

Uniwersytet Jagielloński

Collegium Medicum

Wydział Lekarski

Grzegorz Wilk

**Wybrane metody nieinwazyjnej oceny
funkcji śródbłonna u chorych z czynnikami
ryzyka miażdżycy**

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Tomasz Guzik

Katedra Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Pracę wykonano w Katedrze Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Tomasz Guzik

Kraków 2016

Składam serdeczne podziękowania

Panu Prof. dr hab. med. Tomaszowi Guzikowi

*za inspirację, opiekę naukową, cenne wskazówki i rady
oraz pomoc w trakcie realizacji niniejszej pracy doktorskiej.*

Podziękowania składam również Koleżankom i Kolegom

Kliniki Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi

Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego,

I Oddziału Chorób Wewnętrznych i Alergologii

Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie

(dr med. Grzegorzowi Osmendzie, dr med. Tomaszowi Śliwie)

*za okazaną życzliwość oraz pomoc w trakcie prowadzenia badań
i powstawania niniejszej pracy doktorskiej.*

Moim Rodzicom, Żonie i Dzieciom

Spis treści

ALFABETYCZNY WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW:	7
I. WSTĘP	10
I.1. Epidemiologia miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego.....	10
I.2. Czynniki rozwoju miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca	11
I.2.1. Nadciśnienie tętnicze	12
I.2.2. Palenie papierosów	15
I.2.3. Nadwaga i otyłość	17
I.2.4. Nieprawidłowa tolerancja glukozy i cukrzyca	20
I.2.5. Dyslipidemie	22
I.2.6. Niska aktywność fizyczna	23
I.2.7. Wpływ diety na profil ryzyka rozwoju miażdżycy	24
I.2.8. Psychospołeczne czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych	25
I.2.9. Ilość czynników ryzyka miażdżycy a tempo rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy	25
I.3. Skale oceny ryzyka sercowo-naczyniowego	28
I.3.1. Skala FRAMINGHAM 2008	29
I.3.2. Skala SCORE	30
I.3.3. Skala ASCVD Risk	34
I.3.4. Skala PROCAM	34
I.3.5. Skala QRISK®2	35
I.4. Śródbłonek naczyniowy	36
I.5. Definicja dysfunkcji śródbłonka naczyniowego	37
I.6. Patogeneza i patomechanizm rozwoju miażdżycy – rola komórek śródbłonka w inicjacji i progresji miażdżycy	38
I.7. Etiopatogeneza sztywności tętnic.....	42
I.8. Fizyczne metody oceny funkcji śródbłonka, sztywności naczyń i grubości blaszki miażdżycowej.....	43
I.9. Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od przepływu – brachial Flow Mediated Dilatation (bFMD).....	47

I.10.	Tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT)	50
I.11.	Wskaźniki opisujące sztywność naczyń tętniczych oraz analiza ciśnienia centralnego	52
I.12.	Dysfunkcja śródbłónka naczyniowego a sztywność tętnic	57
I.13.	Ocena zaawansowania miażdżycy (subklinicznej miażdżycy) w tętnicach szyjnych	58
II.	CELE PRACY	61
III.	MATERIAŁ I METODYKA	62
III.1.	Badana grupa	62
III.2.	Protokół badania	63
III.3.	Badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjentów	64
III.4.	Badania laboratoryjne	66
III.5.	Ocena czynników ryzyka miażdżycy	66
III.6.	Przygotowanie chorego do badań oceniających funkcję śródbłónka naczyniowego, parametry sztywności naczyń oraz zaawansowanie miażdżycy w tętnicach szyjnych	69
III.7.	Badania ultrasonograficzne	70
III.7.1.	Badanie funkcji śródbłónka poprzez pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej zależny od przepływu	70
III.7.2.	Ocena nasilenia miażdżycy poprzez pomiar grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych	74
III.8.	Ocena funkcji śródbłónka naczyniowego metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia – RH-PAT	76
III.9.	Ocena wskaźników sztywności naczyń z zastosowaniem tonometrii aplanacyjnej – SphygmoCor®	79
III.10.	24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi metodą Holtera (ABPM)	82
III.11.	Analiza statystyczna	83
IV.	WYNIKI	84
IV.1.	Charakterystyka kliniczna badanej grupy	84
IV.2.	Zależność pomiędzy sumaryczną liczbą czynników ryzyka miażdżycy a parametrami funkcji śródbłónka i sztywności naczyń	89
IV.3.	Związek poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z wskaźnikami funkcji śródbłónka, subklinicznym zaawansowaniem miażdżycy, parametrami sztywności naczyń	91

IV.3.1. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z ultrasonograficzną oceną funkcji śródbłónka naczyniowego (bFMD).....	91
IV.3.2. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z ultrasonograficzną oceną grubości kompleksu IMT w tętnicach szyjnych	92
IV.3.3. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z oceną funkcji śródbłónka naczyniowego metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT).....	94
IV.3.4. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z oceną PWV jako głównego wskaźnika sztywności tętnic mierzonego systemem SphygmoCor	95
IV.3.5. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z nieinwazyjną oceną ciśnienia centralnego z analizą fali tętna PWA mierzoną systemem SphygmoCor	96
IV.4. Związek wybranych parametrów antropometrycznych i wskaźników funkcji śródbłónka naczyniowego.....	98
IV.5. Związek pomiędzy parametrami ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi (ABPM) a nieinwazyjnymi metodami oceny funkcji śródbłónka naczyniowego	100
IV.6. Parametry badań laboratoryjnych i ich związek z czynnością śródbłónka naczyniowego..	102
IV.7. Skale oceny ryzyka sercowo-naczyniowego a pomiary wskaźników funkcji śródbłónka naczyniowego.....	104
IV.8. Wpływ deklarowanej aktywności fizycznej na badane parametry funkcji śródbłónka naczyniowego.....	110
IV.9. Korelacja pomiędzy poszczególnymi parametrami opisującymi stan czynnościowy śródbłónka naczyniowego	111
IV.10. Podsumowanie wyników.....	115
V. DYSKUSJA	117
V.1. Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od przepływu – wyniki pomiarów, związek z poszczególnymi czynnikami ryzyka miażdżycy	118
V.2. Ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu intima-media – wyniki pomiarów i wpływ czynników ryzyka miażdżycy	120
V.3. Tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT) – wyniki, wpływ czynników ryzyka miażdżycy	121
V.4. Wskaźniki sztywności naczyń i analiza ciśnienia centralnego – wyniki, korelacje z czynnikami ryzyka miażdżycy	122

V.5.	Korelacje wskaźników stanu naczyń krwionośnych z sumą klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego	124
V.6.	Analiza parametrów podstawowych badań biochemicznych pod kątem związku z nieinwazyjnymi metodami oceny funkcji śródbłónka.....	124
V.7.	Związek dysfunkcji śródbłónka z wybranymi skalami określającymi ryzyko sercowo-naczyniowe.....	125
V.8.	Aktywność fizyczna i jej wpływ na wskaźniki funkcji śródbłónka naczyniowego	127
V.9.	Ocena związku funkcji śródbłónka mierzonego jako stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej pod wpływem przywrócenia przepływu (bFMD) oraz pletyzmograficznej metody pomiaru dysfunkcji naczyniowej w mikrokrążeniu (RH-PAT).....	128
V.10.	Ocena zależności bFMD i RH-PAT z wybranymi wskaźnikami sztywności tętnic i analizą ciśnienia centralnego systemem SphygmoCor.....	130
V.11.	Ocena zależności wskaźników funkcji śródbłónka i sztywności naczyń z zaawansowaniem subklinicznym miażdżycy wyrażonym badaniem grubości kompleksu intima-media (IMT) w tętnicach szyjnych.....	131
V.12.	Perspektywy zastosowania ponadstandardowych badań wczesnych etapów miażdżycy w codziennej praktyki klinicznej.....	132
V.13.	Ograniczenia badania	133
VI.	WNIOSKI.....	135
VII.	STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM	136
VIII.	SUMMARY	138
IX.	SPIS TABEL	140
X.	SPIS RYCIN	142
XI.	PIŚMIENNICTWO	144

ALFABETYCZNY WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW:

ABI	– <i>Ankle Brachial Index</i> - wskaźnik kostka-ramię
ABPM	– <i>Ambulatory Blood Pressure Monitoring</i> - dobowy pomiar ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych
ADMA	– <i>Asymmetric Dimethylarginine</i> - asymetryczna dimetyloarginina
ADP	– <i>Aortic Diastole Pressure</i> - rozkurczowe ciśnienie centralne w aorcie wstępującej (Aortic DP= AoDP)
AI	– <i>Augmentation Index</i> - wskaźnik wzmocnienia w badaniu systemem Endo-PAT 2000®
AI 75HR	– współczynnik wzmocnienia skorygowany do częstości akcji serca HR=75/min w badaniu systemem Endo-PAT 2000®
AIx	– <i>Augmentation Index</i> - współczynnik wzmocnienia ciśnienia fali w badaniu systemem SphygmoCor®
AIx 75HR	– współczynnik wzmocnienia ciśnienia fali skorygowany do częstości akcji serca HR=75/min w badaniu systemem SphygmoCor®
AP	– <i>Augmentation Pressure</i> - ciśnienie wzmocnienia
ApoB	– Apolipoproteina B
APP	– <i>Aortic Pulse Pressure</i> - centralne ciśnienie tętna = ciśnienie tętna (AoPP)
ASCVD	– <i>Arteriosclerotic Cardiovascular Disease Risk Estimator</i> – skala ryzyka sercowo-naczyniowego
ASP	– <i>Aortic Systole Pressure</i> - skurczowe ciśnienie centralne w aorcie wstępującej (Aortic SP= AoSP)
bFMD	– <i>brachial Flow Mediated Dilatation</i> - rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od przepływu (bFMD%)
BH4	– tetrahydrobiopteryna
BMI	– <i>Body Mass Index</i> - wskaźnik masy ciała
bNMD	– <i>brachial Nitrogliceryn Mediated Dilatation</i> – rozszerzalność tętnicy ramiennej po podjęzykowym podaniu nitrogliceryny (bNMD%)
CABG	– <i>Coronary Artery Bypass Grafting</i> - pomostowanie aortalno-wieńcowe
CAD	– <i>Coronary Artery Disease</i> - choroba niedokrwienna serca = ChNS
CCA	– <i>Common Carotid Artery</i> - tętnica szyjna wspólna

CVD	– <i>Cardiovascular Disease</i> - choroba serca i naczyń (choroby układu sercowo-naczyniowego) = ChSN
DBP	– <i>Diastolic Blood Pressure</i> – rozkurczowe ciśnienie tętnicze
ECs	– <i>Endothelial Cells</i> - komórki śródbłónka naczyniowego
EID	– <i>Endothelium Independent Dilatation</i> - rozszerzalność tętnicy niezależna od śródbłónka
eNOS	– <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i> - śródbłónkowa syntaza tlenu azotu
ESC	– <i>European Society of Cardiology</i> - Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	– <i>European Society of Hypertension</i> - Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
ET-1	– endotelina 1
FRAMINGHAM 2008	– skala ryzyka sercowo-naczyniowego
HbA1c	– hemoglobina glikowana
HDL-C	– <i>High Density Lipoprotein</i> – lipoproteina wysokiej gęstości
HR	– <i>Hazard Ratio</i> – hazard względny = RR – <i>Relative Risk</i> - ryzyko względne
HR	– <i>Heart Rate</i> - częstość pracy serca
IFG	– <i>Impaired Fasting Glucose</i> - nieprawidłowa glikemia na czczo
IGT	– <i>Impaired Glucose Tolerance</i> - nieprawidłowa tolerancja glukozy
IMT	– <i>Intima-Media Thickness</i> - kompleks intima-media tętnicy szyjnej
IVUS	– <i>Intravascular Ultrasound</i> – wewnątrzwątrobowca echokardiografia dopplerowska
LDL-C	– <i>Low Density Lipoprotein</i> - lipoproteina niskiej gęstości
LnRHI	– <i>Reactive Hyperemia Index</i> - Wskaźnik Reaktywnej Hyperemii (wyrażony wartością logarytmu naturalnego)
Lp(a) (LPA)	– Lipoproteina (a)
LpPLA2	– fosfataza A2 związana z lipoproteinami
LVH	– <i>Left Ventricular Hypertrophy</i> - przerost lewej komory serca
MAP	– <i>Mean Arterial Pressure</i> - średnie ciśnienie tętnicze krwi
MCP-1	– białko chemotaktyczne monocytów typu 1
MODY	– <i>Maturity Onset Diabetes of the Young</i> – cukrzyca typu dorosłego u ludzi młodych
NO	– <i>Nitric Oxide</i> - tlenek azotu
OGTT	– <i>Oral Glucose Tolerance Test</i> - test doustnego obciążenia glukozą
OR	– <i>Odds Ratio</i> - iloraz szans

PCI	– <i>Percutaneous Coronary Interventions</i> – przezskórne interwencje wieńcowe
PDGF	– <i>Platetel-Derived Growth Factor</i> - płytkopochodny czynnik wzrostu.
PGI₂	– <i>Prostaglandin I2</i> - prostaglandyna I2 - prostacyklina
PP	– <i>Pulse Pressure</i> - ciśnienie tętna
PROCAM	– <i>Prospective Cardiovascular Münster Study Risk Score</i> - skala ryzyka sercowo-naczyniowego
PWA	– <i>Pulse Wave Analysis</i> - analiza fali ciśnienia obwodowego i centralnego
PWV	– <i>Pulse Wave Velocity</i> – prędkość propagacji fali tętna
QCA	– <i>Quantitative Coronary Angiographic Analysis</i> – ilościowa angiografia z próbami prowokacyjnymi
QRISK	– <i>Qresearch Cardiovascular Risk Algorithm</i> - skala ryzyka sercowo-naczyniowego
RH-PAT	– <i>Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry</i> - tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia
SBP	– <i>Systolic Blood Pressure</i> - skurczowe ciśnienie tętnicze.
SCORE	– <i>Systematic Coronary Risk Evaluation</i> – skala ryzyka sercowo-naczyniowego
TC (TCh)	– <i>Total Cholesterol</i> - cholesterol całkowity
TG	– trójglicerydy / triglicerydy
t-PA	– <i>Tissue Plasminogen Activator</i> - tkankowy aktywator plazminogenu
TXA₂	– tromboksan A ₂
VCAM-1	– naczyniowa cząsteczka przylegania komórkowego typu 1
WHO	– <i>World Health Organization</i> - Światowa Organizacja Zdrowia
WHR	– <i>Waist-Hip Ratio</i> - wskaźnik talia-biodra

I. WSTĘP

I.1. Epidemiologia miażdżycy i chorób układu sercowo-naczyniowego

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego związane z rozwojem miażdżycy są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Z raportu World Health Organization (WHO) omawiającego epidemiologię chorób niezakaźnych (Global Status Report on Noncommunicable Diseases), opublikowanego w 2014 roku wynika, że z powodu chorób układu krążenia w 2012 roku zmarło na całym świecie 17,5 mln osób, co stanowi 46,2% wszystkich zgonów z przyczyn niezakaźnych [1]. Około 7,4 mln zgonów związane było z chorobą niedokrwienną serca, natomiast 6,7 mln spowodowane było udarem mózgu. Ponad 75% zgonów z powodu CVD przypada na kraje należące do tzw. słabo i średnio rozwijających się [2]. WHO prognozuje, że w 2030 roku liczba zgonów z powodu schorzeń sercowo-naczyniowych może wynieść blisko 23,3 mln osób.

Częstość występowania choroby niedokrwiennej serca zwiększa się wraz z wiekiem. Szacuje się, że wynosi 5-7% wśród kobiet w wieku 45-64 lat, natomiast 10-12% wśród kobiet w wieku 65-84 lat. Wśród mężczyzn proporcje te wyglądają następująco: 4-7% wśród mężczyzn w wieku 45-64 lat; 12-14% dla 65-84 r.ż. Ocenia się, że roczna zapadalność na chorobę niedokrwienną serca wśród osób płci męskiej w wieku 45-65 lat w populacjach krajów zachodnich wynosi 1%, natomiast wśród kobiet w wieku poniżej 65 lat jest nieco mniejsza. Wśród mężczyzn i kobiet w wieku 75-84 lat roczna zapadalność wynosi prawie 4% [3, 4].

Z danych Ministerstwa Zdrowia opublikowanych w ramach „ Narodowego Programu Wyrównywania Dostępności do Profilaktyki i Leczenia Chorób Układu Sercowo-Naczyniowego POLCRAD 2013-2016” wynika, że w Polsce w 2011 roku z powodu chorób układu krążenia zmarło 90525 kobiet i 79346 mężczyzn, co stanowi odpowiednio 40% i 51% wszystkich zgonów w Polsce, a z tego 29808 osób zmarło przedwcześnie tj. przed ukończeniem 65 r.ż. Na przełomie lat 80 i 90-tych choroby układu krążenia były przyczyną ponad 52% zgonów (210 tys. osób w skali roku). Od tamtej pory następuje stopniowy spadek umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce, a redukcja śmiertelności była najważniejszym czynnikiem który spowodował wydłużenie średniej długości życia społeczeństwa polskiego. Współczynnik zgonów z powodu chorób układu krążenia w 2011 roku w Polsce wynosił odpowiednio: 198,7/100tys. mężczyzn i 56,7/100tys.

kobiet w przedziale wiekowym 25-64 lata. W 2011 roku liczba osób hospitalizowanych z powodu chorób układu krążenia w Polsce wynosiła 1082652. Na liczbę tę składało się około 291 tys. (26,9%) osób hospitalizowanych z powodu choroby niedokrwiennej serca, w tym z powodu zawału serca ok. 76 tys. osób. Na drugim miejscu była niewydolność serca – około 169 tys. osób (15,6%), na trzecim miejscu choroby naczyń mózgowych – około 124 tys. osób (11,5%) [5].

I.2. Czynniki rozwoju miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca

Choroby układu sercowo-naczyniowego mają złożoną patogenezę. Szereg czynników ryzyka wykazuje związek z rozwojem miażdżycy. Zgodnie z najnowszym wydaniem „Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych 2015”[6] oraz wytycznymi ESC z 2012 roku [7] czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego dzielą się na niepodlegające i podlegające modyfikacji.

Do czynników ryzyka **niepodlegających** modyfikacji zaliczmy:

- wiek: mężczyźni ≥ 45 lat, kobiety ≥ 55 lat
- płeć: większe ryzyko u mężczyzn niż u kobiet przed menopauzą
- wczesne (u mężczyzn < 55 r.ż., u kobiet < 65 r.ż.) występowanie w rodzinie choroby niedokrwiennej serca lub choroby innych tętnic na podłożu miażdżycowym

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego **podlegające** modyfikacji :

- podwyższone ciśnienie tętnicze krwi
- palenie tytoniu
- nadwaga lub otyłość
- upośledzona tolerancja glukozy lub cukrzyca
- zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) w osoczu
- niskie stężenie cholesterolu HDL (HDL-C) w osoczu
- zwiększone stężenie trójglicerydów (TG) w osoczu
- mała aktywność fizyczna
- nieprawidłowe żywienie
- psychospołeczne czynniki ryzyka

Poza wymienionymi powyżej „klasycznymi” czynnikami rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, kolejną grupę stanowią nowsze predyktory rozwoju miażdżycy. Zaliczmy do nich: biomarkery zapalne (białko C-reaktywne [8], fibrynogen [9]), biomarkery zakrzepowe (homocysteina [10], fosfolipaza A2 związana z lipoproteinami - LpPLA2 [11]).

I.2.1. Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze definiuje się jako wzrost ciśnienia tętniczego skurczowego (Systolic Blood Pressure – SBP) ≥ 140 mmHg i/lub wzrost ciśnienia rozkurczowego (Diastolic Blood Pressure – DBP) ≥ 90 mmHg [12].

Klasyfikację ciśnienia tętniczego wg wytycznych ESH i ESC (2013r.) oraz PTNT (2015r.) przedstawia poniższa tabela [12, 13]:

Tabela I.2.1.1. Klasyfikacja ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych wg ESH i ESC (2013r.) oraz PTNT (2015r.).

KATEGORIA	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
CIŚNIENIE OPTYMALNE	< 120	< 80
CIŚNIENIE PRAWIDŁOWE	120-129	80-84
CIŚNIENIE WYSOKIE PRAWIDŁOWE	130-139	85-89
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE STOPNIA 1	140-159	90-99
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE STOPNIA 2	160-179	100-109
NADCIŚNIENIE TĘTNICZE STOPNIA 3	≥ 180	≥ 110
IZOLOWANE NADCIŚNIENIE TĘTNICZE SKURCZOWE	≥ 140	<90

Według badania NATPOL 2011 częstość występowania nadciśnienia tętniczego w populacji osób dorosłych w Polsce wynosi ok. 32%. Szacuje się, że ogółem w całej dorosłej populacji polskiej choruje ok. 10,5 mln osób. Biorąc pod uwagę chorobowość względem płci, częściej chorują mężczyźni niż kobiety (35% vs 29%). Pomimo prostych kryteriów rozpoznania, wykrywalność nadciśnienia w Polsce szacuje się na poziomie około 70%. Zwraca uwagę fakt, że odsetek chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym to jedynie około 26%. Autorzy podkreślają jednak, że w ciągu ostatniej dekady odsetek chorych skutecznie leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego krwi uległ podwojeniu w porównaniu z badaniem NATPOL Plus z 2002 roku [14].

Nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęściej występujących czynników ryzyka rozwoju chorób serca i naczyń na podłożu miażdżycy. Przyczynia się ono do powstawania wielu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym: choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, chorób naczyń mózgowych, chorób tętnic obwodowych, migotania przedsionków, a także niewydolności nerek [7, 15-17]. W literaturze dostępne są również badania obserwacyjne wskazujące, że nadciśnienie tętnicze koreluje ze zwiększoną zapadalnością na otępienie [18]. W 2002 roku Lewington i wsp. opublikowali wyniki badania, które wykazało, że ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu zwiększa się progresywnie i liniowo już od wartości ciśnienia tętniczego 115/75 mmHg [19]. W badaniu Framingham autorzy stwierdzili, że ryzyko wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych zwiększa się ponad dwukrotnie przy ciśnieniach rzędu 130-139/85-89 mmHg w porównaniu do ryzyka występującego przy wartościach 120/80 mmHg [20]. W opublikowanym niedawno badaniu SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) analizie poddano grupę chorych intensywnie leczonych lekami hipotensyjnymi (SBP docelowe < 120 mmHg) z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym (bez rozpoznanej cukrzycy) oraz grupę kontrolną, gdzie celem terapii było SBP docelowe < 140 mmHg. W zakończonym przedwcześnie badaniu (mediana obserwacji 3,2 roku) naukowcy stwierdzili, że w grupie intensywnie leczonej nastąpiła redukcja ryzyka złożonego punktu końcowego (zawał serca, udar mózgu, niewydolność serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych) o 25%, ponadto odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny o 27% [21]. Niezależnie od szeroko dyskutowanych wątpliwości oraz ograniczeń metodycznych związanych z badaniem SPRINT, przynosi ono wiele nowych informacji, które mogą przyczynić się do modyfikacji wytycznych omawiających docelowe wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Ważnym problemem z punktu widzenia nadciśnienia tętniczego jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego jest różnica pomiędzy skurczowym ciśnieniem tętniczym – SBP

i rozkurczowym ciśnieniem tętniczym – DBP definiowana jako tzw. ciśnienie tętna (Pulse Pressure – PP). W warunkach prawidłowych wartość PP wynosi 30-50 mmHg. Uznaje się, że podwyższone wartości PP są lepszym wskaźnikiem predykcyjnym złego rokowania sercowo-naczyniowego niż sama wartość SBP lub DBP. Ciśnienie tętna identyfikuje także pacjentów z nadciśnieniem skurczowym, u których ryzyko CVD jest szczególnie duże [22, 23]. W pewnej opozycji do tych badań stoi przytaczane już wcześniej badanie Lewingtona i wsp. gdzie wykazano, że ciśnienie tętna miało mniejszą wartość predykcyjną niż SBP i DBP, jednocześnie podkreślając duże znaczenie prognostyczne ciśnienia tętna w wieku powyżej 55 lat [19].

