

# POVEZANOST DIJASTOLIČKE DISFUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE I BILJEGA ENDOTELNE DISFUNKCIJE S KORONARNIM RIZIKOM PROCIJENJENIM SCORE LJESTVICOM U OPĆOJ POPULACIJI ODRASLIH ISPITANIKA DOBI 40-65 GODINA

---

Sušić, Livija

Doctoral thesis / Disertacija

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj  
Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja  
Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:639023>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Livija Sušić, dr. med.

**POVEZANOST DIJASTOLIČKE DISFUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE I  
BILJEGA ENDOTELNE DISFUNKCIJE S KORONARNIM RIZIKOM  
PROCIJENJENIM *SCORE* LJESTVICOM U OPĆOJ POPULACIJI  
ODRASLIH ISPITANIKA DOBI 40-65 GODINA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2024.



SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Livija Sušić, dr. med.

**POVEZANOST DIJASTOLIČKE DISFUNKCIJE LIJEVE KLIJETKE I  
BILJEGA ENDOTELNE DISFUNKCIJE S KORONARNIM RIZIKOM  
PROCIJENJENIM *SCORE* LJESTVICOM U OPĆOJ POPULACIJI  
ODRASLIH ISPITANIKA DOBI 40-65 GODINA**

Doktorska disertacija

Osijek, 2024.

Mentor rada: doc. dr. sc. Lana Maričić, dr. med.

Komentor rada: prof. dr. sc. Josip Vincelj, dr. med.

Rad ima 100 stranica.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se, ponajprije, svom suprugu Tihomiru na nesebičnoj podršci, razumijevanju, preuzimanju velikog dijela obiteljskih obveza i pomoći oko nastanka ovog rada, bez čije pomoći ne bih uspjela završiti poslijediplomski studij – ljubavi, tebi pripada polovica mog uspjeha!*

*Zahvaljujem se i svojoj djeci, kćerima Lei i Dorotei te sinu Mateu, na razumijevanju i strpljenju – hvala vam od srca, mama vas voli bezuvjetno i beskrajno!  
Vama posvećujem svoju doktorsku disertaciju!*

*Zahvaljujem se svojim roditeljima, majci Lidiji i ocu Dinku, za svu pruženu ljubav, pomoć, entuzijazam, snagu i vjeru te sestri Sonji, braći Antoniju i Marku koji si mi bili ogromna podrška i suradnici.*

*Zahvaljujem se svim kolegama i suradnicima koji su mi pomogli u izradi ovog rada: Ines Šahinović, Kristini Kralik, Luciji Klobučar, Mateji Čosić, Mati Lukiću, Robertu Strugačevcu, Tomi Alvađi, Mileni Vadoci, Siniši Petkoviću i Aniti Jelić.*

*Na kraju, posebno veliku zahvalu posvećujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Lani Maričić i komentoru prof. dr. sc. Josipu Vincelju za korisne savjete tijekom cjelokupnog trajanja poslijediplomskog studija te za podršku, poticanje i pomoć u nastanku ovog rada.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. Srčani ciklus</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2. Patofiziologija dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3. Ehokardiografski parametri dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke</b> .....	<b>5</b>
<b>1.4. Endotel</b> .....	<b>9</b>
<b>1.5. Endotelna disfunkcija</b> .....	<b>11</b>
<b>1.5.1. Procjena endotelne disfunkcije</b> .....	<b>11</b>
<b>1.5.2. Asimetrična dimetilarginin</b> .....	<b>12</b>
<b>1.6. Koronarna bolest</b> .....	<b>15</b>
<b>1.7. Srčano zatajenje</b> .....	<b>16</b>
<b>1.7.1. Natriuretski peptidi</b> .....	<b>18</b>
<b>1.8. Sustavni algoritam procjene koronarnog rizika (SCORE2)</b> .....	<b>22</b>
<b>1.9. Povezanost endotelne disfunkcije i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u kontinuumu koronarne bolesti srca i srčanog zatajenja</b> .....	<b>23</b>
<b>1.10. Učinak kardiometaboličkih lijekova na endotelnu i srčanu funkciju</b> .....	<b>27</b>
<b>2. HIPOTEZA</b> .....	<b>30</b>
<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>31</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1. Ustroj studije</b> .....	<b>32</b>
<b>4.2. Ispitanici</b> .....	<b>32</b>
<b>4.3. Metode</b> .....	<b>33</b>
<b>4.3.1. Anamneza i fizikalni pregled</b> .....	<b>33</b>
<b>4.3.2. Laboratorijsko određivanje biljega ADMA i NT-proBNP</b> .....	<b>35</b>
<b>4.3.3. Transtorakalna ehokardiografija</b> .....	<b>35</b>
<b>4.3.4. Test opterećenja (ergometrija)</b> .....	<b>37</b>
<b>4.4. Statističke metode</b> .....	<b>38</b>
<b>5. REZULTATI</b> .....	<b>40</b>
<b>6. RASPRAVA</b> .....	<b>66</b>
<b>7. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>76</b>
<b>8. SAŽETAK</b> .....	<b>77</b>
<b>9. SUMMARY</b> .....	<b>79</b>

<b>10. LITERATURA.....</b>	<b>81</b>
<b>11. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>96</b>



## POPIS OZNAKA I KRATICA

2D	dvodimenzionalni
A	kasno dijastoličko punjenje klijetke uslijed atrijske kontrakcije
A2C	apikalna projekcija dvije šupljine (engl. <i>apical two-chamber</i> )
A4C	apikalna projekcija četiri šupljine (engl. <i>apical four-chamber</i> )
ACEI	inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (engl. <i>angiotensin converting enzyme inhibitor</i> )
ACS	akutni koronarni sindrom (engl. <i>acute coronary syndrome</i> )
ADMA	asimetrični dimetilarginin
AF	atrijska fibrilacija
AH	arterijska hipertenzija
AHA	Američko srčano udruženje (eng. American Heart Association)
ALT	alanin-aminotrasferaza
ANP	atrijski natriuretski peptid
apoB	apolipoprotein B
Ar	atrijalni reverzni protok (engl. <i>atrial reversal velocity</i> )
Ar – A dur	vremenska razlika između trajanja Ar i A (engl. <i>atrial reversal minus atrial contraction duration</i> )
ARB	blokatori angiotenzinskih receptora
ARNI	inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina
ASE	Američko društvo za ehokardiografiju (engl. <i>American Society of Echocardiography</i> )
ASK	acetilsalicilna kiselina
AST	aspartat-aminotrasferaza
ATP	adenozin trifosfat (engl. <i>adenosine triphosphate</i> )
BB	beta blokatori
BMI	indeks tjelesne mase (engl. <i>body mass index</i> )
BNP	B (od engl. <i>brain</i> ) tip natriuretskog peptide
BSA	area površine tijela (engl. <i>body surface area</i> )
Ca <sup>2+</sup>	ioni kalcija
CABG	koronarna prenosnica (engl. <i>coronary artery bypass graft</i> )
CCB	blokatori kalcijevih kanala (engl. <i>calcium-channel blockers</i> )
CCS	kronični koronarni sindrom (engl. <i>chronic coronary syndrome</i> )

cGMP	ciklički gvanozin monofosfat (engl. <i>cyclic guanosine monophosphate</i> )
cm	centimetar
CKD	kronična bubrežna bolest (engl. <i>chronic kidney disease</i> )
CMD	koronarna mikrovaskularna bolest (engl. <i>coronary microvascular disease</i> )
CMMpV	obojeni M-mod dopler (engl. <i>color M-mode propagation flow velocity</i> )
CNP	C tip natriuretskog peptida
CRP	C reaktivni protein
CTCA	kompjuterizirana tomografija koronarnih arterija (engl. <i>computed tomography coronary angiography</i> )
CVI	moždani udar (engl. <i>cerebrovascular insult</i> )
CW	kontinuirani dopler (engl. <i>continuous wave</i> )
D	brzina dijastoličkog protoka kroz plućne vene
DDAH	dimetilarginin dimetilaminohidrolaze
DKT	dijastolički krvni tlak
DM	šećerna bolest (engl. <i>diabetes mellitus</i> )
DOAK	drugi oralni antikoagulansi
DT	deceleracijsko vrijeme (engl. <i>deceleration time</i> )
E	rano dijastoličko punjenje (engl. <i>early diastolic filling</i> ) lijeve klijetke
E'	rana dijastolička brzina mitralnog prstena (engl. <i>mitral annular early diastolic velocity</i> )
EACVI	Europsko društvo za kardiovaskularne slikovne metode (engl. <i>European Association of Cardiovascular Imaging</i> )
ECLIA	elektrokemiluminiscencijski imunotest (engl. <i>electrochemiluminescence immunoassay</i> )
ED	endotelna disfunkcija
EKG	elektrokardiogram
ELISA	enzimski imunosorbentni test (engl. <i>enzyme linked immunosorbent assays</i> )
Erc	eritrociti ili crvena krvna zrnca
ES	elektrostimulator srca
ET-1	endotelin
FH	obiteljska hiperkolesterolemija (engl. <i>familial hypercholesterolemia</i> )
fL	femtolar
g	gram
GC	gvanilil ciklaza

GFR	glomerularna filtracija (engl. <i>glomerular filtration rate</i> )
GGT	gama-glutamiltransferaza
GLP1	agonisti peptida sličnih glukagonu (engl. <i>glucagon like peptide 1 agonists</i> )
god	godine
GTP	gvanozin trifosfat (engl. <i>guanosine triphosphate</i> )
GUK	glukoza u krvi
Hb	hemoglobin
HbA1c	glikozilirani hemoglobin A1c
HDL	lipoprotein visoke gustoće (engl. <i>high density lipoprotein</i> )
HF	srčano zatajenje (engl. <i>heart failure</i> )
HFmrEF	srčano zatajenje s blago reduciranom ejeckijskom frakcijom (engl. <i>heart failure with mildly reduced ejection fraction</i> )
HFpEF	srčano zatajenje s očuvanom ejeckijskom frakcijom (engl. <i>heart failure with preserved ejection fraction</i> )
HFrEF	srčano zatajenje s reduciranom ejeckijskom frakcijom (engl. <i>heart failure with reduced ejection fraction</i> )
hs – cTnT	visoko osjetljivi srčani troponin T (engl. <i>high sensitive cardiac troponin T</i> )
IFG	oštećena glikemija natašte (engl. <i>impaired fasting glycaemia</i> )
IM	infarkt miokarda
IPP	inhibitori protonske pumpe
IQR	interkartilni raspon (engl. <i>interquartile range</i> )
IVRT	vrijeme izovolumne relaksacije (engl. <i>isovolumic relaxation time</i> )
IVSd	promjer interventrikularnog septuma u dijastoli
IVUS	intravaskularni ultrazvuk (engl. <i>intravascular ultrasound</i> )
kg	kilogram
KT	krvi tlak
KV	kardiovaskularni
KVB	kardiovaskularne bolesti
L	litra
LA	lijeva pretkljetka (engl. <i>left atrium</i> )
LAP	tlak u lijevoj pretkljetki (engl. <i>left atrium pressure</i> )
LAVI	indeksirani volumen lijevog atrija (engl. <i>left atrial volume index</i> )
Leu	leukociti ili bijele krvne stanice
LDL	lipoprotein niske gustoće (engl. <i>low density lipoprotein</i> )

LPWd	promjer stražnje stijenke lijeve klijetke u dijastoli (engl. <i>left posterior wall in diastole</i> )
LV	lijeva klijetka (engl. <i>left ventricle</i> )
LVDD	dijastolička disfunkcija lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular diastolic dysfunction</i> )
LVDF	dijastolička funkcija lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular diastolic function</i> )
LVEF	ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular ejection fraction</i> )
LVH	hipertrofija stijenki lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular hypertrophy</i> )
LVIDd	unutarnji promjer lijeve klijetke u dijastoli (engl. <i>left ventricular internal diameter in diastole</i> )
LVIDs	unutarnji promjer lijeve klijetke u sistoli (engl. <i>left ventricular internal diameter in systole</i> )
LVM	masa lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular mass</i> )
LVMi	indeksirana masa lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular mass index</i> )
m	metar
m <sup>2</sup>	kvadratni metar
MCV	prosječni obujam eritrocita (engl. <i>mean cell volume</i> )
MET	metabolička jedinica
MetS	metabolički sindrom
mg	miligram
mL	mililitar
mm	milimetar
mmHg	milimetar žive
mmol	milimol
min	minuta
MRA	antagonisti mineralokortikoidnih receptora
μL	mikrolitra
μmol	mikromol
ng	nanogram
NO	dušikov oksid (engl. <i>nitric oxide</i> )
non-HDL	lipoprotein ne-visoke gustoće (engl. <i>non- high density lipoprotein</i> )
NOS	sintetaza dušikovog oksida (engl. <i>nitric oxide synthase</i> )
NP	natriuretski peptidi
NPR	receptor natriuretskih peptida (engl. <i>natriuretic peptide receptor</i> )

NT-proBNP	N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid
NYHA	od engl. <i>New York Heart Association</i>
o	otkucaji
okr	okretaji
PAD	periferna arterijska bolest (engl. <i>peripheral artery disease</i> )
PAH	plućna arterijska hipertenzija
PCI	perkutana koronarna intervencija (engl. <i>percutaneous coronary intervention</i> )
pGC	čestična (engl. <i>particulate</i> ) gvanilil ciklaza
pg	pikogram
PRMT	protein arginin metiltransferaza
PW	pulsni dopler (engl. <i>pulse wave</i> )
r	Pearsonov koeficijent korelacije
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteronski sustav
ROC	od engl. <i>Receiver Operating Characteristic</i>
ROS	reaktivne vrste kisika (engl. <i>reactive oxygen species</i> )
RVSP	sistolički tlak u desnoj klijetki (engl. <i>right ventricle systolic pressure</i> )
RWT	relativna debljina stijenki (engl. <i>relative wall thickness</i> )
$\rho$ (rho)	Spearmanovim koeficijentom korelacije
S	brzina sistoličkog protoka kroz plućne vene
SCORE2	sustavni algoritam procjene koronarnog rizika (engl. <i>Systematic COronary Risk Evaluation2</i> )
sGC	topiva (engl. <i>soluble</i> ) gvanilil ciklaza
SGLT2	inhibitori kontransportera natrija i glukoze 2 (engl. <i>sodium glucose co-transporter 2</i> )
SKT	sistolički krvni tlak
SLE	sistemska lupus eritematodes
SŽS	središnji živčani sustav
TDI	tkivni dopler (engl. <i>tissue doppler imaging</i> )
TIA	tranzitorna ishemijska ataka
Trc	trombociti ili krvne pločice
TRV	maksimalna brzina trikuspidalne regurgitacije (engl. <i>tricuspid regurgitation velocity</i> )
TT	tjelesna težina
TTE	transtorakalna ehokardiografija

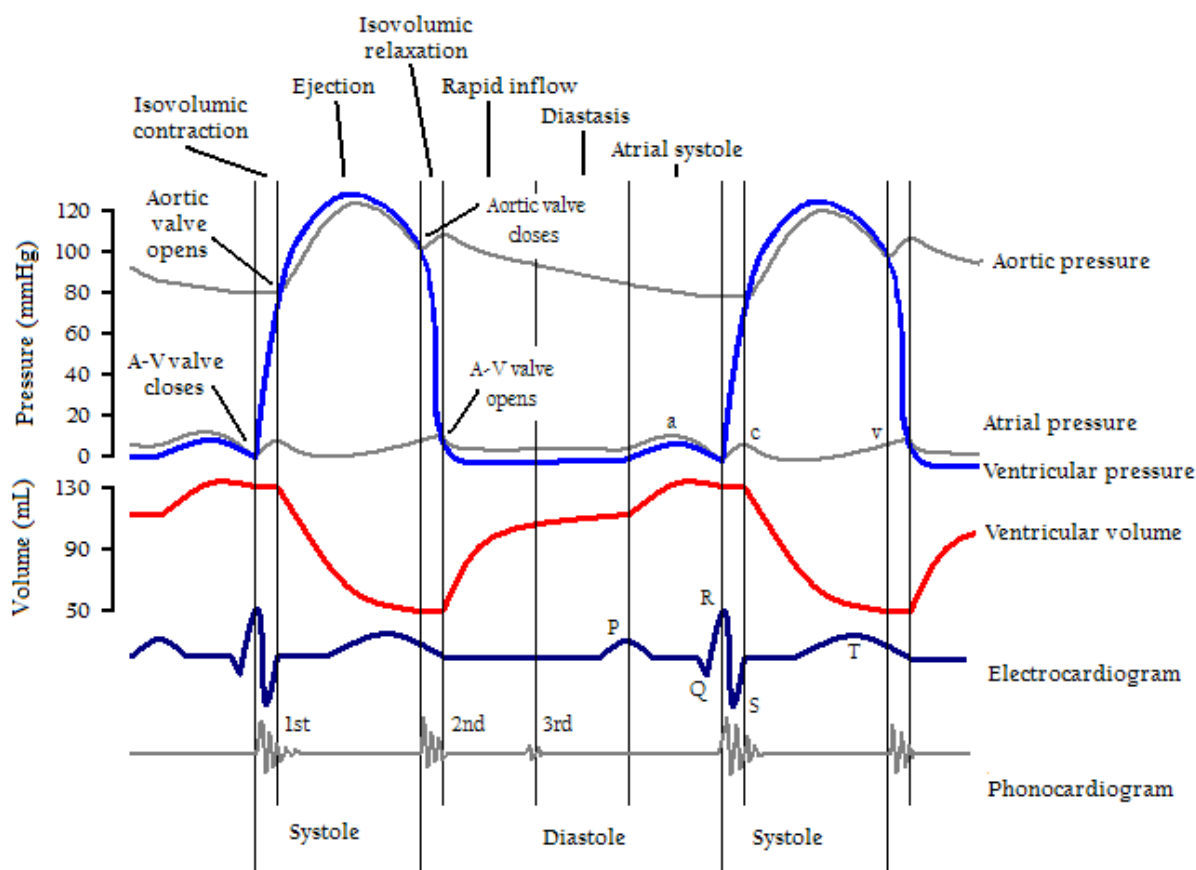
TXA2	tromboksan A2
$\tau$ (tau)	vremenska konstanta relaksacije lijeve klijetke
U	jedinica (engl. <i>union</i> )
vs	nasuprot (engl. <i>versus</i> )
$\chi^2$	Hi-kvadrat test
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. <i>World Health Organization</i> )

## 1. UVOD

### 1.1. Srčani ciklus

Srce je središnji organ krvožilnog sustava čija je glavna uloga „pumpanje“ i posljedično cirkuliranje krvi kroz krvne žile do svih stanica ljudskog organizma s ciljem dopremanja hranjivih tvari i kisika te uklanjanja otpadnih tvari i ugljičnog dioksida. Normalan rad srca sastoji se od dviju komponenti: sistole i diastole, koje se pravilno izmjenjuju unutar srčanog ciklusa. Srčani ciklus jest posljedica električnih i mehaničkih procesa koji se odvijaju unutar dviju vrsta srčanih mišićnih stanica: 1. provodne ili neuromuskulature i 2. radne muskulature, koje su međusobno ovisne. Neuromuskulatura je odgovorna za nastanak i provođenje električnih impulsa, koji u normalnim okolnostima započinje u sinus atrijskom čvoru te se od njega kroz internodalne puteve provodi do atrijsko-ventrikularnog čvora u kojem slijedi usporavanje električnog impulsa za više od 1/10 sekunde, nakon čega nastavlja svoj put kroz Hissov snop, njegovu lijevu i desnu granu prema Purkinjeovim nitima do radne muskulature lijeve (LV, engl. *left ventricle*) i desne klijetke provocirajući mehanički odgovor, tj. kontrakciju koja se naziva sistola. Usporenje električnog impulsa koje se događa na razini atrijsko-ventrikularnog čvora omogućava pretklijetkama da se kontrahiraju prije klijetki osiguravajući tako dodatno ubacivanje krvi u klijetke, prije nego što se one snažno kontrahiraju (1, 2).

Iako pojam sistola označava kontrakciju, kako klijetki, tako i pretklijetki, uvriježeno je pravilo, ako nije drugačije navedeno, da se pod pojmom sistola podrazumijeva kontrakcija klijetki. Dakle, i mi ćemo nadalje pod pojmom sistola podrazumijevati period od zatvaranja atrioventrikularnih zalistaka – mitralnog s lijeve strane i trikuspidalnog s desne strane, do zatvaranja polumjesečastih ili semilunarnih zalistaka – aortalnog s lijeve strane i pulmonalnog s desne strane. Na elektrokardiogramu (EKG) početak se sistole identificira kao ventrikularna depolarizacija koju označava početak QRS kompleksa, a kraj sistole nastupa nakon repolarizacije koju označava kraj T vala (Slika 1.1.1.).



Slika 1.1.1. Wiggersov dijagram. Pribavljeno iz Wikimedia Commons, File:Cardiac Cycle Left Ventricle. PNG. By Daniel Chang MD revised original work of DestinyQx - CC BY-SA 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=17610757>. Slika prikazuje zbivanja tijekom srčanog ciklusa s naznačenim početkom, završetkom i normalnim fazama sistole i dijastole. Ujedno se prikazuju i promjene tlakova u aorti, lijevoj pretklijetki i lijevoj klijetki, prosječan normalan volumen lijeve klijetke na kraju sistole i dijastole, uz istovremeni prikaz elektrokardiograma i fonokardiograma.

Početak sistole obilježen je povećanjem koncentracije kalcijevih iona ( $\text{Ca}^{2+}$ ) u citosolu srčanih mišićnih stanica (kardiomocita) koji se vežu za troponin C. Slijedi stvaranje mostova između miozinskih i aktinskih kontraktilnih proteina, što u konačnici dovodi do kontrakcije, tj. skraćivanja sarkomera uz upotrebu energije pohranjene u obliku adenozin trifosfata (ATP, engl. *adenosine triphosphate*), a potom slijedi brzi porast tlaka u klijetkama, bez promjene volumena. Taj period sistole naziva se izovolumna kontrakcija. Kada tlak unutar klijetke postane veći od tlaka u aorti i plućnoj arteriji, dolazi do otvaranja polumjesečastih zalistaka i izbacivanja krvi iz LV kroz aortalni zalistak u sistemska cirkulaciju, a iz desne klijetke kroz pulmonalni zalistak u plućna cirkulaciju. Taj period sistole naziva se ventrikularna eejkcija, koja se može podijeliti na dvije faze. Početnu fazu obilježava ubrzano izbacivanje krvi, što je posljedica velike razlike tlakova između klijetke i pripadajućih izlaznih arterija. Zahvaljujući ponovnoj pohrani  $\text{Ca}^{2+}$  u sarkoplazmatske retikule kardiomiocita, što je proces koji također zahtjeva upotrebu energije iz ATP-a, s vremenom se koncentracija  $\text{Ca}^{2+}$  u citosolu



kardiomiocita smanjuje, oslobađa se troponin C koji ponovno blokira stvaranje mostova između miozina i aktina, čime započinje postupna relaksacija srčanog mišića (miokarda). Posljedično tome nastupa faza reduciranog izbacivanja krvi, smanjuje se razlika u tlakovima između klijetki i pripadajućih izlaznih arterija, a kada tlakovi u izlaznim arterijama postanu viši od tlakova u klijetkama, dolazi do zatvaranja polumjesečastih zalistaka, što označava kraj sistole i početak dijastole. Dijastola je razdoblje potpune relaksacije miokarda, tijekom kojeg se klijetke relaksiraju, što za posljedicu ima pad tlaka unutar šupljine klijetki. Slijedi otvaranje atrioventrikularnih zalistaka i utok krvi iz lijeve pretklijetke (LA, engl. *left atrium*) kroz mitralni zalistak u LV, odnosno iz desne pretklijetke kroz trikuspidalni zalistak u desnu klijetku. Početkom dijastole utok krvi u klijetke događa se zahvaljujući razlici tlakova između pretklijetki i klijetki, a punjenjem klijetki reducira se razlika u tlakovima te se maksimalan end-dijastolički volumen u klijetkama postiže zahvaljujući kontrakciji pretklijetki. Nakon toga slijedi zatvaranje atrioventrikularnih zalistaka, što ujedno označava i kraj dijastole te početak sistole i novog srčanog ciklusa. Vrijeme trajanja srčanog ciklusa ovisno je o srčanoj frekvenciji. Pri povećanju srčane frekvencije, skraćuje se trajanje srčanog ciklusa, što uključuje i razdoblje sistole i razdoblje dijastole. Pri frekvenciji od 75 otkucaja u minuti, trajanje srčanog ciklusa iznosi 0,8 sekundi, pri čemu sistoli pripadaju 0,3 sekunde (otprilike 40% cjelokupnog srčanog ciklusa), a dijastoli 0,5 sekundi (otprilike 60% cjelokupnog srčanog ciklusa). Pri istoj srčanoj frekvenciji sistola pretklijetki traje svega 0,1 sekundu, a dijastola pretklijetki 0,7 sekundi. Trostrukim povećanjem srčane frekvencije dolazi do značajnog obrata u trajanju sistole i dijastole klijetki; tada sistola čini otprilike 65%, a dijastola 35% cjelokupnog srčanog ciklusa. To znači da pri visokim frekvencijama ne ostaje dovoljno vremena za relaksaciju i potpuno punjenje srčanih klijetki prije sljedeće kontrakcije (2, 3).

## 1.2. Patofiziologija dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke

Za bolje razumijevanje patofiziologije dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke (LVDD, engl. *left ventricular diastolic dysfunction*) potrebno je prisjetiti se četiri faze normalne dijastole LV.

Prva je faza izovolumne relaksacije (IVRT, engl. *isovolumic relaxation time*), koja podrazumijeva interval od zatvaranja aortalnog zalistka do otvaranja mitralnog zalistka. U tom periodu dolazi do „kidanja“ preostalih kontrakcijskih mostova između miozina i aktina, uklanjanja  $Ca^{2+}$  iz citosola kardiomiocita i njihovo skladištenje u sarkoplazmatske retikule,

bez promjene volumena LV. Pri tome je relaksacija miokarda aktivan proces jer zahtijeva korištenje energije pohranjene u obliku ATP-a.

Druga faza jest faza ranog dijastoličkog punjenja, koju u doplerskom spektrogramu mitralnog utoka označavamo E valom (od engl. *early diastolic filling*). Ta faza započinje otvaranjem mitralnog zalistka, a glavno joj je obilježje brzo punjenje LV uslijed velike razlike tlakova između LA i LV. U toj se fazi dijastole LV u normalnim okolnostima puni do 85% svog ukupnog kapaciteta, odnosno maksimalnog volumena.

Treća faza jest faza takozvane dijastaze ili sporog punjenja tijekom koje vrlo mala količina krvi utječe u LV jer su tlakovi između LA i LV gotovo izjednačeni.

Četvrta, završna faza, faza je atrijske kontrakcije, označena A valom (od engl. *atrial contraction*) u doplerskom spektrogramu mitralnog utoka. Doprinos atrijske kontrakcije u normalnom punjenju LV svega je 10-15% ukupnog volumena, a puno je veći pri bržim frekvencijama, tijekom tjelesne aktivnosti i pri zatajenju LV.

Rastegljivost ili popustljivost (engl. *compliance*) igra važnu ulogu za normalno odvijanje dijastole, a označava omjer promjene volumena u odnosu na promjenu tlaka. U normalnim okolnostima rastegljivost omogućava klijetkama da se dovoljno napune krvlju, kako tijekom odmora, tako i tijekom tjelesne aktivnosti, bez abnormalnog povećanja tlaka u pretklijetkama. Na rastegljivost LV utječu elastična svojstva građevnih sastojaka miokarda LV, brzina i potpunost relaksacije sarkomera, ali i ekstrinzični faktori poput strukture perikarda, volumena i tlaka u desnoj klijetki te tlaka u pleuri (4, 5).

LVDD jest najranija promjena zajednička mnogim kardiovaskularnim bolestima (KVB) i kardiovaskularnim (KV) rizičnim čimbenicima (6 - 8) koja nastaje kao rezultat strukturnih poremećaja uslijed povećanja broja kolagenih vlakana i/ili funkcionalnih poremećaja koji usporavaju prijenos  $Ca^{2+}$  iz citoplazme u sarkoplazmatske retikule ometajući pri tome relaksaciju miokarda, što u konačnici rezultira porastom end-dijastoličkog tlaka u LV uz retrogradni porast tlaka u LA (LAP, engl. *left atrium pressure*) i plućnoj cirkulaciji. Među epidemiološki najčešće patološke uzroke LVDD ubrajamo: arterijsku hipertenziju (AH), koronarnu bolest, sve vrste hipertrofija LV (npr. uslijed AH, valvularnih bolesti ili kod hipertrofičnih kardiomiopatija), restriktivne kardiomiopatije (poput amiloidoze i sarkoidoze), bolesti perikarda (konstriktivni perikarditis, perikardijalni izljev sa i bez tamponade), endokrine kardiomiopatije (među kojima je u razvijenom svijetu najčešća dijabetička kardiomiopatija), uremičku kardiomiopatiju [odnosno kardiomiopatiju kod bolesnikâ s kroničnom bubrežnom bolesti (CKD, engl. *chronic kidney disease*)] te kardiomiopatiju kod pretilih i onih sa sedarnim načinom života koja se javlja čak i bez prisutnosti šećerne bolesti

(9 – 16). Postoje i fiziološki uzroci promijenjene dijastoličke funkcije među koje ubrajamo starenje (17, 18), srčanu frekvenciju (19) i respiracijski ciklus (20). Starenjem se mijenjaju molekularna i strukturna svojstva sastavnica krvožilnog sustava, čime se povećava krutost stijenki krvnih žila i miokarda, što za posljedicu ima nastanak i/ili progresiju postojeće LVDD. Već ranije smo opisali da povećanje srčane frekvencije smanjuje vrijeme trajanja obje faze srčanog ciklusa, predisponirajući nastanak u većoj mjeri sistoličke, a u manjoj mjeri dijastoličke disfunkcije LV. Što se tiče respiratornog ciklusa, udah (inspirij) dovodi do negativnog intrapleuralnog tlaka, što rezultira povećanjem sistemskog venskog priljeva s posljedičnim povećanjem tlaka i volumena u desnim srčanim šupljinama za otprilike 20% u odnosu na kraj izdaha (eksprija). Pritom kod zdravih pojedinaca ne dolazi do značajnijeg poremećaja u dijastoličkom punjenju lijevih srčanih šupljina jer se istovremeno smanjuje plućni venski prtok zbog povećanog intratorakalnog tlaka. Međutim, kod bolesnikâ s bolestima perikarda, poput konstrikcije ili tamponade, povećanje volumena i tlaka u desnoj klijetki značajno se odražava na dijastoličku funkciju LV (LVDF, engl. *left ventricular diastolic function*) zbog ekstrinzično uvjetovane reducirane rastegljivosti.

Prema težini se LVDD dijeli u 3. stupnja. Prvi stupanj jest posljedica jedostavnog usporavanja relaksacije LV, bez značajnih hemodinamskih posljedica. Porastom tlaka punjenja LV nastupa 2. stupanj, a razvojem plućne venske kongestije 3. stupanj LVDD, koji može biti reverzibilan ili ireverzibilan (6).

Po pogledu kliničke slike LVDD može biti asimptomatska ili se može prezentirati klasičnim simptomima srčanog zatajenja (HF, engl. *heart failure*) (4, 8, 21, 22).

### 1.3. Ehokardiografski parametri dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke

Iako je kateterizacija LV zlatni standard za dijagnozu LVDD, najčešća metoda za njezinu evaluaciju u kliničkoj praksi jest transtorakalna ehokardiografija (TTE) koja je zbog svoje neinvazivnosti, relativne jednostavnosti izvođenja i mogućnosti ponavljanja široko dostupna (23). Pri procjeni LVDF metodom TTE neizravno procijenjujemo relaksaciju i tlakove punjenja LV koristeći se pritom tehnikama pulsnog (PW, engl. *pulse wave*), kontinuiranog (CW, engl. *continuous wave*) i tkivnog doplera (TDI, engl. *tissue doppler imaging*) s pomoću kojih se prikazuju doplerski spektrogrami iz kojih računamo vrijednosti IVRT, maksimalnu brzinu E vala, deceleracijsko vrijeme E vala (DT, engl. *deceleration time*), maksimalnu brzinu A vala, omjer E/A, ranu dijastoličku brzinu mitralnog prstena (E',

engl. *mitral annular early diastolic velocity*), omjer E/E', brzinu sistoličkog (S) i dijastoličkog (D) protoka kroz plućne vene, omjer S/D, brzinuatrijalnog reverznog protoka (Ar, engl. *atrial reversal*) u plućnim venama, vremensku razliku između trajanja Ar i transmitralnog A vala (Ar – A dur, engl. *atrial reversal minus atrial contraction duration*) i maksimalnu brzinu regurgitirajućeg mlaza nad trikuspidalnim zalistkom (TRV, engl. *tricuspid regurgitation velocity*). Za točnu procjenu stupnja težine i hemodinamske posljedice LVDD bitan nam je i podatak o veličini LA, koju neizravno određujemo mjereći indeksirani maksimalni volumen LA (LAVI, engl. *left atrial volume index*) na način da u dvodimenzionalnom (2D) prikazu opcrtamo areju LA na kraju sistole u apikalnoj projekciji četiri šupljine (A4C, engl. *apical four-chamber*) i apikalnoj projekciji dvije šupljine (A2C, engl. *apical two-chamber*) koristeći se *biplane* Simpsonovom metodom i točno definiranom formulom, u čiji izračun uvrštavamo i kraću od dvije izmjerene duge osi LA dobivene prikazom A4C i A2C te dijeleći dobiveni rezultat s arejom površine tijela (BSA, engl. *body surface area*) (24 - 26). Dugogodišnjim proučavanjem navedenih parametara određene su referentne vrijednosti (3, 27) s pomoću kojih procijenjenu LVDF klasificiramo u četiri stupnja: uredna LVDF, LVDD 1., 2. i 3. stupnja (Tablica 1.3.1.).

Tablica 1.3.1. Parametri procjene dijastoličke funkcije lijeve klijetke s pomoću transtorakalne ehokardiografije (prema referencama 3 i 23)

	Uredna LVDF	LVDD 1. stupanj	LVDD 2. stupanj	LVDD 3. stupanj
E/A	0.8 - 2	< 0.8	0.8 - 2	≥ 2
DT (ms)	150 - 200	> 200	150 - 200	< 150
Septalni E' (cm/s)	≥ 7	< 7	< 7	< 5
Lateralni E' (cm/s)	≥ 10	< 8	< 8	< 5
E/E'	≤ 8	≤ 8	9 - 14	≥ 15
IVRT (ms)	50 - 100	≥ 100	60 - 100	≤ 60
S/D	≈ 1	S > D	S < D	S << D
Ar (m/s)	< 0.35	< 0.35	≥ 0.35	≥ 0.35
Ar - A dur (ms)	< 20	< 20	≥ 30	≥ 30
TRV (m/s)	< 2.8	< 2.8	> 2.8	> 2.8
LAVI (mL/m <sup>2</sup> )	< 34	≤ 34	34 - 39	≥ 40

*Legenda.* LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; E = rano dijastoličko punjenje lijeve klijetke; A = kasno dijastoličko punjenje lijeve klijetke; DT = deceleracijsko vrijeme E vala; E' = rana dijastolička brzina mitralnog prstena; IVRT = vrijeme izovolumne relaksacije; S = brzina sistoličkog protoka kroz plućne vene; D = brzina dijastoličkog protoka kroz plućne vene; Ar = atrijalni reverzni protok; Ar - A dur = vremenska razlika između trajanja Ar i A; TRV = maksimalna brzina trikuspidalne regurgitacije; LAVI = indeksirani volumen lijeve pretklijetke.

