

**Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

Grzegorz Kopec

**Ocena zależności pomiędzy czynnością
śródbłonka, sztywnością aorty a stopniem
zaawansowania miażdżycy**

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. n. med. Piotr Podolec

Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Pracę wykonano

w Klinice Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Wiesława Tracz

Kraków 2007

Lek. med. Grzegorz Kopec
Klinika Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii
Wydział Lekarski CMUJ
31-202 Kraków, ul. Prądnicka 80
e-mail: gkopec@szpitaljp2.krakow.pl

Recenzenci:

Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gąsior

Katedra i Klinika Kardiologii ŚLAM
40 - 635 Katowice, ul. Ziołowa 45/47

Dr hab. n. med. Danuta Czarnecka

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Kardiologii Wydział Lekarski CMUJ
31-501 Kraków, ul. Kopernika 17

Praca naukowa finansowana ze środków na naukę
w latach 2006-2007 jako projekt badawczy KBN

*Składam serdeczne podziękowania
Panu Dr. hab. n. med. Piotrowi Podolcowi
za wszelką pomoc, życzliwość i okazane mi zaufanie*

*Pani Prof. dr hab. med. Wiesławie Tracz
za okazaną mi życzliwość i pomoc*

Moim Rodzicom, Żonie i Siostrze pracę tę poświęcam

SPIS TREŚCI

	Str.
Wykaz najczęściej stosowanych skrótów.....	8
Wykaz tabel.....	10
Wykaz rycin.....	14
I. WSTĘP.....	15
1. Podstawowe modele układu tętniczego.....	15
2. Koncepcja sztywności tętnic.....	17
3. Sztywność aorty – konsekwencje hemodynamiczne i związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym.....	19
4. Metody oceny sztywności tętnic.....	21
5. Dysfunkcja śródbłónka a miażdżycy tętnic wieńcowych.....	24
6. Ocena funkcji śródbłónka - rozszerzalność tętnicy ramiennej.....	26
7. Wzajemne relacje między sztywnością aorty i funkcją śródbłónka oraz miażdżycą tętnic wieńcowych.....	29
II. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY.....	33
III. BADANA GRUPA I METODYKA BADANIA.....	34
1. Badana grupa.....	34
2. Metodyka.....	35
a. Protokół badania.....	35
b. Badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badania laboratoryjne.....	36
c. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych...	37
d. Nasilenie dolegliwości stenokardialnych.....	38
e. Badanie echokardiograficzne.....	38
f. Elektrokardiograficzny test wysiłkowy.....	39
g. Pomiar ciśnienia tętniczego.....	39
h. Ocena funkcji śródbłónka.....	40
i. Ocena sztywności aorty.....	42
j. Ocena zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.....	44
k. Analiza statystyczna.....	45
IV. WYNIKI.....	48
	49

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

- aBP** -ang. aortic blood pressure; ciśnienie w aorcie wstępującej
- ACEI** -ang. angiotensin converting enzyme inhibitor; inhibitor konwertazy angiotensyny
- aPWV** -ang. aortic pulse wave velocity; aortalna prędkość fali tętna
- AUC** -ang. area under curve; pole pod krzywą ROC
- bBP** -ang. brachial blood pressure; ciśnienie na tętnicy ramiennej mierzone podczas cewnikowania
- brBP** -ang. brachial resting blood pressure; ciśnienie na tętnicy ramiennej mierzone w warunkach sali chorych
- bEID** -ang. brachial artery endothelium – independent dilation; rozszerzalność tętnicy ramiennej niezależna od śródbłónka
- bFMD** -ang. brachial artery flow-mediated dilation; rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłónka
- CAS** -ang. coronary artery stenosis; zwężenie tętnicy wieńcowej
- CCS** -ang. Canadian Cardiovascular Society
- cfPWV** -ang. carotid-femoral pulse wave velocity; szyjno-udowa prędkość fali tętna
- Cx** -ang. circumflex artery; gałąź okalająca
- DBP** -ang. diastolic blood pressure; rozkurczowe ciśnienie tętnicze
- LAD** -ang. left anterior descending artery; gałąź międzykomorowa przednia
- LMCA** -ang. left main coronary artery; pień lewej tętnicy wieńcowej
- MBP** -ang. mean blood pressure; średnie ciśnienie tętnicze

nsCAS	-ang. nonsignificant coronary artery stenosis - nieistotne zwężenie tętnicy wieńcowej (<50%)
OR	-ang. odds ratio; iloraz szans
p	-ang. probability; prawdopodobieństwo testowe
PP	-ang. pulse pressure; ciśnienie tętna
PWV	-ang. pulse wave velocity; prędkość fali tętna
r	-współczynnik korelacji
R	-współczynnik regresji
RCA	-ang. right coronary artery; prawa tętnica wieńcowa
ROC	-ang. receiver operating characteristic
sCAS	-ang. significant coronary artery stenosis; istotne zwężenie tętnicy wieńcowej
SBP	-ang. systolic blood pressure; skurczowe ciśnienie tętnicze
SD	-ang. standard deviation; odchylenie standardowe
SE	-ang. standard error; błąd standardowy
VSMC	-ang. vascular smooth muscle cells; komórki mięśni gładkich ściany naczynia

WYKAZ TABEL

Tabela 1. Charakterystyka całej grupy oraz podgrupy R.

Tabela 2a. Wybrane parametry kliniczne oraz stosowane leczenie w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w całej grupie.

Tabela 2b. Wybrane parametry kliniczne oraz stosowane leczenie w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w podgrupie R.

Tabela 3a. Główne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w całej grupie.

Tabela 3b. Główne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w podgrupie R.

Tabela 4. Aortalna (aPWV) i szyjno-udowa (cfPWV) prędkość fali tętna, rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna (bFMD) i niezależna (bEID) od śródbłonna oraz ciśnienia w aorcie i na tętnicy ramiennej.

Tabela 5. Średnie wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

Tabela 6. Średnie wartości szyjno-udowej prędkości fali tętna (cfPWV) w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

Tabela 7. Aortalna prędkość fali tętna (aPWV) jako niezależny predyktor istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – wynik modelu regresji logistycznej.

Tabela 8. Częstość zwężeń poszczególnych tętnic wieńcowych: gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD), gałęzi okalającej (Cx), prawej tętnicy wieńcowej (RCA) oraz pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMCA) w kolejnych trzech równych przedziałach wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV).

Tabela 9. Średnie wartości rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłonka (bFMD) a stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

Tabela 10. Średnie wartości rozszerzalności tętnicy ramiennej niezależnej od śródbłonka (bEID) a stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

Tabela 11. Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonka (bFMD) jako niezależny predyktor istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – wynik modelu regresji logistycznej.

Tabela 12. Czułość i swoistość testu rozszerzalności tętnicy ramiennej (bFMD) w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych wraz z wartościami progowymi. Analiza dla całej podgrupy R oraz z uwzględnieniem płci.

Tabela 13. Różnice między szyjno-udową (cfPWV) i aortalną (aPWV) prędkością fali tętna. Analiza w całej podgrupie R oraz z uwzględnieniem zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: pacjenci bez istotnych zwężeń (CAS⁻/nsCAS⁺) oraz z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺).

Tabela 14. Średnie wartości rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłonka (bFMD) w trzech kolejnych przedziałach wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV). Analiza w całej podgrupie R oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: pacjenci bez istotnych zwężeń (CAS⁻/nsCAS⁺) oraz z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺).

Tabela 15. Średnie wartości rozszerzalności tętnicy ramiennej niezależnej od śródbłonna (bEID) w trzech kolejnych przedziałach wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV). Analiza w całej podgrupie R oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: pacjenci bez istotnych zwężeń (CAS⁻/nsCAS⁺) oraz z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺).

Tabela 16. bFMD jako niezależny predyktor aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) w modelu regresji wieloczynnikowej. Analiza w całej podgrupie R oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: pacjenci bez istotnych zwężeń (CAS⁻/nsCAS⁺) oraz z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺).

Tabela 17. Średnie wartości ciśnienia tętna w aorcie wstępującej w zależności od zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

Tabela 18 Ciśnienie tętna w aorcie wstępującej (aPP) jako niezależny predyktor istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – wynik modelu regresji logistycznej.

Tabela 19. Średnie wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) w zależności od występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i stosowanego leczenia. Analiza jednoczynnikowa w całej grupie (a) oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych (b,c).

Tabela 20. Korelacje pomiędzy aortalną prędkością fali tętna (aPWV) a wiekiem oraz ciśnieniem tętniczym mierzonym w aorcie wstępującej oraz na tętnicy ramiennej. Analiza w całej grupie oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: grupa bez istotnych zwężeń (CAS⁻/nsCAS⁺), grupa z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺).

Tabela 21. Niezależne predyktory aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) - wynik modelu regresji wieloczynnikowej. Analiza w całej grupie oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: grupa bez istotnych zwężeń (CAS⁻/nsCAS⁺), grupa z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺).

Tabela 22. Rozszerzalność tętnicy ramiennej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ChNS) – przegląd badań. Wyniki podano oddzielnie dla grupy z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych (CAS⁺) i bez istotnych zwężeń (CAS⁻). Zastosowaną w badaniu definicję CAS przedstawiono w Tabeli.

WYKAZ RYCIN

Rycina 1. Schemat pomiaru drogi fali tętna w aorcie.

Rycina 2. Schemat pomiaru czasu propagacji fali tętna w aorcie.

Rycina 3. Odsetek zwężonych gałęzi międzykomorowych przednich (LAD), okalających (Cx), prawych tętnic wieńcowych (RCA) i pni lewej tętnicy wieńcowej (LMCA) w trzech kolejnych równych przedziałach wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV).

Rycina 4a. cfPWV w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych - wykres krzywej ROC (receiver operating characteristic) wraz z wartością punktu progowego.

Rycina 4b. cfPWV w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – diagram punktowy.

Rycina 5. bFMD w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych - wykresy krzywej ROC (receiver operating characteristic) wraz z wartościami punktów progowych. Analiza dla całej podgrupy R (a) oraz z uwzględnieniem płci (b,c).

Rycina 6. bFMD w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – diagram punktowy. Analiza w całej podgrupie R (a) oraz z uwzględnieniem płci (b,c).

Rycina 7. Krzywa regresji dla zależności między aortalną (aPWV) i szyjno-udową prędkością fali tętna (cfPWV) w całej podgrupie R (a) oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych (b,c).

Rycina 8. Porównanie właściwości różnicujących aortalnej (aPWV) i szyjno – udowej (cfPWV) prędkości fali tętna w odniesieniu do obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych - krzywa ROC (receiver operating characteristic).

I. WSTĘP

I.1. Podstawowe modele układu tętniczego

Tętnice pełnią dwie zasadnicze funkcje, to znaczy: **przewodzącą**, której celem jest rozprowadzenie krwi z serca przez tętniczki a następnie naczynia włosowate do tkanek oraz **amortyzującą** polegającą na zamianie pulsacyjnego, uwarunkowanego cykliczną pracą serca, przepływu krwi w aortie wstępującej na ciągły, stały przepływ w naczyniach mikrokrażenia¹. W 1769 roku funkcję aorty obrazowo opisał angielski lekarz Stephen Hales, porównując ją do powietrzni (w literaturze nazywanej z języka niemieckiego Windkessel) tj. wypełnionej powietrzem (stąd nazwa) kopuły zbiornika wodnego stanowiącego element gaśnicy strażackiej. Jej zadaniem jest zamiana przerywanego strumienia wody wydostającego się z pompy na ciągły strumień wydostający się z węża pożarniczego. Dzięki odpowiedniej budowie w fazie aktywnej pracy tłoka gromadzi ona nadmiar pompowanej wody, aby w fazie biernej przekazać ją do węża strażackiego. W modelu tym pompa jest odpowiednikiem serca, powietrznia - aorty, wąż gaśniczy - tętnic przewodzących a końcówka węża - naczyń oporowych¹. W czasie skurczu serca (pompy) wyrzucana krew rozciąga aortę, gromadząc się w wytworzonej w ten sposób „powietrzni” po to aby w czasie rozkurczu odpłynąć ku obwodowi. Gdyby nie zdolność aorty do zmiany objętości, uwarunkowana elastycznością jej ściany, krążenie krwi odbywałoby się w sposób przerywany a w fazie rozkurczu serca tkanki nie byłyby odpowiednio zaopatrywane w tlen i składniki odżywcze.

Mimo, że model powietrzni w sposób atrakcyjny obrazuje funkcje aorty to nie odzwierciedla on w pełni znaczenia tego naczynia w fizjologii krążenia. Dodatkowo błędnie zakłada obecność osobnych struktur układu naczyniowego pełniących funkcję

amortyzującą i przewodzącą. W rzeczywistości aorta i jej odgałęzienia pełnią jednocześnie każdą z nich, choć należy zaznaczyć, że wraz z przemieszczaniem się ku obwodowi układu tętniczego zdolności amortyzujące zmniejszają się a transport krwi staje się dominującą funkcją tętnic.

Komplementarnym modelem układu tętniczego jest model dystrybucyjny, omówiony poniżej, odzwierciedlający rozchodzenie się fali tętna wzdłuż układu naczyń^{2,3}.

Krew wyrzucana z serca jest źródłem fali ciśnieniowej, określanej też jako fala tętna i przewodzonej wzdłuż tętnic z prędkością (tzw. prędkość fali tętna – PWV ang. pulse wave velocity) znacznie przewyższającą prędkość przepływu krwi w naczyniu¹ i uwarunkowaną właściwościami ściany naczynia oraz gęstością wypełniającej je cieczy co opisuje równanie zaproponowane w 1878 roku jednocześnie i niezależnie przez dwóch uczonych Moensa i Kortewega⁴:

$$PWV = \sqrt{(Eh/2rq)},$$

gdzie:

PWV – prędkość fali tętna,

E – moduł Younga czyli zmiana ciśnienia potrzebna do rozciągnięcia naczynia o 100% w stosunku do średnicy wyjściowej przy zachowanej długości podzielona przez jednostkę powierzchni,

h – grubość ściany naczynia

r – promień światła naczynia

q – gęstość cieczy.

Przytaczając ten wzór należy bezwzględnie zaznaczyć, że zastosowany w tym równaniu moduł Younga jest różny dla każdego odcinka tętniczego i co więcej zmienia się w zależności od wielkości ciśnienia krwi w naczyniu.

Fala tętna biegnąca od serca wzdłuż aorty i jej odgałęzień tzw. **fala postępową**² w miejscu znacznej zmiany oporu naczyniowego, zwykle na granicy tętnic przewodzących i

wysokooporowych tętniczek, oraz w miejscach podziału tętnic³ odbija się i wraca w kierunku serca jako tzw. **fala odbita**⁵. W skrócie, najważniejszą charakterystyką modelu dystrybucyjnego jest prędkość przemieszczania się fali tętna wzdłuż elastycznego przewodu (tętnice przewodzące) łączącego serce z naczyniami oporowymi.

U zdrowych, młodych osób elastyczna aorta łatwo zwiększa swoją objętość pod wpływem krwi wyrzucanej z serca zapobiegając w ten sposób nadmiernemu zwiększeniu ciśnienia skurczowego. Następnie po zamknięciu zastawki aortalnej stopniowo wraca do wyjściowej objętości przekazując w sposób płynny krew do tętnic obwodowych. Wywołana skurczem serca fala tętna stosunkowo leniwie biegnie w kierunku tętnic oporowych (np. w aorcie ok. 3-5 m/s), od których odbija się i wraca do aorty wstępującej dopiero w okresie rozkurczu^{1,6}. Nakładając się na ramię zstępujące fali postępującej zwiększa ciśnienie rozkurczowe co sprzyja odpowiedniej perfuzji tętnic wieńcowych. Jak wynika z powyższego opisu elastyczna aorta zmniejsza wahania ciśnienia tętniczego co przejawia się małymi wartościami ciśnienia tętna.

I.2. Koncepcja sztywności tętnic

Za właściwości elastyczne naczynia odpowiada przede wszystkim błona środkowa zbudowana z blaszek i włókien sprężystych (elastycznych), odpornych na rozciąganie włókien kolagenowych, komórek mięśni gładkich oraz substancji podstawowej⁷. Proporcje poszczególnych elementów ściany zmieniają się wzdłuż drzewa naczyniowego, co powoduje, że wraz z przemieszczaniem się w kierunku jego obwodu, sztywność tętnic zwiększa się⁸. W proksymalnej części aorty oraz początkowych gałęziach łuku aorty, charakteryzujących się najmniejszą sztywnością, włókna sprężyste dominują nad włóknami

kolagenowymi. Proporcja ta ulega odwróceniu w dystalnym odcinku aorty piersiowej (ok. 5 cm nad przeponą) i dalszych odcinkach (powyżej 5 cm od ujścia) tętnic odchodzących od łuku aorty¹.

Wraz z wiekiem struktura ściany tętnic elastycznych zmienia się. Typowo dochodzi do poszerzenia średnicy, pogrubienia ściany oraz zwiększenia sztywności⁹. Określenie - sztywność tętnicy - ma charakter czysto opisowy i oznacza pewne cechy jakościowe determinujące zdolność naczynia do zmiany średnicy (objętości) pod wpływem działającego na nią ciśnienia krwi^{10,11}. Jest ono odwrotnością innego, również czysto opisowego określenia, jakim jest elastyczność. Do ilościowego scharakteryzowania sztywności aorty służą liczne wskaźniki takie jak m.in. moduł elastyczny, moduł Younga, rozciągliwość, podatność, prędkość fali tętna, impedancja charakterystyczna a także bardziej pośrednie jak wskaźnik wzmocnienia czy ciśnienie tętna.

Najważniejsze zmiany strukturalne prowadzące do zwiększenia sztywności tętnic elastycznych to fragmentacja włókien elastycznych pod wpływem cyklicznych, długotrwałych zmian napięcia ściany naczynia, zwiększenie zawartości kolagenu, tworzenie wiązań poprzecznych i glikacja włókien kolagenowych, wapnienie oraz pogrubienie ściany naczynia¹².

Zasadniczy wpływ na sztywność tętnic elastycznych ma wielkość ciśnienia krwi co wynika z ich złożonej budowy. Przy rozciąganiu tętnicy małymi siłami napięcie rozkłada się głównie na łatwo poddające się rozciąganiu włókna elastyczne dlatego przy małych ciśnieniach sztywność tętnicy jest mniejsza. Przy zwiększeniu ciśnienia napięcie przenosi się dodatkowo na odporne na rozciąganie włókna kolagenowe, co powoduje zwiększenie się sztywności tętnicy¹.

I.3. Sztywność aorty - konsekwencje hemodynamiczne i związek z ryzykiem sercowo-naczyniowym

Ocena sztywności może dotyczyć dowolnie wybranych odcinków tętnic. Aorta jest jednak podstawowym obszarem zainteresowań badaczy, co wynika z kilku przyczyn. Po pierwsze aorta jest główną częścią układu buforującego przepływ krwi w naczyniach i dlatego odpowiada za większość patologicznych konsekwencji procesu sztywnienia tętnic elastycznych¹.

Po drugie utrata podatności naczyń z wiekiem i w procesie miażdżycy dotyczy przede wszystkim aorty a nie występuje w bardziej obwodowych tętnicach jak tętnica ramienna czy udowa¹³. Dlatego też zmienność sztywności aorty, a nie obwodowych tętnic, jest interesująca z punktu widzenia oceny ryzyka powikłań naczyniowych. Co więcej wykazano prognostyczną wartość pomiaru sztywności tego naczynia¹⁴.

Zwiększenie sztywności aorty jest równoznaczne z ograniczeniem zdolności magazynowania przez nią krwi w okresie skurczu. Przy zmniejszonych możliwościach zwiększenia objętości naczynia krew wyrzucana z lewej komory serca powoduje gwałtowny wzrost ciśnienia skurczowego. Równie gwałtownie ciśnienie zmniejsza się w okresie rozkurczu ze względu na upośledzony mechanizm powietrzni. Wywołane tak zmiany hemodynamiki potęgowane są szybkim powrotem fali odbitej wzdłuż sztywnego naczynia do piersiowego odcinka aorty co powoduje nakładanie się jej na ramię wstępujące fali postępującej. Ostatecznie zwiększa się ciśnienie skurczowe w aorcie oraz lewej komorze, zmniejsza ciśnienie rozkurczowe a tym samym ciśnienie perfuzji tętnic wieńcowych oraz wzrasta ciśnienie tętna¹.

Zwiększenie ciśnienia skurczowego zwiększa obciążenie lewej komory i jej zapotrzebowanie na tlen oraz sprzyja przerostowi jej mięśnia.

Jedną z praktycznych przesłanek zainteresowania tematyką sztywności aorty jest zdolność jej wskaźników do przewidywania incydentów sercowo-naczyniowych. Najwięcej informacji z tego zakresu pochodzi z badań, w których do oznaczania sztywności aorty posługiwano się szyjno-udową prędkością fali tętna (cfPWV)³. Jak wykazano cfPWV przewiduje ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek¹⁵⁻¹⁷, nadciśnieniem tętniczym^{14,18}, cukrzycą typu 2^{19,20} i u osób starszych²¹. Jest także niezależnym predyktorem choroby niedokrwiennej serca oraz udaru mózgu w populacji osób zdrowych²².

W cytowanych badaniach wartość predykcyjna cfPWV była silna nawet po wystandaryzowaniu na klasyczne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz ciśnienie tętna na tętnicy ramiennej. W jednym z nich¹⁸ pozostawała istotna również gdy do modelu regresji wieloczynnikowej włączono wielkość ryzyka choroby niedokrwiennej serca obliczonego na podstawie skali Framingham, co sugeruje że pomiar cfPWV wnosi dodatkowe informacje o ryzyku ponad te otrzymane na podstawie oceny klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Uważa się, że pomiar sztywności aorty niesie informację na temat zintegrowanego wpływu uszkodzających czynników ryzyka na układ krążenia, w której zawiera się również indywidualna podatność danego pacjenta. Podczas gdy pomiar poszczególnych czynników ryzyka daje informacje jedynie na temat ich osobniczego natężenia, sztywność aorty informuje o konsekwencjach dla układu naczyniowego jakie z obecności tych czynników ryzyka wynikają³.

I.4. Metody oceny sztywności tętnic

Jak wspomniano do opisu sztywności tętnic stosuje się liczne wskaźniki⁴. Można je podzielić na dwie główne grupy oceniające sztywność lokalną lub odcinkową (regionalną)²³.

Do opisu lokalnych właściwości elastycznych tętnic stosuje się najczęściej następujące parametry:

- moduł elastyczny – zmiana ciśnienia (dP) potrzebna do zwiększenia średnicy naczynia (D) o 100%, $(dP \times D)/dD$ (mmHg),
- moduł Younga – zmiana ciśnienia (dP) przypadająca na 1 cm² grubości ściany naczynia (h) potrzebna do zwiększenia średnicy naczynia o 100%, $(dP \times D)/(dD \times h)$ (mmHg/cm),
- rozciągliwość – względna zmiana średnicy naczynia (dD/D) pod wpływem określonego wzrostu ciśnienia (dP), $dD/(D \times dP)$ (1/mmHg); jest odwrotnością modułu elastycznego,
- podatność – bezwzględna zmiana średnicy naczynia (dD) pod wpływem określonego wzrostu ciśnienia (dP), dD/dP (cm/mmHg).

Możliwe jest zastąpienie w wymienionych wzorach średnicy (D) przez objętość (V) naczynia. Otrzymujemy wtedy np. podatność objętościową, objętościowy moduł elastyczny itd.

Jak wynika z przedstawionych wzorów, do oceny tych wskaźników konieczny jest pomiar średnicy danego odcinka naczynia oraz ciśnienia jakie w nim panuje. Jak wykazano w badaniach doświadczalnych na ludzkiej aorticie piersiowej i brzusznej poddawanej działaniu wzrastającego ciśnienia zależność ciśnienie – średnica ma charakter nieliniowy²⁴. Dlatego też definiuje się ją jako wynik dzielenia nieskończenie małej zmiany średnicy naczynia i nieskończenie małej zmiany ciśnienia¹. W praktyce klinicznej zaniedbuje się fakt nieliniowej zależności

„ciśnienie-średnica” i wyżej wymienione wskaźniki oblicza zwykle jako zmianę średnicy naczynia pod wpływem skurczowo-rozkurczowej różnicy ciśnień to znaczy ciśnienia tętna¹. Do pomiaru zmian średnicy naczyń stosuje się głowice ultrasonograficzne o wysokiej rozdzielczości, natomiast do oceny ciśnień wewnątrz badanej tętnicy metodę tonometrii aplanacyjnej^{6,25,26}. Wymienione wskaźniki służą do opisu właściwości elastycznych łatwo dostępnych badaniu ultrasonograficznemu tętnic powierzchownych jak tętnica szyjna wspólna czy tętnica udowa, choć zastosowanie metody rezonansu magnetycznego pozwala na dokładną ocenę lokalnej sztywności również głęboko przebiegających tętnic jak aorta.

Do scharakteryzowania odcinkowych (regionalnych) właściwości elastycznych naczyń stosuje się pomiar prędkości fali tętna (PWV), uznawany za złoty standard w ocenie sztywności tętnic³. Zgodnie z równaniem przedstawionym przez Francka oraz Bramwella i Hilla²⁷, będącym modyfikacją przedstawionego wyżej równania Moensa i Kortewega, prędkość fali tętna jest odwrotnie proporcjonalna do rozciągliwości objętościowej tętnicy:

$$PWV = \sqrt{(VdP/dVq)},$$

gdzie:

VdP/dV – odwrotność rozciągliwości objętościowej

q – gęstość krwi.

Wynika z tego, że im sztywniejsza tętnica tym PWV większa.

W praktyce klinicznej PWV wzdłuż określonego segmentu naczyniowego oblicza się ze wzoru na prędkość, to znaczy dzieląc drogę fali tętna przez czas potrzebny na jej pokonanie. Do rejestracji fali tętna wykorzystuje się różne metody: piezoelektryczną²⁸, osłuchową²⁹ lub ultrasonograficzną³⁰. Za punkt referencyjny na wykresie fali tętna, względem którego oceniany jest czas propagacji fali przyjmuje się zazwyczaj koniec rozkurczu, tuż przed miejscem początku stromego narastania fali tętna³.

Dwa najczęściej stosowane systemy do nieinwazyjnej oceny aortalnej prędkości fali tętna to Complior System^{®28} oraz SphygmoCor^{®31}. System Complior, którym posłużyłem się w niniejszym badaniu, wykorzystuje dwa przetworniki mechaniczne umieszczane nad tętnicą szyjną wspólną i tętnicą udową dzięki czemu fala tętna jest rejestrowana w obu miejscach jednocześnie a czas propagacji fali jest obliczany jako czas opóźnienia fali na tętnicy udowej w stosunku do fali na tętnicy szyjnej wspólnej. Z kolei w systemie SphygmoCor fala tętna jest rejestrowana za pomocą tonometru aplanacyjnego osobno na tętnicy szyjnej i tętnicy udowej a czas propagacji fali tętna jest obliczany jako różnica między czasami opóźnienia fal tętna rejestrowanych w obu tych miejscach względem poprzedzających je załamków R w EKG. Mimo że w tym systemie fala na obu tętnicach pochodzi z dwóch odrębnych skurczy serca uważa się, że przy odpowiednio krótkim czasie dzielącym oba pomiary ewentualne zmiany czasu izowolumetrycznego skurczu lewej komory czy częstości rytmu serca nie mają istotnego wpływu na ocenę czasu propagacji fali tętna³. Takie założenie przyjąłem również przy projektowaniu inwazyjnego badania aortalnej prędkości fali tętna w przedstawianej pracy.

Omawiana PWV na odcinku tętnica szyjna wspólna – tętnica udowa mierzona metodami nieinwazyjnymi czyli tak zwana szyjno-udowa prędkość fali tętna – cfPWV (ang. carotid-femoral pulse wave velocity) jest w literaturze utożsamiana z aortalną prędkością fali tętna – aPWV (ang. aortic pulse wave velocity), mimo że nie przeprowadzono jak dotąd bezpośredniego porównania obu parametrów. Postawienie pytania o wzajemne relacje między cfPWV i aPWV nie jest bez znaczenia, gdyż szyjno-udowa prędkość fali tętna odzwierciedla nie tylko sztywność aorty ale także innych odcinków naczyniowych pomiędzy tętnicą szyjną wspólną a tętnicą

udową o odmiennej strukturze, regulacji oraz zróżnicowanej odpowiedzi na starzenie się i czynniki uszkodzające¹¹.

Jednym z głównych ograniczeń oceny szyjno-udowej prędkości fali tętna jest brak możliwości dokładnego określenia drogi fali tętna na podstawie pomiarów z powierzchni ciała; najczęściej jest to odległość w linii prostej między czujnikami fali tętna. Mimo opublikowanych w tym zakresie rekomendacji należy zdawać sobie sprawę, że indywidualne proporcje badanego a także stopień krętości aorty mogą istotnie wpływać na wielkość zafałszowania wyniku. W związku z tym w prezentowanej pracy do określenia zależności między sztywnością aorty a innymi parametrami, w tym zwłaszcza funkcją śródbłonna, postanowiłem się posłużyć dokładnym pomiarem aortalnej prędkości fali tętna jaki umożliwia zastosowanie metody inwazyjnej. Dodatkową jej zaletą był bezpośredni pomiar ciśnień w aorcie, których ocena jest nierozwalnym elementem badań nad sztywnością aorty.

I.5. Dysfunkcja śródbłonna a miażdżycy tętnic wieńcowych

Śródbłonek stanowi pojedynczą warstwę komórek wyścielających światło naczyń i stanowiących barierę między krwią a ścianą naczynia. Jest strukturą bardzo aktywną metabolicznie. Wydziela liczne substancje o działaniu auto- i parakrynnym, oddziałujące na komórki po obu stronach bariery w celu zachowania równowagi w układzie naczyniowym³².

Najważniejsze funkcje śródbłonna to:

- regulacja średnicy naczyń przez odpowiednio zrównoważony udział w syntezie substancji o działaniu naczyniorozkurczowym jak np. tlenek azotu (NO), prostacyklina (PGI₂), bradykinina^{33,34} i naczynioskurczowym jak np. endotelina I czy angiotensyna II^{35,36},
- utrzymywanie równowagi między procesami krzepnięcia: czynnik tkankowy - TF (ang. tissue factor), czynnik von

Willebranda – vWF (ang. von Willebrand factor) i fibrynolizy: tkankowy aktywator plazminogenu t-PA (ang. tissue plasminogen activator), inhibitor aktywatora plazminogenu 1 PAI-1 (ang. plasminogen activator inhibitor 1)³².

Pod wpływem czynników uszkodzających jakimi są czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zarówno klasyczne jak np. dyslipidemia³⁷, nadciśnienie^{38,39}, palenie papierosów⁴⁰, cukrzyca⁴¹, wiek⁴² jak i tzw. nowe jak np. podwyższone stężenie homocysteiny⁴³ u osób podatnych dochodzi do zapoczątkowania w ścianie tętnicy reakcji zapalnej upośledzającej zdolności regulacyjne śródbłonna³².

