

Insulinorezistența și disfuncția diastolică la pacienții cu hipertensiune arterială

D. Sasu

Institutul de Cardiologie, Chișinău

Insulin Resistance and Diastolic Dysfunction in the Patient with Arterial Hypertension

Arterial hypertension is a frequent risk factor which is involved in the morbidity and mortality of cardiovascular affections. Insulin resistance occurs in more than 50% of patients with hypertension. Insulin resistance is associated with a lot of risk factors, such as arterial hypertension, dyslipidemia, obesity, diabetes mellitus and microalbumin-uria. Hypertension is the main cause of left ventricle diastolic dysfunction and has the highest prevalence among cardiovascular affections. In hypertensive patients impaired diastolic function may occur in the absence of left ventricle hypertrophy. This review describes some physiopathogenetic features of insulin resistance and diastolic dysfunction in the patient with arterial hypertension.

Key words: hypertension, insulin resistance, diastolic dysfunction.

Инсулинорезистентность и диастолическая дисфункция у больных с артериальной гипертензией

Артериальная гипертензия – важнейший фактор риска, который является наиболее частой причиной заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. У более чем 50% пациентов, страдающих эссенциальной артериальной гипертензией, обнаружена инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность сочетается со многими факторами риска: артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение, сахарный диабет, микроальбуминурия. Основной причиной диастолической дисфункции левого желудочка, в первую очередь, является артериальная гипертензия. Больные, страдающие артериальной гипертензией и диастолической дисфункцией левого желудочка, представляют повышенный сердечно-сосудистый риск, независимо от массы левого желудочка и уровня артериальной гипертензии. В данном обзоре отражены некоторые физиопатогенетические аспекты инсулинорезистентности и диастолической дисфункции у больных с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, диастолическая дисфункция.

Introducere

Prevalența hipertensiunii arteriale, estimată la nivel mondial, este de aproximativ 1 miliard de indivizi, iar mortalitatea atribuită acesteia este de aproximativ 7,1 milioane decese pe an. Conform datelor OMS hipertensiunea arterială (HTA) reprezintă prin consecințele sale principala cauză a mortalității în întreaga lume [1]. Prevalența HTA crește odată cu avansarea în vârstă, cuprinzând mai mult de jumătate dintre persoanele cu vârsta cuprinsă între 60-69 ani, și mai mult de ¾ dintre persoanele trecute de 70 de ani [2].

Cercetările efectuate demonstrează rolul important al insulinorezistenței (IR) în dezvoltarea HTA esențiale. La mai mult de 50% dintre pacienții cu HTA esențială este prezentă IR [3].

IR este asociată cu mulți factori de risc cardiovasculari: HTA, dislipidemia, obezitatea, diabetul zaharat și microalbuminuria. În această ordine de idei, IR este considerată ca un factor de risc independent pentru patologia cardiovasculară. Conform trialurilor recente, IR s-a depistat [4]:

- la 10% din populație fără modificări metabolice;
- la 58% din populația cu hipertensiune arterială (TA > 160/95 mm/Hg);
- la 65% din populația cu hiperuricemie;
- la 84% din populația cu hipertrigliceridemie;
- la 66% din populația cu toleranță alterată la glucoză;
- la 84% din populația cu diabet zaharat, tip II.

IR reprezintă diminuarea eficacității biologice a insulinei endogene sau diminuarea sensibilității țesuturilor insulinode-

pendente de acțiunea insulinei. Această stare se caracterizează printr-un răspuns biologic insuficient la insulină a celulelor și țesuturilor și se manifestă prin diminuarea transportării insulinodependente a glucozei de către celule. În aceste condiții, glucoza se utilizează inadecvat doar de țesuturile insulinosensibile (miocard, musculatură scheletală, țesut adipos, ficat), în care insulina își realizează acțiunea sa prin intermediul receptorilor specifici [5].

Factorii care influențează instalarea IR sunt: defectele genetice ale receptorilor (diminuarea numărului receptorilor insuliniici pe suprafața celulară), defectele postreceptor (modificarea activității proteinelor transportatoare ale glucozei) și defectele prerreceptor (scindarea exagerată a insulinei, inhibarea activității insulinei prin intermediul anticorpilor antiinsuliniici) [6].