Prvi je stupanj LVDD posljedica jedostavnog usporavanja relaksacije LV, bez značajnih hemodinamskih posljedica pa joj je drugi naziv “*poremećena relaksacija*”. Najznačajnije karakteristike toga stupnja LVDD u doplerskom spektrogramu mitralnog utoka jesu nizak omjer E/A, produljeno DT E vala i produljen IVRT. Pojavom povišenja tlakova

punjenja LV s posljedičnom dilatacijom LA nastupa 2. stupanj u kojem slika doplerskog spektrograma nad mitralnim utokom oponaša obrazac normalnog utoka, stoga se taj stupanj LVDD naziva još i “*pseudonormalizacija*”. Za točnu klasifikaciju tog stupnja LVDD od iznimne su nam važnosti TDI, procjena protoka kroz plućne vene, mjerenje TRV i LAVI. Porastom LAP, s posljedičnim razvojem plućne venske kongestije, nastupa 3. stupanj LVDD, čija je najznačajnija karakteristika visok omjer E/A ( $> 2$ ) u doplerskom spektrogramu mitralnog utoka, a što je posljedica značajne krutosti stijenke LV koja ometa utok krvi u fazi ranog dijastoličkog punjenja, dok uz istodobno povećan LAP dolazi i do preuranjenog izjednačavanja tlakova između LV i LA, čime se ometa i atrijalni doprinos punjenju LV. Zbog navedenih karakteristika, drugi je naziv za 3. stupanj LVDD „*restrikcija*”.

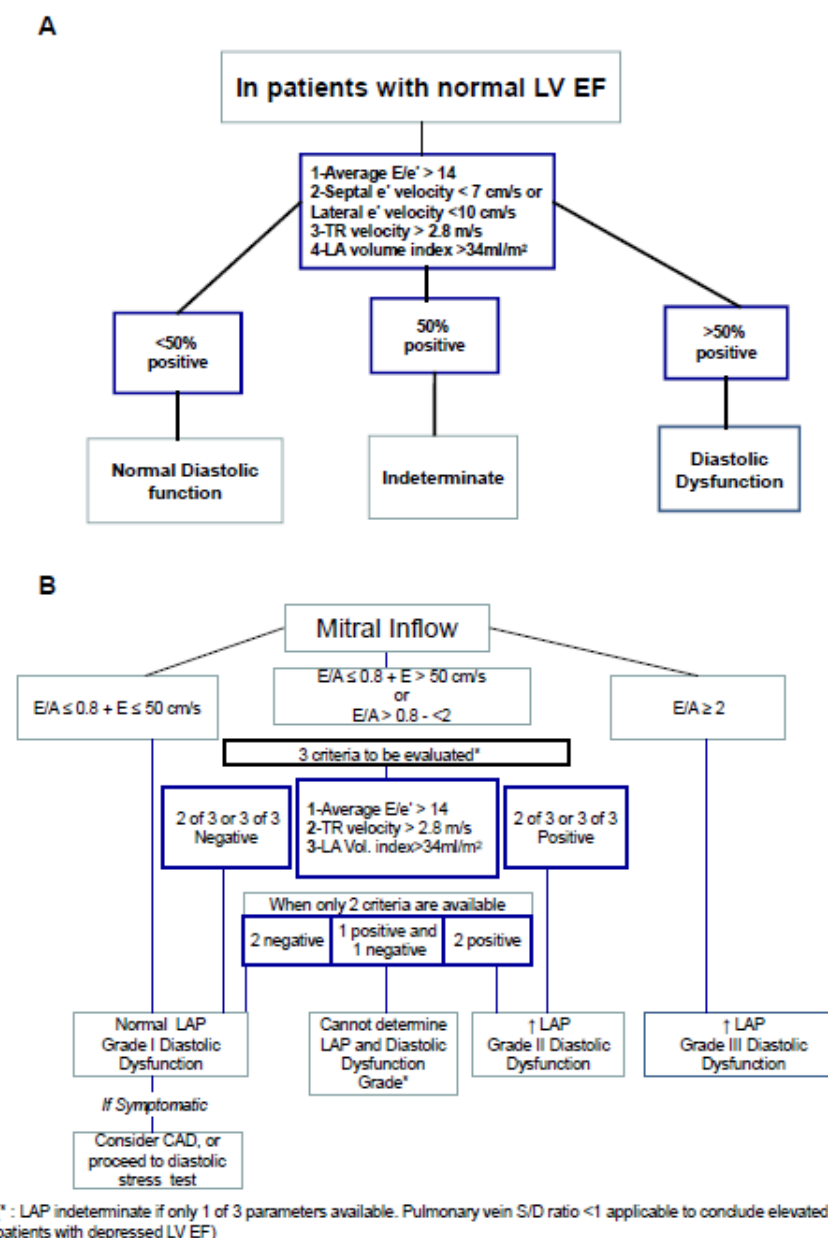
S obzirom da na vrijednosti nekih od parametara navedenih u Tablici 1.3.1. značajno utječu dob, predopterećenje (engl. *preload*) i sistolička funkcija LV te da postoje preklapanja referentnih vrijednosti unutar različitih stupnjeva LVDF, nerijetko je komplicirano razlikovati urednu LVDF od LVDD te točno klasificirati stupanj LVDD. Stoga su 2016. godine Američko društvo za ehokardiografiju (ASE, od engl. *American Society of Echocardiography*) i Europsko društvo za kardiovaskularne slikovne metode (EACVI, od engl. *European Association of Cardiovascular Imaging*) (23) objavili ažurirane preporuke koje predlažu glavne parametre za procjenu LVDD u ovisnosti o procijenjenoj sistoličkoj funkciji, tzv. ejekcijskoj frakciji LV (LVEF, engl. *left ventricular ejection fraction*) i njihove presječne (engl. *cut off*) vrijednosti (Tablica 1.3.2.).

Tablica 1.3.2. Presječne vrijednosti parametara za utvrđivanje dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u ovisnosti o izračunatoj ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke metodom transtorakalne ehokardiografije (prema referenci 23)

	Presječne vrijednosti
<b>LVEF <math>\geq</math> 50%</b>	
septalni E' ili lateralni E' (cm/s)	< 7
E/E'	< 10
LAVI (mL/m <sup>2</sup> )	>14
TRV (m/s)	>34
<b>LVEF &lt; 50%</b>	
E/A	> 0.8 ili < 2 (neodređen LAP) <b><math>\geq 2</math> (<math>\uparrow\uparrow</math> LAP)</b>
E (cm/s)	> 50 (neodređen LAP)

*Legenda.* LVEF = ejekcijska frakcija lijeve klijetke; E' = rana dijastolička brzina mitralnog prstena; E = rano dijastoličko punjenje lijeve klijetke; LAVI = indeksirani volumen lijeve pretklijetke; TRV = maksimalna brzina trikuspidalne regurgitacije; A = kasno dijastoličko punjenje lijeve klijetke; LAP = tlak u lijevoj pretklijetki.

Kad većina dostupnih parametara iz Tablice 1.3.2. (4/4, 3/4, 3/3, 2/3, ili 2/2) zadovoljavaju kriterije presječnih vrijednosti, može se zaključiti da postoji određeni stupanj LVDD. Međutim, u slučajevima kada ne postoji jasna većina (2/4, 1 od 2 ili samo 1 dostupan parametar), može se zaključiti da je status LVDF neodređen (Slika 1.3.1.).



Slika 1.3.1. Parametri procjene dijastoličke funkcije lijeve klijetke u ovisnosti o procijenjenoj ejekcijskoj frakciji lijeve klijetke. Pribavljeno iz Nagueh i sur. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Journal of the American Society of Echocardiography. 2016; 29(4):277-314. S dopuštenjem Elseviera. Broj dopuštenja 5555360723570.

*Legenda.* LV EF = ejekcijska frakcija lijeve klijetke;  $e'$  = rana dijastolička brzina mitralnog prstena; E = rano dijastoličko punjenje lijeve klijetke; TR = trikuspidalna regurgitacija; LA Vol = volumen lijeve pretklijetke; A = kasno dijastoličko punjenje lijeve klijetke; LAP = tlak u lijevoj pretklijetki; CAD = koronarna bolest; S = brzina sistoličkog protoka kroz plućne vene; D = brzina dijastoličkog protoka kroz plućne vene.

Iz Slike 1.3.1.A može se zaključiti da nam četiri predložena parametra za postavljanje dijagnoze LVDD kod  $LVEF \geq 50\%$  pomažu samo u razlikovanju uredne LVDF od LVDD, a da su nam za točnu klasifikaciju stupnja LVDD potrebni i ostali parametri navedeni u Tablici 1.3.1. Važno je napomenuti da kod bolesnikâ s reduciranom LVEF ( $< 50\%$ ) uvijek postoji određeni stupanj LVDD! Kod takvih se bolesnika kao vodeći parametri u klasifikaciji stupnja LVDD preporučaju omjer E/A i brzina E vala (Slika 1.3.1.B) koji su nam dovoljni za potvrdu LVDD 1. i 3. stupnja. Ukoliko s pomoću njih ne uspijemo klasificirati LVDD, koristimo E/E', TRV i LAVI kao dodatne kriterije.

Međutim, nekada nam ni procjena svih parametara navedenih u Tablici 1.3.1. nije dovoljna za točnu klasifikaciju LVDF. U tim situacijama mogu se koristiti i druge tehnike, koje nisu u rutinskoj upotrebi, kao što su transmitralni PW tijekom testa po Valsalvi (Valsalva  $\Delta E/A$ ), obojeni M-mod prikaz mitralnog utoka (CMMpV od engl. *color M-mode propagation flow velocity*), vremenska konstanta relaksacije LV ( $\tau$ ), dijastolički test opterećenja (engl. *diastolic stress test*), a u novije vrijeme i tehnike naprezanja (engl. *strain*) i brzine naprezanja (engl. *strain rate*) LA u sistoli i LV u dijastoli (28).

Na kraju treba naglasiti da navedeni parametri procjene LVDF dobiveni tehnikom TTE nisu dovoljni da bi se klasificirala LVDD *per se*, nego su nam za potpuni uvid u etiologiju i patofiziologiju LVDD potrebna i sva ostala mjerenja koja rutinski koristimo prilikom pretrage TTE, ponajprije mjerenje sistoličke funkcije klijetki, dimenzija i izgled svih srčanih šupljina, izlaznih arterija, perikarda, debljina stijenki, procjena morfologije i hemodinamike nad zaliscima.

#### **1.4. Endotel**

Endotel je jednostanični sloj koji prekriva unutarnju površinu krvnih žila, srčanih zalistaka i brojnih tjelesnih šupljina. To je složen organ s mnogim autokrinim, parakrinim i endokrinim svojstvima koji svojim utjecajem na vaskularni tonus, fibrinolizu, stanični rast i upalu utječe na mnogobrojne funkcije u cijelom organizmu (Tablica 1.4.1.). S obzirom da je tema ove doktorske disertacije vezana za krvožilni sustav, u nastavku ćemo se primarno osvrnuti na ulogu endotela u održavanju vaskularne homeostaze.

Tablica 1.4.1. Funkcije i produkti endotela

Zdrav endotel	Disfunkcionalni endotel
<b>1. Vazodilatacija</b> NO Prostaciklin Endotelni hiperpolarizirajući faktor	<b>1. Vazokonstrikcija</b> ET-1 Angiotensin II Tromboksan A2 Prostaglandin H2 ROS
<b>2. Protu-upalna funkcija</b> Interleukin 10 Transformirajući faktor rasta beta	<b>2. Upalna funkcija</b> Tumor nekrotizirajući faktor alfa Interleukin 1 beta Interleukin 6 Monocitni kemoatraktantni protein 1 Upalni protein makrofaga 1 alfa Unutarstanična adhezijska molekula 1 Adhezijska molekula vaskularnih stanica 1 ELAM-1 (E-selektin) Koštani morfogenetski protein 4
<b>3. Tromboliza</b> NO Prostaciklin	<b>3. Tromboza</b> Von Willebrand faktor fFktor aktivacije trombocita
<b>4. Anti-koagulantna funkcija</b> Glikozaminoglikani/ antitrombin III Inhibitor puta tkivnog faktora Trombomodulin Receptor proteina C endotelnih stanica	<b>4. Koagulacija</b> Tkivni faktor Vezna mjesta za faktore koagulacije i fibrin
<b>5. Fibrinoliza</b> Tkivni tip aktivatora plazminogena Aktivator plazminogena tipa urokinaze Mjesto vezivanja plazminogena Receptori aktivatora plazminogena Annexin – II	<b>5. Anti-fibrinoliza</b> Inhibitor aktivatora plazminogena Inhibitor fibrinolize koji se aktivira trombinom
<b>6. Anti-proliferacija</b>	<b>6. Proliferacija</b> Heparan sulfat proteoglikani Integrini Komponente izvanstaničnog matriksa Intracelularne signalne molecule Faktor rasta vaskularnog endotela Faktor rasta fibroblasta Trombocitni faktor rasta Tkivni faktor rasta Receptori faktora rasta

Pribavljeno i prerađeno iz Sušić i sur. Understanding the association between endothelial dysfunction and left ventricle diastolic dysfunction in development of coronary artery disease and heart failure. Acta Biomedica Atenei Parmensis – Mattioli Journals. 2021, 93(3): e2021204.

<https://mattioli1885journals.com/index.php/actabiomedica/article/view/11495>, CC BY-NC 4.0.

*Legenda:* NO = dušikov oksid (engl. nitric oxide); ET-1 = endotelin 1; ROS = reaktivne vrste kisika (engl. reactive oxygen species); ELAM-1 (ili E selektin) = endotelno-leukocitna adhezijska molekula 1 (engl. endothelial-leukocyte adhesion molecule 1).

Uloga endotela u krvožilnom sustavu jest registriranje promjena u hemodinamskim silama i signalima generiranih protokom krvi i krvnim tlakom (29) te otpuštanje odgovarajućih vazoaktivnih tvari, od kojih neke imaju vazodilatatorne, a druge vazokonstriktorne učinke (30). Svi do sada poznati KV rizični čimbenici, uključujući: starenje, pušenje, AH, hiperkolesterolemiju, hiperglikemiju, pretilost, povišen C reaktivni protein



(CRP), kroničnu i sistemsku upalu, postmenopauzu i stres, utječu na promjene endotelne funkcije (31 – 41) na način da dovode do neravnoteže između lučenja produkata zdravog endotela, koji imaju antiaterogeno djelovanje, i disfunkcionalnog endotela koji potencira razvoj i progresiju ateroskleroze.

### **1.5. Endotelna disfunkcija**

Endotelna disfunkcija (ED) najraniji je znak poremećene endotelne funkcije. Radi se o subkliničkoj aterosklerozi čija je osnovna karakteristika oštećena bioraspoloživot dušikova oksida (NO, engl. *nitric oxid*), molekule koja, osim što ima svojstva potentnog vazodilatatora, inhibira oksidaciju lipoproteina niske gustoće (LDL, engl. *low density lipoprotein*), stvaranje reaktivnih vrsta kisika (ROS, engl. *reactive reactive oxygen species*), agregaciju trombocita, adheziju monocita i proliferaciju glatkih mišićnih stanica (42). U toj fazi ED ne nalazimo morfološke promjene na krvnim žilama. Daljnjim napredovanjem potiče se upalni odgovor, s unutrašnje strane stijenke zahvaćene krvne žile formira se masna pruga, koja je prvi morfološki znak stvaranja ateromatoznog plaka. Progresijom ED ateromatozni plak raste, postaje skloniji pucanju te se stvaraju uvjeti za trombozu i okluziju krvne žile (43).

#### **1.5.1. Procjena endotelne disfunkcije**

Postoje razne invazivne i neinvazivne tehnike procjene ED, ali se još uvijek zlatnim standardom smatra tehnika protokom uzrokovane dilatacije (FMD, engl. *flow-mediated dilation*) brahijalne arterije (44). Ta tehnika podrazumjeva izazivanje ishemije podlaktice napuhavanjem konvencionalne manšete za mjerenje krvnog tlaka 30 mmHg iznad izmjerene sistoličkog tlaka tijekom 5 minuta, nakon čega se s pomoću ultrasonografije visoke rezolucije mjeri postotak povećanja bazalnog promjera brahijalne arterije, što je posljedica postishemične vazodilatacije. Smatra se da je normalan odgovor na ishemiju dilatacija brahijalne arterije od 5%. Prednosti ove metode jesu: niska cijena, mogućnost praćenja bolesnikâ tijekom vremena i neinvazivnost, a osnovni je nedostatak činjenica da ne postoji dobra standardizacija ove metode.

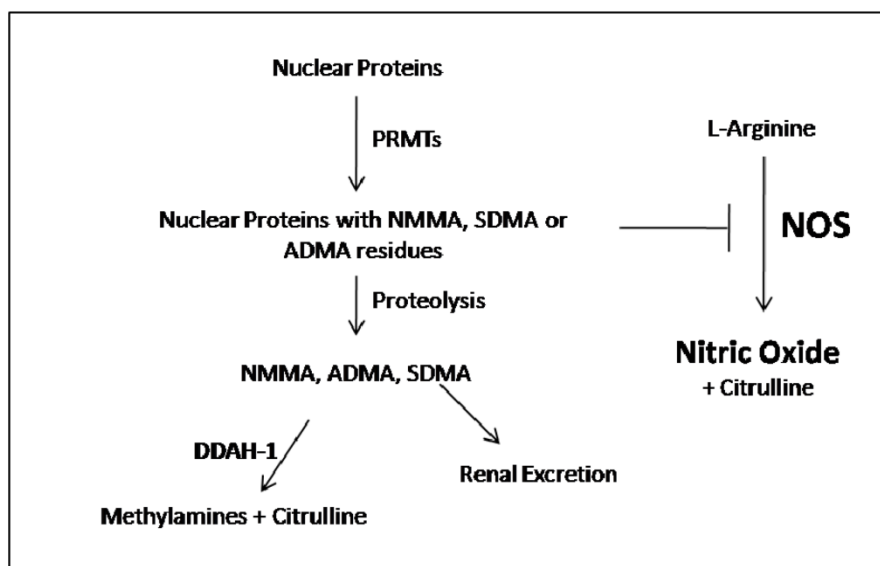
Invazivne tehnike uključuju kateterizaciju koronarnih arterija uz primjenu acetilkolina, koji u zdravim krvnim žilama izaziva dilataciju ovisnu o endotelu, a u prisutnosti ED konstrikciju posredovanu glatkim mišićima (45). Pritom se promjer koronarne arterije

uspoređuje kvantitativno angiografijom ili s pomoću intravaskularnog ultrazvuka (IVUS, engl. *intravascular ultrasound*) prije i nakon infuzije acetilkolina. Nedostatak ove tehnike jest invazivnost i visoka cijena, što je čini neadekvatnom za praćenje bolesnika tijekom vremena. Stoga se ta tehnika najčešće koristi u procjeni koronarne mikrovaskularne bolesti (CMD, engl. *coronary microvascular disease*) (46).

Danas su u dijagnosticiranju, stratifikaciji ED i posljedično procjeni prognoze KVB dostupni i različiti biljezi (47), među kojima su najpopularniji: NO, asimetrična dimetilarginin (ADMA), ROS, endotelne matične stanice, visoko osjetljiv srčani troponin T (hs – cTnT, engl. *high sensitive cardiac troponin T*), oksidirani LDL, endotelne mikročestice i endotelni glikokaliks (48). Iako se većina njih još uvijek koristi samo u znanstveno-istraživačkim radovima, neki već sada pokazuju veliki potencijal mogućnosti rutinskog korištenja u budućnosti.

### **1.5.2. Asimetrična dimetilarginin**

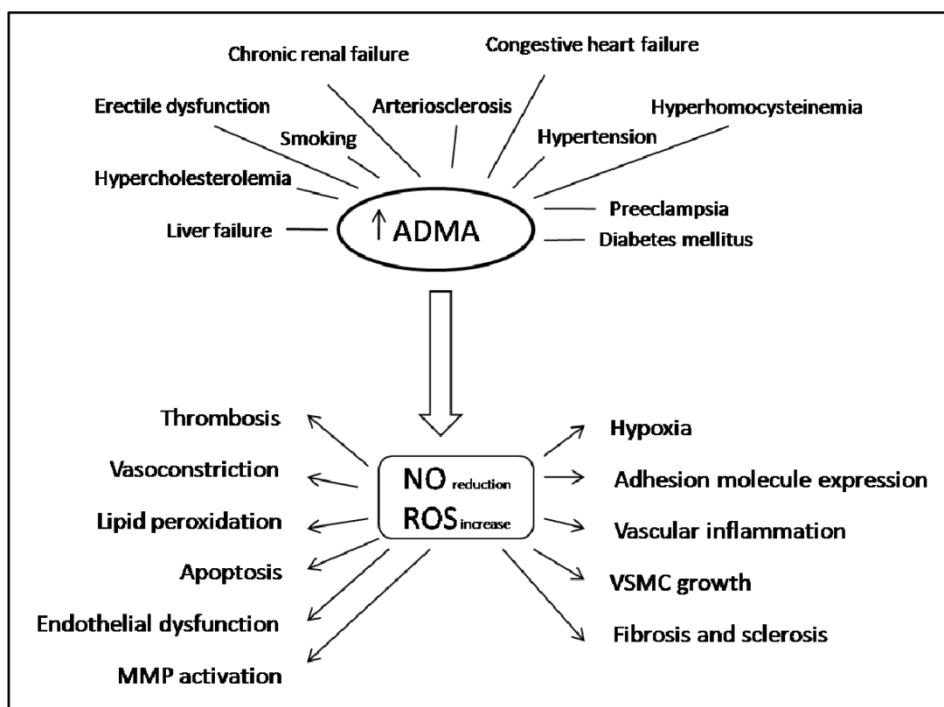
Asimetrična dimetilarginin (ADMA) jest endogeni inhibitor sintetaze dušikova oksida (NOS, engl. *nitric oxide synthase*), intracelularnog enzima odgovornog za produkciju NO. Nastaje u stanicama procesom metilacije argininskih ostataka jezgrinih proteina djelovanjem proteina arginin metiltransferaze (PRMT) tip 1 i prvotno je vezana za jezgrine proteine. Proteolizom se oslobađa slobodna ADMA, koja se aktivno razgrađuje djelovanjem unutarstaničnog enzima dimetilarginin dimetilaminohidrolaze (DDAH) na citrulin i dimetilamin (Slika 1.5.2.1.) (49 – 51).



Slika 1.5.2.1. Sinteza, razgradnja i izlučivanje asimetrične dimetilarginin. Pribavljeno iz Franceschelli S. i sur. Biological Functional Relevance of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Cardiovascular Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2013. 14: 24412-24421; CC- BY 4.0.

*Legenda:* PRMT = protein metiltransferaza; NMMA = monometil L-arginin; ADMA = asimetrična dimetilarginin; SDMA = simetrična dimetilarginin; DDAH = dimetilarginin dimetilaminohidrolaza; NOS = sintetaza dušikovog oksida

Samo slobodna ADMA, nevezana za jezgrin protein, može inhibirati NOS. Intracelularna koncentracija ADMA raste u slučajevima kada se ADMA ili pretjerano stvara ili manje razgrađuje (Slika 1.5.2.2.) (52, 53).



Slika 1.5.2.2. Uzroci i posljedice porasta koncentracije asimetrične dimetilarginin u plazmi. Pribavljeno iz Franceschelli S. i sur. Biological Functional Relevance of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Cardiovascular Disease. International Journal of Molecular Sciences. 2013. 14: 24412-24421; CC – BY 4.0.

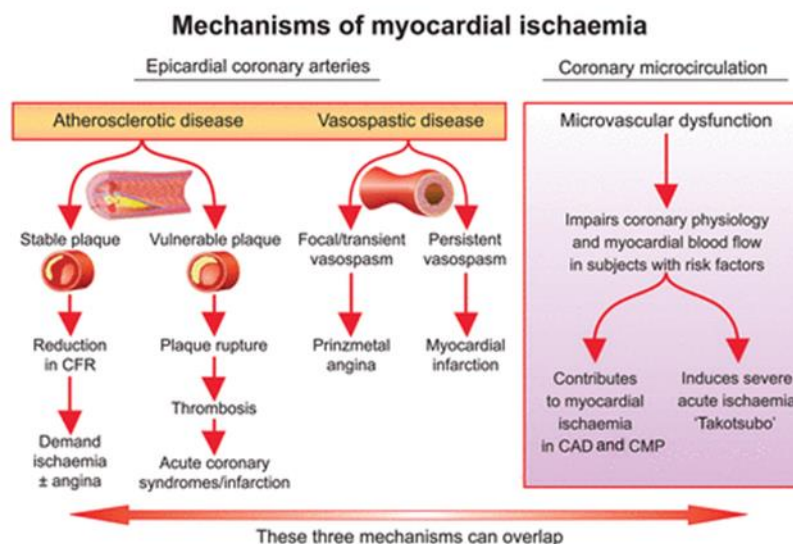
*Legenda:* ADMA= asimetrična dimetilarginin; NO = dušikov oksid; ROS = reaktivne vrste kisika; MMP = matrična metaloproteinaza; VSMC = vaskularne glatke mišićne stanice.

Primjer pretjerane proizvodnje ADMA dokazan je kod osoba koje boluju od sistemskog lupusa eritematodesa (SLE) jer autoantitijela kod tih osoba, koja su usmjerena na dvolančanu DNA (anti ds-DNA), mogu uzrokovati povećanu dimetilaciju argininskih ostataka jezgrinih proteina s pomoću PRMT tip 1 (54, 55). U normalnim uvjetima enzim DDAH radi u linearnom dijelu krivulje brzine supstrata, što znači da je pri niskoj koncentraciji ADMA smanjena aktivnost DDAH, a kod visokih koncentracija ADMA raste i aktivnost DDAH. Sâm enzim DDAH vrlo je osjetljiv na oksidativni stres pa patološki procesi koji induciraju oksidativni stres mogu smanjiti aktivnost DDAH i omogućiti akumulaciju ADMA. Tim mehanizmom djelovanja svi poznati KV čimbenici rizika povećavaju koncentraciju ADMA u plazmi (51, 56 – 63). U normalnim okolnostima većina se ADMA razgrađuje unutar citosola stanice u kojoj je nastala, a u situacijama prekomjerne intracelularne koncentracije, dio ADMA izlazi iz stanice u krvotok preko prijenosnika kationskih aminokiselina u staničnoj membrani koji djeluju kao dvosmjerni prijenosnici omogućavajući i izlazak i ulazak ADMA u stanicu. Na taj se način ADMA može razgraditi u drugoj stanici od one u kojoj je nastala. Samo se 20 % cirkulirajuće ADMA izlučuje mokraćom. Analitičke metode za kvantifikaciju koncentracije ADMA u plazmi uključuju tekućinsku i plinsku kromatografiju, masenu

spektrometriju i enzimski imunosorbentni test (ELISA, engl. *enzyme linked immunosorbent assays*). S obzirom da smo se u ovom radu koristili ELISA metodom, posebno zanimanje usmjerili smo na referentni raspon ADMA dobiven tom metodom. U meta analizi objavljenoj 2017. godine Nemeth i suradnici naveli su da je referentni raspon ADMA u općoj populaciji zdravih ispitanika, mjereno ELISA metodom, bio 0,25 – 0,92  $\mu\text{mol/L}$  sa srednjom vrijednošću 0,57  $\mu\text{mol/L}$  (64).

## 1.6. Koronarna bolest

Koronarna bolest sindrom je u kojem postoji neravnoteža između potrebe i dostave hranjivih tvari i kisika miokardu, zbog čega nastupa ishemija koja se klinički manifestira anginoznom boli, dispnejom, a u najtežim situacijama, kada je zahvaćen velik dio miokarda, razvojem malignih aritmija, kardiogenim šokom ili iznenadnom srčanom smrću. Etiopatogenetski u podlozi mogu biti aterosklerotska bolest, vazospazam ili CMD, međutim uzroci se mogu i preklapati (Slika 1.6.1.) (65).



Slika 1.6.1. Mehanizmi ishemije miokarda. Pribavljeno iz Crea i Camici. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European Heart Journal*. 2014; 35(17):1101-1111. S dopuštenjem Oxford University Press u ime European Society of Cardiology. Broj dopuštenja: 5565910351390.

Legenda: CFR = koronarna rezerva protoka; CAD = bolest koronarnih arterija; CMP = kardiomiopatija.

U podlozi svih tih patoloških stanja jesu ED, disfunkcija glatkih mišićnih stanica, autonomna disfunkcija, remodeliranje krvnih žila ili jatrogeno oštećenje stijenke uzrokovano perkutanom koronarnom intervencijom ili operacijom koronarnih arterija. Postoje i stanja koja nisu izravno vezana za bolest koronarnih arterija, ali koja također zbog povećane potrebe ili smanjene opskrbe miokarda krvlju mogu precipitirati nastanak ishemije miokarda. To su: tahikardija, bradikardija, LVH, hipotenzija, hipertenzija, anemija, hipovolemija i respiratorna insuficijencija. Kada se koronarna bolest prezentira akutnom kliničkom slikom govorimo o akutnom koronarnom sindromu (ACS, engl. *acute coronary syndrome*) (66 – 68), a kada ima kroničan tijek, nazivamo je kronični koronarni sindrom (CCS, engl. *chronic coronary syndrome*) (46). U dijagnostici koronarne bolesti rutinski koristimo EKG, kardioselektivne enzime, rentgen srca i pluća, TTE i ergometriju, a kada njima ne uspijevamo potvrditi dijagnozu, uz uvjet da i dalje postoji opravdana sumnja na koronarno podrijetlo bolesnikovih tegoba, posežemo i za drugim neinvazivnim tehnikama koje su nam dostupne, poput scintigrafije miokarda, stres ehokardiografije, kompjuterizirane tomografije koronarnih arterija (CTCA, engl. *computed tomography coronary angiography*), magnetne rezonancije srca i pozitronske emisijske tomografije. Invazivne tehnike primjenjuju se samo u situacijama kada se prethodnim metodama potvrdi sumnja na opstruktivnu bolest koronarnih arterija, u hitnim stanjima, tj. kod ACS i nestabilnog bolesnika te u situacijama kada sumnjamo na CMD. Invazivne tehnike podrazumijevaju angiografiju koronarnih arterija, tzv. koronarografiju pri kojoj se mogu upotrijebiti i testovi mjerenja rezerve protoka koji su nužni za postavljanje dijagnoze CMD. Ovisno o tome koliko je suženje lumena velike epikardijalne koronarne arterije dijagnosticirano invazivnom koronarografijom, ili nekom drugom slikovnom metodom kojom se dobro prikazuje lumen koronarne arterije (poput CTCA), razlikujemo opstruktivnu i neopstruktivnu koronarnu bolest. Pritom je kod svake koronarne bolesti uvijek poremećena endotelna funkcija, a uslijed ishemije dolazi do poremećaja relaksacije miokarda i manjka ATP-a, što rezultira razvojem i/ili progresijom LVDD.

### 1.7. Srčano zatajenje

Srčano zatajenje (HF) klinički je sindrom u čijem nastanku važnu ulogu imaju proinflamatorne i profibrinotičke signalne molekule, metabolički i hemodinamski poremećaji, neurohormonalna aktivacija koja podrazumijeva aktivaciju renin-angiotenzin-aldosteronskog

sustava (RAAS) i simpatikusa, a supresiju parasimpatikusa, što dovodi do ED, aktivacije fibroblasta, povećanog stvaranja kolagena u ekstracelularnom prostoru s posljedičnom intersticijskom fibrozom te inhibicije cikličkog gvanozin monofosfat (cGMP, engl. *cyclic guanosine monophosphate*) signalnog puta s posljedičnom aktivacijom fosforilacije titina (proteina citoskeleta kardiomiocita). Sve to u konačnici rezultira hipertrofijom lijeve klijetke (LVH, engl. *left ventricular hypertrophy*), smanjenom rastegljivosti stijenke LV, poremećajem strukture i geometrije LA te promjenama u plućnoj vaskularnoj popustljivosti (69). Među karakteristične simptome HF ubrajamo dispneju, zamaranje i oticanje gležnjeva, koji mogu biti praćeni kliničkim znakovima poput krepitacija, nabreklih vratnih vena i perifernih edema.

Prilikom utvrđivanja dijagnoze HF važno je utvrditi fenotip i težinu sindroma (Tablica 1.7.1.). Pritom se fenotip određuje mjerenjem LVEF, pri čemu se HF dijeli na HF s reduciranom (HFrEF, engl. *heart failure with reduced ejection fraction*), blago reduciranom (HFmrEF, engl. *heart failure with mildly reduced ejection fraction*) i očuvanom ejekcijskom frakcijom (HFpEF, engl. *heart failure with preserved ejection fraction*). Ovdje je važno ponoviti da je u svim ovim fenotipovima, bezobzira na procijenjenu sistoličku funkciju, uvijek prisutan određeni stupanj LVDD. Težina sindroma HF utvrđuje se temeljem NYHA (od engl. *New York Heart Association*) klasifikacije simptoma koja uključuje 4 razreda s NYHA razredom I koji predstavlja najblaži, gotovo asimptomatski oblik, dok NYHA razred IV predstavlja najteži oblik, pri kojem se simptomi javljaju već i u mirovanju (70).

Tablica 1.7.1. Kriteriji utvđivanja fenotipa i težine simptoma srčanog zatajenja (prema referenci 70)

HF fenotip	Klinički simptomi ± znakovi	Kriteriji	
		Nalaz na TTE	Ostalo *
		LVEF	
HFrEF	+	≤ 40%	-
HFmrEF	+	41 – 49%	-
HFpEF	+	≥ 50%	+
HF težina simptoma			
NYHA razred I	Nema ograničenja tjelesne aktivnosti. Obična tjelesna aktivnost ne uzrokuje simptome.		
NYHA razred II	Malo ograničenje tjelesne aktivnosti. Bez simptoma u mirovanju, ali uobičajena tjelesna aktivnost dovodi do blage dispneje, zamora ili lupanja srca.		
NYHA razred III	Značajno ograničenje tjelesne aktivnosti. Bez simptoma u mirovanju, ali manja aktivnost od uobičajene dovodi do pretjerane dispneje, zamora ili lupanja srca.		
NYHA razred IV	Nemogućnost obavljanja bilo kakve tjelesne aktivnosti. Simptomi su prisutni i u mirovanju, a bilo kakva tjelesna aktivnost ih dodatno pogoršava.		

