

ПРЕДИМСТВА НА ОЦЕНКАТА НА ЛЕВОПРЕДСЪРДНАТА МЕХАНИКА, КАТО ДОПЪЛНИТЕЛЕН ПОКАЗАТЕЛ ЗА ДИАСТОЛНА ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ

N. Георгиева, Е. Кинова, Р. Илиева, П. Калайджиев, А. Боризанова, А. Гудев

Клиника по кардиология, УМБАЛ «Царица Йоанна – ИСУЛ», МУ – София

ADVANTAGES OF LEFT ATRIAL MECHANIC ASSESSMENT AS AN ADDITIONAL INDICATOR OF DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

N. Georgieva, E. Kinova, R. Ilieva, P. Kalaydzhiev, A. Borizanova, A. Goudev

Clinic of Cardiology, UMHAT „Tsaritsa Yoanna – ISUL“, Medical University – Sofia

Резюме.

Увод: Артериалната хипертония е най-често срещаният фактор за структурни и функционални промени в сърдечните кухини, но тези изменения се наблюдават в по-напреднали стадии и при пациенти с лош контрол на артериалната хипертония. Ехокардиографията има ключова роля за установяване на тези промени, но за откриване на ранни промени е необходима по-детайлна оценка. Все още се доказва ролята на ЛП механика, като допълнителен показател за диастолна дисфункция, особено за пациенти, при които стандартните ехокардиографски показатели са с гранични стойности и неубедителни. **Цел:** Целта на нашето проучване е да се изследват левопредсърдната механика и структурните и функционални показатели на ЛК при пациенти с контролирана артериална хипертония с давност от 5 години. **Материал и методи:** Проведе се едноцентрово проучване с 45 пациенти с лека към умерена хипертония (с давност до 5 години) и 15 здрави контроли. Всички параметри за 24-часово проследяване на съдовата ригидност: централно систолно налягане (сSys24h), централно пулсово налягане (сPP24h) и скорост на пулсовата вълна (PWV24h), са измерени неинвазивно с апарат Mobil-O-graph PWA. Пациентите преминаха през стандартна двуразмерна ехокардиография със speckle tracking анализ ЛК (LV-GLS) и ЛП резервоарен лонгитудинален стрейн (LA-RLS). **Резултати:** Пациентите с хипертония имат концентрична ЛК хипертрофия (КЛХ), измерена чрез RWT ($p < 0,001$), редуциран LV-GLS ($-15,83 \pm 3,17$ спрямо $-17,57 \pm 2,83$, $p < 0,001$). Забелязва се тенденция към по-високи налягания на пълнене E/e'm ratio ($9,84 \pm 2,85$ vs. $7,62 \pm 1,58$, $p < 0,006$), по-голям ЛП обем (LAVI: $31,86 \pm 9,78$ vs. $24,96 \pm 4,89$ ml/m², $p < 0,011$) и редуциран LA-GLS ($29,14 \pm 3,90$ спрямо $41,33 \pm 4,37\%$, $p < 0,0001$) в сравнение с контролната група. Силно позитивна връзка се установи между скоростта на пулсовата вълна за 24 часа (PWV24h) и ЛК концентрична хипертрофия, измерена чрез RWT ($r = 0,545$, $p < 0,0001$). Установи се умерено позитивна връзка между сSys24h и ЛК концентрична хипертрофия ($r = 0,333$, $p = 0,009$) и слабо негативна връзка с LA-RLS ($r = -0,221$, $p = 0,09$). E/e'm корелира позитивно с LAVI ($r = 0,309$, $p = 0,016$) и негативно с LA-RLS ($r = -0,324$, $p = 0,012$). От проведения множествен регресионен линеен анализ се установи, че най-силни независими предиктори на LA-GLS са PWV24h ($R = 0,459$, $B = -4,59$, $p < 0,0001$) и E/e'm ($R = 0,535$, $B = -291$, $p = 0,017$). Независим предиктор за ЛК хипертрофия, определена чрез RWT, са PWV24h ($R = 0,488$, $B = 238$, $p < 0,0001$) и E/e'm ($R = 0,561$, $B = 263$, $p = 0,022$). **Заключение:** Показателите на ЛП механика имат допълнителна диагностична стойност при оценката на диастолната функция там, където стандартните показатели за диастолна функция не са достатъчно убедителни. При пациенти с контролирана АХ се наблюдават ранни промени в оста атрио-вентрикуло-съдово куплиране.

Ключови думи:

съдова ригидност, концентрична левокамерна хипертрофия, левопредсърден стрейн, анализ на пулсовата вълна

Адрес

Д-р Нели Георгиева, Клиника по кардиология, УМБАЛ "Царица Йоанна – ИСУЛ", ул. Бяло Море № 8, 1527 София,

за кореспонденция:

тел: +359(2)9432166, e-mail: ngeorgieva87@gmail.com

Abstract.

Background: Arterial hypertension is the most common factor for structural and functional changes in the heart, but these changes are observed in more advanced stages and in patients with poor control of arterial hypertension. Echocardiography plays a key role in detecting these changes, but a more detailed assessment is needed to identify early changes. The role of left atrium mechanics as an additional indicator of diastolic dysfunction is still being proven,

especially for patients in whom standard echocardiographic indicators are borderline and inconclusive. **Aim:** The aim of our study is to investigate the left atrial mechanics and the structural and functional parameters of the LC in patients with controlled arterial hypertension with a period of 5 years. **Material and methods:** We studied 45 consecutive middle-aged patients with mild to moderate hypertension and duration up to 5 years and 15 healthy controls. All parameters for arterial stiffness – 24-hour central systolic pressure (cSys24h), central pulse pressure (cPP24h) and 24-hour pulse wave velocity (PWV24h) were measured non – invasively with oscillometric method by Mobil-O-graph PWA. All patients underwent standard two-dimensional echocardiography with speckle tracking analysis for left ventricle (LV) and left atrium (LA) global longitudinal strain (GLS). **Results:** The patients with hypertension have concentric LV hypertrophy, measured by RWT ($p < 0,001$), reduced LV GLS ($-15,83 \pm 3,17$ vs. $-17,57 \pm 2,83$, $p < 0,001$). There is a tendency towards higher filling pressures E/e'm ratio ($9,84 \pm 2,85$ vs. $7,62 \pm 1,58$, $p = 0,006$), dilated LA (LAVI: $31,86 \pm 9,78$ vs. $24,96 \pm 4,89$ ml/m², $p < 0,011$) and reduced LA - GLS ($29,14 \pm 3,90$ vs. $41,33 \pm 4,37\%$, $p < 0,0001$) in comparison to control group. Strongly positive correlation is registered between PWV24h and LV concentric hypertrophy indicated as RWT ($r = 0,545$, $p < 0,0001$) There is positive correlation between cSys24h and LV concentric hypertrophy ($r = 0,333$, $p = 0,009$) and negative correlation with LA-GLS ($r = -0,221$, $p = 0,09$). E/e' correlated positively with LAVI ($r = 0,309$, $p = 0,016$) and negatively with LA-GLS ($r = 0,324$, $p = 0,012$). Multiple linear regression with multivariate models were used to estimate RWT and LA-GLS. We initially selected clinically relevant variables and known confounders for inclusion in the multivariable regression analysis, using stepwise logistic regression analysis we found that the most powerful predictors for LA-GLS are PWV24h ($R = 0,459$, $B = -4,59$, $p < 0,0001$) and E/e'm: ($R = 0,535$, $B = -291$, $p = 0,017$). The most powerful predictor for LV hypertrophy, determine by RWT is PWV24h ($R = 0,488$, $B = 238$, $p < 0,0001$) and E/e' m ($R = 0,561$, $B = 263$, $p = 0,022$). **Conclusion:** Left atrial mechanics indicators have additional diagnostic value in assessing diastolic function, where standard indicators of diastolic function are not sufficiently conclusive. In patients with controlled AH, early changes in the atrio-ventriculo-vascular coupling axis are observed.