W środowisku zapalnym zwiększa on produkcję substancji o działaniu naczynioskurczowym, prozakrzepowym i prozapalnym kosztem czynników o działaniu przeciwnym a więc chroniących przed nadmierną krzepliwością krwi lub nadmiernym skurczem tętnic³². Taka zmiana określana jest często mianem **dysfunkcji śródbłonna** i stanowi zasadniczy etap rozwoju miażdżycy. Wyprzedza rozwój zmian strukturalnych w ścianie naczynia, przyczynia się do rozwoju blaszek miażdżycowych oraz powikłań związanych z ich obecnością³².

Najważniejszym mediatorem ochronnych właściwości śródbłonna jest NO, który nie tylko rozszerza naczynie przez bezpośredni wpływ na mięśnie gładkie ściany naczynia -VSMC (ang. vascular smooth muscle cells), ale także hamuje większość procesów zaangażowanych w rozwój blaszki miażdżycowej i jej destabilizację tj. migrację leukocytów do światła naczynia, agregację i adhezję płytek, proliferację VSMC oraz syntezę czynnika tkankowego. NO jest syntetyzowany z L-argininy przez syntazę tlenku azotu - eNOS (ang. endothelial nitric oxide synthase) aktywowaną przez m. in. przez hipoksję, acetylocholinę, bradykininę, serotoninę⁴⁴ a przede wszystkim przez **siły ścinania** to znaczy siły skierowane wzdłuż naczynia i związane

z tarciem przepływającej krwi o śródbłonek⁴⁵. Gaz ten dyfunduje do komórek mięśni gładkich i aktywuje cyklazę guanylową i powstawanie cGMP. cGMP aktywuje z kolei kinazę białkową zależną od cGMP, oraz zmniejsza stężenie jonów wapnia w komórce, w efekcie czego następuje rozkurcz mięśni gładkich i poszerzenie naczynia⁴⁶.

Zmniejszenie biodostępności NO, które wynikać może ze zmniejszonej syntezy lub nasilonej inaktywacji, w czym zasadniczą rolę odgrywają wolne rodniki, prowadzi do kaskady zdarzeń w ścianie naczynia odpowiedzialnych za rozwój blaszki miażdżycowej³³.

I.6. Ocena funkcji śródbłonna - rozszerzalność tętnicy ramiennej.

W 1980 roku Furchgott i Zawadzki w badaniach na izolowanych aortach zwierzęcych wykazali, że tylko w starannie wypreparowanych odcinkach naczynia z zachowaną warstwą śródbłonna tętnica rozkurczała się pod wpływem acetylocholino (Ach). Przeciwnie, zniszczenie tej warstwy naczynia owocowało reakcją skurczową⁴⁷. Podobne obserwacje ale w badaniach in vivo u człowieka poczynili Ludmer i wsp., którzy w 1986 roku oceniali zachowanie się tętnic wieńcowych po podaniu Ach. Podczas gdy u osób bez zwężeń tętnic wieńcowych Ach powodowała zwiększenie średnicy badanej tętnicy międzykomorowej przedniej, to u pacjentów z blaszkami miażdżycowymi następowało zwężenie światła naczynia lub jego zamknięcie⁴⁸.

Przełomem w badaniach nad funkcją śródbłonna było wprowadzenie w 1992 roku przez Celermajera i wsp. metody nieinwazyjnej – nazwanej rozszerzalnością tętnicy ramiennej zależną od śródbłonna – bFMD (ang. brachial flow mediated dilation) a następnie wykazanie dużej zbieżności jej wyników z

wynikami badań inwazyjnych oceniających rozszerzalność tętnic wieńcowych, uznawanych za złoty standard w ocenie funkcji śródbłonna⁴⁹⁻⁵¹. Metoda ta wykorzystuje ultrasonograficzny pomiar zmian średnicy tętnicy ramiennej w odpowiedzi na zwiększony przepływ krwi w wyniku reaktywnego przekrwienia przedramienia.

Dokładny protokół badania został zaproponowany w wytycznych międzynarodowej grupy roboczej w 2002 roku⁴⁹ i przedstawiony szczegółowo w metodyce niniejszej pracy. Czynnikiem odpowiedzialnym za rozszerzenie tętnicy ramiennej w omawianym teście są zwiększone siły ścinania wynikające ze zwiększenia przepływu krwi przez naczynie w fazie reaktywnego przekrwienia przedramienia. Proponuje się różne mechanizmy udziału sił ścinania w regulacji funkcji śródbłonna. Uważa się m.in. że ich zwiększenie powoduje otwieranie się w błonach komórkowych śródbłonna kanałów potasowych. Wynikiem tego jest hiperpolaryzacja błony komórkowej i napływ do komórki jonów wapniowych, które aktywują eNOS. Dzięki temu zwiększa się wydzielanie NO i tętnica rozszerza się⁵². U pacjentów z dysfunkcją śródbłonna nie obserwuje się poszerzenia tętnicy ramiennej lub jest ono zmniejszone.

Mimo, że założenia badania wydają się proste, wielokrotnie podkreślano konieczność odpowiedniego wytrenowania i dużego doświadczenia osoby badającej w celu otrzymania wyników odpowiedniej jakości⁴⁹. Przeprowadzenie badania wymaga też spełnienia szeregu dodatkowych warunków. Powinno być ono wykonane w cichym pomieszczeniu o temperaturze pokojowej u osób będących na czczo co najmniej 8-12 godzin przed badaniem. W okresie 4-6 godzin przed badaniem pacjent powinien powstrzymać się od palenia papierosów i intensywnego wysiłku fizycznego. Ze względu na związek funkcji śródbłonna z fazą cyklu miesięcznego konieczne jest uwzględnienie tej informacji w analizie wyników. Kluczowe znaczenie dla wyniku badania ma pozycja mankietu

ciśnieniomierza oraz czas jego inflacji. Przy inflacji mankieta na przedramieniu, co z punktu widzenia osoby badającej jest wygodniejsze, otrzymuje się zwykle mniejsze wartości bFMD niż przy umieszczeniu mankieta na ramieniu. Im dłuższy czas niedokrwienia (w zakresie 30 sekund do 5 minut) tym większa odpowiedź tętnicy ramiennej na przekrwienie. Przedłużanie ucisku powyżej 5 minut nie jest korzystne gdyż nie dostarcza dodatkowych informacji i jest bardzo uciążliwe dla badanego.

Jeśli to możliwe autorzy wytycznych zalecają również przeprowadzenie drugiej części badania oceniającej tzw. rozszerzalność tętnicy ramiennej niezależną od śródbłonka (bEID – brachial endothelium independent dilation). Ma to na celu określenie potencjału naczynia do rozszerzenia się. Wykorzystuje się do tego nitroglicerynę, będącą egzogennym (pozaśródbłonkowym) donorem NO.

Przy porównywaniu wyników badania w niezależnych grupach konieczne jest również uwzględnienie wyjściowej średnicy badanego naczynia, gdyż stwierdzono odwrotnie proporcjonalną zależność między bFMD a średnicą tętnicy przed badaniem.

Mimo wielu ograniczeń badania, pomiar śródbłonka metodą bFMD jest najlepiej poznaną techniką badawczą w tym zakresie a jej znaczenie kliniczne poddawane jest ocenie w licznych pracach.

Znacznie rzadziej stosowane są inne niż wyżej opisane reaktywne przekrwienie metody zwiększania przepływu przez tętnicę ramienną, które osiąga się przez podanie dystalnie do miejsca pomiaru leków działających bezpośrednio na mięśnie gładkie jak papaweryna czy adenozyne lub przez pobudzenie układu współczulnego w teście ochłodzenia dłoni lub izometrycznego skurczu mięśni dłoni (hand grip-test)³².

Należy zaznaczyć, że pomiar naczynioruchowej funkcji śródbłonka stanowi tylko jedną z metod oceny funkcji śródbłonka. Pozostałe opierają się na pomiarach szerokiego spektrum markerów

biochemicznych zaszeregowanych zwykle do jednej z trzech wymienionych niżej grup:

- markery aktywacji odpowiedzi zapalnej śródbłonna: np. cząsteczki adhezyjne: sICAM (ang. soluble intercellular adhesion molecule), sVCAM (ang. soluble vascular cell adhesion molecule),
- markery aktywacji prozakrzepowej śródbłonna (np. czynnik von Willebranda)
- markery ogólnoustrojowego procesu zapalnego (np. białko C-reaktywne, interleukiny 6 i 18)³².

Z kilku jednak przyczyn pomiary funkcji naczynioruchowej stanowią podstawową metodę oceny funkcji śródbłonna. Po pierwsze odzwierciedlają one niedobór NO, czyli substancji o zasadniczej roli przeciwmiażdżycowej. Po drugie zmniejszona biodostępność NO i upośledzony zależny od niego rozkurcz tętnicy występują w najwcześniejszych stadiach rozwoju miażdżycy. Po trzecie pomiar większości krążących markerów funkcji śródbłonna jest mało dostępny i bardzo kosztowny³².

I.7. Wzajemne relacje między sztywnością aorty i funkcją śródbłonna oraz miażdżycą tętnic wieńcowych

Liczne prace udowodniły związek sztywności aorty z ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów. Stało się to podstawą do poszukiwania możliwych mechanizmów tej zależności.

W literaturze przedstawiano następujące możliwości.

Po pierwsze blaszkom miażdżycowym w tętnicach wieńcowych towarzyszą blaszki miażdżycowe w aorcie, które przez zmianę struktury tętnicy mogą zwiększać jej sztywność. Koncepcji tej poświęcono wiele prac zarówno na zwierzętach jak i u człowieka. Część z nich miała charakter eksperymentalny. W części wykorzystywano do badania materiał sekcyjny. Choć ich wyniki nie są jednoznaczne, większość z nich wydaje się przemawiać

za słusznością takiego poglądu, co szczegółowo omówiono w dyskusji do niniejszej pracy.

Po drugie możliwe jest, że śródbłonek aktywnie reguluje sztywność aorty a jego dysfunkcja leży u podstaw zarówno miażdżycy tętnic wieńcowych jak również sztywności aorty. Zagadnieniu temu poświęcę nieco dłuższy paragraf.

Za aktywną regulację sztywności tętnicy odpowiadają mięśnie gładkie. Są one połączone szeregowo z włóknami kolagenowymi oraz równolegle z elastynowymi⁵³. Skurcz mięśni powoduje przeniesienie napięcia na włókna kolagenowe co czyni tętnicę sztywniejszą, podczas gdy rozkurcz na włókna elastyczne – wtedy tętnica staje się mniej sztywna¹. Mechanizm ten może nie mieć znaczenia w przypadku gdy włókna kolagenowe są już rozciągnięte w wyniku biernego rozciągania tętnicy przez wysokie ciśnienie tętnicze⁵⁴.

Wyniki badań ostatnich lat dostarczają nowego spojrzenia na patogenezę sztywnienia aorty. Wskazują, że sztywność aorty może być wynikiem nie tylko zmian strukturalnych macierzy ściany naczynia ale także następstwem zaburzenia regulacji napięcia mięśni gładkich naczynia przez śródbłonek. Sugeruje się, że dysfunkcja śródbłonek może przynajmniej częściowo tłumaczyć wielokrotnie już wykazaną wartość predykcyjną parametrów sztywności aorty względem ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ich związek z rozwojem miażdżycy. Na istnienie zależności między funkcją śródbłonek a sztywnością aorty wskazują dodatnie korelacje takich czynników ryzyka miażdżycy jak hipercholesterolemia⁵⁵ czy cukrzyca⁵⁶ ze zwiększoną sztywnością aorty. Znamienny jest fakt, iż szereg leków poprawiających funkcję śródbłonek poprawia również funkcjonowanie aorty i innych naczyń elastycznych⁵⁷. Obserwacje znacznie nasilonego sztywnienia aorty u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek tłumaczy się kumulacją w osoczu tych pacjentów naturalnych inhibitorów syntazy tlenu azotu takich jak asymetryczna dimetylarginina - ADMA (asymetrical dimethylarginine)⁵⁸.

Związek pomiędzy sztywnością aorty a funkcją śródbłonna wykazano w pracach doświadczalnych u zwierząt i u ludzi. W większości z nich wykorzystywano jednak pośrednie parametry sztywności aorty jak ciśnienie tętna, ciśnienie skurczowe czy wskaźnik wzmocnienia. W badaniu Ceravolo i wsp. u pacjentów z wcześniej nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, ciśnienie tętna zmierzone na tętnicy ramiennej okazało się najsilniejszym, niezależnym predyktorem odpowiedzi śródbłonna tętniczek oporowych przedramienia na acetylocholinę⁵⁹. Każdy wzrost ciśnienia tętna o 1 mmHg powodował 9% redukcję odpowiedzi rozkurczowej naczyń. W badaniach z systemowym podaniem donorów tlenu azotu (NTG – podjęzykowo lub dożylnie) wykazano obniżenie mierzonych nieinwazyjnie za pomocą tonometrii aplanacyjnej takich wskaźników sztywności aorty jak: wskaźnik wzmocnienia (AI – augmentation index), ciśnienie skurczowe i ciśnienie tętna niezależnie od zmian średniego ciśnienia tętniczego. Nigam i wsp. zaobserwowali istotną korelację pomiędzy centralnym ciśnieniem tętna i ciśnieniem skurczowym ocenianymi nieinwazyjnie a reaktywnością tętnicy ramiennej⁶⁰.

Badane w przedstawionych pracach parametry zależą nie tylko od sztywności aorty ale także od momentu powrotu fali odbitej do aorty. Jak wykazały doświadczenia czynnikami determinującymi umiejscowienie punktów odbicia fali są właściwości elastyczne i stan funkcjonalny obwodowych tętnic przewodzących oraz tętniczek oporowych⁶¹.

Wnioskowanie o związku sztywności aorty z zaburzeniem funkcji śródbłonna wymaga oceny bardziej bezpośrednich parametrów sztywności aorty. Doświadczenia na szczurach wykazały, że usunięcie śródbłonna z aorty brzusznej powoduje istotne zmniejszenie jej podatności⁶² a infuzja inhibitora syntazy tlenu azotu skutkuje zwiększeniem mierzonej inwazyjnie aortalnej prędkości fali tętna⁶³. Wyniki nielicznych badań na temat związku sztywności aorty z zaburzeniem funkcji śródbłonna u ludzi nie są jednoznaczne. Wspomniana wcześniej grupa badawcza⁶⁰ wykazała

dodatnią korelację pomiędzy podatnością aorty wstępującej a zależną od śródbłonka rozszerzalnością tętnicy ramiennej w zróżnicowanej grupie mężczyzn (zdrowi, z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych lub z chorobą wieńcową). Wykazano również związek pomiędzy polimorfizmem genu dla syntazy tlenu azotu⁶⁴ a aortalną prędkością fali tętna. Do przeciwnych wniosków doszli Stewart i wsp., którzy badając zdrowych mężczyzn nie wykazali istotnego wzrostu aortalnej prędkości fali tętna pod wpływem infuzji inhibitora tlenu azotu L-N^G-monomethyl-L-argininy (L-NMMA)⁶⁵. Badaniem tym objęto jednak małą grupę 8 osób. Ponadto aortalna prędkość fali tętna mierzona była metodą nieinwazyjną, być może niedostatecznie czułą aby wychwycić obecne różnice w odpowiedzi funkcji aorty na L-NMMA.

Po trzecie zmiany hemodynamiki w aorcie i jej odgałęzieniach towarzyszące sztywnieniu aorty mogą sprzyjać dysfunkcji śródbłonka i rozwojowi miażdżycy. Jak wcześniej opisano sztywnieniu aorty towarzyszy zwiększanie się ciśnienia tętna, które w sposób ilościowy opisuje pulsacyjny charakter przepływu krwi. Jak wykazano w badaniach na kulturach komórek śródbłonka pulsacyjny przepływ zwiększa produkcję wolnych rodników i sprzyja upośledzeniu funkcji śródbłonka^{66,67}. Z drugiej strony jak wspomniano wyżej zmniejszenie biodostępności NO zwiększa sztywność aorty a tym samym ciśnienie tętna. Związek między sztywnością aorty a funkcją śródbłonka wydaje się być więc dwukierunkowy.

II. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Aortalna prędkość fali tętna jest niezależnym predyktorem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Przypuszcza się, że jednym z mechanizmów tej zależności jest związek sztywności aorty z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych. Znane są jedynie pojedyncze badania testujące tę zależność. W żadnej z nich

nie oceniano jednak w sposób bezpośredni aortalnej prędkości fali tętna a tylko jej pochodne jak np. aortalno – udową czy szyjno-udową prędkość fali tętna, które odzwierciedlające właściwości heterogennych odcinków naczyniowych. Zastosowanie metod nieinwazyjnych oceny sztywności aorty w tych badaniach nie pozwalało na precyzyjne oszacowanie ciśnień panujących w aorcie determinujących sztywność naczynia w czasie pomiaru, co mogło wpłynąć na ostateczne wnioski.

Mimo, że sztywnienie aorty jest uważane za proces związany głównie ze starzeniem się, w wielu z badanych populacji zaobserwowano przyśpieszenie tego procesu u pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. W kilku pracach doświadczalnych w tym również u ludzi badano rolę śródbłonna w aktywnej regulacji sztywności aorty, jednak ich wyniki są sprzeczne.

Szyjno – udowa prędkość fali tętna (cfPWV) jest postrzegana jako wskaźnik aortalnej prędkości fali tętna (aPWV), jednak mimo że oba parametry odzwierciedlają właściwości biofizyczne innych odcinków naczyniowych dotychczas nie określono ich wzajemnej relacji.

W związku z powyższym określono następujące cele badania:

- 1. Ocena związku pomiędzy sztywnością aorty a funkcją śródbłonna.**
- 2. Ocena zależności pomiędzy sztywnością aorty i funkcją śródbłonna a stopniem zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych.**
- 3. Porównanie inwazyjnej i nieinwazyjnej metody oceny aortalnej prędkości fali tętna.**

III. BADANA GRUPA i METODYKA BADANIA

III.1. Badana grupa

Badaniem objęto łącznie 206 kolejnych pacjentów Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii Collegium Medicum

Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, którzy spełnili następujące kryteria:

- stabilna postać choroby niedokrwiennej serca:
 - dodatni test wysiłkowy lub
 - typowe dolegliwości stenokardialne (kryterium stosowane w przypadku braku możliwości wykonania testu wysiłkowego),
- wiek > 40 lat,
- pozytywna kwalifikacja do diagnostyki inwazyjnej ,
- wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu.

Założono następujące kryteria wykluczenia z badania:

- niewydolność krążenia,
- frakcja wyrzutowa lewej komory < 45%,
- objawy stenokardialne w klasie CCS IV (Canadian Cardiovascular Society),
- niestabilna choroba niedokrwienna serca, obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- zawał serca, obecnie lub w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- istotne wady zastawkowe serca,
- stosowanie hormonalnej terapii zastępczej lub doustnych środków antykoncepcyjnych,
- niemierny rytm serca podczas badania,
- przewlekłe choroby zapalne,
- ciąża lub okres przed menopauzą,
- brak zgody pacjenta na udział w badaniu.

III.2. Metodyka

III.2a. Protokół badania

U wszystkich chorych wykonano następujące badania:

- *Dzień pierwszy:*
 - badanie podmiotowe i przedmiotowe
 - badania laboratoryjne, m.in. lipidogram i stężenie glukozy we krwi żyłnej
 - badanie echokardiograficzne przezklatkowe
 - elektrokardiograficzny test wysiłkowy (przy braku przeciwwskazań)
- *Dzień zabiegu:*
 - pomiar ciśnienia na tętnicy ramiennej na sali chorych w godzinach porannych
 - cewnikowanie serca - koronarografia
 - jednoczesny pomiar ciśnienia na tętnicy ramiennej oraz w aorcie wstępującej
 - pomiar aortalnej prędkości fali tętna – aPWV (ang. aortic pulse wave velocity)

U 111 pacjentów zaczynając od kolejnego 96. chorego rozszerzono protokół badania (podgrupa o rozszerzonym protokole badania zwana dalej **podgrupą R**) o następujące pomiary:

- *Dzień zabiegu*
 - ocena funkcji śródbłonna (pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej) - wykonano rano w dniu zabiegu
 - pomiar szyjno – udowej prędkości fali tętna - cfPWV (ang. carotid – femoral pulse wave velocity) – wykonano w czasie cewnikowania serca z jednoczesnym pomiarem aPWV

Badania nieinwazyjne wykonywano w pracowniach Kliniki Chorób Serca i Naczyń Instytutu Kardiologii CMUJ, a badania inwazyjne oraz pomiar cfPWV w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii CMUJ.

Protokół badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego nr KBET/14/B/2005 z dnia 27 stycznia 2005 roku.

III.2b. Badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badania laboratoryjne

U wszystkich pacjentów:

- i) pobrano krew żylną do badań laboratoryjnych (m. in. lipidogram stężenie glukozy) - na czczo po 12 godzinach od ostatniego posiłku
- ii) zebrano szczegółowy wywiad dotyczący:
 - cech demograficznych (wiek, płeć) oraz występowania głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych:
 - nadciśnienie tętnicze,
 - cukrzyca,
 - hipercholesterolemia,
 - otyłość,
 - palenie papierosów
 - nasilenia dolegliwości stenokardialnych
 - występowania zawału serca oraz zabiegów rewaskularyzacji tętnic wieńcowych w wywiadzie
 - stosowanego leczenia
 - terminu ostatniej miesiączki u kobiet; menopauzę definiowano wg kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia jako ostatnią miesiączkę w życiu kobiety, po której następuje co najmniej sześciomiesięczna przerwa⁶⁸.

III.2c. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych identyfikowano na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, pomiaru ciśnienia tętniczego oraz wyników badań biochemicznych.

Pomiary ciśnienia tętniczego wykonano zgodnie z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego⁶⁹.

Przyjęto następujące definicje głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych:

- nadciśnienie tętnicze – ze względu na fakt stosowania przez wszystkich pacjentów leków z powodu choroby niedokrwiennej serca, których dodatkowym efektem jest obniżenie ciśnienia tętniczego, nadciśnienie rozpoznawano na podstawie: wywiadu, wcześniejszych kart informacyjnych lub w przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego skurczowego ≥ 140 mmHg lub rozkurczowego ≥ 90 mmHg podczas dwóch kolejnych pomiarów przeprowadzonych zgodnie ze standardami na sali chorych⁶⁹; podobne podejście polegające na rozpoznaniu nadciśnienia na podstawie wywiadu zastosowali autorzy badania INTERHEART⁷⁰,
- cukrzyca – glikemia na czczo stwierdzona dwukrotnie $\geq 7,0$ mmol/l lub glikemia w 120 minucie po doustnym obciążeniu 75g glukozy $\geq 11,1$ mmol/l lub stosowanie leków przeciwcukrzycowych⁷¹
- hipercholesterolemia – stężenie cholesterolu LDL $\geq 3,0$ mmol/l lub stężenie cholesterolu całkowitego $\geq 5,0$ mmol/l lub stosowanie leków hipolipemizujących (statyn lub fibratów)⁷²
- otyłość – wskaźnik masy ciała - BMI (ang. body mass index) ≥ 30 kg/m²,

BMI wyliczano ze wzoru:

$$\text{BMI} = \text{masa ciała (kg)} / \text{wzrost}^2 \text{ (m}^2\text{)}^{73}$$

- palenie papierosów – czynne palenie kiedykolwiek w ciągu ostatnich 15 lat przez co najmniej 6 miesięcy⁷⁴.

III.2d. Nasilenie dolegliwości stenokardialnych

Dolegliwości zgłaszane przez pacjentów definiowano jako stenokardialne (dusznica typowa lub atypowa wg Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego) lub niespecyficzne dla choroby niedokrwiennej serca⁷⁵. Do oceny stopnia nasilenia dolegliwości stenokardialnych posłużono się klasyfikacją kanadyjską CCS (ang. Canadian Cardiovascular Society)⁷⁶.

Informacje na temat przebytego zawału serca oraz zabiegów rewaskularyzacji tętnic a także stosowanego leczenia uzyskiwano z wywiadu z pacjentem oraz na podstawie wcześniejszych kart informacyjnych.

III.2e. Badanie echokardiograficzne

W celu prawidłowej kwalifikacji do grupy badanej u wszystkich pacjentów wykonano badanie echokardiograficzne. Analizowano wielkość frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF – left ventricular ejection fraction) oraz strukturę i funkcję zastawek serca.

Badanie echokardiograficzne wykonywane było zgodnie ze standardami Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego⁷⁷ aparatem TOSHIBA Vision Power, sektorową głowicą przezklatkową z elektronicznym przetwornikiem ultradźwiękowym, pracującym w zakresie częstotliwości 2,5-3,5 MHz. Do oceny frakcji wyrzutowej lewej komory posłużono się metodą Simpsona⁷⁸.

Do oceny funkcji zastawek stosowano obrazowanie w prezentacji jedno i dwuwymiarowej, funkcję doplera kolorowego oraz doplera fali ciągłej i pulsacyjnej. Za istotne zgodnie z piśmiennictwem^{79,80} przyjmowano:

- niedomykalność zastawki mitralnej lub aortalnej powyżej I stopnia w ocenie jakościowej,
- zwężenie zastawki mitralnej z podwyższeniem gradientu średniego ≥ 5 mmHg,

- zwężenie zastawki aortalnej z podwyższeniem gradientu średniego ≥ 20 mmHg.

III.2f. Elektrokardiograficzny test wysiłkowy

Elektrokardiograficzny test wysiłkowy został przeprowadzany zgodnie ze zmodyfikowanym protokołem Bruce'a na bieżni ruchomej (Marquett Case 16). Test oceniono jako dodatni w przypadku: 1) wystąpienia typowego bólu zamostkowego lub 2) wystąpienia zmian odcinka ST-T w postaci obniżek horyzontalnych lub zstępujących ≥ 1 mm (0,1mV) w stosunku do zapisu spoczynkowego, mierzonych w odległości 0,08s od punktu J. Test interpretowano jako niediagnostyczny w przypadku, gdy badany nie osiągnął 85% maksymalnej częstości rytmu serca przewidywanej dla danego wieku obliczanej przez odjęcie od liczby 220 wieku osoby badanej.

III.2g. Pomiary ciśnienia tętniczego

Ciśnienie tętnicze mierzono:

- na tętnicy ramiennej za pomocą sfigmomanometru rtęciowego zgodnie z zasadami rekomendowanymi przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego⁶⁹.
 - w warunkach sali chorych, w godzinach porannych – tzw. spoczynkowe ciśnienie tętnicze – brBP (ang. brachial resting blood pressure)
 - w warunkach sali zabiegowej – jednocześnie z pomiarem inwazyjnym ciśnienia w aorcie wstępującej - bBP (ang. brachial blood pressure)
- w aorcie wstępującej – aBP (ang. aortic blood pressure) – pomiar metodą inwazyjną za pomocą cewnika Judkinsa 6F i zestawu wypełnionego płynem

Analizowano wartości ciśnienia:

- skurczowego - SBP (ang. systolic blood pressure)
- rozkurczowego – DBP (ang. diastolic blood pressure)
- tętna – PP (ang. pulse pressure)
- średniego – MBP (ang. mean blood pressure)

Wartości ciśnienia wyrażano w mmHg.

Ciśnienie tętna oraz ciśnienie średnie obliczano z następujących wzorów:

$$\mathbf{PP = SBP - DBP}$$

$$\mathbf{MBP = DBP + PP/3.}$$

Ciśnienie średnie mierzone inwazyjnie było automatycznie wyliczane z pola pod krzywą zapisu fali ciśnieniowej w aorcie wstępującej.

III.2h. Ocena funkcji śródbłónka

Do oceny funkcji śródbłónka zastosowano test rozszerzalności tętnicy ramiennej wg zaleceń International Brachial Artery Reactivity Task Force⁴⁹. Polskie nazewnictwo przyjęto za artykułem poglądowym Beaty Westfal i Jarosława D. Kasprzaka opublikowanym w Kardiologii Polskiej⁸¹.

Test przeprowadzano ok. godziny 7 rano w dzień planowanego badania inwazyjnego, u pacjentów na czczo, 12 godzin od ostatniego posiłku i podania leków, w cichym, klimatyzowanym pomieszczeniu, w temperaturze pokojowej, w pozycji leżącej. Po zmierzeniu ciśnienia tętniczego, mankiet ciśnieniomierza zakładano na prawe przedramię. Tętnicę ramienną na odcinku około 1 – 2 cm powyżej dołu łokciowego obrazowano w projekcji podłużnej za pomocą aparatu VIVID 7 przy zastosowaniu liniowej głowicy ultrasonograficznej o częstotliwości 10 MHz. Podczas całego badania monitorowano krzywą EKG. Obraz ultrasonograficzny był zsynchronizowany z zapisem EKG. Średnicę tętnicy ramiennej

mierzone w rozkurczu (na szczycie załamka R w EKG) pomiędzy bliższą i dalszą linią m to znaczy granicą pomiędzy błoną środkową a przydanką w ultrasonograficznej prezentacji dwuwymiarowej. W analizie wyników uwzględniono średnią arytmetyczną pomiarów z 5 kolejnych cykli serca.

Test składał się z dwóch części, w których oceniano:

- rozszerzalność tętnicy ramiennej zależną od śródbłonna – bFMD (ang. brachial artery flow-mediated dilation) - właściwa część badania mająca na celu ocenę funkcji śródbłonna
- rozszerzalność tętnicy ramiennej niezależną od śródbłonna – bEID (ang. brachial artery endothelium – independent dilation) – część badania mająca na celu ocenę potencjału badanej tętnicy do rozkurczu pod wpływem egzogenego donora NO -nitrogliceryny.

Badanie przeprowadzono wg następującego algorytmu:

- pomiar wyjściowej średnicy tętnicy ramiennej (D_0),
- wywołanie niedokrwienia kończyny górnej prawej na okres 5 minut za pomocą napełnienia mankietu ciśnieniomierza do wartości 250 mmHg,
- pomiar średnicy naczynia po 1 min od zwolnienia ucisku (D_1),
- pomiar średnicy naczynia po 10 minutach odpoczynku (D_2)
- pomiar średnicy naczynia w 3 minucie po podaniu 1 dawki nitrogliceryny a 0,4 mg w postaci aerozolu pod język – preparat Nitromint a 0,4 mg/dawkę (D_3).

Rozszerzalność tętnicy ramiennej obliczano za pomocą następujących wzorów:

$$\text{bFMD} = 100 \times (D_1 - D_0) / D_0$$

$$\text{bEID} = 100 \times (D_3 - D_2) / D_2$$

i wyrażano w procentach (%).

III.2i. Ocena sztywności aorty

Sztywność aorty została oceniona dwiema metodami:

- **inwazyjną** - przez bezpośredni pomiar aortalnej prędkości fali tętna – aPWV (ang. pulse wave velocity)
- **nieinwazyjną** - przez pomiar szyjno – udowej prędkości fali cfPWV – (ang. carotid – femoral pulse wave velocity).

U celu porównania obu metod, u 111 pacjentów podgrupy R pomiary były wykonane jednocześnie w trakcie cewnikowania lewostronnego.