*Legenda:* HF = srčano zatajenje; HFrEF = srčano zatajenje s reduciranom e젝cijskom frakcijom; HFmrEF = srčano zatajenje s blago reduciranom e젝cijskom frakcijom; HFpEF = srčano zatajenje s očuvanom e젝cijskom frakcijom; LVEF = e젝cijska frakcija lijeve klijetke; NYHA = eng. New York Heart Association; TTE = transtorakalna ehokardiografija; \* = objektivni dokaz poremećene srčane strukture (dilatirana lijeva pretkijetka, hipertrofija stijenki lijeve klijetke) i/ili funkcijske abnormalnosti (dijastolička disfunkcija lijeve klijetke) uključujući i povišene natriuretske peptide

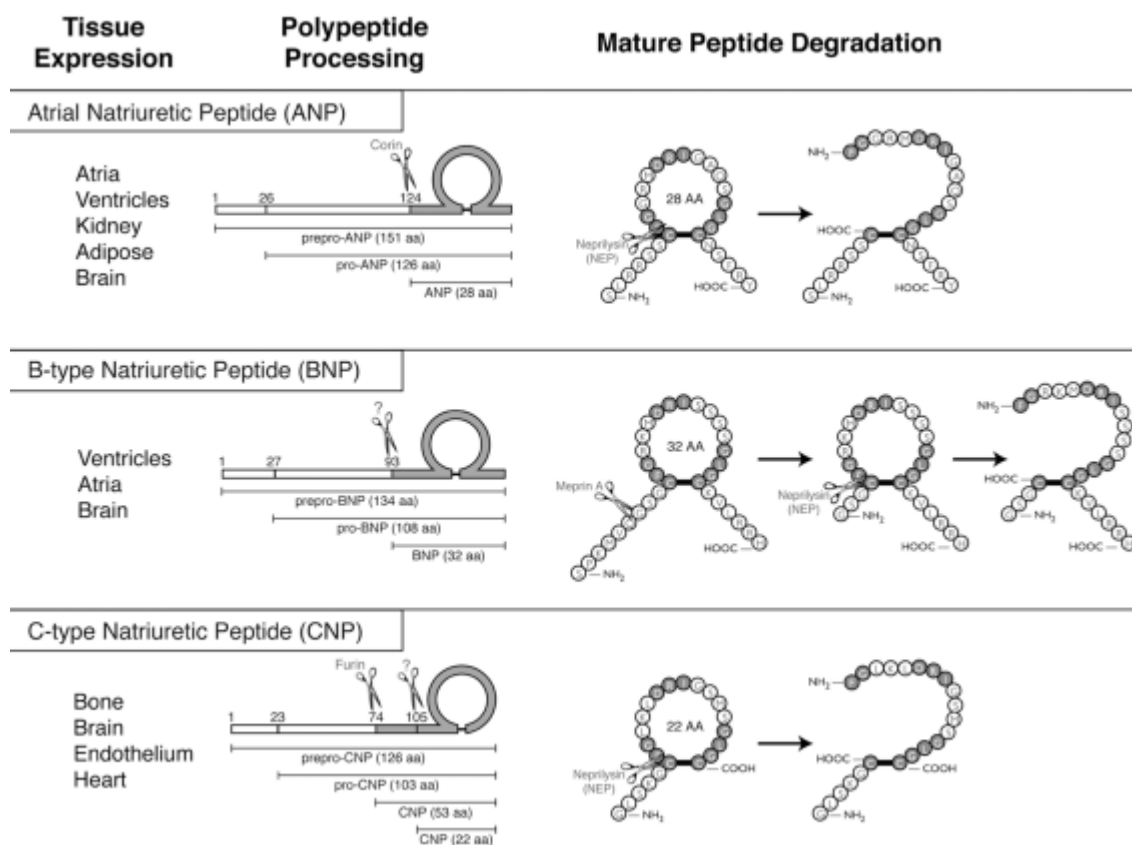
HF značajan je javnozdravstveni problem, koji je zbog učestalog rasta incidencije poprimio razmjere globalne pandemije. Ukupna prevalencija HF značajno se povećava starenjem, osobito među bolesnicima > 64 godine kod kojih je fenotipski učestaliji HFpEF. Razlog tome jesu multifaktorijalno različiti patofiziološki procesi koji predisponiraju nastanak HFpEF i HFrEF (71), dok se faktori rizika za HFmrEF „poklapaju“ i s HFpEF i s HFrEF. Pokazalo se da su HFpEF bolesnici češće ženskog spola, starije životne dobi, pretili, s više KV (AH, DM, atrijska fibrilacija = AF, valvularna bolest) i ne-KV komorbiditeta (anemija, CKD, kronične plućne bolesti, hipotireoze, maligne bolesti, gastričnih i psihijatrijskih poremećaja), dok je koronarna bolest glavna determinanta HFrEF.

### 1.7.1. Natriuretski peptidi

Natriuretski peptidi (NP) jesu hormoni i parakrini faktori koje luče stanice miokarda i endotela kao odgovor na volumno i tlačno preopterećenje, a čije je djelovanje usmjereno na održavanje krvnog tlaka (KT) i ukupnog cirkulirajućeg volumena, smanjenje simpatičke aktivnosti i supresiju RAAS, stoga im je konačni učinak vazodilatacija, ubrzavanje glomerularne filtracije (GFR, engl. *glomerular filtration rate*), poticanje natriureze i diureze



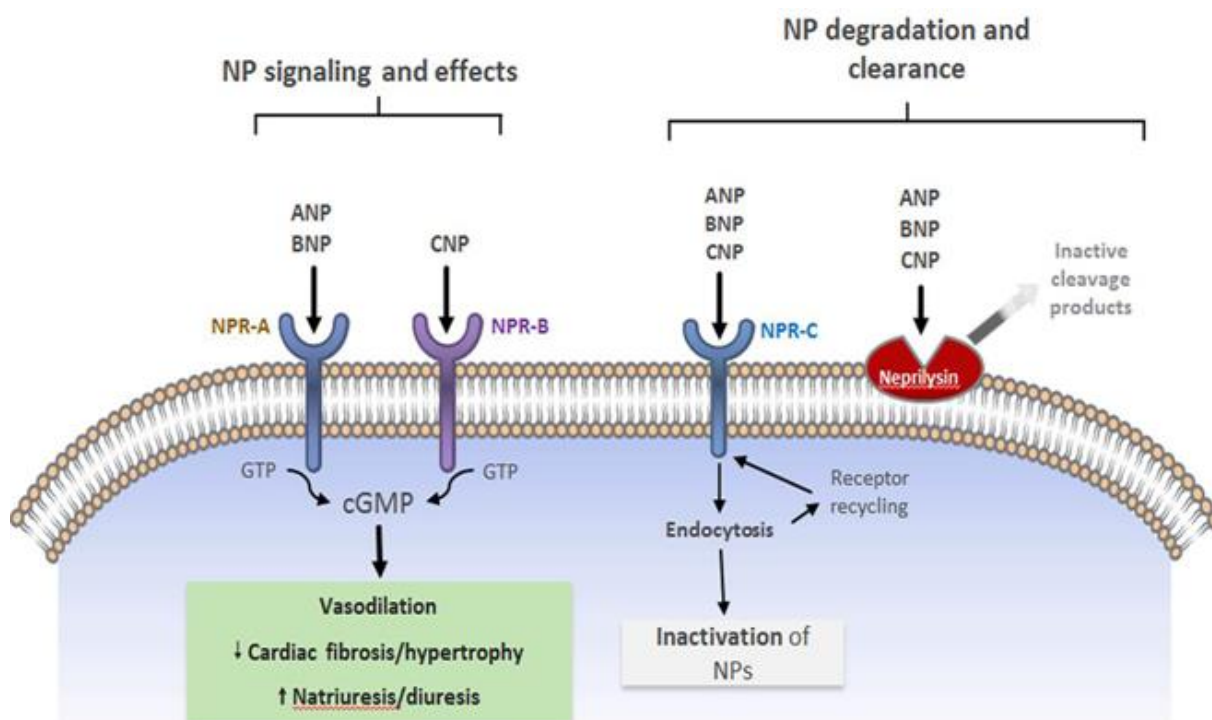
te inhibicija fibroze i hipertrofije miokarda. Razlikujemo 3 glavna tipa NP. Tip A primarno se nalazi u stanicama pretklijetki, pa je njegov puni naziv atrijalni natriuretski peptid (ANP). Taj NP su 1981. godine otkrili de Bold i suradnici (72). Za otkriće ostala dva NP odgovorni su Sudoh i suradnici (73, 74) koji su iz tkiva mozga svinje 1988. godine izolirali B tip NP (BNP), prvotno nazvan *Brain natriuretic peptide*, a 1990. godine i C tip NP (CNP). Kasnije se potvrdilo da se BNP primarno nalazi u stanicama klijetki, dok se CNP uglavnom nalazi u endotelu krvnih žila, ali ga pronalazimo i u središnjem živčanom sustavu (SŽS) i hondrocitima kostiju (75). Svi NP primarno se luče u obliku dužih peptidnih lanaca, tzv. prepro-hormona, koji se potom cijepaju na kraće peptidne lance nazvane pro-hormoni, a daljnjim cijepanjem nastaju fiziološki aktivni hormoni i fiziološki neaktivni peptidni ostaci (Slika 1.7.1.1.).



Slika 1.7.1.1. Struktura natriuretskih peptida. Pribavljeno iz Potter i sur. *Natriuretic Peptides: Their Structures, Receptors, Physiologic Functions and Therapeutic Applications. Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009; 191:341–366. S dopuštanjem Springer Nature. Broj dopuštenja: 5567700244521.

Fiziološki aktivni NP svoj učinak ostvaruju djelovanjem preko 2 transmembranska receptora natriuretskih peptida (NPR, engl. *natriuretic peptide receptor*), nazvanih tip A (NPR-A) i tip B (NPR-B), koji su po svom sastavu enzimi skupine gvanilil-ciklaze (GC). I NPR-A i

NPR-B kataliziraju sintezu cGMP, koji posreduje u većini poznatih učinaka NP. Dok se ANP i BNP vežu za NPR-A, CNP djeluje preko NPR-B te, osim ranije navedenih učinaka, potiče i stimulaciju rasta dugih kostiju. Vezanjem za treći transmembranski NPR, nazvan tip C (NPR-C), dolazi do razgradnje aktivnih oblika NP, a isti se djelomično razgrađuju i djelovanjem enzima peptidaza (poput neprilizina) i proteinaza (Slika 1.7.1.2.) (76, 77).

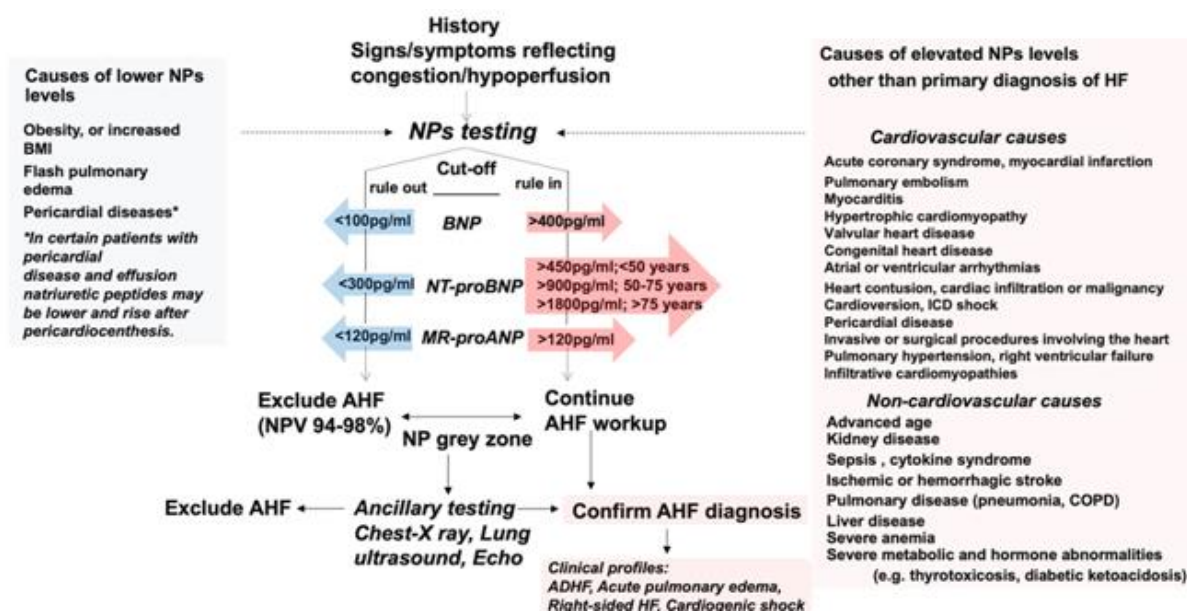


Slika 1.7.1.2. Djelovanje i razgradnja natriuretskih peptida. Pribavljeno iz Tsutsui H i sur. Natriuretic Peptides: Role in the Diagnosis and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Journal of Cardiac Failure* 2023; 29 (5): 787 – 804. S dopuštenjem Elseviers u ime European Society of Cardiology. Broj dopuštenja: 5567710096642.

*Legenda:* NP = natriuretski peptid; ANP = A tip natriuretskih peptida; BNP = B tip natriuretskih peptida; CNP = C tip natriuretskih peptida; NPR-A = receptor natriuretskih peptida tip A; NPR-B = receptor natriuretskih peptida tip B; NPR-C = receptor natriuretskih peptida tip C; GTP = gvanozin trifosfat; cGMP = ciklički gvanozin monofosfat.

Zbog svoje uloge u KV sustavu, mogućnosti odgovarajućeg neivazivnog i relativno jednostavnog testiranja te dužeg poluvremena života u plazmi (u odnosu na preostala dva NP), aktivan oblik BNP i njegov inaktivni peptidni lanac nazvan N-terminalni- proBNP (NT-proBNP), 2016. su godine uvršteni u smjernice dijagnosticiranja, praćenja i liječenja HF (78). BNP se sintetizira u formi preprohormona od 134 aminokiseline. Nakon cijepanja nastaje prohormon proBNP koji se sastoji od 108 aminokiselina. Daljnjim cijepanjem nastaju aktivni oblik BNP koji ima 32 aminokiseline (Slika 1.7.1.1.) i fiziološki inaktivni NT-proBNP koji se sastoji od 76 aminokiselina. Iako su u smjernicama definirane presječne vrijednosti BNP i NT-proBNP, pri postavljanju dijagnoze HF veća je njihova negativna od pozitivne

prediktivne značajnosti jer se porast NP prati, ne samo u stanjima HF, nego i u drugim KV i ne - KV stanjima prikazanim na Slici 1.7.1.3. (75).



Slika 1.7.1.3. Presječne vrijednosti natriuretskih preptida u dijagnostici srčanog zatajenja. Pribavljeno iz Tsutsui i sur. Natriuretic Peptides: Role in the Diagnosis and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Journal of Cardiac Failure* 2023; 29 (5): 787 – 804. S dopuštenjem Elseviera. Broj dopuštenja: 5567710096642.

*Legenda:* NP = natriuretski peptid; BNP = B tip natriuretskih peptida; NT-proBNP = N terminalni prohormon B tipa natriuretskih peptida; MR-proANP = srednje regionalni prohormon A tipa natriuretskih peptida; AHF = akutno srčano zatajenje; NPV = negativna prediktivna vrijednost; ADHF = akutno dekompenzirano srčano zatajenje; BMI = indeks tjelesne mase; ICD = implantibilni kardioverter-defibrilator; COPD = kronična opstruktivna plućna bolest; pg = pikogram; ml = mililitar.

Plazmatske koncentracije BNP i NT-proBNP značajno su povišene u svim fenotipima HF, ali su ipak one prosječno više kod bolesnikâ s HF<sub>rEF</sub> u odnosu na one s HF<sub>pEF</sub>. Poodmakla životna dob i bubrežna disfunkcija, čak i bez prisutnosti HF, dovode do porasta plazmatskih vrijednosti BNP i NT-proBNP, dok pretilost može rezultirati neočekivano nižim vrijednostima, čak i kod onih s HF (79). Na koncentraciju BNP i NT-proBNP utječe i spol, odnosno žene imaju prosječno više plazmatske koncentracije u odnosu na muškarce, neovisno o dobi (80, 81). Stoga pri razmatranju graničnih vrijednosti i vrijednosti unutar, tzv. sive zone, treba identificirati svaki potencijalno zbunjujući faktor i učiniti dodatne pretrage, poput rendgenske snimke prsnog koša i TTE (75).

Novija istraživanja ustanovila su da NP nisu samo biljezi za postavljanje dijagnoze HF, nego da imaju važnu ulogu i u prevenciji, kako HF, tako i neželjenih KV događaja (82).

Dok se NT-proBNP eliminira iz plazme samo s pomoću GFR, aktivan se oblik BNP uz to eliminira i preko NPR-C te se djelomično enzimski razgrađuje s pomoću raznih peptidaza i proteaza (83). Upravo su to razlozi zbog kojih je koncentracija BNP niža, a vrijeme poluživota u plazmi kraće u odnosu na NT-proBNP.

### 1.8. Sustavni algoritam procjene koronarnog rizika (SCORE2)

Svjetska je zdravstvena organizacija (WHO, engl. *World Health Organization*) 2021. godine objavila da su KVB i dalje vodeći uzrok smrti diljem svijeta (84) te je na temelju podataka dobivenih iz prevalencija smrtnosti ažurirala podjelu zemalja u četiri kategorije: zemlje niskog, umjerenog, visokog i vrlo visokog KV rizika (85). Prema toj podijeli Republika Hrvatska pripada zemljama visokog KV rizika s posljednje izračunatom dobno-standardiziranom stopom smrtnosti od KVB 572,8/100 000 stanovnika (86). U skladu s tim se od 2021. godine za procjenu 10-godišnjeg fatalnog i nefatalnog koronarnog rizika koristimo 2. inačicom sustavnog algoritma procjene koronarnog rizika – SCORE2 (od engl. *Systematic COronary Risk Evaluation2*) namijenjenog zemljama visokog KV rizika (87). Računajući SCORE2, u obzir uzimamo sljedeće čimbenike rizika: a) spol, b) dob (40-89 godina), c) visinu sistoličkog krvnog tlaka, d) plazmatsku vrijednost lipoproteina ne-visoke gustoće (non – HDL, engl. *non- high density lipoprotein*), e) podatak o pušenju, f) podatke o dokazanoj aterosklerotskoj KVB/ DM/ CKD/ obiteljskoj hiperkolesterolemiji (FH, engl. *familial hypercholesterolemia*)/ vrlo visokom ukupnom kolesterolu ili KT. Pritom se pod pojmom dokazane aterosklerotske KVB podrazumijevaju: preboljeli ACS, potvrđen CCS, učinjena revaskularizacija miokarda perkutanom koronarnom intervencijom (PCI, engl. *percutaneous coronary intervention*) ili operativnim zahvatom s pomoću koronarnih prenosnica (CABG, eng. *coronary artery bypass graft*), preboljeli moždani udar (CVI, engl. *cerebrovascular insult*) ili tranzitorna ishemijska ataka (TIA), dokazan signifikantni (> 50% stenoze) aterosklerotski plak na velikim epikardijalnim koronarnim arterijama ili karotidama i dokazana periferna arterijska bolest (PAD, engl. *peripheral artery disease*). Na osnovu tih podataka ispitanike dijelimo u tri kategorije:

1. Vrlo visoki rizik za 10-godišnji razvoj koronarne bolesti imaju ispitanici s ranije dokazanom aterosklerotskom KVB, DM trajanja dužeg od 20 godina ili u kombinaciji s dokazanim oštećenjem ciljnih organa/ pušenjem/ ukupnim kolesterolom > 8 mmol/L/

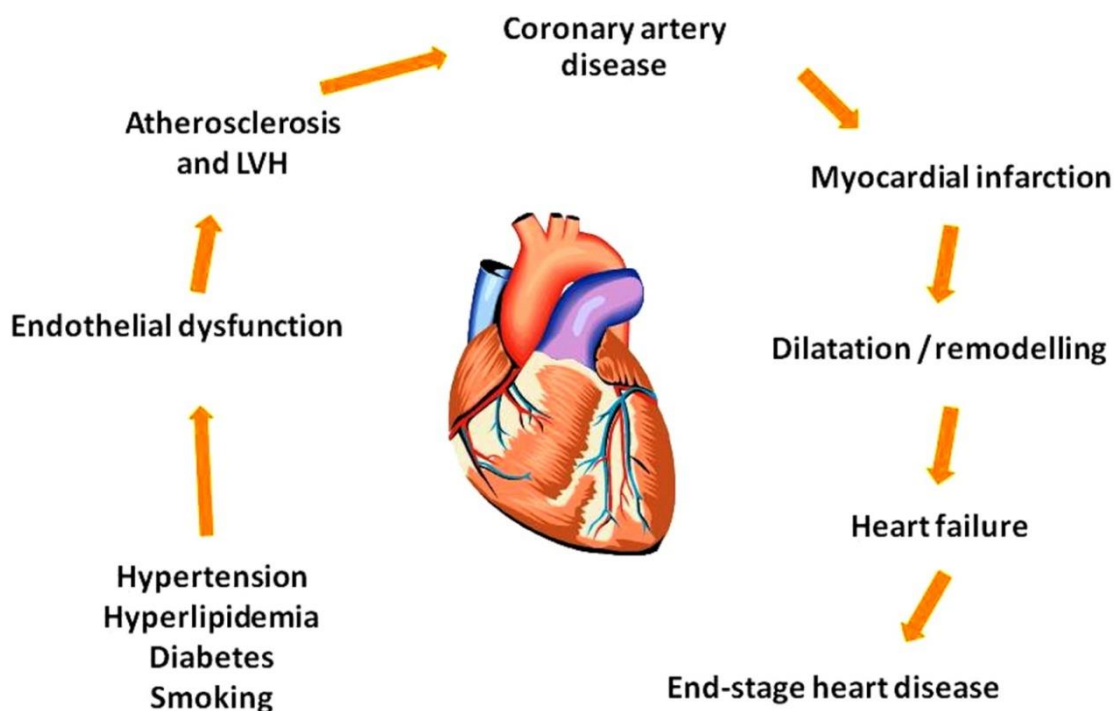
vrijednostima  $KT \geq 180/110$  mmHg,  $GFR < 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ili izračunatim SCORE2  $\geq 7,5/10/15$  % ovisno o dobi (< 50/50-69/ $\geq 70$  godina života).

2. Visoki rizik imaju ispitanici s dokazanom FH, ukupnim kolesterolom  $> 8$  mmol/L,  $KT \geq 180/110$  mmHg, većina ljudi s DM,  $GFR 30-59$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ili izračunatim SCORE2 2,5-7,4/5-9,9/7,5-14,9% ovisno o dobi (< 50/50-69/ $\geq 70$  godina života).
3. Niski do umjereni rizik imaju ispitanici s dobro reguliranom DM ukupnog trajanja bolesti kraće od 10 godina, bez zahvaćanja ciljnih organa i bez aterosklerotske KVB te svi ostali s izračunatim SCORE2  $< 2,5/5/7,5$ % ovisno o dobi (< 50/50-69/ $\geq 70$  godina života).

Temeljem određenog SCORE2 utvrđuju se metode prevencije KVB, vrijeme uvođenja specifične terapije, kao i ciljne vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka (SKT) te plazmatskih koncentracija LDL i non-HDL kolesterola, triglicerida i apolipoproteina B (apoB) (88).

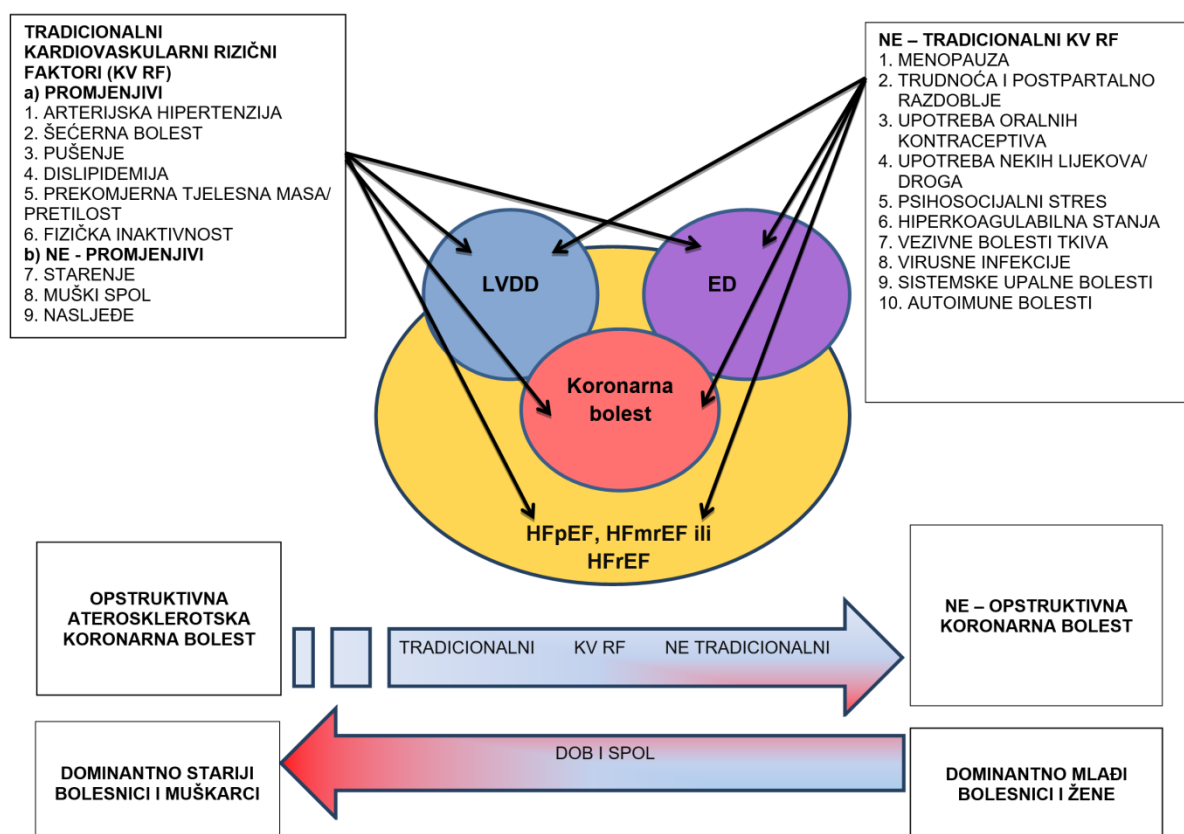
### **1.9. Povezanost endotelne disfunkcije i dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke u kontinuumu koronarne bolesti srca i srčanog zatajenja**

Kardiovaskularni kontinuum podrazumjeva kronološki slijed događaja od pojave KV rizičnih faktora do razvoja koronarne bolesti i HF (Slike 1.9.1. i 1.9.2.). Upravo na temelju tih činjenica izrađeni su svi do sada poznati algoritmi procjene KV rizika poput Framingham, Assign, Q Risk 1 i 2, Procam, Reynolds, SCORE i SCORE2.



Slika 1.9.1. Kardiovaskularni kontinuum. Pribavljeno iz Abramov i Carson. The role of angiotensin receptor blockers in reducing the risk of cardiovascular disease. Adapted from Dzau and Braunwald. Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2012; 13 (3): 317-327. S dopuštanjem Sage Publishing.

Slika 1.9.1. prikazuje patofiziološki slijed događaja unutar kardiovaskularnog kontinuuma u kojem je ED prva patološka promjena do koje dovode tradicionalni KV rizični faktori poput AH, dislipidemije, DM i pušenja. Progresija ED u stijenkama krvnih žila dovodi do nastanka ateroskleroze, a u srcu do nastanka LVH. Daljnom progresijom ateroskleroze i LVH nastupa koronarna bolest koja može potencirati nastanak srčanog udara (infarkta miokarda = IM) i u konačnici dovesti do razvoja HF .



Slika 1.9.2. Povezanost kardiovaskularnih čimbenika rizika, dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, endotelne disfunkcije, koronarne bolesti srca i srčanog zatajenja. Pribavljeno i prerađeno iz Sušić i sur. Understanding the association between endothelial dysfunction and left ventricle diastolic dysfunction in development of coronary artery disease and heart failure. Acta Biomedica Atenei Parmensis – Mattioli Jounals. 2021; 93(3): e2021204. Copyright 2021, CC BY-NC 4.0.

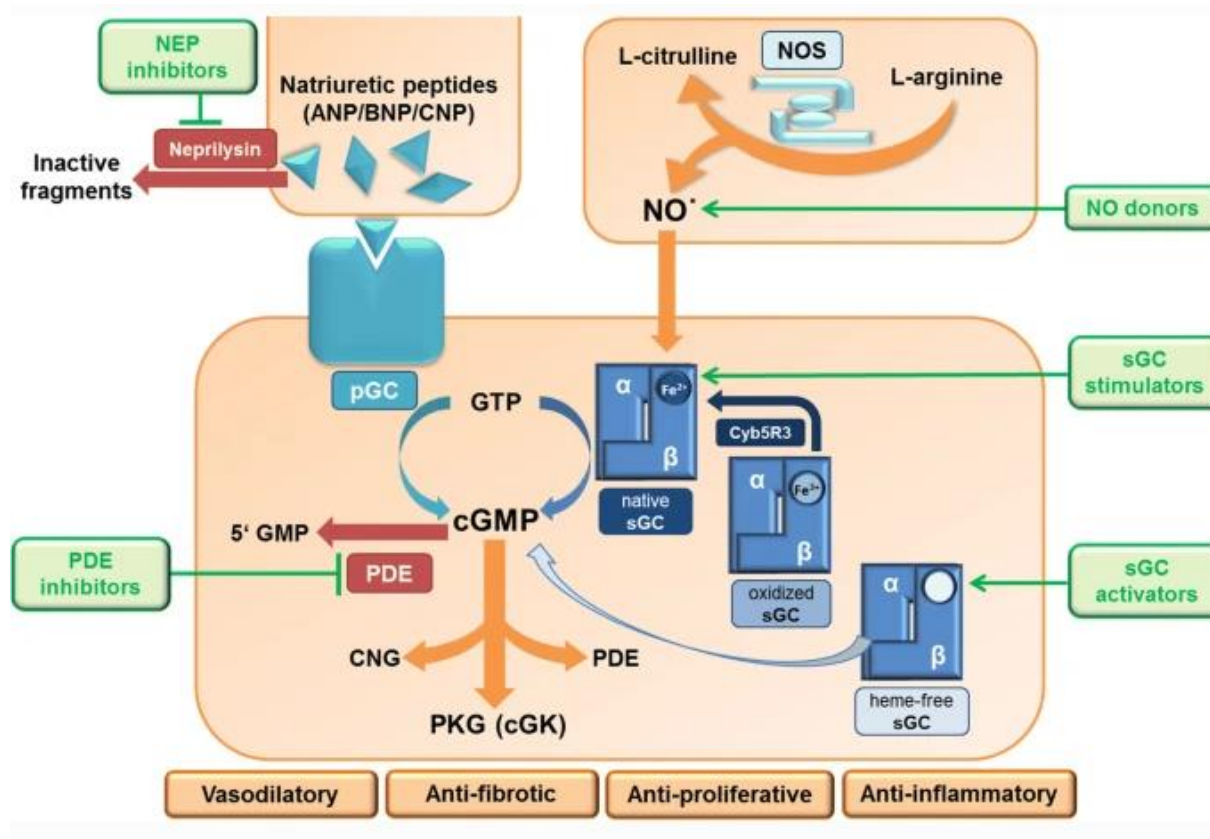
*Legenda:* KV RF = kardiovaskularni rizični faktori; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; ED = endotelna disfunkcija; HFpEF = srčano zatajenje s očuvanom ejeckijskom frakcijom; HFmrEF = srčano zatajenje s blago reduciranom ejeckijskom frakcijom; HFrEF = srčano zatajenje s reduciranom ejeckijskom frakcijom.

Iz Slike 1.9.2. možemo uočiti da i tradicionalni i ne-tradicionalni KV čimbenici rizika dovode prvotno do ED i LVDD koje kasnije mogu progredirati u koronarnu bolest i HF. Ipak, tradicionalni KV čimbenici rizika češće dovode do opstruktivne koronarne bolesti, koja prevladava kod starijih osoba, dok je kod mlađih osoba, posebice žena, češća prevalencija neopstruktivne koronarne bolesti u čijoj etiopatogenezi prevladavaju ne-tradicionalni KV čimbenici rizika.

S obzirom da nijedan od algoritama procjene KV rizika, pa tako ni SCORE2, ne pokriva sve poznate KV čimbenike rizika, neki bolesnici ostaju podcijenjeni, pa su se posljednjih desetljeća znanstvenici usredotočili na istraživanje molekularne povezanosti između komponenti kardiovaskularnog kontinuuma (89 – 91). Otkrićem cGMP signalnog puta otkriven je jedan od bitnih kardioprotektivnih mehanizama (Slika 1.9.3.) (92). cGMP nastaje iz gvanozin trifosfata (GTP, engl. *guanosine triphosphate*) s pomoću enzima skupine



GC. U stanicama i tkivima sisavaca postoje dva različita oblika GC i oba su uključena u cGMP signalni put. Topiva gvanilil ciklaza (sGC, engl. *soluble guanylyl cyclase*) jest enzim koji je stimuliran s pomoću NO, dok je enzim čestična gvanilil ciklaza (pGC, engl. *particulate guanylyl cyclase*) lokaliziran na staničnoj membrani i stimuliran s pomoću NP. pGC u biti su NPR-A i NPR-B.



Slika 1.9.3. Signalni put cikličkog gvanozin monofosfata. Pribavljeno iz Friebe i sur. cGMP: a unique 2nd messenger molecule – recent developments in cGMP research and development. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2020; 393: 287–302. CC-BY 4.0.

*Legenda:* NEP = neprilizin; ANP = A tip natriuretskih peptida; BNP = B tip natriuretskih peptida; CNP = C tip natriuretskih peptida; NOS = enzim sintetaza dušikova oksida; NO = dušikov oksid; pGC = čestična gvanilil ciklaza; GTP = gvanozin trifosfat; cGMP = ciklički kvanozin monofosfat; GMP = gvanozin monofosfat; sGC = topiva gvanilil ciklaza; PDE = fosfodiesteraza; CNG = cikličkim nukleotidima upravljani ionski kanali; PKG = protein kinaza G.

Kielstein i suradnici (93) 2004. su godine objavili da intravenska infuzija ADMA smanjuje plazmatsku koncentraciju cGMP i srčani minutni volumen, a povećava sistemsku vaskularnu rezistenciju kod zdravih muškaraca.

2020. su godine Zhao i suradnici (94) objavili rezultate o povezanosti cGMP i budućeg rizika za nastanak HF i drugih KV događaja te su isto usporedili i s plazmatskim



vrijednostima NT-proBNP. Nakon 10-godišnjeg praćenja, rezultati su pokazali da su više razine cGMP povezane s većom učestalošću KV bolesti u kohorti utemeljenoj na zajednici. Postojala je pozitivna poveznica između cGMP i NT-proBNP kod ispitanika koji su razvili HF, ali ne i kod onih s koronarnom bolesti, čime su neizravno potvrdili da na signalni put cGMP kod koronarnih bolesnika ne utječu NP, nego drugi mehanizmi.