Key words: arterial stiffness, left ventricular hypertrophy, left atrial strain, pulse wave analysis.

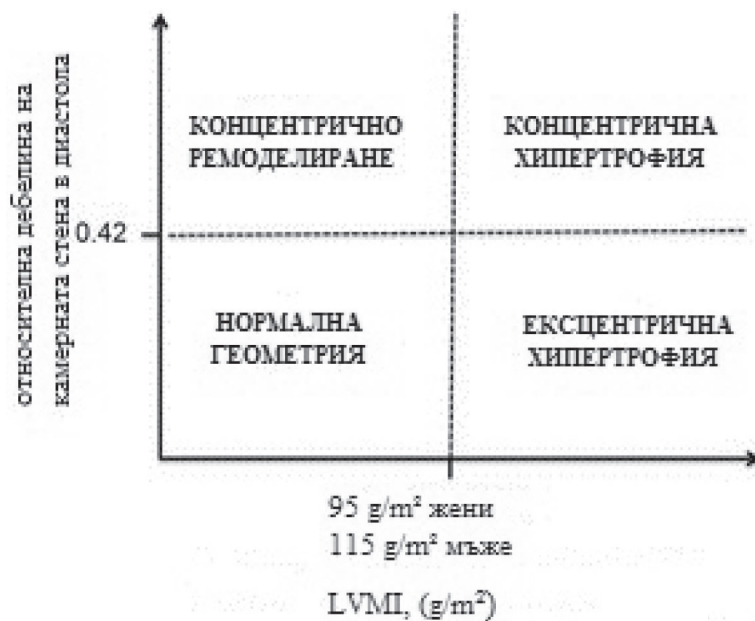
Address for correspondence: Neli Georgieva, MD, Clinic of Cardiology, UMHAT "Tsaritsa Yoanna – ISUL", 8 Byalo More Str. Bg – 1527 Sofia, tel: +359(2)9432166, e- mail: ngeorgieva87@gmail.com

ВЪВЕДЕНИЕ

Артериалната хипертония (АХ) е най-разпространеният рисков фактор за сърдечно-съдова заболеваемост и смъртност - сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето, мозъчен инсулт и предсърдно мъждане [1]. Отдавна е доказано, че промените в сърцето, настъпващи в хода на АХ засягат предимно лявата камера (ЛК), [3] и се изразяват в левокамерна хипертрофия и довеждат до прояви на сърдечна недостатъчност [2]. Хипертрофията и ремоделирането на ЛК, са често срещани ехокардиографски промени при хипертоници, резултат от множество комплексни взаимодействия. АХ се счита за водеща причина за ЛК структурни промени, но фактори на околната среда като прием на сол, затлъстяване и захарен диабет, както и неврохуморални и генетични фактори могат да повлияят на масата и геометрията на ЛК [25]. При АХ, ЛК хипертрофия е важен рисков фактор за ЛК ремоделиране и развитие на сърдечна недостатъчност. Има четири основни вида геометрия на ЛК, в зависимост от ЛК хипертрофия и относителната дебелина на камерната стена (RWT) (фиг. 1). Конвенционалната концепция на хипертоничното ЛК ремоделиране е, че АХ води до концентрична хипертрофия на ЛК адаптивна реакция за нормализиране стреса на ЛК стена, с последваща дилатация на кухината и развитие на сърдечна недостатъчност

INTRODUCTION

The arterial hypertension (AH) is the most common risk factor for cardiovascular morbidity and mortality – heart failure (HF), ischemic heart disease (IHD), stroke (cerebrovascular accident), and atrial fibrillation (AF) [1]. It was proved long ago that the changes in heart, which occurred in the course of AH, involved mainly the left ventricle (LV) [3], manifested in left ventricular hypertrophy, and resulted in signs and symptoms of HF [2]. The hypertrophy and remodeling of LV were frequently met echocardiographic changes in subjects with hypertension and were a result from multiple complex interactions. AH was considered a leading cause for LV structural changes, but factors of environment as salt intake, obesity, and diabetes mellitus, as well as neurohumoral and genetic factors may influence the mass and geometry of LV [25]. In AH, the LV hypertrophy was an important risk factor for LV remodeling, and development of HF. There were four basic types of geometry of LV, depending on the LV hypertrophy and the relative thickness of ventricular wall (RWT) (Figure 1). The conventional conception of the hypertensive LV remodeling was that AH resulted in concentric hypertrophy of left ventricle – adaptive reaction for normalization of the stress of LV wall, with subsequent dilatation of the chamber and development of HF [1]. Increasingly more evidence, however,



Легенда: RWT – относителна дебелина на камерната стена в диастола, LVMI – левокамерна маса/BSA.

Legend: RWT – relative thickness of ventricular wall in diastole; LVMI (left ventricular mass index) – LV mass/body surface area (BSA)

Фиг. 1. Вид на ЛК хипертрофия, според RWT и LVMI

Fig. 1. Type of left ventricular hypertrophy according to RWT and LVMI

[1]. Все повече доказателства обаче оспорват тази догма. Концентричната хипертрофия не е най-честият геометричен модел – дори напротив наблюдава се по-рядко от ексцентричното ЛК ремоделиране при пациенти с АХ. В допълнение, данни от последни проучвания сочат, че преходът от концентрична ЛК хипертрофия (КЛХ) към дилатация и систолна дисфункция, не е често срещана находка, особено при липса на коронарна болест на сърцето [12].

Цел

Целта на нашето проучване е да се оцени взаимовръзката между параметрите за съдова ригидност и промените в левокамерната функция и геометрия при амбулаторни пациенти с артериална хипертония, без доказана **таргетно органно увреждане** (ТОУ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Изследвани бяха 45 последователни пациенти с лека към умерена хипертония, с давност до 5 години и 15 здрави контроли. Всички параметри за 24-часово проследяване на съдовата ригидност: централно систолно налягане (cSys24h), централно пулсово налягане (cPP24h) и скорост на пулсовата вълна (PWV24h), бяха измерени неинвазивно с валидизиран, според препоръките апарат с осцилометричен метод Mobil-O-graph PWA. Всички пациенти преминаха през стандартна двуразмерна ехокардиография със speckle tracking анализ за ЛП и ЛК глобален лонгитудинален стрейн (GLS).

challenged this dogma. The concentric hypertrophy was not the most frequent geometric model; on the contrary – it was observed more rarely than the eccentric LV remodeling in patients with AH. Besides, data from recent studies indicated that the transition from concentric LV hypertrophy (CLVH) to dilatation and systolic dysfunction, was not the most common finding, especially upon absence of coronary heart disease [12].

Аим

The aim of our study was to assess the interdependence between the parameters of vascular rigidity and the changes in the left ventricular function and geometry in patients with arterial hypertension, without any **target-organ damage** (TOD).

MATERIAL AND METHODS

45 successive patients with mild-to-moderate hypertension – with onset of up to 5 years ago – were investigated, as well as 15 healthy controls. All parameters for 24-hour monitoring of vascular rigidity – 24-hour central systolic pressure (cSys24h), 24-hour central pulse pressure (cPP24h), and 24-hour velocity of pulse wave (PWV24h) – were measured non-invasively (with apparatus validated according to the recommendations) with oscillometric method Mobil-O-graph PWA. All patients underwent standard two-dimensional echocardiography with Speckle tracking analysis for LA and LV global longitudinal strain (GLS).