Una din cele mai frecvente complicații ale HTA este hipertrofia miocardului ventriculului stâng (HVS). Consecințele HVS sunt: ischemia miocardică, afectarea contractilității, aritmii supraventriculare și ventriculare care pot duce la apariția insuficienței cardiace sau a morții subite. HVS marcată realizează o scădere a distensibilității miocardice, cu alterarea relaxării, deci o disfuncție diastolică precoce [7]. Dezvoltarea hipertrofiei VS și a disfuncției diastolice a VS nu sunt dependente doar de valorile crescute ale TA, ci sunt multifactoriale și pot fi influențate de factori endocrini, autocrini, paracrini și genetici care acționează concomitent la pacientul hipertensiv. De exemplu, nivelurile crescute de insulină contribuie la dezvoltarea hipertrofiei cardiace [8].

Hormonii produși de țesutul adipos (de exemplu: leptina-implicată în controlul greutății corporale) afectează negativ

funcția diastolică a VS. Unele studii mai recente sugerează că în obezitatea necomplicată indicele de masă corporală nu este un marker de predicție a remodelării VS, dar adipozitatea cardiacă corelează clinic cu masa VS, cu dimensiunile atrului stâng și cu funcția diastolică a VS [9].

Disfuncția endotelială - o cauză a IR

Disfuncția endotelială este un marker precoce al aterosclerozei și o cauză a permeabilității vasculare crescute, a riscului de tromboză și, totodată, favorizează un status vasoconstrictiv și proinflamator. Disfuncția endotelială însoțește diferite stări cu risc înalt cardiovascular, cum ar fi: boala coronariană, dislipidemia, insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, IR.

HTA și IR sunt asociate cu disfuncția endotelială și vasodilatația indusă de insulină. Efectele vasodilatatoare ale insulinei au fost studiate de-a lungul anilor și se manifestă prin stimularea nitric-oxid-sintetazei endoteliale, determinând astfel creșterea producției de oxid nitric (NO), un factor deosebit de important care duce la creșterea fluxului sangvin la nivel muscular, iar acțiunea insulinei în periferie crește. Astfel crește disponibilitatea glucozei și a insulinei la nivel muscular. Insulina scade rezistența vasculară periferică cu consecințele de rigoare la nivelul microcirculației [10].

La nivel muscular nu toate capilarele sunt perfuzate la fel. Arteriolele precapilare se contractă în mod alternativ, astfel încât fluxul sangvin este dirijat înspre teritorii capilare diferite. Au fost descrise două categorii de capilare: cele nutritive sunt mai lungi și spiralate și sunt în strâns contact cu miocitele pentru a asigura schimbul de substanțe nutritive și hormoni, și capilarele nenutritive, fără contact cu celulele musculare, care irigă țesutul conjunctiv și adipocitele din vecinătate. Acestea reprezintă o rezervă de flux sangvin, care poate fi folosită în caz de necesitate [11].

Receptorii pentru insulină se găsesc la suprafața celulelor endoteliale, dar și a celulelor musculare netede din peretele vascular și al miocitelor. Cel mai probabil, insulina acționează la nivelul tuturor acestor receptori, determinând schimbarea fluxului sangvin pe seama capilarelor nenutritive [12].

Pătrunderea glucozei în celule, mediată de insulină, corelează mult mai bine cu concentrația tisulară a insulinei, decât cu cea plasmatică. Transportul transendotelial de insulină joacă un rol esențial în limitarea concentrației interstițiale a insulinei. Astfel celulele endoteliale au un rol de barieră, care în cazul disfuncției endoteliale limitează accesul insulinei la celulele musculare, agravând astfel IR [13].

Disfuncția endotelială în teritoriul microcirculației reduce recrutarea mediată de insulină a noilor capilare și produce o alterare a permeabilității vasculare. Prin aceste mecanisme biodisponibilitatea insulinei și a altor substanțe la nivel muscular este redusă și se poate manifesta prin insulinorezistență. Deoarece rezistența la insulină sistemică presupune și un grad de IR a celulelor endoteliale, capacitatea insulinei de a recruta noi capilare nutritive este în continuare afectată și, astfel, fluxul sangvin și aportul de glucoză la nivel muscular sunt mult mai reduse.