U pacjentów z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego krwi dochodzi z biegiem czasu do rozwoju początkowo bezobjawowych (subklinicznych), a następnie objawowych powikłań narządowych. Zgodnie z wytycznymi ESC z 2012 roku do subklinicznych (bezobjawowych) powikłań narządowych nadciśnienia tętniczego należą: ciśnienie tętna – PP ≥ 60 mmHg u osób w wieku podeszłym, przerost lewej komory – LVH rozpoznawany na podstawie kryteriów EKG i echokardiograficznych, pogrubienie kompleksu intima-media w ścianie tętnic szyjnych (IMT $> 0,9$ mm) lub obecność blaszki miażdżycowej, prędkość szyjno udowa fali tętna > 10 m/s, wskaźnik kostkowo-ramienny – ABI $< 0,9$, przewlekła choroba nerek z wyliczonym eGFR na poziomie 30-60 ml/min/1,73m², albuminuria 30-300 mg/24h lub stosunek albumina/kreatynina 30-300 mg/g [7]. U każdego chorego należy zatem intensywnie poszukiwać objawów i wskaźników tych powikłań. Wytyczne ESC podkreślają, że elektrokardiograficzne cechy przerostu lewej komory serca (LVH) są niezależnym wskaźnikiem predykcyjnym incydentów sercowo-naczyniowych [7]. Obecnie bardzo rozpowszechniona echokardiografia pozwala na dokładną ocenę geometrii i przepływów w lewej komorze serca, co przekłada się na dodatkową moc predykcyjną tego wskaźnika [24].

W wytycznych ESC z 2012 roku [7] podkreślono także, że ultrasonograficzna ocena tętnic szyjnych wraz z pomiarem grubości kompleksu intima-media i oceną obecności blaszek miażdżycowych pozwala przewidzieć występowanie zarówno udaru mózgu, jak i zawału serca [25]. Zaakcentowano, że ocena ta nie może być ograniczona jedynie do tętnic szyjnych wspólnych, ale powinna także obejmować miejsce rozwidlenia tętnic szyjnych wspólnych i tętnic szyjnych wewnętrznych, z uwagi na częstsze występowanie zmian miażdżycowych w tych miejscach. Pogrubienie IMT i zmiany miażdżycowe w tętnicach szyjnych często pojawiają się u osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym, u których w standardowych badaniach nie stwierdza się jeszcze zmian narządowych. Uwzględnienie tych danych pozwala na zwiększenie dokładności stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych.

Na uszkodzenie naczyń tętniczych może wskazywać także wartość wskaźnika kostka-ramię (ABI) poniżej 0,9. Niskie wartości ABI przemawiają za zaawansowaną miażdżycą [26], natomiast pomiary IMT w tętnicach szyjnych umożliwiają wykrycie zmian na wcześniejszym etapie [25].

W badaniu Sehestedt'a i wsp. opublikowanym w 2010 roku wykazano, że subkliniczne powikłania narządowe pozwalają przewidywać zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych niezależnie od ryzyka wyliczonego w skali SCORE. Wydaje się, że połączenie obu tych elementów oceny może zwiększyć dokładność przewidywanego ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, zwłaszcza u osób z grupy małego i umiarkowanego ryzyka (SCORE = 1-4%) [27].

Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi często współwystępuje z innymi czynnikami wpływającymi na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Poszczególne czynniki ryzyka mogą wchodzić ze sobą w interakcje, a zagrożenie rozwojem chorób serca i naczyń może być zdecydowanie wyższe nawet przy wartościach ciśnienia nieznacznie przekraczających wartości prawidłowe [28]. Jest to kolejny dowód na potrzebę całościowego spojrzenia na ryzyko miażdżycy i czynniki ją warunkujące oraz ujęcie ich w skalach, które ułatwiają podjęcie decyzji terapeutycznych u każdego chorego indywidualnie.

I.2.2. Palenie papierosów

Palenie papierosów jest uznawane za jeden z najważniejszych modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju wielu chorób, w tym chorób układu sercowo-naczyniowego, płuc oraz nowotworów. Zgodnie z danymi udostępnianymi przez World Health Organization (WHO) palenie wyrobów tytoniowych zabija około 6 milionów osób rocznie. Ponad 5 milionów z tych zgonów jest wynikiem bezpośredniego użycia tytoniu (palenie czynne), podczas gdy ponad 600 tysięcy związane jest z biernym narażeniem na dym tytoniowy. Palenie tytoniu odpowiada za 50% wszystkich dających się uniknąć zgonów wśród palaczy. Odsetek osób palących jest szczególnie wysoki u osób z niskim wykształceniem i statusem społeczno-ekonomicznym [29-31]. WHO wyraźnie akcentuje, że używanie tytoniu jest szkodliwe niezależnie od sposobu jego palenia (papierosy, cygara, fajki), dotyczy to także fajek wodnych [32]. Podkreśla się, że ryzyko związane z uzależnieniem od nikotyny zależy co prawda od ilości tytoniu wypalanego codziennie, ale nie ma dolnej granicy, poniżej której palenie nie dawałoby szkodliwych następstw. Powyższe wnioski wynikają m.in. z badania

grupy Copenhagen City Heart Study obejmującej 12 tysięcy ludzi, gdzie stwierdzono, że nawet niewielkie narażenie na dym tytoniowy (w przeliczeniu 3-5 gramów nikotyny dziennie) pociąga za sobą zwiększone ryzyko wystąpienia zawału serca i śmiertelności, z jednoczesnym wyższym ryzykiem u kobiet niż u mężczyzn [33].

W Polsce wg badania GATS przeprowadzonego w 2009-2010 roku (Globalny Sondaż Dotyczący Palenia Tytoniu Przez Osoby Dorosłe) codziennie pali tytoń 33,5% dorosłych mężczyzn (5,2 mln) i 21% dorosłych kobiet (3,5 mln) – co stanowi łącznie 27% osób dorosłych w Polsce tj. około 8,7 mln. Okazjonalnie po wyroby tytoniowe sięga ok. 1,1 mln Polaków (3,3% mężczyzn, 3,4% kobiet). Ogółem w Polsce (okazjonalnie lub codziennie) pali 30,3% dorosłych Polaków (9,8 mln). Z przedstawionych w badaniu danych wynika, że około 7 mln Polaków udało się w przeszłości zaprzestać palenia (codziennego lub okazjonalnego). Codziennie palacze wypalają przeciętnie 17,2 papierosów. Szacuje się, że osoby codziennie sięgające po wyroby tytoniowe palą średnio przez ponad 22 lata. Wyniki dla biernego narażenia na dym tytoniowy przedstawiają się następująco: 44,2% dorosłych (14,1 mln) Polaków jest narażonych na dym tytoniowy we własnym domu; 33,6% (4,3 mln) osób jest narażonych na dym tytoniowy w miejscu pracy. Ciekawostką jest fakt, że aż 82,3% z obecnie palących osób ma świadomość, że palenie tytoniu prowadzi do negatywnych skutków zdrowotnych, włącznie z poważnymi chorobami takimi jak udar mózgu, zawał serca, rak płuca [34-37].

Palenie papierosów jest niezależnym czynnikiem rozwoju schorzeń z kręgu chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym choroby niedokrwiennej serca, niedokrwiennego udaru mózgu, chorób tętnic obwodowych, a także tętniaka aorty brzusznej. Szacuje się, że 10-letnie ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych liczone kalkulatorem SCORE jest około dwukrotnie wyższe u osób uzależnionych od wyrobów tytoniowych [7]. Z danych dostępnych w badaniu EUROASPIRE III, w którym w latach 2005-2006 uczestniczyła także Polska, aż 30% obserwowanych chorych paliło do czasu wystąpienia u nich epizodu sercowo-naczyniowego [38].

Bardzo istotnym czynnikiem rozwoju powikłań związanych z nikotynizmem jest tzw. bierne palenie. Uznaje się, że pasywne narażenie na dym tytoniowy zwiększa ryzyko rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i płuc [39-41]. Szacuje się, że zamieszkiwanie osoby niepalącej z palącym papierosy partnerem zwiększa ryzyko CVD o 30% [40], podobny wzrost ryzyka występuje podczas narażenia na dym tytoniowy w miejscu pracy [42]. W pracy z 2009 roku Lightwood i wsp. akcentują, że zakaz palenia w miejscach publicznych wprowadzany w różnych krajach na całym świecie spowodował istotne zmniejszenie

zapadalności na zawały serca [43]. W Polsce taki zakaz obowiązuje od 15 listopada 2010 roku.

W przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych zauważono, że odpowiedź naczyń tętniczego na rozszerzenie po podaniu egzogenego tlenu azotu jest obniżona m.in. u osób palących papierosy [44]. W badaniu Celermajera i wsp. z 1993 roku stwierdzono, że stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej pod wpływem przywrócenia przepływu (bFMD) był obniżony zarówno u byłych jak i aktualnych palaczy oraz był odwrotnie proporcjonalny do przyjmowanej dawki nikotyny. Druga składowa badania czynności śródbłonia, czyli podanie nitrogliceryny podjęzykowo i obserwacja stopnia rozszerzenia tętnicy ramiennej (bNMD) spowodowało zgodnie z oczekiwaniami poszerzenie średnicy naczyń u wszystkich pacjentów, ale w grupie byłych i aktualnych palaczy było ono niższe. W grupie kontrolnej wynosiło $20\% \pm 5,2$; wśród obecnych palaczy $17\% \pm 5,8$; w grupie byłych palaczy $17,4\% \pm 5,4$ [45]. Literatura potwierdza także wpływ palenia papierosów na procesy zapalne, czynność płytek i fibrynolizę oraz składowe lipidogramu [46-51]. Palenie papierosów przyczynia się do przyspieszenia rozwoju zmian miażdżycowych, inicjując procesy zapalne w błonie wewnętrznej naczyń tętniczych [46, 52, 53].

Podstawą wszystkich interwencji zmierzających do zerwania z nałogiem palenia jest m.in. redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego. Uznaje się, że ryzyko CVD u byłych palaczy zbliża się w ciągu 10-15 lat do wartości takich jak dla osób niepalących, ale nigdy nie zrównuje się z nim całkowicie, pozostając na poziomie pośrednim między ryzykiem przypisanym palaczom a osobom nigdy nie palącym [54]. W metaanalizie przygotowanej przez zespół pod przewodnictwem Critchley'ego stwierdzono, że rzucenie palenia jest związane z istotnym zmniejszeniem ryzyka całkowitej śmiertelności wśród pacjentów po zawale serca, w porównaniu z osobami, które nadal palą [RR - 0,64 (95% CI 0,58 do 0,71)] [55].

I.2.3. Nadwaga i otyłość

Kolejnymi podlegającymi modyfikacji czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy są nadwaga i otyłość [56]. Według klasycznej definicji podawanej przez organizację WHO jest to nadmierne gromadzenie tkanki tłuszczowej w organizmie, przekraczające jego fizjologiczne potrzeby i możliwości adaptacyjne, mogące prowadzić do niekorzystnych dla zdrowia skutków [57].

W Europie otyłość osiąga rozmiary epidemii, w ciągu ostatnich dwóch dekad częstość występowania otyłości potroiła się. Szacuje się, że nadwagę lub otyłość można rozpoznać u około 50% Europejczyków. Około 20% mieszkańców krajów tzw. „Starej Unii Europejskiej” jest otyłych, wśród krajów, które przystąpiły do Unii Europejskiej po 2004 roku ten odsetek oblicza się na 25-30%. Otyłość jest odpowiedzialna za 9-12% zgonów wśród obywateli „Starej Unii Europejskiej” oraz 16-20% wśród populacji nowych krajów członkowskich. WHO podkreśla, że istnieje silna zależność pomiędzy rozwojem otyłości a statusem społeczno-ekonomicznym [1]. W badaniach polskich „WOBASZ” z 2005r. w populacji (14769 osób) w wieku 20-74 lata wskaźnik chorych cierpiących z powodu nadwagi wynosił 40,4% u mężczyzn i 27,9% u kobiet, natomiast otyłość występowała odpowiednio u 20,6% mężczyzn i 20,2% kobiet [58]. Według danych GUS z 2015 roku odsetek osób z nadwagą i otyłością wśród populacji polskiej powyżej 15 roku życia sięgał 53,3% .

Zgodnie z kryteriami nadwaga i otyłość rozpoznawane są na podstawie wskaźnika BMI (Body Mass Index), czyli ilorazu masy ciała wyrażonej w kilogramach i kwadratu wzrostu w metrach (kg/m^2).

Na podstawie BMI możemy rozpoznać następujące stany odżywienia:

- Niedowaga $< 18,5$
- Prawidłowa masa ciała – 18,5-24,9
- Nadwaga – 25-29,9
- Otyłość < 30 w tym:
 - I stopnia – 30,0-34,9
 - II stopnia – 35,0-39,9
 - III stopnia $> 40,0$

Wskaźnik ten ma swoje ograniczenia związane z brakiem oceny dystrybucji tkanki tłuszczowej w organizmie, która sama w sobie wykazuje istotne prognostyczne znaczenie kliniczne. Jest to jednak obiektywna, powtarzalna, najtańsza i łatwo dostępna metoda pomiarów. Analiza impedancji bioelektrycznej, ocena grubości fałdu skórniego, pomiary obwodu pasa i wskaźnik talia - biodra (Waist to Hip Ratio – WHR) dostarczają dodatkowych informacji, mają jednak swoje ograniczenia związane z mniejszą powtarzalnością pomiarów i słabszą dostępnością [59-61]. Rozpoznawanie otyłości trzewnej przy pomocy technik takich jak: rentgenowska absorbcjometria podwójnej energii (DXA), tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny wiąże się natomiast z dużymi kosztami. Obecnie te rodzaje badań są

zarezerwowane do prac naukowych i nie są wykorzystywane w codziennej praktyce lekarskiej.

Zarówno nadwaga jak i otyłość wiążą się ze zwiększonym ryzykiem zgonu w przebiegu chorób serca i naczyń. Whitlock. i wsp. w 2009 roku poddali analizie 59 badań prospektywnych które objęły blisko 900 tys. osób. Zaobserwowali, że śmiertelność była najniższa przy BMI rzędu 22,5-25,0 [62]. Zarówno niższe jak i wyższe wartości BMI wiązały się ze zwiększoną śmiertelnością. Przy BMI rzędu 30-35 mediana czasu przeżycia była niższa o 2-4 lat; przy BMI 40-45 zmniejszenie to sięgało 8-10 lat (co jest porównywalne ze skutkami palenia tytoniu). Zwiększona śmiertelność w grupie z BMI poniżej 22,5-25 była związana z chorobami układu oddechowego. W 2010 w The New England Journal of Medicine ukazała się praca, w której zbadano zależność wskaźnika masy ciała i śmiertelności u 1,46 mln dorosłych, rasy kaukaskiej, w wieku 19-84 lata obserwowanych średnio 10 lat. Autorzy stwierdzili, że zarówno nadwaga jak i otyłość zwiększają prawdopodobieństwo śmierci, a optymalne BMI przy którym umieralność jest najniższa wynosiło 20,0-24,9 [63]. Podobne obserwacje prowadzono także wśród populacji azjatyckiej. W badaniu Zheng'a i wsp., w którym analizie poddano ok. 1,1 mln Azjatów stwierdzono, że najniższe ryzyko zgonu odnotowano wśród osób z wartością BMI w zakresie od 22,6 do 27,5. Ryzyko było natomiast podwyższone u osób z BMI wyższym lub niższym od tego zakresu o współczynnik 1.5 dla osób z BMI większym niż 35,0 oraz współczynnik 2,8 dla osób z BMI – 15,0 lub mniej [64]. Jak zauważają autorzy przytoczonych badań, zależność między BMI a ryzykiem zgonu ma kształt krzywej U, ze wzrostem ryzyka śmiertelności w przypadku BMI zarówno powyżej jak i poniżej przyjętego zakresu referencyjnego.

Korelację otyłości ze zwiększoną umieralnością wykazano nie tylko dla wskaźnika BMI, ale także dla wskaźnika talia-biodra (WHR) oraz obwodu pasa. W badaniu Pischon'a z 2008 roku przeprowadzono obserwację wśród 360 tys. ludzi z dziewięciu krajów europejskich, a średni czas obserwacji trwał 9,7 lat. Autorzy wnioskowali, że zarówno BMI jak i obwód pasa oraz wskaźnik WHR wykazały niezależny związek z umieralnością ogólną. Najniższe ryzyko śmierci związane było z BMI - 25,3 dla mężczyzn i 24,3 dla kobiet. Po uwzględnieniu BMI, obwód talii oraz wskaźnik talia-biodra (WHR) były silnie związane z ryzykiem zgonu [65]. W badaniu Yusuf'a i wsp. oceniającym związek otyłości z ryzykiem zawału serca u 27 tysięcy uczestników z 52 krajów wykazano istotną korelację wskaźnika WHR z ryzykiem zawału mięśnia sercowego [66], silniejszą w porównaniu ze wskaźnikiem BMI. Zgodnie z wytycznymi ESC dotyczącymi prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego przyjmuje się, że obwód pasa ≥ 80 cm dla kobiet i ≥ 94 cm dla mężczyzn stanowią wartość

progową, powyżej której nie powinien następować dalszy przyrost masy ciała, natomiast wartości obwodu pasa 88 cm dla kobiet oraz 102 cm dla mężczyzn stanowią wartość graniczną, od której należy bezwzględnie zalecać wdrożenie u chorych procedur mających na celu zmniejszenie masy ciała [7, 57].

W związku z danymi wskazującymi, że dokonywane pomiary obwodu pasa i wskaźnika WHR są mniej dokładne i wiarygodne w stosunku do BMI, powinno się raczej używać ich jako uzupełniających dla pomiaru BMI, a nie jako alternatywy [59, 60, 67].

I.2.4. Nieprawidłowa tolerancja glukozy i cukrzyca

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) na rok 2016 [68] cukrzycę możemy rozpoznać w 3 sytuacjach:

- Przygodna glikemia $\geq 11,0$ mmol/l (200 mg/dl) z typowymi objawami cukrzycy,
- 2 - krotna glikemia na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl)
- Glikemia w 120 minucie po doustnym obciążeniu 75 gramami glukozy (OGTT) $\geq 11,0$ mmol/l (200 mg/dl)

Ponadto definiujemy także 2 sytuacje, kiedy rozpoznajemy tzw. stan przedcukrzycowy (praedabetes):

- Nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG – Impaired Fasting Glucose) - glikemia na czczo w przedziale 5,6-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl)
- Nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT – Impaired Glucose Tolerance) - glikemia w 120 min OGTT wynosi 7,8-11,0 mmol/l (140-199 mg/dl)

Z raportu WHO ogłoszonego w 2016 roku dotyczącego występowania cukrzycy na świecie wynika, że liczba osób chorujących na cukrzycę wzrosła z 108 mln w 1980 roku do blisko 422 mln w 2014 roku, wskaźnik występowania cukrzycy po 18 roku życia wzrósł z 4,7% w 1980 roku do 8,5% w 2014 roku. Przewiduje się, że cukrzyca w 2030 roku będzie siódmą w kolejności przyczyną zgonów na świecie [69]. Ocenia się, że w Polsce choruje około 3 mln osób, z czego ponad 2 mln jest leczonych. Dane uzyskane z badania NATPOL 2011 podają, że roczny przyrost chorych na cukrzycę to około 2,5% [70].

Cukrzyca jest niezależnym czynnikiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniu Framingham wykazano większe ryzyko choroby wieńcowej u pacjentów

z cukrzycą (1,7 krotne u mężczyzn i 2,1 krotne u kobiet) [71]. W przytoczonych poniżej dużych badaniach klinicznych ACCORD, ADVANCED, VADT częstość występowania chorób sercowo-naczyniowych w obserwacji pacjentów z cukrzycą wynosiła odpowiednio: 35%, 32% i 40%[72-74].

Jednym z elementów świadczących o prawidłowej kontroli glikemii jest poziom hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}), który odzwierciedla średnią glikemię w ciągu 3 miesięcy przed oznaczeniem. Ważną kwestią podejmowaną przez badaczy jest próba ustalenia najbardziej optymalnej wartości HbA_{1c}, biorąc po uwagę ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Jednym z badań zajmujących się tą problematyką było badanie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes), do którego włączono ponad 10 tys. chorych z cukrzycą typu 2, w średnim i starszym wieku, z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową albo zwiększonym ryzykiem jej wystąpienia. Pacjentów przypisano do grupy intensywnego leczenia z docelowym stężeniem HbA_{1c} < 6% lub do grupy standardowej kontroli glikemii (docelowe HbA_{1c} 7,0-7,9%). W ciągu pierwszych 6 miesięcy trwania badania obserwowano bardzo szybki i stabilny spadek odsetka HbA_{1c}; wyniósł on w grupie leczonej intensywnie 6,4%, a w grupie leczonej standardowo 7,5%. Głównym punktem końcowym było wystąpienie incydentów sercowo-naczyniowych, a zgon z jakiegokolwiek przyczyny stanowił dodatkowy punkt końcowy. Badanie, które pierwotnie zaplanowano na 5 lat, zostało przerwane po upływie średnio 3,5 roku obserwacji z powodu istotnie większej umieralności ogólnej w grupie intensywnego leczenia, w której odnotowano 257 zgonów z dowolnej przyczyny w porównaniu z 203 zgonami w grupie standardowej kontroli glikemii (p=0,04), a także odpowiednio 135 zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych w porównaniu z 94 zgonami (p=0,02). Zaobserwowano ponadto w grupie leczonej intensywnie znacznie częstsze incydenty hipoglikemii wymagające interwencji, a także przyrost masy ciała [72]. Podobną tematyką zajęło się badanie ADVANCE (Action In Diabetes and Vascular Disease Trial), gdzie 11140 chorych przydzielono do dwóch grup: leczonej intensywnie z docelowym HbA_{1c} < 6,5% oraz leczonej standardowo. Stwierdzono zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego punktu końcowego w grupie leczonej intensywnie, ale nie zaobserwowano znamiennego wpływu na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (HR: 0,94 - 1,06; p = 0,32). Nie stwierdzono różnicy między grupami w umieralności; zmarło 498 osób w grupie leczonej intensywnie i 533 w grupie leczonej standardowo. Warto podkreślić, iż docelową wartość hemoglobiny glikowanej uzyskano znacznie wolniej w porównaniu z badaniem ACCORD [73]. Także w mniejszym badaniu VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) nie stwierdzono znamiennych różnic między grupami pod względem żadnego z elementów punktu

końcowego, a także umieralności ogólnej [74]. W metaanalizach biorących pod uwagę powyższe 3 badania, a także badanie UKPDS, stwierdzono znamienne zmniejszenie częstości występowania incydentów wieńcowych i sercowo-naczyniowych, natomiast nie wykazano redukcji umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych, ani umieralności ogólnej [7, 75, 76], podkreślono jednocześnie konieczność indywidualnego podejścia do leczenia cukrzycy u każdego chorego.

I.2.5. Dyslipidemie

Dyslipidemią nazywamy stan, w którym stężenia lipidów i lipoprotein w osoczu przekraczają wartości uznawane za pożądane. Na podstawie szeroko zakrojonych badań wykazano zasadniczą rolę zaburzeń lipidowych w rozwoju chorób serca i naczyń na podłożu miażdżycy.

W praktyce klinicznej rozpatrujemy najczęściej trzy postacie zaburzeń lipidowych [6, 7]:

1. Hipercholesterolemia – zwiększone stężenie cholesterolu LDL (LDL-C) u ludzi zdrowych $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl)
2. Dyslipidemia aterogenna – współwystępowanie zwiększonego stężenia trójglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) oraz niskiego stężenia cholesterolu HDL (HDL-C) $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l (50 mg/dl) u kobiet.
3. Hiperlipoproteinemię typu V wg Fredricksona – stała obecność chylomikronów w osoczu na czczo

W danych dostępnych z badania NATPOL 2011 hipercholesterolemię (LDL $\geq 3,0$ mmol/l) ma około 57,8% dorosłych Polaków, w tym 58,3% mężczyzn i u 57,3% kobiet. Według tego samego opracowania szacuje się, że hipertrójglicerydemia (TG $\geq 1,7$ mmol/l) występuje u 21,1% osób dorosłych (28,4% - M; 14% - K), natomiast małe stężenie HDL-C u 35,2% mężczyzn i 22,8% kobiet [14].

Od lat znany jest istotny wpływ wskaźników lipidogramu na stopień ryzyka sercowo-naczyniowego. Wykazano silnie dodatnią zależność między stężeniem cholesterolu całkowitego i LDL-C a ryzykiem śmierci z powodu chorób sercowo-naczyniowych u obu płci, zarówno u osób z jawną chorobą sercowo-naczyniową jak i bez rozpoznanej choroby [77]. Wiadomo także, że obniżenie LDL-C ma zasadnicze znaczenie w prewencji [78].