Анализ на пулсовата вълна

Mobil-O-Graph (I.E.M., Stolberg, Германия) е валидиран апарат за осцилометрично неинвазивно измерване на показателите за съдова ригидност. Артериалното налягане е мониторирано за всеки пациент, преминал през 24-часово мониториране на артериалното налягане и анализ на пулсовата вълна, като дневният интервал е определен от 8:00 до 21:00 часа, а нощният от 21:00 до 7:00 ч (фиг. 2А). След измерване на периферното брахиално артериално налягане маншетът се надува до ниво на брахиално диастолно налягане и осцилациите (пулсовите вълни) се записват в продължение на 10 с. След 24-часовия интервал всички измервания се прехвърлят към клиентски софтуер HMS и се анализират с ARCSolver алгоритъм, валидиран в много инвазивни и неинвазивни проучвания [26]. След това с помощта на ARCSolver версия 1.6.3 се изчислява скоростта на пулсовата вълна, като се използват данни, получени от анализ на пулсовата вълна и анализ на вълновата сепарация [4]. Тези данни заедно със специфичния аортен импеданс, възрастта, пола се преобразуват чрез ARCSolver метода при отчитане на средното артериално и средното диастолно налягане за калибриране на сигнала (фиг. 2Б).

Двуразмерна ехокардиография

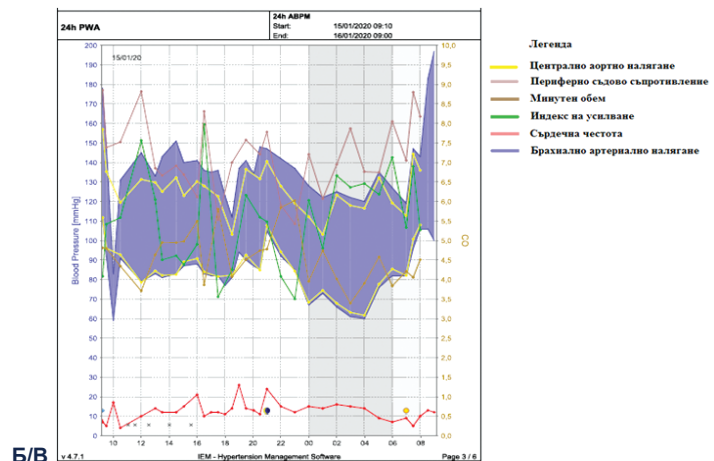
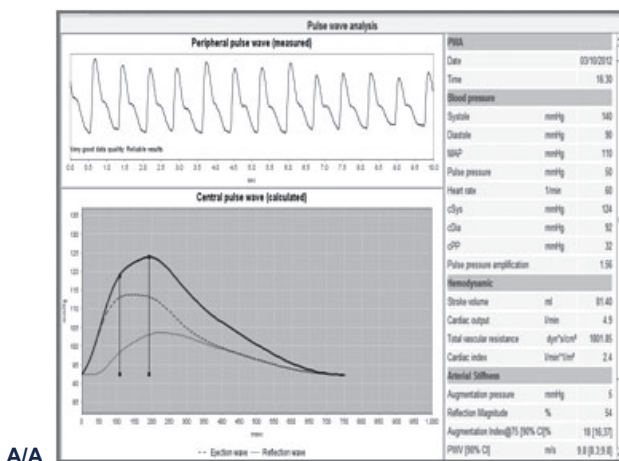
При всички пациенти е проведена стандартна двуразмерна ехокардиография на Philips EPIQ 7, с трансдюсер X5-1. Структурните и функционалните показатели на лявата камера са измерени според съвременните препоръки [19]. Диастолната функция на лявата камера е оценена с помощта на PW-доплер и тъканен доплер. При изследване на трансмитралния кръвоток пробният обем 4 mm е поставен на върха на митралната клапа и се измер-

Analysis of the pulse wave

Mobil-O-Graph (I.E.M., Stolberg, Germany) is a validated apparatus for oscillometric non-invasive measurement of the parameters for vascular rigidity. The blood pressure was monitored for each patient during 24-hour monitoring of the blood pressure and analysis of the pulse wave, while the day-time interval was determined from 8:00 AM to 9:00 PM, and the night-time interval was determined from 9:00 PM to 7:00 AM (Fig. 2A). After measurement of the peripheral brachial blood pressure, the cuff was inflated up to the level of brachial diastolic pressure and the oscillations (pulse waves) were recorded for a period of 10 seconds. After the 24-hour interval, all measurements were transferred to the client HMS software and were analyzed with ARCSolver algorithm, validated in many invasive and non-invasive studies [26]. Afterwards – by means of ARCSolver version 1.6.3 – the velocity of pulse wave was calculated with the use of data obtained from analysis of the pulse wave and analysis of the wave separation [4]. These data – together with the specific aortic impedance, age, and sex – were transformed by means of the ARCSolver method upon recording of the average arterial and average diastolic pressure for calibration of the signal (Fig. 2B).

Two-dimensional echocardiography

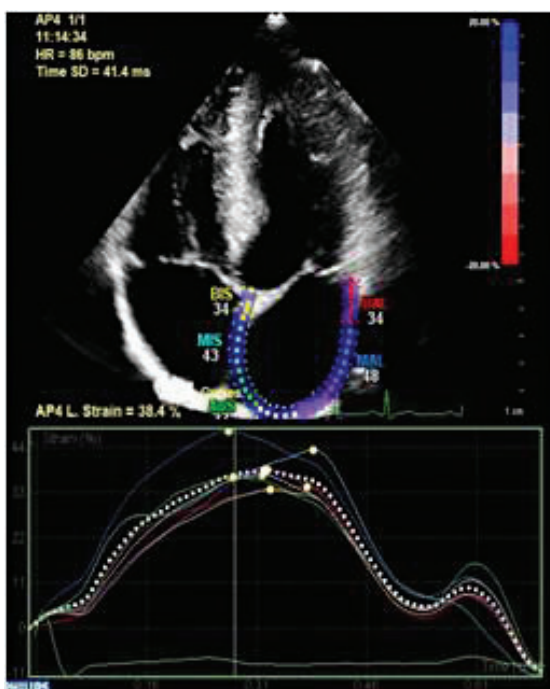
In all patients was performed standard two-dimensional echocardiography of Philips EPIQ 7, with transducer X5-1. The structural and functional parameters of left ventricle were measured according to the up-to-date recommendations [19]. The diastolic function of left ventricle was assessed by means of PW – Доплер and tissue Доплер. Upon examination of the transmitral blood flow, the sample volume of 4 mm was placed at the peak of mitral valve, and measurement



Фиг. 2. А) Осцилометричен метод за оценка на параметрите за съдова ригидност в период от 24 часа; Б) 24-часов анализ на пулсовата вълна
Fig. 2. A) Oscillometric method for assessment of the parameters for vascular rigidity in a period of 24 hours; B) 24-hour analysis of the pulse wave

ват пиковите скорости на ранния (Е-пик, m/s) и късния (А-пик, m/s) диастолен кръвоток, тяхното отношение (Е/А) и времето на децелерация на ранното диастолично пълнене [14]. Скоростите на движение на митралния клапен анулус се определят с пулсов тъканен доплер, в базалните сегменти на междукламерната преграда на ЛК – медиално в ранната и късна диастола – Em, и съответно – Am, респективно отношението на ранната и късната диастолическа скорост на митралния анулус (Em/Am). Определя се отношението E/Em и E/EI [17]. Левокамерната маса е изчислена по уравнението на Devereux, според препоръките: $LV\ mass\ (gr) = 0.8 \{1.04[(LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3]\} + 0.6$, след което е индексирана към телесната повърхност (BSA) [11]. Относителната дебелина на камерната стена в диастола (RWT) се определя по формулата: $2 \times PWd/LVEDD$ – необходима за определяне на вида на ЛК хипертрофия съгласно препоръките [14]. Максималният обем на ЛП се определи по биплановия метод на Simpson, включващ измерване в две равнини: 4- и 2-кухинен срез, в телесистола, преди отваряне на митралната клапа [21]. Глобалният лонгитудинален стрейн на ЛК (LV-GLS) е определен автоматично от QLAB, чрез анализ на данните от регионално измерените стрейнове по 17-сегментния модел от апикален 2-, 3- и 4-кухинен стандартен срез. Оценката на ЛП механика се осъществи чрез показателя за деформация – strain, в лонгитудинална посока, от 4-кухинен апикален образ. Измерен е глобалният лонгитудинален стрейн (GLS) в резервоарната фаза на ЛП. Анализът се извърши офлайн със софтуер QLAB version 8.5 [15] (фиг. 3).