Studiile experimentale, efectuate pe șobolani, au demonstrat că arteriolele prezintă o modalitate dublă de reglare prin intermediul insulinei. Aceasta stimulează atât vasoconstricția

mediată de endotelina-1 (ET-1), cât și vasodilatația mediată de NO. În arteriolele șoarecilor supraponderali sinteza mediată de insulină a NO este redusă, ceea ce duce la vasoconstricția mediată de ET-1. Un rol important îl joacă și adipocitele, care înconjoară arteriolele și care prin secreția de factor de necroză tumorală (TNF- α) contribuie la realizarea acestor efecte [10].

Este cunoscut faptul, că activitatea glucokinazei (o enzimă cu rol central în secreția de insulină stimulată de glucoză a celulelor β pancreatice) este controlată de NO endotelial [14].

Un rol decisiv în apariția insulinorezistenței i s-a atribuit și nitric oxid-sintetazei inductibile (iNOS), o enzimă care apare în multiple țesuturi și celule (printre care și adipocitele) și care este supraexprimată în caz de inflamație. Aceasta duce la o sinteză marcată de NO, care conduce la neutralizarea radicalilor liberi de oxigen. Se produce astfel peroxinitritul (ONOO-), care participă la nitrozarea diferitelor proteine (printre care și a receptorilor de insulină) și facilitează astfel IR.

Disfuncția endotelială nu este însoțită doar de scăderea vasodilatației mediate de NO (ceea ce poate conduce la HTA) sau de IR, ci și de fibrinoliză, microalbuminurie și de disfuncția lipoprotein lipazei insulinodependente, ceea ce conduce la creșterea trigliceridelor [10].

Ferrannini și colab. au demonstrat pentru prima dată, că HTA poate fi asociată cu IR, independent de alți factori de risc. Pe parcursul ultimilor 20 de ani câteva cercetări au documentat asocierea patogenetică între hipertensiunea arterială și IR, astfel s-a demonstrat că [15]:

- hipertensiunea precede debutul IR și contribuie la patogeniza ei prin tulburările sale metabolice sau hemodinamice;
- IR precede debutul HTA și contribuie la patogeniza HTA prin activarea simpatică;
- dezechilibrul autonom reprezintă manifestarea precoce și are importanță atât în patogeniza IR cât și a HTA.

Majoritatea cercetărilor și-au focusat atenția pe abilitatea insulinei de a regla sistemul nervos autonom în prezența obezității, astfel demonstrând că subiecții obezi au o activitate bazală mai înaltă decât cei non-obezi. În prezența obezității este redusă capacitatea de termogeneză și rata metabolică este diminuată, astfel prin hiperinsulinemie compensatorie se activează sistemul nervos simpatic, exercitând un efect hemodinamic important asupra vaselor sangvine, cord și rinichi.

Preprandial nivelul redus de insulină plasmatică reduce metabolismul glucozei insulinei mediatore la nivel de neuroni ai hipotalamusului. Astfel se stimulează calea inhibitoare care reprimă centrul simpatic activ în creier, micșorând activitatea simpatică [16].

În prezența IR creșterea redusă a glucozei și mărirea nivelului de insulină stimulează metabolismul glucozei mediatore de insulină în aceiași neuroni, ducând la reducerea căilor inhibitorii și, în final, stimulând centrii simpatici ai creierului și creșterea circulației simpatică centrale [16].

Se cunosc date importante despre faptul că supraactivitatea simpatică poate fi implicată în dezvoltarea modificărilor metabolice ale IR.

Inițial dezechilibrul autonom se poate forma în procesul de IR pe câteva căi. O posibilitate ar fi ca supraactivitatea simpatică ar putea determina vasoconstricția. În acest caz, prin

intermediul receptorilor- α se induce vasoconstricția, și s-ar putea diminua lumenul vascular și majora distanța de difuzie nutritivă, reducând fluxul sangvin. Astfel s-a demonstrat, că vasoconstricția simpatică duce la micșorarea absorbției de glucoză la subiecții sănătoși, exercițiile fizice majorează sensibilitatea la insulină prin mărirea densității capilarelor mușchilor scheletici. În urma efectuării biopsiei musculare la pacienții cu HTA s-a depistat o reducere a numărului de capilare [11].

Odată cu dezvoltarea IR se reduce fluxul sangvin în mușchii scheletici.