### 1.10. Učinak kardiometaboličkih lijekova na endotelnu i srčanu funkciju

Kako smo već ranije napomenuli, procjenom koronarnog rizika utvrđuje se vrijeme uvođenja antihipertenzivne terapije i hipolipemika s ciljem postizanja ciljnih vrijednosti KT i lipida u plazmi (87). Pritom je ciljna koncentracija lipida u plazmi obrnuto proporcionalna procijenjenom koronarnom riziku (88), dok je ciljna vrijednost KT za većinu ljudi < 140/90 mmHg (95). U prevenciji KVB bitno nam je postići i vrijednosti glukoze u krvi (GUK) natašte < 5,6 mmol/L te održavati vrijednost glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) < 6,5% (96), neovisno o procijenjenom KV riziku. Dokazano je da određeni antihipertenzivi, hipolipemici i lijekovi za liječenje DM, osim svog primarnog učinka na snižavanje KT/lipida/GUK, povoljno djeluju i na endotelnu funkciju. Tako su npr. Dagenais i sur. (97) 2001. godine objavili da je ramipril, antihipertenziv iz skupine inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI, engl. *angiotensin converting enzyme inhibitor*), značajno reducirao rizik od velikih neželjenih KV događaja kod visoko rizičnih bolesnika koji u trenutku uključivanja u istraživanje nisu imali disfunkciju LV, a ni postavljenu dijagnozu HF, sugerirajući kako upotreba toga ACEI može prevenirati progresiju inicijalno klinički tihe ateroskleroze. Drugi su znanstvenici (98, 99) ustanovili da statini, osim svog primarnog učinka na snižavanje lipida u krvi, dovode i do aktivacije NOS te do posljedične vazodilatacije. Versari i sur. (100) 2009. su godine napisali zanimljiv članak u kojem su naveli najvažnije spoznaje djelovanja pojedinih skupina antihipertenziva, hipolipemika i antidijabetika na poboljšanje ED, koje su do tog vremena istražene. Isti autori, između ostalog, navode kako diuretici i betablokatori (BB), s iznimkom nebivolola, imaju relativno malo utjecaja, ili uopće ne utječu na o endotelu ovisnu vazodilataciju, dok blokatori kalcijevih kanala (CCB, engl. *calcium channel blockers*) poboljšavaju o endotelu ovisu vazodilataciju unutar mikrocirkulacije s konfliktnim rezultatima procjene ED pomoću metode FMD brahijalne arterije. Osim navedenog, autori su odlično naveli da procjenu učinka lijekova na

endotelnu funkciju ne možemo gledati samo iz perspektive vazodilatacije jer to nije jedina uloga zdravog endotela i da stoga određeni lijekovi, poput antiagregacijskih supstanci, mogu djelovati kardioprotektivno bez učinka na vazodilataciju. Istovremeno, ako promatramo samo povoljan učinak lijekova na vazodilataciju, a zaboravimo druge mehanizme djelovanja određenih skupina lijekova, mogli bismo potencijalno više naštetiti, nego koristiti bolesniku. Tipičan primjer takvog scenarija vezan je za ženski spolni hormon estrogen, pri čemu je dokazano da smanjenje koncentracije endogenog estrogena dovodi do razvoja ED (101), a egzogeno uneseni estrogen može djelovati proinflamatorno, prokoagulatorno i potencirati agregaciju trombocita (102). Drugi primjer takvog scenarija jest upotreba oralnog antidiijabetika roziglitazona, koji je zbog svog izuzetno dobrog učinka na poboljšanje endotelne funkcije kod bolesnika s DM tip 2 bio vrlo popularan krajem 20. stoljeća (103), da bi početkom 21. stoljeća bio povučen s Europskog tržišta (104) zbog uočene veće incidencije IM kod osoba koje su ga koristile (105 – 107). Novija istraživanja također potvrđuju da osim statina, BB, ACEI i druge skupine lijekova djeluju na poboljšanje ED. Tako su Zou i suradnici (108) u randomiziranom kontroliranom pokusu potvrdili da atorvastatin, osim osnovne uloge smanjenja LDL kolesterola, svoje pleiotropne pozitivne učinke na poboljšanje LVDD i ekspresije NP ostvaruje putem protuupalnog djelovanja i poboljšanja endotelne funkcije. Safonova i suradnici (109) nedavno su proveli istraživanje na 40 bolesnika s dijagnosticiranim HFpEF i HFmrEF kod kojih su nakon 12 mjeseci terapije perindoprilom utvrdili redukciju plazmatske koncentracije biljega E –selektina i endotelina 1 (ET-1), kako na razini velikih krvnih žila, tako i u mikrocirkulaciji, potvrđujući pozitivan učinak ACEI na poboljšanje ED kod bolesnikâ s HF. Osim toga, Peller i sur. (110) u meta-analizi 16 randomiziranih kliničkih istraživanja utvrdili su kako BB, u usporedbi sa placebom, poboljšavaju endotelnu funkciju, s napomenom da 3. generacija BB, koji su visoko selektivni antagonisti  $\beta_1$  receptora, dovode do značajnijeg poboljšanja FMD u usporedbi s 2. generacijom BB. U istoj meta-analizi autori su zaključili kako BB ostvaruju sličan učinak na poboljšanje endotelne funkcije poput blokatora angotenzinskih receptora (ARB), CCB i diuretika, ali ipak su manje učinkoviti u usporedbi s ACEI. Dapače, dokazan je pozitivan učinak na endotelnu funkciju i svih drugih lijekova koji su danas standardna terapija liječenja HF, poput antagonista mineralokortikoidnih receptora (MRA) (111, 112), sakubitril-valsartana (predstavnik inhibitora angiotenzinskih receptora i neprilizina = ARNI) (113, 114) i inhibitora co-transportera natrija i glukoze 2 (SGLT2 inhibitori od engl. *sodium glucose co-transporter 2*) (115, 116).

Osim pozitivnog učinka na endotelnu funkciju, u sve se više radova opisuje pozitivan učinak pojedinih lijekova na dijastoličku (117 – 119) i sistoličku funkciju LV (120, 121). Tako Tapp i sur. (117) navode da su kod hipertenzivnih bolesnika nakon godinu dana terapije amlodipinom uočili poboljšanje LVDD, dok kod bolesnika koji su primali atenolol, to nije uočeno. Pritom nije bilo statistički značajne razlike u redukciji KT između obje skupine, odnosno oba su lijeka bila podjednako učinkovita. Zhang i sur. (118) u meta analizi koja je analizirala učinak na ehokardiografske parametre 6 skupina peroralnih antidijabetika u usporedbi sa placebo, a obuhvaćala je 48 istraživanja, utvrdili su da SGLT2 inhibitori imaju najbolji učinak na redukciju E/E', volumen i promjer LV, dok agonisti peptida sličnih glukagonu (GLP1 agonisti, eng. *glucagon like peptide 1 agonists*) postižu najbolje učinke na redukciju mase lijeve klijetke (LVM, engl. *left ventricular mass*). Osim toga, GLP1 agonisti kod bolesnika s DM tip 2 dovode i do malog poboljšanja LVEF, dok taj učinak nemaju kod bolesnika bez DM. Dogan i sur. (119) proveli su prospektivno istraživanje u kojem su pratili učinak karvedilola i nebivolola na LVDF kod 61 bolesnika s dijagnosticiranom neishemijskom HFrEF. Oba su lijeka nakon 6 mjeseci terapije imala podjednak učinak na poboljšanje LVDF i funkcionalnog kapaciteta te smanjenje plazmatske koncentracije NT-proBNP. U istraživanjima Poglajen i sur. (120) i Atan i sur. (121) pokazan je povoljan učinak terapije ARNI na LVEF u bolesnika s HFrEF.

Na kraju uvoda želim naglasiti da, iako su neka istraživanja potvrdila pozitivnu povezanost između pojavnosti LVDD i plazmatske koncentracije ADMA kod hipertoničara (122) te pozitivnu povezanost između ADMA i NT-proBNP u predviđanju smrtnosti starijih bolesnika (123), prema dostupnim podacima, do sada nije provedeno istraživanje koje je uspoređivalo povezanost pojavnosti LVDD, plazmatske koncentracije biljega NT-proBNP i ADMA s procijenjenim KV rizikom.

## **2. HIPOTEZA**

Plazmatske koncentracije ADMA i NT-proBNP pozitivno koreliraju s LVDD, a povezanost raste kod višeg stupnja procijenjenog koronarnog rizika.

### 3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

#### Primarni ciljevi:

1. Ispitati povezanost pojavnosti LVDD i SCORE2
2. Ispitati povezanost pojavnosti LVDD s plazmatskom koncentracijom NT-proBNP i ADMA
3. Procijeniti povezanost SCORE2 s plazmatskom koncentracijom NT-proBNP i ADMA

#### Sekundarni ciljevi:

1. Procijeniti povezanost vrijednosti LAVI s plazmatskom koncentracijom NT-proBNP i ADMA

2. Utvrditi učinkovitost ADMA u predviđanju LVDD kod ispitanikâ opće populacije u

odnosu na NT-proBNP

## 4. ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

### 4.1. Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao presječno istraživanje (*cross-sectional study*) te je uključivalo punoljetne, odrasle osobe iz opće populacije, koje su u razdoblju od studenog 2019. do svibnja 2022. godine dolazile na pregled u internističku ambulantu Doma zdravlja Osječko-baranjske županije i kardiološku ambulantu Zavoda za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je provedeno u skladu s odredbama Helsinške deklaracije, a prije samog početka provođenja odobrila su ga Etička povjerenstva tadašnjeg Doma zdravlja Osijek (ID: 03-939-2/19), Kliničkog bolničkog centra Osijek (ID: R2-7882/2019) i Medicinskog fakulteta Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku (ID: 2158-61-07-19-134). Svim su ispitanicima usmeno i pismeno objašnjeni svrha, koristi, mogući rizici i neugodnosti te mjere opreza povezane s ispitivanjem, a u istraživanje su uključeni samo oni ispitanici koji su zadovoljavali uključujuće kriterije, nisu imali isključujućih kriterija te oni koji su svoj dobrovoljni pristanak potvrdili potpisivanjem obrasca informiranog pristanka.

### 4.2. Ispitanici

Istraživanje je obuhvatilo 178 dobrovoljnih ispitanika, oba spola, iz opće populacije, od kojih je bilo 99 muškaraca (56%) i 79 žena (44%).

Uključujući kriteriji bili su: opća populacija i dob 40 - 65 godina (god).

Isključujući kriteriji bili su:

1. *demografski*: trudnoća, žene u razdoblju 6 mjeseci nakon poroda te one koje su uzimale oralnu kontracepciju ili hormonsku nadomjesnu terapiju, maligna bolest, bilo koja akutna bolest, ACS, prirođena srčana mana;

2. *laboratorijski*: nedostatna laboratorijska dokumentacija potrebna za odgovarajuću procjenu rizika definiranu SCORE2, hemoglobin kod žena < 120 g/L, a kod muškaraca < 130 g/L i

3. *ehokardiografski*: loš prikaz srčanih struktura i uslijed toga neodgovarajuća procjena nužnih parametara

Ispitanici su prema procijenjenoj LVDF bili podijeljeni u 4 podjednake skupine:

1. Uredna LVDF (ukupno 44 ispitanika)
2. LVDD 1. stupnja (ukupno 46 ispitanika)
3. LVDD 2. stupnja (ukupno 46 ispitanika)
4. LVDD 3. stupnja (ukupno 42 ispitanika)

### 4.3. Metode

U istraživanju smo koristili slijedeće metode:

#### 4.3.1. Anamneza i fizikalni pregled

Ispitali smo anamnestičke podatke o dosadašnjim bolestima i sadašnjim simptomima, obiteljskoj anamnezi, funkcijama, navikama, ovisnostima i uzimanju lijekova. Na uvid su nam ispitanici donijeli raniju medicinsku dokumentaciju i nalaz cjelovite krvne slike učinjene kod liječnika/specijalista opće/obiteljske medicine, a koji je sadržavao slijedeće parametre: crvenu krvnu sliku, ureju, kreatinin, GUK natašte, jetrene enzime, ukupni kolesterol, LDL, lipoprotein visoke gustoće (HDL, engl. *high density lipoprotein*) i trigliceride. Non - HDL izračunali smo na način da smo od ukupnog kolesterola oduzeli vrijednost HDL kolesterola (87). Učinjen je standardni internistički fizikalni pregled koji je uključivao snimanje 12-kanalnog EKG, mjerenje KT, tjelesne mase, tjelesne visine, opsega struka i bokova. Iz navedenih podataka izračunali smo indeks tjelesne mase (BMI, engl. *body mass index*), površinu tijela (BSA, engl. *body surface area*), omjer struk/bokovi i procijenili GFR koristeći se pritom odgovarajućim poznatim formulama (26, 87, 124, 125). Za procjenu 10-godišnjeg rizika od fatalnog i nefatalnog koronarnog incidenta, koristili smo SCORE2 ljestvicu namijenjenu zemljama visokog rizika (87).

Dislipidemiju smo dijagnosticirali u situacijama kada su ispitanici imali vrijednosti ukupnog kolesterola veće od 5 mmol/L / LDL kolesterol veći od 2,6 mmol/L / HDL kolesterol manji od 1,2 mmol/L u žena, odnosno manji od 1 mmol/L kod muškaraca / non-HDL kolesterol veći od 3,3 mmol/L / vrijednosti triglicerida veće od 1,7 mmol/L ili ako su u terapiji imali neki od hipolipemika (87, 88). AH smo dijagnosticirali u situacijama kada su vrijednosti SKT bile veće od 139 mmHg, odnosno dijastoličkog KT (DKT) veće od 89 mmHg ili ako je prethodno uvedena atihipertenzivna terapija (95). Prekomjernu tjelesnu težinu dijagnosticirali smo kod BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, a pretilost kod vrijednosti BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (126, 127). Abdominalnu pretilost smo definirali kod opsega struka  $\geq 88$  cm u žena, odnosno  $\geq 102$  cm u muškaraca. Kada su uz abdominalnu pretilost bila prisutna još najmanje dva od sljedeća četiri kriterija: 1. oštećena glikemija natašte (IFG, engl. *impaired fasting glycaemia*), definirana vrijednostima GUK nataše  $> 5,5$  mmol/L, 2. SKT  $> 129$  mmHg, 3. DKT  $> 84$  mmHg i 4. dislipidemija, potvrdili smo dijagnozu metaboličkog sindroma (MetS) (127, 128). Tjelesnu neaktivnost smo utvrdili kod ispitanika koji su tjedno prakticirali tjelesnu aktivnost umjerenog intenziteta ukupnog trajanja kraćeg od 150 min (129). Dijagnozu koronarne bolesti utvrđivali smo uvidom u postojeću medicinsku dokumentaciju, temeljem učinjenih funkcionalnih neinvazivnih testova za otkrivanje ishemije miokarda tijekom tjelesnog opterećenja ili prikazom anatomije koronarnih arterija putem CTCA ili invazivne koronarografije (46). Pod pozitivnom obiteljskom anamnezom preuranjene aterosklerotske KVB mislili smo na bolest ili smrt povezanu s aterosklerozom u prvom koljenu srodnika mlađih od 55 godina (ukoliko se radilo o srodniku muškog spola), odnosno 65 godina (ukoliko se radilo o srodniku ženskog spola) (130). DM je dijagnosticiran kod ispitanika koji su zadovoljavali jedan od sljedećih kriterija: 1. GUK natašte  $> 6,9$  mmol/L, 2. GUK 2 h postprandijalno ili u bilo kada vrijeme  $> 11$  mmol/L, 3. vrijednost HbA1c  $> 6,5$  % ili 4. bili su već liječeni s nekim od oralnih antidijabetika, odnosno inzulinom (96). CKD stadij  $\geq 3$  potvrđen je kod ispitanika s GFR  $< 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (131). Dijagnozu, fenotip i težinu HF utvrđivali smo na temelju simptoma, znakova, EKG u mirovanju, nalazu TTE i plazmatske koncentracije NT-proBNP (70). Dijagnozu ostalih aterosklerotskih KVB, trombofilije, autoimunih i drugih reumatološko-imunoloških bolesti uzimali smo u obzir samo kod ispitanika koji su isto imali potvrđeno u priloženoj medicinskoj dokumentaciji.



#### 4.3.2. Laboratorijsko određivanje biljega ADMA i NT-proBNP

Radi utvrđivanja plazmatskih koncentracija ADMA i NT-proBNP svim je ispitanicima izvađena venska krv i učinjena laboratorijska analiza na Zavodu za kliničku laboratorijsku dijagnostiku Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Za određivanje ADMA ispitanicima je uzorkovano 3 mL venske krvi u epruvetu s etilendiamintetraoctenom kiselinom kao antikoagulansom. Uzorak je potom centrifugiran 10 min na 3500 okr/min i alikvotiran u dva alikvota od 300 µL. Alikvoti su potom biti pohranjeni na minus 70 stupnjeva Celzijusa do analize. Za analizu je korištena ELISA metoda uz pomoć reagensa ADMA ELISA (BioVendor Group, Češka) na ELISA procesoru Etimax 3000 (DiaSorin S.p.A, Italija).

Za određivanje NT-proBNP ispitanicima je uzorkovano dodatnih 3 mL venske krvi u epruvetu bez aditiva. Uzorak je ostavljen 30 min do završetka procesa zgrušavanja te potom centrifugiran 10 min na 3500 okr/min. Odmah je potom s pomoću elektrokemiluminiscencijskog imunotesta (ECLIA, engl. *electrochemiluminescence immunoassay*) u nadsloju seruma određen NT-proBNP, pri čemu je korišten reagens Roche NT-proBNP (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka) na imunokemijskom analizatoru Cobas 6000 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Njemačka).

#### 4.3.3. Transtorakalna ehokardiografija

Dio ispitanika pretragu je obavio u Internističkoj ambulanti Doma zdravlja Osječko-baranjske županije na aparatu Phillips Affiniti 30 (Philips Ultrasound Inc, Bothell, WA, SAD) koristeći multifrekventnu sondu 2 - 4 MHz, a dio na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek na aparatu General Electric Vivid E9 (GE Health Medical, Horten, Norveška) koristeći multifrekventnu sondu 1 - 5 MHz.

Pritom je dvodimenzionalna TTE rađena prema standardiziranom protokolu (24, 132). Za vrijeme pretrage ispitanici su ležali na ležaju u lijevom dekubitalnom položaju s lijevom rukom pod glavom i gornjim dijelom tijela podignutim za 30 stupnjeva u odnosu prema donjem dijelu te su bili priključeni na EKG UZV aparata, što nam je olakšalo orijentaciju i

omogućilo mjerenje srčanih struktura u različitim fazama srčanog ciklusa. Svim ispitanicima učinjena su sva standardna mjerenja koja su uključivala dimenzije, morfologiju i procjenu sistoličke i dijastoličke funkcije klijetki, dimenzije i morfologiju pretklijetki, procjenu morfologije i funkcije zalistaka, anulusa, bulbusa i vidljivog dijela ascendentne aorte, procjenu tlaka u plućnoj cirkulaciji, procjenu venskih protoka u plućnim venama i donjoj šupljoj veni te analizu perikarda, uz dodatne analize prema potrebi.

U procjeni LVDF koristili smo varijable ranije navedene u Tablici 1.3.2. i prikazane na Slici 1.3.1., uz napomenu da smo, poštujući smjernice ASE i EACVI (23), kod ispitanika s LVEF  $\geq 50\%$  sljedeće 4 varijable smatrali glavnima: 1. septalni E' (normalno  $> 7$  cm/s) 2. E/E' (normalno je  $< 14$ ), 3. TRV (normalno  $< 2,8$  m/s) i 4. LAVI (normalno  $\leq 34$  mL/m<sup>2</sup>), a kao dodatne parametre smo uzimali omjer S/D (normalno  $> 1$ ) i Ar – Adur (normalno  $< 30$  msec). Kod ispitanika s LVEF  $< 50\%$  glavne varijable za procjenu EFLV bile su nam: 1. omjer E/A  $< 0,8$  ili  $\geq 2$  i 2. E val  $< 50$  cm/s, a kao dodatne parametre koristili smo septalni E', E/E', TRV i LAVI. Ako s pomoću navedenih kriterija nismo bili sigurni u procijenjenu LVDF, koristili smo i ostale kriterije navedene u Tablici 1.3.1., uz uvjet da je  $\geq 50\%$  procijenjenih varijabli zadovoljavalo kriterije uredne LVDF ili određenog stupnja LVDD.

Iz parasternalne smo duge osi, koristeći M-mod, odredili end-sistolički anteroposteriorni promjer LA, promjer interventrikularnog septuma u dijastoli (IVSd), unutarnji promjer šupljine LV u dijastoli (LVIDd, engl. *left ventricular internal diameter in diastole*) i sistoli (LVIDs, engl. *left ventricular internal diameter in systole*) i promjer stražnje stijenke LV u dijastoli (LPWd, engl. *left posterior wall in diastole*). Na temelju dobivenih vrijednosti izračunali smo masu LVM koristeći pritom sljedeću formulu:

$$LVM = 0,8 \times 1,04 \times [(IVSd + LVIDd + LPWd)^3 - LVIDd^3] + 0,6 \text{ g.}$$

Indeksiranu masu LV (LVMI, engl. *left ventricular mass index*) smo izračunali kao omjer dobivene LVM i BSA, a relativnu debljinu stijenke (RWT, engl. *relative wall thickness*) LV s pomoću formule:

$$RWT = (2 \times LPWd) / LVIDd.$$

U procjeni LVEF koristili smo tzv. Simpsonovu *bi-plane* (BP) metodu opertavanja unutrašnjih rubova endokarda LV na kraju dijastole i sistole iz A4C i A2C projekcija (24, 25).

Prema preporukama ASE i EACVI o kvantifikaciji srčanih šupljina metodom TTE kod odraslih (25), kod muškaraca vrijednosti LVM 88 – 224 g, te LVMI 49 – 115 g/m<sup>2</sup> smatrali smo urednima, dok smo kod žena urednim vrijednostima LVM smatrali 67 – 162 g, odnosno LVMI 43 – 95 g/m<sup>2</sup>. Više vrijednosti LVMI (kod muškaraca > 115 g/m<sup>2</sup>, a kod žena > 95 g/m<sup>2</sup>) služile su nam za potvrdu HLV.

Za utvrđivanje geometrije LV koristili smo vrijednost RWT LV. Pritom nam je vrijednost RWT LV > 0,42, uz urednu vrijednost LVMI, potvrđivala koncentrično remodeliranje, a kod povišenih vrijednosti LVMI koncentričnu HLV. Kod vrijednosti RWT LV ≤ 0,42 uz urednu LVMI potvrdili smo normalnu geometriju, a kod vrijednosti LVMI većih od referentnog raspona utvrdili smo ekscentričnu HLV.

#### 4.3.4. Test opterećenja (ergometrija)

Test opterećenja standardna je, neinvazivna dijagnostička metoda kojom se ispitanik podvrgava standardiziranom i mjerljivom opterećenju u uvjetima oksidativnog stresa (133). Potreba miokarda za kisikom u određenom naporu fiksna je pa se u odgovarajućem opterećenju mogu javiti tipična anginozna bol, dispneja te ishemijske promjene ST – segmenta ili poremećaji ritma vidljivi na EKG-u. Test se najčešće izvodi na bicikl ergometru ili pokretnoj traci po standardiziranom protokolu s ciljem postizanja maksimalne (220 – dob) ili submaksimalne frekvencije srca [(220 – dob) x 0,85]. Test se može ranije prekinuti ukoliko se javi bol u prsima, uoče promjene srčanog ritma ili karakteristične promjena ST – segmenta koji upućuju na ishemiju, kod progresivnog snižavanja ili porasta KT, uslijed simptoma vrtoglavice, općeg zamora, zaduhe i na zahtjev samog ispitanika. Izvođenje testa apsolutno je kontraindicirano u ACS, kod disekcije aorte, akutnog miokarditisa i perikarditisa, nekontroliranih atrijskih i ventrikulskih aritmija, akutne plućne tromboembolije, teške aortne stenoze, teškog stadija ili dekompenzirane faze HF i akutne upalne bolesti te relativno kontraindicirano kod potvrđene stenoze lijeve koronarne arterije, umjerene stenoze srčanih zalistaka, poremećaja elektrolita, anemije, teške AH, hipotenzije, tahi- ili bradiaritmija, opstruktivne hipertrofijske kardiomiopatije, bloka grane te mentalnih ili psihičkih oboljenja bolesnika koji onemogućavaju pravilno izvođenje testa. Svrha testa jest potvrditi, ili opovrgnuti, sumnju na CCS, procijeniti funkcionalni status i eventualne zaostale ishemijske promjene kod bolesnika s poznatim CCS, utvrditi pojavnost poremećaja srčanog ritma i

kretanje KT tijekom opterećenja te procijeniti težinu simptoma bolesnika s HF. Postignuto opterećenje uspoređuje se s opterećenjem u svakodnevnom životu, a mjerna jedinica koja olakšava uspoređivanje tzv. je metabolička jedinica (MET). 1 MET iznosi 3,5 mL $O_2$ /kg/min i jednaka je metabolizmu u mirovanju.

Jedan je dio ispitanika test opterećenja obavio u Internističkoj ambulanti Doma zdravlja Osječko-baranjske županije na aparatima Treadmill Stress Ecg Test System Aj-Str900 (Anjue, Shenzhen, Kina) i Corival cpet bicikl ergometar (Lode, Groningen, Nizozemska), a drugi dio na Zavodu za bolesti srca i krvnih žila Kliničkog bolničkog centra Osijek na aparatu General Electric CASE Stress Test System V6.61 (GE Medical Systems, Freiburg, Njemačka).

#### 4.4. Statističke metode

Za uočavanje srednjeg učinka u razlici numeričkih varijabli između četiri nezavisne skupine ispitanika, uz razinu značajnosti od 0,05 i snagu 0,85, minimalna potrebna veličina uzorka bila je 164 ispitanika (G\*Power, 3.1.2). Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona (IQR). Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro-Wilk testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyjevim U testom. Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli u slučaju 3 i više nezavisnih skupina testirane su analizom varijance (ANOVA), a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Kruskal-Wallisovim testom (post hoc Conover). Logističkom regresijom ocijenio se utjecaj više čimbenika na vjerojatnost da će se kod promatranih ispitanika razviti LVDD, HFrEF, NYHA razred III i IV, te visok i vrlo visok SCORE2. ROC (od engl. *Receiver Operating Characteristic*) analiza primijenila se za određivanje optimalne granične vrijednosti, površine ispod ROC krivulje (AUC, engl. *area under the curve*) specifičnosti, osjetljivosti ispitivanih parametara u dijagnozi LVDD. Povezanost normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli ocijenjena je Pearsonovim koeficijentom korelacije r, a u slučaju

odstupanja od normalne raspodjele Spearmanovim koeficijentom korelacije  $\rho$  (rho). Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina je značajnosti postavljena na  $\text{Alpha} = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software verzija 20.215 (MedCalc Software Ltd., Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>).

## 5. REZULTATI

U istraživanje je bilo uključeno 178 odraslih osoba, opće populacije, među kojima je bio veći broj muškaraca (ukupno 99, tj. 56 %) u odnosu na žene (ukupno 79, tj. 44 %). Medijan dobi ispitanika bio je 61 godina uz IQR od 49 do 65 godina. Najčešći razlozi upućivanja na kardiološki pregled bili su: dispneja (65 %), neregulirana AH (48 %), palpitanje (35 %), anginozne smetnje (32 %), pozitivna obiteljska anamneza preuranjene aterosklerotske KVB (29 %) i izrazita dislipidemija (15 %). Nakon što smo procijenili LVDF, ispitanici su bili podijeljeni u četiri brojčano podjednake skupine. Urednu LVDF imala su 44 ispitanika (24,7 %), po 46 (25,8 %) ispitanika je imalo LVDD 1. i 2. stupnja, a njih 42 (23,6 %) bilo je s LVDD 3. stupnja. U Tablici 5.1. prikazali smo razlike među skupinama s obzirom na opće, antropometrijske i kliničke karakteristike ispitanika. Iz navedene tablice možemo vidjeti da su s obzirom na spol, žene značajno češće imale urednu LVDF ili LVDD 1. stupnja, dok su muškarci češće razvili viši stupanj LVDD ( $\chi^2$  test,  $P = 0,001$ ). Medijan dobi ispitanika povećavao se s težinom LVDD (Kruskal-Wallis test,  $P < 0,001$ ). Među skupinama nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na tjelesnu visinu, tjelesnu masu, BMI, BSA, omjer opsega struka i bokova te vrijednosti SKT i DKT (Kruskal-Wallis test). Ispitanici s urednom LVDF imali su značajno manji opseg struka u odnosu na ispitanike s LVDD 2. i 3. stupnja (Kruskal Wallis test,  $P = 0,002$ ) te su u odnosu na sve druge skupine imali značajno manji opseg bokova (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ). Srčana frekvencija, zabilježena EKG-om, bila je značajno veća kod ispitanikâ s LVDD 3. stupnja (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ), a upravo je u toj skupini zabilježena i najčešća prevalencija AF ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), dok je dvoje ispitanika imalo implanatiran i srčani elektrostimulator (ES).

Tablica 5.1. Razlike među skupinama s obzirom na opće i antropometrijske karakteristike, vrijednosti krvnog tlaka i nalaz elektrokardiograma kod ispitanikâ

	Uredna LVDF (n = 44)	LVDD 1. stupanj (n = 46)	LVDD 2. stupanj (n = 46)	LVDD 3. stupanj (n = 42)	P
<b>Opće karakteristike [Broj (%) ispitanika]</b>					
Spol					
Muškarci	18 (41)	19 (41)	33 (72)	29 (69)	<b>0,001*</b>
Žene	26 (59)	27 (59)	13 (28)	13 (31)	
Dob (god)					
Medijan dobi	44	57	62	65	<b>&lt;0,001†</b>
IQR	42 - 51	50 - 64	59 - 64	61 - 65	
<b>Antropometrijske karakteristike [Medijan (IQR)]</b>					
Tjelesna visina (cm)	173 (166 - 181)	171 (160 - 180)	175 (169 - 180)	173 (164 - 177)	0,27†
Tjelesna masa (kg)	79 (69 - 95)	85 (68 - 96)	91 (80 - 100)	90 (75 - 100)	0,18†
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,1 (24,3 - 28,9)	28,2 (25,5 - 31,3)	29,4 (26,6 - 32,4)	29,8 (25 - 33,4)	0,06†
BSA (m <sup>2</sup> )	1,9 (1,8 - 2,2)	2 (1,7 - 2,2)	2,1 (1,9 - 2,3)	2,1 (1,9 - 2,2)	0,26†
Opseg struka (cm)	95 (86 - 102)	97 (85-107)	100 (95 - 108)	104 (97-112)	<b>0,002†‡</b>
Opseg bokova (cm)	100 (95 - 109)	106 (98 - 114)	110 (104-119)	109 (102 - 118)	<b>&lt;0,001†‡</b>
Omjer struk/bokovi	0,9 (0,9 - 1)	0,9 (0,9 - 1)	0,9 (0,9 - 1)	0,9 (0,9 - 1)	0,20†
<b>Krvni tlak [Medijan (IQR)]</b>					
Sistolički (mmHg)	130 (120 - 135)	139 (130 - 142)	135 (120 - 140)	130 (119 - 146)	0,09†
Dijastolički (mmHg)	80 (80 - 88)	80 (78 - 90)	80 (80 - 90)	80 (72 - 90)	0,98†
<b>EKG</b>					
Medijan frekvencije (o/min) (IQR)	75 (61 - 85)	71 (62 - 79)	67 (60 - 80)	87 (74 - 99)	<b>&lt;0,001†§</b>
<b>Ritam [broj (%) ispitanika]</b>					
Sinusni	44 (100)	46 (100)	38 (83)	13 (31)	<b>&lt;0,001*</b>
AF	0	2 (4)	19 (41)	33 (79)	
ES	0	0	0	2 (5)	

Legenda: \* $\chi^2$  test; †Kruskal Wallis test; ‡ na razini P < 0,05 značajno su niže vrijednosti kod ispitanikâ s urednom LVDF u odnosu na LVDD 2. i 3. stupnja; § na razini P < 0,05 značajno niže vrijednosti su kod ispitanikâ s urednom LVDF u odnosu na sve druge skupine; § na razini P < 0,05 značajno su više vrijednosti kod LVDD 3. stupnja u odnosu na sve druge skupine; LVDF = uredna dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; god = godine; IQR = interkvartilni raspon; cm = centimetar; kg = kilogram; m<sup>2</sup> = kvadratni metar; BMI = indeks tjelesne mase; BSA = površina tijela; mmHg = milimetar žive; o = otkucaji; min = minuta; AF = atrijska fibrilacija; ES = elektrostimulator srca.

U Tablici 5.2. prikazali smo razlike među skupinama u odnosu na laboratorijske nalaze ispitanika. Iz iste se može uočiti da su ispitanici s LVDD 1. stupnja imali značajno veće vrijednosti eritrocita (Erc) u odnosu na sve druge skupine (Kruskal Wallis test, P = 0,005). Ispitanici s LVDD 3. stupnja u odnosu na ispitanike s urednom LVDF imali su značajno veće vrijednosti gama-glutamilttransferaze (GGT) (Kruskal Wallis test, P < 0,001.

Ispitanici s urednom LVDF u odnosu na sve druge skupine imali su najmanje vrijednosti ureje i GUK natašte (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) te značajno veće vrijednosti GFR (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ). Ispitanici s urednom LVDF i LVDD 1. stupnja imali su značajno manje vrijednosti kreatinina (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) te značajno veće vrijednosti ukupnog kolesterola, non-HDL, LDL (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ) i HDL kolesterola (Kruskal Wallis test,  $P = 0,001$ ) u odnosu na ispitanike s LVDD 2. i 3. stupnja, dok su vrijednosti triglicerida bile značajno manje kod ispitanikâ s urednom LVDF i LVDD 3. stupnja u odnosu na ispitanike s LVDD 1. i 2. stupnja (Kruskal Wallis test,  $P = 0,004$ ).