of the peak velocities of the early (E-peak, m/s) and late (A-peak, m/s) diastolic blood flow, their ratio (E/A), and the time of deceleration of the early diastolic filling was implemented [14]. The velocities of movement of the mitral valvular annulus were determined with pulse tissue Doppler, in the basal segment of interventricular septum of LV – medially in the early and late diastole – Em, and respectively – Am; the ratio of the early and late diastolic velocity of the mitral annulus (Em/Am) as well. The ratios E/Em and E/EI were also determined [17]. The left ventricular mass was calculated by the Devereux formula according to the recommendations: $LV\ mass\ (g) = 0.8 \{1.04[(LVEDD + IVSd + PWd)^3 - LVEDD^3]\} + 0.6$, after which the body surface area (BSA) was indexed [11]. The relative thickness of the ventricular wall in diastole (RWT) was determined by the formula: $2 \times PWd/LVEDD$ – necessary for determination of the type of LV hypertrophy according to the recommendations [14]. The maximal volume of LA was determined according to the two-plane method of Simpson – it included measurement in two planes: 4- and 2-chamber section, in telesystole, and before opening of mitral valve [21]. The global longitudinal strain of left ventricle (LV-GLS) was determined automatically by QLAB with analysis of the data of regionally measured strains with 17-segmented model from apical 2-, 3-, 4-chamber standard section. The assessment of LA mechanics was realized by means of index for deformation – strain in longitudinal direction, from 4-chamber apical image. The global longitudinal strain (GLS) was measured in the reservoir phase of left atrium. The analysis was performed off-line, with QLAB software version 8.5 [15] (Fig. 3).



Фиг. 3. 2D STE на ляво предсърдие

Fig. 3. Two-dimensional speckle tracking echocardiography (2D STE) of left atrium

Статистически анализ

Резултатите са представени като средна стойност със стандартно отклонение, при ниво на значимост $p < 0.05$. За оценка на нормалното разпределение на извадката е приложен тестът на Kolmogorov-Smirnov. Нормално разпределените количествени променливи са сравнени чрез t-тест (Student's test); Mann-Whitney-U е ползван в случаите, при които липсва такава. Качествените показатели са представени чрез брой (n) и процент (%) и анализът между групите е извършен с честотен анализ. χ^2 -методът е използван за сравнение на качествени променливи. Степента и посоката на взаимовръзка между количествени променливи е оценена с корелационен анализ. Множествен регресионен анализ е използван за установяване на рисковите фактори с най-силно влияние за възникване на промени в лявото предсърдие. Статистическият анализ е осъществен чрез софтуер SPSS 19.0 for Windows.

РЕЗУЛТАТИ

Демографските и клиничните данни, както и резултатите от ехокардиографското и осцилометричното изследване са представени на табл. 1.

Демографска характеристика

Пациентите в групата с АХ са на средна възраст 55 ± 13 години, като 47% от тях са мъже, а контролната група е на средна възраст 51 ± 13 (60% мъже). Липсва статистически значима разлика по отношение разпределението по възраст, пол и индекс на телесна маса (ИТМ).

Клинични показатели

Пациентите с АХ провеждат антихипертензивна терапия. Към момента на изследването се наблюдава статистически сигнификантна разлика по отношение на разпределението на средните стойности на систолното налягане ($p < 0,001$) и сърдечната честота ($p = 0,028$), но не се регистрира разлика в средните стойности на диастолното налягане ($p = 0,078$) (табл.1).

Съдова ригидност

Статистически сигнификантни разлики в показателите за съдова ригидност бяха открити между пациентите с АХ и контролната група: cSys24h ($116,64 \pm 10,52$ спрямо $108,4 \pm 6,19$ mm Hg, $p < 0,001$), cPP24h ($46,57 \pm 9,51$ спрямо $40,4 \pm 4,98$ mm Hg, $p < 0,02$), PWV24h ($8,48 \pm 1,51$ спрямо $6,29 \pm 0,91$ m/s, $p < 0,0001$). Не се регистрираха сигнификантни разлики в Aix24h и ударния обем между двете групи.

Statistical analysis

The results were presented as an average value with standard deviation, at level of significance $p < 0.05$. For assessment of the normal distribution of the excerpt, the Kolmogorov-Smirnov test was applied. The normally distributed quantitative variables were compared by means of t-test (Student's test); Mann-Whitney U test was used in cases with absence of normal distribution. The qualitative parameters were presented by the number n and percentage, and the analysis between the groups was carried out with frequency analysis. χ^2 – method was used for comparison of the qualitative variables. The degree and direction of interdependence between quantitative variables were assessed by correlational analysis. The multiple regression analysis was used for finding of the risk factors with strongest influence for occurrence of changes in the left atrium. The statistical analysis was realized by means of SPSS 19.0 software for Windows.

RESULTS

The demographic and clinical data, as well as the results from the echocardiographic and oscillometric examination, are presented in Table 1.

Demographic characteristics

Patients in the group with AH had average age of 55 ± 13 years, while 47% of them were men, and the control group had average age of 51 ± 13 years (60% men). There was no statistically significant difference in relation to the distribution by age and sex, and body mass index.

Clinical parameters

Patients with AH underwent antihypertensive therapy. Statistically significant difference regarding the distribution of the average values of systolic pressure ($p < 0.001$) and heart rate ($p = 0.028$) was observed at the time of study, but no difference in the average values of diastolic pressure ($p = 0.078$) were registered (tabl. 1).

Vascular rigidity

Statistically significant differences in the parameters for vascular rigidity were found between patients with AH and the control group: cSys24h (116.64 ± 10.52 vs. 108.4 ± 6.19 mm Hg, $p < 0.001$), cPP24h (46.57 ± 9.51 vs. 40.4 ± 4.98 mm Hg, $p < 0.02$), PWV24h (8.48 ± 1.51 vs. 6.29 ± 0.91 m/s, $p < 0.0001$). No significant differences in Aix24h and stroke volume between the two groups were registered.