Unele mecanisme prin care IR produce dezvoltarea HTA și, ulterior, a unei hiperinsulinemii sunt [17]:

- insulina manifestă un rol important în reglarea mecanismelor transmembranare de transport al ionilor, prin intermediul cărora se menține cantitatea intracelulară de electroliți și pH-ul celulei în limitele fiziologice;
- insulina controlează activitatea funcției de pompă Na^+ - K^+ -ATP-aza și a Ca^{2+} -ATP-aza. Are loc inhibarea funcției acestor pompe, ceea ce induce creșterea conținutului intracelular al ionilor de Na^+ și Ca^{2+} , diminuarea concentrației ionilor de K^+ , Mg^{2+} ;
- activarea sistemului neuromoral (simpatoadrenal, renin-angiotensin-aldosteron) induce majorarea contractilității cardiomiocitelor și a celulelor musculare netede, ceea ce produce majorarea debitului cardiac și creșterea rezistenței vasculare sistemice. Acțiunea vasoconstrictoare a angiotensinei II intensifică reabsorbția natriului și dereglează natriureza. În IR majorarea nivelului angiotensinei II are loc datorită stopării inhibării de către insulină a angiotensinogenului;
- activarea metabolismului glucozei în celulele insulinosensibile ale hipotalamusului ventromedial se soldează cu o activitate înaltă a centrilor simpatici cerebrali [17];
- insulina intensifică proliferarea celulelor musculare netede, îngustând lumenul vascular, astfel majorând rezistența vasculară sistemică.

IR poate fi depistată atât la pacienții obezi cât și la cei non-obezi. Restricția calorică, pierderea în greutate și exercițiile fizice micșorează insulinezistența, reduce activitatea sistemului nervos simpatic și micșorează valorile TA.

Studiile recente au demonstrat că HTA esențială poate fi asociată cu IR, independent de gradul de obezitate [18]. Obezitatea, care coexistă frecvent cu HTA, afectează profund funcția diastolică a ventriculului stâng, forțându-l să facă un travaliu sporit [8]. Unele cercetări au dovedit că în obezitatea necomplicată adipozitatea cardiacă corelează clinic cu masa ventriculului stâng și cu funcția diastolică a acestuia. Scăderea nivelului de țesut adipos abdominal, după 6 luni de exerciții fizice, duce la reducerea rezistenței la insulină și a TA.

Studiul Bigazzi și colab. [19] a demonstrat că sensibilitatea la insulină și IR poate fi determinată genetic. Deasemenea sensibilitatea la insulină poate fi o cauză a modificărilor metabolismului lipidic, a celor de concentrație ale unor hormoni și electroliți. Ca urmare a disfuncției sistemului hipotalamo - hipofizar - suprarenal, se produce dereglarea catecolaminergică și serotoninergică cu dezvoltarea ulterioară a stării de

hiperreactivitate a axei hipotalamo - hipofizar - suprarenale. Aceasta se formează în urma creșterii activității sistemului nervos simpatic.

Disfuncția diastolică în cordul hipertensiv. Inflamația perivasculară și fibroza miocardică

HTA este principala cauză a disfuncției diastolice, având și cea mai mare prevalență [8]. Controlul eficient al valorilor TA este cel mai important mijloc prin care se poate ameliora sau normaliza funcția diastolică a ventriculului stâng (VS), astfel se îmbunătățește prognosticul care corelează cu progresia spre insuficiența cardiacă (IC).

Prezența disfuncției diastolice la circa 50% dintre pacienți reprezintă o cale intermediară importantă în dezvoltarea IC, îndeosebi cu funcția sistolică păstrată.

Disfuncția diastolică este un factor care predispune la apariția manifestărilor de IC, chiar și atunci când fracția de ejeție a VS este normală (insuficiența cardiacă diastolică - ICD). Condițiile predispozante apariției ICD sunt: hipertrofia VS, vârsta înaintată, sexul feminin și obezitatea [20].