Tablica 5.2. Razlike među skupinama u odnosu na laboratorijske nalaze ispitanikâ

	Uredna LVDF (n = 44)	LVDD 1. stupanj (n = 46)	LVDD 2. stupanj (n = 46)	LVDD 3. stupanj (n = 42)	P*
<b>Laboratorijska analiza [Medijan (IQR)]</b>					
Erc (x 10 <sup>12</sup> /L)	4,7 (4,5 - 5)	4,9 (4,7 - 5,1)	4,8 (4,5 - 4,9)	4,6 (4,3 - 4,9)	<b>0,005†</b>
Hb (g/L)	140 (136 - 151)	145 (137 - 155)	146 (136 - 152)	139 (130 - 150)	0,23
MCV (fL)	89,4 (87,2 - 92,7)	89,7 (87,2 - 91,8)	91,7 (87,2 - 95,4)	91,2 (87,3 - 93,7)	0,16
Leu (x 10 <sup>9</sup> /L)	6,6 (5,7 - 7,9)	7,4 (6,5 - 8,5)	7,3 (5,7 - 8,2)	7,1 (5,9 - 8,9)	0,24
Trc (x 10 <sup>9</sup> /L)	227 (210 - 258)	226 (208 - 264)	227 (192 - 257)	198 (169 - 244)	0,06
AST (U/L)	23 (18 - 28)	21 (19 - 25)	23 (19 - 27)	26 (20 - 38)	0,09
ALT (U/L)	23 (16 - 33)	24 (18 - 29)	26 (21 - 32)	26 (19 - 37)	0,46
GGT (U/L)	21 (14 - 36)	27 (19 - 39)	30 (17 - 40)	56 (33 - 101)	<b>&lt;0,001‡</b>
Ureja (mmol/L)	5,2 (4,3 - 6,2)	6 (5,3 - 7)	6,3 (5,1 - 8)	7,1 (5,7 - 8,9)	<b>&lt;0,001§</b>
Kreatinin (µmol/L)	72 (64 - 82)	74 (64 - 82)	82 (73 - 95)	99 (75 - 121)	<b>&lt;0,001  </b>
GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	108 (95 - 115)	97 (87 - 109)	88 (73 - 97)	69 (54 - 94)	<b>&lt;0,001¶</b>
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,8 (5,3 - 6,4)	5,8 (4,9 - 6,5)	4,8 (3,9 - 5,8)	4,6 (3,1 - 5,5)	<b>&lt;0,001**</b>
HDL kolesterol (mmol/L)	1,4 (1,2 - 1,7)	1,3 (1,1 - 1,4)	1,2 (1,1 - 1,3)	1,1 (0,8 - 1,4)	<b>0,001**</b>
non-HDL kolesterol (mmol/L)	4,3 (3,7 - 5,3)	4,5 (3,5 - 5,1)	3,3 (2,7 - 4,5)	2,9 (2,2 - 4,2)	<b>&lt;0,001**</b>
LDL kolesterol (mmol/L)	3,6 (3,1 - 4,2)	3,7 (2,7 - 4,3)	2,8 (2 - 3,8)	2,7 (1,8 - 3,7)	<b>&lt;0,001**</b>
Trigliceridi (mmol/L)	1,2 (0,9 - 1,9)	1,7 (1,3 - 2,3)	1,6 (1,2 - 2)	1,2 (0,9 - 1,7)	<b>0,004‡‡</b>
GUK natašte (mmol/L)	5,1 (4,7 - 5,6)	6,2 (5,3 - 6,7)	5,8 (5,1 - 6,9)	6 (5,4 - 7,6)	<b>&lt;0,001§</b>

Legenda Tablice 5.2.: \*Kruskal Wallis test; †na razini P < 0,05 značajno su više vrijednosti kod ispitanikâ s LVDD 1. stupnja u odnosu na sve druge skupine; ‡razini P < 0,05 značajno više vrijednosti su kod ispitanika s LVDD 3. stupnja teškim oblikom u odnosu na one s urednom LVDF; § na razini P < 0,05 značajno niže vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF u odnosu na ostale skupine; || na razini P < 0,05 značajno niže vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF i s LVDD 1. stupnja u odnosu na LVDD 2. i 3. stupnja; ¶ na razini P < 0,05 značajno su više vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF u odnosu na ostale skupine; \*\* na razini P < 0,05 značajno više vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF i LVDD 1. stupnja u odnosu na LVDD 2. i 3. stupnja; ‡‡ na razini P < 0,05 značajno su niže vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF i LVDD 3. stupnja u odnosu LVDD 2. i 3. stupnja; Erc = eritrociti; L = litra; Hb = hemoglobin; g = gram; MCV = prosječan obujam eritrocita; fL = femtolitra; Leu = leukociti; Trc = trombociti; AST = aspartat-aminotransferaza; U = internacionalna jedinica; ALT = alanin-aminotrasferaza; GGT = gama-glutamilttransferaza; mmol = milimol; GFR = glomerularna filtracija; mL = mililitar; min = minuta; m<sup>2</sup> = kvadratni metar; HDL = lipoprotein visoke gustoće; non - HDL = lipoprotein ne -visoke gustoće; LDL = lipoprotein niske gustoće; GUK = glukoza u krvi.

U Tablici 5.3. prikazali smo prevalenciju tradicionalnih i ne-tradicionalnih KV rizičnih čimbenika i KVB unutar cijele ispitane skupine i u ovisnosti o procijenjenoj LVDF. Iz navedene tablice može se uočiti da su sljedeći tradicionalni KV rizični čimbenici dijagnosticirani u visokom postotku (> 50 % ispitane skupine): dislipidemija, AH, prekomjerna tjelesna težina i MetS. Čak 2/3 ispitane populacije žena bilo je u razdoblju postmenopauze. Iz tablice se može zaključiti da su s pojavnošću i porastom stupnja težine LVDD rasle prevalencije dislipidemije, AH, postmenopauze kod žena, pretilosti, ranije potvrđene aterosklerotske KVB, IFG, DM, autoimunih i drugih reumatološko-imunoloških bolesti te CKD stadij  $\geq 3$ . Po pitanju ranije potvrđene aterosklerotske KVB, kod ispitanikâ s LVDD 3. stupnja značajno je bila veća prevalencija koronarne bolesti (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ) i periferne arterijske bolesti (PAD, eng. *peripheral artery disease*) u odnosu na sve ostale skupine (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ). Među skupinama nije bilo bitnih razlika u prevalenciji prekomjerne tjelesne težine, MetS, tjelesne neaktivnosti i broju trenutnih pušača.

Po pogledu autoimunih i drugih reumatološko-imunoloških bolesti 15 je ispitanika imalo dijagnosticiran giht, 11 Hashimotov tireoiditis, po 2 ispitanika bilo su s reumatoidnim artritismom i DM tip1 te po 1 ispitanik s psorijatičnim artritismom, Chronovom bolesti i sarkoidozom pluća. Trombofilija je bila ranije potvrđena kod 5 ispitanika, od toga u dvije žene generativne dobi (kod kojih je otkrivena tijekom trudnoće) te kod troje muškarca (kod kojih je otkrivena nakon preboljele plućne tromboembolije, duboke venske tromboze, a u jednom je slučaju incidentalno otkrivena tijekom neurološke obrade).

Tablica 5.3. Razlike među skupinama u prevalenciji tradicionalnih i ne-tradicionalnih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i kardiovaskularnih bolesti

KV rizični faktori i KVB	Broj (%) ispitanika					P
	Uredna LVDF (n = 44)	LVDD 1. stupanj (n = 46)	LVDD 2. stupanj (n = 46)	LVDD 3. stupanj (n = 42)	Ukupno (n = 178)	
Dislipidemija	37 (84)	41 (89)	44 (98)	41 (98)	163 (92)	<b>0,04*</b>
AH	18 (41)	41 (89)	42 (91)	40 (95)	141 (79)	<b>&lt;0,001*</b>
Postmenopauza (n = 79)	8 (18)	23 (61)	12 (86)	13 (100)	56 (71)	<b>&lt;0,001*</b>
Prekomjerna tjelesna težina	23 (53)	17 (49)	19 (68)	11 (50)	70 (55)	0,44*
MetS	19 (43)	25 (54)	24 (52)	29 (69)	97 (54)	0,11*
Tjelesna neaktivnost	24 (55)	23 (50)	16 (35)	23 (55)	86 (48)	0,19*
Pretilost	9 (20)	19 (49)	18 (58)	20 (65)	66 (46)	<b>&lt;0,001*</b>
Ranije potvrđena aterosklerotska KVB	0	17 (37)	31 (67)	29 (69)	77 (44)	<b>&lt;0,001*</b>
Koronarna bolest	0	14 (30)	29 (63)	27 (64)	70 (39)	<b>&lt;0,001†</b>
CVI/TIA	0	1 (2)	5 (11)	4 (10)	10 (6)	0,05†
PAD	0	4 (9)	5 (11)	12 (29)	21 (12)	<b>&lt;0,001†</b>
IFG	4 (9)	13 (35)	15 (44)	13 (46)	45 (31)	<b>0,001*</b>
Pozitivna obiteljska anamneza preuranjene aterosklerotske KVB	22 (50)	12 (26)	8 (17)	10 (24)	52 (29)	<b>0,004*</b>
Trenutni pušači	14 (32)	13 (28)	11 (24)	11 (26)	49 (28)	0,86*
DM	0	9 (20)	12 (26)	17 (40)	38 (21)	<b>&lt;0,001*</b>
Autoimune i druge imunološko-reumatološke bolesti	4 (9)	4 (9)	9 (20)	16 (38)	33 (19)	<b>0,001*</b>
CKD stadij ≥3	0	1 (2)	6 (13)	15 (36)	22 (12)	<b>&lt;0,001†</b>
Trombofilija	2 (5)	0	1 (2)	2 (5)	5 (3)	0,19*

Legenda: \* $\chi^2$  test; † Fisherov egzakti test; KV = kardiovaskularni; KVB = kardiovaskularne bolesti; LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; AH = arterijska hipertenzija; MetS = metabolički sindrom; CVI = moždani udar; TIA = tranzitorna ishemijska ataka; PAD = periferna arterijska bolest; IFG = oštećena glikemija natašte; DM = šećerna bolest; CKD = kronična bubrežna bolest.

Od ostalih ne – KVB unutar cijele ispitane skupine zabilježena su po 4 slučaja bronhijalne astme i kronične opstruktivne plućne bolesti, po 3 slučaja potvrđene depresije i ciroze jetre (2 alkoholne geneze, jedna uslijed kroničnog B hepatitisa), po 2 slučaja kroničnog gastritisa i trombocitopenije te po 1 slučaj ulkusa želuca, hipertireoze, kroničnog glomerulonefritisa, poliartritisa, aneurizme torakalne aorte i opstruktivne *sleep* apneje. Kako se radilo o rijetkim slučajevima, nije se mogla utvrditi statistička značajnost u prevalenciji tih dijagnoza među skupinama.

Tablica 5.4. prikazuje da je procijenom SCORE2 čak 104 (58 %) ispitanika pripadalo skupini vrlo visokog koronarnog rizika, i to značajnije ispitanici s LVDD 2. i 3. stupnja ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Tablica 5.4. Povezanost dijastoličke funkcije lijeve klijetke i koronarnog rizika procijenjenog SCORE2 algoritmom

KV rizik (SCORE2)	Broj (%) ispitanika					P*
	Uredna LVDF (n = 44)	LVDD 1. stupanj (n = 46)	LVDD 2. stupanj (n = 46)	LVDD 3. stupanj (n = 42)	Ukupno (n = 178)	
Niski i umjereni	28 (63)	8 (17)	0	0	36 (20)	<0,001
Visok	14 (32)	12 (26)	6 (13)	6 (14)	38 (21)	<0,001
Vrlo visok	2 (5)	26 (57)	40 (87)	36 (86)	104 (58)	<0,001

*Legenda:* \*  $\chi^2$  test; SCORE2 = sustavni algoritam procijene koronarnog rizika2; LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke.

U Tablici 5.5. prikazali smo razlike među skupinama po pitanju upotrebe lijekova. Čak 152 ispitanika (85%) uzimalo je lijekove, od kojih je 33 (22 %) koristilo monoterapiju, a 119 (78 %) politerapiju. Svi ispitanici s LVDD 2. i 3. stupnja uzimali su barem jednu od skupina lijekova nabrojanih u Tablici 5.5., što je statistički značajno više u odnosu na druge dvije skupine ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ). Ispitanici s LVDD 3. stupnja značajnije su više uzimali sljedeće skupine lijekova: ARNI, BB, diuretike, MRA, varfarin, druge oralne antikoagulanse (DOAK), SGLT2 inhibitore, inhibitore protonske pumpe (IPP), statine ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), ARB ( $\chi^2$  test,  $P = 0,008$ ), druge antiaritmike ( $\chi^2$  test,  $P = 0,004$ ), druge antianginalne lijekove ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ) i alopurinol ( $\chi^2$  test,  $P = 0,04$ ). Antidepresive ( $\chi^2$  test,  $P = 0,005$ ), metformin ( $\chi^2$  test,  $P = 0,009$ ), acetilsalicilnu kiselinu (ASK) ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ) i druge hipolipemike ( $\chi^2$  test,  $P = 0,01$ ) značajnije su češće koristili ispitanici s LVDD 2. stupnja, a nitrata najčešće ispitanici s LVDD 1. stupnja ( $\chi^2$  test,  $P = 0,002$ ).

Tablica 5.5. Razlike u upotrebi lijekova među ispitanicima različitih skupina

	Broj (%) bolesnika				Ukupno (n=178)	P*
	Uredna LVDF (n=44)	LVDD1. stupanj (n=46)	LVDD 2. stupanj (n=46)	LVDD 3. stupanj (n=42)		
Uzimaju lijekove	22 (50)	42 (91)	46 (100)	42 (100)	152 (85)	<0,001
Skupine lijekova						
ACEI	9 (20)	29 (63)	31 (67)	23 (55)	92 (52)	<0,001
ARB	3 (7)	4 (9)	5 (11)	4 (10)	16 (9)	0,008
ARNI	0	1 (2)	3 (7)	12 (28)	16 (9)	<0,001
BB	6 (14)	27 (59)	37 (80)	40 (95)	110 (62)	<0,001
CCB	7 (16)	21 (46)	19 (41)	11 (26)	58 (33)	0,008
Diuretici	3 (7)	17 (37)	25 (54)	35 (83)	80 (45)	<0,001
MRA	0	2 (4)	9 (20)	24 (57)	35 (20)	<0,001
Statini	3 (7)	12 (26)	31 (67)	34 (81)	80 (45)	<0,001
Drugi hipolipemici	0	3 (7)	8 (17)	4 (10)	15 (8)	0,01
Ezetimib	0	3 (100)	7 (88)	2 (50)	12 (80)	0,45
Fenofibrat	0	0	1 (12)	2 (50)	3 (20)	0,85
Omega 3 masne kiseline	0	3 (7)	4 (9)	1 (2)	8 (4)	0,18
Drugi antihipertenzivi	0	5 (11)	3 (7)	2 (5)	10 (6)	0,40
Moksonidin	0	4 (80)	3 (100)	2 (100)	9 (90)	0,26
Urapidil	0	1 (20)	0	0	1 (10)	>0,99
Drugi antiaritmici	0	3 (7)	4 (9)	9 (21)	16 (9)	0,004
Amiodaron	0	1 (33)	4 (100)	4 (44)	9 (56)	0,17
Digitalis	0	0	0	4 (44)	4 (25)	0,36
Propafenon	0	2 (66)	0	1 (11)	3 (19)	0,40
Nitrati	0	11 (24)	8 (17)	6 (14)	25 (14)	0,002
Drugi antianginalni lijekovi	0	4 (9)	9 (20)	11 (26)	24 (13)	0,002
Ranolazin	0	0	1 (11)	1 (9)	2 (8)	>0,99
Ivabradin	0	0	0	1 (9)	1 (4)	0,18
Trimetazidin	0	4 (100)	8 (89)	9 (82)	21 (88)	>0,99
ASK	0	10 (22)	22 (48)	9 (21)	41 (23)	<0,001
P2Y12 inhibitori	0	2 (4)	3 (7)	4 (10)	9 (5)	0,18
Varfarin	0	0	7 (15)	19 (45)	26 (15)	<0,001
DOAK	0	3 (7)	12 (26)	12 (28)	27 (15)	<0,001
Inzulin	0	2 (4)	4 (9)	4 (10)	10 (6)	0,16
Metformin	0	7 (15)	9 (20)	5 (12)	21 (12)	0,009
SGLT2 inhibitori	0	4 (9)	5 (11)	20 (48)	29 (16)	<0,001
GLP1 agonisti	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (1)	> 0,99
Drugi OAD	0	1 (2)	4 (9)	4 (10)	10 (6)	0,16
Alopurinol	0	1 (2)	1 (2)	5 (12)	7 (4)	0,04
Levotiroksin	4 (9)	1 (2)	5 (11)	4 (10)	14 (8)	0,36
Kortikosteroidi	0	0	1 (2)	2 (5)	3 (2)	0,19
IPP	1 (2)	5 (11)	15 (33)	15 (36)	36 (20)	<0,001
Antidepresivi	1 (2)	6 (13)	13 (28)	6 (14)	26 (15)	0,005

Legenda: \* $\chi^2$  test; LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; ACEI = inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARB = blokatori angiotenzinskih receptora; ARNI = inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina; BB = beta blokatori; CCB = blokatori kalcijevih kanala; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora; ASK = acetilsalicilna kiselina; DOAK = drugi oralni antikoagulansi; SGLT2 inhibitori = inhibitori kontransportera natrija i glukoze 2; GLP1 agonisti = agonisti peptida sličnih glukagonu; OAD = oralni atidijabetici; IPP = inhibitori protonske pumpe.

U Tablici 5.6. prikazali smo razlike među skupinama u odnosu na parametre procijenjene TTE, pri čemu smo koristili Kruskal Wallis test. Iz iste se može uočiti da su ispitanici s LVDD 3. stupnja, u odnosu na ispitanike drugih skupina, imali statistički značajno veće promjere LA i LV, LVM ( $P < 0,001$ ) i značajno manju LVEF ( $P < 0,001$ ), dok su svi drugi parametri bili unutar očekivanih vrijednosti s obzirom na stupanj procijenjene LVDF.

Tablica 5.6. Razlike među skupinama u parametrima procijenjenim metodom transtorakalne ehokardiografije

	Medijan (IQR)				P*
	Uredna LVDF	LVDD 1. stupanj	LVDD 2. stupanj	LVDD 3. stupanj	
LA - anteroposteriorni promjer (cm)	3,8 (3,5 - 4,1)	4 (3,7 - 4,3)	4,5 (4,1 - 4,8)	5 (4,58 - 5,4)	<0,001 <sup>§</sup>
IVSd (cm)	1,1 (1 - 1,2)	1,4 (1,1 - 1,5)	1,4 (1,3 - 1,6)	1,4 (1,2 - 1,5)	<0,001 <sup>  </sup>
LVIDd (cm)	4,7 (4,4 - 5,2)	4,8 (4,3 - 5,2)	5 (4,6 - 5,6)	5,9 (5,2 - 6,1)	<0,001 <sup>‡</sup>
LVIDs (cm)	3,1 (2,9 - 3,5)	3,3 (2,9 - 3,6)	3,7 (3,3 - 4)	4,5 (3,7 - 5,1)	<0,001 <sup>‡</sup>
LPWd (cm)	1,1 (1 - 1,2)	1,2 (1,1 - 1,3)	1,3 (1,1 - 1,4)	1,2 (1,1 - 1,4)	<0,001 <sup>  </sup>
LVEF	61	57	53	40	<0,001 <sup>†</sup>
Simpson BP (%)	(56 - 65)	(53 - 61)	(45 - 58)	(30 - 50)	<0,001 <sup>†</sup>
LAVI (mL/m <sup>2</sup> )	21 (17 - 25)	23 (19 - 28)	36 (29 - 42)	48 (40 - 63)	<0,001 <sup>‡</sup>
LVM (g)	196 (145 - 235)	224 (176 - 297)	288 (216 - 341)	305 (254 - 379)	<0,001 <sup>‡</sup>
LVMi (g/m <sup>2</sup> )	98 (80 - 112)	117 (94 - 135)	140 (109 - 161)	149 (127 - 178)	<0,001 <sup>‡</sup>
RWT LV	0,4 (0,4 - 0,5)	0,5 (0,4 - 0,6)	0,5 (0,5 - 0,6)	0,4 (0,4 - 0,5)	<0,001 <sup>**</sup>
E/A	1,1 (0,8 - 1,3)	0,8 (0,7 - 0,9)	0,9 (0,7 - 1,1)	2,7 (2,2 - 3)	<0,001 <sup>  </sup>
DT (ms)	187 (154 - 207)	197 (176 - 218)	189 (165 - 217)	150 (121 - 190)	<0,001 <sup>††</sup>
IVRT (ms)	99 (81 - 106)	113 (99 - 128)	102 (85 - 124)	87 (69 - 119)	<0,001 <sup>††</sup>
Septalni E' (cm/s)	10 (8 - 11)	6 (5 - 7)	5 (4 - 6)	4 (3 - 5)	<0,001 <sup>‡</sup>
E/E'	8 (6,6 - 9)	12 (10 - 13,5)	15 (14 - 17,3)	23 (18,5 - 28)	<0,001 <sup>§</sup>
S/D	1,2 (1,1 - 1,4)	1,3 (1 - 1,5)	1,1 (0,7 - 1,3)	0,5 (0,4 - 0,6)	<0,001 <sup>‡</sup>
Ar (m/s)	0,34 (0,29 - 0,37)	0,39 (0,34 - 0,43)	0,37 (0,33 - 0,41)	0,37 (0,33 - 0,41)	<0,001 <sup>  </sup>
Ar - A dur (ms)	6,5 (-18 - 21)	14 (-1,5 - 36)	44 (12 - 73)	56 (36 - 98)	<0,001 <sup>††</sup>
TRV (m/s)	2,3 (2,1 - 2,5)	2,3 (2,1 - 2,5)	2,5 (2,3 - 2,7)	2,8 (2,6 - 3,0)	<0,001 <sup>††</sup>
RVSP (mmHg)	29 (23,7 - 32)	30 (27 - 35)	36 (33 - 41)	47 (43 - 51,5)	<0,001 <sup>††</sup>

Legenda: \* Kruskal Wallis test (post hoc Conover); † na razini  $P < 0,05$  značajno veće vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF u odnosu na sve druge skupine; ‡ na razini  $P < 0,05$  značajno manje ili veće vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF i LVDD 1. stupanj u odnosu na ispitanike s LVDD 2. i 3. Stupnja;

§ na razini  $P < 0,05$  međusobno se razlikuju sve skupine; ¶ na razini  $P < 0,05$  značajno manje vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF u odnosu na ostale skupine ili značajno veće vrijednosti kod ispitanika s LVDD 3. stupanj u odnosu na sve druge skupine; \*\* na razini  $P < 0,05$  značajno manje vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF u odnosu na LVDD 1. i 2. stupanj; †† na razini  $P < 0,05$  značajno manje vrijednosti su kod ispitanika s LVDD 3. stupanj u odnosu na sve druge skupine; ††† na razini  $P < 0,05$  značajno manje vrijednosti su kod ispitanika s urednom LVDF i LVDD 1. stupanj u odnosu na LVDD 2. i 3. stupanj; IQR = interkvartilni raspon; LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; LA = lijeva pretklijetka; IVSd = promjer interventrikularnog septum u dijastoli; LVIDd = unutarnji promjer lijeve klijetke u dijastoli; LVIDs = unutarnji promjer lijeve klijetke u sistoli; LPWd = promjer stražnje stijenke lijeve klijetke u dijastoli; LVEF = e젝cijska frakcija lijeve klijetke; BP = engl. *biplane*; LAVI = indeksirani volumen lijeve pretklijetke; LVM = masa lijeve klijetke; LVMI = indeksirana masa lijeve klijetke; RWT LV = relativna debljina stijenke lijeve klijetke; E = rano dijastoličko punjenje lijeve klijetke; A = kasno dijastoličko punjenje lijeve klijetke uslijed atrijske kontrakcija; DT = deceleracijsko vrijeme E vala; IVRT = vrijeme izovolumne relaksacije; E' = rana dijastolička brzina mitralnog prstena; S = protok kroz plućne vene tijekom systole; D = protok kroz plućne vene tijekom dijastole; Ar – A dur = vremenska razlika između trajanja atrijalnog reverznog protoka nad plućnom venom i transmitralnog A vala; TRV = brzina regurgitacijskog mlaza nad trikuspidalnim zaliskom; RVSP = sistolički tlak u desnoj klijetki; cm = centimetar; mL = mililitar; m<sup>2</sup> = kvadratni metar; g = gram; ms = milisekunda; s = sekunda; mmHg = milimetar žive.

Tablica 5.7. pokazuje statistički značajnu razliku u prevalenciji HF među svim skupinama. Prevalencija HF bila je to češća, LVEF manja, a klinička slika teža, što je stupanj LVDD bio veći (Fisherov egzakti test,  $P < 0,001$ ).

Tablica 5.7. Razlike među skupinama u pojavnosti, fenotipu i težini kliničke slike srčanog zatajenja

	Broj (%) ispitanika					P*
	Uredna LVDF (n = 44)	LVDD 1. stupanj (n = 46)	LVDD 2. stupanj (n = 46)	LVDD 3. stupanj (n = 42)	Ukupno (n = 178)	
<b>HF</b>	<b>0</b>	<b>13 (28)</b>	<b>36 (78)</b>	<b>42 (100)</b>	<b>91 (51)</b>	<b>&lt;0,001</b>
HFpEF	0	10 (22)	18 (39)	11 (26)	39 (22)	<0,001
HFmrEF	0	2 (4)	13 (28)	7 (17)	22 (12)	<0,001
HFrEF	0	1 (2)	5 (11)	24 (55)	30 (17)	<0,001
<b>NYHA (n=91)</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>36</b>	<b>42</b>	<b>91</b>	
Razredi I i II	0	11 (85)	25 (69)	13 (31)	49 (54)	<0,001
Razredi III i IV	0	2 (15)	11 (31)	29 (69)	42 (46)	<0,001

*Legenda:* \* Fisherov egzakti test; LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; HF = srčano zatajenje; HFpEF = srčano zatajenje s očuvanom e젝cijskom frakcijom; HFmrEF = srčano zatajenje s blago reduciranom e젝cijskom frakcijom; HFrEF = srčano zatajenje s reduciranom e젝cijskom frakcijom; NYHA = od engl. *New York Heart Association*.

U Tablici 5.8. prikazali smo razlike među skupinama u odnosu na postignutu srčanu frekvenciju i opterećenje tijekom ergometrije, iz koje se može zaključiti da su se postignuto opterećenje i frekvencija smanjivali s porastom težine LVDD (Kruskal Wallis test,  $P < 0,001$ ).

Tablica 5.8. Razlike među skupinama u postignutoj frekvenciji i opterećenju tijekom ergometrijskog testiranja

	Medijan (IQR)				P*
	Uredna LVDF (n = 44)	LVDD 1. stupanj (n = 46)	LVDD 2. stupanj (n = 46)	LVDD 3. stupanj (n = 42)	
Postignuta u odnosu na maksimalnu frekvenciju (%)	86 (84 - 88)	84 (76 - 86)	81 (72 - 85)	0 (0 - 70)	<0,001 <sup>†</sup>
Postignuto opterećenje (MET)	7 (4,9 - 8,4)	5,2 (3,9 - 7,1)	4,9 (3,9 - 7)	4,6 (2,8 - 5,2)	<0,001 <sup>†</sup>

Legenda: \*Kruskal Wallis test (post hoc Conover); <sup>†</sup>na razini P < 0,05 značajno se razlikuju sve skupine; IQR = interkvartilni raspon; LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; MET = metabolička jedinica.

Kod većine ispitanika u skupini s LVDD 3. stupnja ergometrija je bila kontraindicirana, a kod ostalih se nije uspjela postići submaksimalna frekvencija. Pritom su najčešći razlozi bili: HFrEF uz NYHA razred III i IV, brza AF u mirovanju, blok lijeve grane, progresivan zamor i zaduha. 107 ispitanika (60 %) postiglo je submaksimalnu srčanu frekvenciju, među kojima je značajnije više ispitanika bilo s urednom LVDF i LVDD 1. stupnja (Fisherov egzaktni test, P < 0,001). Test je potvrdio ishemiju u opterećenju kod 51 (29 %) ispitanika, značajnije više kod onih s LVDD 2. i 3. stupnja (Fisherov egzaktni test, P < 0,001).

U Tablici 5.9. prikazali smo medijan vrijednosti biljega NT-proBNP i ADMA unutar promatranih skupina. Postojala je značajna razlika među skupinama u vrijednosti obaju biljega (Kruskal-Wallis, P < 0,001). Dok je vrijednost NT-proBNP rasla proporcionalno stupnju težine LVDD (Mann Whitney U test, P < 0,001), vrijednost ADMA bila je statistički značajno veća kod ispitanikâ s urednom LVDF i LVDD 1. stupnja, u odnosu na ispitanike s LVDD 2. i 3. stupnja (Mann Whitney U test, P = 0,002).

Tablica 5.9. Vrijednosti biljega NT-proBNP i ADMA u odnosu na procijenjenu dijastoličku funkciju lijeve klijetke

	Medijan (IQR)					P*
	Uredna LVDF	LVDD 1. stupanj	LVDD 2. stupanj	LVDD 3. stupanj	Ukupno	
NT-proBNP (ng/L)	39 (18 - 66)	63 (31 - 179)	224 (138 - 520)	1682 (1131 - 5675)	140 (41 - 681)	<0,001 <sup>†</sup>
ADMA (µmol/L)	0,523 (0,474- 0,599)	0,478 (0,272- 0,577)	0,246 (0,178- 0,452)	0,354 (0,216- 0,499)	0,436 (0,231 - 0,528)	<0,001 <sup>†</sup>

Legenda: \*Kruskal Wallis test (post hoc Conover); <sup>†</sup>na razini P < 0,05 značajno se razlikuju sve skupine; IQR = interkvartilni raspon; LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; NT-proBNP = N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid; ADMA = asimetrična dimetilarginin; ng = nanogram; L = litra; µmol = mikromol.



Vrijednosti promatranih biljega potom smo podijelili prema tercilama (Tablica 5.10.). ADMA  $< 0,329 \mu\text{mol/L}$  (1. tercila) značajnije su više imali ispitanici s LVDD 2. i 3. stupnja, dok su se vrijednosti  $\geq 0,510 \mu\text{mol/L}$  (3. tercila) bilježile značajnije češće kod ispitanikâ s urednom LVDF i LVDD 1. stupnja ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

U slučaju NT-proBNP, ispitanici s urednom LVDF i LVDD 1. stupnja značajnije su češće imali vrijednosti  $< 63 \text{ ng/L}$  (1. tercila), dok su vrijednosti  $\geq 345 \text{ ng/L}$  (3. tercila) značajnije češće zabilježene kod ispitanikâ s LVDD 2. i 3. stupnja ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

U Tablici 5.10. usporedili smo odnos vrijednosti antropometrijskih mjerenja, laboratorijskih nalaza i tjedne učestalosti provođenja adekvatne tjelesne aktivnosti s plazmatskom koncentracijom ADMA. Pritom smo koristili Kruskal-Wallis test. Iz navedenog je uočljivo da su od svih promatranih parametara jedino vrijednosti ukupnog kolesterola ( $P = 0,01$ ), non-HDL ( $P = 0,007$ ) i LDL kolesterola ( $P = 0,02$ ) bile to veće što je plazmatska koncentracija ADMA bila veća.

Tablica 5.10. Odnos vrijednosti indeksa tjelesne mase, krvnog tlaka, lipidograma, glukoze natašte i adekvatne tjelesne aktivnosti prema plazmatskoj koncentraciji ADMA

ADMA	Medijan (IQR)			P*
	1. tercila ( $< 0,329 \mu\text{mol/L}$ )	2. tercila ( $0,329 - 0,509 \mu\text{mol/L}$ )	3. tercila ( $\geq 0,510 \mu\text{mol/L}$ )	
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	28,4 (25,8 - 32,1)	28,4 (25 - 31,8)	28,1 (25,3 - 31,8)	0,89
SKT (mmHg)	130 (120 - 140)	130 (120 - 140)	130 (130 - 140)	0,66
DKT (mmHg)	80 (70 - 90)	80 (75 - 90)	80 (80 - 90)	0,68
Ukupni kolesterol (mmol/L)	4,8 (3,8 - 6)	5,1 (4,4 - 5,9)	5,8 (5,0 - 6,4)	<b>0,01<sup>†</sup></b>
HDL kolesterol (mmol/L)	1,2 (1 - 1,4)	1,3 (1 - 1,6)	1,3 (1,1 - 1,6)	0,29
non-HDL kolesterol (mmol/L)	3,3 (2,6 - 4,9)	3,8 (3 - 4,5)	4,5 (3,6 - 5,2)	<b>0,007<sup>†</sup></b>
LDL kolesterol (mmol/L)	2,9 (2,1 - 4,0)	3,2 (2,4 - 3,9)	3,6 (2,9 - 4,4)	<b>0,02<sup>†</sup></b>
Trigliceridi (mmol/L)	1,3 (1,1 - 1,8)	1,4 (0,9 - 1,9)	1,3 (1 - 2,1)	0,95
GUK natašte (mmol/L)	6,1 (5,1 - 7,1)	5,6 (5,2 - 6,3)	5,4 (5 - 6,3)	0,16
Tjelesna aktivnost umjerenog intenziteta $\geq 30$ minuta u danu/tjedan	6 (2 - 7)	4 (0 - 7)	4 (2 - 7)	0,25

*Legenda:* \* Kruskal – Wallis test (post hoc Conover); <sup>†</sup> na razini  $P < 0,05$  više su vrijednosti kod ispitanika s vrijednostima ADMA-e unutar 3. tercile u odnosu na ostale skupine; IQR = interkvartilni raspon; ADMA = asimetrična dimetilarginin; BMI = indeks tjelesne mase; SKT = sistolički krvni tlak; DKT = dijastolički krvni tlak; HDL = lipoprotein visoke gustoće; non-HDL = lipoprotein ne-visoke gustoće; LDL = lipoprotein niske gustoće; GUK = glukoza u krvi;  $\mu\text{mol}$  = mikromol; L = litra; kg = kilogram;  $\text{m}^2$  = kvadratni metar; mmHg = milimetri žive; mmol = milimol;

Iste smo parametre usporedili i s plazmatskom koncentracijom NT-proBNP (Tablica 5.11.), pri čemu smo uočili da su se vrijednosti ukupnog kolesterola, non-HDL ( $P < 0,001$ ), HDL ( $P = 0,008$ ) i LDL kolesterola ( $P = 0,001$ ) odnosile obrnuto proporcionalno, a vrijednosti GUK natašte ( $P = 0,01$ ) proporcionalno vrijednostima plazmatske koncentracije NT-proBNP. Ispitanici koji su češće tijekom tjedna provodili primjerenu tjelesnu aktivnost umjerenog intenziteta trajanja  $\geq 30$  minuta dnevno statistički su značajno češće imali vrijednosti NT-proBNP unutar 2. tercile ( $P = 0,03$ ).

Tablica 5.11. Odnos vrijednosti indeksa tjelesne mase, krvnog tlaka, lipidograma, glukoze natašte i primjerene tjelesne aktivnosti prema plazmatskoj koncentraciji NT-proBNP

NT-proBNP	Medijan (IQR)			P*
	1. tercila (< 63 ng/L)	2. tercila (63 - 344 ng/L)	3. tercila (≥ 345 ng/L)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,3 (25,2 - 31,2)	27,8 (25,9 - 31,2)	29,6 (24,9 - 32,9)	0,52
SKT (mmHg)	130 (120 - 140)	140 (130 - 143)	130 (120 - 140)	0,19
DKT (mmHg)	80 (70 - 90)	80 (80 - 90)	80 (70 - 90)	0,15
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5,8 (5,08 - 6,43)	5,3 (4,4 - 6)	4,5 (3,3 - 5,4)	<0,001 <sup>†</sup>
HDL kolesterol (mmol/L)	1,3 (1,1 - 1,6)	1,3 (1,2 - 1,5)	1,2 (0,9 - 1,3)	0,008 <sup>†</sup>
non-HDL kolesterol (mmol/L)	4,5 (3,8 - 5,2)	3,9 (3 - 4,7)	3,1 (2,3 - 4,2)	<0,001 <sup>†</sup>
LDL kolesterol (mmol/L)	3,6 (3 - 4,1)	3,3 (2,4 - 4)	2,7 (2,0 - 3,8)	0,001 <sup>†</sup>
Trigliceridi (mmol/L)	1,47 (1,1 - 2,1)	1,6 (1,1 - 1,8)	1,2 (0,9 - 1,8)	0,15
GUK natašte (mmol/L)	5,5 (5 - 6,2)	5,5 (5,1 - 6,5)	6 (5,3 - 7,2)	0,01 <sup>‡</sup>
Tjelesna aktivnost umjerenog intenziteta >30 minuta u danu/tjedan	4 (1,75 - 7)	7 (2,5 - 7)	5 (0 - 7)	0,03 <sup>§</sup>

*Legenda:* \*Kruskal Wallis test (post hoc Conover); <sup>†</sup>na razini P < 0,05 značajno su niže vrijednosti kod ispitanika s vrijednostima NT-proBNP u 3. tercili; <sup>‡</sup>na razini P < 0,05 značajno su više vrijednosti kod ispitanika s vrijednostima NT-proBNP u 3. tercili; <sup>§</sup>na razini P < 0,05 značajno su više vrijednosti kod ispitanika s vrijednostima NT-proBNP u 2. tercili u odnosu na ispitanike s vrijednostima NT-proBNP u 1. i 3. tercili; IQR = interkvartilni raspon; NT-proBNP = N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid; BMI = indeks tjelesne mase; SKT = sistolički krvni tlak; DKT = dijastolički krvni tlak; HDL = lipoprotein visoke gustoće; non-HDL = lipoprotein ne-visoke gustoće; LDL = lipoprotein niske gustoće; GUK = glukoza u krvi; μmol = mikromol; L = litra; kg = kilogram; m<sup>2</sup> = kvadratni metar; mmHg = milimetri žive; mmol = milimol.