Ustalono ponadto, że redukcja stężenia LDL-C do wartości poniżej 1.8 mmol/l wiąże się z najmniejszym ryzykiem ponownych incydentów sercowo-naczyniowych w prewencji wtórnej [79]. Związek z ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych zaobserwowano także dla HDL-C. W badaniu Chapman'a i wsp z 2011 roku dowiedziono, że małe stężenie HDL-C wykazuje niezależny związek z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [80]. Niskie wartości HDL-C mogą nawet dorównywać hipercholesterolemii jako czynnikowi ryzyka CVD [7, 81]. Istotne znaczenie wydaje się mieć także poziom trójglicerydów. W analizie jednoczynnikowej stężenie trójglicerydów na czczo wiąże się z ryzykiem rozwoju chorób serca i naczyń, ale wpływ ten jest osłabiony po skorygowaniu względem innych czynników, zwłaszcza HDL-C. Naukowcy swoją uwagę skupili także na korelacji poziomu trójglicerydów oznaczanych u chorych nie będących na czczo, który może silniej wiązać się z ryzykiem sercowo-naczyniowym [82].

Związek z ryzykiem rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wykazano ponadto dla stężeniem Apolipoproteiny B (ApoB) [83] oraz Lipoproteiny(a) – Lp(a) [84], a także dla stosunku stężeń Apolipoproteiny B do Apolipoproteiny A1 [83, 85]. Badania te jednak nie są wykonywane w codziennej praktyce lekarskiej.

I.2.6. Niska aktywność fizyczna

Aktywność fizyczna zwiększa ogólną wydolność układu krążenia, sprzyja redukcji masy ciała, normalizacji ciśnienia tętniczego, poprawie profilu lipidowego i glikemii, a także wpływa korzystnie na czynność śródbłonna naczyniowego [7, 86, 87]. Regularne uprawianie sportu wywiera działanie przeciwzakrzepowe związane ze zmniejszeniem lepkości krwi, zwiększeniem objętości osocza, redukcją agregacji płytek, a także zwiększeniem aktywności trombolitycznej [88]. Ćwiczenia fizyczne wywołują zjawisko tzw. hartowania mięśnia sercowego przez niedokrwienie (ischemic pre-conditioning), co zwiększa tolerancję kardiomiocytów na ischemię, a w konsekwencji zmniejsza uszkodzenie mięśnia i ryzyko potencjalnych tachyarytmii w trakcie patologicznego niedokrwienia związanego z incydem naczyniowym [89].

Osoby zdrowe powinny poświęcić 2,5-5 godzin tygodniowo na aktywność fizyczną o co najmniej umiarkowanej intensywności (5-6 punktów w 10 stopniowej skali Borga) [7, 90, 91]. Pacjenci po przebytym zawale serca, ze stabilną dławicą piersiową lub stabilną przewlekłą niewydolnością serca powinni wykonywać aerobowy trening fizyczny

o umiarkowanej intensywności ≥ 3 razy w tygodniu, w sesjach obejmujących minimum 30 minut [7, 92, 93].

Systematyczny trening, w tym ćwiczenia aerobowe, zmniejsza ryzyko śmiertelnych oraz nieprowadzących do zgonu incydentów wieńcowych zarówno u osób zdrowych, jak i pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, a także pacjentów z rozpoznaną chorobą serca. Szacuje się, że trening fizyczny osób zdrowych wiąże się z ok. 20-30% zmniejszeniem umieralności ogólnej oraz zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych zarówno u kobiet jak i mężczyzn w szerokim zakresie wieku [90, 91, 94]. W metaanalizie, do której włączono osoby z rozpoznaną stabilną dławicą wieńcową, osoby po przebytym zawale serca oraz poddawane CABG lub PCI wykazano, że prowadzone programy aktywności fizycznej wiązały się ze zmniejszeniem łącznej umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych o około 30%, a umieralność z powodu choroby niedokrwiennej serca spadła o około 35% [95].

Podnoszone niekiedy przez oponentów ryzyko wystąpienia poważnego incydentu sercowo-naczyniowego w związku z podejmowanym wysiłkiem fizycznym przez osoby zdrowe jest niezwykle małe i szacowane na około 1:500.000 do 1:2.600.000 osobogodzin wysiłku [7, 96, 97].

1.2.7. Wpływ diety na profil ryzyka rozwoju miażdżycy

Od lat badany jest wpływ diety (zarówno składu jakościowego jak i ilościowego) na ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych. Ocenia się zarówno wpływ poszczególnych składników pożywienia jak i całych diet. Znany i szeroko omawiany jest korzystny wpływ diety śródziemnomorskiej na profil ryzyka rozwoju miażdżycy. Jednym z dużych badań klinicznych z randomizacją, w którym sprawdzono, która z diet (niskotłuszczowa, śródziemnomorska, śródziemnomorska wzbogacona orzechami) najkorzystniej wpływa na ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest badanie PREDIMED. W eksperymencie wzięło udział 7447 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni celem wdrożenia założeń wynikających z badanych diet. Mediana obserwacji wynosiła 4,8 roku. Stwierdzono, że dieta śródziemnomorska i śródziemnomorska wzbogacona orzechami redukowały ryzyko wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego (zawału, udaru mózgu lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych) o ok. 30%. Co ciekawe, efekt był ten sam zarówno dla uczestników powyżej, jak i poniżej 70 roku życia [98]. Podobny efekt

wykazano dla ryzyka rozwoju migotania przedsionków, stwierdzając, że dieta śródziemnomorska z zawartością oliwy z oliwek zmniejsza rozwój migotania przedsionków o 38% , a dobroczynny wpływ diety pojawia się już po 2 latach jej stosowania [99].

I.2.8. Psychospołeczne czynniki ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych

W ostatnim czasie przedmiotem intensywnych badań stał się wpływ czynników psychospołecznych na rozwój chorób serca i naczyń krwionośnych. Uważa się, że niski status społeczno-ekonomiczny [100, 101], izolacja społeczna i małe wsparcie społeczne [102], stres w pracy i w życiu rodzinnym [103, 104], zaburzenia psychiczne (depresja, wrogość, lęk) [105-107] oraz osobowość typu D (osobowość stresowa) [108] przyczyniają się zarówno do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i do ich cięższego przebiegu klinicznego i gorszego rokowania. U osób z depresją i narażonych na permanentny stres dochodzi do zaburzeń w funkcjonowaniu układu autonomicznego, osi podwzgórzowo-przysadkowej, co prowadzi do zmian w czynności śródbłonna oraz procesach hemostazy [109]. Coraz częściej zastosowanie znajdują kwestionariusze radzenia sobie ze stresem, takie jak: kwestionariusz CISS, kwestionariusz Lazarusa i Folkmana, które stanowią źródło dodatkowych informacji, ułatwiając opracowanie i skuteczne wdrożenie technik relaksacyjnych pomocnych w zwalczaniu skutków przewlekłego stresu.

I.2.9. Ilość czynników ryzyka miażdżycy a tempo rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy

Z punktu widzenia klinicznego bardzo istotnym problemem jest współwystępowanie czynników ryzyka miażdżycy, ich wzajemna interakcja i wpływ na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednym z większych badań zajmujących się tym tematem jest studium INTER-HEART (A Global Case-Control Study of Risk Factor for Acute Myocardial Infarction). Obserwacja objęła swym zasięgiem 52 kraje. Jej celem było określenie związku między czynnikami ryzyka choroby niedokrwiennej serca a wystąpieniem ostrego zawału mięśnia sercowego w różnych populacjach na całej kuli ziemskiej. Dane dotyczące czynników demograficznych, statusu społeczno-ekonomicznego, stylu życia, obciążeń genetycznych, dotychczasowych schorzeń zebrano w specjalnych, wystandaryzowanych

kwestionariuszach od 27000 osób. W badanej grupie wykonano także oznaczenia biochemiczne. Badanie INTER-HEART pozwoliło wyodrębnić 6 niezależnych czynników ryzyka (zaburzenia lipidowe, palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość brzuszna, czynniki psychospołeczne) oraz 3 czynniki kardioprotekcyjne (spożycie warzyw i owoców, umiarkowane spożycie alkoholu, aktywność fizyczna). Szacuje się, że wymienione czynniki ryzyka odpowiadają za 90% zawałów serca u mężczyzn i 94% u kobiet, przy czym 2/3 ryzyka wiąże się z paleniem papierosów i dyslipidemią [85]. W badaniu tym analizowano także wpływ palenia tytoniu na ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych. Według danych otrzymanych z badania wypalanie 1-5 papierosów dziennie zwiększa ryzyko wystąpienia zawału aż o 38%. Interesujące są także obserwacje dotyczące stresu i czynników socjopsychologicznych. Ciągły stres wiązał się z dwukrotnie większym, w porównaniu do grupy kontrolnej ryzykiem zawału, a poziom ryzyka związany z czynnikami socjopsychologicznymi postawiono na równi z nadciśnieniem tętniczym i otyłością typu brzuszego.

W zbieżności do powyższych wniosków pozostaje badanie INTER-STROKE, które zostało przeprowadzone w 22 krajach na 5 kontynentach. Badaniem zostało objęte 3000 pacjentów z pierwszym epizodem udaru mózgu oraz 3000 osób kontrolnych. Celem obserwacji było ustalenie czynników ryzyka udaru mózgu u ludzi o zróżnicowanym stylu życia. Czynniki zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia udaru mózgu uszeregowano od największego do najmniejszego ilorazu szans (OR). Podział ten przedstawia się następująco: nadciśnienie tętnicze, aktualne palenie, dyslipidemia, otyłość brzuszna, spożywanie alkoholu w dużych ilościach, zwiększony wskaźnik żywieniowych czynników ryzyka, cukrzyca, depresja, stres. Wysunięto także wniosek, że regularna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko udaru mózgu [110].

Przedmiotem badań naukowych jest ponadto wpływ redukcji czynników ryzyka miażdżycy na zapadalność jak i śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego. W 2010 roku ukazało się badanie Puska i wsp., w którym przedstawiono wnioski z obserwacji mężczyzn w latach 1972-2007 w Północnej Karelii (Finlandia). Dowiedziono, że redukcja czynników ryzyka CVD spowodowała spadek umieralności z powodu chorób serca i naczyń o 80%, w tym z powodu choroby niedokrwiennej serca o 85%, a udaru mózgu o 69%. Spośród czynników ryzyka największe znacznie miał spadek poziomu cholesterolu [111]. Podobną obserwację na terytorium Kanady przeprowadzili Wijeyesundera i wsp. Dokonali oni oceny zależności spadku umieralności na choroby serca i naczyń od zmian w rozpowszechnieniu czynników ryzyka miażdżycy i poprawy leczenia.

Badanie obejmowało lata 1994-2005. Wykazano spadek umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca o 35% związany ze zmniejszeniem rozpowszechnienia czynników ryzyka i poprawą jakości leczenia. Jednocześnie zaobserwowano wzrost występowania cukrzycy i otyłości (wyrażonej BMI), co skutkowało wzrostem umieralności odpowiednio o 6% i 2% [112].

Interesującym badaniem była obserwacja Yong'a i wsp., którzy porównali udział prewencji pierwotnej i wtórnej w spadku umieralności z powodu CAD w populacji USA w latach 1980-2000. Naukowcy poddali ocenie wpływ zmniejszenia częstości palenia tytoniu, stężenia cholesterolu oraz skurczowego ciśnienia tętniczego na częstość zgonów u osób z rozpoznaną chorobą niedokrwinną serca (profilaktyka wtórna) oraz osób zdrowych (profilaktyka pierwotna). Wykazano, że profilaktyka pierwotna dusznicy bolesnej powoduje znacznie większą redukcję zgonów w populacji niż profilaktyka wtórna (spadek umieralności z powodu ChNS w obserwowanym okresie o ponad 300 tysięcy, z czego 79% przypadło na prewencję pierwotną, a 21% na wtórną). Autorzy wnioskowali, że stosowanie statyn u osób bezobjawowych tłumaczyło spadek umieralności o ok. 1/6, a leczenie nadciśnienia tętniczego (zarówno w prewencji pierwotnej jak i wtórnej) zmniejszało ten wskaźnik także o około 1/6 [113].

O tym, jak ważna jest optymalizacja czynników ryzyka rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, przekonują liczne badania. W 2012 roku opublikowano w *The New England Journal of Medicine* metaanalizę 18 badań kohortowych obejmujących łącznie ponad 250 tys. osób z czynnikami ryzyka rozwoju CVD. Osoby obserwowano minimum 10 lat pod kątem wystąpienia zarówno zgonów sercowo-naczyniowych, jak i incydentów nie zakończonych zgonem. Ryzyko zgonu mężczyzn z powodu choroby serca i naczyń, u których optymalne były profile ryzyka wynosiło średnio 4,7%. Współwystępowanie co najmniej dwóch uznanych czynników ryzyka zwiększało ryzyko zgonu średnio do 29,6%. U kobiet wskaźniki te wynosiły odpowiednio 6,4% i 20,5%. Również ryzyko wystąpienia zawału serca i udaru mózgu (powikłanego zgonem lub nie) było znamienne niższe u osób z optymalnym profilem ryzyka [114]. Do podobnych konkluzji prowadzi publikacja Wilkins'a i wsp. z 2012 roku. W obserwacyjnym badaniu populacyjnym obejmującym łącznie 905115 osobolat, gdzie wszyscy pacjenci w wieku 45 lat nie mieli rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, autorzy wykazali, że osoby z optymalnym profilem ryzyka miały znacznie mniejsze ryzyko rozwoju chorób serca i naczyń w dalszych latach życia w porównaniu z osobami, u których występował 1 lub 2 silne czynniki ryzyka miażdżycy [115].

I.3. Skale oceny ryzyka sercowo-naczyniowego

Ryzyko sercowo-naczyniowe zgodnie z definicją oznacza prawdopodobieństwo, z jakim u danej osoby, w ciągu zdefiniowanego okresu czasu wystąpi incydent sercowo-naczyniowy o etiologii miażdżycowej [7]. U pacjentów z objawową CVD niebezpieczeństwo wystąpienia kolejnych epizodów jest a priori bardzo duże i wymaga wielokierunkowej interwencji dotyczącej wszystkich obecnych u chorego czynników ryzyka. U pozornie zdrowych osób narażenie na rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego jest wypadkową wielu czynników, które wchodzą ze sobą we wzajemne interakcje. Skale ryzyka sercowo-naczyniowego opierają się na modelach matematycznych, uwzględniając badania populacyjne. Celem praktycznego zastosowania kalkulatorów jest ułatwienie podejmowania decyzji terapeutycznych w oparciu o całościowe spojrzenie na czynniki ryzyka miażdżycy u każdego chorego indywidualnie, co pozwala uniknąć sytuacji, w których leczenie jest niedostatecznie jak i nadmiernie intensywne. Bezspornym jest fakt, że największe korzyści z leczenia poszczególnych czynników ryzyka odnoszą te osoby, u których sumaryczne narażenie jest największe. Zauważono jednakże, że większość zgonów w populacji ogólnej występuje wśród osób, u których prawdopodobieństwo rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego jest stosunkowo niższe, co związane jest ze znacznie większą liczebnością tej grupy w stosunku do grupy wysokiego ryzyka [116].

W praktyce klinicznej dostępnych jest kilka systemów oceny prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, opracowanych na podstawie wieloośrodkowych badań populacyjnych. Najpopularniejsze z nich to m.in. amerykańskie skale Framingham i ASCVD, najbardziej rozpowszechniony w Europie kalkulator SCORE, niemiecki algorytm PROCAM oraz brytyjski QRISK. Występują one zarówno w postaci tabel, jak i interaktywnych narzędzi (strony internetowe, aplikacje), które w łatwy sposób pomagają obliczyć prawdopodobieństwo zdarzeń sercowo-naczyniowych u danego chorego i często przedstawiają zbiór zaleceń jakie pacjent powinien wdrożyć w życiu codziennym. Za ich pomocą szacuje się ryzyko wystąpienia śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych lub wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, albo łącznie ryzyko zgonu i zdarzeń niezakończonych zgonem.

I.3.1. Skala FRAMINGHAM 2008

Skala FRAMINGHAM jest jednym z najstarszych systemów oceniających ryzyko sercowo-naczyniowe. Jest ona nadal popularna, zwłaszcza w krajach Ameryki Północnej (USA, Kanada). Powstała na podstawie danych zaczerpniętych z jednego z największych epidemiologicznych badań prospektywnych (Framingham Heart Study) nad chorobą niedokrwienną serca przeprowadzonych w USA [117]. Na podstawie modelu regresji wieloczynnikowej określa ona ryzyko sercowo-naczyniowe definiowane jako wystąpienie zgonu z przyczyn sercowych lub zawału serca. Na przestrzeni lat kalkulator ten ewoluował. Skala Framingham z uwzględnieniem modyfikacji (Framingham 2008 Risk Score) [118] bierze pod uwagę następujące czynniki: wiek, płeć, skurczowe ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu całkowitego i HDL-C w surowicy, a także palenie tytoniu, leczenie nadciśnienia tętniczego krwi, występowanie cukrzycy. Otrzymany wynik to tzw. 10-letnie ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (nie tylko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zawału serca) .

Z uwagi na duże różnice regionalne w epidemiologii chorób sercowo-naczyniowych dyskusyjne jest używanie tej skali w warunkach europejskich. Algorytm został bowiem skonstruowany na podstawie danych zbieranych w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku, kiedy to wskaźnik zapadalności na chorobę wieńcową był znacznie wyższy niż obecnie. Paradoksalnie jednak, w populacji polskiej skala ta może nie mieć takich ograniczeń, gdyż nasz kraj należy do grupy państw o dużym ryzyku zapadalności na chorobę wieńcową. Pewnym mankamentem skali Framingham może być to, że w trakcie zbierania do niej danych, uwzględniano początkowo nie tylko „zgony wieńcowe” i „zawały serca”, ale – zgodnie z wówczas obowiązującą wiedzą – także bardziej „miękkie” punkty końcowe, czyli występowanie epizodów zaostrzenia dławicy piersiowej. W badaniu Thomsen’a i wsp. stwierdzono przeszacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego w populacji duńskiej liczonej skalą FRAMINGHAM [119]. ESC rekomenduje stosowanie w krajach europejskich kalkulatora SCORE [7].

I.3.2. Skala SCORE

W Europie najbardziej rozpowszechniona jest karta ryzyka SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) zalecana przez grono międzynarodowych ekspertów zrzeszonych pod patronatem Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC). Duże znaczenie tego systemu podkreślono w wytycznych Piątej Wspólnej Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i Innych Towarzystw Naukowych ds. Zapobiegania Chorobom Serca i Naczyń w Praktyce Klinicznej pod przewodnictwem Joep Perk'a [7]. Skala SCORE została opracowana na podstawie wielośrodkowych badań populacyjnych przeprowadzonych w kilkunastu krajach europejskich. Badania objęły łącznie 205178 osób i 2,7 mln osobolat obserwacji. Z uwagi na zróżnicowaną umieralność z przyczyn chorób sercowo-naczyniowych w poszczególnych krajach Europy, utworzono odrębne kalkulatory ryzyka dla regionów, gdzie zagrożenie wystąpieniem choroby niedokrwiennej serca jest uznawane jako niskie oraz wysokie. Kryterium włączenia danego kraju do regionu o niskim ryzyku rozwoju chorób CVD stanowi dla populacji w wieku 45-74 lata standaryzowany współczynnik umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy poniżej 220/100 000 wśród mężczyzn i 160/100 000 wśród kobiet. Do grupy tej zaliczamy m.in. Finlandię, Francję, Grecję, Hiszpanię, Niemcy, Wielką Brytanię, Włochy. Polska razem z Czechami, Słowacją oraz Węgrami zaliczana jest do grupy krajów o tzw. wysokim ryzyku. Wśród krajów wysokiego ryzyka osobną grupę stanowią kraje o tzw. bardzo wysokim ryzyku sercowo-naczyniowym, gdzie wyżej wymienione współczynniki wynoszą odpowiednio 500/100 000 dla osób płci męskiej oraz 250/100 000 dla kobiet. W tej grupie znajdują się m.in. kraje byłego Związku Radzieckiego (Białoruś, Ukraina, Rosja, Litwa, Łotwa, Kazachstan) [120].

Porównując badania NATPOL III z 2002 roku oraz NATPOL 2011 zaobserwowano redukcję współczynników umieralności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w Polsce o około 23,2 % (z 413,9/100 000 w 2002 roku do 317,8/100 000 w 2011 roku) [120-122]. W związku z powyższym, zaistniała potrzeba zmiany tablic ryzyka dla krajów takich jak Polska, celem ograniczenia zjawiska przeszacowania ryzyka sercowo-naczyniowego [123, 124]. Najnowsze dostępne tablice dla populacji polskiej (Pol-SCORE 2015 – Rycina I.3.2.1.) uwzględniają rozdział głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, aktualne wartości współczynników umieralności z powodu CVD oraz wydłużający się czas trwania życia w Polsce [120].

Skala SCORE uwzględnia następujące czynniki: wiek, płeć, palenie tytoniu, skurczowe ciśnienie tętnicze, stężenie cholesterolu całkowitego [28]. Za pomocą systemu SCORE szacuje się 10-letnie ryzyko śmiertelnego incydentu o etiologii miażdżycowej tj. zawału serca, udaru mózgu, tętniaka aorty lub innego incydentu u osób bez pierwotnie rozpoznanej choroby serca i naczyń na podłożu miażdżycowym. Wybór umieralności jako punktu odniesienia, a nie wszystkich incydentów (śmiertelnych oraz nieprowadzących do zgonu) jest związany z tym, że częstość rozpoznania, a tym samym występowania incydentów nieprowadzących do zgonu zależy w dużej mierze od przyjętych definicji oraz metod wykorzystywanych do diagnostyki. Pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz udokumentowaną chorobą serca i naczyń zaliczamy automatycznie do grupy o bardzo wysokim ryzyku. Zgodnie z wytycznymi ESC, także chorzy z rozpoznaną cukrzycą typu 2 oraz typem 1 z towarzyszącą mikroalbuminurią, z bardzo nasilonym pojedynczym czynnikiem ryzyka powinni być kwalifikowani do grupy wysokiego ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [7].

Kalkulator SCORE dostępny jest zarówno w formie papierowej, jak i narzędzia internetowego jako HeartScore dostępnego na stronie ESC (<http://www.heartscore.org>). Zaletą systemu internetowego jest łatwość obsługi, interesująca i spójna forma przedstawienia choremu zarówno poziomu ryzyka (w postaci graficznej), dystrybucji poszczególnych czynników rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, jak i możliwości interwencji prewencyjnych i terapeutycznych.

Wyliczony współczynnik SCORE dzieli pacjentów na cztery grupy:

- małego ryzyka: $< 1\%$
- umiarkowanego ryzyka: $\geq 1\%$ ale $< 5\%$
- dużego ryzyka: $\geq 5\%$ ale $< 10\%$
- bardzo dużego ryzyka: $\geq 10\%$,

co implikuje odpowiednie decyzje i cele terapeutyczne indywidualne dla każdego chorego.

Według wytycznych choremu z wartością ryzyka $\geq 5\%$ należy zalecić intensywną modyfikację czynników ryzyka poprzez zmianę stylu życia oraz rozważyć farmakoterapię [7]. Zgodnie z badaniem FINRISK przeprowadzonym w ramach projektu MONICA, ryzyko zgonu sercowo-naczyniowego szacowane na 5% wg kalkulatora SCORE przekłada się na 15% ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego (niezakończonych i zakończonych zgonem) [7, 125]. Szacuje się, że 5% ryzyko zgonu z powodu CVD liczone systemem SCORE przekłada się na 10-25% łączne ryzyko CVD w badaniu FRAMINGHAM [7].

