculului stâng (MMVS) au adus dovezi privind creșterea riscului cardiovascular cu 9% pentru fiecare majorare de 0,1 mV a undei R, totodată devenind factor predictiv pentru evenimentele cardiovasculare în cazul în care HTA nu este însoțită de HVS [2]. O analiză retrospectivă asupra a 1447 pacienți hipertensivi din Japonia, participanții trialului CASE-J, a raportat că evenimentele cardiovasculare sunt mai frecvente de 2,6 ori la pacienții cu indexul MMVS (IMMVS) de 125 g/m², comparativ cu cei care au avut un IMMVS sub această valoare [3].

În absența tratamentului antihipertensiv, HTA poate induce o remodelare a VS, care constă în hipertrofia și de multe ori creșterea MMVS. Atât remodelarea, cât și hipertrofia concentrică a VS se constată frecvent la pacienții hipertensivi și sunt cauza alterării progresive a relaxării și a creșterii rigidității miocardului VS. Hipertrofia VS nu este totuși un element obligatoriu pentru modificarea umplerii diastolice a VS. În stadii timpurii ale HTA, când poate fi crescută doar masa VS, poate fi constatată afectarea parametrilor diastolici [4].

Alt factor care contribuie la apariția disfuncției diastolice urmărită la pacienții hipertensivi este fibroza miocardică prin creșterea cantității de collagen fibrilar din interstițiul miocardic. Studiile au prezentat o corelație strânsă între rigiditatea miocardului VS și cantitatea de collagen [5], respectiv nivele plasmatice ale markerilor fibrozei [6]. Studiul HyperGEN a raportat relaxare alterată la 18% din hipertensivii cu geometrie normală a VS și la 31% din cei cu remodelare concentrică [7].

Dezvoltarea HVS și a disfuncției diastolice (DD) a VS nu sunt dependente doar de valorile crescute ale TA, ci sunt multifactoriale. Pot fi influențate de factori endocrini, autocrini, paracrini și genetici care acționează concomitent și la pacientul hipertensiv. Nivele crescute de angiotensină și insulină contribuie la dezvoltarea hipertrofiei cardiace, care la fel ca și obezitatea forțează VS să facă față unui travaliu crescut [8]. Hormonul produs de țesutul adipos leptina este implicată în controlul greutateii corporale prin reglarea relației absorbției intestinale – energie eliberată, de asemenea, afectează funcția diastolică a VS [9]. Adipozitatea cardiacă – respectiv grăsimea epicardică, se corelează clinic cu MMVS, dimensiunea atriului stâng (AS) și funcția diastolică a VS [10]. Scăderea grăsimii abdominale duce la îmbunătățirea funcției diastolice a VS după 6 luni de antrenamente fizice, concomitent cu reducerea rezistenței la insulină și reducerea TA [11].

DD se corelează cu supraîncărcarea de presiune, asociată direct cu creșterile din timpul nopții ale TA diastolice [12].

Apariția disfuncției diastolice înaintea apariției HVS este conformă cu observația că peptida natriuretice cerebrală (BNP) are nivele crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică independent de MMVS [13].

În fiziopatologia și progresia DD a VS la pacientul hipertensiv un rol marcat îl are rigiditatea arterială. HTA poate să crească rigiditatea arterială chiar și în absența aterosclerozei și a diabetului zaharat. Mai multe studii au raportat asocierea remodelării concentrice și a HVS cu creșterea rigidității arteriale la pacienții hipertensivi [14]. Chiar și în absența HVS rigiditatea aortică crescută se asociază cu prezența DD [15] și cu apariția insuficienței cardiace [16].

Considerații fiziopatologice în disfuncția diastolică

Creșterea masei și/sau HVS influențează negativ faza de relaxare miocardică. Din această cauză scade umplerea precoce a VS și crește contribuția AS la realizarea volumului telediastolic, odată cu creșterea volumului acestuia concordant cu gradul de alterare a relaxării active a VS [17]. Rigiditatea miocardică crescută contribuie la solicitarea suplimentară a AS. Mărimea AS (volumul) este un indicator al DD a VS la pacienții non-valvulari și în lipsa fibrilației atriale, indiferent de vârstă. Un index de volum al $AS \geq 34 \text{ ml/m}^2$ este un predictor independent pentru instalarea fibrilației atriale, insuficienței cardiace, accident vascular cerebral ischemic, cât și pentru deces [18]. Scăderea contractilității AS sau instalarea unei aritmii atriale va duce la scăderea umplerii și a debitului VS ca și la creșterea presiunii în AS, precipitând apariția manifestărilor clinice de insuficiență cardiacă.