Pomiar aPWV – do inwazyjnej oceny aPWV wykorzystano prezentowaną uprzednio metodę⁸² z zastosowaniem zapisów fali tętna w początkowym odcinku aorty wstępującej oraz w dystalnej części aorty brzusznej tuż nad miejscem bifurkacji. Badanie wykonano z dostępu przez prawą tętnicę udową. Ciśnienia rejestrowano przy zastosowaniu cewnika Judkinsa 6F i zestawu wypełnionego płynem (ang. fluid – filled system) i zapisywano na papierze milimetrowym z prędkością przesuwu 200 mm/s.

Miejsca pomiaru identyfikowano pod kontrolą fluoroskopii rentgenowskiej w projekcji przednio-tylnej.

Wielkość aPWV obliczano ze wzoru:

$$\mathbf{aPWV = S/t (m/s)}, \text{ gdzie}$$

S – droga fali tętna,

t – czas propagacji fali tętna.

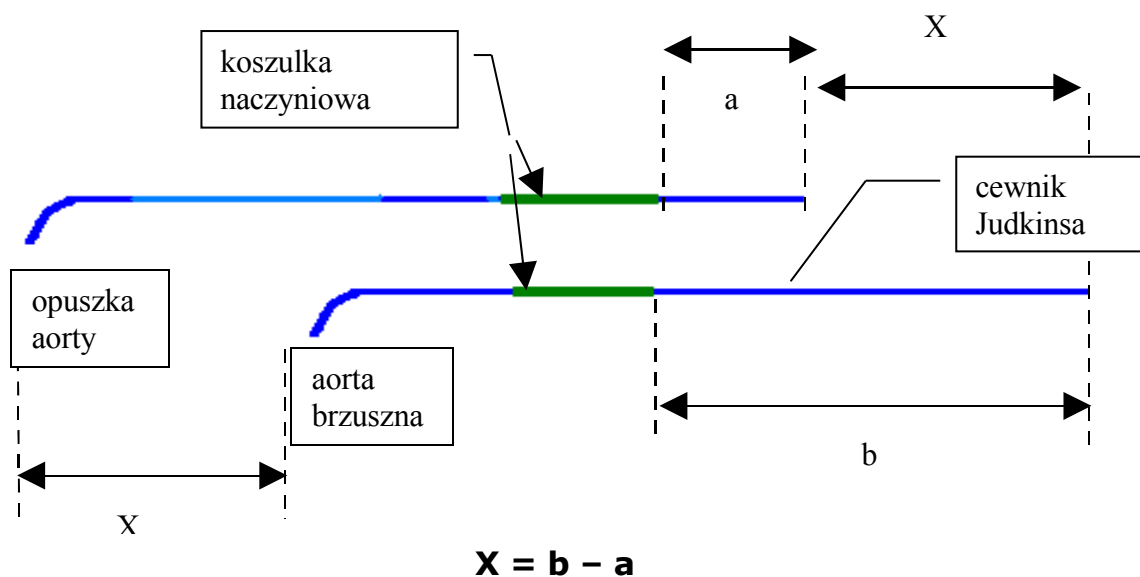
-**droga fali tętna** to odległość między miejscami rejestracji fali tętna. Stanowiła ona różnicę długości części cewnika diagnostycznego wystającej poza koszulkę naczyniową na dwóch poziomach rejestracji fali tętna. Zasadę pomiaru przedstawiono na *Rycinie 1*.

-**czas szerzenia się fali tętna** to czas, w którym fala tętna przemieszcza się między początkowym odcinkiem aorty wstępującej a końcowym odcinkiem aorty brzusznej. Czas ten został wyliczony

jako różnica czasów opóźnienia początku ramienia wstępującego fali tętna względem poprzedzającego ją załamka R w zapisie EKG na obu poziomach pomiaru (Rycina 2).

Za ostateczny wynik przyjęto średnią z trzech kolejnych zapisów.

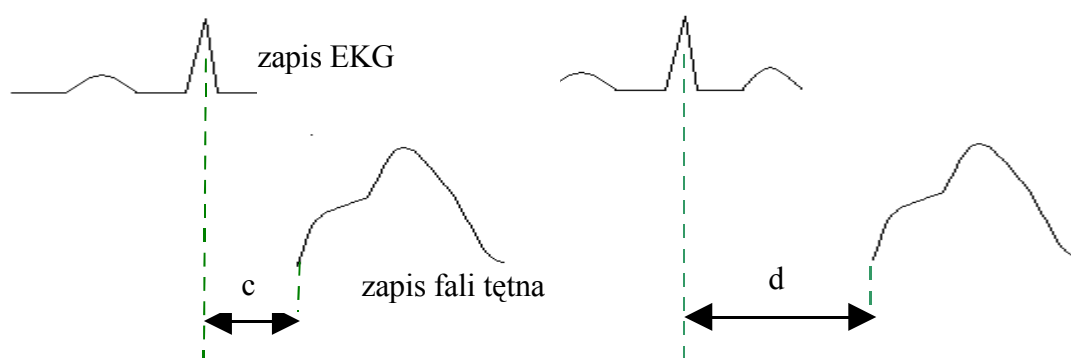
Rycina 1. Schemat pomiaru drogi fali tętna w aortic.



X – odległość między punktami pomiarowymi – droga fali tętna,
 a, b – długość części cewnika wystającej poza koszulkę naczyniową przy rejestracji fali ciśnienia odpowiednio w aortic wstępującej lub w aortic brzusznej.

Kolorem zielonym oznaczono koszulkę naczyniową a niebieskim cewnik diagnostyczny.

Rycina 2. Schemat pomiaru czasu propagacji fali tętna w aortic.



$$t = d - c$$

t – czas propagacji fali tętna między punktami rejestracji

c,d – czasy opóźnienia tzn. czasy między szczytami załamka R a początkami ramion wstępujących wykresów fali tętna rejestrowanych odpowiednio w opuszce aorty lub w dystalnym odcinku aorty brzusznej.

Pomiar cfPWV - badanie wykonano jednocześnie z inwazyjnym pomiarem aPWV przy zastosowaniu automatycznego rejestratora komputerowego i programu do analizy wyników Complior® (Complior, Colson, Garges les Genosse, France) zgodnie z aktualnymi standardami²³. Czujniki wrażliwe na odkształcenie ściany naczynia (Pressure sensitive transducers TY-306-Fukuda, <Fukuda, Tokyo, Japan>) umieszczano nad tętnicą szyjną wspólną lewą oraz tętnicą udową lewą. Odległość między punktami pomiarowymi zmierzono ponad powierzchnią ciała za pomocą taśmy pomiarowej. Prędkość fali tętna wyrażono w metrach na sekundę (m/s).

III.2j. Ocena zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

Zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych oceniano na podstawie badania angiograficznego, wykonanego w Zakładzie Hemodynamiki i Angiokardiografii CMUJ w Krakowie przy użyciu aparatu COROSCOP firmy SIEMENS. Badanie wykonywano techniką Seldingera, z dostępu przez prawą tętnicę udową zgodnie z rekomendacjami Sekcji Kardiologii Inwazyjnej Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego⁸³.

Stopień zwężenia został określony przez odniesienie minimalnej średnicy światła do średnicy referencyjnej w końcowym okresie rozkurczu, po wybraniu optymalnej projekcji. Za istotne przyjęto zwężenie powyżej 50% średnicy światła naczynia. Na

podstawie zaawansowania zwężeń w tętnicach wieńcowych wyróżniono następujące grupy pacjentów:

- **CAS⁻** - grupa bez zwężeń w tętnicach wieńcowych,
- **nsCAS⁺** (ang. nonsignificant coronary artery stenosis) grupa ze zmianami przyściennymi (< 50% średnicy światła naczynia) w co najmniej jednej z tętnic,
- **sCAS⁺** (ang. significant coronary artery stenosis) - grupa z co najmniej jedną istotną zmianą (≥ 50% średnicy światła naczynia),
- **CAS⁻/nsCAS⁺** - grupa bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, była połączeniem grupy CAS⁻ i nsCAS⁺.

W grupie sCAS⁺ uwzględniając liczbę tętnic z istotnymi zwężeniami wyróżniono pacjentów z chorobą jedno-, dwu- i trzynaczyniową (**sCAS1**, **sCAS2** i **sCAS3**). Zwężenie pnia lewej tętnicy wieńcowej zgodnie z piśmiennictwem określano jako chorobę dwunaczyniową⁸⁴.

III.2k. Analiza statystyczna

Analizy statystyczne wykonano przy pomocy pakietu statystycznego Statistica PL [StatSoft, Inc. (2001). STATISTICA (data analysis software system), version 6.] oraz MedCalc wersja 8.1.1.0. Zmienne ciągłe przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych i odchyłeń standardowych. Zmienne kategoryczne w postaci liczb i procentów.

Parametry porównywano pomiędzy grupami wydzielonymi na podstawie zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych: grupy CAS⁻, nsCAS⁺ i CAS⁺ oraz CAS⁻/nsCAS⁺ a w grupie z istotnymi zwężeniami w zależności od liczby zwężonych tętnic wieńcowych.

W celu oceny zależności pomiędzy aPWV a bFMD podzielono szereg

wartości aPWV na trzy równe przedziały ograniczone wartością minimalną, maksymalną oraz pierwszym i drugim tercylem aPWV.

Przy porównywaniu dwóch zmiennych ciągłych o rozkładzie normalnym stosowano test t-Studenta a gdy rozkład nie był normalny test U Manna-Whitneya. Dla zmiennych kategoriycznych stosowano test χ^2 . Przy porównywaniu więcej niż dwóch zmiennych o rozkładzie normalnym i równych wariancjach stosowano analizę wariancji ANOVA, w przeciwnym przypadku oraz w przypadku zmiennych kategoriycznych test Kruskala – Wallisa. Do analizy równości wariancji stosowano test Levena. Za pomocą statystyk post hoc Sheffego (dla testów ANOVA) lub Duncana (dla testów Kruskala – Wallisa) oceniono różnice pomiędzy poszczególnymi grupami w danym szeregu.

Korelację oceniano za pomocą testu Pearsona lub Spearmana i wyrażano za pomocą współczynnika korelacji r. Do oszacowania istotności różnic między porównywanymi współczynnikami korelacji stosowano test Z Fishera.

W celu wyodrębnienia niezależnych czynników związanych z aortalną prędkością fali tętna zastosowano analizę regresji wieloczynnikowej.

W celu określenia niezależnych predyktorów istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych zbudowano model regresji logistycznej.

Najkorzystniejszą diagnostycznie wartość progową badanych testów (ang. cut-off point) w diagnostyce istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, wyznaczano na podstawie wykresu zależności czułości od wartości (100-swoistość) tzn. krzywej ROC (ang. receiver operating characteristic) stosując wynik koronarografii jako złoty standard. Do oceny zdolności rozdzielczej testu wyliczano pole pod krzywą ROC - AUC (ang. area under curve).

We wszystkich analizach za istotne statystycznie przyjęto różnice, dla których prawdopodobieństwo testowe tzw. wartość p (probability) była mniejsza od przyjętego poziomu istotności

$\alpha = 0,05$. Wartości średnie oraz współczynników korelacji podawano z dokładnością do jednego miejsca po przecinku.

IV. WYNIKI

W rozdziale tym przedstawiono charakterystykę całej grupy 206 pacjentów oraz podgrupy R 111 chorych, które nie różniły się istotnie pod względem cech klinicznych i rozkładu czynników ryzyka.

Następnie przedstawiono wyniki pomiarów rozszerzalności tętnicy ramiennej, szyjno-udowej prędkości fali tętna i aortalnej

prędkości fali tętna oraz ich zróżnicowanie w zależności od stopnia zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych.

W celu oceny przydatności wyżej wymienionych testów nieinwazyjnych w identyfikacji pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych wyznaczono punkty progowe oraz określono czułość i swoistość stosowanych metod.

Porównano także wyniki oznaczeń dwóch wskaźników sztywności aorty tj. aortalnej i szyjno-udowej prędkości fali tętna, oceniono ich wzajemne korelacje oraz zdolność przewidywania istotnych zwężeń tętnic wieńcowych.

Hipotezę o związku sztywności aorty z funkcją śródbłonna testowano analizując zależność między rozszerzalnością tętnicy ramiennej zależną od śródbłonna a aortalną prędkością fali tętna. Określono również związek aortalnej i szyjno-udowej prędkości fali tętna z głównymi sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka.

IV.1. Charakterystyka grupy

Tabela 1. Charakterystyka całej grupy oraz podgrupy R.

		cała grupa	podgrupa R	P
		n = 206	n = 111	
		średnia \pm SD/	liczebność (%)	
wiek (lata)		59,6 \pm 8,6	60,4 \pm 7,7	0,4
płeć	kobiety	80 (39%)	41 (37%)	0,82
	mężczyźni	126 (61%)	70 (63%)	0,82
nadciśnienie tętnicze		180 (87%)	99 (89%)	0,74

cukrzyca		39 (19%)	23 (21%)	0,78	
hipercholesterolemia		192 (93%)	105 (95%)	0,63	
otyłość		67 (33%)	40 (36%)	0,68	
palenie papierosów		104 (50%)	63 (57%)	0,28	
CCS	objawy niespecyficzne	39 (19%)	21 (19%)	0,88	
	I	15 (7%)	7 (6%)	0,92	
	II	94 (46%)	53 (48%)	0,82	
	III	58 (28%)	30 (27%)	0,95	
zawał w wywiadzie		62 (30%)	30 (27%)	0,89	
PTCA w wywiadzie		20 (10%)	13 (12%)	0,72	
CABG w wywiadzie		17 (8%)	8 (7%)	0,92	
frakcja wyrzutowa (%)		59,7 ± 7,3	60,8 ± 6,3	0,31	
leczenie	hipolipemizujące	Statyny	162 (79%)	88 (79%)	0,64
		Fibraty	10 (5%)	4 (4%)	0,90
	ACEI		172 (83%)	93 (84%)	0,94
	β - blokery		162 (79%)	92 (83%)	0,38
	Ca - blokery		53 (26%)	36 (32%)	0,53
	Diuretyki		55 (27%)	31 (28%)	0,95
	Nitraty		101 (49%)	52 (47%)	0,82
	Kwas acetylosalicylowy		206 (100%)	111 (100%)	-

CCS – (ang. Canadian Cardiovascular Society) – skala Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego, **PTCA** – (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty) – przeszczepna angioplastyka tętnic wieńcowych, **CABG** – (ang. coronary artery bypass grafting) – operacja pomostowania aortalno-wieńcowego, **ACEI** – (ang. angiotensin converting enzyme inhibitor) - inhibitory konwertazy angiotensyny, **Ca-blokery** – blokery kanałów wapniowych

Cała grupa

IV.1a. Dane demograficzne i czynniki ryzyka

Do badania zakwalifikowano łącznie 206 pacjentów, w tym 126 mężczyzn i 80 kobiet, w wieku pomiędzy 45. a 75. rokiem życia, średnia wieku wynosiła 59,6 ± 8,6 lat.

U 180 (87%) chorych rozpoznano nadciśnienie tętnicze a u 192 (93%) hipercholesterolemię. U 67 (33%) chorych występowała otyłość, a u 39 (19%) cukrzyca typu 2. Palenie papierosów deklarowało 104 (50%) badanych.

IV.1b. Dotychczasowe leczenie

Wszyscy włączeni do badania pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy, 84% pacjentów otrzymywało leki hipolipemizujące (statyny - 79% lub fibraty - 5%), 83% - inhibitory konwertazy angiotensy (ACEI), 79% - β -blokery. U 26% stosowano blokery kanałów wapniowych, u 27% - diuretyki, a u 49% - nitraty.

IV.1c. Wywiad i ocena kliniczna

U 62 (30%) chorych wystąpił w przeszłości zawał serca, 37 (18%) chorych przeżyło zabiegi rewaskularyzacji mięśnia sercowego: 20 (10%) angioplastykę tętnicy wieńcowej oraz 17 (8%) operację pomostowania aortalno-wieńcowego. Na podstawie stopnia nasilenia dolegliwości stenokardialnych następujący odsetek pacjentów zakwalifikowano do odpowiedniej klasy zgodnie z klasyfikacją CCS:

- 7% chorych do klasy I;
- 46% chorych do klasy II;
- 28% chorych do klasy III.

Część chorych (19%) podających niespecyficzne dolegliwości nie została ujęta w klasyfikacji CCS. Pacjenci z dolegliwościami w klasie CCS IV nie zostali włączeni do badania. Wszystkie kobiety były po okresie menopauzy. Żadna nie stosowała leków hormonalnych.

IV.1d. Badanie echokardiograficzne

Fracja wyrzutowa lewej komory w grupie chorych, oceniona echokardiograficznie w trakcie hospitalizacji, wynosiła średnio $59,7 \pm 7,3\%$ (45-75%). Zgodnie z kryteriami wykluczenia, żaden pacjent zakwalifikowany do badania nie wykazywał istotnej wady zastawkowej.

IV.1e. Test wysiłkowy

192 chorych (93%) zakwalifikowano do badania na podstawie dodatniego klinicznie lub elektrokardiograficznie testu wysiłkowego. U pozostałych 14 (7%) pacjentów testu wysiłkowego nie wykonywano ze względu na:

- zawroty głowy przy wysiłku (3 chorych),
- nasilone zmiany zwyrodnieniowe w stawach biodrowych lub chromanie przestankowe (3 chorych)
- spoczynkowe zmiany w EKG, utrudniające interpretację testu wysiłkowego – blok lewej odnogi pęczka Hiss (7 chorych), rytm z rozrusznika (1 chory)

Pacjenci, u których nie wykonano testu wysiłkowego, zostali zakwalifikowani do badania na podstawie obecności typowych dolegliwości stenokardialnych w wywiadzie.

Podgrupa R

Charakterystyka całej grupy i podgrupy R była podobna co przedstawiono w Tabeli 1.

IV.2. Rozkład wybranych parametrów klinicznych w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

Tabela 2a. Wybrane parametry kliniczne oraz stosowane leczenie w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w całej grupie.

	CAS⁻ brak zwężeń n= 54	nsCAS⁺ zwężenia < 50% n= 26	sCAS⁺ zwężenia ≥ 50% n= 126	p*
Zawał serca (n,%)	0 ^{1,2}	6 (23%) ^{1,3}	56 (44%) ^{2,3}	<0,0001
LVEF(%)	60,2 ± 6,7	60,7 ± 7,9	59,2 ± 7,4	0,11

leczenie	Statyny	38 (70%)	20 (77%)	104 (83%)	0,07
	Fibraty	2 (4%)	2 (8%)	6 (5%)	0,85
	ACEI	41 (76%)	23 (88%)	108 (86%)	0,2
	β - blokery	38 (70%)	20 (77%)	104 (83%)	0,11
	Ca - blokery	19 (35%)	6 (23%)	28 (22%)	0,18
	Diuretyki	15 (28%)	6 (23%)	34 (27%)	0,9
	Nitraty	25 (46%)	9 (35%)	67 (53%)	0,20
		choroba jednonaczyniowa n= 37	choroba dwunaczyniowa n= 37	choroba trzynaczyniowa n= 52	
Zawał serca (n,%)		15 (41%)	18 (49%)	23 (44%)	0,34
LVEF(%)		59,5 ± 7,2	58,5 ± 7,6	58,9 ± 7,4	0,86
leczenie	Statyny	27 (73%)	35 (95%)	42 (81%)	0,46
	Fibraty	2 (5%)	1 (3%)	3 (6%)	0,89
	ACEI	28 (76%)	35 (95%)	45 (87%)	0,07
	β - blokery	32 (86%)	30 (81%)	42 (81%)	0,75
	Ca - blokery	6 (16%)	9 (24%)	13 (25%)	0,58
	Diuretyki	11 (30%)	10 (27%)	13 (25%)	0,89
	Nitraty	16 (43%)	18 (49%)	33 (63%)	0,14
		CAS⁻/nsCAS⁺ brak istotnych zwężeń n= 80	sCAS⁺ zwężenia ≥ 50% n = 126		
Zawał serca (n,%)		6 (8%)	56 (44%)	<0,0001	
LVEF (%)		60,4 ± 7,3	59,2 ± 7,4	0,24	
leczenie	Statyny	58 (73%)	104 (83%)	0,12	
	Fibraty	4 (5%)	6 (5%)	0,74	
	ACEI	64 (80%)	108 (86%)	0,35	
	β - blokery	58 (73%)	104 (83%)	0,12	
	Ca - blokery	25 (31%)	28 (22%)	0,20	
	Diuretyki	21 (26%)	34 (27%)	0,99	
	Nitraty	34 (43%)	67 (53%)	0,21	

LVEF – (ang. left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory, **ACEI** – (ang. angiotensin converting enzyme inhibitor) - inhibitory konwertazy angiotensyny, **Ca-blokery** – blokery kanałów wapniowych, *takimi samymi cyframi w indeksie górnym oznaczono różniące się istotnie średnie

Tabela 2b. Wybrane parametry kliniczne oraz stosowane leczenie w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w podgrupie R.

	CAS⁻ brak zwężeń n= 27	nsCAS⁺ zwężenia < 50% n= 12	sCAS⁺ zwężenia ≥ 50% n= 72	p*
Zawał serca (n,%)	0 ¹	1 (8%) ²	29 (40%) ^{1,2}	0,0001
LVEF (%)	62,1 ± 5,5	62,7 ± 4,6	60,0 ± 6,6	0,12

leczenie	Statyny	20 (74%)	10 (83%)	58 (81%)	0,73
	Fibraty	1 (4%)	1 (8%)	2 (3%)	0,91
	ACEI	21 (78%)	12 (100%)	60 (83%)	0,22
	β - blokery	21 (78%)	11 (92%)	60 (83%)	0,28
	Ca - blokery	10 (37%)	4 (33%)	22 (31%)	0,83
	Diuretyki	9 (33%)	4 (33%)	18 (25%)	0,65
	Nitraty	12 (44%)	2 (17%)	38 (53%)	0,19
		choroba jednonaczyniowa n= 21	choroba dwunaczyniowa n= 22	choroba trzynaczyniowa n= 29	P
Zawał serca (n,%)		6 (29%)	11 (50%)	12 (41%)	0,36
LVEF (%)		61,5 ± 6,0	60,6 ± 5,9	58,6 ± 6,8	0,30
leczenie	Statyny	16 (76%)	18 (82%)	24 (83%)	0,23
	Fibraty	1 (5%)	0	1 (3%)	0,93
	ACEI	16 (76%)	20 (91%)	24 (83%)	0,24
	β - blokery	18 (86%)	18 (82%)	24 (83%)	0,74
	Ca - blokery	5 (24%)	6 (27%)	11 (38%)	0,53
	Diuretyki	7 (33%)	7 (32%)	4 (14%)	0,20
	Nitraty	9 (43%)	11 (50%)	18 (62%)	0,24
		CAS⁻/nsCAS⁺ brak istotnych zwężeń n= 39	sCAS⁺ zwężenia ≥ 50% n = 72	P	
Zawał serca (n,%)		1 (3%)	29 (40%)	0,0001	
LVEF (%)		62,3 ± 7,3	60,0 ± 6,6	0,24	
leczenie	Statyny	30 (77%)	58 (81%)	0,80	
	Fibraty	2 (5%)	2 (3%)	0,99	
	ACEI	33 (85%)	60 (83%)	0,99	
	β - blokery	32 (82%)	60 (83%)	0,14	
	Ca - blokery	14 (36%)	22 (31%)	0,75	
	Diuretyki	13 (33%)	18 (25%)	0,49	
	Nitraty	14 (36%)	38 (53%)	0,13	

LVEF –(ang. left ventricular ejection fraction) – frakcja wyrzutowa lewej komory,
ACEI – (ang. angiotensin converting enzyme inhibitor) - inhibitory konwertazy angiotensyny, **Ca-blokery** – blokery kanałów wapniowych

*takimi samymi cyframi w indeksie górnym oznaczono różniące się istotnie średnie

Tabela 3a. Główne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w całej grupie (* oznacza p<0,0001).

**t

akimi samymi cyframi w indeksie górnym oznaczono różniące się istotnie średnie

	CAS ⁻ n=57	nsCAS ⁺ n=26	sCAS ⁺ n=23	p**
Wiek	57,6 ± 5,3	59,8 ± 2,6	61,5 ± 2,3	0,08
Wiek	55,2 ± 7,6 ¹	59,9 ± 9,1 ¹	61,3 ± 8,4 ¹	*
Kobiety (n,%)	14 (52%)	8 (67%) ¹	19 (26%) ¹	0,005
Kobiety (n,%)	33 (61%) ¹	14 (54%) ²	33 (26%) ^{1,2}	*
Otyłość (n,%)	11 (41%)	1 (8%)	28 (39%)	0,11
Otyłość (n,%)	20 (37%)	5 (19%)	42 (33%)	0,69
Nadciśnienie tętnicze (n,%)	25 (93%)	11 (92%)	63 (88%)	0,74
Nadciśnienie tętnicze (n,%)	50 (93%)	22 (85%)	108 (86%)	0,4
Cukrzyca t. 2 (n,%)	3 (11%)	1 (8%)	19 (26%)	0,13
Cukrzyca t. 2 (n,%)	8 (15%)	1 (4%) ¹	30 (24%) ¹	0,04
Hipercholesterolemia (n,%)	26 (96%)	11 (92%)	68 (94%)	0,84
Hipercholesterolemia (n,%)	49 (91%)	23 (88%)	120 (95%)	0,32
Palenie papierosów (n,%)	9 (33%)	5 (42%)	49 (68%) ¹	0,005
Palenie papierosów (n,%)	15 (28%) ¹	9 (35%) ²	80 (63%) ^{1,2}	*
	sCAS1 sCAS1 n= 37	sCAS2 sCAS2 n= 37	sCAS3 sCAS3 n= 52	p
Wiek	60,2 ± 6,2	60,8 ± 7,4	62,3 ± 7,7	0,12
Kobiety (n,%)	8 (38%)	4 (18%)	15 (29%)	0,49
Kobiety (n,%)	11 (30%)	7 (19%)	17 (33%)	0,38 ³
Otyłość (n,%)	7 (32%)	9 (41%)	17 (33%)	0,61
Otyłość (n,%)	12 (32%)	13 (35%)	17 (33%)	0,68
Nadciśnienie tętnicze (n,%)	19 (89%)	20 (86%)	24 (83%)	0,64
Nadciśnienie tętnicze (n,%)	33 (89%)	32 (86%)	43 (83%)	0,21 ⁴
Cukrzyca t. 2 (n,%)	4 (14%)	10 (27%)	15 (29%)	0,23
Cukrzyca t. 2 (n,%)	36 (95%)	22 (100%)	26 (90%)	0,49
Hipercholesterolemia (n,%)	36 (95%)	22 (100%)	26 (90%)	0,21
Hipercholesterolemia (n,%)	12 (57%)	18 (82%)	19 (56%)	0,49
Palenie papierosów (n,%)	22 (57%)	28 (76%)	28 (58%)	p
	CAS⁻/nsCAS⁺ CAS⁻/nsCAS⁺	sCAS⁺ sCAS⁺		p
Wiek	58,3 ± 8,0	61,5 ± 2,3		0,04
Wiek	56,7 ± 8,3 ³	61,3 ± 8,4 ⁴		0,0002
Kobiety (n,%)	42 (59%)	33 (26%)		0,39
Kobiety (n,%)	47 (59%)	33 (26%)		0,76
Otyłość (n,%)	35 (31%)	42 (33%)		0,36
Nadciśnienie tętnicze (n,%)	36 (92%)	108 (86%)		0,34
Nadciśnienie tętnicze (n,%)	7 (10%)	108 (86%)		0,032
Cukrzyca t. 2 (n,%)	9 (11%)	30 (24%)		0,052
Cukrzyca t. 2 (n,%)	37 (95%)	68 (94%)		0,151
Hipercholesterolemia (n,%)	72 (90%)	120 (95%)		0,151
Hipercholesterolemia (n,%)	14 (36%)	49 (68%)		*
Palenie papierosów (n,%)	24 (30%)	80 (63%)		*

Tabela 3b. Główne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych w podgrupie R.

**takimi samymi cyframi w indeksie górnym oznaczono różniące się istotnie średnie

IV.2a. Stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

Cała grupa

Analizując badaną grupę pod względem obecności zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych oraz stopnia ich zaawansowania stwierdzono:

-istotne zwężenie ($\geq 50\%$) co najmniej jednej tętnicy wieńcowej u 126 (61%) pacjentów - **grupa sCAS⁺**,

-zwężenia przyścienne ($< 50\%$) co najmniej jednej tętnicy wieńcowej u 26 (13%) pacjentów - **grupa nsCAS⁺**,

-brak zwężeń w naczyniach u 54 (26%) pacjentów - **grupa CAS⁻**

Łącznie u 80 pacjentów nie stwierdzono istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – **grupa CAS⁻/nsCAS⁺**.

Ze względu na liczbę istotnie zwężonych tętnic wieńcowych rozpoznano chorobę wieńcową:

- **jednonaczyniową (sCAS1)** u 37 (29%) pacjentów,
- **dwunaczyniową (sCAS2)** u 37 (29%) pacjentów oraz
- **trzynaczyniową (sCAS3)** u 52 (42%) pacjentów.

W łącznej liczbie 274 istotnie zwężonych tętnic wieńcowych znalazły się:

- gałęzie międzykomorowe przednie - 93 (34%),
- gałęzie okalające - 84 (31%),
- prawe tętnice wieńcowe 86 (31%),
- pnie lewej tętnicy wieńcowej - 11 (4%).

Podgrupa R

Częstość występowania zwężeń i ich zaawansowanie były podobne w całej grupie i podgrupie R (*Tabela 2a i 2b*).

IV.2b. Wybrane parametry kliniczne a zaawansowanie zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

Cała grupa

Grupy CAS⁻, nsCAS⁺ i sCAS⁺ różniły się istotnie pod względem częstości dodatniego wywiadu w kierunku przebytego zawału serca. Nie stwierdzono natomiast różnic w odniesieniu do wielkości frakcji wyrzutowej oraz stosowanego leczenia (*Tabela 2a*). W odniesieniu do czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w jednoczynnikowej analizie wariancji grupy te różniły się istotnie wiekiem, odsetkiem kobiet, częstością cukrzycy t. 2 oraz częstością dodatniego wywiadu w kierunku palenia papierosów (*Tabela 3a*). W analizie post hoc nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie częstości czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych między grupą CAS⁻ a grupą nsCAS⁺. Otrzymane w analizie wariancji różnice wynikały z odmiennego rozkładu czynników ryzyka w grupie sCAS⁺ w porównaniu z grupą CAS⁻ i nsCAS⁺ (*Tabela 3a*). Nie obserwowano istotnych różnic pod względem analizowanych parametrów pomiędzy grupami z chorobą jedno-, dwu- i trzynaczyniową (*Tabela 2a i 3a*).

Odsetek pacjentów z dolegliwościami stenokardialnymi klasy CCS III był istotnie większy w grupie sCAS⁺ w porównaniu do grupy pozostałych pacjentów tj. CAS⁻/nsCAS⁺ (34% vs 16%, $p = 0,01$). Natomiast, niespecyficzne dolegliwości występowały znacznie częściej w grupie bez istotnych zwężeń w porównaniu z grupą sCAS⁺ (39% vs 8%, $p < 0,0001$). Odsetek pacjentów zgłaszających dolegliwości klasy CCS I i CCS II był podobny w grupach z i bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych. Nie

stwierdzono zależności pomiędzy liczbą zwężonych tętnic a klasą CCS.