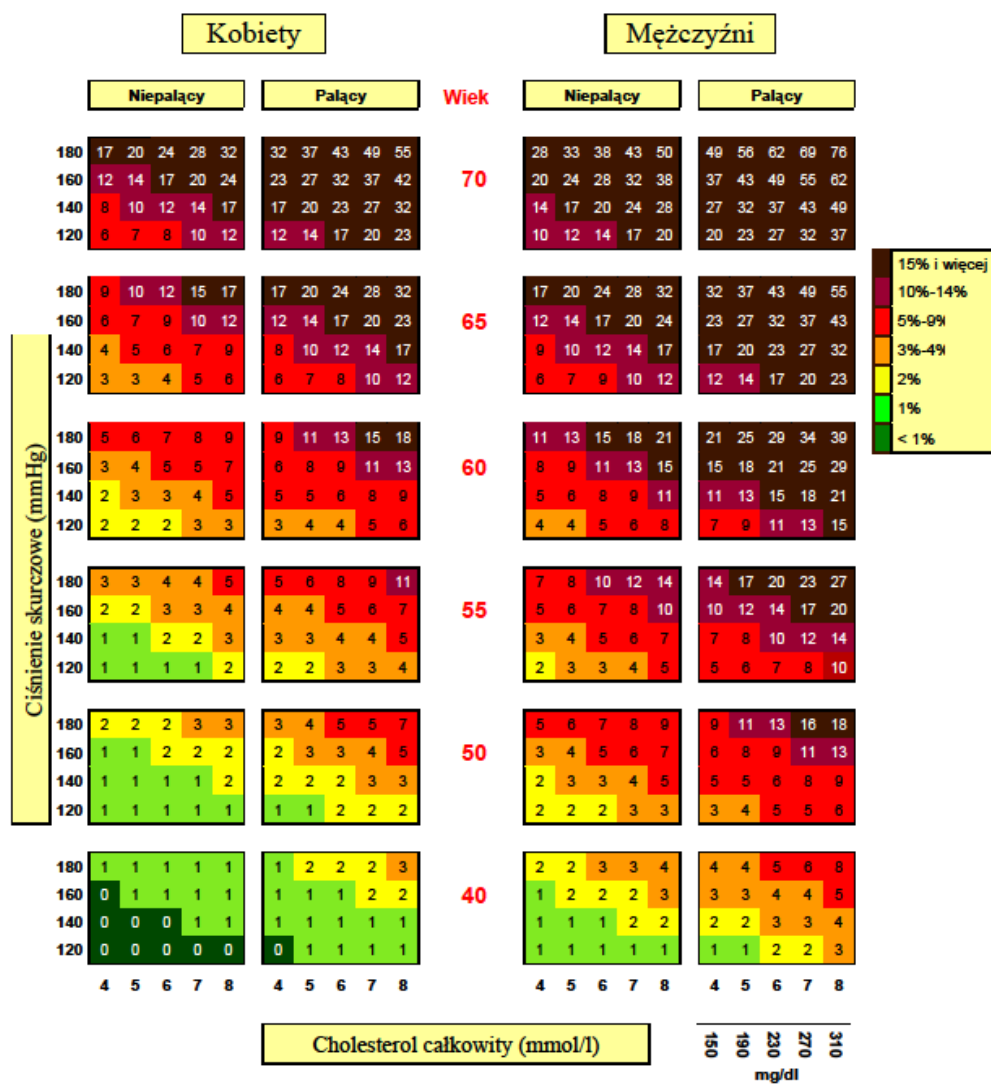
W związku z tym, że do wyliczenia ryzyka wykorzystano jedynie przedstawione powyżej parametry, pojawiają się pewne ograniczenia stosowania kalkulatora. Ma to zasadnicze znaczenie u osób, u których występują inne, nieuwzględnione w karcie czynniki ryzyka, takie jak: przedwczesne występowanie CVD w wywiadzie rodzinnym, obecność praediabetes (nieprawidłowej glikemii na czczo – IFG i nietolerancji glukozy – IGT), cukrzyca, otyłość, siedzący tryb życia. Kalkulator nie uwzględnia także innych, poza cholesterolem całkowitym, frakcji lipidów (HDL-C, LDL-C, TG). Jak już omawiano w poprzednich rozdziałach, stężenie HDL-C może istotnie wpływać na poziom szacowanego ryzyka u obu płci, we wszystkich grupach narażenia. Ma to szczególne znaczenie dla chorych, u których ryzyko mieści się poniżej wartości progowej 5%. Wykazano, że u tych osób niskie stężenie HDL-C może przekwalifikować tych chorych do grupy, w której niezbędna jest intensywna modyfikacja czynników ryzyka [126, 127].

Warto zwrócić uwagę, że u ludzi starszych, tj. po 60 r.ż., ryzyko może być zawyżone, natomiast u ludzi młodych niedoszacowane. W związku z powyższym, u ludzi młodych z małym ryzykiem bezwzględnym należy, przy wykorzystaniu dodatkowej karty, określić ryzyko względne (całkowite) wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Przedstawienie pacjentowi takiej kalkulacji pozwala podkreślić znaczenie modyfikacji występujących u chorego czynników rozwoju CVD w odniesieniu do osób tej samej płci i wieku, u których dane narażenie nie występuje. Ma to ogromne znaczenie dla efektywnego poradnictwa medycznego i pozwala w znacznej mierze zwiększyć motywację pacjenta do zmiany stylu życia.

Na podstawie przeprowadzonej kalkulacji SCORE możemy określić choremu tzw. wiek ryzyka sercowo-naczyniowego. Według definicji ESC wiek ryzyka u osoby z kilkoma czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego jest to wiek osoby bez tych czynników, której 10-letnie prawdopodobieństwo zgonu z powodu CVD jest na tym samym poziomie (wynika tylko z niepodlegających modyfikacji czynników ryzyka takich jak wiek, płeć) [7]. Wiek ryzyka sercowo-naczyniowego w prosty sposób ilustruje prawdopodobne skrócenie oczekiwanej długości życia, jeśli chory nie podda się zaleconym interwencjom terapeutycznym, co przekłada się na łatwiejsze przekazywanie informacji o ryzyku, zwłaszcza osobom młodym, u których występuje mały bezwzględny poziom narażenia na rozwój chorób serca i naczyń.

Pol-SCORE 2015

Ryzyko zgonu z powodów sercowo-naczyniowych w ciągu 10 lat



Rycina I.3.2.1. Karta Pol-SCORE 2015 dostępna na stronie PTK:

(http://www.ptkardio.pl/Uaktualniona_wersja_oceny_ryzyka_sercowo_naczyniowego_Pol_SCORE_2015-2459).

I.3.3. Skala ASCVD Risk

Kolejnym systemem oceny ryzyka sercowo-naczyniowego, rozpowszechnionym szczególnie w Ameryce Północnej, jest skala ASCVD Risk. Została ona zawarta w wytycznych Amerykańskiego Kolegium Kardiologów i Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk) w 2013 roku [128]. Przy zastosowaniu kalkulatora ASCVD Risk oblicza się indywidualne ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w najbliższych 10 latach (10-Year ASCVD Risk Estimates) oraz w ciągu całego życia (Lifetime ASCVD Risk Estimates), zdefiniowane jako zawał serca oraz udar mózgu zakończony i niezakończony zgonem. System został stworzony na bazie New Pooled Cohort ASCVD Risk Equations (cPCE). Kalkulator przeznaczony jest dla kobiet i mężczyzn w wieku 40-79 lat (zarówno rasy białej jak i afro-amerykanów) bez rozpoznanej choroby serca i naczyń, z LDL-C < 190mg/dl. Ryzyko zostało uznane za podwyższone przy wyniku $\geq 7,5\%$, co implikuje wg wytycznych ACC/AHA z 2013 roku rozważenie włączenia statyn do leczenia w tej grupie chorych [129, 130]. Wersja internetowa skali dostępna jest pod adresem: <http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator>. Informacje wymagane do oszacowania ryzyka ASCVD obejmują: wiek, płeć, rasę, wywiad w kierunku leczenia nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, palenia papierosów, poziom cholesterolu całkowitego, cholesterolu HDL [130, 131].

I.3.4. Skala PROCAM

Punktem wyjścia do opracowania skali PROCAM było badanie Prospective Cardiovascular Münster Study do którego zakwalifikowano 5389 mężczyzn w wieku 35-65 lat [132, 133]. Kalkulator przeznaczony jest dla osób bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca, bez przebytego zawału serca i udaru mózgu. Ryzyko bezwzględne u pacjentów jest obliczane na podstawie danych dotyczących: płci, wieku, cukrzycy w wywiadzie, wystąpienia u krewnego 1-go stopnia zawału serca przed 60 rokiem życia, palenia papierosów, wywiadu w kierunku przyjmowania leków na nadciśnienie tętnicze, wzrostu, wagi, skurczowego ciśnienia tętniczego oraz stężenia HDL-C, LDL-C i TG. Skala PROCAM dostępna jest w postaci tabel punktowych, a także w formie interaktywnego narzędzia internetowego na stronie: <http://www.chd-taskforce.com>.

PROCAM Risk Score składa się z dwóch kalkulatorów szacujących 10-letnie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. PROCAM Quick Check umożliwia szybką wstępną ocenę ryzyka i obejmuje tylko zmienne, które nie wymagają badań laboratoryjnych. Został opracowany na podstawie 450 zdarzeń wieńcowych w grupie około 5000 mężczyzn w wieku 35-65 lat obserwowanych nieprzerwanie przez 10 lat. Stosowany jest dla kobiet i mężczyzn w wieku 25-75 lat. Na podstawie wyniku podejmowana jest decyzja co do potrzeby dalszych badań laboratoryjnych i konsultacji lekarskich u danego chorego. PROCAM Health Check daje bardziej szczegółowy wynik oparty na 462 zdarzeniach wieńcowych wśród 18460 mężczyzn i 49 zdarzeniach wieńcowych, które wystąpiły wśród 8518 kobiet w wieku 20-78 lat, obserwacja trwała średnio 11,7 roku. W swojej ocenie zawiera oprócz danych epidemiologicznych także badania laboratoryjne.

I.3.5. Skala QRISK®2

Jednym z najnowszych kalkulatorów służących do oceny ryzyka sercowo-naczyniowego jest skala QRISK. Przeznaczona jest dla chorych bez rozpoznanej CVD na podłożu miażdżycowym. Ocenia ona 10-letnie ryzyko chorób sercowo-naczyniowych (zawału serca i udaru mózgu). Została opracowana przez naukowców na podstawie danych uzyskanych od pacjentów podstawowej opieki medycznej w Wielkiej Brytanii (UK National Health Service) i jest corocznie aktualizowana [134, 135]. Unikatową cechą tego kalkulatora jest to, że uwzględnia on czynniki środowiskowe (status społeczno-ekonomiczny) na terenie Wielkiej Brytanii – The Townsend Score (identyfikacja na podstawie kodu pocztowego). Dla osób mieszkających poza granicami przyjmuje się uśrednione wartości. QRISK uwzględnia czynniki pominięte w skalach SCORE i PROCAM.

Najnowszą wersją kalkulatora QRISK jest skala QRISK®2, która dostępna jest w formie interaktywnej pod adresem <http://www.qrisk.org>. Została ona opracowana na podstawie badania kohortowego zawierającego dane z 531 praktyk lekarskich w Wielkiej Brytanii w latach 1993-2008. Zasięgiem objęła 2,3 mln pacjentów w wieku 35-74 lata (ponad 16 mln osobołat), u których doszło do ok. 140 tys. zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dostępne są publikacje, które wykazują wyższość skali QRISK i QRISK2 w porównaniu ze zmodyfikowaną skalą FRAMINGHAM odnośnie precyzji kwalifikacji pacjentów do przedziałów niskiego i wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego [136-139].

W systemie tym brane są pod uwagę następujące dane: wiek, płeć, rasa, miejsce zamieszkania, wywiad w kierunku palenia papierosów (z uwzględnieniem ilości aktualnie wypalanych papierosów oraz palenia w przeszłości), obecność cukrzycy (DM t.1 i DM t.2), przewlekłej choroby nerek, migotania przedsionków, choroby reumatycznej, przedwczesne (przed 60 r.ż.) występowanie CVD w wywiadzie rodzinnym, leczenie nadciśnienia tętniczego, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi, wskaźnik masy ciała (BMI), stosunek stężenia cholesterolu całkowitego (TC) do HDL-C. W wyniku analizy otrzymujemy: 10-year QRISK®2 score – czyli 10-letnie indywidualne ryzyko wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu, kalkulację ryzyka dla osoby w tym samym wieku i tej samej płci, ale bez czynników ryzyka oraz QRISK® Healthy Heart Age – czyli wiek, w którym osoba zdrowa w porównaniu z badaną osiągnęłaby wyliczoną wcześniej indywidualną wartość ryzyka.

I.4. Śródbłonek naczyniowy

Śródbłonek naczyniowy (łac. endothelium) jest pojedynczą warstwą wysoko wyspecjalizowanych komórek, które wyściełają ścianę naczyń krwionośnych i odgrywają kluczową rolę w utrzymaniu ich prawidłowej funkcji. Powstaje w trakcie rozwoju embrionalnego z mezodermy poprzez różnicowanie się hemangioblastów w kierunku angioblastów [140]. W naczyniach tętniczych przybierają one kształt wrzecionowaty i zorientowane są zgodnie z kierunkiem przepływu krwi. Kształt ten związany jest z występującym w naczyniach tzw. napięciem ścinającym (ang. shear stress) [141]. Komórki śródbłonka naczyniowego (ang. Endothelial Cells = ECs) kontaktują się ze sobą za pomocą trzech typów połączeń: przylegających (ang. adherens junction), ścisłych-zamykających (ang. tight junction) oraz połączeń szczelinowych (ang. gap junction) [142]. Rolą połączeń międzykomórkowych jest regulacja transportu poprzez ścianę naczynia [143]. ECs, spoczywając na kolagenowej błonie podstawnej, tworzą wraz z nią błonę wewnętrzną tzw. tunica intima, która stanowi barierę między krwią a ścianą naczynia.

Komórki śródbłonka naczyniowego charakteryzują się niezwykle różnorodną aktywnością biologiczną. Biorą udział w transporcie substancji chemicznych oraz wydzielają szereg czynników pełniących kluczowe role regulatorowe w procesie hemostazy naczyń krwionośnych.

Do najważniejszych funkcji endotelium należy:

- regulacja średnicy i napięcia naczyń poprzez udział w syntezie substancji o działaniu wazodylatacyjnym – m.in. tlenek azotu (NO), prostacyklina (PGI₂), bradykinina, jak również wazokonstrykcyjnym – m.in. endotelina I, angiotensyna II [141]
- hamowanie agregacji płytek krwi m.in. poprzez NO, PGI₂ [144]
- utrzymanie równowagi pomiędzy procesami krzepnięcia poprzez uwalnianie: czynnika krzepnięcia von Willebranda (vWF), trombomoduliny, tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) [145]
- regulacja przylegania leukocytów do ściany naczynia poprzez selektynę P zawartą w ciałkach Weibela-Palade [146]
- hamowanie przenikania leukocytów przez ścianę naczynia

I.5. Definicja dysfunkcji śródbłónka naczyniowego

Zdrowy śródbłonek wywiera szereg efektów naczynioprotekcyjnych: działa przeciwzapalnie, naczyniorozkurczająco, hamuje aktywację i agregację płytek krwi, a także proliferację i migrację mięśniówki gładkiej [147]. Za wymienione działania odpowiada m.in. uwalniany przez komórki śródbłónka naczyniowego tlenek azotu (NO), produkowany przez śródbłonkową syntazę tlenku azotu (eNOS) z L-argininy. Tlenek azotu odgrywa kluczową rolę w regulacji napięcia ścian naczyń krwionośnych i jest najsilniej działającym czynnikiem wazo dylatacyjnym. Dostępność biologiczna NO jest uznawana za ważny wykładnik funkcji śródbłónka [141].

Dysfunkcję śródbłónka naczyniowego cechują zaburzenia równowagi pomiędzy czynnikami ochronnymi (np. NO, prostacyklina – PGI₂) a wpływem stresu oksydacyjnego (rodnik nadadtlenkowy, endotelina-1 (ET-1), angiotensyna II). Charakteryzuje się upośledzeniem czynności rozkurczowej naczynia zależnej od śródbłonkowej produkcji NO [148]. Mechanizm dysfunkcji NO-zależny związany może być m.in. ze zmniejszeniem ekspresji genu eNOS lub zmniejszoną aktywności eNOS (poprzez inhibitor jakim jest asymetryczna dimetyloarginina /ADMA/ lub kofaktory np. tetrahydrobiopteryna-BH4), niedoborem substratu do produkcji NO jakim jest L-arginina oraz zwiększeniem eliminacji tlenku azotu poprzez zwiększoną produkcję wolnych rodników tlenkowych. W opisanych

warunkach reakcja naczyń na podany egzogennie nitrat pozostaje zachowana. Oznacza to, że w naczyniach jest upośledzona produkcja i/lub biodostępność NO, natomiast wrażliwość mięśni gładkich na tlenek azotu jest najczęściej prawidłowa [149].

Poza tlenkiem azotu śródbłonek naczyniowy wydziela działającą synergistycznie, a powstającą z kwasu arachidonowego prostacyklinę (PGI_2). Prostacyklina wydzielana jest w odpowiedzi na różnorakie czynniki, takie jak: hipoksja, siły ścierania, obecność acetylocholino i serotoniny. W warunkach prawidłowych prostacyklina, działając antagonistycznie do TXA_2 , bierze udział w relaksacji mięśniówki naczyniowej i zapobiega powstawaniu zakrzepów płytkowych. W procesie dysfunkcji śródbłonka naczyniowego biosynteza prostacykliny jest hamowana m.in. przez nadtlenki lipidów [145].

Upośledzonej syntezie tlenku azotu i prostacykliny towarzyszy zwiększona produkcja substancji wazokonstrykcyjnych, co prowadzi do skurczu naczyń, a także do nasilenia procesu zapalnego, wzmożonej adhezji i przenikania leukocytów do ściany naczyń. Zaburzona zostaje również równowaga procesu krzepnięcia – dochodzi do zmniejszenia syntezy trombomoduliny, uaktywnienia trombiny oraz zmniejszenia ilości t-PA.

Dysfunkcja śródbłonka obserwowana jest już we wczesnych etapach miażdżycy przed pojawieniem się zmian morfologicznych w tętnicach [150].

I.6. Patogeneza i patomechanizm rozwoju miażdżycy – rola komórek śródbłonka w inicjacji i progresji miażdżycy

Miażdżyca (łac. atherosclerosis) zgodnie z definicją jest to przewlekła choroba o podłożu zapalnym, w której dochodzi do tworzenia się zmian zwyrodnieniowo-wytwórczych w błonie środkowej oraz wewnętrznej tętnic, z naciekami zapalnymi, gromadzeniem się lipidów i włóknieniem. Jest to proces wieloetapowy i wielokierunkowy. Istnieje kilka teorii patogenezy miażdżycy, jednak obecnie podkreśla się jej charakter immunologiczno-zapalny [151]. Chociaż kliniczne objawy miażdżycy pojawiają się zwykle między 5 a 6 dekadą życia, to z badań autopsyjnych wiemy, że szeroko rozumiane zmiany w naczyniach pojawiają się już u dzieci. W procesie rozwoju miażdżycy biorą udział różnorodne komórki m.in. : monocyty, makrofagi, limfocyty T z przewagą tzw. limfocytów pomocniczych typu 1 (Th1), komórki mięśni gładkich ściany tętnic, komórki śródbłonka, a także komórki B i komórki dendrytyczne.

Rozmieszczenie blaszki miażdżycowej w tętnicach nie jest jednorodne. W odcinkach naczyń, w których przepływ krwi ma charakter turbulentny tzw. siły ścinania uruchamiają kaskadę procesów prowadzących do pojawienia się dużej ilości naczyniowej cząsteczki przylegania komórkowego typu 1 (VCAM-1) – mediowanej ekspresją jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF- κB). Na zwiększenie gęstości VCAM-1 mogą wpływać także: utleniona forma LDL (oxLDL), angiotensyna II, homocysteina, reaktywne formy tlenu. Z drugiej strony dochodzi do hamowania czynnika transkrypcyjnego KLF2, który pobudza ekspresję syntazy NO oraz trombomoduliny (czynników działających przeciwzapalnie i przeciwzakrzepowo). Zmniejszona aktywacja KLF2 nasila także ekspresję cząsteczek adhezyjnych i czynnika tkankowego (TF) [152].

W patogenezie miażdżycy możemy wyróżnić trzy następujące etapy: inicjacja, progresja oraz faza powikłań naczyniowych związanych z rozwojem blaszki miażdżycowej [152-155]. Dynamika rozwoju miażdżycy jest zależna od szeregu czynników immunologicznych, biochemicznych i biofizycznych, uwarunkowanych genetycznie i środowiskowo.

Inicjacja miażdżycy:

Proces inicjacji rozwoju miażdżycy rozpoczyna się adhezją leukocytów jednojądrzastych do ECs. Na skutek dysfunkcji śródbłonek naczyniowy wykazuje własności promujące lokalny proces zapalny w ścianie naczynia. Dzięki interakcji śródbłonkowej selektyny E oraz leukocytarnej selektyny L i P dochodzi do kontaktu komórek i tzw. rollingu czyli toczenia się leukocytów po powierzchni ściany naczynia. Proces ten rozpoczyna wzmożoną ekspresję integryn, glikoprotein, które umożliwiają przytwierdzenie komórek do podłoża (adhezję). W patogenezie miażdżycy szczególnie istotne jest działanie naczyniowej cząsteczki przylegania komórkowego typu 1 (VCAM-1), dla której ligandem jest VLA-4 (very late antygen-4) znajdujący się na monocytach i limfocytach T [156]. Wskutek tego dochodzi do migracji komórek w miejscu połączenia komórek śródbłonna, a następnie przechodzenia przez błonę podstawną. Dla monocytów proces ten mediowany jest działaniem chemokin, z których największe znaczenie ma białko chemotaktyczne monocytów typu 1 (MCP-1) i jego receptor CCR2. Przejście limfocytów mediowane jest przez chemokiny produkowane pod wpływem interferonu γ (IFN- γ): indukowalne białko 10 (IP-10), monokina indukowana przez IFN- γ (MIG) oraz czynnik chemotaktyczny α komórek indukowanych przez IFN- γ (I-TAC) [152].

Po przedostaniu się monocytów do błony wewnętrznej naczynia dochodzi do ich transformacji w makrofagi (M1 – aktywowane klasycznie i M2 – aktywowane alternatywnie)

pod wpływem czynnika stymulującego kolonie monocytów (M-CSF) [157]. Cytokina ta jest produkowana zarówno przez same makrofagi, jak i komórki obecne w ścianie naczynia. Poprzez gromadzenie zmodyfikowanych lipoprotein makrofagi przekształcają się w tzw. komórki piankowate. Monocyty/makrofagi stanowią główne źródło fosfolipazy A2 związanej z lipoproteinami (Lp-PLA₂), która jest jedyną hydrolazą rozkładającą oxLDL. Modyfikacja oksydacyjna LDL jest jednym z kluczowych procesów w patogenezie miażdżycy. W badaniach stwierdzono, że cząstki oxLDL mające m.in. właściwości chemotaktyczne dla monocytów, mogą stymulować komórki śródbłonna do wydzielania białka chemotaktycznego monocytów 1 (MPC-1) i białka stymulującego kolonie makrofagów (M-CSF) [158-160]. Wykazują również właściwości mitogenne dla makrofagów i komórek mięśni gładkich [158, 160, 161], a także mają zdolność do hamowania wazodylatacji indukowanej przez tlenek azotu [162]. W rezultacie dochodzi do uwalniania prozapalnie działających substancji powodujących dysfunkcję śródbłonna. Gromadzenie oxLDL przez makrofagi początkowo spowalnia rozwój miażdżycy poprzez wychwyt prozapalnie działających oxLDL [152].

Progresja miażdżycy:

Pod wpływem płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF), endoteliny 1, trombiny i angiotensyny II dochodzi do przechodzenia komórek mięśni gładkich z błony środkowej do błony wewnętrznej. Komórki mięśni gładkich w zaktywowanej postaci stają się źródłem macierzy pozakomórkowej oraz prozapalnych cytokin i chemokin. Aktywowane miocyty produkują cytokiny zapalne, zwłaszcza IL-1 i TNF- α oraz białka macierzy pozakomórkowej. W skład macierzy pozakomórkowej wchodzi: kolagen (typ I i typ III), proteoglikany i elastyna, których produkcja jest pobudzana przez TGF- β oraz PDGF. W toku przemian dochodzi następnie do mediowanej przez kaspazy apoptozy komórek obecnych w blaszce, co prowadzi do powiększania się martwiczego rdzenia blaszki miażdżycowej. W obrębie złogów arteriosklerotycznych rozpoczyna się proces angiogenezy czyli tworzenia się drobnych naczyń, których gęstość zwiększa się wraz ze wzrostem blaszki. Zjawisko to jest stymulowane przez VEGF (produkowany przez makrofagi i komórki T), czynnik indukowany przez hipoksję (HIF) i wolne rodniki tlenowe. Pojawiające się wewnątrz blaszki miażdżycowej wylewy dodatkowo zwiększają jej objętość.