În stadiile inițiale ale DD relaxarea alterată și creșterea rigidității se asociază cu anomalii ale umplerii VS, dar toleranța la efort poate rămâne normală. Odată cu progresia DD, presiunile pulmonare cresc anormal în timpul efortului, având ca consecință scăderea toleranței la efort – dispnee. Creșterea importantă a presiunilor de umplere în VS, cauzată de rigiditatea mare a miocardului, duce la creșterea presiunilor din AS și a dimensiunilor lui. În aceste condiții umplerea VS este scăzută (în cazul apariției fibrilației atriale), debitul cardiac este scăzut și concomitent cu toleranța la efort redusă (fatigabilitate, dispnee) apar manifestările sindromului de insuficiență cardiacă congestivă – raluri de stază, edem pulmonar. Remisiunea poate fi obținută prin scăderea TA [19].

La pacienții hipertensivi, alterarea funcției diastolice poate să apară și în absența unei HVS. Principala cauză de DD a VS, având cea mai mare prevalență, este HTA [20]. Progresia cardiopatiei hipertensive spre insuficiență cardiacă include diverse modificări survenite la nivelul ventriculului stâng – remodelare concentrică și HVS, a căror valoare prognostică este recunoscută [21]. Numeroase manifestări clinice de insuficiență cardiacă apar la pacienții hipertensivi cu fracție de ejecție a VS normală. La acești pacienți controlul eficient al valorilor TA este cel mai important mijloc prin care se poate ameliora sau normaliza funcția diastolică a VS și, în acest fel, se va îmbunătăți prognosticul legat de progresia spre insuficiență cardiacă.

În consensul Societății Europene de Cardiologie din 2007, pe baza mai multor studii populaționale din anii 2003-2006, se concluzionează că prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă diastolică este același ca al celor cu insuficiență cardiacă sistolică. Odată spitalizați pentru decompensarea insuficienței cardiace, pacienții cu IC diastolică au 50% șanse de reinternare în următoarele luni, rata mortalității anuale este de 5-6%, iar supraviețuirea la 5 ani este de 36%, similară cu cea a pacienților cu IC sistolică [22].

Multiple studii epidemiologice au evidențiat faptul că 50% dintre pacienții cu manifestări de insuficiență cardiacă (IC) au

fracția de ejecție (FE) păstrată. Această formă de insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (ICFEP) este un sindrom care se înregistrează mai frecvent la vârstnici și la femei, dar și la pacienții cu istoric hipertensiv, în HVS, în diabetul zaharat, fibrilația atrială sau cardiopatia ischemică [23]. Forma de insuficiență cardiacă, în care prezența simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă se însoțește de o funcție diastolică anormală și de o funcție sistolică normală, a fost numită de unii autori „insuficiență cardiacă diastolică” [24]. Ghidul de insuficiență cardiacă ACC/AHA recomandă formulare de „insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată” (ICFEP), formulare preluate și de Societatea Europeană de Cardiologie [25].

Diagnosticul de ICFEP cere să fie satisfăcute trei condiții:

1. Prezența semnelor și/sau simptomelor de IC cronică;
2. Prezența unei funcții sistolice VS normale sau doar ușor alterată ($FEVS \geq 45-50\%$);
3. Dovada disfuncției diastolice (relaxare VS anormală sau rigiditate diastolică) [26].

În algoritmul de diagnostic al ICFEP:

- IFE trebuie să fie $\geq 45-50\%$,
- $IVTDVS < 97 \text{ ml/m}^2$

Complementar, se vor lua în considerație nivelul peptidelor natriuretice și raportul Doppler E/E':

- $INT\text{-}proBNP > 220 \text{ pg/ml}$,
- $lBNP > 200 \text{ pg/ml}$
- $l\text{Raportul } E/E' > 15$ [26] (Desenul 1).