Таблица 1. Демографска характеристика и данни от ехокардиографското и осцилометрично изследване пациентите
Table 1. Demographic characteristics and data of echocardiographic and oscillometric examination of patients

Параметри // Parameters	Пациенти с АХ // Patients with AH (n: 45)	Контролна група // Control group (n: 15)	p-value
Възраст // Age	55 ± 13	51 ± 13	0.453
Пол, жени (%) // Sex, women (%)	58,3	52,1	0.465
BMI	28.78	28.29	0.635
LVMl (g/ m ²)	112.98 ± 19.22	63.45 ± 17.3	0.001
RWT	0.45 ± 0.6	0.32 ± 0.3	0.001
LAVI, (ml/m ²)	31.86 ± 9.78	24.96 ± 4.89	0.011
LA-RLS (%)	29.14 ± 3.90	41.33 ± 4.37	< 0.0001
E – пик (cm/s) // E – peak (cm/s)	78.82 ± 16.51	67.89 ± 11.1	0.057
A – пик (cm/s) // A – peak (cm/s)	85.15 ± 16.89	64.57 ± 13.76	0.0001
E/A	0.94 ± 0.17	1.00 ± 0.24	0.059
Децелерация (ms) // Deceleration (ms)	219 ± 43	191 ± 45	0.057
E/Em	9.84 ± 2.85	7,62 ± 1,58	0.006
SBP (mm Hg)	138.2 ± 10.8	123.66 ± 9.3	0.01
DBP (mm Hg)	91.9 ± 10.3	86.7 ± 7.9	0.078
HR b/min	90 ± 15	80 ± 14	0.037
cSys24h (mm Hg)	116.64 ± 10.52	108.4 ± 6.19	0.001
24hPWV (m/s)	8.4 8 ± 1.51	6.29 ± 0.91	0.0001

Диастолна функция на лява камера

ЛК маса, индексирана към телесната повърхност, е сигнификантно по-висока при пациентите с АХ, спрямо тази при здравите контроли LVMl (g/m²) (112,98 ± 19,22 спрямо 63,45 ± 17,3, p < 0,001). Наблюдава се сигнификатна разлика в относителната дебелина на камерната стена между двете групи: RWT (0,45 ± 0,06 спрямо 0, 32 ± 0,03, p < 0,001).

Пациентите с АХ са с по-голям ЛП обем спрямо контролната група: LAVI (ml/m²) (31,86 ± 9,78 спрямо 24,96 ± 4,89, p < 0,011), редуциран LA-GLS (29,14 ± 3,90 спрямо 41,33 ± 4,37%, p < 0,0001). Статистически значима разлика в размерите на лявото предсърдие не се регистрира между двете групи. От проведения speckle tracking на ЛК се регистрира сигнификантна разлика в глобалния стрейн между пациентите със и без АХ: LV-GLS (-15,83 ± 3,17 спрямо -17,57 ± 2,83, p < 0,001).

Пациентите с АХ се характеризират с по-високи скорости на късната пикова стойност на митралния кръвоток (А-пик: 85,15 ± 16,89 спрямо 64,57 ± 13,76, p < 0,0001). Липсва сигнификантна разлика по отношение на ранната пикова скорост на митралния кръвоток и времето на децелерация между двете групи. Съотношението E/e'm е сигнификантно по-високо при групата с хипертония (9,84 ± 2,85 спрямо 7,62 ± 1,58, p < 0,006) поради по-напредналата диастолна дисфункция.

Diastolic function of left ventricle

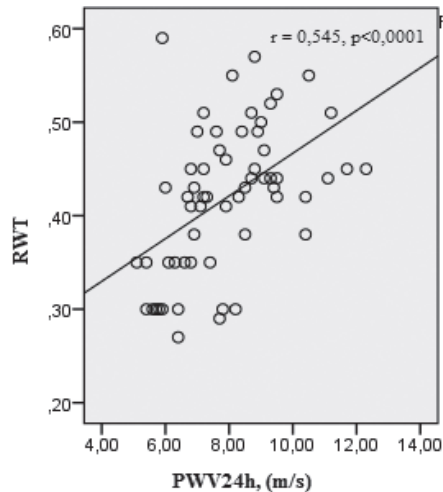
LV mass indexed to the body surface was significantly higher in patients with AH compared to the one in the healthy controls: LVMl, (g/m²), (112.98 ± 19.22 vs. 63.45 ± 17.3, p < 0.001). A significant difference was observed in the relative thickness of the ventricular wall between the two groups: RWT (0.45 ± 0.06 vs. 0.32 ± 0.03, p < 0.001).

Patients with AH had bigger LA volume compared to the control group: LAVI, (ml/m²), (31.86 ± 9.78 vs. 24.96 ± 4.89, p < 0.011), reduced LA-GLS (29.14 ± 3.90 vs. 41.33 ± 4.37%, p < 0.0001). Statistically significant difference between the dimensions of left atrium were not registered between the two groups. From the performed Speckle tracking and LV significant difference was registered in the global strain between patients with or without AH: LV-GLS (-15.83 ± 3.17 vs. -17.57 ± 2.83, p < 0.001).

Patients with AH had the characteristics of higher measurements of late peak value of the mitral blood flow (A peak: 85.15 ± 16.89 vs. 64.57 ± 13.76, p < 0.0001). There was no significant difference regarding the early peak velocity of mitral blood flow and the time of deceleration between the two groups. The E/e'm ratio was significantly higher in the group with hypertension (9.84 ± 2.85 vs. 7.62 ± 1.58, p < 0.006), because of more advanced diastolic dysfunction.

Корелация между показателите за съдова ригидност и диастолна функция

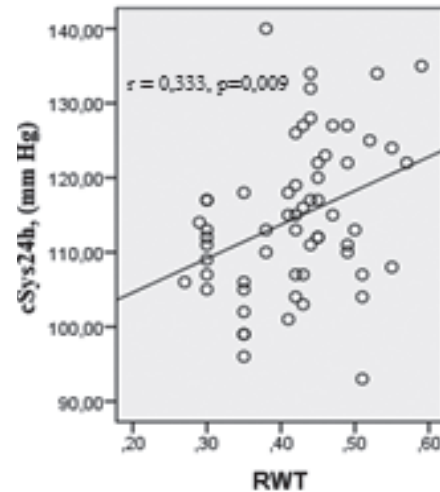
От проведения корелационен анализ се установи силна позитивна връзка между скоростта на пулсовата вълна за 24 часа (PWV24h) и RWT ($r = 0,545$, $p < 0,0001$) (фиг. 4). 24-часовото централно систолно налягане (cSys24h) корелира позитивно с RWT, като връзката между тях е умерена ($r = 0,333$, $p = 0,009$) (фиг. 5). Наблюдава се слабо негативна връзка между RWT и LA-RLS ($r = -0,221$, $p = 0,09$) (фиг. 6). Съотношението E/e'm корелира позитивно с LAVI ($r=0,309$, $p=0,016$), като връзката между тях е умерена (фиг. 7). От проведения корелационен анализ се определи умерено отрицателна връзка между съотношението E/e'm и LA-RLS ($r = 0,324$, $p = 0,012$) (фиг. 8).



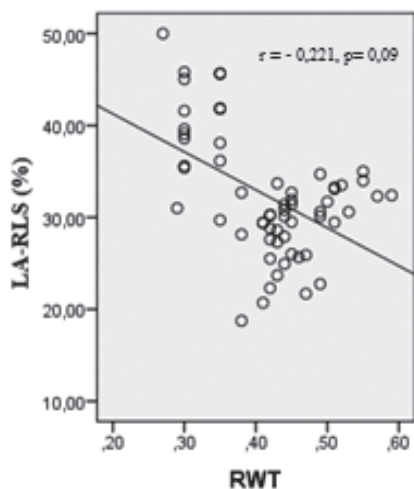
Фиг. 4. Корелация между скоростта на пулсовата вълна и КЛХ
Fig. 4. Correlation between the velocity of pulse wave and concentric LV hypertrophy

Correlation between the parameters for vascular rigidity and diastolic function

Based on the performed correlational analysis, a strong positive relation was found between the velocity of pulse wave for 24 hours (PWV24h) and RWT ($r = 0.545$, $p < 0.0001$) (Figure 4). The 24-hour central systolic pressure (cSys24h) correlated positively with RWT, while the relation between them was moderate ($r = 0.333$, $p = 0.009$) (Fig. 5). A slightly negative relation between RWT and LA-RLS ($r = -0.221$, $p = 0.09$) was observed (Fig. 6). The E/e'm ratio correlated positively with LAVI ($r = 0.309$, $p = 0.016$), while the relation between them was of moderate degree (Fig. 7). Based on the implemented correlational analysis, moderately negative relation between E/e'm ratio and LA-RLS was determined ($r = 0.324$, $p = 0.012$) (Fig. 8).