U tablici 5.12. promatrali smo odnos spola, dobi, KV rizičnih čimbenika i KVB prema plazmatskoj koncentraciji ADMA. Pritom smo koristili Fisherov egzaktni test. Iz navedenog je vidljivo da su ispitanici životne dobi ≥ 60 godina, kao i većina žena u razdoblju postmenopauze te ispitanici s dijagnozama AH (P < 0,001), koronarne bolesti (P = 0,002), IFG (P = 0,02) i PAD (P = 0,03) imali plazmatske vrijednosti ADMA unutar 1. tercile, dok spol i drugi promatrani KV rizični čimbenici, ni pojedinačno, ni u kombinacijama, nisu statistički značajno utjecali na plazmatske vrijednosti ADMA.

Tablica 5.12. Odnos spola, dobi, pojavnosti promatranih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i bolesti prema plazmatskoj koncentraciji ADMA

ADMA	Broj (%) ispitanika				P*
	1. tercila (n = 59)	2. tercila (n = 58)	3. tercila (n = 61)	Ukupno (n = 178)	
Spol					
Muškarci	36 (61)	31 (53)	32 (52)	99 (56)	0,61
Žene	23 (39)	27 (47)	29 (48)	49 (44)	
Dob					
< 50 godina	2 (3)	16 (28)	28 (46)	46 (26)	<b>&lt;0,001</b>
50 – 59 godina	10 (17)	12 (21)	13 (21)	35 (20)	
≥ 60 godina	47 (80)	30 (52)	20 (33)	97 (54)	
Dislipidemija	56 (97)	53 (91)	54 (89)	163 (92)	0,29
AH	56 (95)	48 (83)	37 (61)	141 (79)	<b>&lt;0,001</b>
Postmenopauza (n = 79)	22 (96)	18 (67)	16 (55)	56 (71)	<b>&lt;0,001</b>
Prekomjerna tjelesna težina	25 (64)	20 (49)	25 (52)	70 (55)	0,35
MetS	30 (51)	33 (57)	34 (56)	97 (54)	0,79
Pretilost	20 (51)	24 (49)	22 (39)	66 (46)	0,42
Koronarna bolest	32 (54)	24 (41)	14 (23)	70 (39)	<b>0,002</b>
CVI/ TIA	5 (8)	3 (5)	2 (3)	10 (6)	0,46
PAD	11 (19)	8 (14)	2 (3)	21 (12)	<b>0,03</b>
IFG	20 (49)	11 (23)	14 (26)	45 (31)	<b>0,02</b>
Pozitivna obiteljska anamneza preuranjene aterosklerotske KVB	13 (22)	16 (28)	23 (38)	52 (29)	0,16
Trenutni pušači	15 (25)	17 (29)	17 (28)	49 (28)	0,89
DM	18 (31)	12 (21)	8 (13)	38 (21)	0,07
Autoimune bolesti	9 (15)	14 (24)	10 (16)	33 (19)	0,43
CKD stadij ≥ 3	10 (45)	6 (27)	6 (27)	22 (71)	0,09
Trombofilija	2 (3)	1 (2)	2 (3)	5 (3)	0,69
Broj rizičnih čimbenika					
<3	1 (2)	5 (9)	5 (8)	11 (6)	0,26
3 – 5	32 (54)	32 (55)	38 (62)	102 (57)	
> 5	26 (44)	21 (36)	18 (30)	65 (37)	

*Legenda:* \*Fisherov egzaktni test; ADMA = asimetrična dimetilarginin; AH = arterijska hipertenzija; METs = metabolički sindrom; CVI = moždani udar; TIA = tranzitorna ishemijska ataka; PAD = periferna arterijska bolest; IFG = oštećena glikemija natašte; KVB = kardiovaskularne bolesti; DM = šećerna bolest; CKD = kronična bubrežna bolest.

U Tablici 5.13. usporedili smo odnos pojavnosti AF, fenotipa i težine kliničke slike HF prema plazmatskoj koncentraciji ADMA iz koje je vidljivo da su ispitanici s HF, neovisno o fenotipu, imali statistički značajno manje vrijednosti ADMA u plazmi, dok pojavnost AF, kao ni NYHA status nisu utjecali na koncentraciju ADMA u plazmi.

Tablica 5.13. Odnos pojavnosti atrijske fibrilacije, fenotipa i težine srčanog zatajenja prema plazmatskoj koncentraciji ADMA

ADMA	Broj (%) ispitanika				P*
	1. tercila (n = 59)	2. tercila (n = 58)	3. tercila (n = 61)	Ukupno (n = 178)	
AF	24 (41)	17 (29)	13 (21)	54 (30)	0,07
HF	44 (75)	28 (48)	19 (31)	91 (51)	<0,001
HFpEF	17 (44)	13 (33)	9 (23)	39 (22)	0,003
HFmrEF	13 (59)	6 (27)	3 (13)	22 (12)	<0,001
HFrEF	14 (46)	9 (30)	7 (23)	30 (17)	0,003
NYHA razred (n = 91)					
I i II	25 (57)	15 (54)	9 (47)	49 (54)	0,76
III i IV	19 (43)	13 (46)	10 (53)	32 (46)	

*Legenda:* \*Fisherov egzaktni test; ADMA = asimetrična dimetilarginin; AF = atrijska fibrilacija; HF = srčano zatajenje; HFpEF = srčano zatajenje s očuvanom ejeckijskom frakcijom; HFmrEF = srčano zatajenje s blago reduciranom ejeckijskom frakcijom; HFrEF = srčano zatajenje s reduciranom ejeckijskom frakcijom; NYHA – od engl. *New York Heart Association*.

Iste parametre usporedili smo i s plazmatskom koncentracijom NT-proBNP (Tablice 5.14. i 5.15.). Ispitanici dobi  $\geq 60$  godina, žene u razdoblju postmenopauze, ispitanici s dijagnosticiranom AH, koronarnom bolešću, PAD, DM, CKD  $\geq$  stadij 3, AF, HF (naročito HFrEF), NYHA III i IV razred ( $P < 0,001$ ), IFG ( $P = 0,006$ ), autoimunim bolestima, preboljelim CVI/TIA ( $P = 0,003$ ) i muškarci ( $P = 0,01$ ) imali su vrijednosti NT-proBNP u 3. tercili, a pritom su vrijednosti bile značajnije veće ako su istovremeno imali kombinaciju 3 i više KV rizičnih čimbenika ( $P = 0,009$ ).

Tablica 5.14. Odnos spola, dobi, pojavnosti promatranih kardiovaskularnih rizičnih čimbenika i bolesti prema plazmatskoj koncentraciji NT-proBNP

NT-proBNP	Broj (%) ispitanika			Ukupno	P*
	1. tercila (n = 58)	2. tercila (n = 61)	3. tercila (n = 59)		
Spol					
Muškarci	34 (59)	25 (41)	40 (68)	99 (56)	<b>0,01</b>
Žene	24 (41)	36 (59)	19 (32)	79 (44)	
Dob					
< 50 godina	33 (57)	11 (18)	2 (3)	46 (26)	
50 – 59 godina	13 (22)	14 (23)	8 (14)	35 (20)	<b>&lt;0,001</b>
≥ 60 godina	12 (21)	36 (59)	49 (83)	97 (54)	
Dislipidemija	52 (90)	55 (90)	56 (97)	163 (92)	0,33
AH	33 (57)	52 (85)	56 (95)	141 (79)	<b>&lt;0,001</b>
Postmenopauza (n = 79)	11 (45)	26 (72)	19 (100)	56 (71)	<b>&lt;0,001</b>
Prekomjerna tjelesna težina	24 (48)	30 (67)	16 (48)	70 (55)	0,14
MetS	31 (53)	29 (48)	37 (63)	97 (54)	0,24
Pretilost	21 (38)	19 (41)	26 (59)	66 (46)	0,09
Koronarna bolest	7 (12)	24 (39)	39 (66)	70 (39)	<b>&lt;0,001</b>
CVI/TIA	0	4 (7)	6 (10)	10 (6)	<b>0,03</b>
PAD	1 (2)	4 (7)	16 (27)	21 (12)	<b>&lt;0,001</b>
IFG	10 (19)	15 (30)	20 (50)	45 (31)	<b>0,006</b>
Pozitivna obiteljska anamneza preuranjene aterosklerotske KVB	25 (43)	15 (25)	12 (20)	52 (29)	<b>0,02</b>
Trenutni pušači	20 (34)	13 (21)	16 (27)	49 (28)	0,26
DM	5 (9)	11 (18)	22 (37)	38 (21)	<b>&lt;0,001</b>
Autoimune bolesti	5 (9)	12 (20)	16 (27)	33 (19)	<b>0,03</b>
CKD stadij ≥ 3	0	3 (14)	19 (86)	22 (71)	<b>&lt;0,001</b>
Trombofilija	1 (2)	2 (3)	2 (3)	5 (3)	0,70
Broj rizičnih čimbenika					
< 3	5 (9)	5 (8)	1 (2)	11 (6)	<b>0,009</b>
3 - 5	41 (71)	32 (52)	29 (49)	102 (57)	
> 5	12 (21)	24 (39)	29 (49)	65 (37)	

*Legenda:* \*Fisherov egzakti test; NT-proBNP = N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid; AH = arterijska hipertenzija; METs = metabolički sindrom; CVI = moždani udar; TIA = tranzitorna ishemijska ataka; PAD = periferna arterijska bolest; IFG = oštećena glikemija natašte; KVB = kardiovaskularne bolesti; DM = šećerna bolest; CKD = kronična bubrežna bolest.

Tablica 5.15. Odnos pojavnosti atrijske fibrilacije, fenotipa i težine srčanog zatajenja prema plazmatskoj koncentraciji NT-proBNP

NT-proBNP	Broj (%) ispitanika				P*
	1. tercila (n = 58)	2. tercila (n = 61)	3. tercila (n = 59)	Ukupno (n = 178)	
AF	2 (3)	10 (16)	42 (71)	54 (30)	<0,001
HF	1 (2)	31 (51)	59 (100)	91 (51)	<0,001
HFpEF	0	22 (56)	17 (44)	39 (31)	<0,001
HFmrEF	1 (5)	7 (32)	14 (64)	22 (20)	<0,001
HFrEF	0	2 (7)	28 (93)	30 (25)	<0,001
NYHA razred (n = 91)					
I i II	1 (2)	24 (49)	24 (49)	49 (54)	0,001
III i IV	0	7 (17)	35 (83)	42 (46)	

*Legenda:* \*Fisherov egzakti test; NT-proBNP = N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid; AF = atrijska fibrilacija; HF = srčano zatajenje; HFpEF = srčano zatajenje s očuvanom e젝cijskom frakcijom; HFmrEF = srčano zatajenje s blago reduciranom e젝cijskom frakcijom; HFrEF = srčano zatajenje s reduciranom e젝cijskom frakcijom; NYHA – od engl. *New York Heart Association*.

Kada smo usporedili koronarni rizik ispitanikâ (procijenjen SCORE2 ljestvicom) s plazmatskim koncentracijama biljega ADMA i NT-proBNP (Tablica 5.16.), uočili smo da su ispitanici s vrlo visokim koronarnim rizikom imali vrijednosti ADMA u 1. tercili ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ), a NT-proBNP u 3. tercili ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Tablica 5.16. Raspodjela ispitanikâ prema procijenjenom koronarnom riziku i plazmatskim koncentracijama biljega NT-proBNP i ADMA

SCORE2	Broj (%) ispitanika			Ukupno (n = 178)	P*
	Nizak i umjeren (n = 36)	Visok (n = 38)	Vrlo visok (n = 104)		
<b>ADMA</b>					
1. tercile	0	7 (18)	52 (50)	59 (33)	
2. tercila	13 (45)	12 (32)	33 (32)	58 (33)	< 0,001
3. tercila	23 (55)	19 (50)	19 (18)	61 (34)	
<b>NT-proBNP</b>					
1. tercila	24 (64)	19 (50)	15 (14)	58 (33)	
2. tercila	12 (36)	12 (32)	37 (36)	61 (34)	< 0,001
3. tercila	0	7 (18)	52 (50)	59 (33)	

*Legenda:* \* $\chi^2$  test; SCORE2 = sustavni algoritam procjene koronarnog rizika<sup>2</sup>; ADMA = asimetrična dimetilarginin, NT-proBNP = N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid.

U Tablicama 5.17. i 5.18. usporedili smo razlike u vrijednostima LAVI, LVM i LVMI prema plazmatskoj koncentraciji biljega ADMA i NT-proBNP, pri čemu smo koristili Kruskal-Wallis test. Svi navedeni ehokardiografski parametri statistički su značajno bili veći kod ispitanikâ s vrijednostima ADMA unutar 1. tercile, odnosno kod ispitanikâ s vrijednostima NT-proBNP unutar 3. tercile.

Tablica 5.17. Razlike vrijednosti indeksiranog volumena lijeve pretkljetke, mase lijeve kljetke i indeksirane mase lijeve kljetke prema plazmatskoj koncentraciji ADMA

ADMA	Medijan (IQR)			P*
	1. tercila	2. tercila	3. tercile	
LAVI (mL/m <sup>2</sup> )	37 (26 - 49)	28 (20 - 40)	25 (20 - 32)	<0,001
LVM (g)	287 (222 - 368)	243 (188 - 300)	228 (168 - 297)	0,01
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	134 (109 - 172)	118 (92 - 142)	111 (91 - 143)	0,002

Legenda: \*Kruskal Wallis test (*post hoc* Conover); IQR = interkvartilni raspon; ADMA = asimetrična dimetilarginin; LAVI = indeksirani volumen lijeve pretkljetke; LVM = masa lijeve kljetke; LVMI = indeksirana masa lijeve kljetke; mL = mililitar; m<sup>2</sup> = kvadratni metar; g = gram.

Tablica 5.18. Razlike vrijednosti indeksiranog volumena lijeve pretkljetke, mase lijeve kljetke i indeksirane mase lijeve kljetke prema plazmatskoj koncentraciji NT-proBNP

NT-proBNP	Medijan (IQR)			P*
	1. tercile	2. tercila	3. tercile	
LAVI (mL/m <sup>2</sup> )	22 (18 - 26)	28 (22 - 38)	43 (35 - 59)	<0,001
LVM (g)	237 (182 - 283)	210 (172 - 284)	305 (232 - 388)	<0,001
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	113 (91 - 132)	112 (90 - 140)	148 (114 - 183)	<0,001

Legenda: \*Kruskal Wallis test (*post hoc* Conover); IQR = interkvartilni raspon; NT-proBNP = N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid; LAVI = indeksirani volumen lijeve pretkljetke; LVM = masa lijeve kljetke; LVMI = indeksirana masa lijeve kljetke; mL = mililitar; m<sup>2</sup> = kvadratni metar; g = gram.

Spearmanovim koeficijentom korelacije ocijenili smo povezanost NT-proBNP i ADMA s KT, ukupnim kolesterolom, HDL, LDL i non-HDL kolesterolom, trigliceridima, GUK natašte, koronarnim rizikom procijenjenim SCORE2 ljestvicom, maksimalno postignutom frekvencijom i opterećenjem tijekom ergometrije te s težinom HF u skupinama ispitanika s obzirom na procijenjenu LVDF (Tablica 5.19.).

U skupini s urednom LVDF postojala je negativna povezanost NT-proBNP s ukupnim, non-HDL, LDL kolesterolom i trigliceridima. Najjača je i značajna veza NT-proBNP postojala s non-HDL kolesterolom (Rho = -0,606) i trigliceridima (Rho = -0,536), odnosno što su bile veće vrijednosti NT-proBNP bile su manje vrijednosti lipida u plazmi.

Kod LVDD 1. stupnja postojala je pozitivna povezanost NT-proBNP s DKT (Rho = 0,327), SCORE2 (Rho = 0,384) i NYHA razredom (Rho = 0,624). U istoj su skupini veće vrijednosti ADMA bile povezane s većim opterećenjem postignutim tijekom ergometrije (Rho = 0,431), a nižim SCORE2 (Rho = -0,462).



Kod ispitanikâ s LVDD 2. stupnja, što su bile veće vrijednosti NT-proBNP bio je i viši NYHA razred (Rho = 0,427) i manje postignuto opterećenje (Rho = -0,342). U ovoj skupini ispitanika uz veće su vrijednosti ADMA registrirane i veće vrijednosti SKT (Rho = 0,472), DKT (Rho = 0,563), GUK natašte (Rho = 0,332) i BMI (Rho = 0,406).

U skupini s LVDD 3. stupnja, koncentracija NT-proBNP u plazmi bila je veća uz istovremeno manje vrijednosti ukupnog kolesterola (Rho = -0,464), HDL kolesterola (Rho = -0,469), non-HDL kolesterola (Rho = -0,466), LDL kolesterola (Rho = -0,375), triglicerida (Rho = -0,560) i BMI (Rho = -0,393). Istodobno, ispitanici koji su unutar te skupine imali veće vrijednosti NT-proBNP postigli su manju maksimalnu frekvenciju u testu opterećenja (Rho = -0,660). Uz veće vrijednosti NT-proBNP zabilježene su i veće vrijednosti GUK natašte u plazmi (Rho = 0,383), te viši NYHA razred (Rho = 0,586). Postojala je najjača veza između koncentracije NT-proBNP u plazmi i postignute maksimalne frekvencije u testu opterećenja (Rho = -0,660).

Tablica 5.19. Povezanost plazmatskih koncentracija biljega ADMA i NT-proBNP s kardiovaskularnim rizičnim faktorima i drugim varijablama kardiovaskularnog rizika, srčanog zatajenja i funkcionalnog kapaciteta s obzirom na dijastoličku funkciju lijeve klijetke

	Spearmanov koeficijent korelacije Rho (P vrijednost)							
	Uredna LVDF		LVDD 1. stupanj		LVDD 2. stupanj		LVDD 3. stupanj	
	NT-pro BNP	ADMA	NT-pro BNP	ADMA	NT-pro BNP	ADMA	NT-pro BNP	ADMA
SKT	-0,097 (0,53)	-0,095 (0,54)	0,108 (0,48)	-0,091 (0,55)	-0,068 (0,66)	<b>0,472</b> <b>(&lt;0,001)</b>	-0,129 (0,41)	0,044 (0,78)
DKT	-0,031 (0,84)	-0,075 (0,63)	<b>0,327</b> <b>(0,03)</b>	-0,149 (0,32)	-0,243 (0,10)	<b>0,563</b> <b>(&lt;0,001)</b>	-0,137 (0,39)	-0,062 (0,70)
Ukupni kolesterol	<b>-0,496</b> <b>(&lt;0,001)</b>	-0,050 (0,75)	0,007 (0,96)	-0,121 (0,42)	0,036 (0,81)	0,221 (0,14)	<b>-0,464</b> <b>(&lt;0,001)</b>	0,021 (0,90)
HDL kolesterol	0,252 (0,10)	-0,122 (0,43)	0,057 (0,71)	0,099 (0,51)	0,167 (0,27)	0,018 (0,91)	<b>-0,469</b> <b>(&lt;0,001)</b>	-0,063 (0,70)
non-HDL kolesterol	<b>-0,606</b> <b>(&lt;0,001)</b>	0,095 (0,54)	-0,017 (0,91)	-0,128 (0,40)	-0,036 (0,81)	0,195 (0,19)	<b>-0,466</b> <b>(&lt;0,001)</b>	0,060 (0,71)
LDL kolesterol	<b>-0,450</b> <b>(&lt;0,001)</b>	-0,024 (0,88)	0,050 (0,74)	-0,083 (0,58)	0,057 (0,71)	0,139 (0,36)	<b>-0,375</b> <b>(0,02)</b>	-0,008 (0,96)
Trigliceridi	<b>-0,536</b> <b>(&lt;0,001)</b>	0,137 (0,38)	-0,011 (0,94)	-0,237 (0,11)	-0,244 (0,10)	0,144 (0,34)	<b>-0,560</b> <b>(&lt;0,001)</b>	0,133 (0,40)
GUK natašte	0,071 (0,65)	-0,105 (0,50)	0,164 (0,28)	-0,253 (0,09)	-0,085 (0,57)	<b>0,332</b> <b>(0,02)</b>	<b>0,383</b> <b>(0,01)</b>	0,079 (0,62)
BMI	-0,230 (0,13)	-0,088 (0,57)	-0,019 (0,90)	-0,057 (0,71)	-0,123 (0,42)	<b>0,406</b> <b>(0,01)</b>	<b>-0,393</b> <b>(0,01)</b>	0,040 (0,80)
SCORE 2	-0,189 (0,22)	-0,097 (0,53)	<b>0,384</b> <b>(0,01)</b>	<b>-0,462</b> <b>(&lt;0,001)</b>	0,070 (0,64)	0,077 (0,61)	0,208 (0,19)	0,046 (0,77)
Postignuta max frekvencija	-0,293 (0,05)	-0,024 (0,88)	-0,016 (0,92)	0,199 (0,19)	-0,148 (0,32)	-0,251 (0,09)	<b>-0,660</b> <b>(&lt;0,001)</b>	-0,089 (0,57)
Postignuto opterećenje	0,062 (0,69)	-0,163 (0,30)	-0,225 (0,15)	<b>0,431</b> <b>(&lt;0,001)</b>	<b>-0,342</b> <b>(0,03)</b>	0,186 (0,23)	-0,101 (0,70)	0,248 (0,34)
NYHA razred	-	-	<b>0,624</b> <b>(0,01)</b>	0,237 (0,34)	<b>0,427</b> <b>(0,01)</b>	0,145 (0,39)	<b>0,586</b> <b>(&lt;0,001)</b>	0,070 (0,66)

Legenda: LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; NT-proBNP = N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid; ADMA = asimetrična dimetilarginin; SKT = sistolički krvni tlak; DKT = dijastolički krvni tlak; HDL = lipoproteini visoke gustoće; non-HDL = lipoproteini ne-visoke gustoće; LDL = lipoproteini niske gustoće; GUK = glukoza u krvi; BMI = indeks tjelesne mase; SCORE2 = sustavni algoritam procjene koronarnog rizika2; NYHA = od engl. *New York Heart Association*.

S pomoću multivarijantne logističke regresije procijenili smo predviđaju li koncentracije NT-proBNP i ADMA u plazmi prevalenciju bilo kojeg stupnja LVDD (u usporedbi s urednom LVDF), HFrEF, NYHA razred III–IV te visok i vrlo visok SCORE2. U Tablici 5.20. prikazano je da su ispitanici s većim vrijednostima NT-proBNP češće imali razvijenu LVDD, fenotipski i simptomatski teži stadij HF te visok i vrlo visok SCORE2.

Nasuprot tome, LVDD i visok ili vrlo visok SCORE2 bio je povezan s manjom plazmatskom koncentracijom ADMA kod ispitanikâ, a sama plazmatska koncentracija ADMA nije pokazala statističku značajnost prema prevalenciji HFrEF i NYHA razredu III–IV.

Tablica 5.20. Predviđanje vjerojatnosti pojave dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke, najtežih oblika srčanog zatajenja i visokog ili vrlo visokog kardiovaskularnog rizika s pomoću biljega NT-proBNP i ADMA (multivarijantna regresija)

	$\beta$	Wald	P	OR (95% CI)
<b>NT-proBNP</b>				
<b>LVDD</b>	0.01	11.13	<b>0.001</b>	1.01 (1.001 - 1.02)
<b>HFrEF</b>	0.001	19.5	<b>&lt;0.001</b>	1.001 (1.001 - 1.002)
<b>NYHA razred III-IV</b>	0.001	9.49	<b>0.002</b>	1.001 (1.0 - 1.002)
<b>Visok/vrlo visok SCORE2</b>	0.008	6.47	<b>0.01</b>	1.01 (1.002 - 1.014)
<b>ADMA</b>				
<b>LVDD</b>	-3.7	6.26	<b>0.01</b>	0.02 (0.001 - 0.45)
<b>Visok/vrlo visok SCORE2</b>	-5.06	9.43	<b>0.002</b>	0.006 (0.002 - 0.159)

*Legenda:*  $\beta$  – koeficijent regresije; OR – omjer izgleda; 95% CI – 95% raspon pouzdanosti; NT-proBNP = N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid; ADMA = asimetrična dimetilarginin; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; HFrEF = srčano zatajenje s reduciranom ejekcijskom frakcijom; NYHA = od engl. *New York Heart Association*; SCORE2 = sustavni algoritam procijene koronarnog rizika<sup>2</sup>.

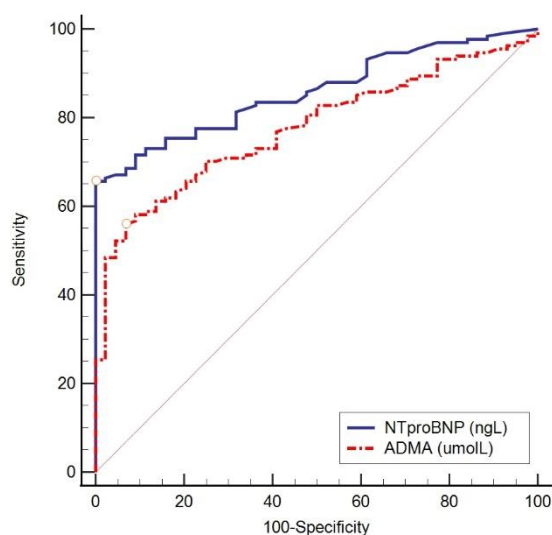
Metodom ROC-krivulje procijenili smo razlike plazmatskih koncentracija biljega NT-proBNP i ADMA među skupinama ispitanika s obzirom na procijenjenu LVDF. Za pojedinu skupinu mijenjana je točka razlučivanja (engl. *cut-off point*), kako bi se stvaranjem ROC-krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

Kod svih usporedbi bolji dijagnostički pokazatelj bio je NT-proBNP, dok ADMA nije postigla značajnost kod razlučivanja LVDD 2. i 3. stupnja (Tablica 5.21., Slike 5.1., 5.2. i 5.3.).

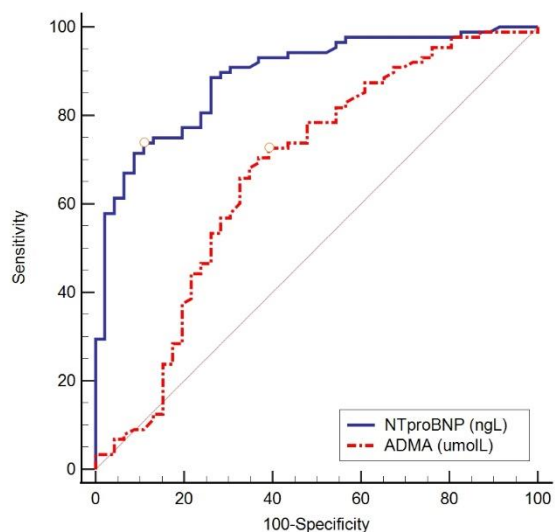
Tablica 5.21. Vrijednosti ROC analize s obzirom na procijenjenu dijastoličku funkciju lijeve klijetke

Čimbenik	AUC	95% CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden indeks	P
<b>Uredna LVDF vs bilo koji stupanj LVDD</b>							
<b>NT-proBNP</b>	0,859	0,807–0,912	65,7	100	>141	0,66	<b>&lt;0,001</b>
<b>ADMA</b>	0,777	0,708–0,845	56	93,2	≤0,392	0,49	<b>&lt;0,001</b>
<b>LVDD 1. stupanj vs LVDD 2. i 3. stupanj</b>							
<b>NT-proBNP</b>	0,889	0,833–0,945	73,9	89,1	>220	0,63	<b>&lt;0,001</b>
<b>ADMA</b>	0,673	0,570–0,777	72,7	60,9	≤0,433	0,34	<b>0,001</b>
<b>LVDD 2. stupanj vs LVDD 3. stupanj</b>							
<b>NT-proBNP</b>	0,904	0,844–0,964	81	87	>784	0,68	<b>&lt;0,001</b>
<b>ADMA</b>	0,582	0,461–0,703	67	54	>0,24	0,21	0,18

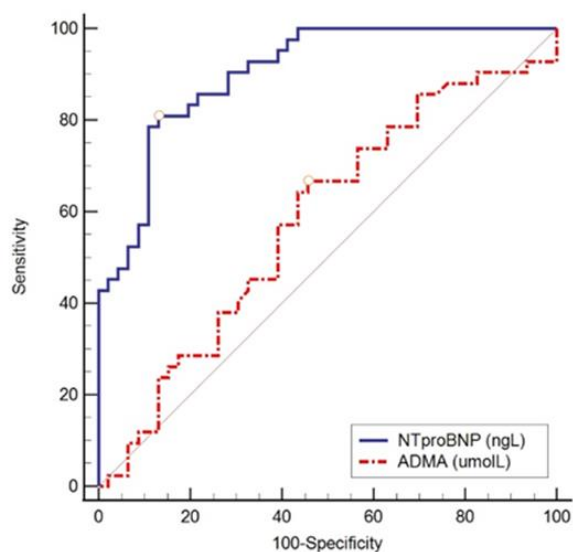
*Legenda:* AUC = površina ispod ROC krivulje; 95% CI – 95% raspon pouzdanosti; LVDF = dijastolička funkcija lijeve klijetke; LVDD = dijastolička disfunkcija lijeve klijetke; NT-proBNP = N-terminalni-pro-B tip natriuretski peptid; ADMA = asimetrična dimetilarginin.



Slika 5.1. ROC krivulja usporedbe N-terminalnog-pro-B tipa natriuretskog peptida i asimetrične dimetilarginin u razlučivanju skupina ispitanika s urednom dijastoličkom funkcijom lijeve klijetke i s bilo kojim stupnjem dijastoličke disfunkcije.



Slika 5.2. ROC krivulja usporedbe N-terminalnog-pro-B tipa natriuretskog peptida i asimetrične dimetilarginin u razlučivanju skupina ispitanika s dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke 1. stupnja i s dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke 2. i 3. stupnja.



Slika 5.3. ROC krivulja usporedbe N-terminalnog-pro-B tipa natriuretskog peptida i asimetrične dimetilarginin u razlučivanju skupina ispitanika s dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke 2. i 3. Stupnja.

Na kraju smo ispitali povezanost uzimanja lijekova (navedenih u Tablici 5.5.) s plazmatskim vrijednostima promatranih biljega i procijenjenim SCORE2.

Ispitanici koji su uzimali lijekove (ukupno 152), u odnosu na one koji nisu (ukupno 26), statistički su značajno češće (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ) imali plazmatske koncentracije ADMA  $< 0,329 \mu\text{mol/L}$  (1. tercila), a NT-proBNP  $\geq 345 \text{ ng/L}$  (3. tercila) te su po pogledu SCORE2 pripadali skupini vrlo visokog KV rizika ( $\chi^2$  test,  $P < 0,001$ ).

Pritom su najmanje plazmatske koncentracije ADMA zabilježene kod ispitanika koji su uzimali jedan od lijekova iz sljedećih skupina: ACEI (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ), ARNI (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ), BB (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ), diuretici (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,04$ ), MRA (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,009$ ), statini (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ), IPP (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,002$ ), SGLT2 inhibitori (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,03$ ), inzulin (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ) i ASK (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ).

Usporedno, najveće plazmatske koncentracije NT-proBNP zabilježene su kod ispitanika koji su uzimali jedan od lijekova iz sljedećih skupina: ACEI, ARNI, BB, diuretici, MRA, statini, drugi antiaritmici, drugi antianginalni lijekovi, IPP, SGLT2 inhibitori, DOAC, varfarin (Fisherov egzaktni test,  $P < 0,001$ ), ARB (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,002$ ), inzulin (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,003$ ), antidepresivi (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,04$ ), ASK (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,008$ ), te P2Y12 inhibitori (Fisherov egzaktni test,  $P = 0,008$ ).

U Tablici 5.22. prikazali smo korelaciju skupina lijekova (za koje smo prethodno utvrdili da su povezani s najmanjim koncentracijama ADMA u plazmi) i plazmatske koncentracije ADMA. Iako su korelacije bile slabe ( $r < -0,5$ ), bile su značajne. Najjača korelacija bila je među onima koji su uzimali ARNI ( $r = -0,454$ ), ACEI ( $r = -0,418$ ) i statine ( $r = -0,395$ ). Oni su imali značajno manju plazmatsku koncentraciju ADMA u usporedbi s onima koji nisu uzimali lijekove iz tih skupina. Situacija je bila ista i kod onih koji su koristili politerapiju – oni su imali značajno manje plazmatske koncentracije ADMA u usporedbi s onima koji su koristili monoterapiju ( $r = -0,431$ ).

Tablica 5.22. Korelacija pojedinih skupina lijekova, mono- i politerapije s plazmatskom koncentracijom ADMA

Skupine lijekova	Koeficijent korelacije r* (P vrijednost)
	ADMA
ACEI	-0,418 (<0,001)
ARNI	-0,454 (<0,001)
BB	-0,352 (<0,001)
Diuretici	-0,230 (0,002)
MRA	-0,299 (<0,001)
Statini	-0,395 (<0,001)
IPP	-0,261 (<0,001)
SGLT2 inhibitori	-0,283 (<0,001)
Inzulin	-0,245 (0,001)
ASK	-0,299 (<0,001)
<b>Terapija (poli vs. mono)</b>	<b>-0,431 (&lt;0,001)</b>

*Legenda:* \*Point-biserijalni koeficijent korelacije; ADMA = asimetrična dimetilarginin; ACEI = inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima; ARNI = inhibitor angiotenzinskih receptora i neprilizina; BB = beta blokatori; MRA = antagonisti mineralokortikoidnih receptora; IPP = inhibitori protonske pumpe; SGLT2 inhibitori = inhibitori kontransportera natrija i glukoze 2; ASK = acetilsalicilna kiselina; vs = nasuprot.

U Tablici 5.23. prikazali smo koji su prediktori značajni u objašnjenju plazmatske koncentracije ADMA. To su politerapija ( $\beta = -0,142$ ) i statini ( $\beta = -0,092$ ) koji objašnjavaju 22,3 % ukupne varijance ADMA [ $F(2, 175) = 26,5, P < 0,001$ ].