Raportul vitezelor precoce și tardive - E'/A' (indicii EcoDoppler tisular) sunt în corelație liniară cu nivelul BNP plasmatic [26].

Creșterea morbidității și a mortalității prin boli cardiovasculare impune aplicarea unor metode simple de diagnostic și de stratificare a riscului bolnavului cardiac. În algoritmul de diagnostic, peptidele natriuretice și raportul Doppler E/E' sunt parametri importanți în evaluarea prezenței disfuncției diastolice și în evaluarea presiunilor de umplere în ICFEP.

Peptidele natriuretice (BNP și NT-proBNP) sunt biomarkeri ai stresului parietal miocardic și au un rol major în diagnosticul diverselor forme de insuficiență cardiacă, de la formele acute la cele cronice. S-a dovedit că peptidul natriuretic cerebral (BNP) contribuie la diagnosticul diferențial între cauzele cardiace și non-cardiace de dispnee, util mai ales în camera de gardă în scopul triajului pacienților. BNP este un polipeptid din 32 de aminoacizi, secretat de miocard în condiții de creștere a stresului parietal și poate fi rapid determinat în plasmă prin metoda imunofermentativă (valori normale $< 100 \text{ pg/ml}$). Nivelul de $BNP > 100 \text{ pg/ml}$ în insuficiența cardiacă congestivă (ICC) are sensibilitate – 90%, specificitate – 76% și valoare predictivă negativă – 90-99%, însoțită de o valoare predictivă pozitivă de 60-77% [27]. De asemenea, a fost dovedită corelația dintre nivelul BNP și severitatea IC definită prin clasa funcțională (CF) NYHA (de la 244 la 817 pg/ml pentru CF I - IV NYHA respectiv), fracția de ejecție a VS și disfuncția diastolică a VS [28]. Menținerea nivelurilor crescute de BNP și interleuchină – 6 (IL-6) după tratamentele administrate la pacienții cu ICC, în pofida ameliorării FE a VS și CF NYHA, rămân a fi factori de risc independenți pentru mortalitatea cardiovasculară la această categorie de pacienți. Trebuie însă reținut că nivelul plasmatic al acestui peptid poate crește și în alte patologii de tipul emboliei

pulmonare, sindromului coronarian acut, fibrilației atriale, hipertensiunii arteriale, valvulopatiilor.

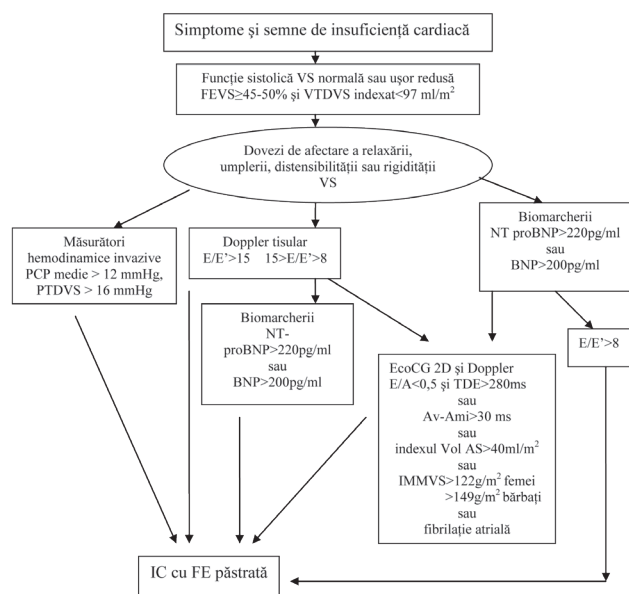
Deși creșterea peptidelor natriuretice este mai puțin marcată în ICPEP în raport cu IC prin disfuncție sistolică, acestea au un rol diagnostic complementar examenului ECOCG [29].

Reieșind din faptul că prezența disfuncției diastolice identifică pacienții hipertensivi cu risc cardiovascular sporit (indiferent de TA și de indexul masei VS), depistarea precoce a acesteia poate ajuta la realizarea unei conduite terapeutice ghidată de încadrarea hipertensivului în clasa de risc corespunzătoare în scopul prevenirii continue a leziunilor organelor țintă.