Remodelarea VS este substratul fundamental al apariției insuficienței cardiace. Creșterea stresului sistolic al VS prin HTA duce la o remodelare concentrică a VS, caracterizată prin creșterea grosimii relative a pereților. Remodelarea concentrică este un răspuns adaptiv precoce la creșterea solicitării prin presiune, având ca scop reducerea tensiunii parietale a VS. Hipertrofia concentrică a VS se produce atunci, când grosimea relativă a pereților și masa VS sunt crescute. Atât remodelarea cât și hipertrofia concentrică a VS se constată frecvent la pacienții hipertensivi și constituie cauza alterării progresive a relaxării și creșterii rigidității miocardului VS [20]. Hipertrofia miocitelor și fibroza miocardică sunt mecanisme adaptive ca răspuns la suprasolicitarea de presiune a VS. Hipertensiunea mărește stresul parietal al VS [12]. Creșterea stresului parietal este compensat prin mărirea unităților contractile ale miocitelor cardiace, ducând la hipertrofia miocitelor și creșterea grosimii peretelui VS. Astfel un debit cardiac crescut se instalează în urma hipertrofiei excesive a miocitelor și fibrozei miocardice care este responsabilă de rigiditatea miocardică crescută și de insuficiența capacității de pompare la pacienții hipertensivi [14].

Disfuncția diastolică a VS în hipertrofia cardiacă se formează ca rezultat a 2 mecanisme diferite: alterarea activității de relaxare și modificarea complianței diastolice. Relaxarea ventriculară este un proces dinamic, care este cauzat de relaxarea isovolumetrică și de umplerea ventriculară timpurie. Relaxarea ventriculară se datorează absorbției de Ca^{2+} din reticulul sarcoplasmatic și de separarea de Ca^{2+} în miocite. Acest proces este reglat de ATP, de Ca-adenosin trifosfat al reticulului sarcoplasmatic și, respectiv, de pompa sarcolemică de Ca [21].

Modificările complianței diastolice sunt o consecință directă a depășirii complianței camerale și a rigidității tisulare. Complianța ventriculară depinde de diametrul ventricular, iar rigiditatea tisulară ventriculară este determinată de grosimea peretelui, hipertrofia miocitelor și fibroza miocardului. În experimentele pe șobolani s-a demonstrat că rigiditatea miocardică depinde mai mult de fibroza miocardică, decât de grosimea peretelui VS și hipertrofia miocitelor.

La pacienții cu HTA este crescută cantitatea de colagen interstițial, îndeosebi colagenul fibrilar (colagen de tip I, II). Acumularea colagenului fibrilar crește elasticitatea intrinsecă și rigiditatea pasivă a miocardului hipertrofiat [14]. Alterarea distribuției colagenului și dezechilibrul între colagenul tip I versus colagen tip II, afectează atât rigiditatea miocardică cât și parametrii diastolici.

Un rol important în procesul de ateroscleroză este reprezentat de celulele inflamatorii circulante care se fixează pe endoteliu și migrează în leziunea vasculară, interacționând cu moleculele de adeziune intercelulară tip-1 (ICAM-1), molecula de adeziune vasculară tip-1 și chemokinele secretate de peretele vascular. Migrarea macrofagelor este procesul cel mai timpuriu și cel mai important în formarea leziunii vasculare deoarece el induce producția de citokine inflamatorii și a factorilor de creștere care, ulterior, activează inflamația vasculară și formează leziunea [10].

De Simone și colab. [22] au demonstrat că masa VS este asociată cu relaxarea întârziată a VS, independent de factorii demografici, clinici și hemodinamici. Fibroza miocardică, insuficiența intrinsecă a miocitelor, ischemia microvasculară sunt cauzele principale ale disfuncției diastolice în hipertensiunea sistemică. Stresul mecanic și substanțele humorale așa ca catecolaminele, endotelina, oxidul nitric și factorii de creștere sunt implicați în medierea fibrozei miocardice.

Disfuncția diastolică reprezintă una din consecințele cardiace ale sindromului metabolic, în cadrul căruia HTA, obezitatea, intoleranța la glucoză și hipertrigliceridemia coexistă la același subiect, având la bază IR.

IR care se constată frecvent la pacienții hipertensivi se asociază cu alungirea timpului de relaxare izovolumetrică, independent de modificările geometriei VS și de creșterea postsarcinii. Alterarea relaxării izovolumetrică se datorează, probabil, unei majorări a calciului intracelular. Mecanismul constă în recaptarea anormală a calciului de către reticulul sarcoplasmatic [22].

Disfuncția diastolică a VS nu este în mod necesar asociată cu dezvoltarea hipertrofiei VS, ea poate să apară independent de aceasta și corelează cu supraîncărcarea de presiune, asociată direct cu valorile ridicate ale tensiunii arteriale. Creșterea disproporțională a masei VS este un predictor puternic al riscului cardiovascular la pacienții hipertensivi [8].