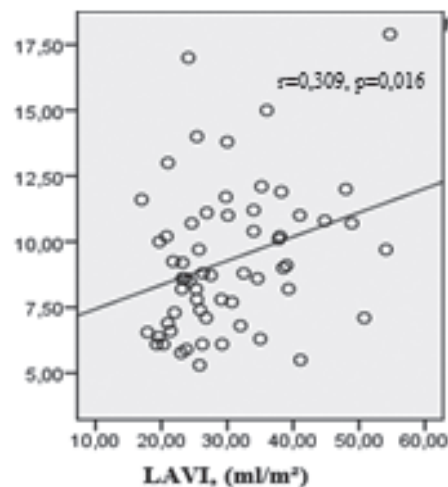


Фиг. 5. Корелация между централното систолно налягане за 24 часа и КЛХ
Fig. 5. Correlation between central systolic pressure for 24 hours and concentric LV hypertrophy



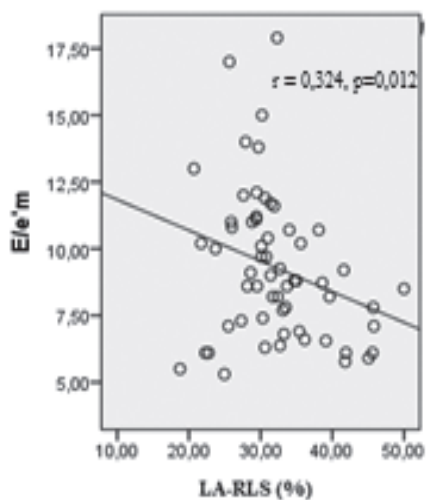
Фиг. 6. Корелация между ЛК хипертрофия и резервоарния глобален стрейн на ляво предсърдие

Fig. 6. Correlation between LV hypertrophy and reservoir global strain of left atrium



Фиг. 7. Корелация между E/e'm и индексирания обем на ляво предсърдие

Fig. 7. Correlation between E/e'm ratio and indexed volume of left atrium



Фиг. 8. Корелация между E/e'm и резервоарния глобален стрейн на ляво предсърдие

Fig. 8. Correlation between E/e'm ratio and reservoir global strain of left atrium

Множествен регресионен линеен анализ

От множествения регресионен анализ за определяне на детерминантите на LA-RLS и RWT се установиха следните резултати:

1. Независими предиктори на LA-GLS са PWV24h ($R = 0,459$, $B = -4,59$, $p < 0,0001$) и E/e'm ($R = 0,535$, $B = -291$, $p = 0,017$).

2. Независим предиктор за RWT е PWV24h ($R = 0,488$, $B = 238$, $p < 0,0001$), E/e'm ($R = 0,5610$, $B = 263$, $p = 0,022$) и централното диастолично налягане за 24 часа (cDia24h) ($R = 0,610$, $B = 256$, $p = 0,019$).

ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото проучване стигнахме до следните важни заключения:

1. Детайлната ЕхоКГ оценка, вкл. и механиката, отриват ранната таргетна органна увреда (ТОУ).

2. Централното систолно налягане играе основна роля в промените по оста аортно ЛК–ЛП куплиране

Настоящото проучване изследва взаимодействието между параметрите за съдова ригидност и връзката им с ЛК ремоделиране при пациенти с АХ без допълнителни фактори за ИБС. Включена е контролна група пациенти, които са адаптирани по възраст, пол и ИТМ. Прицелната група пациенти е със стойности на артериално налягане под 140/90 mm Hg, ако доскоро се считаше за добре контролирана хипертония, новите ръководства за АХ опровергават тази теза. Открива се сигнификантна връзка между ЛК маса с cSys24h и PWV24h. За разлика от тези резултати не се открива сигнификантно значима разлика между аугментационния индекс и ЛК маса. Това предполага, че cSys24h и PWV24h разкриват съдови аномалии и корелират по-добре с ефекта на хипертонията върху прицелните органи, дори и след нормализиране на стойностите на артериалното налягане. Пациентите с хипертония

Multiple regression linear analysis

Based on the multiple regression analysis for finding the determinants of LA-RLS and RWT, the following results were established:

Independent predictors of LA-GLS were PWV24h ($R = 0.459$, $B = -4.59$, $p < 0.0001$) and E/e'm: ($R = 0.535$, $B = -291$, $p = 0.017$).

Independent predictors of RWT were PWV24h ($R = 0.488$, $B = 238$, $p < 0.0001$), E/e'm ($R = 0.5610$, $B = 263$, $p = 0.022$), and central diastolic pressure for 24 hours (cDia24h) ($R = 0.610$, $B = 256$, $p = 0.019$).

DISCUSSION

In the present study, we have reached the following important conclusions:

1. Detailed EchoCG assessment, including mechanics, reveals early TOD.

2. Central systolic pressure plays a major role in changes along the aortic – LV-LA-coupling.

The current study investigated the interaction between parameters of vascular stiffness and their relationship with LV remodeling in patients with AH with no additional factors for ischemic heart disease (IHD). A control group of patients was included, who were adapted by age, sex, and BMI. A control group of patients was included, who were adjusted for age, sex and BMI. The target group of patients had blood pressure values below 140/90 mm Hg, if until recently it was considered as well-controlled hypertension, the new guidelines for arterial hypertension refute this thesis. A significant relationship was found between LV mass with cSys24h and PWV24h. In contrast to these results, no significant difference was found between the augmentation index and LV mass. This suggests that cSys24h and PWV24h detect vascular abnormalities and correlate better with the effect of hypertension on target organs, even after normalization of blood pressure values. Pa-

са на антихипертензивна терапия, като 49% са на комбинирана терапия с ACE/ARB и калциев антагонист, 48% – с монотерапия с ACE/ARB и с калциев антагонист (35% – ACE/AT терапия; 13% – калциев антагонист) и 4% са на бета-блокери и въпреки провежданата терапия не достигат таргетни стойности на артериалното налягане.

В съответствие с други проучвания получените данни демонстрират силна връзка между $cSys24h$ и $PWV24h$ с RWT [11, 18, 27]. Подкрепя се твърдението, че повишеният аортен импеданс оказва пряко въздействие върху камерната стена, като води до концентрично ЛК ремоделиране и до повишаване на относителната дебелина на камерната стена. Продължителното втвърдяване на еластичните капацитетивни съдове води до повишаване на следнатоварването на ЛК, защото отразената вълна се връща по-рано по време на систола и води до ЛК хипертрофия.

През последните години са проведени голям брой проучвания, изследващи връзката на параметрите за съдова ригидност и ЛК ремоделиране [5, 10, 28]. В нашето изследване, подобно на резултати от други проучвания, съдовата ригидност, измерена чрез параметрите $cSys24h$ и $PWV24h$, е сигнификантно по-висока при пациентите с АХ със сравняваната група, независимо от добрите стойности на артериалното налягане.

Съдовата ригидност корелира с ЛК диастолна функция [20]. При пациентите с АХ се наблюдават по-високи стойности на скоростите на късната пикова стойност на митралния кръвоток – А-пик, и сигнификантно по-високо съотношение $E/e'm$. Не се регистрират разлики в ранната пикова скорост на митралния кръвоток (Е-пик) и времето на децелерация между двете групи. Тези резултати могат да обяснят, че при пациентите с АХ има по-високи налягания в ЛП и че вероятно при пациенти с АХ повишеното ЛП налягане е предшественик преди ЛК диастолна дисфункция. Тези резултати може да се обяснят и с демографските разлики на изследваната популация и малкия брой пациенти. Изследваната кохорта е на средна възраст, без изявена ТОУ и фактори като тютюнопушене, консумация на алкохол, физическа активност не са взети под внимание.