Rozwojowi miażdżycy towarzyszy proces wapnienia blaszki miażdżycowej czyli odkładania fosforanu wapnia (hydroksyapatytu) w ścianie naczynia, który prowadzi do stwardnienia tętnic. Uczestniczą w nim multipotencjalne komórki ściany naczynia, a sam

proces przypomina kościotworzenie [163]. Udział w tej przemianie związany jest ze zwiększoną ilością białek morfogenetycznych kości sprzyjających kalcyfikacji (BMP).

Dojrzała blaszka zbudowana jest z pokrywy zawierającej duże ilości kolagenu i komórek mięśni gładkich oraz różnej wielkości rdzenia lipidowego. Wraz z rozwojem blaszki miażdżycowej ściana tętnicy ulega przebudowie zarówno odśrodkowej (bez zmiany średnicy światła naczynia), jak i dośrodkowej.

Powikłania:

Zmienione miażdżycowo ściany naczyń tętniczych poddawane są działaniu zarówno czynników zewnątrzpochodnych, jak i wewnątrzpochodnych, które powodują uszkodzenie blaszki miażdżycowej i rozwój powikłań. Do czynników zewnątrzpochodnych zaliczamy wzrost ciśnienia tętniczego krwi wpływający na zmiany rozkładu sił ścinających wewnątrz naczyń oraz miejscowy i ogólnoustrojowy stan zapalny. Na czynniki wewnątrzpochodne składają się:

- spadek syntezy kolagenu przez komórki mięśni gładkich mediowany przez INF γ , co prowadzi do zmniejszenia biomechanicznej wytrzymałości pokrywy blaszki miażdżycowej;
- wzmożona synteza metaloproteaz (MMP) przez makrofagi i komórki mięśni gładkich pod wpływem TNF α , IL-1 β , CD 40 ligand, które rozkładają włókna kolagenowe i elastynę;
- proces angiogenezy kruchych mikronaczyń, co sprzyja wylewom krwawym do wnętrza blaszki miażdżycowej.

Ubytki w warstwie śródbłonna naczyniowego są przyczyną adhezji płytek krwi do ściany naczyń. W wyniku aktywacji płytek dochodzi do ekspresji na ich powierzchni cząstek integryn IIb/IIIa (GP IIb/IIIa), które mają zdolność wiązania fibrynogenu i umożliwiają agregację płytek. Odslonięcie fosfolipidów błon płytkowych umożliwia formowanie się kompleksu protrombinazy odpowiadającego za wytworzenie trombiny [152].

Z jednej strony formowanie się kruchej, łatwo odrywającej się skrzepliny złożonej głównie z płytek krwi, a z drugiej zmniejszenie elastyczności tętnic oraz zwężenie światła naczyń, prowadzi w konsekwencji do groźnych powikłań, z których najważniejsze to choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego i udar mózgu. W przypadku współwystępowania nadciśnienia tętniczego zmiany miażdżycowe w ścianie naczyń tętniczych znacznie zwiększają ryzyko powstawania tętniaków [164].

I.7. Etiopatogeneza sztywności tętnic

Naczynia tętnicze pełnią w organizmie dwie zasadnicze funkcje. Pierwszą z nich jest transport krwi wyrzucanej cyklicznie z serca, poprzez sieć naczyń o stopniowo zmniejszającej się średnicy, do narządów i tkanek. Drugą natomiast jest funkcja amortyzująca zależna głównie od właściwości elastycznych ścian tętnic, która polega na zmianie pulsacyjnego przepływu krwi indukowanego skurczem lewej komory serca na przepływ ciągły. Każda z tętnic pełni jednocześnie obie funkcje, jednak im bardziej naczynie znajduje się dystalnie od serca, tym mniejsza się funkcja amortyzująca, a dominującą staje się funkcja transportowa.

W 1769 roku funkcję aorty w uproszczeniu opisał angielski lekarz Stephen Hales odwołując się do tzw. modelu „powietrznia” (Windkessel). Porównał pracę aorty do wypełnionej powietrzem kopuły zbiornika wodnego stanowiącego element gaśnicy strażackiej. Serce odpowiada w nim pompie tłokowej, kopuła „powietrznia” ze sprężystym gazem obrazuje funkcję naczyń elastycznych, niesprężysty wąż gaśnicy odpowiada naczyniom oporowym. Zadaniem całego układu jest zmiana przerywanego strumienia wody wydostającego się z pompy na ciągły wypływ wody z węża pożarniczego. Odnosząc ten model do człowieka, serce (pompa) w czasie skurczu wyrzuca krew, która gromadzi się w aorcie (powietrznia), tak by w czasie rozkurczu odpłynąć ku obwodowi [165, 166].

Komplementarnym do powyżej opisanego modelu jest tzw. model dystrybucyjny. Krew przepompowywana przez serce jest źródłem fali ciśnieniowej, określanej jako fala tętna i prowadzonej wzdłuż tętnic z prędkością przewyższającą prędkość przepływu krwi, a zależna od sprężystości ścian naczyń. W miejscu znacznej zmiany oporu naczyniowego (na granicy tętnic systemowych i oporowych) dochodzi do odbicia fali tętna. Wzrost sztywności naczynia w tym modelu powoduje wzrost impedancji charakterystycznej aorty (wzrost ciśnienia aortalnego na szczycie wyrzutu krwi z serca) i prędkości fali tętna (tzw. fala odbita wraca wcześniej) [166-168]. Wyrzut krwi z lewej komory powoduje ruch krwi oraz rozciągnięcie ścian aorty (fala ciśnieniowa) rozchodzące się ku obwodowi. Zmiany te można rejestrować przy pomocy urządzeń wykorzystujących tonometrię aplanacyjną. Pojawiająca się fala tętna czyli fala odkształcenia tętnicy nie jest tożsama z przepływem krwi. Prędkość rozchodzenia się fali tętna szacuje się na 6–14 m/s, podczas gdy prędkość przepływu krwi to około 1m/s. Zadania, jakie muszą spełniać naczynia tętnicze, ma swoje odzwierciedlenie w ich budowie anatomicznej [168, 169].

Analiza morfologiczna wskazuje na dużą niejednorodność w budowie poszczególnych rodzajów naczyń tętniczych. Nieco odmienna jest budowa sprężystych tętnic proksymalnych,

takich jak aorta z jej odgałęzieniami, gdzie dominują włókna sprężyste, w porównaniu z tętnicami mięśniowymi np. tętnicą udową, promieniową, gdzie przeważają włókna kolagenowe. Całkowicie mięśniową budowę mają tętniczki przedwłośniczkowe [166].

Kluczowym elementem, który w dużej mierze odpowiada za właściwości elastyczne naczyń jest błona środkowa. Zbudowana jest ona z ułożonych okrężnie komórek mięśni gładkich, blaszek i włókien sprężystych oraz włókien kolagenowych [170]. O właściwościach elastycznych naczyń decyduje głównie proporcja sztywnych włókien kolagenowych i podatnych na rozciąganie włókien elastycznych.

Elastyczność tętnic jest cechą zależną zarówno od wieku, jak i od czynników genetycznych [171-173] i środowiskowych. Sztywność naczyń narasta z wiekiem [174-176], dochodzi wówczas do poszerzenia średnicy, pogrubienia ściany i zmniejszenia elastyczności naczyń [177]. Odbywa się to poprzez zmiany histopatologiczne w obrębie ściany naczyń zwane remodelingiem. Pod wpływem bodźców środowiskowych dochodzi do zmian w obrębie włókien elastyny (pękanie, tworzenie wiązań krzyżowych), zastępowania elementów elastycznych przez kolagenowe (głównie typ I i V – znacznie mniej podatne na rozciąganie), zwyrodnienia komórek mięśni gładkich, a także dysfunkcji endotelium [178]. Zasadniczy wpływ na elastyczność naczyń tętniczych mają wartości ciśnienia krwi. Wraz ze wzrostem ciśnienia dochodzi do znacznego zwiększenia sztywności tętnic [179, 180].

I.8. Fizyczne metody oceny funkcji śródbłonna, sztywności naczyń i grubości blaszki miażdżycowej

Istnieje szereg inwazyjnych i nieinwazyjnych metod umożliwiających ocenę morfologii oraz funkcji naczyń tętniczych. W metodach inwazyjnych wykorzystuje się techniki angiograficzne oraz ultrasonograficzne do pomiaru średnicy i przepływu w naczyniach tętniczych pod wpływem substancji mediujących zależną od śródbłonna (acetylocholina, adenozyne, bradykinina) i niezależną od śródbłonna (nitrogliceryna) funkcję naczyń. Do pierwszej grupy zaliczamy m.in. ilościową angiografię wieńcową z próbami prowokacyjnymi (Quantitative Coronary Angiographic Analysis – QCA). Badanie to polega na analizie zmian średnicy naczyń i pola przekroju indukowanego podaniem np. acetylocholiny, salbutamolu w zależności od stanu śródbłonna naczyniowego w badanych naczyniach [181]. Wraz z rozwojem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych odpowiedź naczyń zależna od funkcji śródbłonna naczyniowego jest upośledzona [182, 183]. Uzupełnieniem tej metody są

pomiary ciśnienia i prędkości przepływu krwi w tętnicach wieńcowych (Coronary Microvascular Function–Doppler wires). Przepływ wieńcowy wzrasta wraz ze zwiększającym się zapotrzebowaniem mięśnia sercowego na tlen oraz pod wpływem bodźców neurohormonalnych np. adenozyiny, acetylocholiny. Rezerwą wieńcową (Coronary Flow Reserve – CFR) określamy przyrost przepływu spoczynkowego do maksymalnego. W pewnym stopniu jest ona zależna od mechanizmów śródbłonkowych [184, 185]. Celem oceny przepływu krwi w tętnicy ramiennej możemy wykorzystać inwazyjną metodę żylną pletyzmografii okluzyjnej z cewnikowaniem tętnicy ramiennej (Venous Occlusion Pletysmography – VOP). Badanie to umożliwia analizę zależnego i niezależnego od funkcji śródbłonka przyływu krwi po podaniu substancji takich jak acetylocholina, nitrogliceryna [186, 187].

Kolejnym narzędziem inwazyjnej oceny naczyń jest wewnątrzwieńcowa echokardiografia dopplerowska (Intravascular Ultrasound – IVUS). Jest to metoda obrazowania przy pomocy specjalnie zaprojektowanej sondy ultradźwiękowej, która pozwala na bezpośrednie zobrazowanie ściany i światła tętnic wieńcowych oraz struktury i rozległości wewnątrznaczyniowej blaszki miażdżycowej [188]. Pomimo rozwoju technik obrazowania nadal złotym standardem w ocenie naczyń tętniczych pozostaje badanie angiograficzne. Ma ono szczególne znaczenie w ocenie tętnic wieńcowych (Coronary Angiography – CAG). Jest nie tylko metodą diagnostyczną (obrazowanie naczynia), ale także terapeutyczną (daje możliwość usunięcia wykrytego zwężenia). Metoda ta ma także swoje ograniczenia, takie jak: niemożność uwidocznienia ściany naczynia, niewielkich blaszek miażdżycowych, zobrazowania złożonych lub rozsianych zmian naczyniowych, nakładanie się na siebie uwidocznionych naczyń [188]. Inwazyjna natura tych fizycznych metod oceny funkcji śródbłonka naczyniowego i stanu naczyń tętniczych czyni je mało przydatnymi w codziennej praktyce lekarskiej, zwłaszcza u osób bezobjawowych.

Badania te w większości wymagają pracowni hemodynamicznej, są czasochłonne i kosztochłonne oraz obarczone ryzykiem powikłań, co uniemożliwia zastosowanie ich na szeroką skalę wśród dużych populacji pacjentów.

Drugą grupę stanowią nieinwazyjne metody oceny funkcji śródbłonka naczyniowego, parametrów sztywności naczyń i blaszki miażdżycowej. Spośród nich najstarszą, najczęściej stosowaną i najlepiej udokumentowaną techniką jest obrazowanie tętnicy ramiennej w badaniu ultrasonograficznym, umożliwiające pomiar wielkości rozkurczu naczynia w zależności od wzrostu przepływu krwi (brachial Flow Mediated Dilatation – bFMD). Stosunkowo nowszym, także nieinwazyjnym narzędziem oceny funkcji śródbłonka, jest

tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry – RH-PAT). Wykładnikiem zaburzeń funkcji śródbłonna naczyniowego są także parametry elastyczności naczyń tętniczych. Metodą pozwalającą pośrednio ocenić sztywność naczyń jest tonometria aplanacyjna analizująca falę ciśnienia obwodowego i centralnego (Pulse Wave Analysis – PWA), a także pomiar prędkości propagacji fali tętna (Pulse Wave Velocity – PWV).

Obecnie dysponujemy szeroką gamą nieinwazyjnych badań obrazowych oceniających ścianę naczyń, przepływ krwi oraz obecność zmian miażdżycowych. Jednym z badań wykorzystujących metodę ultrasonograficzną do oceny stopnia zaawansowania miażdżycy jest pomiar grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych (Intima-Media Thickness – IMT). Celem precyzyjnego obrazowania naczyń, zwłaszcza trudno dostępnych badaniu ultrasonograficznemu, wykorzystuje się tomografię komputerową (CT) oraz rezonans magnetyczny (MRI). Obrazowanie naczyń tętniczych przy użyciu wielorzędowej CT umożliwia trójwymiarową rekonstrukcję naczyń oraz precyzyjną ocenę blaszek miażdżycowych. Z drugiej strony chory narażony jest na stosunkowo dużą dawkę promieniowania rentgenowskiego oraz powikłania związane z podaniem kontrastu. Angiografia MRI pozwala uniknąć podawania kontrastu i ekspozycji na promieniowanie, ale badanie to trwa dłużej i jest mniej dostępne. Z przeprowadzonej przez Schuetz’a metaanalizy wynika, że CT ma wyższą czułość i specyficzność niż badanie MRI w wykluczaniu choroby wieńcowej w populacji z niskim i pośrednim ryzykiem rozwoju ChNS. Autor podkreśla jednak, że narażenie chorego na promieniowanie rentgenowskie odpowiada w przeliczeniu wykonaniu 50-500 zdjęć RTG klatki piersiowej (2.5-25mSv) [189].

Tabela I.8.1. Wybrane fizyczne metody oceny funkcji śródbłonna naczyniowego, sztywności naczyń i blaszki miażdżycowej.

RODZAJ METODY	MIERZONY PARAMETR
INWAZYJNE:	
QCA (Quantitative coronary angiographic analyses)	Średnica i pole przekroju naczynia pod wpływem bodźca
Coronary Microvascular Function – Doppler wires	Pomiary przepływu w tętnicach wieńcowych
IVUS (Intravascular Ultrasound)	Ocena blaszki miażdżycowej wewnątrz naczynia
CAG (Coronary Angiography)	Ocena anatomii naczynia
VOP (Venous Occlusion Pltesymography)	Pomiar przepływu krwi w tętnicy ramieniowej
NIEINWAZYJNE:	
bFMD (Brachial Flow Mediated Dilatation)	Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od przepływu
RH-PAT (Reactive Heperemia Perihierial Arterial Tonometry)	Tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia
PWA (Pulse Wave Analysis)	Analiza fali ciśnienia obwodowego i centralnego
PWV (Pulse Wave Velocity)	Prędkość propagacji fali tętna
IMT (Intima-Media Thickness)	Grubość kompleksu błony środkowej i wewnętrznej tętnic szyjnych
CT / MRI	Ocena anatomiczna tętnic oraz ocena blaszki miażdżycowej

I.9. Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od przepływu – brachial Flow Mediated Dilatation (bFMD)

Klasyczną metodą oceny funkcji śródbłonna naczyniowego jest pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej zależny od przepływu (brachial Flow Mediated Dilatation – bFMD). Badanie polega na określeniu zmiany średnicy naczynia tętniczego (tętnicy ramiennej) w wyniku przywrócenia w nim przepływu krwi (w trakcie reaktywnej hyperemii), po poprzedzającym okresie 5-minutowej okluzji tego naczynia przy pomocy sfigmomanometru. Badanie bFMD jako metoda oceny endotelium zostało opracowane w 1992 roku przez Celermajera i wsp. i wykonywane jest według zmodyfikowanego protokołu, zgodnie z zaleceniami International Brachial Artery Reactivity Task Force [190, 191].

Zwiększonemu przepływowi krwi przez tętnicę ramienną towarzyszy oddziaływanie na śródbłonek naczyń sił ścinających. Pod ich wpływem dochodzi do aktywacji procesów komórkowych, aktywacji śródbłonkowej eNOS i uwolnienia tlenu azotu. W warunkach fizjologicznych NO dyfunduje do komórek mięśniowych powodując ich relaksację i poszerzenie średnicy naczynia [192].

Celem wykluczenia wpływu czynników zewnętrznych, pacjent w dniu badania powinien być na czczo, bez przyjmowania leków, powinien powstrzymać się od palenia papierosów, picia kawy [190]. Bezpośrednio przed rozpoczęciem procedury przez okres około 10 minut badany powinien pozostawać w spoczynku w pozycji leżącej, w cichym, klimatyzowanym pomieszczeniu. Podczas całego badania u pacjentów monitoruje się zapis krzywej EKG.

W badaniu bFMD tętnicę ramienną uwidacznia się w projekcji podłużnej, 4-5 cm powyżej dołu łokciowego, przy użyciu głowicy ultrasonograficznej z opcją dopplerowską 7-12 MHz. W pierwszym etapie dokonuje się wyjściowego pomiaru średnicy naczynia w rozkurczu, pomiędzy bliższą i dalszą tzw. linią „m”, czyli granicą pomiędzy błoną środkową i przydanką. Według ekspertów dopuszczalny jest także pomiar pomiędzy bliższą linią „m” i bliższym brzegiem zarysu błony wewnętrznej ściany dalszej. Różnice metodologiczne mogą powodować dyskrepancje w wynikach pomiarów FMD, jednak autorzy podkreślają, by wybrany sposób pomiaru realizować tak samo u całej badanej grupy [193, 194]. W następnym etapie badania mankieta sfigmomanometru pompuje się do wysokości 200-250 mmHg na okres 4-5 minut. W ten sposób dochodzi do okluzji tętnicy ramiennej. Po szybkiej deflacji mankieta rozpoczyna się ponowne, okresowe (zwykle w 1, 2 i 5 minucie) pomiary

średnicy naczyń. Maksymalną średnicę naczyń obserwuje się zwykle po 1 minucie od przywrócenia przepływu krwi w tętnicy ramiennej [195].

W dostępnej literaturze równoważne są alternatywne miejsca umieszczenia mankietu sfigmomanometru na ramieniu, jak i na przedramieniu, niemniej jednak uważa się, że mankiety umiejscowione na ramieniu wywołuje większy przepływ i większą wazodylatację naczyń po okresie niedokrwienia. Z drugiej jednak strony zastosowanie ucisku mankieta na przedramieniu wydaje się zwiększać czułość badania FMD [196].

Wynik stanowi procentowa zmiana średnicy tętnicy ramiennej w czasie przekrwienia w stosunku do wyjściowej średnicy naczyń. W oparciu o dostępną literaturę przyjęto, że 7-10% rozszerzalności naczyń zależnej od funkcji śródbłoka stanowi normę dla ludzi zdrowych [197, 198].

Następnie, by określić rozkurcz naczyń niezależny od śródbłoka, a indukowany poprzez egzogennie podawany nitrat, oraz by wykluczyć występowanie u chorych zaburzeń komórek mięśni gładkich w reagowaniu na bioaktywne substancje uwalniane ze śródbłoka (np. zmniejszenie wrażliwości na cGMP, uszkodzenie cykazy guanylowej lub upośledzenie dyfuzji tlenu azotu), wykonuje się drugą część badania. Rozszerzalność tętnicy niezależna od śródbłoka (EID – Endothelium Independent Dilatation), nazywana także bNMD (brachial Nitrogliceryn Mediated Dilatation) polega na ponownym pomiarze średnicy naczyń przed podaniem nitrogliceryny w postaci aerozolu (Nitromint®) 400µg oraz w 1, 2, 5 minucie po podjęzykowym podaniu leku.

Pomimo, że pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej zależny od przepływu jest badaniem nieinwazyjnym i bezpiecznym dla pacjenta, ma także swoje ograniczenia. Na wynik badania może wpływać doświadczenie osoby wykonującej badanie, a także trudności we współpracy z chorym. Kwestie sporne dotyczą także samej techniki wykonania badania. Dyskutowany jest sposób umieszczenia mankieta sfigmomanometru (ramię lub przedramię), optymalny czas okluzji, wykonywanie testu na dominującej lub niedominującej kończynie, optymalna metoda pomiaru średnicy naczyń [197-199]. Bots i wsp. w swojej analizie 219 publikacji obejmujących 16680 wykonanych badań wskazali, że największy wpływ na zmienność pomiarów mają lokalizacja mankieta oraz zastosowany czas okluzji naczyń [200].

W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego podkreślono znaczenie oceny funkcji śródbłoka metodami nieinwazyjnymi, w tym bFMD [201]. Wykazano korelację bFMD z wieloma czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Zaobserwowano związki pomiędzy wskaźnikami funkcjonowania śródbłoka naczyniowego

a nadciśnieniem tętniczym [202-204], paleniem tytoniu [45, 205], w tym także biernym [206, 207], zaburzeniami lipidowymi [208-210], cukrzycą [209-213], otyłością [214], wiekiem [191, 202], płcią męską [191].

Pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej zależny od przepływu wykorzystywany jest także jako wskaźnik prognostyczny. W badaniu Gokce i wsp. wykazano, że u 187 chorych poddanych planowym operacjom naczyniowym, krótkoterminowe ryzyko operacyjne było znacznie wyższe u osób z dysfunkcją śródbłónka wyrażoną wskaźnikiem bFMD. U 45 pacjentów, u których wystąpiły pooperacyjne niekorzystne zdarzenia kliniczne, bFMD było istotnie niższe w porównaniu z grupą bez powikłań ($4,9\% \pm 3,1$ vs $7,3\% \pm 5$) [215]. W opracowaniu oceniającym długoterminowe ryzyko ci sami autorzy obserwowali grupę 199 chorych poddanych zabiegom naczyniowym na przestrzeni 14 miesięcy. Podobnie jak w poprzedniej pracy, przedoperacyjne wartości bFMD były istotnie niższe u osób, u których wystąpiły pooperacyjne incydenty sercowo-naczyniowe, w porównaniu z grupą chorych bez niepożądanych zdarzeń ($4,4\% \pm 2,8$ vs $7,0\% \pm 4,9$) [216].

W badaniu Schroeder'a i wsp. na grupie 122 chorych bez rozpoznanej choroby wieńcowej oceniono wartość predykcyjną bFMD w stosunku do typowego bólu dławicowego, próby wysiłkowej i scyntyigrafii perfuzyjnej przed wykonaniem koronarografii. Wykazano, że wskaźnik bFMD jest czułym i specyficznym badaniem w diagnostyce choroby niedokrwiennej serca [217].

Dostępna literatura przedstawia wyraźne związki dysfunkcji śródbłónka naczyniowego obserwowanego w badaniu bFMD z zaawansowaniem miażdżycy. Mniejszy procent rozkurczu tętnicy ramiennej w pomiarach bFMD koreluje ze wzrostem grubości kompleksu intima-media tętnic szyjnych, który jest jednym z najczęściej stosowanych obrazowych wykładników propagacji miażdżycy [218]. W 2014 roku ukazała się publikacja obejmująca 80 osób, u których zaobserwowano, że po przeprowadzeniu pomiaru bFMD i RH-PAT, a następnie wykonaniu koronarografii, wyniki nieinwazyjnych badań funkcji śródbłónka były istotnie niższe u pacjentów z wielonaczyniową chorobą wieńcową [219]. Wykazano także poprawę funkcji śródbłónka i wartości procentowej bFMD przy stosowaniu leczenia hipolipemizującego statynami [220-222].

We własnych badaniach wykorzystujemy ocenę funkcji śródbłónka naczyniowego wyrażoną badaniem rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnym od przepływu w analizie związków dysfunkcji naczyniowej z chorobami reumatologicznymi, m.in. toczeniem rumieniowym układowym [223], cukrzycą (w tym także MODY) [224], chorobami przyzębia i błony śluzowej jamy ustnej [225].