Investigații imagistice

Evaluarea funcției diastolice se face prin coroborarea parametrilor fluxului diastolic mitral, a fluxului venos pulmonar, a vitezelor miocardice la nivelul inelului mitral prin tehnica Doppler tisular (DT) și prin evaluarea vitezei de propagare a fluxului intraventricular în regimul M-color.

Ecografia bidimensională aduce elemente morfologice și funcționale importante legate de funcția sistolică globală a VS (fracția de ejeție, volumele ventriculare) și cinetica segmentară, prezența HVS și dimensiunea AS.



Desenul 1. Diagnosticul IC cu FE păstrată

Fluxul diastolic mitral este prima metodă Doppler de apreciere a funcției diastolice a VS și a rămas cea mai utilizată în practica clinică. Cei mai importanți indici ai funcției diastolice a VS derivă din ecografia tip Doppler pulsatil, prin studierea pattern-ului fluxului transmitral. La hipertensivii cu HVS funcția diastolică este alterată mai marcat versus normotensivii. La aceștia se înregistrează o scădere a raportului E/A, creșterea timpului de decelerare a undei E (TDE), creșterea timpului de relaxare izovolumetrică (TRIV) și o creștere a proporției mișcării, datorată sistolei atriale din mișcarea diastolică totală a inelului mitral [30]. Dezavantajul indicatorului raportul E/A constă în faptul că este supus fenomenului de „pseudonormalizare” odată cu înaintarea în vârstă. Vârsta, TA sistolică, frecvența cardiacă și grosimea relativă a pereților VS sunt predictorii atât pentru raportul E/A, cât și pentru TDE, cei mai importanți fiind vârsta și TA sistolică [30]. Deși primul parametru dias-

tolic care pare a fi afectat de prezența anomaliilor diastolice este TDE, corelația acestuia și a celorlalți indici rezultați din înregistrarea fluxului transmitral cu disfuncția diastolică este slabă [31]. Predictorii TRIV sunt grosimea relativă a pereților VS, TA sistolică și vârsta [30]. În studiul LIFE [32] TRIV a fost prelungit în toate tipurile de remodelare cardiacă și s-a corelat independent cu indexul masei VS.

Parametrii fluxului diastolic transmitral sunt dependenți nu numai de vârstă, dar și de presarcină, postsarcină și contractilitate, toți contribuind la „pseudonormalizarea” raportului E/A. Interpretarea poate fi susținută de informațiile Doppler pulsatil obținute în venele pulmonare, de evaluarea fluxului diastolic transmitral prin tehnica Doppler color regim-M și prin măsurarea vitezelor miocardice și ale inelului mitral prin tehnica Doppler tisular.

Actualmente, ecografia Doppler tisular (DT) este cea mai utilizată tehnică în diagnosticul disfuncției diastolice a VS și este complementară cu examenul Doppler al fluxului mitral. Indicii Doppler tisular au o corelație liniară cu amploarea și progresia anomaliilor diastolice, mai bună decât indicii clasici măsurați prin Doppler transmitral (E/A, TDE, TRIV). Prin DT se înregistrează vitezele intramiocardice în sistolă (S) și diastolă (E' și A) la nivelul inelului mitral, septal sau lateral. Vitezele determinate prin DT sunt relativ independente de presarcină. În toate gradele de disfuncție diastolică a VS viteza undei E' rămâne scăzută, iar scăderea este mai mare în formele avansate de disfuncție diastolică.

În disfuncția diastolică de gradul I fluxul mitral are aspect de relaxare întârziată. În relaxarea întârziată sau incompletă, umplerea în protodiastolă scade și este parțial compensată de umplerea în timpul contracției atriale. Aspectul curbei Doppler a fluxului mitral are un TRIV prelungit, viteza E scade (prin scăderea umplerii în protodiastolă), iar TDE este prelungit. Viteza undei A crește, iar raportul E/A scade subunitar. Fluxul intraventricular protodiastolic evaluat în regim M-color se propagă mai lent (viteze de propagare < 50 cm/sec). Curba vitezelor diastolice la examenul DT este similară cu cea a fluxului mitral, cu scăderea E' și raportul E'/A' subunitar. La nivelul fluxului venos pulmonar scade componenta D, iar raportul S/D este > 1.