Подобно на изследване на El Aouar и кол., в нашето проучване се регистрира сигнификантна разлика в обема на ляво предсърдие, без сигнификантно значима разлика в размера на ЛП [9]. Резултатите ясно показват доказателства за структурни и функционални нарушения в ЛП, независимо от степента на диастолна дисфункция при пациентите с АХ. Повишената стойност на съотношение $E/e'm$ е основен предиктор за намаления LA-RLS в групата с АХ. Завишените стойности на отразените вълни и

tients with hypertension are on antihypertensive therapy with 49% – combined therapy with ACE/ARB and calcium antagonist, 48% with monotherapy with ACE/ARB and calcium antagonist (35% – ACE/AT therapy; 13% – calcium antagonist) and 4% beta-blocker and despite the therapy, they do not reach target blood pressure values.

In conformity with other studies, the obtained data demonstrated a strong relation between $cSys24h$ and $PWV24h$, and RWT [11, 18, 27]. They supported the statement that the increased aortic impedance caused direct influence on the ventricular wall, which resulted in concentric LV remodeling and increase of the relative thickness of ventricular wall. The prolonged thickening of the elastic capacitive blood vessels resulted in increase of the afterload of LV, because the reflected wave returned more early during systole and led to LV hypertrophy.

A number of studies were implemented during the last few years, which investigated the relation of the parameters for vascular rigidity and LV remodeling [5, 10, 28]. In our study – similarly to the results from other studies – the vascular rigidity, measured by means of the parameters $cSys24h$ and $PWV24h$, was significantly higher in patients with AH, than in the compared group, regardless of the normal measurements of blood pressure.

The vascular rigidity correlated with the LV diastolic function [20]. In patients with AH were observed higher values of the velocities of the late peak value of mitral blood flow – A peak, and significantly higher $E/e'm$ ratio. No differences in the early peak velocity of mitral blood flow (E peak), and the time of deceleration between the two groups, were registered. These results may explain that in patients with AH there were higher pressures in LA, and that probably in patients with AH with good medicinal control, the increased LA pressure was a precursor before LV diastolic dysfunction. These results may be explained also with the demographic differences of the investigated population and the small number of patients. The investigated group of patients was middle age, with well-controlled hypertension and onset of the condition of up to 5 years ago, with no manifested target-organ damage, and with no allowing for factors as smoking, alcohol consumption, and physical activity.

Like the study of El Aouar LM et al., in our investigation significant difference was registered in the volume of left atrium, and with no statistically significant difference in the size of LA [9]. The results clearly demonstrated evidence for structural and functional disturbances in the LA, regardless of the degree of diastolic dysfunction in patients with arterial hypertension. The increased value of $E/e'm$ ratio was a main predictor for reduced LA-RLS in the group with AH. The elevated values of the reflected waves, and their effect

ефектът им върху съдовата стена довеждат до компретиране на стрейна на ЛП. Това ниво на повишаване на ЛП налягане може да остане субклинично недиференцирано от конвенционалните доплер ехокардиографски техники, но клинично засяга ЛП структура и функция. За отбелязване е, че E/A няма сигнификантна разлика в двете групи.

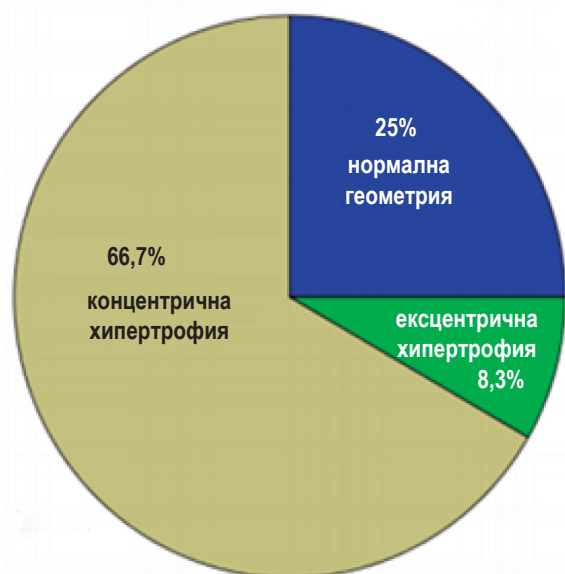
Както вече беше споменато, концентричната ЛК хипертрофия не е единственият модел на ЛК геометрия при пациенти с АХ. Според С. Cuspidi и кол. [6] ексцентрична ЛК хипертрофия (ЛКХ) е по-често срещания модел на ЛК геометрия от концентричната хипертрофия. Тези резултати се базират на проучвания, включващи пациенти с хипертония, с рискови фактори за ИБС. При нашите пациенти преобладава КЛХ, като разликата може да се обясни със: 1) различията в изследваните групи; 2) малък брой пациенти; 3) различен дизайн на изследване. Последните доклади подсказват, че преходът от КЛХ към дилатация и систолна дисфункция не е честа находка при пациентите, особено при тези без налична коронарна болест на сърцето. Например анализ на 1024 пациенти с КЛХ и запазена ФИ показва, че само 13% от пациентите прогресират до систолна дисфункция за период на проследяване от 3 години [16]. В друг анализ 20% от 220 пациенти с КЛХ развиват ЛК систолна дисфункция, за период на проследяване 7,5 години, като от тези пациенти 29% са преживели миокарден инфаркт [13]. Данни от Framingham Heart Study разкриват, че рискът от развитие на сърдечна недостатъчност варира според геометричния модел на ЛК с ексцентрична или концентрична хипертрофия, предразполагаща към сърдечна недостатъчност (СН) със и без запазена ФИ след средно проследяване на пациентите от 21 години [22]. В нашето изследване при проследяването на пациентите в групата – изходно се регистрират 87% с концентрична и 13% с ексцентрична ЛХ (фиг. 9), което предполага, че всички хипертоници могат да развият СН с редуцирана ФИ, без да развият КЛХ. Други резултати посочват, че КЛХ е по-свързана със СН със запазена ФИ. Прогресията на концентричното ЛК ремоделиране следва различни пътища според пациентите с хипертония (фиг. 9).

ЛК хипертрофия се определя като независим рисков фактор за сърдечно-съдова заболяемост и смъртност. Анализ на 20 проспективни проучвания показва, че пациентите с ЛКХ имат 2,3 пъти по-висок риск от заболяемост и 2,5 пъти по-висок риск от смъртност [8]. Резултатите от MAVI study показват, че увеличението на ЛК маса с 39 g/m² увеличава риска от нежелано събитие с 40%. [24]. Въпреки тези данни свидетелстват, че регресията на ЛКХ подобрява дългосрочната прогноза на пациентите. Метаанализ, включващ 1064 хипертоници, демон-

on the vascular wall, resulted in compromising of the strain of LA. That level of increase of LA pressure may remain subclinically non-differentiated by the conventional Доплер echocardiographic techniques, but it affected clinically the structure and function of LA. It is to be noted that E/A had no significant difference between the two groups.