I.10. Tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT)

Alternatywną możliwością oceny endotelium jest pomiar funkcji śródbłónka metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry – RH-PAT), który wykonywany jest przy pomocy urządzenia Endo-PAT 2000® (Itamar Medical Ltd., Israel). Ten nieinwazyjny system składa się z przyrządu pomiarowego wraz z czujnikami opartymi o technologię pletyzmograficzną, które służą do pomiaru wielkości i dynamiki zmian napięcia tętniczego w obwodowych łóżyskach naczyniowych. Aparat dokonuje pomiaru obwodowego napięcia tętniczego poprzez cyfrowe zapisanie tętnicznych, pulsacyjnych zmian objętości na koniuszku palca (najczęściej wskazującego). Dokonany pomiar jest automatycznie analizowany poprzez dołączony do urządzenia program operacyjny, a wynik, w postaci wskaźnika reaktywnej hyperemii (wyrażonego wartością logarytmu naturalnego – LnRHI) stanowi końcowy rezultat pomiaru.

Każdorazowo badanie powinno być przeprowadzane ściśle według algorytmu dostarczonego przez producenta urządzenia oraz w zgodności z dostępną literaturą [201, 226-228]. Podobnie jak w przypadku badania bFMD, w celu wykluczenia wpływu czynników zewnętrznych, pacjent w dniu badania powinien być na czczo (co najmniej 8 godzin od ostatniego posiłku) i nie przyjmować w dniu pomiarów żadnych leków. W dniu poprzedzającym badanie chorzy nie powinni spożywać pokarmów wysokotłuszczowych, bogatobiałkowych, pokarmów zawierających witaminę C i kofeinę oraz powinien zaprzestać palenia tytoniu przez okres co najmniej 6 godzin przed rozpoczęciem procedury. Przed wykonaniem pomiaru pacjent powinien pozostawać przez 15 minut w pozycji leżącej w cichym, zaciemnionym i klimatyzowanym pomieszczeniu. Aby wyeliminować możliwe artefakty, każdemu choremu zaleca się zdjęcie zegarka i wszelkiej biżuterii z palców. Aby uniknąć uszkodzenia wewnętrznych membran czujników PAT oraz zbytniego odsunięcia palców od membrany paznokcie powinny być krótko obcięte i opilowane. Badanie to przeprowadza się na obu kończynach górnych, umieszczonych na jednakowym poziomie. Choremu zakłada się czujniki na palec wskazujący prawej i lewej ręki. Aby możliwie najdokładniej wyizolować sygnał z badanych opuszek palców, odseparowuje się je od pozostałych za pomocą specjalnych miękkich, gąbkowych pierścieni. W przypadku deformacji któregoś z palców wskazujących wybiera się dwa inne jednoimienne palce. Na jedno z ramion badanego zakłada się mankiet sfigmomanometru (tzw. ramię testowe),

natomiast druga kończyzna górna dostarcza danych o zmianach ogólnoustrojowych w trakcie badania (ramię kontrolne). Po uzyskaniu zrównoważonego zapisu rozpoczyna się właściwe badanie. Każda analiza składa się z 6-minutowego pomiaru bazowego, 5-minutowego pomiaru w trakcie okluzji jednej z tętnic ramiennych oraz 5-minutowego pomiaru po okluzji w warunkach przekrwienia reaktywnego. Okluzję wywołuje się poprzez mankiety sfigmomanometru napompowane do minimum 60 mmHg powyżej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego danego pacjenta (najczęściej ok. 250 mmHg), pod kontrolą informacji przesyłanych z czujnika (całkowity brak sygnału PAT z ręki badanej).

Najważniejszym parametrem, jaki uzyskuje się w wyniku przeprowadzonego badania, jest LnRHI – Wskaźnik Reaktywnej Hyperemii (wyrażony wartością logarytmu naturalnego), który stanowi stosunek średniej amplitudy po deflacji mankieta do średniej amplitudy przed zamknięciem, skorygowany o tzw. współczynnik korekcji. Otrzymane wartości z ramienia badanego są normalizowane względem ramienia kontrolnego celem kompensacji ewentualnych zmian ogólnoustrojowych. Za wartość prawidłową według producenta uznaje się $\text{LnRHI} \geq 0,51$. Obliczony wskaźnik LnRHI uznaje się jako wykładnik funkcji śródbłonna naczyniowego. W trakcie przeprowadzonej procedury otrzymuje się także szereg dodatkowych wskaźników, z których ważniejszymi są:

- AI (Augmentation Index) – wskaźnik wzmocnienia odzwierciedlający pośrednio sztywność naczyń – obliczany z impulsów PAT rejestrowanych w okresie bazowym. Ze względu na istotny wpływ częstości rytmu serca na wartość AI, w celu wyeliminowania tego zjawiska, wskaźnik AI przedstawia się także jako wartość skorygowaną do arbitralnie ustalonej częstości akcji serca wynoszącej 75 uderzeń/minutę (AI 75HR).

- HR (Heart Rate) – częstość akcji serca obliczona z sygnału PAT

Badanie systemem RH-PAT, jest nieinwazyjne, zautomatyzowane, łatwe do przeprowadzenia [229]. W związku z tym powinno być względnie powtarzalne. Z drugiej jednak strony mechanizm reaktywnego przekrwienia badany w tej metodzie jest tylko częściowo zależny od tlenu azotu [230], a powtarzalność badania jest stosunkowo niska z uwagi na rozmaite dodatkowe czynniki wpływające na reaktywność badanego łożyska naczyniowego [199, 231]. Niewątpliwą wadą jest także stosunkowo wysoka cena jednorazowych czujników PAT wykorzystywanych przy badaniu.

Metoda RH-PAT jest wykorzystywana w badaniach naukowych celem oceny czynności śródbłonna naczyniowego. W przeprowadzonej przez Bonetti'ego i wsp. obserwacji na grupie 94 osób wykazano, że metoda RH-PAT cechuje się około 80% czułością i podobną swoistością przewidywania dysfunkcji śródbłonna naczyniowego naczyń wieńcowych

w porównaniu z badaniami angiograficznymi [232]. W badaniu Toggeweilera i wsp. na grupie 341 pacjentów z bólem w klatce piersiowej, stwierdzono znamienne większą częstość zaburzeń funkcji endotelium u pacjentów z chorobą wieńcową (33% częstość dysfunkcji śródbłónka u pacjentów bez choroby wieńcowej, 46% wśród pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową oraz 58% wśród chorych z ostrą chorobą wieńcową) [233]. W swojej pracy Matsuzawa i wsp. wykazali, że wskaźnik LnRHI jest przydatny w identyfikacji osób z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby niedokrwiennej serca w populacji kobiet [234]. Metoda RH-PAT znajduje zastosowanie również w badaniach prospektywnych (follow-up). U 270 chorych badanych tą metodą w 7-letniej obserwacji wykazano związek między dysfunkcją śródbłónka a ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych uznając, że niski wskaźnik reaktywnego przekrwienia (Reactive Hyperemia Index – LnRHI) jest niezależnym markerem występowania niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych [235]. W badaniach naukowych wykazano związek zaburzeń funkcji śródbłónka mierzonych przy pomocy metody RH-PAT z poszczególnymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy takimi jak: płeć męska, podwyższony wskaźnik BMI, cukrzyca, palenie papierosów, nadciśnienie, podwyższone wartości LDL, dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca [233, 236-241].

I.11. Wskaźniki opisujące sztywność naczyń tętniczych oraz analiza ciśnienia centralnego

Do pełniejszej oceny stanu czynnościowego tętnic służą nieinwazyjne metody badania sztywności naczyń. Przy zastosowaniu metod tonometrii aplanacyjnej dokonuje się pomiaru i analizy prędkości propagacji fali tętna (Pulse Wave Velocity – PWV) oraz analizy fali ciśnienia obwodowego i centralnego (Pulse Wave Analysis – PWA) na poziomie tętnic łatwo dostępnych w badaniu (tętnica promieniowa, szyjna wspólna i udowa).

Powszechnie przyjętą miarą sztywności tętnic jest pomiar prędkości fali tętna (Pulse Wave Velocity – PWV). Jest to prędkość, z jaką fala ciśnieniowa (fala tętna) rozprzestrzenia się wzdłuż naczyń. Wartość ta jest ściśle powiązana z właściwościami elastycznymi ścian naczyń, zależy także od geometrii naczyń i gęstości krwi. Wartość PWV określa wzór Moensa i Kortewega [242]:

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

gdzie:

PWV – prędkość fali tętna

E – moduł Younga – współczynnik sprężystości ściany naczyniowej – to wielkość zmiany ciśnienia (Pa) potrzebna do teoretycznego rozciągnięcia naczynia o 100% w stosunku do średnicy wyjściowej

h – grubość ściany naczynia (m)

r – końcowo-rozkurczowy promień wewnętrzny tętnicy (m)

q – gęstość cieczy (kg/m³)

Z powyższego wzoru wynika zależność, mówiąca że PWV zwiększa się z narastającą sztywnością ścian naczyń oraz ze zmniejszającą się średnicą naczynia. Jest to najbardziej stabilny parametr i w przeciwieństwie do innych (PP, AIx) nie zależy od częstości rytmu serca i doraźnie przyjmowanych leków.

Preferowaną metodą nieinwazyjnej oceny sztywności aorty według opinii ekspertów opublikowanej w 2006 roku na łamach European Heart Journal jest pomiar PWV pomiędzy tętnicą szyjną a tętnicą udową, co odpowiada przyjętemu kierunkowi rozchodzenia się fali tętna [167]. Jest to tzw. szyjno-udowa prędkość fali tętna (cfPWV), która odpowiada aortalnej prędkości fali tętna (AoPWV=PWV). Fizjologicznie PWV jest najmniejsza w aorcie wstępującej i stopniowo narasta w kierunku obwodu [243].

Obecnie w użyciu są dwa systemy wykorzystujące detekcję fali tętna na tętnicy promieniowej, szyjnej i udowej. System Complior® wykorzystuje dwa przetworniki, które umieszczone nad tętnicą szyjną i udową równocześnie rejestrują dane z obu tych miejsc. Przy znanej odległości między miejscami detekcji obliczana jest prędkość propagacji fali tętna wynikająca z czasu opóźnienia fali tętna na tętnicy udowej w stosunku do fali na tętnicy szyjnej wspólnej. W niniejszym badaniu posłużyłem się systemem SphygmoCor® firmy AtCor Medical Pty.Ltd., gdzie fala tętna jest rejestrowana przy pomocy tonometru aplanacyjnego osobno dla tętnicy szyjnej i tętnicy udowej. Czas propagacji fali tętna jest obliczany jako różnica między czasami opóźnienia fal tętna rejestrowanych w obu miejscach, a korygowanych względem załamków R rejestrowanego równocześnie zapisu EKG. Znając odległość między miejscami detekcji uzyskuje się prędkość fali tętna.

Badania oceniające nieinwazyjne wskaźniki elastyczności naczyń wykonuje się zgodnie z zaleceniami ekspertów ESC dotyczącymi pomiarów sztywności tętnic zawartymi w konsensusie [167] oraz według instrukcji dostarczonej przez producenta urządzenia. Przygotowanie chorego przed badaniem obejmuje m.in. pozostanie na czczo lub

nieprzyjmowanie posiłków przez okres co najmniej 6 godzin poprzedzających badanie, powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych przynajmniej przez okres 12 godzin poprzedzających wykonanie pomiarów, zakaz palenia papierosów i spożywania kofeiny na 4 godziny przed. W dniu badania chory nie powinien przyjmować leków. Bezpośrednio przed badaniem pacjent powinien odpocząć w pozycji leżącej w cichym, klimatyzowanym pomieszczeniu przez okres 5 – 10 minut.

Przed rozpoczęciem pomiaru prędkości propagacji fali tętna – PWV wprowadza się do urządzenia niezbędne dane antropometryczne takie jak wzrost, waga oraz wartość ciśnienia tętniczego krwi. Celem wyliczenia drogi (D) pokonywanej przez falę tętna dokonuje się pomiaru różnicy odległości między wcięciem mostka a miejscem pomiaru na tętnicy udowej oraz wcięciem mostka a miejscem pomiaru na tętnicy szyjnej [244]. Badanie odbywa się w dwóch etapach. Pierwszym z nich jest rejestracja fali tętna przy pomocy tonometru na tętnicy szyjnej wspólnej, drugim – taki sam pomiar na tętnicy udowej. Zgodnie z zaleceniami producenta zadowalająca jakość zapisu musi trwać nieprzerwanie co najmniej 11 sekund. Badanie wykonuje się z jednoczesnym zapisem krzywej EKG, co służy synchronizacji zapisów dla obu fal tętna, w celu obliczenia czasu (T) opóźnienia fali tętna na tętnicy udowej w stosunku do fali tętna na tętnicy szyjnej [245].

$$PWV = \frac{D(m)}{T(s)}$$

Do 2012 roku wartość wskaźnika PWV uznawana za istotny dla zmian czynnościowych w ścianie aorty była na poziomie $> 12\text{m/s}$ [7]. Eksperci jednak skorygowali tę wartość biorąc pod uwagę to, iż rzeczywista odległość pokonywana przez falę tętna jest około 20% krótsza w stosunku do bezpośrednio mierzonej odległości pomiędzy tętnicami szyjną i udową [246]. Zgodnie z wytycznymi leczenia nadciśnienia tętniczego, opublikowanymi przez Europejskie Towarzystwo ESC/ESH w 2013 roku, wskaźnik $PWV > 10\text{ m/s}$ jest uznawany za czynnik asymptomatycznego uszkodzenia narządowego [12].

System SphygmoCor® umożliwia także nieinwazyjną ocenę ciśnienia centralnego z analizą fali tętna (Pulse Wave Analysis – PWA). Po wprowadzaniu danych antropometrycznych oraz wartości zmierzonego ciśnienia tętniczego krwi wykonuje się procedurę pomiarową. Przy użyciu czujnika tonometrycznego dokonuje się rejestracji fali tętna na tętnicy promieniowej, a następnie system z wykorzystaniem tzw. funkcji transferowej rekonstruuje kształt fali aortalnej. Funkcja transferowa jest rodzajem analizy matematycznej, która powstała z korelacji pomiędzy kształtem fali tętna mierzonej na tętnicy promieniowej, a pomiarem inwazyjnym ciśnienia centralnego, z uwzględnieniem płci, wieku, masy ciała

i wzrostu. System operacyjny urządzenia wyposażony jest w opcję Auto Capture® i automatycznie akceptuje badanie, jeśli wysoka jakość parametrów krzywej utrzymuje się przez co najmniej 11 sekund. W badaniach naukowych wykazano dużą zgodność pomiędzy pomiarem nieinwazyjnym a oceną inwazyjną [247-249]. Z analizy uzyskanej krzywej otrzymujemy następujące parametry:

- skurczowe ciśnienie centralne w aorcie wstępującej = skurczowe ciśnienie aortalne (Aortic SP = AoSP=ASP) wyrażone w mmHg
- rozkurczowe ciśnienie centralne w aorcie wstępującej = rozkurczowe ciśnienie aortalne (Aortic DP = AoDP=ADP) wyrażone w mmHg
- centralne ciśnienie tętna = ciśnienie tętna (Aortic PP = AoPP=APP) - różnica między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym w aorcie, wyrażone w mmHg
- ciśnienie wzmocnienia (Augmentation Pressure=AP) wyrażone w mmHg - różnica między drugim a pierwszym szczytem fali tętna
- współczynnik wzmocnienia ciśnienia fali = współczynnik wzmocnienia (Augmentation Index = AIX) wyrażony w procentach
- współczynnik wzmocnienia ciśnienia fali skorygowany do akcji serca równej 75/min (AIX75HR) wyrażony w procentach – co związane jest z zależnością AIX i częstości akcji serca [250]

Poddając analizie otrzymane dane zaobserwowano, że ciśnienie w tętnicach obwodowych jest wyższe od ciśnienia w aorcie i tętnicach szyjnych, co związane jest z właściwościami elastycznymi naczyń oraz występowaniem tzw. fali odbitej [251]. Fala tętna przemieszczając się na obwód ulega odbiciu od naczyń oporowych i cofa się. W funkcji wieku, kiedy naczynia stają się bardziej sztywne, następuje wzrost szybkości fali tętna. A więc analiza fali tętna jest kompilacją dwóch elementów: z jednej strony fali tętna wytwarzanej przez serce oraz fali odbitej, która nakłada się na nią i ją wzmacnia. Różnica pomiędzy ciśnieniem wytwarzanym przez serce a ciśnieniem tętniczym panującym w aorcie to tzw. ciśnienie wzmocnienia (Augmentation Pressure – AP). U podstawy tego mechanizmu leży definicja współczynnika wzmocnienia (AIX), czyli ilorazu ciśnienia wzmocnienia do wartości ciśnienia tętniczego panującego w aorcie. Im większa jest wartość AIX tym powrót fali jest szybszy, a sama fala ma większą amplitudę [251-253]. W opracowaniach naukowych wykazano, że wskaźniki AIX i PWV korelują ze sobą, AIX jest bardziej zależny od ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca w porównaniu z PWV [254]. W związku z powyższym jako parametru klinicznego

używa się współczynnika wzmocnienia korygowanego do umownej akcji serca 75/min. $AI \times HR75$.

Zgodnie z zaleceniami producenta, całość pomiarów uznaje się za prawidłowo wykonane, jeśli kontrolny wskaźnik jakości (Operator Index = Wskaźnik Operatora) wynosi ≥ 80 .

Pomimo dużej ilości informacji, jakie otrzymujemy podczas nieinwazyjnej oceny sztywności tętnic, badanie to ma także swoje ograniczenia. Systemy do przeprowadzenia oceny są stosunkowo mało dostępne. Badanie jest niemiarodajne u osób z zaburzeniami rytmu serca oraz u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Ograniczenia dla tej metody stanowić mogą również: ruch badanego i związane z tym artefakty oraz kręty przebieg badanego naczynia. Brak odpowiedniego doświadczenia ze strony badacza może wpływać na nieprawidłowy kąt przyłożenia i siłę nacisku sondy podczas badania [253].

Omówione powyżej parametry opisujące sztywność naczyń tętniczych są ważnym wskaźnikiem rozwoju miażdżycy i jej powikłań. W wytycznych ESC z 2012 roku podkreślono, że PWV jest istotnym klinicznie identyfikatorem oceniającym nieinwazyjnie sztywność tętnic oraz, że wskaźnik ten wykazuje niezależną wartość predykcyjną w odniesieniu do chorobowości ogólnej [255] i z przyczyn sercowo-naczyniowych [256, 257]. Wartość PWV koreluje z występowaniem incydentów wieńcowych i udarów mózgu u chorych w populacji ogólnej, jak i z rozpoznanym niepowikłanym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym [7, 257]. W metaanalizie obejmującej ponad 15 tysięcy pacjentów, a opublikowanej w 2010 roku wykazano, że wzrost wartości PWV o 1m/s odpowiada 14% wzrostowi występowania wszystkich zdarzeń sercowo-naczyniowych, zwiększając jednocześnie o 15% śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych, jak i śmiertelność całkowitą [256].

O tym, jak istotna jest możliwość nieinwazyjnej oceny ciśnienia centralnego świadczy fakt, iż to właśnie ciśnienie centralne odpowiada za obciążenie lewej komory serca, wpływa na ukrwienie serca i mózgu, a także wpływa na ścianę tętnic wieńcowych i szyjnych prowadząc do rozwoju zmian miażdżycowych [258]. W badaniach wykazano, że wartość centralnego ciśnienia tętniczego lepiej niż ciśnienie obwodowe koreluje z występowaniem istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zgon, zawał serca i udar mózgu [259-261]. W trwającej 5 lat obserwacji grupy około 3500 pacjentów bez rozpoznanej choroby niedokrwiennej serca, Roman'a i wsp. dowiedli, iż nieinwazyjnie prowadzony pomiar centralnego ciśnienia tętniczego jest lepszym predyktorem wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych niż ciśnienie obwodowe [261].

W 2014 roku Tanindi i wsp. wykazali przydatność jednego z parametrów sztywności naczyń jakim jest Augmentation Index (AIx) w ocenie stopnia zaawansowania miażdżycy. Zaobserwowali ponadto związek pomiędzy wskaźnikiem AIx, a skalą SYNTAX stosowaną do inwazyjnej oceny zaawansowania zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych [262].

Badaniem, w którym wykorzystano parametry sztywności naczyń celem oceny skuteczności leczenia nadciśnienia tętniczego lekami hipotensyjnymi „starszej” i „nowszej” generacji, było badanie CAFE – Conduit Artery Function Evaluation. Po przebadaniu około 2000 mężczyzn obciążonych nadciśnieniem tętniczym, które nie było leczone przed rozpoczęciem badania, stwierdzono, że połączenie amlodypiny i perindoprilu skuteczniej obniżało ciśnienie centralne (mierzone metodą SphygmoCor) w porównaniu z połączeniem atenololu z diuretykiem tiazydowym, przy czym wpływ na obniżenie ciśnienia mierzonego metodą klasyczną na tętnicy ramiennej był porównywalny dla obu ramion badania [263, 264].

I.12. Dysfunkcja śródbłónka naczyniowego a sztywność tętnic

Zarówno zmiany w budowie histopatologicznej naczynia, jak i zaburzenia w funkcjonowaniu endotelium, są integralnymi składowymi wpływającymi na szeroko rozumianą sztywność naczyń tętniczych. Warstwa komórek śródbłónka jest bardzo istotnym elementem wpływającym na elastyczność naczyń poprzez zmiany w produkcji substancji działających wazodylatacyjnie (np. tlenku azotu), jak i na procesy związane z inicjacją i propagacją zmian miażdżycowych w tętnicy.

Zależności pomiędzy funkcją śródbłónka naczyniowego a elastycznością naczyń tętniczych są przedmiotem prac badawczych. Wallace’a i wsp. wykazali korelację pomiędzy dysfunkcją śródbłónka naczyniowego (wyrażoną badaniem rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu – bFMD) a wartością PWV (mierzona metodą tonometrii aplanacyjnej) w przebadanej grupie chorych, ponadto wykazali istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami PWV i bFMD u chorych z izolowanym nadciśnieniem skurczowym w porównaniu z grupą kontrolną w tym samym wieku [265]. W badaniu Nigam’a i wsp. zaobserwowano istotną zależność pomiędzy sztywnością naczyń tętniczych i oceną czynności śródbłónka (bFMD) u pacjentów z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, a także u chorych bez takiego rozpoznania, u których obecne były czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy [266].

Także współczynnik wzmocnienia (AIx) jako wskaźnik sztywności naczyń jest znamienne powiązany z funkcją śródbłónka mierzoną metodą bFMD, co zostało przedstawione na grupie 100 osób przebadanych przez Soga i wsp. [267]. Związek pomiędzy sztywnością naczyń tętniczych wyrażonych oceną prędkością fali tętna (PWV) i współczynnikiem wzmocnienia (AIx) z funkcją śródbłónka mierzoną metodą bFMD wykazali także w swoim badaniu McEniery i wsp. [268].

Przedmiotem badań jest także wpływ podawanego nitratu na funkcję śródbłónka naczyniowego i wskaźniki elastyczności naczyń. W badaniu Kinlay'a, w którym zdrowym ochotnikom podano egzogennie tlenek azotu wykazano istotne statystycznie obniżenie wskaźników sztywności naczyń mierzonych metodą tonometrii aplanacyjnej i poprawę funkcji śródbłónka naczyniowego wyrażoną badaniem bFMD [269]. Podobną obserwację poczyniono w badaniu Siasos'a i wsp., gdzie grupie palaczy tytoniu przez okres 3 dni podawano L-argininę jako donora tlenu azotu lub placebo. Wykazano znamienne poprawę funkcji endotelium w badaniu bFMD w grupie stosującej L-argininę (w 2-gim dniu podawania) w stosunku do grupy z placebo oraz znamienne obniżenie wartości PWV i AIx jako wskaźników określających sztywność naczynia [270].

Przedmiotem zainteresowania badaczy jest także związek wskaźników sztywności naczyń z subklinicznym wykładnikiem miażdżycy, jakim jest ocena grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych. W badaniu van Popele'a uzyskano istotną korelację pomiędzy sztywnością naczyń tętniczych wyrażoną (PWV) a grubością kompleksu IMT w tętnicach szyjnych [271]. Natomiast Kobayashi i wsp. wykazali, że zmniejszenie wartości wskaźnika bFMD wiąże się ze wzrostem wskaźnika PWV i grubszym kompleksem intima-media w tętnicach szyjnych [272].