Pe măsura agravării disfuncției diastolice, rezistența intraventriculară la umplerea sanguină determină creșterea presiunii atriale. În gradele avansate de disfuncție diastolică (III - IV) modificările de relaxare și de complianță ventriculară se asociază cu creșterea severă a presiunilor de umplere. Umplerea ventriculară se face pe o durată scurtă în protodiastolă și se oprește relativ brusc, iar contribuția contracției atriale la umplere este redusă datorită creșterii presiunii telediastolice ventriculare. Când presiunea diastolică ventriculară este mult crescută poate apare insuficiență mitrală diastolică în mezodiastolă sau în timpul relaxării atriale. Fluxul venos pulmonar este dominat de componenta diastolică – D și S scad mult. Unda A venoasă (Av) are viteze crescute (>35 cm/sec), în rezultatul creșterii forței de contracție a AS. Durata undei Av este mai mare decât durata undei A mitrale, deoarece presiunea telediastolică crescută în VS determină o postsarcină crescută în fața AS, cu scurtarea timpului de umplere a VS în timpul contracției atriale. Viteza undei E' scade și mai mult, iar propagarea intraventriculară a fluxului rămâne scăzută (Tabelul 1).

Curba vitezelor fluxului mitral, la etapa de trecere de la tipul relaxare ventriculară întârziată către tipul restrictiv de

umplere, trece printr-o fază în care fluxul mitral pare de aspect normal. În disfuncția diastolică acest tip de umplere mitral se numește „pseudonormalizat”, în sensul că tulburarea de relaxare este mascată de creșterea presiunii atriale la începutul diastolei și prezintă o disfuncție diastolică de gradul II.

O manevră utilă în diferențierea fluxului mitral normal de cel pseudonormal este manevra Valsalva: prin reducerea presarcinii în timpul manevrei, tipul de umplere pseudonor-

mal devine de tip relaxare ventriculară întârziată, cu raportul $E/A < 1$. Diagnosticul fluxului mitral pseudonormalizat se face prin coroborarea cu celelalte metode Doppler. Viteza E' și propagarea fluxului în regimul M-color rămân scăzute în raport cu unda E mitrală. La nivelul fluxului venos pulmonar, componenta S este mai mică decât componenta D, iar unda A venoasă are viteze crescute și o durată mai mare decât durata undei A mitrale.

Tabelul 1

Clasificarea disfuncției diastolice în funcție de tipul de umplere mitral (modificat după Oh J.K.)

Metode Doppler	Parametri	Funcție diastolică normală a VS (flux mitral normal)	Flux mitral de tip relaxare întârziată	Flux mitral de tip pseudonormal	Flux mitral de tip restrictiv
Flux mitral	E/A	1-2	< 1	1-2	> 2
Flux mitral	TDE (msec)	160-240	> 240	160-240	< 140
Flux mitral	TRIV (msec)	70-90	> 90	70-90	< 70
Flux venos pulmonar	Vitezele max S și D	$S > D$ ($S < D$ tineri)	$S \gg D$	$S < D$	$S \ll D$
Flux mitral și flux venos pulmonar	Duratele undelor A mitral (A_m) și A venos (A_v)	$A_m > A_v$	Variabila (în funcție de PTDVS)	$A_m < A_v$ $V_{max} A_v > 35$ cm/sec	$A_m < A_v$ $V_{max} A_v > 35$ cm/sec
Doppler tisular	Viteza E' (cm/sec)	>10 (inel lateral) >15 (inel septal)	<7 (inel septal)	<7 (inel septal)	< 5 (inel septal)
Propagarea fluxului diastolic în M color	Viteza propagare M color (cm/sec)	> 50	< 50	< 50	< 50

Estimarea presiunilor de umplere ventriculare

Pe lângă diagnosticul și estimarea severității disfuncției diastolice a VS, ecocardiografia Doppler permite aprecierea presiunilor de umplere ventriculare. Presiunile de umplere ventriculare estimate ecografic sunt presiunea telediastolică a VS și presiunea medie în capilarul pulmonar care pot fi obținute prin combinarea indicilor ce derivă din diverse metode Doppler.