Podgrupa R:

Rozkład poszczególnych parametrów w zależności od stopnia zaawansowania zwężeń tętnic wieńcowych w podgrupie R i całej grupie był podobny (Tabela 2b i 3b).

IV.3. Aortalna i szyjno-udowa prędkość fali tętna, rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna i niezależna od śródbłonna oraz ciśnienia w aorcie i na tętnicy ramiennej

Tabela 4. Aortalna (aPWV) i szyjno-udowa (cfPWV) prędkość fali tętna, rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna (bFMD) i niezależna (bEID) od śródbłonna oraz ciśnienia w aorcie i na tętnicy ramiennej.

parametry	n	średnia ± SD	Zakres	p*
<i>mierzone inwazyjnie</i>				
aPWV (m/s)	206	8,9 ± 2,4	4,3 – 15,5	
aSBP (mmHg)	206	142,4 ± 24,2	86 – 214	
aDBP (mmHg)	206	74,8 ± 11,7	45 – 120	
aMBP (mmHg)	206	99,8 ± 15,8	59 – 162	
aPP (mmHg)	206	67,6 ± 19,8	28 – 129	
<i>mierzone nieinwazyjnie</i>				
cfPWV (m/s)	111	10,6 ± 2,3	7,1 – 16,9	
bFMD (%)	111	6,3 ± 3,9	0 – 15,4	
bEID (%)	104	13,8 ± 5,2	2,1 – 30,8	
brSBP (mmHg)	206	126,9 ± 17,4	90,0 – 180,0	
brDBP (mmHg)	206	78,8 ± 10,8	40,0 – 110,0	
brMBP (mmHg)	206	94,8 ± 11,6	56,7 – 133,3	
brPP (mmHg)	206	48,2 ± 13,9	20,00 – 90,0	
bSBP (mmHg)	206	149,5 ± 20,7	99 – 206	0,002
bDBP (mmHg)	206	77,3 ± 10,0	43 – 109	0,02
bMBP (mmHg)	206	102,6 ± 16,4	64 – 154	0,08
bPP (mmHg)	206	72,2 ± 14,3	24 – 111	0,007

a/br/b(SBP/DBP/MBP/PP) – ang. aortic/ brachial resting/ brachial (aortic systolic/diastolic/mean/pulse pressure) – ciśnienie skurczowe, rozkurczowe, średnie,

tętna mierzone w aorcie wstępującej/na ramieniu w sali chorych/na ramieniu w czasie cewnikowania

*wartość p dla różnic między ciśnieniami w aorcie wstępującej oraz na ramieniu mierzonymi podczas cewnikowania

Aortalna prędkość fali tętna (aPWV) była mniejsza od szyjno – udowej prędkości fali tętna (cfPWV).

Ciśnienia skurczowe, średnie i tętna mierzone na tętnicy ramiennej były istotnie większe w warunkach stresu tzn. na sali zabiegowej niż w warunkach spoczynkowych tzn. na salach chorych ($p < 0,0001$). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy wynikami pomiarów ciśnienia rozkurczowego w tych warunkach ($p = 0,65$).

Przy jednoczesnym pomiarze, ciśnienia: skurczowe, rozkurczowe i tętna, mierzone na tętnicy ramiennej, były większe niż w aorcie wstępującej, natomiast ciśnienie średnie wykazywało podobną tendencję (różnica na granicy istotności statystycznej).

Rozszerzalność tętnicy ramiennej niezależna od śródbłonna (bEID) była większa niż zależna od śródbłonna (bFMD). U siedmiu pacjentów nie oceniono bEID ze względu na niskie wartości ciśnienia tętniczego podczas badania, co wykluczało możliwość podania nitrogliceryny (skurczowe ciśnienie tętnicze poniżej 100 mmHg).

IV.4. Aortalna (aPWV) i szyjno-udowa (cfPWV) prędkość fali tętna oraz rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna (bFMD) a zaawansowanie zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

IV.4a. aPWV i cfPWV a zaawansowanie zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

Tabela 5. Średnie wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

zaawansowanie choroby wieńcowej		n	aPWV (m/s)	SD	p	P		
						a,b	a,c	b,c
stopień zwężenia	a) CAS ⁻	54	7,5	1,4	<0,0001	0,14	<0,0001	0,005
	b) nsCAS ⁺	26	8,3	2,2				
	c) sCAS ⁺	126	9,6	2,6				
liczba zwężonych istotnie tętnic	a) 1	37	8,6	2,1	0,0008	0,39	0,0006	0,007
	b) 2	37	9,1	2,1				
	c) 3	52	10,6	2,9				
obecność istotnych zwężeń	CAS ⁻ /nsCAS ⁺	80	7,8	1,7	<0,0001	-		
	sCAS ⁺	126	9,6	2,6				

Tabela 6. Średnie wartości szyjno-udowej prędkości fali tętna (cfPWV) w zależności od stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

zaawansowanie choroby wieńcowej		n	cfPWV (m/s)	SD	p	P		
						a,b	a,c	b,c
stopień zwężenia	a) CAS ⁻	27	9,5	1,3	0,001	0,7	0,0007	0,04
	b) nsCAS ⁺	12	9,7	1,6				
	c) sCAS ⁺	72	11,2	2,4				
liczba zwężonych istotnie tętnic	a) 1	21	10,5	1,8	0,04	0,2	0,04	0,3
	b) 2	22	11,2	1,9				
	c) 3	29	11,8	2,3				
obecność istotnych zwężeń	CAS ⁻ /nsCAS ⁺	39	9,6	1,5	0,0003	-		
	sCAS ⁺	72	11,2	2,4				

Tabela 7. Aortalna prędkość fali tętna (aPWV) jako niezależny predyktor istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – wynik modelu regresji logistycznej.

zmienna niezależna	współczynnik regresji	SE	P	OR	95% CI
aPWV (tercyle)	1,28	0,24	<0,0001	3,59	2,25-5,72
palenie papierosów	1,20	0,36	0,0009	3,31	1,63-6,72
płeć męska	1,34	0,37	0,0003	3,84	1,86-7,89

Przedstawiono jedynie wyniki istotne statystycznie.

SE – (ang. standard error) – błąd standardowy, OR – (ang. odds ratio) – iloraz szans, 95% CI (ang. confidence interval) – 95% przedział ufności

Obserwowano istotny trend w kierunku zwiększania się średnich wartości aPWV i cfPWV wraz ze zwiększaniem się stopnia zaawansowania zwężenia tętnic wieńcowych jak również liczby zwężonych istotnie tętnic (*Tabela 5 i 6*).

W analizie post hoc stwierdzono znamienne różnice średnich wartości aPWV i cfPWV pomiędzy grupą z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺) a każdą z pozostałych grup (CAS⁻ i nsCAS⁺) rozpatrywanych osobno lub łącznie (CAS⁻/nsCAS⁺), oraz pomiędzy grupą pacjentów z trzynaczyniową chorobą wieńcową a grupą z chorobą jednonaczyniową (cfPWV i aPWV) i dwunaczyniową (aPWV). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupą bez zwężeń (CAS⁻) a grupą ze zmianami przyściennymi (nsCAS⁺) jak również między pacjentami z jedno i dwunaczyniową chorobą wieńcową (*Tabela 5 i 6*).

W grupie sCAS⁺ aPWV i cfPWV wzrastały proporcjonalnie do liczby zwężonych istotnie tętnic (odpowiednio: $r = 0,31$, $p < 0,001$ i $r = 0,29$, $p = 0,001$).

W analizie regresji logistycznej, w której zmienną zależną była obecność co najmniej jednego istotnego zwężenia tętnic wieńcowych a zmiennymi niezależnymi aPWV, średnie ciśnienie w aorcie wstępującej (aMBP) oraz główne czynniki ryzyka chorób układu krążenia (wiek, płeć męska, cukrzyca, otyłość, nadciśnienie, palenie papierosów, hipercholesterolemia) a także stosowane leczenie tylko

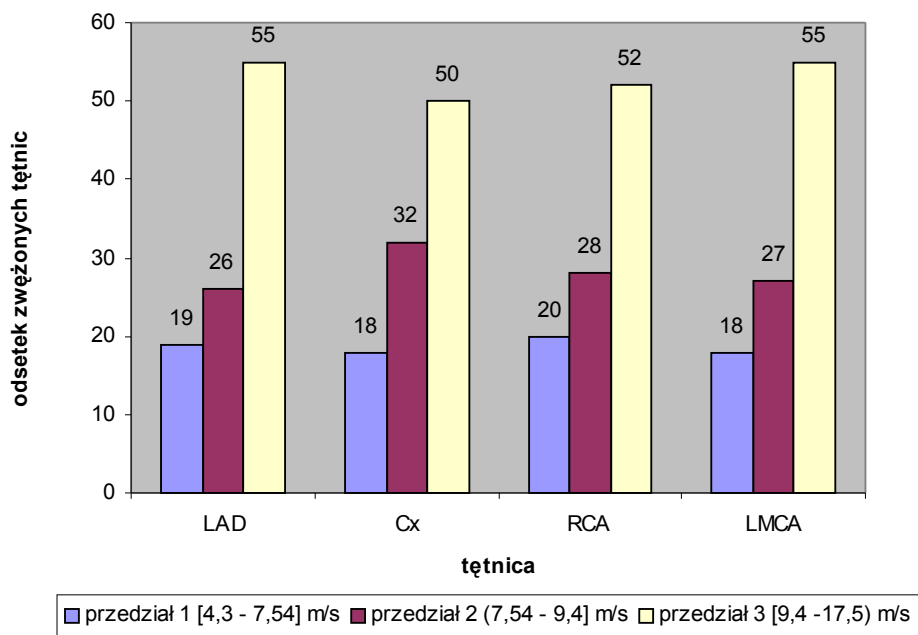
trzy zmienne: płeć męska, palenie papierosów oraz aPWV były niezależnymi predyktorami istotnych zwężeń tętnic wieńcowych (Tabela 7). Włączenie do modelu aortalnego ciśnienia tętna (aPP) lub zastąpienie aPWV przez cfPWV nie zmieniło znacząco wyniku regresji.

IV.4b. aPWV a częstość zwężeń poszczególnych tętnic wieńcowych

Tabela 8. Częstość zwężeń poszczególnych tętnic wieńcowych: gałęzi międzykomorowej przedniej (LAD), gałęzi okalającej (Cx), prawej tętnicy wieńcowej (RCA) oraz pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMCA) w kolejnych trzech równych przedziałach wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV).

		przedziały aPWV (m/s)			Łącznie
		(4,3 – 7,54]	(7,54 – 9,4)	[9,4 – 17,5)	
LAD	liczba zwężonych tętnic	18	24	51	93
	odsetek wszystkich LAD	19%	26%	55%	100%
Cx	liczba zwężonych tętnic	15	27	42	84
	odsetek wszystkich Cx	18%	32%	50%	100%
RCA	liczba zwężonych tętnic	17	24	45	86
	odsetek wszystkich RCA	20%	28%	52%	100%
LMCA	liczba zwężonych tętnic	2	3	6	11
	odsetek wszystkich LMCA	18%	27%	55%	100%

Rycina 3. Odsetek zwężonych gałęzi międzykomorowych przednich (LAD), okalających (Cx), prawych tętnic wieńcowych (RCA) i pnia lewej tętnicy wieńcowej (LMCA) w trzech kolejnych równych przedziałach wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV).



Analiza częstości występowania zwężeń poszczególnych tętnic wieńcowych w trzech kolejnych równych przedziałach wartości aPWV (wyróżnionych przez wyznaczenie tercyli) wykazała, że odsetek zwężonych gałęzi międzykomorowych przednich (LAD), gałęzi okalających (Cx), prawych tętnic wieńcowych (RCA) i pni lewej tętnicy wieńcowej (LMCA) był podobny w każdym przedziale aPWV (Tabela 8, Rycina 3).

IV.4c. Rozszerzalność tętnicy ramiennej a główne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz zaawansowanie zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

Tabela 9. Średnie wartości rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłonka (bFMD) a stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

angiograficzne zaawansowanie choroby wieńcowej		n	bFMD (%)	SD	p	testy post hoc		
						P		
						a,b	a,c	b,c
stopień zwężenia	a) CAS ⁻	27	9,1	3,3	<0,0001	0,93	0,0002	0,0003
	b) nsCAS ⁺	12	8,9	3,7				
	c) sCAS ⁺	72	4,8	3,4				
liczba zwężonych istotnie tętnic	a) 1	21	6,6	4,2	0,047	0,03	0,008	0,49
	b) 2	22	4,5	2,9				
	c) 3	29	3,8	2,8				
obecność istotnych zwężeń	CAS ⁻ /nsCAS ⁺	39	9,0	3,4	<0,0001	-		
	sCAS ⁺	72	4,8	3,4				

Tabela 10. Średnie wartości rozszerzalności tętnicy ramiennej niezależnej od śródbłonka (bEID) a stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

angiograficzne zaawansowanie choroby wieńcowej		n	bEID (%)	SD	P
stopień zwężenia	a) CAS ⁻	25	13,1	5,6	0,75
	b) nsCAS ⁺	11	14,7	3,9	
	c) sCAS ⁺	68	13,9	5,2	

liczba zwężonych istotnie tętnic	a) 1	20	14,3	4,8	0,16
	b) 2	21	14,7	4,4	
	c) 3	27	13,0	4,8	
obecność istotnych zwężeń	CAS ⁻ /nsCAS ⁺	36	13,6	5,2	0,68
	sCAS ⁺	68	13,9	5,2	

Tabela 11. Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od odśróbłonka (bFMD) jako niezależny predyktor istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – wynik modelu regresji logistycznej.

zmienna niezależna	R	SE	p	OR	95% CI
bFMD (tercyle)	-1,75	0,41	< 0,0001	0,17	0,08-0,39
cukrzyca	1,64	0,76	0,03	5,17	1,16-23,10

Przedstawiono jedynie wyniki istotne statystycznie.

R – współczynnik regresji, **SE** – (ang. standard error) – błąd standardowy, **OR** – (ang. odds ratio) – iloraz szans, **95% CI** (ang. confidence interval) – 95% przedział ufności

W analizie wariancji obserwowano zmniejszanie się wartości bFMD wraz ze zwiększaniem stopnia zwężenia tętnic wieńcowych oraz liczby zwężonych naczyń (*Tabela 9*). W analizie post hoc istotne różnice w zakresie bFMD obserwowano pomiędzy grupą sCAS⁺ oraz pozostałymi grupami a także pomiędzy grupą z chorobą dwu – lub trzynaczyniową a grupą z chorobą jednonaczyniową (*Tabela 9*). Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie bFMD pomiędzy grupą CAS⁻ a nsCAS⁺.

W analizie logistycznej bFMD było niezależnym od innych głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz stosowanego leczenia markerem obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych. Wyniki modelu regresji przedstawiono w *Tabeli 11*.

Nie stwierdzono różnic w zakresie rozszerzalności tętnicy ramiennej niezależnej od odśróbłonka (bEID) pomiędzy grupami różniącymi się zaawansowaniem zwężeń tętnic wieńcowych (*Tabela 10*).

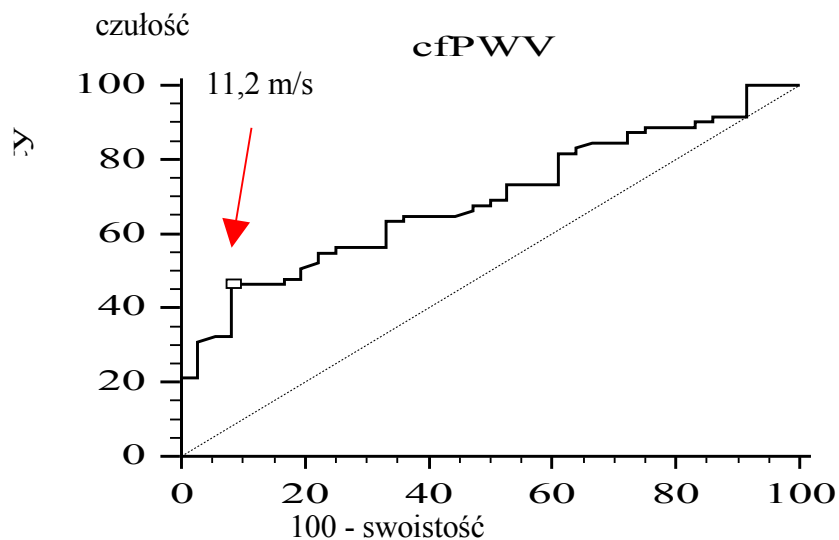
Wyjściowa średnica tętnicy ramiennej nie różniła się w porównywanych grupach CAS⁻/nsCAS⁺ i sCAS⁺ ($4,5 \pm 0,61$ mm vs $4,6 \pm 0,62$ mm, $p=0,23$)

bFMD była większa u kobiet niż u mężczyzn ($8,0 \pm 4,4\%$ vs $5,3 \pm 3,2\%$, $p=0,0004$) oraz u osób z ujemnym wywiadem w kierunku palenia papierosów w stosunku do palących ($7,2 \pm 4,7$ vs $5,6 \pm 3,1$, $p = 0,03$). Ponadto korelowała istotnie z wyjściową średnicą tętnicy ramiennej ($r = -0,32$, $p = 0,001$). W analizie wieloczynnikowej płeć męska oraz większa wyjściowa średnica tętnicy ramiennej były niezależnie od innych czynników ryzyka oraz zaawansowania zmian w tętnicach wieńcowych związane z mniejszymi wartościami bFMD.

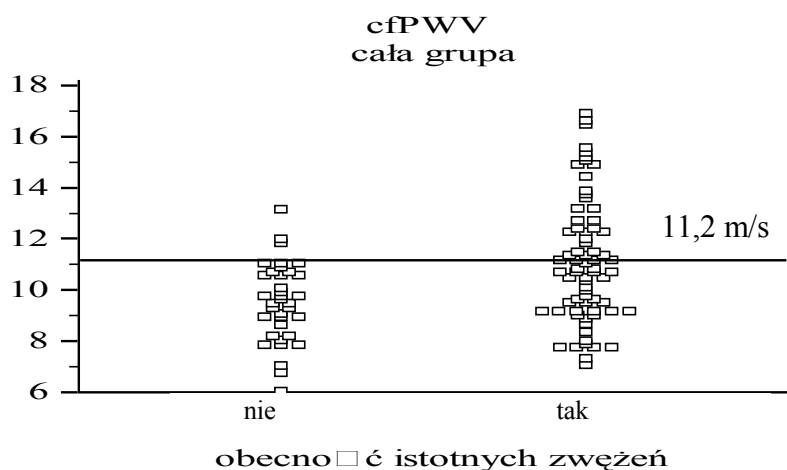
Wyjściowa średnica tętnicy ramiennej była mniejsza u kobiet niż u mężczyzn ($4,4 \pm 0,7$ vs $4,7 \pm 0,6$ mm, $p=0,02$).

IV.4d. Czułość i swoistość pomiarów cfPWV i bFMD w identyfikacji pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych.

Rycina 4a. cfPWV w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych - wykres krzywej ROC (receiver operating characteristic) wraz z wartością punktu progowego.

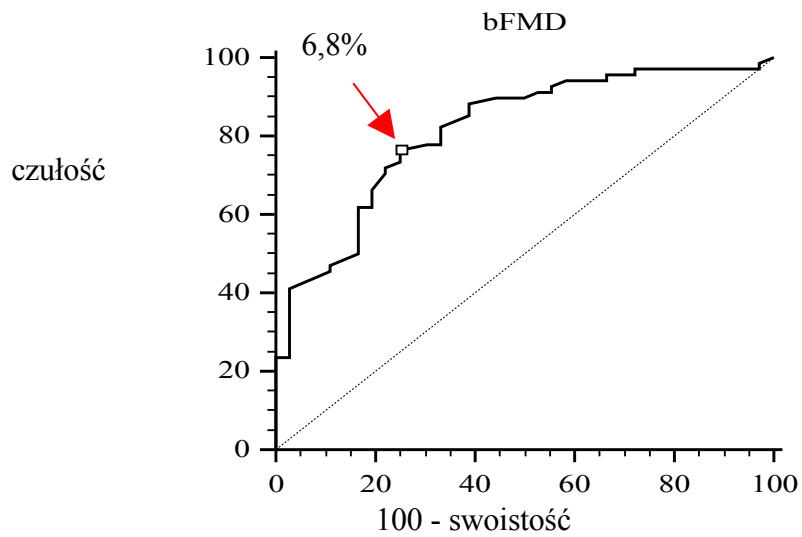


Rycina 4b. cfPWV w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – diagram punktowy.

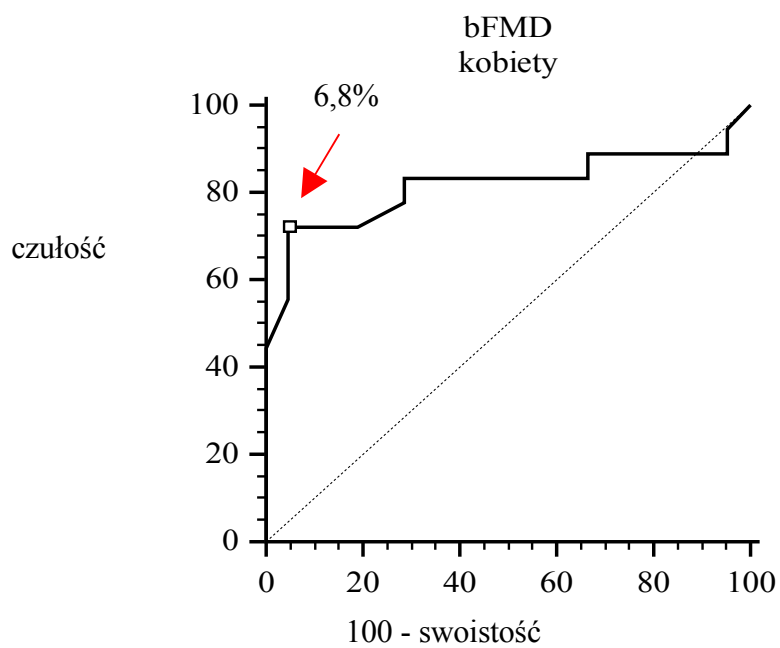


Rycina 5. bFMD w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych - wykresy krzywej ROC (receiver operating characteristic) wraz z wartościami punktów progowych. Analiza dla całej podgrupy R (a) oraz z uwzględnieniem płci (b,c).

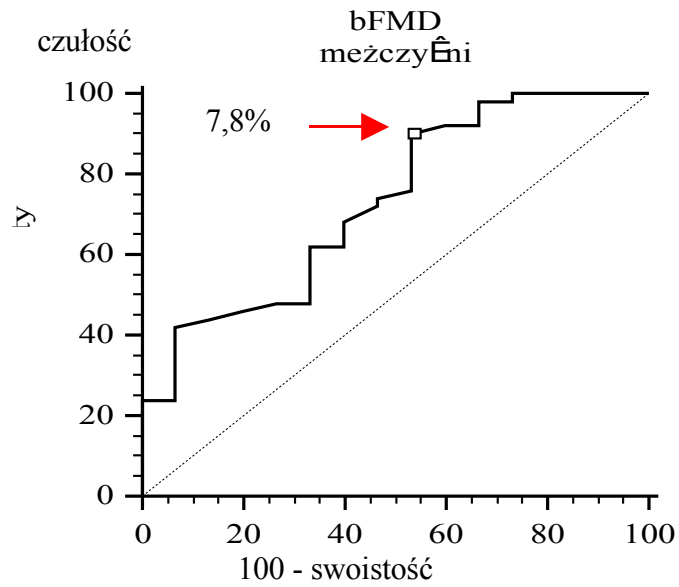
a) cała podgrupa R



b) kobiety

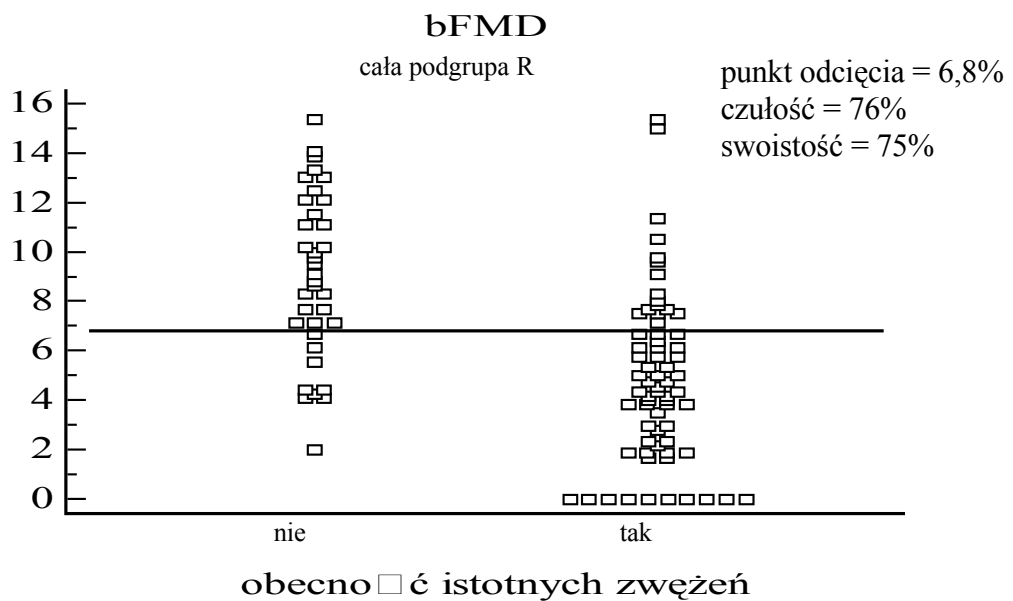


c) mężczyźni

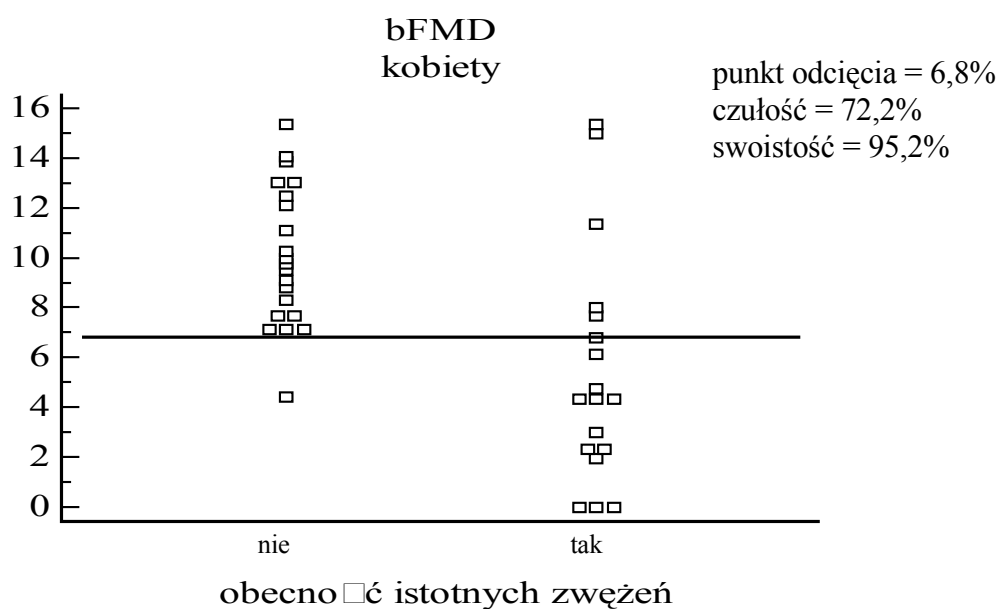


Rycina 6. bFMD w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – diagram punktowy. Analiza w całej podgrupie R (a) oraz z uwzględnieniem płci (b,c).

a) cała podgrupa R



b) kobiety



c) mężczyźni

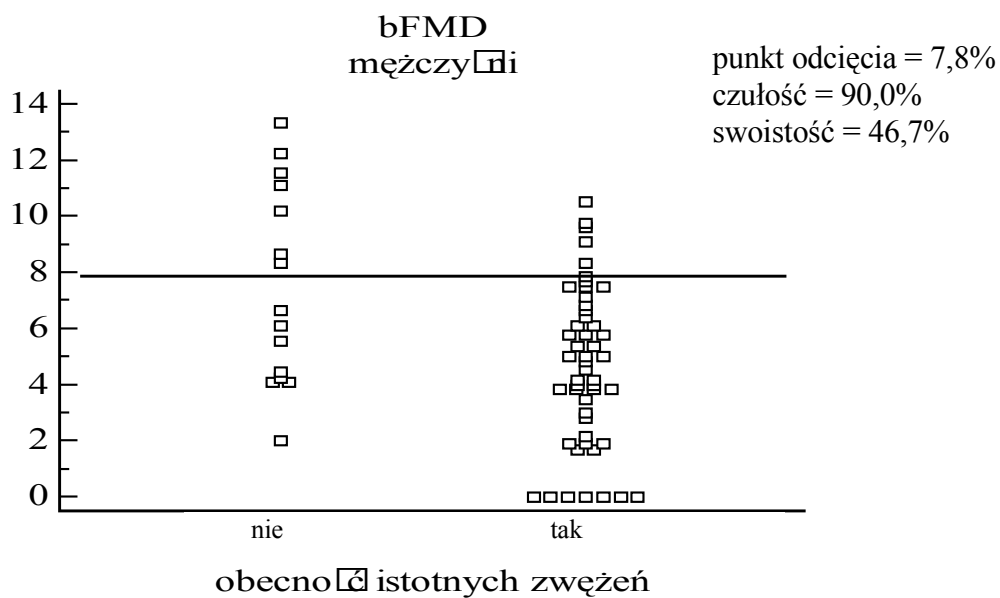


Tabela 12. Czułość i swoistość testu rozszerzalności tętnicy ramiennej (bFMD) w przewidywaniu istotnych zwężeń tętnic

wieńcowych wraz z wartościami progowymi. Analiza dla całej podgrupy R oraz z uwzględnieniem płci.

	wartość progowa	czułość (%)	95% CI	swoistość (%)	95% CI	AUC ± SE	95% CI
wszyscy	6,8	76,0	65-86	75	58-88	0,8±0,1	0,7-0,9
K	6,8	72,2	47-90	95,2	76-99	0,8±0,1	0,8-0,9
M	7,8	90,0	78-97	46,7	21-73	0,7±0,1	0,7-0,8

K – kobiety, **M** – mężczyźni, **95% CI** (ang. confidence interval) – przedział ufności, **AUC** – (ang. area under curve) – pole pod krzywą ROC, **SE** – (ang. standard error) – błąd standardowy

Na podstawie analizy krzywej ROC (Rycina 4a i 5a-c) określono:

-najkorzystniejsze diagnostycznie wartości progowe cfPWV i bFMD to znaczy takie, które identyfikują pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych z największą czułością i swoistością (*Tabela 12*)

-zdolność rozdzielczą testów oceniających cfPWV i bFMD w odniesieniu do obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych na podstawie pola pod krzywą ROC – AUC (*Tabela 12*).