Concluzii

- IR și hiperinsulinemia sunt frecvent depistate în hipertensiunea arterială. S-a demonstrat că IR și/sau hiperinsulinemia compensatorie prezic dezvoltarea HTA. Totuși, IR și hiperinsulinemia nu este prezentă la toți pacienții cu HTA. Modificarea modului de viață, tratamentul farmacologic îmbunătățește atât funcția endotelială, cât și IR, astfel menținându-se echilibrul între acțiunea vasodilatatoare și vasoconstrictoare a insulinei.
- La pacienții hipertensivi atât creșterea masei VS, cât și remodelarea concentrică a VS majorează riscul evenimentelor cardiovasculare. Disfuncția diastolică poate fi prezentă înaintea apariției remodelării sau a modificării masei VS. Pacienții hipertensivi identificați cu funcția

diastolică alterată prezintă un risc cardiovascular crescut independent de masa VS și de valorile TA.

Bibliografie

- Guidelines Sub-Comitee. 2004 World Health Organization- International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hyperten.* 2004;17:151-183.
- Weinehall L, Ohgren B, Person M, et al. High remaining risk in poorly treated hypertension: the rule of halves still exist. *J Hypert.* 2002;20:2081-2088.
- Borona E, Kiechl S. *Diabetes.* 2008;47:1640-1648.
- Panza JA, Quyyanni AA, Brush JE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N. Engl J. Med.* 2000;323:22-27.
- Nigro J. Insulin Resistance and Atherosclerosis. *Endocrine Review.* 2006;27(3):242-259.
- Kopelman P. Obesity and diabetes. *The New England Journal of Medicine.* 2006;355(14):1508-1509.
- Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail. Rev.* 2006;7:17-27.
- Paolisso G, Galderisi M. Myocardial wall thickness and left ventricular geometry in hypertensives. Relation with insulin. *Am J Hypertens.* 1997;10:1250-1256.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis and measurement of diastolic function. *Circulation.* 2002;105:1387-1393.
- Fain JN, Madan AK. Insulin enhances vascular endothelial growth factor, interleukin-8 and plasminogen activator inhibitor 1, but not interleukin-6 release by human adipocytes. *Metabolism.* 2005;54:220-226.
- Zannata CM, Burtet L, Nabinger G, et al. Endothelin-1 levels and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;80:299-304.
- Dhaun N, Goddard J. The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:943-55.
- Anderson EA, Hoffman RP. Insulin increases sympathetic activity but not blood pressure in borderline hypertensive humans. *Hypertension.* 2002;19:621-7.
- Frontoni S, Bracaglia D, Cicconetti E, et al. Early autonomic dysfunction in glucose tolerant but insulin-resistant offspring of type 2 diabetes patients. *Hypertension.* 2007;41:1223-7.
- Ferrannini E, Buzzigoli G. Insulin resistance in essential hypertension. *N. Engl. J Med.* 1997;317:350-357.
- Julius S, Gudbrandsson T, Jamerson K, et al. The haemodynamic link between insulin resistance and hypertension. *J Hypertens.* 2001;9:983-6.
- Muniyappa R. Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocrine Reviews.* 2007;5:463-491.
- Leite-Moreira AF, Gillebert TC. Nonuniform course of left ventricular pressure fall and its regulation by load and contractile state. *Circulation.* 2004;90:2481-2491.
- Bigazzi R, Bianchi S, Baldari, et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients: a marker for renal and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2004;23:195-199.
- Zile MR, Brutsaert DL. New concept in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. Diagnosis, prognosis and measurement of diastolic function. *Circulation.* 2005;105:1387-1393.
- Jalil JE, Doering CM, Janicki I, et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res.* 2009;64:1041-1050.
- De Simone G, Kitman DW, Palmieri V, et al. Association in inappropriate left ventricular mass with systolic and diastolic dysfunction. The HyperGEN study. *Am J Hypertens.* 2004;9:828-33.

Corresponding author

Sasu Diana, Doctoral Student

Institute of Cardiology

Department of Arterial Hypertension

29/1, N. Testemitanu Street

Chisinau, Republic of Moldova

E-mail: s_dianna2002@yahoo.com

Manuscript received November 11, 2010; revised manuscript February 02, 2011