Presiunea telediastolică crescută în VS se poate aprecia prin compararea duratei undelor A pe fluxul venos pulmonar (A_v) și mitral (A_m). O diferență dintre durata A_v și A_m de peste > 30 msec se corelează cu o presiune telediastolică crescută în VS și semnifică scăderea complianței ventriculare (durata $A_v - A_m > 30$ msec semnifică creșterea presiunii telediastolice a VS > 15 mmHg).

Presiunea medie în capilarul pulmonar poate fi estimată prin compararea undei E pe fluxul mitral cu viteza de propagare a fluxului intraventricular în regimul M-color sau viteza undei E' la Doppler tisular. Raportul dintre unda E mitrală și viteza de propagare în regimul M-color (E/V_p) este folosit în estimarea presiunilor din capilarul pulmonar. Un raport $E/V_p > 1,5$ se corelează cu o presiune în capilarul pulmonar de > 15 mmHg, când fracția de ejeție este scăzută [33].

Cel mai utilizat indice combinat în estimarea presiunii medii în capilarul pulmonar este raportul dintre viteza maximă a undei E mitral și viteza maximă a undei E' determinată prin Doppler tisular (E/E') [34]. Raportul E/E' se corelează cu presiunile de umplere ventriculare: cu cât acest raport crește prin creșterea undei E mitrale, odată cu creșterea presiunilor în AS, cu atât presiunile de umplere ventriculare sunt mai mari. Un raport $E/E' > 15$ se corelează cu o presiune medie în capilarul pulmonar > 20 mmHg, iar raportul $E/E' < 8$ mmHg cu o presiune normală [35].

În evaluarea disfuncției diastolice a VS parametrii Doppler trebuie interpretați în asociere cu parametrii morfologici și funcționali evaluați bidimensional sau în regimul M. Un indice extrem de util în aprecierea disfuncției diastolice este atriul stâng (AS). În timpul diastolei presiunea crescută din VS are repercusiuni asupra AS, care se dilată în timp. Mărimea AS este expresia morfologică a disfuncției diastolice. Semnificația AS în disfuncția diastolică a fost comparată cu semnificația Hb A1 glicozilate în diabetul zaharat. Dimensiunea AS este nu numai un indicator al cronicității și severității disfuncției diastolice, ci și un marker al riscului cardiovascular (infarct miocardic, accident vascular cerebral, fibrilație atrială sau insuficiență cardiacă) [36]. Riscul cardiovascular este legat de mărimea AS: riscul este mic la un volum al AS de 28-33 ml/m², mediu între 34-39 ml/m², și mare la un volum de ≥ 40 ml/m².

Concluzie

La pacienții hipertensivi DD apare și în absența creșterii MMVS, a remodelării concentrice și/sau a hipertrofiei VS. Odată cu progresia remodelării și a hipertrofiei funcția diastolică se deteriorează progresiv. Disfuncția diastolică are importanță prognostică, existența ei califică pacientul într-o clasă de risc cardiovascular sporit, independent de gradul TA și de MMVS, predispune la apariția sindromului clinic de insuficiență cardiacă, cu un prognostic asemănător cu a insuficienței cardiace sistolice.

Depistarea precoce a anomaliilor de relaxare miocardică necesită combinația mai multor tehnici de ecocardiografie Doppler, inclusiv Doppler tisular pulsatil. Ecografia a adus informații importante legate de fiziopatologia disfuncției diastolice; a rafinat metodele de diagnostic ale disfuncției diastolice; nu în ultimul rând a devenit o modalitate curentă de cateterism cardiac non-invaziv, prin capacitatea sa de a determina parametri hemodinamici.

Diversele tehnici ecografice au devenit un mijloc de monitorizare a tratamentului.

Peptidele natriuretice cerebrale (BNP și pro-NT-BNP) în disfuncția diastolică au un rol diagnostic important, complementar cu ecocardiografia.