I.13. Ocena zaawansowania miażdżycy (subklinicznej miażdżycy) w tętnicach szyjnych

Uznaną metodą, służącą do pośredniej oceny procesów miażdżycowych w ścianie naczyń, jest ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (Intima Media Thicknes – IMT) w tętnicach szyjnych wspólnych (Common Carotid Artery – CCA). Pomiar powinien być wykonywany zgodnie z powszechnie przyjętym protokołem opartym o konsensus z Mannheim [273] oraz aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego (PTU) [274]. Do zobrażenia naczyń używa się głowicy naczyniowej,

w której długość czoła nie przekracza 45 mm. Częstotliwość głowicy powinna mieścić się w zakresie 5-7 do 10-12 MHz. Pomiarów można dokonać u chorego bez specjalnego wcześniejszego przygotowania. Badanie wykonuje się u pacjenta ułożonego w pozycji leżącej, z głową lekko odgiętą ku tyłowi, skierowaną przeciwnie do badanej strony. Zasadnicza część badania wykonywana jest w płaszczyznach podłużnych w osi przebiegu naczynia z takiego dostępu anatomicznego, który umożliwia maksymalnie precyzyjną ocenę naczynia. Przykładając głowicę należy pamiętać o możliwości pobudzenia kłębka szyjnego przez zbyt mocny ucisk. Badanie tętnic należy przeprowadzać według tego samego schematu symetrycznie po obu stronach ciała. Pomiar rozpoczyna się w górnych odcinkach tętnic szyjnych wspólnych ok. 10mm poniżej ich rozwidlenia (bifurcatio), na ścianie dalszej, przy uzyskaniu silnego odbicia od powierzchni błony wewnętrznej, z pominięciem obszarów widocznych blaszek miażdżycowych. Mierzy się grubość kompleksu intima-media (Intima-Media Thickness – IMT), czyli odległość pomiędzy pierwszą, wyraźnie odgraniczoną linią (granica światło naczynia-błona wewnętrzna) a drugą jasną linią-m (granica błona środkowa-przydanka) [275, 276]. Dokonuje się kilku pomiarów na dłuższych odcinkach ścian, jako wynik podając średnią uzyskanych wartości. Autorzy dopuszczają także podawanie wartości maksymalnej jako wyniku ostatecznego. Prawidłowe wartości IMT wynoszą 0,6 mm u kobiet i 0,7 mm u mężczyzn. Za zmiany patologiczne uważa się pogrubienie kompleksu IMT powyżej 1 mm. Wartości 0,9-1 mm określa się jako tzw. „szarą strefę”. [194, 274, 276-279].

Blaszka miażdżycowa w badaniu ultrasonograficznym CCA definiowana jest jako uwidocznienie ogniskowej struktury wpuklającej się do światła naczynia na minimum 0,5 mm lub stanowiącej poszerzenie otaczającego kompleksu IMT o minimum 50%. Uznaje się także, zgodnie z literaturą, że blaszka miażdżycowa odpowiada poszerzeniu kompleksu intima-media powyżej 1,5 mm [273, 274].

Ocena kompleksu IMT to badanie proste, tanie, powtarzalne i dostępne praktycznie dla każdego pacjenta [275, 276, 278]. Jego znaczenie wynika z przyjmowanej obecnie teorii, że pogrubienie błony wewnętrznej tętnicy szyjnej jest uważane za wykładnik wczesnego stadium miażdżycy [280]. W badaniu ultrasonograficznym nie możemy jednak odróżnić błony środkowej od wewnętrznej, pogrubienie kompleksu IMT może być zatem związane zarówno z przerostem śródbłonna [281], błony mięśniowej [282], jak i wykładnikiem zmian adaptacyjnych ściany tętnicy [275, 283]. Dla obiektywizacji wyników konieczne jest duże doświadczenie badającego. Trudności w badaniu mogą wynikać z cech anatomicznych naczyń (ich kręty przebieg), a także ograniczonej ruchomości kręgosłupa szyjnego (nasilone zmiany zwyrodnieniowe), co utrudnia optymalny dostęp anatomiczny w czasie badania.

Publikowane wyniki różnią się także aspektami metodologicznymi. Część badaczy posługuje się wartością średnią z kilku pomiarów kompleksu IMT, część natomiast podaje maksymalną grubość kompleksu jako wartość końcową.

Pomimo faktu, że w badaniu tym oceniamy struktury znacznie większe od warstwy komórek śródbłonna, to w pracach naukowych udowodniono korelację grubości IMT i funkcji śródbłonna mierzonych różnymi metodami [284, 285]. Grubość kompleksu IMT tętnic szyjnych silnie koreluje z zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych, co przedstawili m.in. Enderle i Schroeder [286]. W badaniu Juonala i wsp. z 2004 roku wykazano zwiększoną grubość kompleksu IMT oraz wyraźnie obniżoną wartość bFMD wśród chorych z cukrzycą, co wskazuje na wysokie ryzyko przyszłych incydentów sercowo-naczyniowych. Ponadto stwierdzono, że nieprawidłowe wartości obu wskaźników korelują z wywiadem rodzinnym w kierunku przedwczesnych zawałów serca [285]. Dostępne są opracowania pokazujące związek grubości IMT z obecnością klasycznych czynników ryzyka miażdżycy [287-289]. De Groot i wsp. stwierdzili, że chorzy z rodzinną hipercholesterolemią mają znacząco pogrubiąły kompleks IMT w stosunku do osób zdrowych już od najwcześniejszych lat życia [290]. W badaniu ARIC (The Atherosclerosis Risk in Communities) obejmującym ponad 1000 osób wykazano, że wartość IMT większa niż 1 mm jest silnym predyktorem zawału serca i zgonu w okresie 5 lat dla obu płci [276, 291]. Natomiast jak stwierdzili Hodis i wsp. narastanie IMT o 0,03 mm lub więcej wiąże się z 2,2-krotnym wzrostem względnego ryzyka zawału serca lub śmierci sercowej oraz 3,1-krotnym wzrostem względnego ryzyka innych incydentów wieńcowych [276]. Pomiar IMT jest także wykorzystywany do oceny efektywności leczenia poprawiającego wskaźniki lipidogramu [292-294].

II. CELE PRACY

Pojawienie się i rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach tętniczych jest procesem wieloetapowym, a jego przebieg jest nierozdzielnie związany z czynnikami ryzyka miażdżycy. Jako że dysfunkcja śródbłónka naczyniowego jest jednym z najwcześniejszych etapów rozwoju miażdżycy, ocena czynności śródbłónka wydaje się być kluczowym elementem we wcześniejszej identyfikacji pacjentów z wyższym ryzykiem rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy. W tym kontekście kluczowe jest określenie związku pomiędzy wykładnikami funkcji śródbłónka naczyniowego, a szeregiem stosowanych klinicznie skal pozwalających na szacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego.

Dlatego celem prowadzonych badań będzie:

1. Określenie, w jaki sposób analizowane metody oceny funkcji śródbłónka (bFMD i RH-PAT), ocena zaawansowania subklinicznej miażdżycy (IMT) oraz sztywności naczyń oddają klasyczne ryzyko sercowo-naczyniowe określone w odniesieniu do pojedynczych czynników ryzyka miażdżycy oraz względem dostępnych skal ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Ocena korelacji pomiędzy wartościami opisującymi funkcję śródbłónka naczyniowego mierzonymi za pomocą niezależnych metod pomiarowych:
 - stopienia rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu (brachial Flow Mediated Dilatation – bFMD)
 - pletyzmograficznej metody pomiaru dysfunkcji naczyniowej w mikrokrażeniu (Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry – RH-PAT).
3. Ocena związków pomiędzy wartościami bFMD i RH-PAT a wskaźnikami sztywności naczyń badanych systemem Sphygmo-Cor®.
4. Ocena związku funkcji śródbłónka naczyniowego i sztywności naczyń z zaawansowaniem subklinicznym miażdżycy wyrażonym ultrasonograficznym badaniem grubości błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych (Intima Media Thicknes – IMT).

III. MATERIAŁ I METODYKA

III.1. Badana grupa

Analizą zostało objętych 170 badanych rekrutowanych w Poradniach Przyszpitalnych Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie oraz Szpitala Specjalistycznego im. E. Szczeklika w Tarnowie, a zbadanych w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi CMUJ Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie.

Kryteria włączenia do badania stanowiły:

- zgoda na uczestnictwo w badaniu
- wiek 40-80 lat dla obu płci
- występowanie czynników ryzyka sercowo-naczyniowego (co najmniej jednego udokumentowanego konwencjonalnego czynnika ryzyka rozwoju miażdżycy)

Obecność któregośkolwiek z poniższych kryteriów wyłączenia z badania automatycznie eliminowała chorego z analizy.

Kryteria wyłączenia z badania stanowiły:

- brak zgody pacjenta
- rozpoznanie choroby niedokrwiennej serca, innej choroby naczyniowej na podłożu miażdżycy, przebytego zawału mózgu, udaru mózgu (na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej)
- rozpoznanie ostrej i przewlekłej niewydolności serca (na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej)
- rozpoznanie złożonych zaburzeń rytmu, w tym migotania przedsionków (na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej)
- nadciśnienie płucne (na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej)
- aktywna (w ciągu ostatnich 5 lat) choroba nowotworowa (na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej)
- czynny proces zapalny w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie (na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej i wskaźnika CRP $\geq 10\text{mg/l}$)

- rozpoznanie przewlekłej choroby zapalnej, w tym chorób autoimmunizacyjnych, zaostrej astmy oskrzelowej, POChP, przewlekłych zapaleń wątroby, nerek, gruczołów dokrewnych, przewodu pokarmowego (na podstawie dostępnej dokumentacji medycznej)
- stosowanie sterydów systemowych oraz leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 5 lat
- aktualna ciąża i okres karmienia piersią
- okres okołomenopauzalny lub postmenopauzalny ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ)
- nadużywanie alkoholu (na podstawie dokumentacji medycznej lub wywiadu zgodnie z definicją podawaną przez WHO)

Na przeprowadzenie badania otrzymano zgodę stosownej Komisji Bioetycznej. Zgodnie z protokołem wszystkim uczestnikom przekazano pisemną informację na temat celu i sposobu przeprowadzenia badania oraz uzyskano pisemną zgodę na udział w projekcie.

III.2. Protokół badania

U każdego z pacjentów przeprowadzono następujące procedury medyczne:

1. Podpisanie zgody na uczestnictwo w badaniu ze szczegółowym wyjaśnieniem sposobu przeprowadzenia i celu analiz. Pacjent otrzymywał pisemną informację o sposobie przygotowania się do planowanych procedur medycznych.
2. Szczegółowy wywiad lekarski i środowiskowy według opracowanego kwestionariusza, z uwzględnieniem danych demograficznych i informacji na temat głównych czynników ryzyka miażdżycy (tj. palenia papierosów, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, cukrzycy, otyłości, podejmowanego wysiłku fizycznego, obciążeń rodzinnych, informacje o przyjmowanych lekach).
3. Weryfikacja spełnienia kryteriów włączenia i wyłączenia z badania.
4. Szczegółowe badanie lekarskie obejmujące między innymi: pomiar wzrostu i masy ciała, obwodu pasa, ciśnienia tętniczego, częstości akcji serca. Na podstawie uzyskanych danych został obliczony wskaźnik masy ciała (Body Mass Index – BMI).

5. Pobranie krwi celem wykonania podstawowych oznaczeń laboratoryjnych (morfologia, glukoza, lipidogram, troponina, CRP, kreatynina, sód, potas)
6. Ultrasonograficzna ocena funkcji śródbłónka naczyniowego metodą pomiaru rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu (brachial Flow Mediated Dilatation – bFMD).
7. Ultrasonograficzna ocena rozszerzalności tętnicy ramiennej niezależnej od śródbłónka, po podjęzykowym podaniu nitrogliceryny (bNMD– brachial Nitrogliceryn Mediated Dilatation).
8. Ultrasonograficzna ocena procesów naczyniowych w ścianie naczyń poprzez pomiar grubości kompleksu intima-media (Intima-Media Thickness – IMT) w tętnicach szyjnych wspólnych, prawej i lewej.
9. Ocena funkcji śródbłónka naczyniowego metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry – RH-PAT) wykonywana aparatem Endo-PAT 2000® (Itamar Medical, Israel). Aby wykluczyć możliwy wpływ procedur wykonywanych podczas badania bFMD/bNMD na analizę RH-PAT, badanie wykonywano w dniu następnym.
10. Ocena wskaźników sztywności naczyń z zastosowaniem tonometrii aplanacyjnej (system SphygmoCor®), ze szczególnym uwzględnieniem analizy fali ciśnienia obwodowego oraz centralnego (Pulse Wave Analysis – PWA) oraz pomiaru prędkości propagacji fali tętna (Pulse Wave Velocity – PWV).
11. Ocena dobowego profilu ciśnienia tętniczego przy pomocy 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego metodą Holtera (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM).
12. Wyliczenie u każdego pacjenta, przy pomocy dedykowanych kalkulatorów, wskaźników następujących skal: FRAMINGHAM 2008, SCORE, ASCVD Risk, PROCAM, QRISK 2.

III.3. Badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjentów

Podczas pierwszej wizyty w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi CMUJ w Szpitalu Specjalistycznym im. J. Dietla w Krakowie z każdym chorym przeprowadzono rozmowę na temat przebiegu badania i celu jego wykonania. Podczas tego

spotkania pacjent mógł swobodnie zadawać pytania, na które otrzymywał wyczerpujące odpowiedzi. Sprawdzano ponadto kryteria włączenia i wykluczenia z badania. Następnie podpisywano z chorym stosowny dokument dotyczący uczestnictwa w projekcie, obejmujący zgodę na przeprowadzenie wywiadu, badanie fizykalne, pobranie krwi, monitorowanie ABPM, wykonanie oznaczeń ultrasonograficznych (bFMD, bNMD, IMT), pomiar RH-PAT urządzeniem Endo-PAT oraz ocenę sztywności naczyń systemem SphygmoCor. Chory otrzymywał pisemną informację o planowanych procedurach medycznych oraz o sposobie przygotowania się do nich.

Podczas drugiej wizyty przeprowadzano z chorym szczegółowy wywiad lekarski i środowiskowy według opracowanego kwestionariusza, z uwzględnieniem danych demograficznych i informacji na temat głównych czynników ryzyka miażdżycy (tj. palenia papierosów, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, cukrzycy, otyłości, podejmowanego wysiłku fizycznego, obciążeń rodzinnych). Ponadto zbierano informację na temat chorób towarzyszących i przyjmowanych leków. Następnie u każdego z pacjentów przeprowadzano standardowe badanie lekarskie obejmujące pomiary antropometryczne, pomiar ciśnienia tętniczego krwi i tętna, a także dokonywano ponownej weryfikacji spełnienia kryteriów włączenia i wyłączenia z badania.

Pomiary antropometryczne wykonywano przy użyciu wagi cyfrowej (TP 200/1WTLAW Lubelskiej Fabryki Wag „FAWAG” S.A.) spełniającej kryteria określone w rozporządzeniu MG, PiPS z dnia 11.12.2003 w Dz.U. Z 2004 Nr 4 poz. 23. Chorzy ubrani byli jedynie w lekką odzież, bez obuwia. Pomiaru wzrostu dokonywano tą samą wagą wyposażoną w skalę centymetrową, bez obuwia, ze stopami płasko ułożonymi na podłożu, złączonymi piętami, głową w „pozycji frankfurckiej”, przy głębokim wdechu i maksymalnym wyproście ciała. Uzyskane dane posłużyły do wyliczenia wskaźnika masy ciała (Body Mass Index – BMI) wyrażonego wzorem:

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

Ponadto w trakcie badania u każdego chorego mierzono obwód pasa. Pomiar wykonywano w pozycji stojącej, na swobodnym wydechu w na poziomie pępka.

Kolejną procedurą medyczną był pomiar ciśnienia tętniczego krwi i tętna wykonywany za pomocą klasycznego sfigmomanometru (Welch Allyn DS400 Aneroid Sphygmomanometer), metodą osłuchową (I i V faza tonów Korotkowa), zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESC [12]. Pacjent przed badaniem odpoczywał około 5 minut w pozycji siedzącej. Pierwszy pomiar przeprowadzano na obu ramionach, i w przypadku istotnej różnicy ciśnień (≥ 10 mmHg), kolejne badanie przeprowadzano na ramieniu, na którym zanotowano wyższe

ciśnienie tętnicze krwi. W trakcie badania przeprowadzano 2 pomiary w pozycji siedzącej w odstępie 2-minutowym. Do dalszych analiz brano wyliczoną średnią wartość ciśnienia skurczowego i rozkurczowego. Pomiar tętna wykonywano po drugim pomiarze ciśnienia tętniczego przez okres 30 sekund.

III.4. Badania laboratoryjne

Uczestnicy badania na umówione wizyty zgłaszali się na czczo (minimum 10 godzin bez posiłku) w celu pobrania krwi do oznaczeń laboratoryjnych. Próbkę krwi zostały pobrane przez wykwalifikowaną pielęgniarkę do zestawów próżniowych Vacutainer® (Vacutainer System, BD-Plymouth, PL6 7BP, UK). Używano probówek zawierających EDTA celem oznaczeń parametrów morfotycznych krwi oraz probówek z napyłonym aktywatorem krzepnięcia do oznaczeń biochemicznych. Badania krwi zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Specjalistycznego im. J. Dietla w Krakowie, który posiada odpowiedni sprzęt oraz niezbędne certyfikaty. Wskaźniki morfotyczne krwi obejmowały: leukocyty (WBC), erytrocyty (RBC), płytki krwi (PLT), hemoglobinę (HGB), hematokryt (HCT), parametry krwinki czerwonej (MCV, MCH, MCHC), automatyczny rozmaz białych krwinek (neutrofile, limfocyty, monocyty, eozynofile, bazofile) i zostały wykonane aparatem ABBOTT CELL-DYN 3700®. Badania biochemiczne wykonano aparatem BECKMAN COULTER AU680® i obejmowały: sód (Na), potas (K), kreatyninę, glukozę, cholesterol całkowity (TCh), frakcję LDL (LDL-C), frakcję HDL (HDL-C), trójglicerydy (TG), białko C-reaktywne (CRP). Badanie troponiny I (II) (TnI II) wykonano aparatem ABBOTT I2000SR®. Wszystkie badania wykonano zgodnie z procedurami i standaryzacją zalecaną przez producentów sprzętu.

III.5. Ocena czynników ryzyka miażdżycy

U każdego chorego po przeprowadzeniu wywiadu lekarskiego i środowiskowego, badaniu fizykalnym, otrzymaniu wyników z badań laboratoryjnych oraz ABPM analizowano obecność klasycznych czynników ryzyka miażdżycy.

1. Nadciśnienie tętnicze zgodnie aktualnymi wytycznymi ESH/ESC z 2013 roku oraz PTNT z 2015 roku było rozpoznawane, gdy spełnione było przynajmniej jedno z poniższych kryteriów [12]:
 - a. w wykonanych pomiarach wartości ciśnienia były dla $SBP \geq 140$ mmHg i/lub $DBP \geq 90$ mmHg z ujemną do tej pory historią chorobową w kierunku nadciśnienia tętniczego – wówczas celem potwierdzenia rozpoznania brano pod uwagę parametry z ABPM:
 - okres 24 godzin – $SBP \geq 130$ mmHg i/lub $DBP \geq 80$ mmHg;
 - okres dnia (aktywności) – $SBP \geq 135$ mmHg i/lub $DBP \geq 85$ mmHg;
 - okres nocy (spoczynku) – $SBP \geq 120$ mmHg i/lub $DBP \geq 70$ mmHg;
 - b. pacjent z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym przyjmujący leki hipotensyjne
2. Palenie tytoniu było rozpoznawane na podstawie wywiadu lekarskiego
3. Nadwaga była rozpoznawana na podstawie wartości wskaźnika BMI w przedziale: 25 – 29,9. Otyłość natomiast była diagnozowana u chorych z $BMI \geq 30$ [7].
4. Dyslipidemię rozpoznawano u chorych w przypadku stwierdzenia następujących nieprawidłowości w badaniu frakcji lipidowych [6]:
 - a. Hipercholesterolemii – czyli zwiększonego stężenia cholesterolu LDL (LDL-C) u ludzi zdrowych $\geq 3,0$ mmol/l (115 mg/dl) i cholesterolu całkowitego (TC) $\geq 5,0$ mmol/l (190 mg/dl) – zgodnie z wytycznymi ESC z 2012 roku dotyczącymi prewencji choroby niedokrwiennej serca[7].
 - b. Dyslipidemii aterogennej – współwystępowanie zwiększonego stężenia trójglicerydów (TG) $\geq 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) oraz niskiego stężenia cholesterolu HDL (HDL-C) $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,2$ mmol/l (50mg/dl) u kobiet.
 - c. Do grupy obciążonej tym czynnikiem ryzyka zaliczano także chorych, którzy mieli rozpoznane zaburzenia lipidowe i przyjmowali lek hipolipemizujący (statynę lub fibrat)
5. Cukrzyca była rozpoznawana u chorych zgodnie z obowiązującymi wytycznymi PTD na rok 2016 w 2 sytuacjach [68]:
 - a. glikemia na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) – wówczas przy ujemnym wywiadzie zlecano ponowne oznaczenie glikemii w dniu następnym i w przypadku drugiego oznaczenia $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) rozpoznawano cukrzycę
 - b. chory ze zdiagnozowaną wcześniej cukrzycą (zarówno przyjmujący jak i nie przyjmujący leków hipoglikemizujących)

6. Ze względu na aktywność fizyczną pacjentów pogrupowano na podstawie deklarowanego czasu przeznaczanego na zajęcia ruchowe (poza standardowymi czynnościami wykonywanymi w ciągu dnia):
 - a. mała aktywność fizyczna: poniżej 60 minut w tygodniu
 - b. średnia aktywność fizyczna: 60-150 minut w tygodniu
 - c. duża aktywność fizyczna: powyżej 150 minut w tygodniu
7. Za obciążający wywiad rodzinny uznano występowanie w najbliższej rodzinie (wstępni i zstępni) chorób układu sercowo-naczyniowego lub stanów uznawanych za czynniki ryzyka miażdżycy.
8. U każdego chorego wyliczono wskaźniki następujących skal ryzyka sercowo-naczyniowego: FRAMINGHAM 2008, SCORE, ASCVD Risk, PROCAM, QRISK2

Tabela III.5.1. Skale ryzyka sercowo-naczyniowego, źródło interaktywnych kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu.

SKALA	ŹRÓDŁO KWESTIONARIUSZA
FRAMINGHAM 2008	https://www.qxmd.com/calculate/calculator_252/framingham-risk-score-2008
SCORE	https://escol.escardio.org/HeartScore3/default.aspx?model=poland
ASCVD Risk	http://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/
PROCAM	http://www.chd-taskforce.com/procam_interactive.html
QRISK2	https://qrisk.org/2015/

III.6. Przygotowanie chorego do badań oceniających funkcję śródbłonka naczyniowego, parametry sztywności naczyń oraz zaawansowanie miażdżycy w tętnicach szyjnych

Celem wykluczenia wpływu czynników zewnętrznych na wyniki badań określających funkcję śródbłonka naczyniowego, parametry sztywności naczyń, a także ocenę zaawansowania miażdżycy w tętnicach szyjnych pacjent przed wykonaniem powyższych badań był proszony o:

- pozostawanie na czczo lub nieprzyjmowanie posiłków przez okres co najmniej 8 godzin poprzedzających badanie,
- powstrzymanie się od przyjmowania porannych leków oraz zabranie ich ze sobą celem zażycia bezpośrednio po zakończeniu procedur medycznych,
- powstrzymanie się od spożywania napojów alkoholowych przynajmniej przez okres 12 godzin poprzedzających wykonanie pomiarów,
- powstrzymanie się od palenia papierosów przynajmniej na 8 godzin poprzedzających wykonanie pomiarów,
- powstrzymanie się od rozmów i snu w czasie przeprowadzania badania,
- niespożywanie pokarmów wysokotłuszczowych, bogatobiałkowych, kofeiny w dniu poprzedzającym badanie.

Badanie wykonywano u wszystkich chorych w godzinach porannych, w cichym pomieszczeniu, o stałej temperaturze pokojowej, w pozycji leżącej. Bezpośrednio przed badaniem pacjent odpoczywał (w pozycji siedzącej lub leżącej) przynajmniej przez okres 10 minut. Powyższe zalecenia wynikały ze szczegółowej analizy zaleceń dotyczących przygotowania chorych do wykonania poszczególnych procedur medycznych. Kryteria czasowe wynikały z przyjęcia najbardziej rygorystycznych norm podawanych dla poszczególnych badań.