Tablica 5.23. Funkcionalna povezanost lijekova i vrijednosti ADMA (multivarijatna linearna regresija)

Prediktor	Regresijski koeficijent $\beta$	95 % raspon pouzdanosti za $\beta$	P
<b>Statini</b>	-0,092	-0,148 do -0,036	<b>0,001</b>
<b>Vrsta terapije (politerapija vs. monoterapija)</b>	-0,142	-0,210 do -0,075	<b>&lt;0,001</b>
<b>Regresijski Model</b>	R = 482; $R^2 = 0,232$ ; $R^2_{kor} = 0,223$ $F_{(2, 175)} = 26,5$ ; $P < 0,001$ ; Cohenov $f^2 = 0,287$		

*Legenda:*  $\beta$  – koeficijent regresije; vs = nasuprot;  $R^2$  – ukupni doprinos objašnjenju varijanci;  $R^2_{kor}$  – korigirani ukupni doprinos objašnjenju varijanci; Cohenov  $f^2$  – veličina učinka

## 6. RASPRAVA

Nakon godina istraživanja došlo se do spoznaje kako je LVDD prvi ehokardiografski “biljeg” oštećenja srčane funkcije kao posljedice djelovanja različitih KV rizičnih čimbenika i KVB, koji prethodi sistoličkoj disfunkciji, igra važnu ulogu u nastanku i progresiji simptomatologije svih fenotipova HF te je iz tih razloga posljednjih desetljeća u fokusu mnogih znanstvenika. Dosadašnjim istraživanjima utvrđeno je da prevalencija LVDD u općoj populaciji ovisi ponajprije o dobi, distribuciji KV rizičnih čimbenika promatrane populacije i kriterijima koje su istraživači koristili pri njenom utvrđivanju, varirajući pritom od 11,1 % (134) do 34,7 % (135). Prosječna prevalencija LVDD kod europskog stanovništva srednje dobi 40 – 50 godina iznosi 22 – 27 % (136, 137).

U našem smo istraživanju, poput drugih istraživača (134, 135, 137), potvrdili pozitivnu korelaciju pojavnosti i stupnja težine LVDD s dobi ( $P < 0,001$ ), srčanom frekvencijom ( $P < 0,001$ ) (Tablica 5.1.) i vrijednostima kreatinina ( $P < 0,001$ ) (Tablica 5.2.) te s prevalencijom AH ( $P < 0,001$ ), dislipidemije ( $P = 0,04$ ), pretilosti ( $P < 0,001$ ), koronarne bolesti ( $P < 0,001$ ), DM ( $P < 0,001$ ) i CKD ( $P < 0,001$ ) (Tablica 5.3.).

Kada su u pitanju razlike među spolovima u prevalenciji LVDD, rezultati su istraživanja kontradiktorni. Tako su npr. Fischer i sur. (134) u svom presječnom istraživanju populacije Augsburga, grada na jugozapadu Njemačke, koje je uključivalo 827 muškaraca i 851 ženu, raspona dobi 25 – 75 godina, utrdili da je prevalencija LVDD češća u muškaraca u usporedbi sa ženama (9 – 21 % vs 5 – 14 %, ovisno o dobi). Abhayaratna i sur. (135) u svom presječnom istraživanju provedenom na 1275 stanovnika Canberre, glavnog grada Australije, među kojima je bio podjednak broj muškaraca i žena dobne skupine 60 – 86 godina, utvrdili da nije postojala statistički značajna razlika u pojavnosti i stupnju težine LVDD među spolovima. Ipak se iz predočenih tabličnih podataka može uočiti da je u dobnoj skupini 60 – 64 godine LVDD 2. i 3. stupnja bila češća kod muškaraca, nego kod žena (5,1 % vs 2,1 %). Kuznetskova i sur. (137) su u svom istraživanju, koje je uključivalo 539 odraslih ispitanika opće populacije stanovništva juga Belgije, srednje dobi 52,5 godina, među kojima su bile 272 žene (50,5 %), utrdili da, iako nije postojala statistički značajna razlika među spolovima u prevalenciji LVDD, omjer je E/E' kod žena bio statistički značajno veći nego kod muškaraca. Iste podatke utvrdili su i Kloch – Badelek i sur. (136) u svom istraživanju provedenom na 1258 ispitanika s područja Belgije, Poljske, Italije i Rusije, srednje dobi 48,5



godina. Ono što se može neizravno zaključiti iz sva 4 navedena istraživanja jesu činjenice kako je u mlađim dobnim skupinama E/E', kao jedan od kriterija utvrđivanja LVDD, konstantno veći u ženskoj populaciji, u srednjoj životnoj dobi dolazi do prevage pojavnosti LVDD u muškoj populaciji, da bi se u najstarijoj životnoj dobi prevalencija među spolovima izjednačila. Razloge spolnih različitosti u KV patofiziologiji, pojavnosti LVDD i prevalenciji HFpEF nedavno su detaljno objasnili Beale i sur. (138). Oni navode da se LVDD kod žena može očekivati čak u ranijim godinama života, nego kod muškaraca uslijed 1. anatomskih, 2. funkcionalnih, 3. staničnih i molekularnih razlika, te 4. razlika u plućnoj cirkulaciji. Naime, poznato je da žene imaju manje dimenzije srčanih šupljina, manji promjer arterija i posljedično tome manji omjer arterijsko-ventrikularne sprege. Iako imaju veću srčanu frekvenciju u mirovanju, kronotropna rezerva žena tijekom tjelesne aktivnosti manja je nego kod muškaraca. Dva posebno "osjetljiva" razdoblja u životu žena jesu postmenopauza i trudnoća, a oba su vezana za hormonski disbalans. Poznato je da smanjenje koncentracije estrogena potencira aktivaciju RAAS s posljedičnim porastom ROS, smanjenjem sinteze NO, što u konačnici rezultira aktivacijom fibroblasta, povećanjem sinteze kolagena, povećanjem krutosti stijenke i nastankom LVDD. Progesteron, koji se u većoj koncentraciji luči tijekom trudnoće, povezuje se s ranijom pojavom HLV kod žena koje su više puta rodile. Kod žena je također stanični protok  $Ca^{2+}$  manji, manji se dio energije iskorištava iz glukoze, a veći dio iz masnih kiselina, pa je i kontrakcija srčanog mišića slabija, nego kod muškaraca. Što se tiče razlika u plućnoj cirkulaciji, prevalencija i primarne i sekundarne plućne arterijske hipertenzije (PAH) su veće u žena nego u muškaraca. Uz navedeno, postoje razlike u geometriji HLV, te u uzrocima koronarne bolesti – kod žena je češća koncentrična HLV i neopstruktivna koronarna bolest, dok je kod muškaraca češća ekscentrična HLV i opstruktivna aterosklerotska koronarna bolest. Zbog svega navedenog, većina KVB (poput AH, DM, AF) višestruko povećavaju rizik od nastanka HF kod žena u odnosu na muškarce. Uz to su globalna prevalencija pretilosti, MetS, anemije uslijed manjka željeza veće, a imunološka hiperreaktivnost izraženija kod ženskog spola. Sve to utječe i na razlike među spolovima u prevalenciji HFpEF i HFrEF, dok je zastupljenost žena u populaciji s HFpEF oko 55 %, u populaciji s HFrEF njihov je udio svega 30 % (139).

Iako se u našem istraživanju s porastom stupnja težine LVDD prati i porast postotka žena u razdoblju postmenopauze (Tablica 5.3.,  $P < 0,001$ ), broj muškaraca (Tablica 5.1.) bio je statistički značajno veći u skupinama s LVDD 2. i 3. stupnja ( $P = 0,001$ ), što se podudara s rezultatima Fischera i sur. (134). Nadalje, iz Tablice 5.7. možemo neizravno zaključiti da je i

u našem istraživanju HFpEF bio vodeći fenotip u skupini u kojoj su prevladavale žene (LVDD 1. stupnja), dok je fenotip HFrEF bio češći u skupini u kojoj je ujedno bio veći postotak muškaraca (LVDD 3. stupnja).

Iako su Maragiannis i sur. (140) potvrdili da postoji pozitivna korelacija između pojavnosti LVDD i subkliničke ateroskleroze koronarnih arterija procijenjene CTCA te da su, uzimajući u obzir LVDD, postigli poboljšanje u reklasifikaciji procjene KV rizika od čak 47 % u usporedbi s Framingham *risk scoreom*, prema našim saznanjima nije do sada provedeno istraživanje koje je uspoređivalo pojavnost LVDD s KV rizikom procijenjenim SCORE2 ljestvicom. Po tom smo pitanju mi u našem istraživanju također potvrdili da visina KV rizika korelira s pojavnošću i stupnjem težine LVDD, odnosno što je stupanj težine LVDD bio veći, to je KV rizik procijenjen SCORE2 ljestvicom bio viši (Tablica 5.4.).

Što se tiče razlika među skupinama u laboratorijskim nalazima koje smo promatrali (Tablica 5.2.), razlike u vrijednostima lipida u krvi objašnjavamo činjenicom da je porastom stupnja težine LVDD rastao i postotak ispitanika koji su koristili statine (Tablica 5.5.,  $P < 0,001$ ). Ureja i kreatinin bili su statistički značajno manji ( $P < 0,001$ ), a eGFR veća ( $P < 0,001$ ) u skupinama s urednom LVDF i LVDD 1. stupnja iz razloga, što je u tim skupinama bio i manji postotak ispitanika s CKD ( Tablica 5.3.,  $P < 0,001$ ). Poput drugih istraživača potvrdili smo također pozitivnu korelaciju između povećanih vrijednosti GGT (141, 142) i težine stupnja LVDD (Tablica 5.2.,  $P < 0,001$ ), a bez istovremenog porasta aspartat-aminotransferaze (AST) i alanin-aminotrasferaze (ALT). Kako navode Ryu i sur. (141) i Jiang i sur. (142) – GGT, osim što je dobar indikator bolesti jetre (naročito alkoholne geneze) i žučnih vodova, također je dobar indikator oksidativnog stresa i lošeg ishoda kod osoba s DM, AH, koronarnom bolesti i HF.

U Tablici 5.5. naveli smo skupine lijekova koje su naši ispitanici koristili. Iz iste je vidljivo da su svi ispitanici u skupini s LVDD 2. i 3. stupnja koristili barem jedan lijek iz navedenih skupina, a najčešće kombinaciju više njih, što je bilo uvjetovano prevalencijom KV rizičnih čimbenika i KVB navedenih u Tablici 5.3. te činjenicom da je kod većine tih ispitanika procijenjen vrlo visok KV rizik (Tablica 5.4.).

U Tablici 5.6. naveli smo razlike među skupinama u parametrima procijenjenim metodom TTE iz koje se može uočiti da su većina ispitanika u skupini s LVDD 3. stupnja

imali dilatativnu kardiomiopatiju s velikom masom i pretežno ekscentričnom HLV te reduciranom EFLV s posljedično razvijenom PAH. Slične podatke prikazali su Fisher i sur. (134) i Abhayaratna i sur. (135).

Promatrajući detaljnije Tablicu 5.6., možemo uočiti da, iako su stijenke LV bile prosječno podjednake debljine u sva tri stupnja LVDD, geometrija je HLV kod ispitanikâ s LVDD 1. i 2. stupnja bila pretežito koncentrična, za razliku od skupine s LVDD 3. stupnja. Porastom stupnja težine LVDD proporcionalno su rasli i promjer LV, LVM, LVMI i LAVI, dok je EFLV postupno padala te je u skupini s LVDD 3. stupnja bila pretežito reducirana. Isto su u svom istraživanju potvrdili i Abhayaratna i sur. (135).

Stoga nas ne iznenađuju rezultati prikazani u Tablici 5.7. prema kojima je prevalencija HF bila najveća ( $P < 0,001$ ), a klinička slika najteža ( $P < 0,001$ ) u skupini s LVDD 3. stupnja, što se također podudara sa rezultatima Kane i sur. (143).

Iz podataka u Tablici 5.8. vidljivo je da su se i stupanj opterećenja i postignuta srčana frekvencija tijekom opterećenja smanjivali proporcionalno stupnju težine LVDD. Razlog tome jesu parametri koje smo naveli u Tablici 5.6., a koji se odnose na postupni porast LVM uslijed hipertrofije stijenki, što je stanje koje zahtijeva veću potrebu miokarda za kisikom, naročito u opterećenju. Kod naših se ispitanika proporcionalno stupnjem težine LVDD pratilo i istovremeno smanjenje kontraktilne funkcije LV, što je u konačnici reduciralo mogućnosti izvođenja i trajanja ergometrijskog testiranja. Većina je ispitanika u skupini s LVDD 3. stupnja prema težini kliničke slike pripadala NYHA III i IV razredu, što znači da su simptome dispneje imali već pri manjim tjelesnim naporima ili u mirovanju. Iz tog razloga veliki dio njih nije ni mogao učiniti ergometrijsko testiranje. Drugi podatak koji smo također potvrdili, odnosi se na pozitivan test opterećenja – signifikantno je da je test u statistički značajnoj mjeri bio pozitivan kod ispitanika u skupinama s LVDD 2. i 3. stupnja, čime smo kao i drugi istraživači potvrdili da je koronarna bolest jedan od razloga pojavnosti i progresije LVDD (8).

Posljednjih je desetljeća zanimanje znanstvenika bilo također usmjereno na endotel, organ koji svojim mnogobrojnim faktorima značajno utječe, ne samo na održavanje zdravlja KV sustava, nego i na pojavu KVB te je upravo ED prva karika u KV kontinuumu, koja prethodi i samoj LVDD. Danas se pri procjeni ED u znanstveno-istraživačkim radovima sve više upotrebljavaju različiti plazmatski biljezi, a ohrabrujuća je spoznaja da sve više radova

ukazuje kako ED može biti reverzibilna. Iz tog je razloga endotel postalo ciljnom metom prevencije i liječenja KVB i HF.

U daljnoj raspravi osvrnut ćemo se na biljege koji su korišteni u ovom istraživanju - ADMA kao biljeg ED, te NT-proBNP kao biljeg HF. Pritom smo plazmatsku koncentraciju ADMA određivali ELISA metodom, a NT-proBNP ECLIA metodom.

Medijan vrijednosti ADMA u plazmi ispitanika s urednom LVDF bio je 0,523  $\mu\text{mol/L}$  uz IQR od 0,474 do 0,599  $\mu\text{mol/L}$  (Tablica 5.9.). To se podudara s vrijednostima koje su dobili i drugi istraživači (64, 144). Tako su Nemeth i sur. (64) u meta analizi koja je obuhvaćala 66 istraživanja s ukupnim brojem 5528 odraslih ispitanika bez dijagnosticirane AH, DM i pretilosti, utvrđivali referentne vrijednosti ADMA u plazmi. Pritom je kod 1435 ispitanika korištena ELISA metoda, te je njome utvrđen referentni raspon od 0,25 do 0,95  $\mu\text{mol/L}$ , sa srednjom vrijednosti 0,57  $\mu\text{mol/L}$ . Deneva-Koycheva i sur. (144) u svom su istraživanju provedenom na 150 zdravih odraslih stanovnika Bugarske, među kojima su bili 74 muškarca i 76 žena, dobi 18 – 65 godina, koristeći također ELISA metodu, utvrdili referentni raspon ADMA u plazmi 0,22 – 0,69  $\mu\text{mol/L}$ , sa srednjom vrijednosti 0,48  $\mu\text{mol/L}$ . Iako je u našem istraživanju većina ispitanika imala dijagnosticiranu neku od KV ili metaboličkih bolesti, ipak je u skupini s urednom LVDF bila najmanja prevalencija AH, DM i pretilosti te su ti ispitanici uzimali lijekove u najmanjem postotku, stoga su bili najsličniji ispitanicima iz navedenih istraživanja. Podatak koji je nama također bio bitan iz istraživanja Deneve-Koycheve i sur. (144) jest taj da nisu utvrdili razlike u plazmatskoj koncentraciji ADMA u ovisnosti o dobi i spolu. U našem smo istraživanju također utvrdili da nije bilo statistički značajne razlike u plazmatskoj koncentraciji ADMA među spolovima (Tablica 5.12.), ali različito od navedenih istraživača, mi smo utvrdili da je koncentracija ADMA bila obrnuto proporcionalna s dobi. Jednako tako neočekivano, u našem istraživanju koncentracija je ADMA bila obrnuto proporcionalna stupnju težine LVDD i koncentracijama NT-proBNP u plazmi (Tablica 5.9.), a ispitanici s AH, koronarnom bolesti, IFG, PAD (Tablica 5.12.), HF (Tablica 5.13.) te vrlo visokim KV rizikom (Tablica 5.16.) imali su vrijednosti ADMA u 1. tercili, što je bilo različito od rezultata prikazanih od strane drugih istraživača (117, 118, 145 – 152). Ipak, poput nekih od tih istraživača (152) i mi smo utvrdili da je plazmatska koncentracija ADMA bila proporcionalna visini lipoproteina u krvi (Tablica 5.10.).

Iako većina navedenih istraživača nije uzimala u obzir utjecaj lijekova na koncentraciju ADMA u plazmi, neki su ipak dali naslutiti kako su određene skupine lijekova imale pozitivan utjecaj na poboljšanje ED (149) i smanjenje plazmatske koncentracije ADMA (145), dok su drugi opisali kontroverzne podatke o utjecaju lijekova na smanjenje ADMA u ovisnosti o fazi HF. Naime, različit je bio učinak terapija na koncentraciju ADMA kod kroničnog kompenziranog stadija u odnosu na akutni dekompenzirani stadij HF (147).

Kada smo u našem istraživanju usporedili skupine lijekova koje su naši ispitanici koristili s plazmatskim koncentracijama ADMA, prosvijetlili smo naše nedoumice po pitanju dobivenih rezultata. Naime, naše je istraživanje obuhvatilo opću populaciju dobi 40 - 65 godina u kojoj je svega nekoliko bilo zdravih ispitanika, dok je većina imala dijagnosticiranu jednu ili više KVB, a prevalencija istih povećavala se s dobi i težinom LVDD, zbog čega je čak 85 % ispitanika uzimalo lijekove iz skupina antihipertenziva, antidijabetika, hipolipemika, antianginalnih, antikoagulantnih, antitrombocitnih i antiaritmika. Oni koji su uzimali lijekove iz skupina ACEI, ARNI, BB, diuretici, MRA, statini, IPP, SGLT2 inhibitori, inzulin i ASK, a posebice kombinacije više skupina, imali su statistički manje vrijednosti koncentracije ADMA u plazmi, u usporedbi s onim ispitanicima koji te lijekove nisu koristili (Tablica 5.22.). Proučavajući podatke iz dostupne literature o utjecaju tih skupina lijekova na plazmatsku koncentraciju ADMA, došli smo do slijedećih saznanja. Većina istraživača opisala je da i ACEI i ARB reduciraju koncentraciju ADMA u plazmi ispitanika s različitim KV i metaboličkim bolestima i to neovisno o učinkovitosti snižavanja KT (153 – 156). Po pitanju učinka BB i statina, istraživači su navodili kontradiktorne spoznaje. Neki su od njih u svojim istraživanjima potvrdili kako simvastatin i atorvastatin u visokim dozama, unatoč signifikantnom smanjenju koncentracije lipoproteina u plazmi, nemaju učinka na plazmatsku koncentraciju ADMA (157), dok su drugi potvrdili da rosuvastatin utječe pozitivno na redukciju ADMA u plazmi (158). Ipak, mora se uzeti u obzir da su sva ta istraživanja kratko trajala; svega 6 - 8 tjedana. Iste informacije dobivene su i po pitanju učinka BB – istraživači su utvrdili da bisoprolol (159), atenolol i metoprolol ne utječu, dok nebivolol reducira plazmatsku koncentraciju ADMA (160, 161). I u tim istraživanjima se promatrao učinak BB na plazmatsku koncentraciju ADMA nakon svega 4 do 12 tjedana redovnog uzimanja terapije. Po pitanju SGLT2 inhibitora, iako su neki istraživači utvrdili da empagliflozin smanjuje upalni i oksidativni stres u HFpEF poboljšavajući kaskadu NO-sGC-cGMP signalnog puta (116), Gessner i sur. nisu utvrdili da terapija empagliflozinom ili dapagliflozinom u trajanju od 6 tjedana utječu na plazmatsku koncentraciju ADMA (162).

Mehmetoglu i Kurbal (163) istraživali su utjecaj dvomjesečne terapije s 2 različite doze ASK (100 i 150 mg) na plazmatsku koncentraciju ADMA kod 26 zdravih dobrovoljaca, dobi 40 – 53 godine, koji nisu uzimali nikakvu kroničnu terapiju za liječenje KV i metaboličkih bolesti. Pritom su se plazmatske koncentracije ADMA provjeravale prije početka uzimanja terapije, 1 mjesec i 2 mjeseca po prekidu terapije te su utvrdili da je plazmatska koncentracije ADMA bila značajno reducirana 2 mjeseca nakon provedene terapije u skupini koja je primala dozu od 150 mg 1x dnevno, dok u drugoj skupini (100 mg 1x dnevno) nije bilo statistički značajne razlike u plazmatskoj koncentraciji ADMA po prestanku uzimanja terapije u odnosu na početne vrijednosti. Iako su dosadašnja istraživanja utvrdila da i spironolakton i ARNI poboljšavaju ED (112, 114), prema našim saznanjima do sada nisu provedena istraživanja koja su uspoređivala plazmatsku koncentraciju ADMA s tim skupinama lijekova, kao ni s diureticima i primjenom inzulinske terapije.

Po pitanju primjene IPP, naši se rezultati razlikuju od rezultata drugih istraživača. Naime, neka istraživanja utvrdila su da primjena IPP povećava KV rizik zbog inhibicije DDAH, enzima odgovornog za razgradnju ADMA. Dok su Ghebremariam i sur. (164) utvrdili nesignifikantan porast plazmatske koncentracije ADMA kod ispitanika koji su uzimali IPP u trajanju 4 tjedna, u odnosu na one koji su primali placebo, isto nije potvrđeno u istraživanjima Kruszelnicke i sur. (165) i Tommasi i sur. (166). Ne možemo sa sigurnošću tvrditi što je uzrok tome da smo u našem istraživanju utvrdili kako IPP dovode do redukcije plazmatske koncentracije ADMA, jedino logično objašnjenje jest moguć konkomitantan utjecaj ostalih lijekova s obzirom da su IPP u najvećoj mjeri koristili ispitanici u skupinama s LVDD 2. i 3. stupnja, koji su ujedno i sve ostale lijekove, za koje smo utvrdili da utječu na redukciju ADMA, uzimali u značajnije većem postotku u odnosu na ispitanike drugih skupina.

Po pitanju učinkovitosti politerapije na redukciju plazmatske koncentracije ADMA, u dostupnoj literaturi smo pronašli članak autora de Oliveira Beraldo i sur. (167) koji su u skupini od 103 ispitanika s AH pratili plazmatsku koncentraciju ADMA kroz period od 6 mjeseci. Zanimljivo je kako je redukcija plazmatske koncentracije ADMA bila proporcionalna redukciji vrijednosti KT i broju uzimanja antihipertenziva te je postotak redukcije bio statistički značajno veći kod ispitanikâ s rezistentnom AH, koji su u početku imali i statistički značajno veće vrijednosti ADMA u plazmi, a liječeni su s znatno većim brojem lijekova.

Za razliku od navedenog, naše je istraživanje bilo presječno i nije bilo statistički značajne razlike u vrijednostima KT među promatranim skupinama. Jedino u skupini s LVDD 2. stupnja postojala je pozitivna korelacija između plazmatske koncentracije ADMA i visine SKT i DKT (Tablica 5.19.), a ta je skupina ujedno imala najmanje vrijednosti plazmatske koncentracije ADMA u usporedbi s drugim skupinama (Tablica 5.9.). Stoga je jedino logično objašnjenje da je na vrijednosti ADMA u naših ispitanika utjecala terapija, među kojom su najznačajniji utjecaj imale kombinirana terapija više skupina lijekova (tzv. politerapija) i statini (Tablica 5.23.).

Po pitanju NT-proBNP, i mi smo poput drugih istraživača potvrdili pozitivnu korelaciju tog biljega s dobi (Tablica 5.14.,  $P < 0,001$ ), pojavnošću i stupnjem težine LVDD (Tablica 5.9.,  $P < 0,001$ ), pojavnošću i brojem različitih KV i metaboličkih bolesti (Tablica 5.14.), pojavnošću AF (Tablica 5.15.,  $P < 0,001$ ), težinom HF (Tablica 5.15.,  $P < 0,001$ ), porastom LAVI, LVM i LVMI (Tablica 5.18.,  $P < 0,001$ ) i sniženim funkcionalnim kapacitetom (Tablica 5.19.) (80, 81, 168 – 173). Poput drugih autora potvrdili smo također da plazmatska koncentracija NT-proBNP raste proporcionalno porastu KV rizika (Tablica 5.16.,  $P < 0,001$ ) (82, 174, 175).

Iz Tablice 5.9. može se primijetiti da je u našem istraživanju medijan plazmatske koncentracije NT-proBNP u skupini ispitanika s urednom LVDF (u kojoj je bilo i zdravih ispitanika) bio 39 ng/L uz IQR od 18 do 66 ng/L. To se podudara sa podacima autora Suthahar i sur. (176) koji su u svom preglednom članku utvrdili da su prosječne koncentracije NT-proBNP u općoj populaciji zdravih žena 45 – 70 ng/L, a u zdravih muškaraca 25 – 40 ng/L. Isti autori su naveli kako je testosteron, iz nedovoljno poznatog razloga, a moguće preko aktivacije neprilizina, povezan sa smanjenom koncentracijom NT-proBNP, dok estrogen djeluje na način da povećava ekspresiju gena odgovornih za sintezu NP, istovremeno povećava i omjer NPR-A/NPR-C te na taj način dovodi do povećanja koncentracije NT-proBNP kod žena. Međutim, kako autori navode – primijećeno je da su u dijagnozi HF koncentracije NT-proBNP veće kod muškog u odnosu na ženski spol, moguće zbog razlike u prevalenciji HFrEF i HFpEF. Smatramo da je upravo to razlog zbog kojeg smo mi u našem istraživanju utvrdili da su muškarci imali statistički značajno veće vrijednosti NT-proBNP u odnosu na žene (Tablica 5.14.,  $P = 0,01$ ).

Kada smo došli do spoznaje da je na koncentraciju ADMA u naših ispitanika utjecala terapija, ispitali smo učinak terapije i na koncentraciju NT-proBNP i utvrdili da je većina ispitanika koji su uzimali terapiju imala vrijednosti NT-proBNP u 3. tercili. Isto smo provjerili i u dostupnoj literaturi i utvrdili da su za većinu skupina lijekova teorije po tom pitanju poprilično kontradiktorne (177). Naime, dok su nedavne studije potvrdile da ARNI reducira početne vrijednosti NT-proBNP za približno 30 %, a SGLT2 inhibitori i vericiguat prosječno za 10 – 15 % (178), učinci drugih lijekova koji se koriste za liječenje AH, DM, koronarne bolesti i HF su složeniji. Tako Troughton i sur. (177) navode kako u bolesnika s HF diuretici, inhibitori RAAS, amiodaron, a moguće i statini, u većini situacija reduciraju NP u plazmi u odnosu na početne vrijednosti. BB u bolesnika s HF imaju isti učinak samo kada se primjenjuju kao dugotrajna terapija, dok u akutnoj fazi ili ne utječu ili dovode do porasta koncentracije NP u plazmi. BB kod hipertoničara pak povećavaju koncentraciju NP u plazmi. CCB imaju također varijabilan učinak na koncentraciju NP koji ovisi o individualnom lijeku i duljini trajanja terapije. Ovdje moramo naglasiti da, budući da se radilo o presječnom istraživanju, nismo pratili biljege kroz određeno vrijeme i stoga ne znamo kako su se koncentracije mijenjale u ovisnosti o duljini trajanja pojedine terapije.

Na kraju ćemo dodati, da iako je ADMA obećavajući biljeg procjene KV rizika, u našem se istraživanju NT-proBNP pokazao kao superiorniji biljeg, ne samo u procjeni pojavnosti i težine HF, nego i u svrhu procjene KV rizika te pojavnosti i stupnja težine LVDD (Tablice 5.20 i 5.21, Slike 5.1., 5.2. i 5.3.). Smatramo da je djelomični razlog tome i različit utjecaj terapije na plazmatske koncentracije ta dva biljega.

Vjerujemo da ovo istraživanje donosi nove, važne spoznaje za svakodnevnu kliničku praksu, ukazujući ponajprije da terapija koju danas koristimo može imati velik utjecaj na poboljšanje ED, što u konačnici može utjecati na usporavanje progresije KVB te redukciju incidencije HF. U tom kontekstu ADMA može poslužiti kao dobar biljeg učinkovitosti liječenja.

Ipak, naše istraživanje ima i nekoliko ograničenja. Prvo, radi se o presječnom istraživanju u kojem smo zaključak o učinkovitosti promatranih parametara na ishode donosili na temelju samo jednog mjerenja. Drugo, nismo razmatrali utjecaj različitih aktivnih supstanci unutar pojedine skupine lijekova, kao ni njihovih doza i duljine trajanja terapije na koncentraciju promatranih biljega. Stoga, smatramo da je u budućnosti nužno provesti



longitudinalna istraživanja koja bi trebala uzeti u obzir navedeno te biti u mogućnosti odgovoriti na pitanja: 1. u kojem razdoblju života početi mjeriti i koliko često ispitivati biljege ED, 2. koje su ciljne vrijednosti i jesu li individualno različite, 3. kako uklopiti različite slikovne i plazmatske biljege u algoritme procjene KV rizika, a sve s ciljem usporavanja progresije kardiovaskularnog kontinuuma, što bi u konačnici moglo rezultirati smanjenjem incidencije KVB i HF.

## 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

1. Pojavnost i stupanj težine LVDD pozitivno koreliraju s dobi, srčanom frekvencijom, vrijednostima kreatinina u krvi, pojavom AH, dislipidemije, pretilosti, koronarne bolesti, DM i CKD;
2. Proporcionalno porastu stupnja težine LVDD rastu KV rizik procijenjen SCORE2 algoritmom i plazmatska koncentracija NT-proBNP, dok plazmatska koncentracija ADMA pada;
3. Porastom LAVI, LVM i LVMI proporcionalno raste i plazmatska koncentracija NT-proBNP, dok plazmatska koncentracija ADMA pada;
4. Povećane plazmatske koncentracije NT-proBNP povezane su sa starenjem, pojavnošću KV i metaboličkih bolesti, LVDD 2. i 3. stupnja, AF, HF, reduciranom LVEF i funkcionalnim kapacitetom te vrlo visokim KV rizikom procijenjenim SCORE2 ljestvicom;
5. Povećane plazmatske koncentracije ADMA povezane su s porastom ukupnog, LDL i non-HDL kolesterola, dok su smanjene plazmatske koncentracije uočene kod starijih ispitanika, onih s dijagnosticiranom AH, koronarnom bolesti, IFG, PAD, HF, LVDD 2. i 3. stupnja, procijenjenim vrlo visokim KV rizikom te dodatno kod žena koje su bile u razdoblju postmenopauze;
6. Dok spol ne utječe na serumsku koncentraciju ADMA, muškarci s HF imaju veće vrijednosti plazmatske koncentracije NT-proBNP u odnosu na žene;
7. Na smanjenje plazmatske koncentracije ADMA utječu sljedeće skupine lijekova: ACEI, ARNI, BB, diuretici, MRA, statini, SGLT2 inhibitori, inzulin i ASK, među kojima najznačajniji utjecaj imaju politerapija i statini;
8. U usporedbi s učinkom na plazmatsku koncentraciju ADMA, promatrane skupine lijekova ne utječu na isti način na plazmatsku koncentraciju NT-proBNP.

S obzirom na gore navedene zaključke, možemo reći da su LVDD i NT-proBNP dobri predkazatelji KV rizika te da je NT-proBNP, u usporedbi s ADMA, superiorni biljeg procjene stupnja težine LVDD, KV rizika i HF, moguće djelomično zbog utjecaja lijekova. ADMA u tom smislu može poslužiti kao dobar biljeg procjene učinkovitosti liječenja na reverzibilnost ED.

## 8. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Primarni ciljevi istraživanja bili su utvrditi međusobnu povezanost pojavnosti dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke (LVDD), kardiovaskularnog (KV) rizika procijenjenog SCORE2 ljestvicom i plazmatskih koncentracija biljega NT-proBNP i ADMA. Sekundarni ciljevi bili su utvrditi povezanost indeksiranog volumena lijeve pretklijetke (LAVI) s plazmatskom koncentracijom NT-proBNP i ADMA te utvrditi učinkovitost biljega NT-proBNP i ADMA u predviđanju LVDD kod ispitanika opće populacije.

**Nacrt studije:** Presječno istraživanje opće populacije ispitanika koji su u razdoblju od studenog 2019. do svibnja 2022. godine dolazili na pregled u internističku ambulantu pri Domu zdravlja Osječko-baranjske županije i kardiološku ambulantu Kliničkog bolničkog centra Osijek.

**Ispitanici i metode:** U istraživanju je sudjelovalo 178 ispitanika (99 muškaraca i 79 žena) dobi 40 – 65 godina, kojima je na temelju anamneze, sociodemografskih, antropometrijskih karakteristika i laboratorijske analize procijenjen KV rizik. Funkcionalni kapacitet i pojavnost ishemijskih promjena ispitanici su testirani opterećenjem. Za utvrđivanje plazmatske koncentracije ADMA korištena je ELISA metoda, a za NT-proBNP ECLIA metoda. Transtorakalnom ehokardiografijom procijenjena je dijastolička funkcija lijeve klijetke (LVDF), nakon čega su ispitanici podijeljeni u 4 skupine: 1. uredna LVDF (44 ispitanika), 2. LVDD 1. stupnja (46 ispitanika), 3. LVDD 2. stupnja (46 ispitanika) i 4. LVDD 3. stupnja (42 ispitanika).

**Rezultati:** Proporcionalno porastu stupnja težine LVDD raste KV rizik procijenjen SCORE2 algoritmom i plazmatska koncentracija NT-proBNP, dok plazmatska koncentracija ADMA pada. Porastom LAVI, mase i indeksirane mase lijeve klijetke (LVM i LVMI) proporcionalno raste i plazmatska koncentracija NT-proBNP, dok plazmatska koncentracija ADMA pada. Na smanjenje plazmatske koncentracije ADMA utječu sljedeće skupine lijekova: ACEI, ARNI, BB, diuretici, MRA, statini, SGLT2 inhibitori, inzulin i ASK, među kojima najznačajniji utjecaj imaju politerapija i statini. U usporedbi s učinkom na plazmatsku koncentraciju ADMA, promatrane skupine lijekova ne utječu na isti način na plazmatsku koncentraciju NT-proBNP.

**Zaključak:** LVDD i NT-proBNP dobri su predkazatelji KV rizika. U usporedbi s ADMA, NT-proBNP superiorni je biljeg procjene težine stupnja LVDD, KV rizika i srčanog zatajenja (HF), moguće djelomično zbog utjecaja lijekova. ADMA može poslužiti kao dobar biljeg procjene učinkovitosti liječenja na reverzibilnost endotelne disfunkcije (ED).

**Ključne riječi:** amino terminalni moždani natriuretski peptid; analozi i derivati arginina; dijastola; endotel; koronarna bolest srca; procjena rizika; srednja dob.

## 9. SUMMARY

**Title:** The relationship of left ventricular diastolic dysfunction and biomarkers of endothelial dysfunction with coronary risk assessed by the SCORE scale in the general population of adult subjects aged 40-65 years

**Objectives:** The primary objectives of the study were to determine the relationship between the incidence of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), cardiovascular (CV) risk assessed by the SCORE2 scale, and plasma concentrations of NT-proBNP and ADMA biomarkers. The secondary objectives were to determine the association of indexed left atrial volume (LAVI) with plasma concentrations of NT-proBNP and ADMA, and to determine the effectiveness of NT-proBNP and ADMA biomarkers in predicting LVDD in subjects of the general population.

**Study design:** A cross-sectional study that included subjects from the general population who came for examination to the internist ambulance of the Health Center of Osijek-Baranja County and the Cardiology Clinic of Clinical Hospital Center Osijek in the period from November 2019 to May 2022.