Wyznaczona najbardziej korzystna diagnostycznie wartość progowa cfPWV wynosiła 11,2 m/s i charakteryzowała się dużą swoistością równą 92% (95% CI 77,5 – 98,2) i stosunkowo niewielką czułością równą – 46% (95% CI 34,5 – 59,0). Pole pod krzywą ROC wynosiło 0.69 (95% CI 0,60 – 0,78) (*Rycina 4a*).

Jak przedstawiono na diagramie punktowym (*Rycina 4b*) większość pacjentów bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych miała

wartości cfPWV poniżej punktu progowego, natomiast rozrzut wartości wśród osób z istotnymi zwężeniami był duży.

Ponieważ kobiety wykazywały istotnie większe wartości bFMD niż mężczyźni analizę krzywej ROC przeprowadzono dla całej podgrupy R oraz oddzielnie dla kobiet i mężczyzn.

Wyznaczona wartość progowa bFMD wynosiła dla całej podgrupy R oraz dla kobiet 6,8% a dla mężczyzn 7,8%.

Przy danej wartości progowej bFMD przewidywała istotne zwężenia w tętnicach wieńcowych:

- a) w całej podgrupie R z czułością 76% i swoistością 75% (*Rycina 5a, Tabela 12*),
- b) u kobiet z czułością 72,2% i swoistością 95,2% (*Rycina 5b, Tabela 12*),
- c) u mężczyzn z czułością 90% i swoistością 46,7% (*Rycina 5c, Tabela 12*).

Pole pod krzywą ROC nie różniło się istotnie między kobietami i mężczyznami ($0,8 \pm 0,1$ vs $0,7 \pm 0,1$, $p = 0,40$).

Jak wskazuje diagram punktowy (*Rycina 6b*) u badanych kobiet wartość bFMD powyżej punktu progowego (odcięcia) z dużym prawdopodobieństwem potwierdzała brak istotnych zwężeń tętnic wieńcowych co świadczy o dużej swoistości testu.

U zdrowych mężczyzn rozrzut wartości bFMD był duży (*Rycina 6c*). Z kolei w grupie z istotnymi zwężeniami większość pacjentów znajdowała się w przedziale wartości bFMD poniżej wyznaczonego w analizie ROC punktu odcięcia co świadczy o dużej zdolności do wykrycia choroby to znaczy dużej czułości testu.

IV.5. Porównanie aortalnej i szyjno-udowej prędkości fali tętna

cfPWV i aPWV porównywano w podgrupie R, w której oba pomiary wykonano jednocześnie.

Porównanie polegało na

- ocenie różnic między średnimi wartościami aPWV i cfPWV,
- obliczeniu współczynników korelacji między nimi, a także
- ocenie ich zdolności do identyfikacji pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych.

IV.5a. Średnie wartości oraz korelacje między cfPWV i aPWV

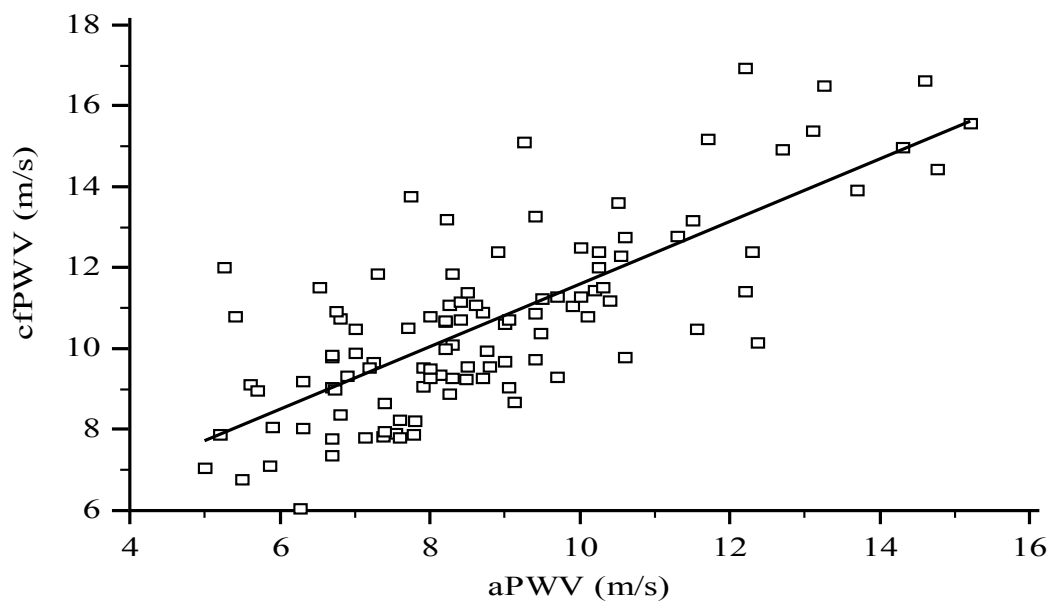
Tabela 13. Różnice między szyjno-udową (cfPWV) i aortalną (aPWV) prędkością fali tętna. Analiza w całej podgrupie R oraz z uwzględnieniem zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: pacjenci bez istotnych zwężeń (**CAS⁻/nsCAS⁺**) oraz z istotnymi zwężeniami (**sCAS⁺**).

	Cała podgrupa R n=111	CAS ⁻ /nsCAS ⁺ n = 39	sCAS ⁺ n = 72	P
cfPWV	10,6±2,3	9,6±1,5	11,2±2,4	0,0003
aPWV	8,8±2,4	7,4 ±1,7	9,6±2,5	<0,0001
różnica	1,8±1,6	2,2 ±1,1	1,6±1,1	0,01

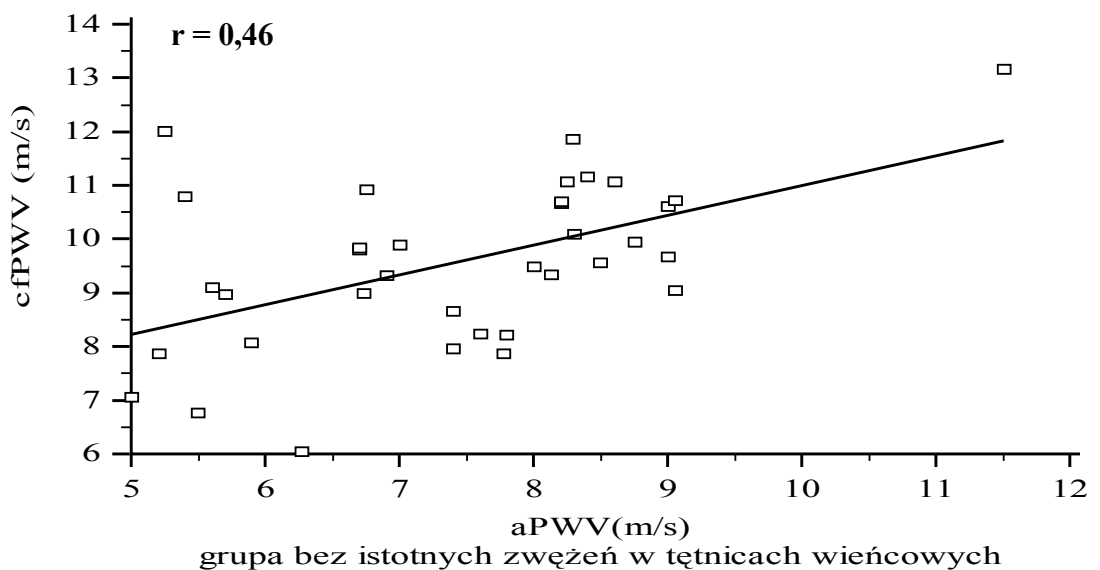
Rycina 7. Krzywa regresji dla zależności między aortalną (aPWV) i szyjno-udową prędkością fali tętna (cfPWV) w całej podgrupie R (a) oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych (b,c).

a) podgrupa R

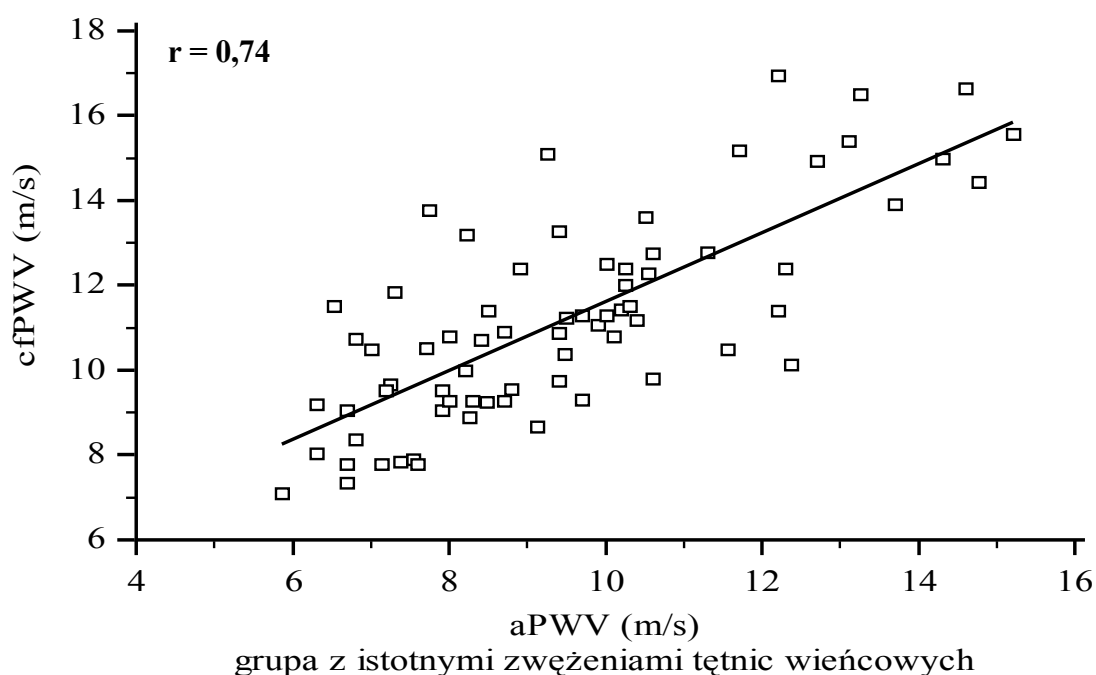
$r = 0,70$



b) pacjenci bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych (CAS⁻/nsCAS⁺)



c) pacjenci z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych (sCAS⁺)



Ponieważ wartości aPWV i cfPWV różniły się istotnie między grupą CAS⁻/nsCAS⁺ i sCAS⁺ porównanie obu parametrów przeprowadzono także w tych podgrupach.

Średnie wartości aPWV były mniejsze w porównaniu z cfPWV przeciętnie o $1,8 \pm 1,6$ m/s. Różnica ta była istotnie statystycznie większa w grupie CAS⁻/nsCAS⁺ niż w grupie z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺) (Tabela 13).

Ponieważ grupy CAS⁻/nsCAS⁺ i sCAS⁺ różniły się pod względem wieku, odsetka kobiet, częstości cukrzycy oraz dodatniego wywiadu w kierunku palenia papierosów każdy z tych czynników mógł być potencjalną przyczyną innych wartości różnicy między aPWV i cfPWV w obu grupach. Jednak w analizie regresji wieloczynnikowej jedynie starszy wiek (współczynnik regresji = $-0,35$, $p = 0,001$) i obecność istotnych zwężeń

tętnic wieńcowych (współczynnik regresji = - 0,17, $p=0,001$) były niezależnymi predyktorami wielkości różnicy między aPWV i cfPWV ($R^2 = 0,42$, $p = 0,001$).

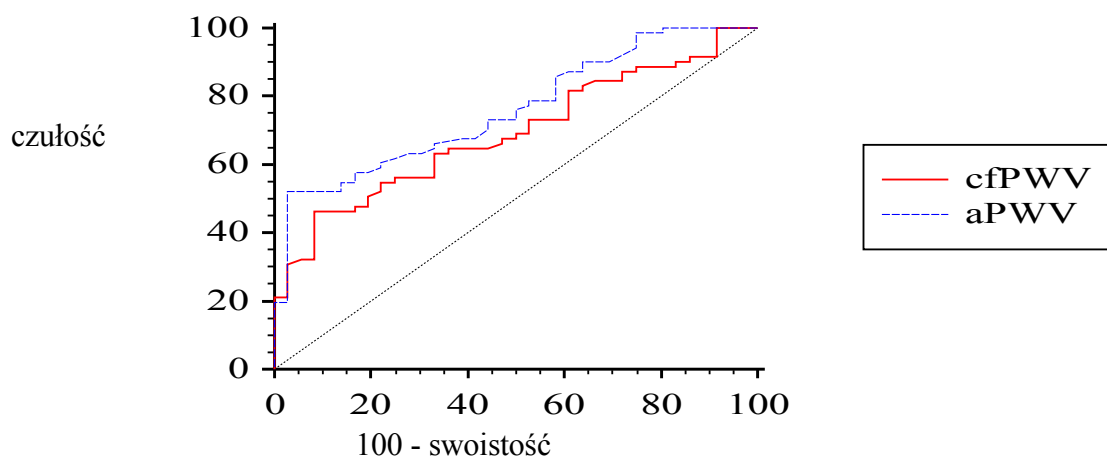
aPWV i cfPWV wykazywały istotną dodatnią korelację ($r = 0.70$; $p < 0.0001$), co przedstawiono na *Rycinie 7 a*.

Analiza korelacji między aPWV i cfPWV osobno dla grupy CAS⁻/nsCAS⁺ i sCAS⁺ wykazała istotną ($p=0,03$) różnicę pomiędzy współczynnikami korelacji w obu grupach. Wynosił on:

- w grupie z istotnymi zwężeniami: $r = 0.74$ ($p < 0.0001$) (*Rycina 7c*)
- w grupie bez istotnych zwężeń $r = 0.46$ ($p = 0.003$) (*Rycina 7b*).

IV.5b. Czulość i swoistość pomiarów cfPWV i aPWV w identyfikacji pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych

Rycina 8. Porównanie właściwości różnicujących aortalnej (aPWV) i szyjno – udowej (cfPWV) prędkości fali tętna w odniesieniu do obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych - krzywa ROC (receiver operating characteristic).



Pola pod krzywą ROC będące miarą zdolności różnicujących cfPWV i aPWV w odniesieniu do obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych były podobne dla obu parametrów i wynosiły dla aPWV 0.76 (95% CI 0,67 – 0,84) i dla cfPWV 0.69 (95% CI 0,60 – 0,78), $p=0.13$. Na podstawie analizy krzywej ROC wyznaczono następujące wartości punktów progowych: dla aPWV 9,1 m/s a dla cfPWV 11,2 m/s.

Charakteryzowały się one:

- dużą swoistością:
 - o dla aPWV – 97% (95% CI 85,4 – 99,5%)
 - o dla cfPWV – 92% (95%CI 77,5 – 98,2) i
- małą czułością:
 - o dla aPWV – 52% (95%CI 40 – 64%),
 - o dla cfPWV – 46% (95% CI 34,5 – 59%).

IV.6. Aortalna prędkość fali tętna (aPWV) a rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonka (bFMD)

Tabela 14. Średnie wartości rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłonka (bFMD) w trzech kolejnych przedziałach wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV). Analiza w całej podgrupie R oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic

wieńcowych: pacjenci bez istotnych zwężeń (**CAS⁻/nsCAS⁺**) oraz z istotnymi zwężeniami (**sCAS⁺**).

	przedziały aPWV (m/s)			P
	I	II	III	
	(4,3 – 7,54]	(7,54 – 9,4)	[9,4 – 17,5)	
cała podgrupa R	7,3 ± 3,6	6,6 ± 4,3	5,1 ± 3,7	0,02
grupa CAS⁻/nsCAS⁺	9,9 ± 3,9	8,9 ± 2,8	6,1 ± 3,4	0,009
grupa sCAS⁺	4,9 ± 3,4	4,5 ± 2,9	4,9 ± 3,8	0,87

Tabela 15. Średnie wartości rozszerzalności tętnicy ramiennej niezależnej od śródbłonna (bEID) w trzech kolejnych przedziałach wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV). Analiza w całej podgrupie R oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: pacjenci bez istotnych zwężeń (**CAS⁻/nsCAS⁺**) oraz z istotnymi zwężeniami (**sCAS⁺**).

	przedziały aPWV (m/s)			P
	I	II	III	
	(4,3 – 7,54]	(7,54 – 9,4)	[9,4 – 17,5)	
cała podgrupa R	14,2 ± 4,1	13,8 ± 5,0	13,1 ± 6,2	0,61
grupa CAS⁻/nsCAS⁺	13,0 ± 3,7	13,9 ± 7,3	12,8 ± 6,2	0,83
grupa sCAS⁺	15,3 ± 4,0	13,5 ± 3,3	13,2 ± 6,3	0,21

Tabela 16. bFMD jako niezależny predyktor aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) w modelu regresji wieloczynnikowej. Analiza w całej podgrupie R oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: pacjenci bez istotnych zwężeń (**CAS⁻/nsCAS⁺**) oraz z istotnymi zwężeniami (**sCAS⁺**).

zmienna niezależna	Współczynnik regresji	błąd standardowy	P
cała podgrupa R, n = 111, R² = 0,51, p < 0,001			
stała	-1,16		
bFMD	-0,18	0,03	0,003

aMBP	0,04	0,008	<0,0001
papierosy	1,3	0,30	<0,0001
wiek	0,11	0,02	<0,0001
grupa bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych, n = 39, R² = 0,37, p < 0,001			
stała	5,61		
aMBP	0,05	0,01	0,0015
FMD	-0,27	0,04	0,002
grupa z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych n = 72, R² = 0,37, p < 0,001			
stała	-2,63		
aMBP	0,03	0,01	0,006
papierosy	1,05	0,44	0,02
wiek	0,13	0,03	<0,0001

Wykazano istotną ujemną korelację między pomiędzy aPWV a bFMD ($r = -0,32$, $p = 0,0008$) w podgrupie R oraz w grupie pacjentów bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych ($r = -0,38$, $p = 0,001$) ale nie w grupie z istotnymi zwężeniami ($r = -0,06$, $p = 0,6$).

W kolejnych trzech przedziałach aPWV wydzielonych na podstawie tercylu obserwowano istotne zmniejszanie się wartości bFMD w całej podgrupie R ($p = 0,02$) oraz w grupie bez istotnych zwężeń ($p = 0,009$) (Tabela 14). W grupie sCAS⁺ w kolejnych przedziałach aPWV średnie wartości bFMD były podobne (Tabela 14). W analizie regresji wieloczynnikowej bFMD niezależnie od głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i średniego ciśnienia w aorcie wstępującej oraz stosowanego leczenia wykazywała istotny związek z aPWV w całej podgrupie R oraz w grupie pacjentów bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych (Tabela 16). Nie stwierdzono zależności między aPWV a rozszerzalnością tętnicy ramiennej niezależną od śródbłonna (bEID) (Tabela 15).

IV.7. Ciśnienie tętna w aorcie wstępującej a stopień zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

Tabela 17. Średnie wartości ciśnienia tętna w aorcie wstępującej w zależności od zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych.

		n	aPP (mmHg)	SD	p
stopień zwężenia	a) CAS ⁻	54	60,0	18,7	0,008
	b) nsCAS ⁺	26	65,4	17,4	
	c) sCAS ⁺	126	71,6	20,5	
liczba zwężonych istotnie tętnic	a) 1	37	63,5	14,9	0,002
	b) 2	37	68,8	19,4	
	c) 3	52	79,3	26,6	
obecność istotnych zwężeń	a) CAS ⁻ /nsCAS ⁺	80	62,0	18,6	0,001
	b) sCAS ⁺	126	71,6	20,5	

Tabela 18. Ciśnienie tętna w aorcie wstępującej (aPP) jako niezależny predyktor istotnych zwężeń tętnic wieńcowych – wynik modelu regresji logistycznej.

zmienna niezależna	R	SE	p	OR	95% CI
aPP (tercyle)	1,16	0,21	0,0003	3,19	2,15-6,22
palenie papierosów	1,18	0,29	0,0001	3,21	1,53-6,56
płeć męska	1,23	0,27	0,001	3,24	1,76-7,59

R – współczynnik regresji, **SE** – (ang. standard error) – błąd standardowy, **OR** – (ang. odds ratio) – iloraz szans, **95% CI** (ang. confidence interval) – 95% przedział ufności

Średnie wartości ciśnienia tętna w aorcie wstępującej (aPP) zwiększały się wraz ze stopniem zaawansowania zwężeń tętnic wieńcowych oraz liczby zwężonych istotnie tętnic (*Tabela 17*). W analizie regresji logistycznej aPP, obok płci męskiej i palenia papierosów było niezależnym predyktorem obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych (*Tabela 18*).

IV.8. Aortalna prędkość fali tętna a główne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Tabela 19. Średnie wartości aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) w zależności od występowania czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i stosowanego leczenia. Analiza jednoczynnikowa w całej grupie (a) oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych (b,c).

a) cała grupa

Czynniki ryzyka/leczenie		n= 206	aPWV		p
			m/s	SD	
Płeć	Kobiety	80	8,8	2,6	0,57
	Mężczyźni	126	8,9	2,3	
Nadciśnienie	Nie	26	8,9	2,5	0,90
	Tak	180	8,9	2,4	
Cukrzyca typu 2	Nie	167	8,7	2,5	0,01
	Tak	39	9,5	2,2	
Hipercholesterolemia	Nie	14	8,1	2,9	0,30
	Tak	192	8,9	2,4	
Otyłość	Nie	139	8,8	2,4	0,64
	Tak	67	9,0	2,5	
Palenie papierosów	Nie	102	8,7	2,3	0,36
	Tak	104	9,0	2,6	
Leki hipolipemizujące	Nie	34	8,8	2,1	0,95
	Tak	172	8,9	2,5	
ACEI	Nie	34	8,2	1,9	0,11
	Tak	172	9,0	2,5	
β - blokery	Nie	44	9,2	2,7	0,39
	Tak	162	8,8	2,4	
Blokery kanału wapniowego	Nie	153	8,9	2,5	0,98
	Tak	53	8,8	2,4	
Diuretyki	Nie	151	8,7	2,5	0,08
	Tak	55	9,4	2,8	
Nitraty	Nie	105	8,5	2,2	0,13
	Tak	101	9,2	2,7	

b) grupa bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych (CAS⁻/nsCAS⁺)

Wybrane wskaźniki kliniczne		n= 80	aPWV		p
			m/s	SD	
Płeć	Kobiety	47	7,7	1,5	0,84
	Mężczyźni	33	7,8	2,0	
Nadciśnienie	Nie	8	7,4	2,8	0,19
	Tak	72	7,8	1,5	
Cukrzyca typu 2	Nie	71	7,7	1,8	0,048
	Tak	9	8,4	0,5	
Hipercholesterolemia	Nie	8	6,5	1,1	0,03
	Tak	72	7,9	1,7	
Otyłość	Nie	55	7,8	1,8	0,94
	Tak	25	7,7	1,5	
Palenie papierosów	Nie	56	7,8	1,6	0,53
	Tak	24	7,7	2,1	
Leki hipolipemizujące	Nie	18	7,7	1,9	0,96
	Tak	62	7,8	1,7	
ACEI	Nie	16	7,0	1,2	0,07
	Tak	64	7,9	1,8	

β - blokery	Nie	22	7,8	1,9	0,95
	Tak	58	7,7	1,7	
Blokery kanału wapniowego	Nie	55	7,7	1,7	0,68
	Tak	25	7,9	1,9	
Diuretyki	Nie	59	7,6	1,7	0,21
	Tak	21	8,2	1,9	
Nitraty	Nie	46	7,7	1,7	0,63
	Tak	34	7,9	1,7	

ACEI – (ang. angiotensin converting enzyme inhibitor) - inhibitory konwertazy angiotensyny

c) grupa z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych (sCAS⁺)

Wybrane wskaźniki kliniczne		n= 126	aPWV		p
			m/s	SD	
Płeć	Kobiety	33	9,5	2,9	0,41
	Mężczyźni	93	9,7	2,9	
Nadciśnienie	Nie	18	9,5	2,2	0,82
	Tak	108	9,6	2,6	
Cukrzyca typu 2	Nie	96	9,5	2,6	0,40
	Tak	30	9,8	2,4	
Hipercholesterolemia	Nie	6	9,4	2,2	0,76
	Tak	120	9,6	2,6	
Otyłość	Nie	84	9,4	2,5	0,51
	Tak	42	9,8	2,7	
Palenie papierosów	Nie	46	9,9	2,6	0,20
	Tak	80	9,4	2,6	
Leki hipolipemizujące	Nie	16	9,5	2,1	0,99
	Tak	110	9,6	2,6	
ACEI	Nie	18	9,3	1,9	0,74
	Tak	108	9,6	2,7	

β - blokery	Nie	22	9,9	2,7	0,37
	Tak	104	9,3	2,5	
Blokery kanału wapniowego	Nie	98	9,6	2,6	0,72
	Tak	28	9,6	2,5	
Diuretyki	Nie	92	9,3	2,4	0,14
	Tak	34	10,3	2,9	
Nitraty	Nie	59	9,2	2,2	0,21
	Tak	67	9,9	2,8	

ACEI – (ang. angiotensin converting enzyme inhibitor) - inhibitory konwertazy angiotensyny

Tabela 20. Korelacje pomiędzy aortalną prędkością fali tętna (aPWV) a wiekiem oraz ciśnieniem tętniczym mierzonym w aorcie wstępującej oraz na tętnicy ramiennej. Analiza w całej grupie oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: grupa bez istotnych zwężeń (CAS⁻/nsCAS⁺), grupa z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺).

zmienna	aorta wstępująca				tętnica ramienna spoczynek				tętnica ramienna zabieg				wiek	
	SBP	DBP	PP	MBP	SBP	DBP	PP	MBP	SBP	DBP	PP	MBP		
cała grupa	r	0,6	0,3	0,6	0,5	0,3	0,2	0,2	0,3	0,5	0,2	0,5	0,3	0,6
	p	*	***	*	*	**	***	*	*	*	***	*	*	*
CAS/ nsCAS ⁺	r	0,6	0,3	0,6	0,5	0,3	0,2	0,2	0,3	0,5	0,2	0,5	0,3	0,5
	p	*	**	*	*	**	***	**	**	*	**	*	*	*
sCAS ⁺	r	0,5	0,2	0,5	0,4	0,3	0,2	0,2	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,6
	p	*	***	*	*	**	***	***	**	*	***	*	*	*

* <0,001, ** <0,01, *** <0,05

Tabela 21. Niezależne predyktory aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) - wynik modelu regresji wieloczynnikowej. Analiza w całej grupie oraz w zależności od zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych: grupa bez istotnych zwężeń (CAS⁻/nsCAS⁺), grupa z istotnymi zwężeniami (sCAS⁺).

parametr		współczynnik regresji	SE	p
cała grupa	stała	- 4,89		
	wiek (lata)	0,15	0,02	<0,0001
	aMBP (mmHg)	0,05	0,008	<0,0001
	R ² = 0,43, p < 0,001			
sCAS ⁺	stała	- 3,45		
	wiek (lata)	0,16	0,02	<0,0001
	aMBP (mmHg)	0,03	0,01	0,006
	R ² = 0,39, p < 0,001			
CAS ⁻ / nsCAS ⁺	stała	- 2,42		
	wiek (lata)	0,08	0,02	<0,0001
	aMBP (mmHg)	0,06	0,01	<0,0001
	R ² = 0,42, p < 0,001			

W analizie jednoczynnikowej średnie wartości aPWV były większe u pacjentów z cukrzycą t.2. Obserwowano istotne korelacje z ciśnieniami: skurczowym, rozkurczowym, średnim oraz tętna mierzonymi w aorcie wstępującej i na tętnicy ramiennej.

aPWV silniej korelowała z rejestrowanymi jednocześnie ciśnieniami w aorcie wstępującej lub na tętnicy ramiennej w czasie zabiegu niż mierzonymi w spoczynku ciśnieniami na tętnicy ramiennej.

W wieloczynnikowej analizie regresji niezależnymi czynnikami związanymi z aPWV były (Tabela 21):

- wiek
- ciśnienie średnie w aorcie wstępującej lub na tętnicy ramiennej. Podstawienie w miejsce aMBP ciśnienie skurczowego, rozkurczowego lub tętna w aorcie wstępującej lub na tętnicy

ramiennej nie zmieniało znacząco wyniku regresji wieloczynnikowej. Każde z tych ciśnień z osobna wykazywało związek z aPWV niezależnie od pozostałych czynników ryzyka.

Podobnie w grupie CAS⁻/nsCAS⁺ i sCAS⁺ analizowanych osobno stwierdzono, że niezależnymi czynnikami wpływającymi na wielkość aPWV są wiek i ciśnienie tętnicze.

Tak jak w przypadku aPWV jedynymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego związanymi niezależnie z cfPWV były wiek i wielkość ciśnienia skurczowego, rozkurczowego, średniego lub tętna mierzonego w aorcie lub na tętnicy ramiennej.

V. DYSKUSJA

V.1. Aortalna i szyjno-udowa prędkość fali tętna oraz rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna - wyniki pomiarów na tle piśmiennictwa

V.1a. Aortalna prędkość fali tętna

Średnia wartość aortalnej prędkości fali tętna (aPWV) u 206 przebadanych przez mnie pacjentów z chorobą niedokrwioną serca wynosiła $8,9 \pm 2,4$ m/s.

Ocena aPWV w rozumieniu prędkości fali tętna wzdłuż całego odcinka aorty, od opuszki do miejsca bifurkacji, u osób z chorobą niedokrwioną serca jest badaniem nowatorskim dlatego trudne jest odniesienie uzyskanych wyników do danych z piśmiennictwa. Należy tu jednak zacytować badanie, w którym do oceny prędkości fali

tętna na tym odcinku, wykorzystano technikę rezonansu magnetycznego⁸⁵. Średnia wartość aPWV u 24 zdrowych ochotników z populacji ogólnej w wieku średnio 54 ± 15 lat wynosiła $7,9 \pm 2,3$ m/s. Wynik ten był porównywalny do wyniku badanych przez mnie osób leczonych z powodu choroby niedokrwiennej serca, u których nie stwierdzono istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych ($7,8 \pm 1,7$ m/s).

W innych badaniach oceniano zwykle odcinek aortalno-udowy. Należy tu wymienić dwa badania inwazyjne, w których prędkość fali tętna mierzono na odcinku od opuszki aorty do tętnicy udowej⁸⁶ lub od poziomu lewej tętnicy podobojczykowej do tętnicy udowej⁸⁷.

W pierwszym z nich, w którym badano zdrowych mężczyzn w wieku 20 do 44 lat średnia prędkość fali tętna na ocenianym odcinku wynosiła 5,3 m/s.