As it was mentioned above, the concentric LV hypertrophy was not the only model of LV geometry in patients with AH. According to Cuspidi C. et al. [6], the eccentric LV hypertrophy was a more frequently met model of LV geometry than the concentric hypertrophy. These results were based on studies that included subjects with hypertension, with risk factors for IHD. In our patients predominated CLVH, while the difference could be explained with: 1. The differences in the studied groups; 2. The small number of patients; 3. The different design of study. The recent reports suggested that the transition from CLVH to dilatation and systolic dysfunction was not a frequent finding in patients, especially in those without presence of coronary heart disease. For example, analysis of 1 024 patients with CLVH, and preserved ejection fraction (EF), demonstrated that only 13% of patients progressed to systolic dysfunction in a period of follow-up of 3 years [16]. In another analysis, 20% of 220 patients with CLVH developed LV systolic dysfunction in a monitoring period of 7.5 years, while 29% of these patients had undergone myocardial infarction [13]. Data from Framingham Heart Study disclosed that the risk of development of HF varied according to the geometrical model of LV with eccentric or concentric hypertrophy, predisposing to HF with/without preserved EF after average monitoring of patients of 21 years [22]. In our study upon monitoring of patients in the group – 87% were registered with concentric left ventricular hypertrophy at an initial moment, and 13% had eccentric LVH (Fig. 9), which suggested that all subjects with hypertension may develop HF with reduced EF, without developing of concentric LVH. Other results indicated that CLVH was more related to HF with preserved EF. The progression of concentric LV remodeling followed different ways according to the patients with hypertension (Figura 9).

LV hypertrophy was determined as an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. Analysis of 20 prospective studies indicated that patients with LV hypertrophy had 2.3 times higher risk of morbidity and 2.5 higher risk of mortality [8]. The results of MAVI study demonstrated that the increase of LV mass with 39 g/m² raised the risk of an adverse event with 40% [24]. Despite these results, the regression of LV hypertrophy improved the long-term prognosis of patients. A meta-analysis, which included 1 064 subjects with hypertension, demonstrated that the regres-



Фиг. 9. Процентно разпределение на вида хипертрофия при изследваните групи пациенти

Fig. 9. Percentage distribution of the type of hypertrophy in the studied groups of patients.

стрира, че регресията на ЛК хипертрофия е свързана с 59% редукция на риска от сърдечно-съдов инцидент, в сравнение с персистираща ЛКХ [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛК хипертрофия е независим предиктор за сърдечно-съдови инциденти. Високите налягания на ЛК пълнене влияят върху ЛП ремоделиране и функция при пациенти с АХ на средна възраст. Въпреки това голям брой проучвания са проведени при пациенти с множество рискови фактори като диабет, аортна стеноза, обезитет. Необходими са допълнителни проучвания, за да се изясни връзката между артериалната ригидност и ЛК структура и функция при пациенти с артериална хипертония, без сърдечно-съдови рискови фактори.

Не е деклариран конфликт на интереси

Библиография / References

1. Боризанова А, Златарева Н, Гудев А. От артериална хипертония до предсърдно мъждене – ехокардиографска оценка на ляво предсърдие, Българска кардиология 2014, 20(4): 9-14.
2. Сомлева Д, Кинова Е, Спасова Н, Куртева Т, Гудев А. Артериална ригидност при пациенти със сърдечна недостатъчност със запазена фракция на изтласкване. ССЗ, 2012, 43(3): 3-11.
3. Hristova K, Katova Tz, Kostova V, Iannoni I. Comparison between 3D left ventricular function and 3d left ventricular myocardial deformations in hypertensive patients, Journal of Hypertension. 2012, 30:e173–e174. doi: 10.1097/01.hjh.0000420614.75860.d9.
4. Iannoni de Moraes A, Sousa M, Cordeiro Silva A Jr et al. Peripheral Brachial Blood Pressure and ARCSolver Measurements

tion of LV hypertrophy was related with 59% reduction of the risk from cardiovascular events in comparison with persistent LV hypertrophy [23].

CONCLUSION

LV hypertrophy is an independent predictor for cardiovascular events. In well-controlled hypertension, the vascular rigidity played a part in the LV remodeling. The high pressures of LV filling had an influence on LA remodeling and function in patients with non-complicated AH of middle age. Nevertheless, a great number of studies were implemented in patients with multiple risk factors such as diabetes, aortic stenosis, and obesity. Additional studies were necessary in order to investigate the relation between arterial rigidity, and LV structure and function, in patients with arterial hypertension, and without cardiovascular risk factors.

No conflict of interest was declared

Predicting Central Blood Pressure. Journal of Hypertension Volume 31, e-Supplement A, June 2013 ESH 2013 Abstract Book, e380.

5. Woodiwiss AJ, Libhaber CD, Majane OH et al. Obesity promotes left ventricular concentric rather than eccentric geometric remodeling and hypertrophy independent of blood pressure. Am J Hypertens. 2008 Oct;21(10):1144-51. doi: 10.1038/ajh.2008.252.

6. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancia G, Morganti A. Italian Society of Hypertension. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: an updated review of echocardiographic studies. J Hum Hypertens 2012; 26: 343–349.

7. Devereux RB, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. Am J Cardiol 1986;57:450-8.

8. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation* 2011; 123:327-334.
9. El Aouar LM, Meyerfreud D, Magalhães P, et al. Relationship between left atrial volume and diastolic dysfunction in 500 Brazilian patients. *Arq Bras Cardiol*. 2013;101(1):52-58.
10. Gulsin GS, Swarbrick DJ, Hunt WH et al. Relation of Aortic Stiffness to Left Ventricular Remodeling in Younger Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2018 Jul;67(7):1395-1400. doi: 10.2337/db18-0112.
11. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Relations of central hemodynamics and aortic stiffness with left ventricular structure and function: the Framingham heart study. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002693.
12. Kishio Kuroda, Tomoko S Kato, Atsushi Amano Hypertensive cardiomyopathy: A clinical approach and literature review *World J Hypertens*. May 23, 2015; 5(2): 41-52.
13. Krishnamoorthy A, Brown T, Ayers CR et al. Progression from normal to reduced left ventricular ejection fraction in patients with concentric left ventricular hypertrophy after long-term follow-up. *Am J Cardiol* 2011; 108: 997-1001.
14. Lang RM, Bierig M, Devereux RB et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-63.
15. Luigi P. Badano, MD, PhD et al. Left Atrial Volumes and Function by Three-Dimensional Echocardiography Reference Values, Accuracy, Reproducibility, and Comparison With Two-Dimensional Echocardiographic Measurements. *Cardiovasc Ultrasound* 2009;7:6. 11.
16. Milani RV, Drazner MH, Lavie CJ et al. Progression from concentric left ventricular hypertrophy and normal ejection fraction to left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2011; 108: 992-996.
17. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA et al. Доплер tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
18. Nemes A, Kalapos A, Domsik P et al. Correlations between echocardiographic aortic elastic properties and left ventricular rotation and twist—insights from the three-dimensional speckle-tracking echocardiographic MAGYAR-healthy study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2013;33:381-5.
19. Roberto M. Lang, Luigi P et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3), 233-271, <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
20. Russo C, Jin Z, Palmieri V et al. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension*. 2012;60:362–368.
21. Saraiva RM, Demirkol S, Buakhamsri A et al. Left atrial strain measured by two-dimensional speckle tracking represents a new tool to evaluate left atrial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:172–80.
22. Velagaleti RS, Gona P, Pencina MJ et al. Left ventricular hypertrophy patterns and incidence of heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014; 113: 117-122.
23. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C et al. Changes in cardiovascular risk by reduction of left ventricular mass in hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2003; 16: 895-859.
24. Verdecchia P, Carini G, Circo A et al. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1829-1835.
25. Vriz O, Magne J, Driussi C et al. Comparison of arterial stiffness/compliance in the ascending aorta and common carotid artery in healthy subjects and its impact on left ventricular structure and function. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:521-31.
26. Wassertheurer S, Kropf J, van der Giet M et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens*. 2010;24:498-504.
27. Watabe D, Hashimoto J, Hatanaka R et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and arterial stiffness: the Ohasama study. *Am J Hypertens*. 2006;19:1199-205
28. Zhang J, Chowienczyk PJ, Spector TD, Jiang B. Relation of arterial stiffness to left ventricular structure and function in healthy women. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018;16(1):21. Published 2018 Sep 25. doi:10.1186/s12947-018-0139-6