**Participants and methods:** 178 subjects (99 men and 79 women) aged 40-65 years participated in the study, who were assessed for CV risk based on the medical history, socio-demographic, anthropometric characteristics and laboratory analysis. Functional capacity and the occurrence of ischemic changes were examined by a stress test. The ELISA method was used to determine the plasma concentration of ADMA, and the ECLIA method was used for NT-proBNP. Left ventricular diastolic function (LVDF) was assessed by transthoracic echocardiography, after which the subjects were divided into 4 groups: 1. normal LVDF (44 subjects), 2. 1<sup>st</sup> degree LVDD (46 subjects), 3. 2<sup>nd</sup> degree LVDD (46 subjects) and 4. LVDD of the 3<sup>rd</sup> degree (42 subjects).

**Results:** In proportion to the increase in the severity of LVDD, the CV risk assessed by the SCORE2 scale and the plasma concentration of NT-proBNP increase also, while the plasma concentration of ADMA decreases. With an increase in LAVI, mass and indexed mass of the left ventricle (LVM and LVMI), the plasma concentration of NT-proBNP increases proportionally, while the plasma concentration of ADMA decreases. The following groups of

drugs affect the lowering of ADMA plasma concentration: ACEI, ARNI, BB, diuretics, MRA, statins, SGLT2 inhibitors, insulin and ASA, among which polytherapy and statins have the most significant influence. Compared to the effect on the plasma concentration of ADMA, the observed groups of drugs do not affect the plasma concentration of NT-proBNP in the same way.

**Conclusion:** LVDD and NT-proBNP are good predictors of CV risk. Compared with ADMA, NT-proBNP is a superior biomarker for assessing severity of LVDD, CV risk, and heart failure (HF), possibly due to drug effects in part. ADMA can serve as a good biomarker for assessing the effectiveness of treatment on the reversibility of endothelial dysfunction (ED).

**Key words:** Amino terminal pro brain natriuretic peptide; Arginine/ analogs and derivatives; Coronary heart disease; Diastole; Endothelium; Middle aged; Risk assessment.

**10. LITERATURA**

1. Barić Lj, Petrač D, Birtić K. Elektrokardiografija u praksi. Zagreb: Lek d.o.o.; 2003.
2. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 12. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012
3. Otto CM. Textbook of Clinical Echocardiography. 5. izd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
4. Jurilj R, Božić I. Ehokardiografija. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
5. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z, i sur. Patofiziologija. 5. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
6. Palmiero P, Zito A, Maiello M, Cameli M, Modesti PA, Muiesan ML, i sur. Left ventricular diastolic function in hypertension: methodological considerations and clinical implications. *J Clin Med Res.* 2015;7(3):137-44.
7. Tsujino T, Kawasaki D, Masuyama T. Left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2006;6(4):219-30.
8. Mesquita ET, Jorge AJL. Understanding Asymptomatic Diastolic Dysfunction in Clinical Practice. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1):94-101.
9. Albakri A. Endocrine cardiomyopathy: A review and pooled analysis of pathophysiology, diagnosis and clinical management. *Res Rev Insights.* 2019;3:1-15.
10. Lisco G, Giagulli VA, Iovino M, Zupo R, Guastamacchia E, De Pergola G, i sur. Endocrine system dysfunction and chronic heart failure: a clinical perspective. *Endocrine.* 2022;75(2):360-76.
11. Khatiwada S, Boro H, Farooqui FA, Alam S. Endocrine causes of heart failure: A clinical primer for cardiologists. *Indian Heart J.* 2021;73(1):14-21.
12. de Albuquerque Suassuna PG, Sanders-Pinheiro H, de Paula RB. Uremic Cardiomyopathy: A New Piece in the Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder Puzzle. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:206.
13. Guertl B, Noehammer C, Hoefler G. Metabolic cardiomyopathies. *Int J Exp Pathol.* 2000;81(6):349-72.
14. Wenzl FA, Ambrosini S, Mohammed SA, Kraler S, Lüscher TF, Costantino S, i sur. Inflammation in Metabolic Cardiomyopathy. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:742178.
15. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res.* 2017;113(4):389-98.

16. Ren J, Wu NN, Wang S, Sowers JR, Zhang Y. Obesity cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1745-807.
17. Kitzman DW, Sheikh KH, Beere PA, Philips JL, Higginbotham MB. Age-related alterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility and loading conditions. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(5):1243-50.
18. Chang WT, Chen JS, Hung YK, Tsai WC, Juang JN, Liu PY. Characterization of aging-associated cardiac diastolic dysfunction. *PLoS One.* 2014;9(5):e97455.
19. Arshi B, Geurts S, Tilly MJ, van den Berg M, Kors JA, Rizopoulos D, i sur. Heart rate variability is associated with left ventricular systolic, diastolic function and incident heart failure in the general population. *BMC Med.* 2022;20:91.
20. Van Leeuwen P, Kuemmel HC. Respiratory modulation of cardiac time intervals. *Br Heart J.* 1987;58(2):129-35.
21. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation.* 2002;105(11):1387-93.
22. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation.* 2000;101(17):2118-21.
23. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, i sur. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
24. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, i sur. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. 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(12):1440-63.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, i sur. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.
26. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med.* 1987;317(17):1098.



27. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, i sur. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314.
28. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(1 Pt 2):228-244.
29. Ando J, Yamamoto K. Effects of shear stress and stretch on endothelial function. *Antioxid Redox Signal.* 2011;15(5):1389-403.
30. Dias RG, Negrão CE, Krieger MH. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(1):68-75.
31. Sorensen KE, Celermajer DS, Georgakopoulos D, Hatcher G, Betteridge DJ, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent dilation is an early event in children with familial hypercholesterolemia and is related to the lipoprotein(a) level. *J Clin Invest.* 1994;93(1):50-5.
32. Gocke N, Vita JA. Clinical manifestations of endothelial dysfunction. In Loscalzo J, Schafer AI (eds). *Thrombosis and Hemorrhage.* 3. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002, str. 685-706.
33. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002;105(9):1135-43.
34. Adeva-Andany MM, Ameneiros-Rodríguez E, Fernández-Fernández C, Domínguez-Montero A, Funcasta-Calderón R. Insulin resistance is associated with subclinical vascular disease in humans. *World J Diabetes.* 2019;10(2):63-77.
35. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37(6):1523-8.
36. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2000;102(9):1000-6.
37. Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;106(2):184-90.
38. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24(2):471-6.

39. Gilligan DM, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Effects of physiological levels of estrogen on coronary vasomotor function in postmenopausal women. *Circulation*. 1994;89(6):2545-51.
40. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, i sur. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation*. 2000;102(20):2473-8.
41. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*. 2000;87(10):840-4.
42. Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC. The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 1996;127(1):1-11.
43. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:4.
44. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, i sur.; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
45. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, i sur. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315(17):1046-51.
46. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, i sur.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-7.
47. Neves JA, Neves JA, Oliveira RCM. Biomarkers of endothelial function in cardiovascular diseases: hypertension. *J Vasc Bras*. 2016;15(3):224-233.
48. Giannitsi S, Bougiakli M, Bechlioulis A, Naka K. Endothelial dysfunction and heart failure: A review of the existing bibliography with emphasis on flow mediated dilation. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2019;8:2048004019843047.
49. Franceschelli S, Ferrone A, Pesce M, Riccioni G, Speranza L. Biological functional relevance of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2013;14(12):24412-21.
50. Teerlink T. ADMA metabolism and clearance. *Vasc Med*. 2005;10 Suppl 1:S73-81.
51. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339(8793):572-5.
52. Tain YL, Hsu CN. Toxic Dimethylarginines: Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) and Symmetric Dimethylarginine (SDMA). *Toxins (Basel)*. 2017;9(3):92.

53. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*. 2004;109(15):1813-8.
54. Manzi S. Systemic lupus erythematosus: a model for atherogenesis? *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(4):353-9.
55. Bultink IE, Teerlink T, Heijst JA, Dijkmans BA, Voskuyl AE. Raised plasma levels of asymmetric dimethylarginine are associated with cardiovascular events, disease activity, and organ damage in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(9):1362-5.
56. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, i sur. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99(9):1141-6.
57. Surdacki A, Nowicki M, Sandmann J, Tsikas D, Boeger RH, Bode-Boeger SM, i sur. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999;33(4):652-8.
58. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T, Katoh T, Takahashi K, Okumura K. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension : modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation*. 2000;101(8):856-61.
59. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, i sur. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2001;88(10):1201-3.
60. Stühlinger MC, Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin TL, Cooke JP, i sur. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA*. 2002;287(11):1420-6.
61. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, i sur. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98(18):1842-7.
62. Lundman P, Eriksson MJ, Stühlinger M, Cooke JP, Hamsten A, Tornvall P. Mild-to-moderate hypertriglyceridemia in young men is associated with endothelial dysfunction and increased plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):111-6.
63. Stühlinger MC, Oka RK, Graf EE, Schmölzer I, Upson BM, Kapoor O, i sur. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocyst(e)inemia: role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation*. 2003;108(8):933-8.
64. Németh B, Ajtay Z, Hejjel L, Ferenci T, Ábrám Z, Murányi E, i sur. The issue of plasma asymmetric dimethylarginine reference range - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177493.

65. Crea F, Camici PG, Bairey Merz CN. Coronary microvascular dysfunction: an update. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1101-11.
66. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, i sur.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-367.
67. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, i sur.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
68. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, i sur.; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(18):2231-64.
69. Braunwald E, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann D, Tomaselli GF. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 11. izd. Philadelphia: Elsevier, 2019.
70. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, i sur.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726.
71. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71.
72. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*. 1981;28(1):89-94.
73. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature*. 1988;332(6159):78-81.
74. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;168(2):863-70.
75. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, Anker SD, Bayes-Genis A, Butler J, i sur. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail*. 2023;25(5):616-31.

76. Potter LR, Yoder AR, Flora DR, Antos LK, Dickey DM. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(191):341-66.
77. Nalivaeva NN, Zhuravin IA, Turner AJ. Nprilysin expression and functions in development, ageing and disease. *Mech Ageing Dev.* 2020;192:111363.
78. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, i sur.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200.
79. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation.* 2011;123(18):2015-9.
80. Fradley MG, Larson MG, Cheng S, McCabe E, Coglianese E, Shah RV, i sur. Reference limits for N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in healthy individuals (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1341-5.
81. Costello-Boerrigter LC, Boerrigter G, Redfield MM, Rodeheffer RJ, Urban LH, Mahoney DW, i sur. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide in the general community: determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):345-53.
82. Gallagher J, Watson C, Campbell P, Ledwidge M, McDonald K. Natriuretic Peptide-based Screening and Prevention of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017;3(2):83-85.
83. Fu S, Ping P, Zhu Q, Ye P, Luo L. Brain Natriuretic Peptide and Its Biochemical, Analytical, and Clinical Issues in Heart Failure: A Narrative Review. *Front Physiol.* 2018;9:692.
84. World Health Organization. Cardiovascular Diseases (CVDs), 11.6.2021. Dostupno na adresi: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Datum pristupa: 05.08. 2023.
85. World Health Organization. Disease burden and mortality estimates. Dostupno na adresi: [www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en). Datum pristupa: 03.02.2023.
86. Kralj V i Čukelj P. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj u 2019. godini. Zagreb: HZJZ; 2022.
87. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, i sur. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-337.

88. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, i sur. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
89. Sušić L, Maričić L, Vincelj J, Vadoci M, Sušić T. Understanding the association between endothelial dysfunction and left ventricle diastolic dysfunction in development of coronary artery disease and heart failure. *Acta Biomed*. 2021 Jul 1;92(3):e2021204.
90. Tsigkou V, Oikonomou E, Anastasiou A, Lampsas S, Zakynthinos GE, Kalogeris K, i sur. Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications of Endothelial Dysfunction in Patients with Heart Failure. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):4321.
91. Bork NI, Nikolaev VO. cGMP Signaling in the Cardiovascular System-The Role of Compartmentation and Its Live Cell Imaging. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):801.
92. Friebe A, Sandner P, Schmidtko A. cGMP: a unique 2nd messenger molecule - recent developments in cGMP research and development. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2020;393(2):287-302.
93. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Böger SM, Tsikas D, Frölich JC, i sur. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004;109(2):172-7.
94. Zhao D, Guallar E, Vaidya D, Ndumele CE, Ouyang P, Post WS, i sur. Cyclic Guanosine Monophosphate and Risk of Incident Heart Failure and Other Cardiovascular Events: the ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013966.
95. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, i sur. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104.
96. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, i sur. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
97. Dagenais GR, Yusuf S, Bourassa MG, Yi Q, Bosch J, Lonn EM, i sur. HOPE Investigators. Effects of ramipril on coronary events in high-risk persons: results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Circulation*. 2001;104(5):522-6.
98. O'Driscoll G, Green D, Taylor RR. Simvastatin, an HMG-coenzyme A reductase inhibitor, improves endothelial function within 1 month. *Circulation*. 1997;95(5):1126-31..
99. Vita JA, Yeung AC, Winniford M, Hodgson JM, Treasure CB, Klein JL, i sur. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(8):846-51.

100. Versari D, Daghini E, Viridis A, Ghiadoni L, Taddei S. Endothelial dysfunction as a target for prevention of cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S314-21.
101. Viridis A, Ghiadoni L, Pinto S, Lombardo M, Petraglia F, Gennazzani A, i sur. Mechanisms responsible for endothelial dysfunction associated with acute estrogen deprivation in normotensive women. *Circulation*. 2000;101(19):2258-63.
102. Caine YG, Bauer KA, Barzegar S, ten Cate H, Sacks FM, Walsh BW, i sur. Coagulation activation following estrogen administration to postmenopausal women. *Thromb Haemost*. 1992;68(4):392-5.
103. Natali A, Baldeweg S, Toschi E, Capaldo B, Barbaro D, Gastaldelli A, i sur. Vascular effects of improving metabolic control with metformin or rosiglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1349-57.
104. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. 23.9.2010. Dostupno na stranici:<https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-recommends-suspension-avandia-avandamet-avaglim>. Datum pristupa stranici: 05.08.2023.
105. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356(24):2457-71.
106. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone revisited: an updated meta-analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2010;170(14):1191-201.
107. Graham DJ, Ouellet-Hellstrom R, MaCurdy TE, Ali F, Sholley C, Worrall C, i sur. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA*. 2010;304(4):411-8.
108. Zou G, Song L, Chang L, Wang H. Comparison and analysis of statins drug use in the treatment of diastolic dysfunction in patients. *Pak J Pharm Sci*. 2018;31(4(Special)):1725-30.
109. Safonova JI, Kozhevnikova MV, Danilogorskaya YA, Zheleznykh EA, Ilgisonis IS, Privalova EV, i sur. Possible pathway for heart failure with preserved ejection fraction prevention and treatment: the angiotensin-converting enzyme inhibitor effect on endothelial function in comorbid patients. *Kardiologija*. 2022;62(1):65-71.
110. Peller M, Ozierański K, Balsam P, Grabowski M, Filipiak KJ, Opolski G. Influence of beta-blockers on endothelial function: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiol J*. 2015;22(6):708-16.
111. Levi A, Leshem-Lev D, Weissler-Snir A, Hasin T, Mats I, Murninkas D, i sur. The Effect of Mineralocorticoid Receptor Antagonists on Recruitment and Function of Endothelial Progenitor Cells in Patients with Congestive Heart Failure. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(4):233-8.

112. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(6):594-7.
113. Amore L, Alghisi F, Pancaldi E, Pascariello G, Cersosimo A, Cimino G, i sur. Study of endothelial function and vascular stiffness in patients affected by dilated cardiomyopathy on treatment with sacubitril/valsartan. *Am J Cardiovasc Dis*. 2022;12(3):125-35.
114. Li BH, Fang KF, Lin PH, Zhang YH, Huang YX, Jie H. Effect of sacubitril valsartan on cardiac function and endothelial function in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;77(4):425-33.
115. Gager GM, von Lewinski D, Sourij H, Jilma B, Eyileten C, Filipiak K, i sur. Effects of SGLT2 Inhibitors on Ion Homeostasis and Oxidative Stress associated Mechanisms in Heart Failure. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112169.
116. Koliijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, i sur. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G $\alpha$  oxidation. *Cardiovasc Res*. 2021;117(2):495-507.
117. Tapp RJ, Sharp A, Stanton AV, O'Brien E, Chaturvedi N, Poulter NR, i sur. ASCOT Investigators. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1875-81.
118. Zhang DP, Xu L, Wang LF, Wang HJ, Jiang F. Effects of antidiabetic drugs on left ventricular function/dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):10.
119. Dogan A, Karabacak M, Tayyar S, Erdogan D, Ozaydin M. Comparison of the effects of carvedilol and nebivolol on diastolic functions of the left ventricle in patients with non-ischemic heart failure. *Cardiol J*. 2014;21(1):76-82.
120. Poglajen G, Anžič-Drofenik A, Zemljič G, Frljak S, Cerar A, Okrajšek R, i sur. Long-Term Effects of Angiotensin Receptor-Nepriylisin Inhibitors on Myocardial Function in Chronic Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10(8):522.
121. Atan N, Loch A i Hadi F. Impact of angiotensin-receptor neprilysin inhibitor on reverse cardiac remodeling in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *European Heart Journal*, 2022;43(Suppl 1):i70.
122. Poręba R, Gać P, Poręba M, Derkacz A, Chachaj A, Mazur G, i sur. Left ventricular diastolic dysfunction and plasma asymmetric dimethylarginine concentration in persons with essential hypertension. *Arch Med Sci*. 2015;11(3):521-9.



123. Sheikh Rezaei S, Weisshaar S, Litschauer B, Gouya G, Ohrenberger G, Wolzt M. ADMA and NT pro-BNP are associated with overall mortality in elderly. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(1):e13041.
124. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):655-65.
125. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, i sur. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12.
126. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic; Report of a WHO consultation. Basel: World Health Organization, 2000. 894:1-253.
127. Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile and Cut Off Points. Treasure Island: StatPearls Publishing ; 2022. Dostupno na adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541070/>. Datum pristupa stranici:03.02.2023.
128. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, i sur. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.
129. World Health Organization. Physical Activity. Dostupno na adresi: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>. Datum pristupa stranici: 15.02.2023.
130. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, i sur. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81.
131. International Society of Nephrology. Kidney Disease: Improving Global Outcomes.KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. Dostupno na stranici: [https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO\\_2012\\_CKD\\_GL.pdf](https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf). Datum pristupa stranici: 05.08.2023.
132. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC, i sur. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(1):1-64.
133. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, i sur. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(8):1531-40.

134. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, i sur. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J*. 2003;24(4):320-8.

135. Abhayaratna WP, Marwick TH, Smith WT, Becker NG. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart*. 2006;92(9):1259-64.

136. Kloch-Badelek M, Kuznetsova T, Sakiewicz W, Tikhonoff V, Ryabikov A, González A, i sur. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in European populations based on cross-validated diagnostic thresholds. *Cardiovasc Ultrasound*. 2012;10:10

137. Kuznetsova T, Herbots L, López B, Jin Y, Richart T, Thijs L, i sur. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009;2(2):105-12.

138. Beale AL, Meyer P, Marwick TH, Lam CSP, Kaye DM. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018;138(2):198-205.

139. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, Strömberg A, Faxén UL, Rosano GMC, i sur. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications. *JACC Heart Fail*. 2019;7(6):505-15.

140. Maragiannis D, Schutt RC, Gramze NL, Chaikriangkrai K, McGregor K, Chin K, i sur. Association of Left Ventricular Diastolic Dysfunction with Subclinical Coronary Atherosclerotic Disease Burden Using Coronary Artery Calcium Scoring. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(12):1278-86.

141. Ryu S, Chang Y, Kang J, Kwon MJ, Yun KE, Jung HS, i sur. Relationship Between  $\gamma$ -Glutamyltransferase Levels and Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *Circ J*. 2017;81(6):823-30.

142. Jiang S, Jiang D, Tao Y. Role of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Exp Clin Cardiol*. 2013;18(1):53-6.

143. Kane GC, Karon BL, Mahoney DW, Redfield MM, Roger VL, Burnett JC Jr, i sur. Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure. *JAMA*. 2011;306(8):856-63.

144. Deneva-Koycheva TI, Vladimirova-Kitova LG, Angelova EA, Tsvetkova TZ. Plasma asymmetric dimethylarginine levels in healthy people. *Folia Med (Plovdiv)*. 2011;53(1):28-33.

145. Sibal L, Agarwal SC, Home PD, Boger RH. The Role of Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) in Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Disease. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(2):82-90.
146. Zhou S, Zhu Q, Li X, Chen C, Liu J, Ye Y, i sur. Asymmetric dimethylarginine and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7:44692.
147. Pan W, Lian B, Lu H, Liao P, Guo L, Zhang M. Prognostic Value of Asymmetric Dimethylarginine in Patients with Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2020:6960107.
148. Willeit P, Freitag DF, Laukkanen JA, Chowdhury S, Gobin R, Mayr M, i sur. Asymmetric dimethylarginine and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 22 prospective studies. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e001833.
149. Leucker TM, Jones SP. Endothelial dysfunction as a nexus for endothelial cell-cardiomyocyte miscommunication. *Front Physiol.* 2014;5:328.
150. Dückelmann C, Mittermayer F, Haider DG, Altenberger J, Eichinger J, Wolzt M. Asymmetric dimethylarginine enhances cardiovascular risk prediction in patients with chronic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27(9):2037-42.
151. Tutarel O, Denecke A, Bode-Böger SM, Martens-Lobenhoffer J, Lovric S, Bauersachs J, i sur. Asymmetrical dimethylarginine--more sensitive than NT-proBNP to diagnose heart failure in adults with congenital heart disease. *PLoS One.* 2012;7(3):e33795.
152. Nishiyama Y, Ueda M, Katsura K, Otsuka T, Abe A, Nagayama H i sur. ADMA as a possible risk marker for ischemic stroke. *Journal of the Neurological Sciences.* 2010; 290(1 - 2):P12 -15.
153. Delles C, Schneider MP, John S, Gekle M, Schmieder RE. Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II AT<sub>1</sub>-Receptor Blockade Reduce the Levels of Asymmetrical N<sup>G</sup>, N<sup>G</sup>-Dimethylarginine in Human Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension.* 2002;15(7):590-3.
154. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. Angiotensin-converting enzyme activity is involved in the mechanism of increased endogenous nitric oxide synthase inhibitor in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ J.* 2002;66(9):811-5.
155. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang MS. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol.* 2002;90(9):974-82.
156. Tomiyama H, Yamada J, Koji Y, Shiina K, Yoshida M, Yamashina A. Effect of telmisartan on forearm postischemic hyperemia and serum asymmetric dimethylarginine levels. *Am J Hypertens.* 2007;20(12):1305-11.

157. Päivä H, Laakso J, Lehtimäki T, Isomustajärvi M, Ruukonen I, Laaksonen R. Effect of high-dose statin treatment on plasma concentrations of endogenous nitric oxide synthase inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2003;41(2):219-22.
158. Lu TM, Ding YA, Leu HB, Yin WH, Sheu WH, Chu KM. Effect of rosuvastatin on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2004;94(2):157-61.
159. Ito A, Egashira K, Narishige T, Muramatsu K, Takeshita A. Renin-angiotensin system is involved in the mechanism of increased serum asymmetric dimethylarginine in essential hypertension. *Jpn Circ J*. 2001;65(9):775-8.
160. Pasini AF, Garbin U, Stranieri C, Boccioletti V, Mozzini C, Manfro S, i sur. Nebivolol treatment reduces serum levels of asymmetric dimethylarginine and improves endothelial dysfunction in essential hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2008;21(11):1251-7.
161. Sen N, Tavit Y, Erdamar H, Yazici HU, Cakir E, Akgül EO, i sur. Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009;9(5):371-9.
162. Gessner A, Gemeinhardt A, Bosch A, Kannenkeril D, Staerk C, Mayr A, i sur. Effects of treatment with SGLT-2 inhibitors on arginine-related cardiovascular and renal biomarkers. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):4.
163. Mehmetoglu I, Kurban S. Effects of two different doses of acetylsalicylic acid on serum nitric oxide, asymmetric dimethylarginine, and homocysteine levels in healthy volunteers. *Turk J Med Sci*. 201; 42(2):269 - 74.
164. Ghebremariam YT, Cooke JP, Khan F, Thakker RN, Chang P, Shah NH, i sur. Proton pump inhibitors and vascular function: A prospective cross-over pilot study. *Vasc Med*. 2015;20(4):309-16.
165. Kruszelnicka O, Świerszcz J, Bednarek J, Chyrchel B, Surdacki A, Nessler J. Asymmetric Dimethylarginine versus Proton Pump Inhibitors Usage in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Cross-Sectional Study. *Int J Mol Sci*. 2016;17(4):454.
166. Tommasi S, Elliot DJ, Hulin JA, Lewis BC, McEvoy M, Mangoni AA. Human dimethylarginine dimethylaminohydrolase 1 inhibition by proton pump inhibitors and the cardiovascular risk marker asymmetric dimethylarginine: in vitro and in vivo significance. *Sci Rep*. 2017;7(1):2871.
167. de Oliveira Beraldo D, Rodrigues CJ, Quinto BMR, Batista MC. Role of endothelial function determined by asymmetric dimethylarginine in the prediction of resistant hypertension: A subanalysis of ReHOT trial. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020;22(11):2059-68.

168. Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller WC, Schultheiss HP. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J*. 2005;26(21):2277-84.
169. Faida O, Said A, Samir P, Oteh M, Latif M, Fadilah A. NT-proBNP levels, as predictor of left ventricular systolic and diastolic dysfunction in patients with chronic heart failure. *Int. J. Collab. Res. Intern. Med. Public Health*. 2012; 4:910 - 23.
170. Karabulut A, Kaplan A, Aslan C, Iltumur K, Toprak G, Toprak N. The association between NT-proBNP levels, functional capacity and stage in patients with heart failure. *Acta Cardiol*. 2005;60(6):631-8.
171. Sokhanvar S, Shekhi M, Mazlomzadeh S, Golmohammadi Z. The Relationship between Serum NT- Pro-BNP Levels and Prognosis in Patients with Systolic Heart Failure. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2011;3(2):57-61.
172. Huang L, Huang L, Yu J, Wu X, Zhao J. An association between N-terminal pro-brain natriuretic protein level and risk of left ventricular hypertrophy in patients without heart failure. *Exp Ther Med*. 2020;19(5):3259-66.
173. Kim H, Jun DW, Cho YK, Nam CW, Han SW, Hur SH, i sur. The correlation of left atrial volume index to the level of N-terminal pro-BNP in heart failure with a preserved ejection fraction. *Echocardiography*. 2008;25(9):961-7.
174. Rudolf H, Mügge A, Trampisch HJ, Scharnagl H, März W, Kara K. NT-proBNP for risk prediction of cardiovascular events and all-cause mortality: The getABI-study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29:100553.
175. Welsh P, Poulter NR, Chang CL, Sever PS, Sattar N; ASCOT Investigators. The value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in determining antihypertensive benefit: observations from the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension*. 2014;63(3):507-13.
176. Suthahar N, Meems LMG, Ho JE, de Boer RA. Sex-related differences in contemporary biomarkers for heart failure: a review. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(5):775-88.
177. Troughton RW, Richards AM, Yandle TG, Frampton CM, Nicholls MG. The effects of medications on circulating levels of cardiac natriuretic peptides. *Ann Med*. 2007;39(4):242-60.
178. Cunningham JW, Myhre PL. NT-proBNP Response to Heart Failure Therapies: An Imperfect Surrogate. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(13):1333-6.

**11. ŽIVOTOPIS**

<b>Osobne informacije:</b>	
Ime i prezime:	Livija Sušić
Datum rođenja:	30. ožujka 1982.
Državljanstvo:	Hrvatsko
Adresa:	Petra Zrinskog 79, 31 551 Belišće
Telefon:	+385/98 962 107 8
E-mail:	livija.susic@gmail.com
Trenutno mjesto zaposlenja:	Specijalist interne medicine, subspecijalist kardiologije Rukovoditelj Odjela specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite Dom zdravlja Osječko-baranjske županije
<b>Radno iskustvo:</b>	
Od 06/2021	Subspecijalist kardiologije <i>Dom zdravlja Osječko-baranjske županije</i>
Od 04/2015	Rukovoditelj Odjela specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite <i>Dom zdravlja Osijek</i>
Od 12/2017	Asistent u suradničkom zvanju <i>Medicinski fakultet Osijek, Katedra interne medicine</i>
Od 09/2013	Specijalist interne medicine <i>Dom zdravlja Osijek</i>
01/2009 - 09/2013	Liječnica na specijalizaciji iz interne medicine <i>Dom zdravlja Osijek, Klinički bolnički centar Osijek i Klinička bolnica Dubrava Zagreb</i>
10/2007 – 01/2009	Liječnica na školskoj medicini <i>Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije</i>
07/2006 – 07/2007	Liječnica na pripravničkom stažu <i>Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije</i>
<b>Obrazovanje:</b>	
Od 11/2016	Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo <i>Medicinski fakultet Osijek</i>

2015. – 2017.	Poslijediplomski specijalistički studij Ultrazvuk u kliničkoj medicini – smjer kardiologija <i>Medicinski fakultet Osijek</i>
svibanj – srpanj 2014.	Tečaj transtorakalne ehokardiografije <i>Klinička bolnica Dubrava</i>
2000. – 2006.	Diplomski studij medicine <i>Medicinski fakultet Osijek</i>
<b>Članstva:</b>	
Od 2021.	Hrvatski liječnički zbor
Od 2013.	Hrvatsko kardiološko društvo
Od 2007.	Hrvatska liječnička komora
<b>Znanstvene i stručne publikacije:</b>	
08/2023	Loinjak D, Mihić D, Maričić L, Kadović M, Sušić L, Tolj I. The clinical and predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in critically ill and mechanically ventilated adult patients. <i>Medica Jadertina</i> . 2023; 53(2):89-96 .
07/2023	Sušić L, Lukić M, Burić M, Burić A, Maričić L, Kralik K, i sur. Uloga životnih navika u razvoju kardiometaboličkih bolesti odraslog stanovništva Osječko-baranjske županije. Zbornik sažetaka i radova 1. Znanstveno-stručnog skupa “Multidisciplinarni pristup u prevenciji moždanog udara – značaj komunikacije u provođenju preventivnih programa”. Osijek: Nastavni zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije; 2023.
03/2023	Sušić L, Maričić L, Šahinović I, Kralik K, Klobučar L, Čosić M, i sur. The Relationship of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Asymmetrical Dimethylarginine as a Biomarker of Endothelial Dysfunction with Cardiovascular Risk Assessed by Systematic Coronary Risk Evaluation <sup>2</sup> Algorithm and Heart Failure - A Cross-Sectional Study. <i>Int. J. Environ. Res. Public Health</i> 2023;20:4433.
12/2022	Mihić D, Maričić L, Tolj I, Lonjak D, Sušić L, Begić I. Prognostic significance inflammatory scoring systems in critically ill patients

	with COVID 19 infection. Medica Jadertina. 2022;52:5-12.
04/2021	Sušić L, Maričić L, Vincelj J, Vadoci M, Sušić T. Opinion paper on the association between endothelial dysfunction and left ventricular diastolic dysfunction in development of coronary artery disease and heart failure. Acta Biomed 2021;92(3): e2021204
02/2021	Maričić L, Mihić D, Sušić L, Loinjak D. COVID 19 cardiac complication myocarditis. The Open COVID Journal. 2021;1:1-5.
01/2018	Maričić L, Dulić G, Makarović S, Periša V, Sušić L. Case report: Surgical Treatment of Two Asymptomatic Myxomas at Two Atypical Locations. The Heart Surgery Forum. 2018;21(1):1746
08/2017	Sušić L, Baraban V, Vincelj J, Maričić L, Čatić J, Blažeković R, i sur. Dilemma in Clinical Diagnosis of Right Ventricular Masses- Case report. J. of Clinical Ultrasound. 2017;45(6):382-9
<b><i>Sudjelovanje na kongresima i simpozijima (predavanja, poster):</i></b>	
11/2022	1. Endotelna disfunkcija, dijastolička disfunkcija lijeve klijetke i sustavni algoritam procjene koronarnog rizika SCORE2 – presječna studija (poster). Cardiologia Croatica. 2022;(9-10):256 2. Povezanost između dobi, spola, nezdravih životnih navika i kardiometaboličkih bolesti u nisko- i umjereno rizičnoj populaciji – presječna studija Doma zdravlja Osječko-baranjske županije (poster). Cardiologia Croatica. 2022;(9-10):254-5 14. kongres Hrvatskog kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb
02/2022	Zdrave životne navike – jesmo li doista svjesni njihove važnosti u prevenciji kardiovaskularnih incidenata? (online predavanje) Znanstveno-stručni skup “Multidisciplinarni pristup u prevenciji moždanog udara – značaj komunikacije u provođenju



	preventivnih mjera”, Osijek
02/2020	Prevenција kardiovaskularnih bolesti (predavanje) Znanstveno-stručna konferencija u sklopu Projekta “Žene u crvenom” Osječko-baranjske županije pod nazivom “Prevencijom bolesti krvožilnog sustava do kvalitetnijeg i sigurnijeg života žena”, Osijek
11-12/2018	1. Autoimune bolesti i tumorska masa lijevog atrija – ishodi i moguće poveznice (poster). Cardiologia Croatica. 2018;13(11-12):399 2. Edukacija kardiopulmonalne reanimacije zdravstvenih djelatnika na razini primarne zdravstvene zaštite (poster). Cardiologia Croatica. 2018;13(11-12):432 12. kongres Hrvatskog kardiološkog društva s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb
10/2017	Thoracic aortic dissection – typical and atypical symptoms (poster). Cardiologia Croatica. 2017;12(9-10):386. 5 <sup>th</sup> Cardiology highlights. The ESC update meeting, Dubrovnik
10/2017	Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with multiple thrombi – Case report (predavanje). J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics. 2017; 8:4 (Suppl):65. DOI:10.4172/2153-0645-C1-018. 7 <sup>th</sup> International Conference on Predictive, Preventive and personalized Medicine & Molecular Diagnostics, Chicago, USA
04/2017	Potreba i važnost praktične reedukacije kardiopulmonalne reanimacije zdravstvenog osoblja (poster). Zbornik radova Hrvatske udružbe obiteljske medicine, str. 185-6. Domaći znanstveni skup ”24. kongres obiteljske medicine”, Dubrovnik
<b><i>Ostala znanja i vještine</i></b>	
Jezici	Materinji jezik: hrvatski Strani jezik: engleski jezik, razina B2
Komunikacijske vještine	Dobre komunikacijske vještine stečene tijekom rukovođenja

---

	odjelom, školovanja, studiranja, specijalizacije i liječničkog rada
Organizacijske vještine	<p>1. Dugogodišnje iskustvo rukovođenja Odjelom specijalističko-konzilijarne zdravstvene zaštite pri Domu zdravlja Osječko-baranjske županije, koji se sastoji od 23 ambulante</p> <p>2. Od 2015. godine do sada sam 5 puta organizirala „Tečaj kardiopulmonalne organizacije i hitnih stanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti“ na kojima je sudjelovalo 300-injak zdravstvenih djelatnika na razini primarne zdravstvene zaštite</p>
Računalne vještine	<p>Dobro vladanje alatima Microsoft Office™ (ECDL diploma o završenih 7 modula Office XP-a)</p>

---