W drugim badaniu, w którym oceniano populację osób z chorobą niedokrwinną serca diagnozowanych angiograficznie, średnia prędkość fali tętna wynosiła $12,5 \pm 5,1$ m/s w grupie z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych i $10,2 \pm 3,1$ m/s w grupie bez istotnych zwężeń. Wartości te były ponad 2 m/s większe niż u badanych przez mnie pacjentów. Ponieważ charakterystyka kliniczna i rozkład czynników ryzyka w mojej pracy oraz w cytowanym badaniu były podobne, uważam, że wyliczone różnice wynikają z odmienności badanych odcinków naczyniowych. Podczas gdy w mojej pracy prędkość fali tętna charakteryzowała samą aortę, w cytowanej pracy Lima i wsp.⁸⁷ był to odcinek sięgający aż do tętnicy udowej.

Jak wynika z pionierskich prac na temat regionalnych właściwości elastycznych tętnic, aorta i jej odgałęzienia wykazują istotne zróżnicowanie. Wśród takich badań wymienić należy unikatową pracę Lathama i wsp.⁸ z zastosowaniem specjalnie skonstruowanego cewnika z sześcioma mikromanometrami rozmieszczonymi w odstępach co 10 cm umożliwiającymi

jednoczesną rejestrację fali tętna w różnych miejscach badanego odcinka naczynia. W wykonanych przez tych autorów pomiarach u dziewięciu pacjentów w wieku średnio 42 ± 5 lat, diagnozowanych inwazyjnie z powodu dolegliwości w klatce piersiowej ale z prawidłowymi tętnicami wieńcowymi, prędkość fali tętna była najmniejsza w aorcie wstępującej - $4,4 \pm 0,4$ m/s, nieco większa w aorcie piersiowej - $5,2 \pm 0,1$ m/s i brzusznej $5,7 \pm 0,4$ m/s po czym istotnie wzrastała w dystalnym odcinku aorty i tętnicy biodrowej wspólnej do $9,2 \pm 0,5$ m/s oraz pomiędzy tętnicą biodrową wspólną a tętnicą udową - $8,8 \pm 0,4$ m/s.

Wracając do cytowanego badania Lima i wsp.⁸⁷ wydaje się, że objęcie pomiarem dodatkowo (poza aortą) odcinka od tętnicy biodrowej do tętnicy udowej było zasadniczą przyczyną większych wartości prędkości fali tętna w tym badaniu w porównaniu do wyników przedstawionych przeze mnie. Warto zauważyć, że odcinek ten mierzy blisko 20 cm co stanowi ponad 1/3 długości aorty⁸⁸. Dlatego z punktu widzenia matematycznego jego włączenie w zakres pomiaru mogło mieć istotny wpływ na wynik.

V.1b. Szyjno-udowa prędkość fali tętna

Średnia wartość szyjno-udowej prędkości fali tętna (cfPWV) w badanej przeze mnie grupie wynosiła $10,6 \pm 2,3$ m/s.

Podobnie jak dla aPWV tak i w odniesieniu do cfPWV niewiele jest w literaturze danych dotyczących jej wielkości u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

Jedno z badań w tej grupie chorych przeprowadzili Nigam i wsp.⁶⁰, którzy zmierzili cfPWV u 10 osób w wieku średnio 56 ± 9 lat, z chorobą niedokrwienną serca definiowaną jako stan po zawale lub dodatni wynik badania angiograficznego. Średnia wartość cfPWV wynosiła $9,5 \pm 1,7$ m/s, co oznacza, że była mniejsza niż w mojej pracy. Należy jednak zauważyć, że cytowani autorzy w

inny sposób mierzyli drogę fali tętna. Był to odcinek pomiędzy wcięciem mostka a tętnicą udową, który jest krótszy od odcinka między tętnicą szyjną a tętnicą udową co tłumaczy niższe wartości cfPWV.

Inna praca, w której oceniano cfPWV u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi dotyczyła z kolei znacznie starszych osób, w wieku 87 ± 7 lat. Otrzymane w tym badaniu bardzo duże wartości cfPWV ($13,89 \pm 2,97$ m/s)⁸⁹ w porównaniu z wartościami przedstawionymi w mojej pracy, można prawdopodobnie wytłumaczyć blisko trzydziestoletnią różnicą wieku między pacjentami biorącymi udział w obu badaniach.

Khosdel i wsp.⁹⁰ przygotowując metaanalizę badań dotyczących cfPWV znaleźli w medycznych bazach danych z lat 1995 do 2005 dwieście dwadzieścia trzy badania, z których 25 obejmowało homogenne populacje a cfPWV była zmierzona w taki sam sposób jak w mojej pracy. Tylko jedno badanie dotyczyło grupy wysokiego ryzyka. Badano w nim wartość rokowniczą cfPWV u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek¹⁶.

Pozostałe badania dotyczyły grup niskiego lub umiarkowanego ryzyka. Znalazły się tam również prace ośrodka krakowskiego. Jedna dotyczyła młodych, zdrowych studentów (grupa niskiego ryzyka)⁹¹, druga osób z lekkim lub umiarkowanym nadciśnieniem tętniczym (grupa umiarkowanego ryzyka)⁹².

V.1c. Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

Wyniki testu rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłonna (bFMD) u osób z klinicznym rozpoznaniem choroby niedokrwiennej serca różnią się w piśmiennictwie co przedstawiłem na podstawie aktualnych pozycji w *Tabeli 22*.

Największe wartości bFMD otrzymali Neunteufl i wsp.⁹³ Mogło to wynikać z umieszczenia mankietu ciśnieniomierza na ramieniu a nie jak w pozostałych badaniach, w tym również w moim, na przedramieniu.

Jak wynika z wcześniejszych doświadczeń⁹⁴ reaktywne przekrwienie po ucisku ramienia powoduje większą zmianę średnicy tętnicy ramiennej niż po ucisku przedramienia.

Tabela 22. Rozszerzalność tętnicy ramiennej u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca (ChNS) – przegląd badań. Wyniki podano oddzielnie dla grupy z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych (CAS⁺) i bez istotnych zwężeń (CAS⁻). Zastosowaną w badaniu definicję CAS przedstawiono w Tabeli.

Badanie	n	charakterystyka grupy, definicja istotnego zwężenia tętnicy wieńcowej (CAS)	bFMD(%)	
			CAS ⁻	CAS ⁺
Neunteufl i wsp. ⁹³	74	pacjenci z dolegliwościami stenokardialnymi, ze stabilną lub niestabilną chorobą niedokrwienną serca kwalifikowani do koronarografii, CAS \geq 30%	n=30 12,6 \pm 6,7	n = 44 5,7 \pm 4,8
Shroeder i wsp. ¹⁰⁷	122	pacjenci z podejrzeniem choroby niedokrwienną serca zakwalifikowani do koronarografii na podstawie obecności typowych	n=21 7,0 \pm 3,5	n=101 3,8 \pm 4,1

		lub nietypowych dolegliwości stenokardialnych lub dodatniego testu wysiłkowego lub wyniku badania scyntygraficznego; CAS - jakiegokolwiek zwężenie		
Jambrik i wsp. ¹⁰⁸	198	pacjenci z typowymi lub nietypowymi dolegliwościami w klatce piersiowej, CAS $\geq 50\%$	n=129 7,4 \pm 5,7	n=69 4,6 \pm 4,4
Teragawa i wsp. ⁹⁵	81	pacjenci z typowymi bólami stenokardialnymi lub dodatnim wynikiem testu wysiłkowego lub dodatnim wynikiem scyntygrafii mięśnia sercowego, CAS $\geq 50\%$	n=25 9,4 \pm 0,5	n=56 2,9 \pm 0,2
Badania własne ¹⁰³	100	pacjenci z podejrzeniem ChNS zakwalifikowani do koronarografii na podstawie dodatniego testu wysiłkowego lub obecności typowych dolegliwości stenokardialnych, CAS $\geq 50\%$	n=32 9,6 \pm 3,5	n=68 4,8 \pm 3,2

Ponadto Neunteufl i wsp. w sposób inny niż większość pozostałych autorów definiowali istotne zwężenie tętnicy wieńcowej jako nie mniejsze niż 30% średnicy naczynia. Dlatego też w grupie z istotnymi zwężeniami mogły znaleźć się osoby o mniejszym zaawansowaniu miażdżycy niż w pozostałych badaniach, w których istotne zwężenie definiowano przy redukcji średnicy tętnicy $\geq 50\%$. Wyniki moich pomiarów w grupie pacjentów bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych są najbardziej zbliżone do wyników przedstawionych przez Taragawę i wsp.⁹⁵, którzy zachowali podobne kryteria włączenia do badania oraz technikę oceny bFMD jak również definicję istotnego zwężenia. Z drugiej jednak strony bFMD u pacjentów z istotnymi zwężeniami była w tym badaniu znacznie mniejsza niż w moim. Możliwe, że przyczyną był nieco krótszy ucisk przedramienia mankietem (4,5 min) gdyż jak wskazują dane z piśmiennictwa⁴⁹ zmiana średnicy tętnicy ramiennej w okresie przekrwienia jest tym większa im dłuższy był okres niedokrwienia

wywołany uciskiem (dotyczy to zakresu między 30 s a 5 minutą niedokrwienia).

Jak wynika z przedstawionych analiz istnieje duża zmienność w zakresie wartości bFMD uwarunkowana techniką badania i dobozem badanej grupy. Jest to jedną z przyczyn braku norm dla bFMD mimo, że metoda ta jest uznawana za złoty standard w nieinwazyjnej ocenie funkcji śródbłonna a badania nad jej zastosowaniem sięgają początków lat 90-tych ubiegłego wieku⁵⁰.

V.2. Sztywność aorty i funkcja śródbłonna a zaawansowanie zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

V.2a. Aortalna i szyjno-udowa prędkość fali tętna a zaawansowanie zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

W prezentowanej pracy zarówno aPWV jak i cfPWV były znamienne większe u pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych niż u chorych ze zmianami nieistotnymi lub bez zwężeń. Obecność nieistotnych zwężeń nie była związana ze znamienym zwiększeniem wartości aPWV czy cfPWV w stosunku do wartości towarzyszących naczyniom o gładkich obrysach. Wyjaśnienie tego ostatniego zjawiska nie jest łatwe i brak jest w literaturze podobnych obserwacji.

Teoretycznie kilka czynników należałoby wziąć pod uwagę.

Po pierwsze niedostateczną czułość testów. Prawdopodobne jest, że zmiany sztywności aorty towarzyszące rozwojowi

przyściennych blaszek miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, które do pewnego stopnia mogą odzwierciedlać obecność podobnych blaszek w aorcie, są niewielkie i dopiero pojawienie się bardziej masywnych zmian może wyrazić się zwiększeniem sztywności naczynia.

Po drugie wszyscy badani pacjenci otrzymywali przewlekłe leki, które jak wiadomo z piśmiennictwa^{96,97}, modyfikują funkcję śródbłonna i podatność naczyń. Ponieważ jak wykazałem dalej zależność między aPWV a bFMD występuje tylko w grupie bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych, szczególnie na tym etapie rozwoju miażdżycy leki te mogłyby skutecznie modulować sztywność aorty i wykazywać swoje protekcyjne działanie w tym zakresie.

Nieco łatwiej odnieść się do danych z piśmiennictwa porównujących aPWV czy cfPWV między grupami z istotnymi i bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych.

W jedynej znanej mi pracy z inwazyjną oceną aortalnej prędkości fali tętna⁸⁷, u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, w której oceniano jednak częściowo odmienny obszar naczyniowy tzn. pomiędzy lewą tętnicą podobojczykową a lewą tętnicą udową stwierdzono istotne zwiększenie wartości aPWV u pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych w koronarografii ($\geq 50\%$) w porównaniu do pacjentów bez istotnych zwężeń ($12,5 \pm 5,1$ vs $10,2 \pm 3,1$, $p < 0,001$).

Podobny odcinek naczyniowy oceniano nieinwazyjną metodą pletyzmografii impedancyjnej w jednym z klasycznych badań nad prędkością fali tętna⁹⁸ u pacjentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym. Obserwowano istotne zwiększanie się wartości PWV w kolejnych przedziałach wiekowych, przy czym w każdym z nich pacjenci z chorobą niedokrwienną serca wykazywali tendencję do wyższych wartości PWV niż pacjenci zdrowi. Istotnym ograniczeniem tego badania był brak weryfikacji zaawansowania

zmian w tętnicach wieńcowych, gdyż jak wynika między innymi z mojej pracy pacjenci z chorobą niedokrwienną serca stanowią pod tym względem heterogenną grupę.

W pozostałych badaniach wykorzystywano pośrednie wskaźniki aortalnej prędkości fali tętna, zwykle cfPWV.

Tylko w pojedynczych pracach rozpoznanie choroby wieńcowej było potwierdzone w badaniu obrazowym.

W jednej z nich⁹⁹ cfPWV oceniano u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek zakwalifikowanych do angiografii tętnic wieńcowych z powodu klinicznych cech choroby niedokrwiennej serca lub w ramach oceny ryzyka przed zabiegiem przeszczepienia nerki. Pacjenci z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych ($\geq 50\%$) wykazywali wyższe wartości cfPWV w stosunku do pozostałych badanych ($9,21 \pm 1,15$ vs $8,42 \pm 1,53$ m/s, $p < 0,001$).

Ouchi i wsp. mierzyli cfPWV u 105 osób poddawanych angiografii tętnic wieńcowych w wieku średnio $59 \pm 0,5$ lat¹⁰⁰. cfPWV była istotnie większa u pacjentów z trzynaczyniową chorobą wieńcową w stosunku do pacjentów bez zwężeń.

W innych badaniach, w których diagnozowano osoby bez objawów choroby niedokrwiennej serca do oceny zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych wykorzystywano ocenę zwapnień w tętnicach wieńcowych metodą tomografii komputerowej.

Wyniki przeprowadzonych w ten sposób badań są odmienne. W grupie 190 bezobjawowych mężczyzn z przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych¹⁰¹ średnie wartości cfPWV były takie same niezależnie od obecności i zaawansowania zwapnień w tętnicach wieńcowych co potwierdzało wysunięte wcześniej przez mnie przypuszczenie, że tylko nasilone zmiany miażdżycowe przekładają się na zmiany cfPWV.

Odwrotne jednak wnioski wyciągnęli autorzy podobnie przeprowadzonego badania w grupie osób starszych (średnio $71 \pm 5,6$ lat) w badaniu Rotterdam Study¹⁰².

V.2b. Rozszerzalność tętnicy ramiennej a zaawansowanie zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych

W przedstawionej przeze mnie pracy rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonka (bFMD) była istotnie mniejsza w grupie pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych (sCAS⁺) w porównaniu do grupy bez istotnych zwężeń (CAS⁻/nsCAS⁺). Nie stwierdziłem natomiast, podobnie jak w przypadku cfPWV i aPWV, różnic w wartościach bFMD między pacjentami z gładkimi obrysami światła tętnic wieńcowych (grupa CAS⁻) a pacjentami ze zmianami nieistotnymi (nsCAS⁺). Wyniki te nie odbiegały znacząco od przedstawionych w pracy na nieco mniejszej grupie 100 pacjentów wygłoszonej przeze mnie podczas 21 zjazdu International Society of Hypertension w Fukuoka (*Tabela 22*)¹⁰³. Włączenie do badania kolejnych 11 pacjentów potwierdziło wcześniejsze obserwacje.

Powstaje wrażenie pewnej sprzeczności między stwierdzeniem braku różnic w zakresie bFMD między pacjentami z przyściennymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych i bez zwężeń a powszechnym uznaniem bFMD za wczesny wskaźnik rozwoju miażdżycy. Należy zwrócić jednak uwagę na charakterystykę badanych, z których aż 84% stosowało inhibitory konwertazy angiotensyny a 79% statyny. Jak wiadomo z badania CARE (Cholesterol and Recurrent Events)¹⁰⁴ stosowanie statyn u osób po zawale serca poprawia funkcję śródbłonka co wyraża się wzrostem wartości bFMD. Podobne dane dotyczą także pacjentów z czynnikami ryzyka leczonych statynami¹⁰⁵ lub inhibitorami konwertazy angiotensyny¹⁰⁶. Powszechne stosowanie leków zmieniających funkcję śródbłonka mogło powodować

utrzymywanie się wartości bFMD u osób z niewielkimi zmianami w tętnicach wieńcowych na poziomie bFMD osób bez widocznych zwężeń.

Podobne obserwacje poczynili Teragawa i wsp.⁹⁵ (*Tabela 22*). Badani przez nich pacjenci z przyściennymi zwężeniami tętnic wieńcowych oraz z tętnicami o gładkich obrysach w koronarografii nie różnili się wartościami bFMD ($9,3 \pm 0,6\%$ vs $9,5 \pm 1,5\%$). Z kolei odwrotne wyniki otrzymali Shroeder i wsp.¹⁰⁷ (*Tabela 22*). Stwierdzenie nawet przyściennych blaszek miażdżycowych w koronarografii u badanych przez nich pacjentów wiązało się ze znacznym zmniejszeniem bFMD (do 4,2%), niewiele mniejszym niż w przypadku istotnych zwężeń (do 3,5%). Warto jednak zauważyć, że pacjenci zakwalifikowani do tego badania stosowali statyny (18%) i inhibitory konwertazy angiotensyny (27%) w znikomym odsetku co mogło znacząco wpłynąć na wyniki pomiarów.

Zgodnie z wytycznymi⁴⁹ ocenie bFMD powinien towarzyszyć pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej niezależnej od śródbłona (bEID – ang. brachial endothelium independent dilation), który bada potencjał tętnicy do rozszerzenia się. W przedstawianej pracy bEID była 2,2 raza większa od bFMD i nie różniła się między grupami wydzielonymi na podstawie stopnia zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych. W grupach tych nie obserwowałem również różnic między wyjściowymi wartościami drugiego parametru, który zgodnie z wynikami prac Celermajera⁵⁰ wpływa na wielkość bFMD a mianowicie wyjściowej średnicy tętnicy ramiennej.

Przy braku wpływu wyżej wymienionych czynników zakłócających można przyjąć, że obserwowana zmienność bFMD w badanej populacji wynikała ze zmienności funkcji śródbłona tętnicy ramiennej.

Wśród czynników niezależnie związanych z bFMD znalazły się oprócz zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych płęć oraz wyjściowa średnica tętnicy ramiennej. Płęć żeńska oraz mniejsza wyjściowa średnica tętnicy ramiennej usposabiały do wyższych wartości bFMD.

Zależność bFMD od płci mogłem częściowo wytłumaczyć mniejszą średnicą tętnicy ramiennej u kobiet niż u mężczyzn. Podobne obserwacje poczynili Mizia-Stec i wsp.¹⁰⁹

Dodatkową rolę odgrywa prawdopodobnie czasowe opóźnienie zjawiska dysfunkcji śródbłonna u kobiet w stosunku do mężczyzn związane z długotrwałym ochronnym działaniem estrogenów w okresie przed menopauzą. Jak wynika z wcześniejszych doniesień⁴² bFMD zmniejsza się wraz z wiekiem zarówno u kobiet jak i u mężczyzn, jednak u kobiet proces ten zaczyna się dopiero po 50 roku życia to znaczy o 10 lat później w stosunku do mężczyzn.

V.2c. Czułość i swoistość bFMD i cFPWV w identyfikacji pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych

Za pomocą analizy krzywej ROC dla obu wymienionych w tytule testów nieinwazyjnych wyznaczyłem tzw. punkty odcięcia, przy których suma czułości i swoistości testu była największa.

Dla bFMD była to wartość 6,8%. Odsetek osób z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych, u których bFMD była $\leq 6,8\%$ wynosił 76% (czułość testu), co oznacza że jeśli by uznać bFMD jako kryterium kwalifikujące do dalszych badań inwazyjnych, 76% osób z istotnymi zwężeniami zostałoby zakwalifikowanych prawidłowo do koronarografii ale 24% osób zostałoby błędnie pominiętych.

Odsetek osób bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych u których bFMD było $>6,8\%$ wynosił 75% (swoistość testu) co oznacza, że 75% badanych bez istotnych zwężeń zostałoby

prawidłowo zdyskwalifikowanych od zabiegu koronarografii, ale jednocześnie 25% osób niepotrzebnie poddanych badaniu inwazyjnemu.

W wymienionych w *Tabeli 22* badaniach wyznaczone podobną techniką punkty odcięcia bFMD znacznie się różniły: od 4,5% w pracach Shroedera i wsp.¹⁰⁷ do 10% w badaniach Neunteufla i wsp.⁹³ Wynika to prawdopodobnie z omawianych wyżej różnic między badaniami dotyczącymi doboru grupy, czasu niedokrwienia przedramienia czy miejsca ucisku.

Kobiety i mężczyźni różnili się pod względem zdolności testu bFMD do różnicowania grup o różnym zaawansowaniu zmian tętnic wieńcowych.

Analiza krzywej ROC u kobiet pozwoliła na znalezienie wartości bFMD, która przy zadowalającej czułości umożliwia rozróżnienie kobiet z istotnymi i bez istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych z bardzo dużą swoistością 95%. Oceniając bFMD byłoby więc bardzo mało prawdopodobne zakwalifikowanie „zdrowej” (w sensie braku istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych) kobiety do diagnostyki inwazyjnej.

U zdrowych mężczyzn rozrzut wartości bFMD był duży dlatego niemożliwe było znalezienie wartości odcięcia, która dobrze identyfikowałaby osoby „zdrowe”.

Z kolei w grupie z istotnymi zwężeniami większość pacjentów znajdowała się w przedziale wartości bFMD poniżej wyznaczonego w analizie ROC punktu odcięcia. Można więc wyciągnąć wniosek, że bFMD jest czułym predyktorem istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych u mężczyzn a bardzo swoistym u kobiet.

W dotychczas opublikowanych pracach nie analizowano oddzielnie czułości i specyficzności bFMD u kobiet i mężczyzn, dlatego moje obserwacje, które mogą mieć istotne znaczenie w praktyce klinicznej wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach.

Dla wyznaczonej wartości odcięcia $cfPWV > 11,2$ m/s przewidywała obecność istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych z dużą swoistością. Większość „zdrowych” pacjentów miała wartości $cfPWV$ poniżej punktu odcięcia, natomiast rozrzut wartości wśród osób „chorych” był duży.

W przeciwieństwie do bFMD nie stwierdziłem zależności od płci w zakresie czułości i swoistości $cfPWV$ jako markera istotnych zwężeń tętnic wieńcowych.

W odniesieniu do $cfPWV$ brak jest w literaturze badań określających jej zdolność do identyfikacji chorych z istotnymi zwężeniami w grupie pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Warto jednak wspomnieć wyniki do pewnego stopnia podobnego badania Blachera i wsp.¹¹⁰, którzy oceniali $cfPWV$ u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w celu określenia zdolności przewidywania za pomocą tego parametru obecności chorób na tle miażdżycy. Przy wartości odcięcia 13 m/s, czułość i specyficzność $cfPWV$ wynosiły odpowiednio 62% i 67%. Należy zaznaczyć, że obecność chorób na tle miażdżycy diagnozowano jedynie na podstawie wywiadu i nie różnicowano poszczególnych łożysk naczyniowych objętych chorobą.

V.3. Porównanie aortalnej i szyjno-udowej prędkości fali tętna

Porównywanie $cfPWV$ i $aPWV$ było możliwe dzięki jednoczesnemu pomiarowi obu parametrów, przez co wpływ szeregu czynników zakłócających analizę porównawczą, przede wszystkim ciśnienia tętniczego został zniesiony.

V.3a. Średnie wartości, korelacje i znaczenie kliniczne $cfPWV$ i $aPWV$ – porównanie

Szyjno – udowa prędkość fali tętna (cfPWV) jest postrzegana jako wskaźnik aortalnej prędkości fali tętna (aPWV), jednak dotychczas nie określono wzajemnej relacji obu parametrów. Dlatego jednym z podstawowych celów mojej pracy była ocena tej zależności. Aby go zrealizować:

- porównałem średnie wartości aPWV i cfPWV,
- obliczyłem współczynniki korelacji między nimi, a także
- oceniłem ich znaczenie kliniczne rozumiane jako zdolność do identyfikacji pacjentów z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych.

Wartości aPWV były mniejsze w porównaniu do cfPWV średnio o $1,8 \pm 1,6$ m/s. Różnica ta była istotnie statystycznie większa w grupie CAS⁻/nsCAS⁺ ($2,2 \pm 1,1$ m/s) niż w grupie z istotnymi zwężeniami sCAS⁺ ($1,6 \pm 1,1$ m/s).

Stwierdziłem istotną dodatnią korelację pomiędzy cfPWV i aPWV w całej badanej grupie ($r = 0,70$). Korelacja ta była znamienne mniejsza w grupie CAS⁻/nsCAS⁺ ($r = 0,46$) w porównaniu z grupą sCAS⁺ ($r = 0,74$).

Na podstawie analizy krzywych ROC stwierdziłem, że oba parametry wykazywały podobną zdolność różnicowania pacjentów bez istotnych zwężeń i z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych.

V.3b. Możliwe przyczyny różnic między aPWV i cfPWV

Różnice między średnimi wartościami cfPWV i aPWV mogły wynikać z kilku przyczyn.

Po pierwsze pomiar cfPWV odzwierciedla nie tylko właściwości elastyczne aorty tak jak pomiar aPWV, ale także tętnic: szyjnych, biodrowych i udowych o odmiennych właściwościach i regulacji¹¹.

Po drugie jak wynika z prostych obliczeń matematycznych pokazanych przez Karamanoglu¹¹¹, obecnie zalecana metodyka

pomiaru odległości między tętnicą szyjną a tętnicą udową^{3,23} sama w sobie powoduje zawyżenie wartości mierzonej prędkości fali tętna. Brak możliwości dokładnego pomiaru drogi fali tętna jest uważany za jedno z podstawowych ograniczeń nieinwazyjnej oceny cfPWV.

V.3b.i. Heterogenność właściwości biofizycznych tętnic przewodzących

Już z prac Schnabela i wsp.⁸⁶ z lat 50-tych XX wieku a następnie wcześniej wspomnianych badań Lathama i wsp.⁸ wiadomo, że prędkość fali tętna na odcinku biodrowo-udowym, w zależności od badanej grupy chorych, może być blisko dwukrotnie większa niż w aorcie. Przesuwając się na obwód układu tętniczego prędkość fali tętna wzrasta jeszcze bardziej. W jednej z niedawno opublikowanych prac Munakata i wsp.¹¹² porównywali szyjno-udową prędkość fali tętna z bardzo popularną wśród japońskich badaczy prędkością fali tętna mierzoną między tętnicą ramienną a piszczelową - baPWV (ang. brachial - ankle PWV), stwierdzając że wartości baPWV istotnie przewyższają cfPWV. Autorzy tłumaczyli ten wynik objęciem badaniem bardziej obwodowych tętnic mięśniowych o większej sztywności. Uważa się, że przyczyny większej prędkości fali tętna w tętnicach obwodowych w porównaniu z centralnymi leżą w mniejszej średnicy tych naczyń oraz znacznej przewodze liczebnej mało podatnych włókien kolagenowych nad elastycznymi w ścianie tętnicy¹¹³.

Choć tętnice obwodowe u młodych, zdrowych osób są znacznie bardziej sztywne niż aorta różnica ta zacierą się z wiekiem.

V.3b.ii. Zróżnicowane tempo progresji sztywnienia różnych odcinków tętnicznych w procesie starzenia i aterogenezy

Z prac Avolio i wsp.¹¹⁴ prowadzonych w populacji zdrowych ochotników między 3 a 89 rokiem życia wynika, że tempo zwiększania się prędkości fali tętna w aorcie wraz z wiekiem jest znacznie większe niż w tętnicach kończyn dolnych i górnych, tak że około 70 roku życia te wartości zrównują się. W badaniach porównujących rozciągliwość (ang. distensibility) tętnicy szyjnej wspólnej oraz tętnicy udowej metodą ultrasonograficzną u osób zdrowych lub z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym⁹ stwierdzono silną zależność właściwości elastycznych naczyń od wieku jedynie w odniesieniu do tętnicy szyjnej. Wnioski te potwierdzają nowsze badania grupy szwedzkiej¹¹⁵, w których nie stwierdzono wpływu wieku na zmienność rozciągliwości tętnicy udowej w populacji 173 zdrowych ochotników w wieku od 7 do 81 lat. Podobne dane pochodzą też z prac¹¹⁶, w których porównywano zmiany właściwości aorty i tętnicy ramiennej wraz z wiekiem. Wynika z nich, że tylko aorta a nie tętnica ramienna zwiększa swoją sztywność w procesie starzenia.

Pragnę zwrócić uwagę, że w prezentowanej przeze mnie pracy różnica między cfPWV i aPWV zależała od wieku i stopnia zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych. Podobnie, współczynnik korelacji między aPWV i cfPWV był znacznie mniejszy w młodszej grupie CAS⁻/nsCAS⁺ niż starszej grupie sCAS⁺. Obserwacje te są oryginalne i wynikają prawdopodobnie z heterogenności procesów sztywnienia aorty oraz pozostałych tętnic objętych oceną w pomiarze cfPWV (to znaczy tętnicy szyjnej wspólnej, tętnic biodrowych i udowych) w przebiegu starzenia i aterogenezy.

Jak wynika z cytowanych powyżej badań sztywność aorty wraz z wiekiem zbliża się do sztywności tętnic obwodowych jak np. tętnica udowa, których elastyczność tylko w niewielkim stopniu zależy od wieku. Można więc wnioskować, że wraz z procesem starzenia układ tętniczy staje się bardziej homogenny pod względem

właściwości elastycznych i dlatego różnice między aPWV i cfPWV się zmniejszają a korelacje obu parametrów się zwiększają.

Podstawową jednak zmienną charakteryzującą wyróżnione przeze mnie grupy CAS⁻/nsCAS⁺ i sCAS⁺, w których oddzielnie porównywałem cfPWV i aPWV, było zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych. Jak wskazują ostatnie badania tempo sztywnienia różnych odcinków tętniczych w przebiegu miażdżycy również nie jest jednorodne. Co więcej tętnice takie jak aorta i tętnica szyjna wspólna, które w podobny sposób zmieniają swoje właściwości elastyczne w procesie starzenia¹³ mogą różnić się odpowiedzią na czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz proces aterosklerozy.

Bardzo ciekawą i nowatorską pracą w tym zakresie było badanie porównujące tempo sztywnienia aorty i tętnicy szyjnej w obliczu czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Paini i wsp. porównywali sztywność aorty i tętnicy szyjnej¹⁷ w trzech grupach: u osób zdrowych, u osób z nadciśnieniem tętniczym oraz w grupie z cukrzycą typu 2. Siła korelacji między sztywnością aorty i tętnicy szyjnej zmniejszała się wraz ze wzrostem liczby czynników ryzyka, ponieważ aorta u pacjentów z czynnikami ryzyka sztywniała w kolejnych latach życia szybciej niż tętnica szyjna.

V.4. Możliwe mechanizmy tłumaczące związek sztywności aorty z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych

W przedstawionej pracy wykazałem silną zależność między wskaźnikami sztywności aorty a zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych co omówiłem szczegółowo powyżej. Interesujące są podstawy tej zależności.