Bibliografie

1. Li Z, Dahlöf FB, Okin PM, Kjeldsen SE, Devereux RB et al. Bundle branch block and CV morbidity and mortality in hypertensive pts with LVH: the LIFE study. *J Hypertens* 2008; 26:1244–1249.
2. Verdecchia P, Cavallini C, Mazzotta G, Borgioni C et al. The voltage of R wave in lead aVL improves risk stratification in hypertensive patients without ECG LVH. *J Hypertens* 2009; 27:1697–1704.
3. Yasuno S, Fujimoto A, Nakao K et al. Clinical significance of LVH and changes in LVMin high-risk hypertensive patients: a subanalysis of the CASE-J trial. *J Hypertens* 2009; 27:1705–1712.
4. Ren J, Phancholy S, Iskandrian A, et al. Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am. Heart J* 1994; 127:906-913.
5. Diez J, Querejeta R, Lopez B, et al. Losartan – dependent regression of myocardial fibrosis in patients with reduction of left ventricular chamber stiffness in hypertensive patients. *Circulation* 2002; 105:2512-2617.
6. Lindsay M, Maxwell P, Dunn F. TIMP-1: A marker of left ventricular diastolic dysfunction and fibrosis in hypertension. *Hypertension* 2002; 40: 136-141.
7. Pavlopoulos H, Graspas J, Stefanidi E, et al. The evolution of diastolic dysfunction in the hypertensive disease. *Eur J Echocardiography* 2008; 9: 772-778.
8. Ferramini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.
9. Galderisi M, Tagliamone M, D'Errico A, et al. Independent association of plasma leptin levels and left ventricular isovolumic relaxation in uncomplicated hypertension. *Am J Hypertens* 2001;14: 1019-1024.
10. Zile M, Brutsaert D. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105: 1387-1393.
11. Tagawa H, Wang N, et al. Cytoskeletal mechanics in pressure overload cardiac hypertrophy. *Circ Res* 1997; 80:281-289.
12. Galderisi M, Paolisso G, et al. Is insulin action a determinant of left ventricular relaxation in uncomplicated essential hypertension? *J Hypertens* 1997; 15: 745-750.
13. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma BNP is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 55-60.
14. Palmieri V, Bella N, Roman M, et al. Pulse pressure/stroke index and left ventricular geometry and function: The LIFE Study. *J Hypertens* 2003; 21: 781-787.
15. Tsioufis C, Chatzis D, Dimitriadis K, et al. Left ventricular dysfunction is accompanied by increased aortic stiffness in the early stages of essential hypertension: A TDI approach. *J Hypertens* 2005; 23: 1745-1750.
16. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation* 2003; 107: 714-720.
17. Chinali M, Simone G, et al. Left atrial systolic force and cardiac markers of preclinical disease in hypertensive patients: The Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study. *Am J Hypertens* 2005; 18: 899-905.
18. Abhayaratna W, Seward J, Appleton C, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2357-63.
19. Gandhi S, Powers J, et al. The Pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17-22.
20. European Study Group on Diastolic Heart Failure: How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.
21. Guiseppe Mancia, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007;25:1105-1187.
22. Paulus W, Tschope C, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28; 2539-2550.
23. Hogg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:317-27.
24. Gaasch W, Zile M. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004;55:373-94.
25. Hunt S. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult 2005; 46:e1-e82.
26. Paulus W, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007;28(20):2539-2550.
27. Januzzi JL, et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-54.
28. de Lemos JA, et al. BNP in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:316-22.
29. Tschope C, Kasner M, et al. The role of NT/proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26:2277-2284.
30. Muller-Brunotte R, et al. Blood pressure and left ventricular geometric pattern determine diastolic function in hypertensive myocardial hypertrophy. *J Hum Hypertens* 2003;17:841-849.
31. Petrie M, et al. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? *Heart* 2004;90:511-517.
32. Wachtell K, et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertensive and left ventricular hypertrophy (The LIFE Study). *Am J Cardiol* 2000;85:466-472.
33. Brun P, Tribouilloy C, et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation: a color M-mode Doppler analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:420-432.
34. Rossvoll O, Hatle L. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-1696.
35. Ommen S, Nishimura R, Appleton C, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and TDI in the estimation of left ventricular filling pressure: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-1794.
36. Takemoto Y, Barnes M, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients > or = 65 years of age with well-preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2004;94:316-31.