V.4a. Błazki miażdżycowe a sztywność aorty

Należy przypuszczać, że u chorych ze zwężeniami tętnic wieńcowych blaszki miażdżycowe powstają również w aorcie i przez zmianę jej struktury i grubości wpływają na prędkość fali tętna. Zależność ta nie jest jednak oczywista i była przedmiotem sporów na łamach literatury medycznej. Według części autorów najważniejszym czynnikiem determinującym sztywnienie aorty jest wiek, natomiast rola miażdżycy jest znikoma. Dla poparcia takiej tezy Avolio i wsp.¹¹⁴ do pomiarów sztywności aorty metodą oceny cfPWV wybrali populację mieszkańców Pekinu o niskim stężeniu cholesterolu i małej częstości występowania chorób sercowo-naczyniowych, stwierdzając że cfPWV zwiększa się istotnie z wiekiem podobnie jak w innych populacjach i osiąga nawet większe wartości niż w krajach zachodnich, o wysokiej częstości chorób na tle miażdżycy. Podobne wnioski z badań nad podatnością aorty post mortem wyciągnęli Nakashima i Tanikawa¹¹⁸ stwierdzając, że mimo dużych różnic w zaawansowaniu miażdżycy w populacji japońskiej i amerykańskiej sztywność aorty w porównywalnych grupach wiekowych jest podobna.

Hipotezę o związku sztywności aorty z zaawansowaniem miażdżycy w młodszej grupie 190 mężczyzn w wieku średnio 47 ± 7 lat, bez chorób sercowo-naczyniowych ale z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka testowali autorzy francuscy¹⁰¹. Oceniali oni cfPWV oraz stopień zwapnień tętnic wieńcowych w tomografii komputerowej i liczbę pozawieńcowych obszarów z blaszkami miażdżycowymi w USG (badano: aortę, tętnice szyjne i udowe) nie stwierdzając istotnych zależności między prędkością fali tętna a obecnością zmian miażdżycowych badanych obszarów.

Szereg innych prac doświadczalnych, sekcyjnych jak również badań obserwacyjnych wskazuje jednak na istotny wpływ miażdżycy na sztywność aorty.

Cennych informacji na temat związku miażdżycy z procesem sztywnienia aorty dostarczyły badania aortalnej prędkości fali tętna na modelu zwierzęcym miażdżycy przeprowadzone przez Farrara i wsp.¹¹⁹. Doświadczenie polegało na porównaniu aPWV u małych żywionych przez 36 miesięcy dietą aterogenną z grupą kontrolną prawidłowo karmionych osobników. aPWV była większa od 1,5 do 2 razy u małych z grupy eksperymentalnej w porównaniu do kontroli i było to związane z nasilonymi zmianami miażdżycowymi w aorcie w badaniu autopsyjnym.

Z badań przeprowadzonych u ludzi na uwagę zasługuje praca Sawabe i wsp.¹²⁰, w której dokonano bardzo dokładnej oceny stopnia zaawansowania miażdżycy w badaniu autopsyjnym 304 rezydentów domu spokojnej starości, u których w różnym okresie przed zgonem co najmniej raz zmierzono cfPWV. Średnia wieku badanych w chwili zgonu wnosila 83 lata. Wykazano istotne statystycznie choć słabe korelacje między cfPWV a zaawansowaniem miażdżycy we wszystkich badanych tętnicach w tym w aorcie, tętnicach wieńcowych i domózgowych.

Podobny cel, to znaczy zbadanie związku cfPWV z miażdżycą w różnych odcinkach układu tętniczego, ale u pacjentów żyjących postawili sobie autorzy Rotterdam Study¹²¹, obejmującego ponad 3000 starszych osób w wieku od 60 do 101 roku życia. Zaawansowanie miażdżycy w aorcie oceniano w badaniu rentgenowskim, tętnic dogłowych w USG a tętnic kończyn dolnych stosując wskaźnik kostka-ramię. Związek między cfPWV a zaawansowaniem miażdżycy we wszystkich badanych obszarach naczyniowych był istotny także po wystandardyzowaniu na najważniejsze czynniki zakłócające jak: wiek, płeć, średnie ciśnienie tętnicze na tętnicy ramiennej oraz inne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Niezwykle ciekawą pracą, w której w sposób bezpośredni wykazano związek blaszki miażdżycowej z właściwościami

elastycznymi naczynia było badanie Giannattasio i wsp.¹²². W tym celu cytowani autorzy przeprowadzili doświadczenie, w którym ultrasonograficznie mierzyli rozciągliwość (ang. distensibility) tętnicy szyjnej wewnętrznej zwężonej przez blaszkę miażdżycową i porównywali ją z kontralateralną zdrową tętnicą. Jak się okazało nie tylko zwężona tętnica wewnętrzna ale również morfologicznie niezmienniona ipsilateralna tętnica szyjna wspólna wykazywały mniejszą rozciągliwość niż naczynia po przeciwnej stronie.

V.4b. Zwiększone ciśnienie tętna jako element zależności między sztywnością aorty a zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych

Jak wykazano, zwiększone ciśnienie tętna, będące między innymi wynikiem sztywnienia aorty, zwiększa ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych¹²³ i niezależnie od czynników ryzyka⁸⁴ różnicuje zaawansowanie zwężeń w tętnicach wieńcowych. Przypuszcza się, że zmiany rozkładu sił mechanicznych działających na ścianę naczyń mogą przez aktywację określonych dróg sygnałowych w komórkach sprzyjać rozwojowi miażdżycy¹²⁴.

Dotychczas zależności między zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych a ciśnieniem tętna w aorcie wstępującej (centralne ciśnienie tętna - aPP)^{84,125} lub aortalną prędkością fali tętna rozpatrywano oddzielnie. Niemożliwe było więc stwierdzenie czy sztywność aorty zwiększa ryzyko choroby wieńcowej tylko przez wpływ na zwiększenie ciśnienia tętna czy także na drodze niezależnych od tego mechanizmów.

Dzięki jednoczesnemu pomiarowi aortalnej prędkości fali tętna oraz ciśnienia tętna w aorcie wstępującej stwierdziłem, że centralne ciśnienie tętna jest ściśle związane z obecnością zmian w tętnicach wieńcowych, a także, że aortalna prędkość fali tętna w sposób niezależny od aPP wykazuje związek z miażdżycą tętnic wieńcowych.

V.4c. Dysfunkcja śródbłonna jako wspólny patomechanizm rozwoju miażdżycy i sztywnienia aorty

Istnieją pewne teoretyczne przesłanki omówione szczegółowo we wstępie do prezentowanej pracy, że sztywność aorty może być aktywnie regulowana przez zmiany napięcia mięśni gładkich ściany naczynia¹. Ponieważ napięcie to regulowane jest przez śródbłonek możliwe, że zaburzenia jego funkcji częściowo odpowiadają za zwiększoną sztywność aorty.

Pomiar bFMD pozwolił mi stwierdzić, że funkcja śródbłonna może modyfikować sztywność aorty. Gdy analizowałem całą podgrupę R stwierdziłem zwiększenie się sztywności aorty wraz z pogarszaniem się funkcji śródbłonna. aPWV i bFMD zmieniały się istotnie w przeciwnych kierunkach (aPWV się zwiększała a bFMD się zmniejszała) przy przechodzeniu ze stadium braku zwężeń lub zmian przyściennych do stadium zaawansowanej miażdżycy tętnic wieńcowych. Przy analizie zależności między funkcją śródbłonna a sztywnością aorty oddzielnie w grupie CAS⁻/nsCAS⁺ i sCAS⁺ istotną korelację między tymi parametrami obserwowałem jedynie w grupie bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych. Wydaje się więc że aktywna regulacja sztywności aorty przez śródbłonek zachodzi jedynie we wczesnych etapach choroby niedokrwiennej serca. Możliwe, że poprawa funkcji śródbłonna w tym okresie może zmniejszyć sztywność aorty. Z kolei w stadium zaawansowanej miażdżycy tętnic wieńcowych zmiany funkcji śródbłonna wydają się nie mieć związku ze stopniem sztywności aorty. Czy oznacza to, że pojawienie się istotnych zwężeń tętnic wieńcowych jest równoznaczne z przejściem procesu sztywnienia aorty w fazę nieodwracalną? Odpowiedź na to pytanie wymaga dalszych badań interwencyjnych. Na podstawie przedstawionych wyników można przypuszczać, że dysfunkcja śródbłonna uważana za kluczowy etap

rozwoju miażdżycy odgrywa również rolę w patomechanizmie sztywnienia aorty.

Nieliczni naukowcy badali przedstawioną zależność u człowieka, posługując się nieinwazyjnymi wskaźnikami sztywności aorty co ze względu na przedstawioną heterogenność tętnic przewodzących utrudniało odpowiedź na pytanie czy sztywność aorty a więc naczynia postrzeganego często jako nie poddającego się aktywnej regulacji ma związek z funkcją śródbłonna.

Wyniki dotychczas opublikowanych prac z tego zakresu korespondują z moimi.

Kobayashi i wsp.¹²⁶ wykazali zależność między bFMD a baPWV w niejednorodnej grupie składającej się z 25 osób zdrowych, 110 z czynnikami ryzyka miażdżycy oraz 33 z chorobami sercowo-naczyniowymi. Współczynnik korelacji między tymi parametrami ($r = -0,36$) był podobny jak w moim badaniu w grupie bez zwężeń tętnic wieńcowych ($r = -0,38$).

Podobny współczynnik korelacji otrzymali w badaniu osób zdrowych McEniery i wsp.¹²⁷

Z kolei w badaniu Tao i wsp.¹²⁸ u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca bFMD nie wykazywała związku ze sztywnością dużych tętnic elastycznych.

Należy wspomnieć tu również o pracy łódzkiego ośrodka¹²⁹, w której wykazano istotną ujemną korelację między cfPWV i bFMD u chorych z kardiologicznym zespołem X.

V.5. Główne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych a sztywność aorty

V.5a. Rozkład czynników ryzyka w badanej populacji

Duża częstość występowania głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w badanej grupie była podobna

do przedstawionej w niedawno opublikowanej części badania POLSCREEN¹³⁰, w której oceniano pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej z chorobą niedokrwienną serca. Jedyną istotną różnicą dotyczyła częstości palenia papierosów, która w moim badaniu była znacznie większa, co wynika prawdopodobnie z przyjęcia odmiennych definicji palenia.

W badaniu POLSCREEN pytano o aktualne palenie papierosów podczas gdy w mojej pracy chorzy pytani byli o fakt palenia przez co najmniej 6 miesięcy w ciągu ostatnich 15 lat. Przyjęta przeze mnie definicja była oparta na danych z piśmiennictwa, zgodnie z którymi zwiększone ryzyko spowodowane paleniem papierosów w stosunku do powikłań sercowo-naczyniowych utrzymuje się właśnie przez 15 lat⁷⁴.

Ponieważ wszyscy biorący udział w badaniu pacjenci byli leczeni z powodu choroby niedokrwiennej serca lekami o działaniu hipotensyjnym trudno było zdefiniować pojęcie nadciśnienia tętniczego. Pewnym kompromisem było posłużenie się metodyką badania INTERHEART⁷⁰, w którym badano pacjentów po zawale serca a nadciśnienie rozpoznawano na podstawie wywiadu. Częstość czynników ryzyka była w sposób naturalny większa w grupie z istotnymi zwężeniami w tętnicach wieńcowych co wynikało ze sposobu włączania do badania kolejnych pacjentów z klinicznymi cechami choroby niedokrwiennej serca.

V.5b. Wiek i ciśnienie tętnicze jako główne determinanty sztywności aorty

Analizując badaną grupę chorych stwierdziłem, że niezależnymi czynnikami przewidującymi wielkość aortalnej prędkości fali tętna były wiek, ciśnienie skurczowe, rozkurczowe, średnie lub tętna mierzone w aorcie lub na tętnicy ramiennej.

Rola wieku i ciśnienia tętniczego w procesie sztywnienia aorty jest dobrze udokumentowana i była przedmiotem prac badaczy już w XIX wieku¹³¹. Nowsze badania wskazują także na rolę czynników ryzyka miażdżycy w progresji tego niekorzystnego zjawiska jak również na znaczenie ich modyfikacji w jego hamowaniu.

V.5b.i. Wiek a sztywność aorty.

Podatność tętnicy zależy od grubości ściany naczynia, właściwości sprężystych tworzących ją elementów oraz średniego ciśnienia krwi³.

Starzenie się jest uważane za podstawową przyczynę sztywnienia aorty¹. Zmiany zachodzące wraz z wiekiem dotyczą głównie błony wewnętrznej i środkowej tętnicy^{12,132}. Komórki śródbłonna przybierają nieregularne kształty i wymiary a ich funkcja ulega upośledzeniu^{42,133}. Tkanka łączna odkładając się w warstwie podśródbłonkowej oddala je od ich komórek efektorowych jakimi są mięśnie gładkie ściany naczynia^{132,134}. W błonie środkowej dochodzi do dezorganizacji układu blaszek sprężystych, które stopniowo stają się cieńsze i ulegają fragmentacji. Jednocześnie zwiększa się zawartość włókien kolagenowych i substancji podstawowej oraz soli wapnia.

Uważa się, że zmiany degeneracyjne w aorcie są wynikiem głównie uszkodzającego działania powtarzających się cyklicznie napięć na włókna i blaszki sprężyste w błonie środkowej naczynia¹³⁴. Badania histopatologiczne ludzkiej aorty brzusznej wykazały, że między 20 a 80 rokiem życia liczba włókien elastycznych zmniejsza się o 37% a sztywnych, trudno rozciągliwych włókien kolagenowych zwiększa o 51%¹³⁵.

Niezależnie od zastosowanej metody pomiaru aortalnej prędkości fali tętna jej zależność od wieku była wspólną cechą w niemal wszystkich badaniach.

Pierwsze informacje na temat zmian prędkości fali tętna z wiekiem przedstawili w 1922 roku Bramwell i Hill²⁷, którzy mierzyli PWV na odcinku między proksymalną częścią aorty a tętnicą promieniową. PWV wzrastała od 5,2 m/s u pięcioletków do 8,55 m/s u osób 84 letnich.

Schnabel i wsp. w latach 50-tych⁸⁶ mierzyli aortalną prędkość fali tętna na odcinku pomiędzy zastawką aortalną a tętnicą udową za pomocą cewnika umieszczonego w aorcie u zdrowych mężczyzn w wieku między 20 a 44 rokiem życia. Średnie wartości PWV zwiększały się w poszczególnych grupach wiekowych od 4,2 m/s u mężczyzn w wieku 20-24 lat przez 5,3 m/s w przedziale 25-34 lata do 6,3 m/s u badanych w wieku 35-44 lat.

Simson i Nakagawa⁹⁸ oceniali aortalną prędkość fali tętna metodą pletyzmografii impedancyjnej umieszczając elektrody w miejscu osłuchiwania zastawki aortalnej oraz nad tętnicą udową. Badaniem objęli 93 mężczyzn w tym 51 zdrowych i 42 z chorobą niedokrwienną serca. Wszyscy badani mieli prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego (<140/90 mmHg). W obu grupach obserwowano istotne zwiększanie się wartości PWV wraz z wiekiem – pomiędzy czwartą a ósmą dekadą życia PWV zwiększyło się od ok. 5 m/s do blisko 8 m/s u zdrowych i od ok. 7 m/s do ponad 10 m/s w grupie z chorobą niedokrwienną serca.

Badania Avolio i wsp.¹¹⁴ wykazały, że aortalna prędkość fali tętna zwiększa się stale wraz z wiekiem już od okresu dzieciństwa. Stosując metodę ultrasonograficzną zmierzili oni PWV umieszczając czujniki dopplerowskie nad aortą wstępującą i tętnicą udową. PWV mierzona w ten sposób wzrastała z wiekiem ($r=0,67$, $p<0,001$) a efekt ten nie był zależny od zmian średniego ciśnienia tętniczego. U osób ze średnim ciśnieniem <110 mmHg wartości PWV zawierały się w granicach od ok. 6 m/s w pierwszej dekadzie życia do ponad 11 m/s w dziewiątej dekadzie a więc wzrastały blisko dwukrotnie.

Do oceny zależności między wiekiem a aortalną prędkością fali tętna wykorzystano również najnowsze metody diagnostyczne jak obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego.

We wspomnianej pracy Rogersa i wsp.⁸⁵ aPWV była istotnie większa w grupie 15 osób ≥ 55 roku życia niż w grupie 9 osób młodszych < 55 roku życia ($8,6 \pm 1,9$ m/s vs $6,7 \pm 2,5$ m/s, $p < 0,05$). Współczynnik korelacji między wiekiem i PWV wynosił $r = 0,57$. W mojej pracy podobnie jak w literaturze aPWV zwiększała się wraz z wiekiem. Korelacja między aPWV a wiekiem była znamienna a wartość współczynnika korelacji ($r = 0,57$) była podobna jak w cytowanej pracy Rogersa⁸⁵.

V.5b.ii. Ciśnienie tętnicze a sztywność aorty

W przedstawionej przeze mnie pracy analizowano związek aPWV z ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym, średnim oraz tętna w aorcie wstępującej i na tętnicy ramiennej.

Ciśnienie w aorcie wstępującej oceniano w tym samym czasie, kiedy wykonywano pomiar aPWV. Dzięki zastosowaniu krwawej metody możliwe było uzyskanie dokładnych danych na temat warunków hemodynamicznych w jakich mierzono aPWV oraz w jakich funkcjonują badane obszary naczyń wieńcowych i dogłowych, co daje badaniu istotną przewagę nad pomiarami nieinwazyjnymi.

Jak wynika z danych piśmiennictwa pomiar ciśnienia tętniczego na tętnicy ramiennej nie odzwierciedla dobrze wartości ciśnienia panującego w aorcie^{136,137}.

Ciśnienie skurczowe oraz tętna mierzone na tętnicy ramiennej jest wyższe niż w aorcie, choć różnica ta zmniejsza się z wiekiem^{136,137}.

Ciśnienie rozkurczowe mierzone inwazyjnie w tętnicy ramiennej jest podobne do ciśnienia w aorcie, jednak pomiar ciśnienia

rozkurczowego przy zastosowaniu sfigmomanometru zawyża jego rzeczywistą wartość¹³⁸.

Choć **ciśnienie średnie** nie zmienia się istotnie między tętnicą ramienną a aortą, inwazyjny zapis fali ciśnieniowej daje możliwość dokładnego obliczenia jego wartości z pola pod krzywą. Metoda taka jest dokładniejsza niż korzystanie ze wzoru na ciśnienie średnie, jak to się robi przy pomiarach za pomocą sfigmomanometru, w którym jest ono sumą ciśnienia rozkurczowego oraz ilorazu ciśnienie tętna i współczynnika k ¹³⁷. Otóż jak dowiedziono, współczynnik k , zwykle przyjmowany jako $1/3$, zmniejsza się wraz z wiekiem i dlatego u osób starszych wartość tak obliczonego średniego ciśnienia jest często zawyżona.

Wyniki moich pomiarów są zgodne z przedstawionymi danymi piśmiennictwa. Przy jednoczesnym pomiarze ciśnienia w aorcie i ciśnienia na tętnicy ramiennej podczas zabiegu, ciśnienia skurczowe, rozkurczowe, tętna oraz średnie były wyższe na tętnicy ramiennej niż w aorcie wstępującej, choć w przypadku ciśnienia średniego różnica ta była na granicy istotności statystycznej.

Znajomość średniego ciśnienia panującego w naczyniu ma podstawowe znaczenie dla interpretacji badań nad prędkością fali tętna. Ciśnienie to odpowiada (wg niektórych badaczy jest to ciśnienie rozkurczowe) za podstawowe napięcie ściany tętnicy, które jak przedstawiono poniżej wpływa na sztywność naczynia.

Pionierskie eksperymenty Roya z 1880 roku na izolowanych aortach zwierzęcych wykazały, że zależność między ciśnieniem wewnątrz tętnicy a jej objętością ma charakter nieliniowy a podatność naczynia jest pochodną panującego w nim ciśnienia¹³¹.

Podobne eksperymenty ale na aortach ludzkich izolowanych ze zwłok przeprowadzili w latach 30-tych XX wieku Hallock i Benson¹³⁹. Tak samo jak we wcześniejszych doświadczeniach podatność aorty zmniejszała się przy dużych wartościach ciśnienia wewnątrz naczynia. Na przykład, w grupie między 36 a 42 rokiem

życia przy ciśnieniu wyjściowym wynoszącym 75 mmHg, wzrost ciśnienia o 15 mmHg powodował zwiększenie objętości naczynia o 17% podczas gdy przy ciśnieniu wyjściowym równym 150 mmHg tylko o 6%.

Zjawisko zależności sztywności tętnicy od ciśnienia wynika ze złożonej i niejednorodnej budowy ściany naczynia. Przy rozciąganiu aorty niskimi ciśnieniami napięcie rozkłada się głównie na podatne włókna elastyczne, przy wzroście ciśnienia rekrutowane są również trudno rozciągliwe włókna kolagenowe co powoduje, że tętnica przy wyższych ciśnieniach staje się mniej podatna a więc sztywniejsza.

W związku z przedstawionymi mechanizmami, do wszystkich analiz wieloczynnikowych, w których oceniałem związek aPWV z innymi parametrami włączyłem również wartość średniego ciśnienia w aorcie wstępującej (aMBP).

Mimo, że aPWV mierzyłem wzdłuż całej aorty do analiz wykorzystałem ciśnienie średnie mierzone tylko w jednym odcinku aorty to znaczy w aorcie wstępującej.

Podejście takie było możliwe, gdyż jak wcześniej wykazano średnie ciśnienie wzdłuż aorty nie zmienia się znacząco⁸⁶.

Korelacje aPWV z ciśnieniami na tętnicy ramiennej mierzonymi w warunkach sali chorych były znacznie słabsze niż z ciśnieniami w aorcie lub na tętnicy ramiennej mierzonymi podczas zabiegu co potwierdza znany z literatury fakt, że interpretacja prędkości fali tętna wymaga znajomości aktualnego ciśnienia to znaczy z chwili pomiaru właściwości elastycznych naczynia.

Badania dowodzą, że ciśnienie tętnicze odgrywa nie tylko rolę w determinacji chwilowej prędkości fali tętna przez bierne rozciągnięcie naczynia ale że długotrwałe utrzymywanie się podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego prowadzi do zmian strukturalnych i funkcjonalnych w ścianie tętnicy. Obserwuje się pogrubienie ściany naczynia związane głównie z hipertrofią i hiperplazją mięśni gładkich oraz zmianę proporcji składników

macierzy międzykomórkowej¹⁴⁰, w czym niewątpliwą rolę odgrywają metaloproteinazy, których wzrost aktywności obserwuje się we wczesnych fazach rozwoju nadciśnienia tętniczego¹⁴¹.

W analizie wyników badania nie stwierdziłem zależności między dodatnim wywiadem w kierunku nadciśnienia tętniczego a wielkością aPWV lub cfPWV co mogło wynikać z różnej kontroli ciśnienia tętniczego, stosowania przez wszystkich pacjentów leków o działaniu hipotensyjnym oraz możliwego błędu jaki wynika z wywiadu z pacjentem.

V.5c. Inne główne czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych a sztywność aorty

W badanej grupie nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy aPWV lub cfPWV a pozostałymi (poza wiekiem i wielkością ciśnienia tętniczego) głównymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Podobne wyniki przedstawili Asmar i wsp.²⁸, którzy analizowali główne determinanty cfPWV u 418 dotychczas nieleczonych osób w wieku 18 – 77 lat, stwierdzając, że tylko wiek i ciśnienie skurczowe mierzone na ramieniu dodatnio i niezależnie korelowały z cfPWV. Także w badaniu Sawabe i wsp.¹²⁰ u osób w podeszłym wieku nie stwierdzono różnic w wielkości cfPWV między grupami podzielonymi ze względu na płeć lub obecność cukrzycy i hiperlipidemii. Nie oznacza to, że takie czynniki ryzyka jak np. płeć, cukrzyca czy palenie papierosów nie odgrywają roli w sztywnieniu aorty. Wykazanie jednak takich zależności wymaga odpowiedniej organizacji badania.

Wyniki prac, w których oceniano różnice między mężczyznami i kobietami w zakresie wielkości cfPWV nie są jednoznaczne i zależą od wieku badanych co prawdopodobnie związane jest ze zmianami w statusie hormonalnym kobiet. W pracy opublikowanej przez zespół I Kliniki Kardiologii CMUJ w Krakowie stwierdzono

zależność między płcią żeńską a niższymi wartościami cfPWV w grupie studentów z prawidłowym ciśnieniem tętniczym⁹¹. Jak wynika z innych prac podatność aorty wkrótce po menopauzie ulega znaczącemu zmniejszeniu¹⁴². W mojej pracy wszystkie kobiety były po menopauzie co mogło być przyczyną braku zróżnicowania aPWV i cfPWV względem płci.

Związek pomiędzy występowaniem cukrzycy a sztywnością aorty został potwierdzony w licznych pracach¹⁴³⁻¹⁴⁵. W jednym z większych badań (the Hoorn study) oceniano czas propagacji fali tętna na odcinku tętnica szyjna – tętnica udowa u osób zdrowych, ze stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą stwierdzając jego istotne skrócenie tylko w grupie cukrzycy¹⁴³. W badaniu tym grupa z cukrzycą była jednak znacznie bardziej obciążona licznymi czynnikami ryzyka, a wśród jej pacjentów częściej odnotowywano dodatni wywiad w kierunku chorób sercowo-naczyniowych. Nie jest więc jasne czy cukrzyca oddziaływała na sztywność aorty per se czy przez wpływ na inne czynniki ryzyka. Lepiej kontrolowane było badanie Tedesco i wsp.¹⁴⁴, w którym porównywano wielkość cfPWV u 200 pacjentów w wieku około 53 lat, przydzielonych do jednej z czterech grup: zdrowi, z nadciśnieniem, z cukrzycą typu 2 lub z oboma czynnikami ryzyka łącznie. cfPWV było najwyższe w grupie, w której występowały oba czynniki ryzyka ($13,8 \pm 3,6$ m/s), podobne w grupie z nadciśnieniem lub cukrzycą ($11,0 \pm 1,4$ m/s; $11,8 \pm 2,1$ m/s) i najmniejsze u osób zdrowych ($9,4 \pm 1,2$ m/s). Największą równowagę między porównywanymi grupami uzyskali w badaniu kliniczno-kontrolnym Aoun i wsp.¹⁴⁵, którzy porównywali osoby z cukrzycą i bez cukrzycy odpowiednio dobrane pod względem wieku, płci, średniego ciśnienia tętniczego oraz dodatkowo liczby chorób sercowo-naczyniowych przypadających na pacjenta (choroba niedokrwienna serca, choroba tętnic dogłowych, kończyn dolnych lub tętniak aorty brzusznej).

Badacze ci stwierdzili wyższe wartości cfPWV u osób z cukrzycą ($13,4 \pm 2,8$ m/s) niż bez cukrzycy ($12,3 \pm 2,6$ m/s).

Brak jest w literaturze badań, w których oceniano by wpływ cukrzycy na aortalną prędkość fali tętna u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

W badaniach eksperymentalnych stwierdzono, że wypalenie papierosa zwiększa cfPWV u młodych palaczy oraz u dotychczas niepalących osób^{146,147}. Wyniki dwóch badań kliniczno-kontrolnych dotyczących wpływu przewlekłego nikotynizmu na cfPWV nie są jednoznaczne. W jednym z nich¹⁴⁷ w grupie 185 młodych osób w wieku średnio 22 ± 5 lat dodatni wywiad w kierunku długotrwałego palenia papierosów (przeciętnie 15 papierosów na dobę przez 6 do 10 lat) nie wiązał się z istotnie większymi wartościami cfPWV w porównaniu z równolatkami, którzy nie palili papierosów. Z kolei w dwukrotnie starszej (piąta dekada życia) grupie mężczyzn zdrowych lub chorych na nadciśnienie tętnicze palenie papierosów (co najmniej 5 papierosów dziennie przez 3 miesiące) było niezależnym predyktorem wyższych wartości cfPWV¹⁴⁸.

Dane co do pozostałych czynników ryzyka nie są jednoznaczne²⁸ i nie pozwalają na wyciągnięcie ostatecznych wniosków.

Możliwe jest, że brak związku między pojedynczymi czynnikami ryzyka a prędkością fali tętna w badanej przez mnie grupie jest wynikiem znanej prawidłowości, że rola pojedynczego czynnika ryzyka w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych jest zwykle niewielka natomiast gdy współistnieją nasilają swoje destrukcyjne działanie. Ponieważ częstość występowania czynników ryzyka była większa w grupie z chorobą niedokrwienną serca możliwe jest, że ich współwystępowanie było przynajmniej częściowo odpowiedzialne za wyższe wartości aPWV lub cfPWV w tej grupie.

Oceniając przedstawione wyniki należy wziąć także pod uwagę, że badaną grupę stanowiły osoby intensywnie leczone z powodu

choroby wieńcowej oraz jeśli wskazane nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii a także cukrzycy. Długość trwania narażenia na poszczególne czynniki ryzyka, stopień ich kontroli, współwystępowanie z innymi czynnikami i genetycznie uwarunkowana podatność na ich szkodliwe działanie oraz ochronny efekt stosowanego leczenia mogły mieć istotny wpływ na ukształtowanie się wyników analiz zależności między sztywnością aorty a głównymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

V.6. Ograniczenia badania

Interpretując wyniki prezentowanego badania należy mieć na uwadze ograniczenia wynikające ze stosowanych metod oceny funkcji śródbłonka oraz szyjno-udowej prędkości fali tętna, które zostały omówione szczegółowo we wstępie do pracy. W tym miejscu chciałem zwrócić uwagę, że mimo tych ograniczeń obie te metody są powszechnie akceptowane, co też było podstawą ich wyboru w niniejszym badaniu.

Do oceny aortalnej prędkości fali tętna wykorzystywałem zestaw wypełniony płynem, rutynowo stosowany do oceny ciśnienia podczas zabiegów cewnikowania prawo- lub lewostronnego. Oznaczenia za jego pomocą mogą być mniej dokładne niż przy użyciu cewników zaopatrzonych w mikromanometry choć takie bezpośrednie porównanie obu systemów nie było przeprowadzone. Niemniej jednak w celu zwiększenia precyzji pomiaru fala tętna zapisywana była na szybkim przesuwie papieru, co umożliwiło dokładną identyfikację początku jej ramienia wstępującego. Poza tym prędkość fali tętna mierzono na długim odcinku więc nawet niewielkie błędy w pomiarze czasu opóźnienia wywołałyby minimalny błąd w ocenie aPWV.

Fale tętna w aorcie wstępującej i brzusznej nie były rejestrowane jednocześnie. Jednak czas oddzielający pomiary w tych

dwóch miejscach był krótki i nie przekraczał kilkunastu sekund. Dlatego też istotna dla wyniku pomiaru zmiana warunków hemodynamicznych w czasie między rejestracją fali tętna na obu poziomach aorty jest bardzo mało prawdopodobna. Taki sposób niejednoczesowej rejestracji fali tętna w dwóch różnych miejscach został powszechnie zaakceptowany w pomiarach nieinwazyjnych³ i dobrze przyjęty podczas prezentacji wyników moich prac na zjazdach międzynarodowych^{82,103}.

VI. WNIOSKI

1. Pacjenci z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych, charakteryzują się większą sztywnością aorty i gorszą funkcją śródbłonna niż pacjenci bez istotnych zwężeń.
2. Nieinwazyjny pomiar sztywności aorty (szyjno-udowa prędkość fali tętna – cfPWV) oraz funkcji śródbłonna (rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna – bFMD) mogą być przydatne w przewidywaniu obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Diagnostycznie najkorzystniejsze wartości progowe wynoszą: dla cfPWV - 11,2 m/s bez względu na płeć a dla bFMD - 6,8% u kobiet i 7,8% u mężczyzn.
3. Związek aortalnej prędkości fali tętna z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych występuje niezależnie od ciśnienia tętna w aorcie wstępującej.
4. Zwiększona sztywność aorty koreluje z upośledzoną funkcją śródbłonna we wczesnym etapie choroby niedokrwiennej serca. Sugeruje to istnienie wspólnego patomechanizmu miażdżycy i sztywnienia aorty jakim jest dysfunkcja śródbłonna jak również możliwość oddziaływania na sztywność aorty przez modyfikację funkcji śródbłonna jedynie we wczesnym stadium miażdżycy.
5. Pojęcia aortalnej (aPWV) i szyjno-udowej (cfPWV) prędkości fali tętna, zwykle używane zamiennie, nie są równoznaczne. Oba parametry odzwierciedlają właściwości różnych odcinków naczyniowych. Wartości cfPWV są większe niż aPWV a różnica ta zmniejsza się wraz z wiekiem i stopniem zaawansowania miażdżycy. Mimo to, nieinwazyjny pomiar cfPWV i inwazyjny pomiar aPWV mają porównywalną zdolność przewidywania obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca.

6. U osób z chorobą niedokrwienną serca, z głównych (klasycznych) czynników ryzyka chorób sercowo - naczyniowych tylko wiek i wielkość ciśnienia tętniczego są niezależnie związane ze stopniem sztywności aorty.

VII. PIŚMIENICTWO

1. Safar MF, O'Rourke ME. Arterial stiffness in hypertension. Elsevier, 2006.
2. Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K. Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002;6:61-73.
3. **Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al.** Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006;27:2588-2605.
4. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 2002;95:67-74.
5. O'Rourke MF. Pressure and flow waves in systemic arteries and the anatomical design of the arterial system. *J Appl Physiol* 1967;23:139-149.
6. Kelly RP, Hayward CS, Avolio AP, et al. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989;80:1652-1659.
7. Dingemans KP, Teeling O, Lagendijk JH, et al. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec* 2000;258:1-14.
8. Latham RD, Westerhof M, Skipema P, et al. Regional wave travel and reflections along human aorta: a study with 6 simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985;72:1257-1269.
9. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, et al. **Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries.** *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993;13:90-97.
10. Safar ME. Arterial stiffness: a simplified overview in vascular medicine. In: Safar ME, Frohlich ED (eds): *Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk*. Karger, 2007.

11. Izzo JL, Shykoff BE. Arterial Stiffness: Clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2:29-40.
12. Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises: Part I: Aging Arteries: A "Set Up" for Vascular Disease. *Circulation* 2003;107:139-146.
13. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, et al. Opposing effects of aging on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens* 1992;10(Suppl 6):S87-S91.
14. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-1241.
15. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, et al. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003;63:1852-1860.
16. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.
17. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-738.
18. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-15.
19. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2117-2124.
20. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085-2090.

21. Meaume S, Benetos A, Henry OF. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2046–2050.
22. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006;113:657 - 663.
23. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445–452.
24. Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech* 1984;17:425-435.
25. Laurent S, Caviezel B, Beck L, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994;23:878–883.
26. Van Bortel LM, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, et al. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens* 2001;19:1037–1044.
27. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Soc Lond (Biol)* 1922;93:298–306.
28. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial compliance by automatic PWV measurements. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–490.
29. Bulpitt CJ, Cameron JD, Rajkumar C, et al. The effect of age on vascular compliance in man: which are the appropriate measures? *J Hum Hypertens* 1999;13:753–758.
30. Chen CH, Nakayama M, Talbot M, et al. Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 1999;6:1602–1609.

31. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004;9:115-121.
32. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction. Testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115:1285-1295.
33. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004;109(suppl III):27-32.
34. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol* 1998;82:3S-4S.
35. Kinlay S, Behrendt D, Wainstein M. Role of endothelin - 1 in the active constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 2001;104:1114-1118.
36. Saye JA, Singer HA, Peach MJ. Role of endothelium in conversion of angiotensin I to angiotensin II in rabbit aorta. *Hypertension* 1984;6:216-221.
37. Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. Changes in flow-mediated brachial artery vasoactivity with lowering of desirable cholesterol levels in healthy middle-aged men. *Am J Cardiol* 1996;77:37-40.
38. Li J, Zhao SP, Li XP, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 1997;61:165-169.
39. Taddei S, Viridis A, Mattei P, et al. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995;91:1981-1987.
40. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;8:2149-2155.
41. McNally PG, Watt PAC, Rimmer T, et al. Impaired contraction and endothelium dependent relaxation in isolated resistance vessels

- from patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Sci (Colch)* 1994;87:31–36.
42. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471–476.
 43. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, et al. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997;95:1119–1121.
 44. Govers R, Rabelink TJ. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F193-F206.
 45. Corson MA, James NL, Latta SE, et al: Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in response to fluid shear stress. *Circ Res* 1996;79:984-991.
 46. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. Churchill Livingstone 1999.
 47. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle cells by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
 48. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerosis coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046–1051.
 49. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. 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;39:257– 265.
 50. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-1115.
 51. Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in

- suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82:1535–1539.
52. Olesen SP, Clapham DE, Davies PF. Haemodynamic shear stress activates a K⁺ current in endothelial cells. *Nature* 1988;331:168–170.
 53. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness: from physiology to pharmacology. *Hypertension* 2004;44:112-116.
 54. Bank AJ, Wang H, Holte JE, et al. Contribution of collagen, elastin, and smooth muscle to in vivo human brachial artery wall stress and elastic modulus. *Circulation* 1996;94:3263-3270.
 55. Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M, et al. Large-artery elastic properties in young men: Relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:436–441.
 56. Wilkinson IB, MacCallum H, Rooijmans DF, et al. Increased augmentation index and systolic stress in type 1 diabetes mellitus. *Q J Med* 2000;93:441–448.
 57. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001;38:914–921.
 58. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;339:572–575.
 59. Ceravolo R, Maio R, Pujia A, et al. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1753–1758.
 60. Nigam A, Mitchell GF, Lambert J, Tardif JC. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2003;92:395–399.

61. Jiang XJ, O'Rourke MF, Jin WQL, et al. Quantification of glyceryl trinitrate effect through analysis of the synthesized ascending aortic pressure waveform. *Heart* 2002;88:143-148.
62. Boutouyrie P, Bezie Y, Lacolley P, Challande P, et al. In vivo/in vitro comparison of rat abdominal aorta wall viscosity: influence of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1346-1355.
63. Fitch RM, Vergona R, Sullivan ME, Wang Y. Nitric oxide synthase inhibition increases aortic stiffness measured by pulse wave velocity in rats. *Cardiovasc Res* 2001;51:351-358.
64. Mourad JJ, Ducaillar G, Rudnicki A, et al. Age-related increase of pulse pressure and gene polymorphisms in essential hypertension: a preliminary study. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2002;3:109-115.
65. Stewart AD, Millasseau SC, Kearney MT, et al. Effects of inhibition of basal nitric oxide synthesis on carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index in humans. *Hypertension* 2003;42:915-918.
66. Ziegler T, Silacci P, Harrison VJ, et al. Nitric oxide synthase expression in endothelial cells exposed to mechanical forces. *Hypertension* 1998;32:351-355.
67. Silacci P, Desgeorges A, Mazzolai L, et al. Flow pulsatility is a critical determinant of oxidative stress in endothelial cells. *Hypertension* 2001;38:1162-1166.
68. Pisarski Tadeusz (red.). *Położnictwo i ginekologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2001
69. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze*, 2003;7:A5-A21.
70. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries

- (the INTERHEART study): case control study. Lancet 2004;364:937-952.
71. Zespół ds. opracowania zaleceń. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2006. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia Praktyczna 2006,7,supl. A1-A2.
 72. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003;10(Suppl1):1-78.
 73. National Heart, Lung, and Blood Institute in cooperation with The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. <http://www.nhlbi.nih.gov/>.
 74. Podolec P, Kopeć G. Rozpowszechnienie palenia tytoniu wśród dorosłych Polaków – wyniki badania POLSCREEN. W: Cieśliński A, Pająk A, Podolec P, Rynkiewicz A (red.) Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej POLSCREEN. Termedia, Poznań 2006.
 75. The Task Force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J 2006;27:1341-1381.
 76. Cieśliński A. Choroba niedokrwienności serca. W: Mandecki T. (red.) Kardiologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000.
 77. Hoffman P, Drożdż J, Gąsior Z, i wsp. Standardy echokardiografii klinicznej Sekcji Echokardiografii Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. www.ptkardio.pl/files/file/1999_1.pdf
 78. Kasprzak JD, Wierzbowska-Drabik K, Drożdż J. Ocena czynności lewej komory – funkcja skurczowa i rozkurczowa. W:

- Echokardiografia Praktyczna tom I, Podolec P, Tracz W, Hoffman P. (red.) Medycyna Praktyczna, Kraków 2004.
79. Hoffman P, Brakstator W, Kasprzak JD, i wsp. Diagnostyka echokardiograficzna – badanie spoczynkowe. Nowoczesna diagnostyka kardiologiczna. Zeszyt 7.
80. Tracz W, Podolec P, Hoffman P. Echokardiografia praktyczna – tom II. Medycyna Praktyczna, Kraków 2005.
81. Westfal B, Kasprzak JD. Zastosowanie kliniczne oceny funkcji śródbłonna i grubości kompleksu błona środkowa – błona wewnętrzna (IMT) tętnic szyjnych. *Kardiologia Polska* 2005;63:685-692.
82. Podolec P, Kopeć G, Podolec J i wsp.: Comparison of Non-invasive Measurement of Caroid - Femoral Pulse Wave Velocity and Invasive Measurement of Aortic Pulse Wave Velocity and their Accuracy in Identification of Patients with Coronary Artery Disease. *Journal of Hypertension* 2006,24,(supl 6):90(OS 38-4).
83. Gil RJ, Witkowski A, Poloński L. (red.). Zalecenia postępowania w kardiologii inwazyjnej. *Kardiologia Polska* 2005;63:S491-S600.
84. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Bryniarski L. Fractional diastolic and systolic pressure in the ascending aorta are related to the extent of coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2004;17:641-646.
85. Rogers WJ, Hu YL, Coast D, et al. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol* 2001,38:1123-1129.
86. Schnabel TG Jr, Fitzpatrick HF, Peterson LH, et al. A technic of vascular catheterization with small plastic catheters: its utilization to measure the pulse wave velocity in man. *Circulation* 1952; 5:257-262.
87. Lim HE, Park CG, Shin SH, et al. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press* 2004;13:369-375.

88. Małek G (red.) Ultrasonografia dopplerowska. Zastosowanie kliniczne. Medipage, Warszawa 2003.
89. Meaume S, Rudnichi A, Lynch A, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old. *J Hypertens* 2001;19:871-877.
90. Khoshdel RA, Thakkestian A, Carney SL, et al. Estimation of an age-specific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24:1231-1237.
91. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K, et al. Aortic pulse wave velocity in young normotensives with a family history of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:1821-1824.
92. Rajzer M, Klocek M, Kawecka-Jaszcz K. Effect of amlodipine, quinapril, and losartan on pulse wave velocity and plasma collagen markers in patients with mild-to-moderate arterial hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:439-444.
93. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 1997;129:111-118.
94. **Mannion TC, Vita JA, Keaney JF Jr, et al.** Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vasc Med* 1998;3:263-267.
95. Teragawa H, Kato M, Kurokawa J, et al. Usefulness of flow-mediated dilation of the brachial artery and/or the intima-media thickness of the carotid artery in predicting coronary narrowing in patients suspected of having coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001;88:1147-1151.
96. **Rehman A, Ismail SB, Naing L, et al.** Reduction in arterial stiffness with angiotensin II antagonism and converting enzyme inhibition. A comparative study among malay hypertensive subjects with a known genetic profile. *Am J Hypertens* 2007; 20:184-189.

97. **Blacher J, Protogerou AD, Safar ME.** Large artery stiffness and antihypertensive agents. *Curr Pharm Des* 2005;11:3317-3326.
98. Simson E, Nakagawa K. Effect of age on pulse wave velocity and „aortic ejection time“ in healthy men and in men with coronary artery disease. *Circulation* 1960;22:126-129.
99. Covic A, Haydar AA, Bhamra-Ariza P, et al. Aortic pulse wave velocity and arterial wave reflections predict the extent and severity of coronary artery disease in chronic kidney disease patients. *J Nephrol* 2005;18:388-396.
100. Ouchi Y, Terashita K, Nakamura T, et al. Aortic pulse wave velocity in patients with coronary atherosclerosis-a comparison with coronary angiographic findings. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1991;28:40-45.
101. Megnien JL, Simon A, Denarie N, et al. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 1998;11:293-301.
102. van Popele NM, Mattace-Raso FU, Vliedhart R, et al. Aortic stiffness is associated with atherosclerosis of the coronary arteries in older adults: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2006;24:2371-2376.
103. Kopeć G, Podolec P, Cwynar M, et al. The role of early markers of atherosclerosis in prediction of critical coronary artery stenosis. *J Hypertens* 2006;24(supl 6):68 (OS23-1).
104. Cohen JD, Drury JH, Ostdiek J, et al. Benefits of lipid lowering on vascular reactivity in patients with coronary artery disease and average cholesterol levels: a mechanism for reducing clinical events? ***Am Heart J* 2000;139(4):734-738.**
105. Megnien JL, Simon A, Andriani A, et al. Cholesterol lowering therapy inhibits the low-flow mediated vasoconstriction of the

- brachial artery in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:187-193.
106. Wilink HW, Banga JD, Hijmering M, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II type 1 receptor antagonism on postprandial endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:140-145.
107. Schroeder S, Enderle MD, Ossen R, et al. Noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilation as a screening test for coronary artery disease: Pilot study to assess the predictive value in comparison with angina pectoris, exercise electrocardiography, and myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1999;138:731-739.
108. Jambrik Z, Venneri L, Varga A, et al. Peripheral vascular endothelial function testing for the diagnosis of coronary artery disease. *Am Heart J* 2004;148:684-689.
109. Mizia-Stec K, Gaşior Z, Mizia M, et al. Flow-mediated dilation and gender – arterial size determinates gender differences in flow-mediated dilation. *Eur Heart J* 2005;26(suppl 1):310.
110. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. **Aortic Pulse Wave Velocity as a Marker of Cardiovascular Risk in Hypertensive Patients.** *Hypertension* 1999;33:1111-1117.
111. Karamanoglu M. Errors in estimating propagation distances in pulse wave velocity. *Hypertension* 2003; 41:e8.
112. Munakata M, Ito N, Nunokawa T, et al. Utility of automated brachial ankle pulse wave velocity measurements in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2003;16:653-657.
113. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864–2869.
114. Avolio AP, Chen SG, Wang RP, et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation* 1983;68:50–58.

115. Ahlgren AR, Astrand H, Sandgren T, et al. Dynamic behaviour of the common femoral artery: age and gender of minor importance. *Ultrasound Med Biol* 2001;27:181-188.
116. van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637-642.
117. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, et al. Carotid and aortic stiffness: determinants of discrepancies. *Hypertension* 2006;47:371-376.
118. Nakashima T, Tanikawa J. A study of human aortic distensibility with relation to atherosclerosis and aging. *Angiology* 1971;22:477-490.
119. Farrar DJ, Green HD, Bond MG, et al. **Aortic pulse wave velocity, elasticity, and composition in a nonhuman primate model of atherosclerosis.** *Circ Res* 1978;43:52-62.
120. Sawabe M, Takahashi R, Matsushita S, et al. Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases. *Atherosclerosis* 2005;179:345-351.
121. van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32:454-460.
122. Giannattasio C, Failla M, Emanuelli G, et al. Local effects of atherosclerotic plaque on arterial distensibility. *Hypertension* 2001;38:1177-1180.
123. Vaccarino V, Berger AK, Abramson J, et al. Pulse pressure and risk of cardiovascular events in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol* 2001;88:980-986.
124. Xu Q. Biomechanical-stress-induced signaling and gene expression in the development of arteriosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2000;10:35-41.

125. Philippe F, Chemaly E, Blacher J, et al. Aortic pulse pressure and extent of coronary artery disease in percutaneous transluminal coronary angioplasty candidates . *Am J Hypertens* 2002;15:672-677.
126. Kobayashi K, Akishita M, Yu W. Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004;173:13-18.
127. **McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS, et al.** Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. ***Hypertension*** 2006;48:602-608.
128. Tao J, Liu DH, Wang LC, et al. Arterial elasticity identified by pulse wave analysis and its relation to endothelial function in patients with coronary artery disease. *J Hum Hypertens* 2007;21:149-153.
129. **Kidawa M, Krzemińska-Pakuła M, Peruga J, i wsp. Kardiologiczny zespół X. Funkcja śródbłonna i podatność naczyń tętniczych. (Ocena nieinwazyjna). *Kardiologia Polska* 2003;59:391-396.**
130. Broda G. Występowanie choroby wieńcowej u badanych w programie POLSCREEN – realizacja zasad prewencji wtórnej choroby wieńcowej w praktyce podstawowej opieki zdrowotnej. W: Cieśliński A, Pająk A, Podolec P, Rynkiewicz A (red.) *Ogólnopolski Program Prewencji Choroby Wieńcowej POLSCREEN*. Termedia, Poznań 2006.
131. Roy CS. The elastic properties of the arterial wall. *J Physiol* 1881;3:125-159.
132. Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991;139:1119-1129.

133. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ, et al. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension* 1996;27:849-853.
134. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2005;45:652-658.
135. Faber M, Moller-Hou G. The human aorta. Part V. Collagen and elastin in the normal and hypertensive aorta. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1952;31:377-382.
136. Safar ME, Smulyan H. The blood pressure measurement – revisited. *Am Heart J* 2006;152:417-419.
137. Safar ME, Smulyan H : Coronary ischemic disease, arterial stiffness, and pulse pressure. *Am J Hypertens* 2004;17:724-726.
138. Vardan S, Smulyan H, Mookherjee S, et al. Importance of intraarterial blood pressure measurement in the evaluation of a new antihypertensive agent and the need to define hypertension also by this method. *Am J Hypertens* 1990;3:901-902.
139. Hallock P, Benson IC. Studies on the elastic properties of human isolated aorta. *J Clin Invest* 1937;16:595-602.
140. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation, and fibrosis. *Hypertension* 2001;38:581-587.
141. Lehoux S, Lemarie CA, Esposito B, et al. Pressure-induced matrix metalloproteinase-9 contributes to early hypertensive remodeling. *Circulation* 2004;109:1041–1047.
142. Karpanou EA, Vyssoulis GP, Papakyriakou SA, et al. Effects of menopause on aortic root function in hypertensive women. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1562-1566.
143. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, et al. **Increased Central Artery Stiffness in Impaired Glucose Metabolism and Type 2 Diabetes: The Hoorn Study.** *Hypertension* 2004;43:176-181.

144. Tedesco MA, Natale F, Di Salvo G, et al. Effects of coexisting hypertension and type II diabetes mellitus on arterial stiffness. *J Hum Hypertens* 2004 ;18:469-473.
145. Aoun S, Blacher J, Safar ME, et al. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens* 2001;15:693-700.
146. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Panagiotakos D, et al. Cigar smoking has an acute detrimental effect on arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2004;17:299-303.
147. Mahmud A, Feely J. Effect of Smoking on Arterial Stiffness and Pulse Pressure Amplification. *Hypertension* 2003;41:183-187.
148. Levenson J, Simon AC, Cambien FA, et al. **Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity.** *Arteriosclerosis* 1987;7:572-577.

VIII. STRESZCZENIE

Wstęp: Aortalna prędkość fali tętna (aPWV), będąca wskaźnikiem sztywności aorty jest niezależnym predyktorem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Doniesienia na temat możliwych mechanizmów tej zależności jak na przykład związek sztywności aorty z miażdżycą tętnic wieńcowych lub dysfunkcją śródbłonna są pojedyncze i niejednoznaczne. Szyjno – udowa prędkość fali tętna (cfPWV) jest postrzegana jako wskaźnik aPWV, jednak mimo że oba parametry odzwierciedlają właściwości biofizyczne innych odcinków naczyniowych dotychczas nie określono ich wzajemnej relacji.

Cele: Ocena związku pomiędzy sztywnością aorty a funkcją śródbłonna. Ocena zależności pomiędzy sztywnością aorty i funkcją śródbłonna a stopniem zaawansowania miażdżycy tętnic wieńcowych. Porównanie inwazyjnej i nieinwazyjnej metody oceny aortalnej prędkości fali tętna.

Metodyka: Badaniem objęto łącznie 206 kolejnych pacjentów (80 kobiet) w wieku średnio $59,6 \pm 8,6$ lat ze stabilną postacią choroby niedokrwiennej serca zakwalifikowanych do diagnostyki inwazyjnej. U wszystkich oceniono występowanie głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, zaawansowanie miażdżycy tętnic wieńcowych i aPWV. U kolejnych 111 chorych protokół badania rozszerzono o badanie funkcji śródbłonna metodą pomiaru rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od śródbłonna (bFMD) oraz ocenę cfPWV. aPWV mierzono metodą inwazyjną podczas cewnikowania serca. Jednocześnie wykonano pomiar cfPWV z zastosowaniem automatycznego systemu Complior®. Badane parametry analizowano w grupach wydzielonych na podstawie zaawansowania zmian miażdżycowych tętnic wieńcowych. Na podstawie wyniku koronarografii wyróżniono następujące grupy chorych: CAS⁻ - bez istotnych zwężeń, nsCAS⁺ - ze zwężeniami nieistotnymi hemodynamicznie (<50% redukcji średnicy światła naczynia), sCAS⁺ ze zmianami istotnymi ($\geq 50\%$ redukcji średnicy światła naczynia). Analizę statystyczną przeprowadzono z wykorzystaniem pakietów statystycznych Statistica PL 6.0 oraz Medcalc 8.1.1.0.

Wyniki: Istotne zwężenia tętnic wieńcowych stwierdzono u 126 chorych a zmiany nieistotne u 26 badanych. U 54 pacjentów nie stwierdzono zwężeń. aPWV i cfPWV były istotnie większe u pacjentów z grupy sCAS⁺ w porównaniu z grupą CAS⁻ (odpowiednio $9,6 \pm 2,6$ m/s vs $7,5 \pm 1,4$ m/s; $p < 0,0001$ oraz $11,2 \pm 2,4$ m/s vs $9,5 \pm 1,3$ m/s; $p = 0,0007$) a bFMD była istotnie mniejsza w grupie sCAS⁺ w porównaniu z grupą CAS⁻ (odpowiednio

4,8±3,4% vs 9,1±3,3%; p=0,0002). Nie stwierdzono znamienych różnic w zakresie cfPWV, aPWV i bFMD między grupami CAS⁻ i nsCAS⁺. Wyznaczone optymalne diagnostycznie wartości progowe bFMD i cfPWV metodą ROC, które wynosiły odpowiednio 6,8% i 11,2 m/s, przewidywały obecność istotnych zwężeń w tętnicach wieńcowych z czułością (odpowiednio) 76% i 46% oraz swoistością (odpowiednio) 75% i 92%. W analizie wieloczynnikowej bFMD, aPWV i cfPWV niezależnie od głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowych przewidywały obecność istotnych zwężeń tętnic wieńcowych. aPWV i cfPWV korelowały z nasileniem miażdżycy tętnic wieńcowych niezależnie od wielkości aortalnego ciśnienia tętna. Stwierdzono istotną korelację pomiędzy bFMD a aPWV w całej grupie (r=-0,32, p=0,0008) oraz w grupie bez istotnych zwężeń tętnic wieńcowych (CAS⁻/nsCAS⁺: r=-0,38, p=0,001). Wykazano dodatnią korelację między aPWV i cfPWV (r=0,70, p<0,0001). cfPWV była większa w porównaniu z aPWV ale różnica jak również siła korelacji między nimi zmniejszały się z wiekiem i zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych. Właściwości różnicujące obu parametrów w diagnostyce istotnych zwężeń tętnic wieńcowych były podobne. Z głównych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych: wiek i wielkość ciśnienia tętniczego były niezależnie związane z aortalną prędkością fali tętna.

Wnioski: Pacjenci z istotnymi zwężeniami tętnic wieńcowych, charakteryzują się większą sztywnością aorty i gorszą funkcją śródbłonna niż pacjenci bez istotnych zwężeń.

Nieinwazyjny pomiar sztywności aorty (szyjno-udowa prędkość fali tętna – cfPWV) oraz funkcji śródbłonna (rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna – bFMD) mogą być przydatne w przewidywaniu obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych u pacjentów z chorobą niedokrwioną serca. Diagnostycznie najkorzystniejsze wartości progowe wynoszą: dla cfPWV - 11,2 m/s

bez względu na płeć a dla bFMD - 6,8% u kobiet i 7,8% u mężczyzn.

Związek aortalnej prędkości fali tętna z zaawansowaniem miażdżycy tętnic wieńcowych występuje niezależnie od ciśnienia tętna w aorcie wstępującej.

Zwiększona sztywność aorty koreluje z upośledzoną funkcją śródbłonna we wczesnym etapie choroby niedokrwiennej serca. Sugeruje to istnienie wspólnego patomechanizmu miażdżycy i sztywnienia aorty jakim jest dysfunkcja śródbłonna jak również możliwość oddziaływania na sztywność aorty przez modyfikację funkcji śródbłonna jedynie we wczesnym stadium miażdżycy.

Pojęcia aortalnej (aPWV) i szyjno-udowej (cfPWV) prędkości fali tętna, zwykle używane zamiennie, nie są równoznaczne. Oba parametry odzwierciedlają właściwości różnych odcinków naczyniowych. Wartości cfPWV są większe niż aPWV a różnica ta zmniejsza się wraz z wiekiem i stopniem zaawansowania miażdżycy. Mimo to, nieinwazyjny pomiar cfPWV i inwazyjny pomiar aPWV mają porównywalną zdolność przewidywania obecności istotnych zwężeń tętnic wieńcowych u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca.

U osób z chorobą niedokrwinną serca, z głównych (klasycznych) czynników ryzyka chorób sercowo - naczyniowych tylko wiek i wielkość ciśnienia tętniczego są niezależnie związane ze stopniem sztywności aorty.

IX. SUMMARY

Introduction: Aortic pulse wave velocity (aPWV), an index of aortic stiffness, is an independent predictor of cardiovascular mortality. The possible mechanisms of this phenomenon like the association between aortic stiffness and coronary atherosclerosis or endothelial dysfunction are poorly known. Carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) is a commonly used marker of aPWV. Although these two parameters reflect biophysically different arterial segments, their relation have never been assessed.

Aims: Assessment of the relationship between aortic stiffness and endothelial dysfunction and the association between both of them and coronary artery disease. Comparison between two

indices of aortic stiffness: measured invasively aPWV and assessed noninvasively cfPWV.

Methods: 206 consecutive patients (80 female) aged $59,6 \pm 8,6$ with stable angina and qualified to diagnostic catheterisation were enrolled in this study. Main cardiovascular risk factors, the extent of coronary artery disease and aPWV were assessed in all patients. Endothelial function by brachial flow mediated dilation (bFMD) test and cfPWV were additionally measured in 111 of the patients. aPWV was measured invasively during cardiac catheterisation while cfPWV noninvasively with use of the Complior[®] device. Both parameters were assessed simultaneously. For further analysis patients were divided into three groups on the basis of the extent of coronary artery disease in coronary angiography: CAS⁻ - no coronary stenoses, nsCAS⁺ - non-significant coronary stenoses (<50% arterial lumen diameter reduction), sCAS⁺ - significant stenoses ($\geq 50\%$ arterial lumen diameter reduction). Statistica PL 6.0 and Medcalc 8.1.1.0. software was used for statistical analysis.

Results: Significant coronary artery stenosis was diagnosed in 126 patients, nonsignificant lesions in 26 and no plaques in 54 persons. aPWV i cfPWV were significantly higher in sCAS⁺ compared with CAS⁻ group ($9,6 \pm 2,6$ vs $7,5 \pm 1,4$ m/s; $p < 0,0001$ and $11,2 \pm 2,4$ vs $9,5 \pm 1,3$ m/s; $p = 0,0007$ respectively) while bFMD was significantly less in sCAS⁺ compared with CAS⁻ group ($4,8 \pm 3,4\%$ vs $9,1 \pm 3,3\%$; $p = 0,0002$ respectively). No difference in refer to cfPWV, aPWV and bFMD was observed between CAS⁻ i nsCAS⁺ groups. The optimal cutt-off points for bFMD and cfPWV ($6,8\%$ and $11,2$ m/s respectively), predicted significant coronary artery stenosis with sensitivity (respectively) 76% and 46%, and specificity (respectively) 75% i 92%. In multiple regression analysis bFMD, aPWV and cfPWV were independent predictors of significant coronary artery stenosis. aPWV and cfPWV correlated with the extent of coronary artery disease independently of aortic pulse

pressure. Significant correlation was shown between bFMD and aPWV in the whole group ($r=-0,32$, $p=0,0008$) and in patients without significant coronary lesions (CAS⁻/nsCAS⁺: $r=-0,38$, $p=0,001$). Positive correlation was observed between aPWV and cfPWV ($r=0,70$, $p<0,0001$). cfPWV was higher than aPWV but the difference between cfPWV and aPWV as well the strength of correlation between them decreased with age and the extent of coronary atherosclerosis. The area under ROC curve was similar for both parameters. Among the traditional risk factors only age and blood pressure were independently associated with aortic pulse wave velocity.

Conclusion: Patients with significant coronary artery stenosis have stiffer aortas and worse endothelial function compared to counterparts without significant coronary lesions. Noninvasive measurement of aortic stiffness (cfPWV) and endothelial function (bFMD) may be useful in predicting of significant coronary artery stenosis in patients with ischemic heart disease.

The association between aPWV and coronary artery disease exists independently of aortic pulse pressure.

Aortic stiffness correlates with endothelial dysfunction in the early phase of ischemic heart disease.

The terms aPWV and cfPWV usually used interchangeably do not mean the same. cfPWV is higher than aPWV but the difference is smaller in older patients with more advanced coronary atherosclerosis.

cfPWV and aPWV have similar predictive value in refer to significant coronary artery stenosis.

Among the traditional risk factors only age and blood pressure are independently associated with aortic pulse wave velocity in patients with ischemic heart disease.