III.7. Badania ultrasonograficzne

III.7.1. Badanie funkcji śródbłónka poprzez pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej zależny od przepływu

Pierwszym badaniem ultrasonograficznym wykonywanym u każdego chorego była analiza funkcji śródbłónka metodą klasyczną, poprzez pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej zależny od przepływu (brachial Flow Mediated Dilatation – bFMD). Badanie polegało na określeniu zmiany średnicy naczynia tętniczego (tętnicy ramiennej) w wyniku przywrócenia w nim przepływu krwi (w trakcie reaktywnej hyperemii), po poprzedzającym okresie 5-minutowej okluzji tego naczynia przy pomocy mankietu sfigmomanometru. Procedurę bFMD przeprowadzano według protokołu Celermajer’a, zgodnie z zaleceniami International Brachial Artery Reactivity Task Force [190, 191]. Pomiary zostały wykonane w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej Szpitala im. J. Dietla w Krakowie z wykorzystaniem aparatury ultrasonograficznej (Toshiba SSA-660A Xario Ultrasound System®), przy zastosowaniu głowicy linearniej o częstotliwości 7,5 MHz przeznaczonej do badań naczyniowych. Pacjent przygotowany był do badania zgodnie z zaleceniami omówionymi powyżej. Badanie wykonywano w pozycji leżącej, na prawej tętnicy ramiennej, po odpowiednim unieruchomieniu ramienia. Mankiet sfigmomanometru zakładano na ramię chorego maksymalnie proksymalnie. Podczas całego badania monitorowano u pacjentów zapis krzywej EKG.

W badaniu bFMD tętnicę ramienną uwidaczniano w projekcji podłużnej, 4-5 cm powyżej dołu łokciowego, przy użyciu głowicy ultrasonograficznej z opcją dopplerowską 7,5 MHz. W pierwszym etapie dokonywano wyjściowego pomiaru średnicy naczynia w rozkurczu, pomiędzy bliższą i dalszą tzw. linią „m”, czyli granicą pomiędzy błoną środkową i przydanką (średnica naczynia w spoczynku D0). W kolejnym etapie badania mankieta ciśnieniomierza pompowano do 250 mmHg na okres 5 minut prowadząc do zatrzymania przepływu krwi w tętnicy ramiennej. Po szybkiej deflacji mankieta rozpoczynano ponowne, okresowe (w 1, 2 i 5 minucie) pomiary średnicy naczynia w tym samym miejscu i tą samą techniką co pomiar wyjściowy (maksymalna średnica naczynia po reaktywnej hyperemii D1). Maksymalną średnicę naczynia obserwowano zwykle po 1 minucie od przywrócenia

przepływu krwi w tętnicy ramiennej, co jest zgodne z wynikami dostępnymi w literaturze [195].

Następnie, by określić rozkurcz naczyń niezależny od śródbłónka, a indukowany poprzez egzogennie podawany nitrat oraz, by wykluczyć występowanie u chorych zaburzeń komórek mięśni gładkich w reagowaniu na bioaktywne substancje uwalniane ze śródbłónka (np. zmniejszenie wrażliwości na cGMP, uszkodzenie cykazy guanylowej lub upośledzenie dyfuzji tlenu azotu) wykonywano drugą część badania, oceniając rozszerzalność tętnicy niezależną od śródbłónka (Endothelium Independent Dilatation – EID), nazywaną także brachial Nitrogliceryn Mediated Dilatation – bNMD. Badanie polegało na ponownym pomiarze rozkurczowej średnicy naczyń w spoczynku (średnica naczyń w spoczynku – D0), a następnie w 1, 2, 5 minucie po podjęzykowym podaniu nitrogliceryny (Nitromint®) 400 µg (max. średnica naczyń po podaniu NTG s.l. – D1). Pomiar dokonywano identyczną techniką jak w przypadku bFMD. Badanie było wykonywane po około 15 minutach od zakończenia badania bFMD.

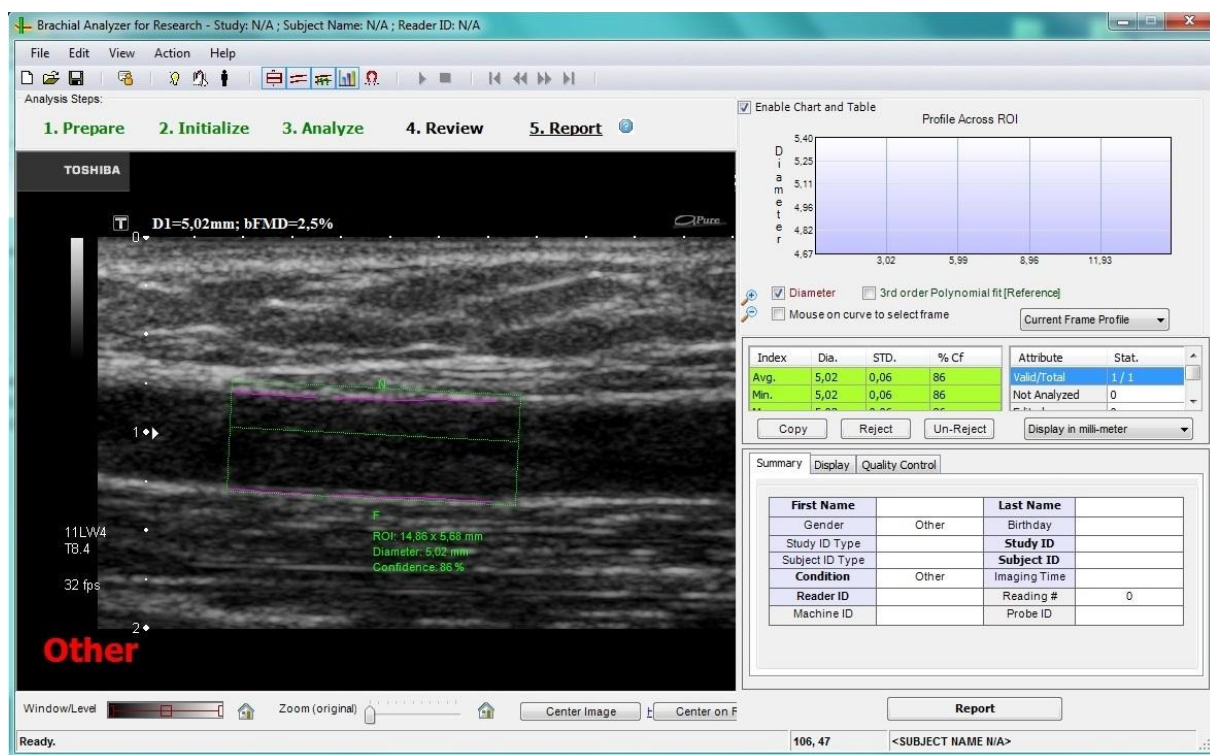
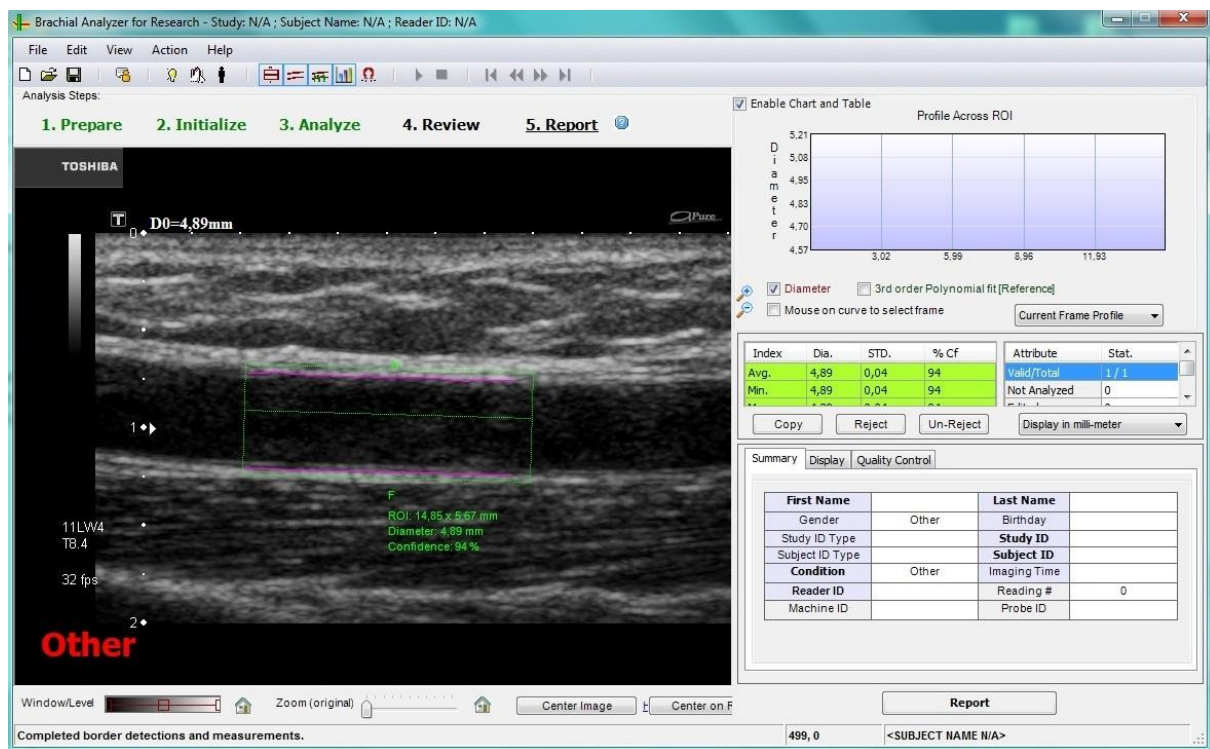
Odpowiednie fragmenty badania archiwizowano cyfrowo, a następnie przeanalizowano komputerowo z wykorzystaniem dedykowanych programów graficznych (Image-Pro Plus 7.0 firmy Media Cybernetics, Inc. oraz Brachial Analyzer for Research wchodzącego w skład Vascular Research Tools 6 (ver. 6.2.2) firmy Medical Imaging Applications LLC.). Zaletą tego drugiego programu jest całkowicie zautomatyzowany pomiar średnicy naczyń mierzonego w czasie zarchiwizowanych 5 cykli pracy serca. Pomiar średnicy naczyń wykonywano między bliższą i dalszą linią „m” – granicą między błoną środkową i przydanką, na szczycie każdego rozkurczu naczyń. Do dalszej analizy brano średnią arytmetyczną z wykonanych pomiarów.

Na podstawie wykonanych pomiarów zostało określone:

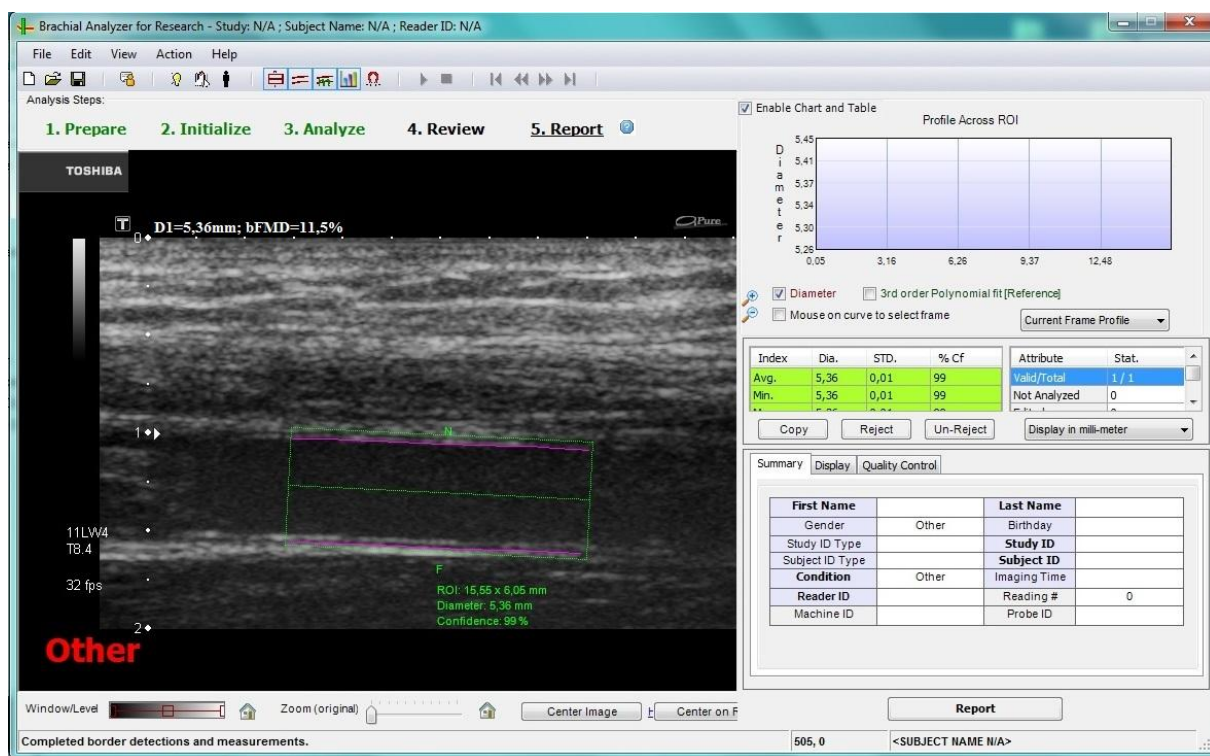
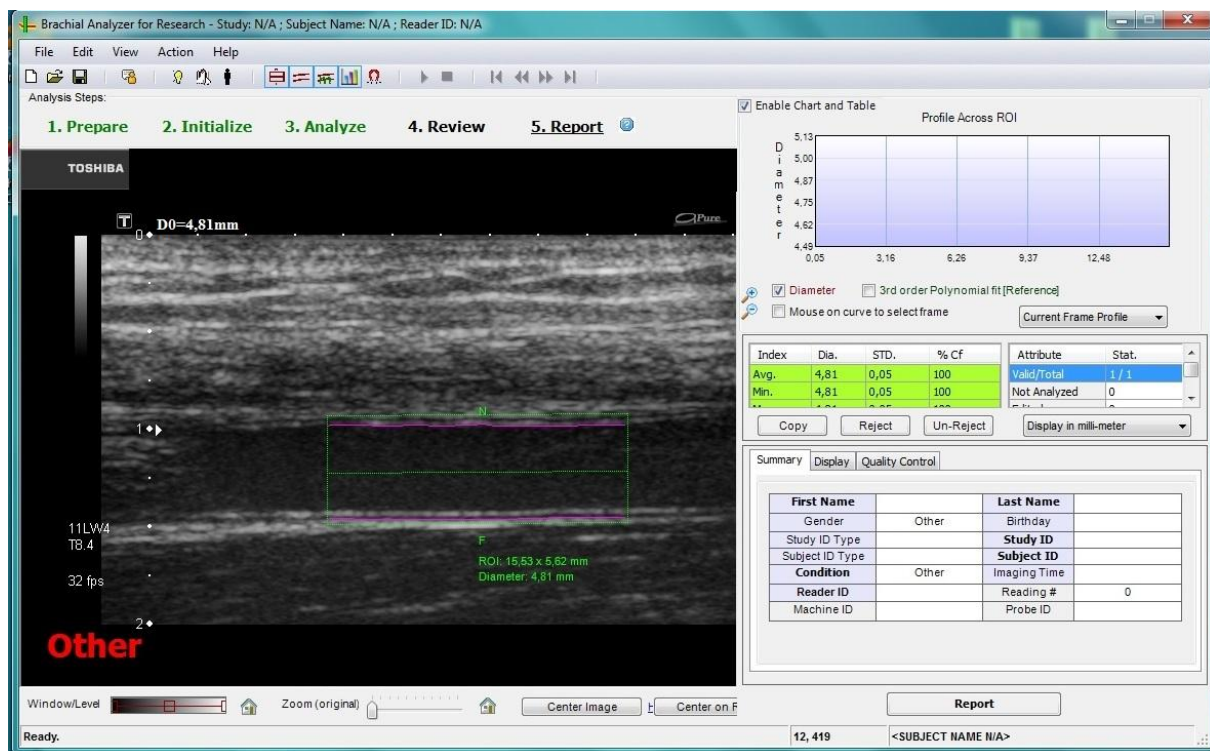
$$\text{bFMD} = 100 \times \frac{\text{max. śred. naczyń po reaktywnej hypremii (D1)} - \text{śred. naczyń w spoczynku (D0)}}{\text{śred. naczyń w spoczynku (D0)}}$$

$$\text{bNMD} = 100 \times \frac{\text{max. śred. naczyń po podaniu NTG s.l. (D1)} - \text{śred. naczyń w spoczynku (D0)}}{\text{śred. naczyń w spoczynku (D0)}}$$

W wynikach badań wartości bFMD jak i bNMD przyjęto jako procent maksymalnego rozkurczu w dowolnej zmierzonej minucie względem średnicy początkowej naczyń. Za normę w naszym badaniu przyjęto 10% rozszerzalności naczyń zależnej od funkcji śródbłónka. Wartości poniżej określono jako dysfunkcję.



Rycina III.7.1.1. Przykładowy **patologiczny (bFMD=2,5%)** wynik pomiaru średnicy tętnicy ramiennej z wykorzystaniem oprogramowania Brachial Analyzer for Research wchodzącego w skład Vascular Research Tools 6 (ver. 6.2.2) firmy Medical Imaging Applications LLC.



Rycina III.7.1.2. Przykładowy **prawidłowy (bFMD=11,5%)** wynik pomiaru średnicy tętnicy ramiennej z wykorzystaniem oprogramowania Brachial Analyzer for Research wchodzącego w skład Vascular Research Tools 6 (ver. 6.2.2) firmy Medical Imaging Applications LLC.

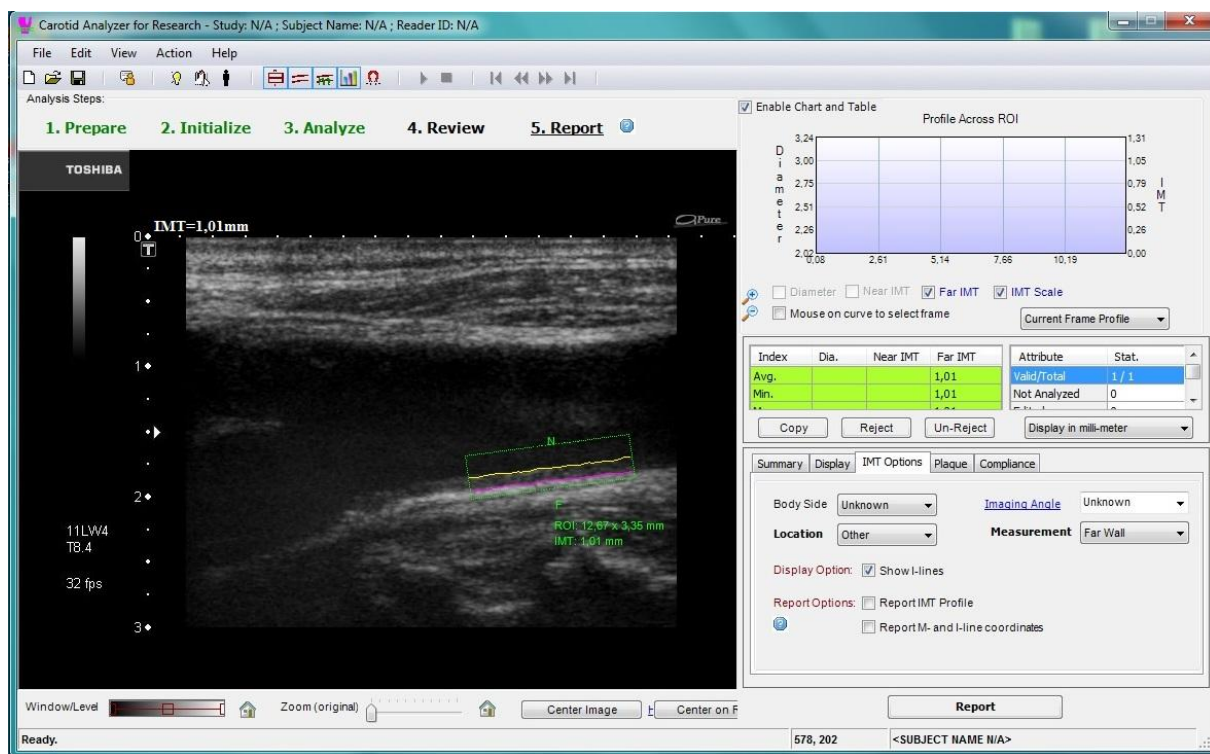
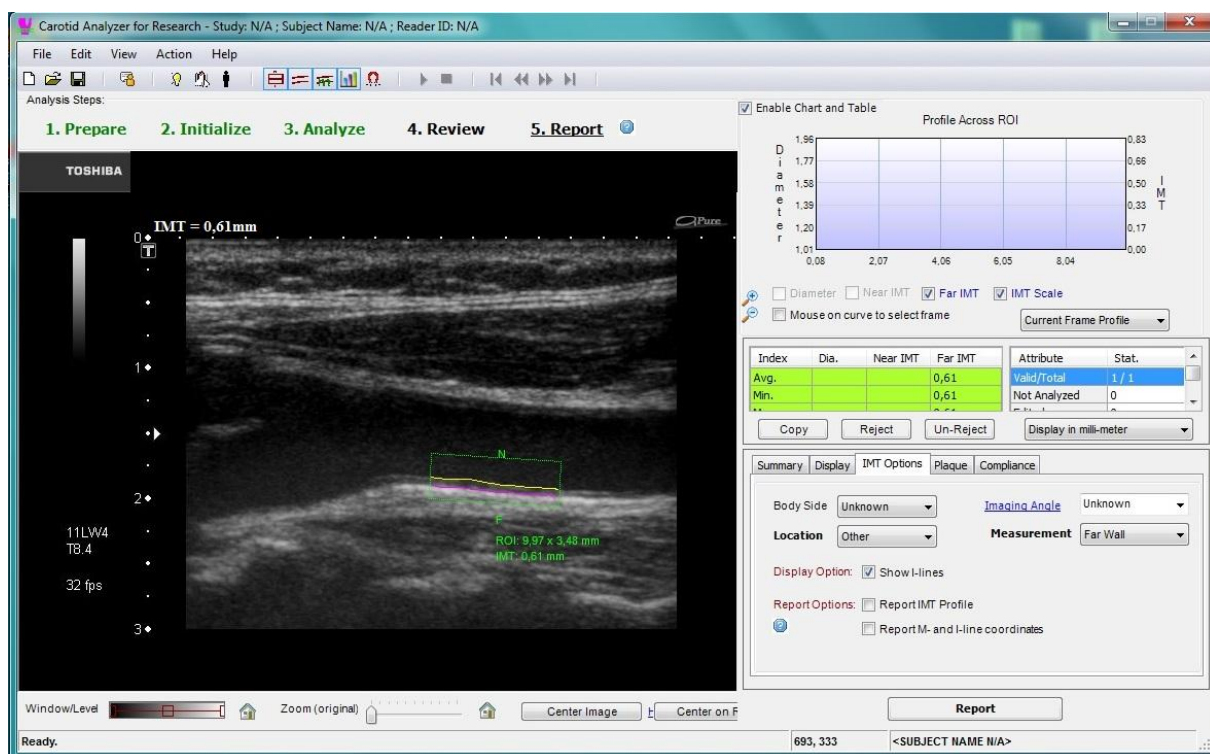
III.7.2. Ocena nasilenia miażdżycy poprzez pomiar grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych

Uznaną metodą służącą do pośredniej oceny procesów miażdżycowych w ścianie naczyń jest ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej (Intima Media Thicknes – IMT) w tętnicach szyjnych wspólnych (Common Carotid Artery – CCA). Pomiar wykonywany był zgodnie z powszechnie przyjętym protokołem opartym o konsensus z Mannheim [273] oraz aktualne wytyczne Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego (PTU) [274]. Obrazowanie naczyń tętniczych wykonano w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej Szpitala im. J. Dietla w Krakowie wykorzystując aparaturę ultrasonograficzną (Toshiba SSA-660A Xario Ultrasound System®), przy zastosowaniu głowicy linearnej o częstotliwości 7.5MHz przeznaczonej do badań naczyniowych. Pacjent w trakcie badania pozostawał w pozycji leżącej z głową lekko odgiętą ku tyłowi, skierowaną przeciwnie do badanej strony.

Zasadniczą część badania wykonywano w płaszczyznach podłużnych w osi przebiegu naczynia z takiego dostępu anatomicznego, który umożliwiał maksymalnie precyzyjną ocenę naczynia. Badanie tętnic przeprowadzano według tego samego schematu symetrycznie po obu stronach ciała. Pomiar rozpoczynano w górnych odcinkach tętnic szyjnych wspólnych około 10mm poniżej ich rozwidlenia (bifurcatio), na ścianie dalszej, przy uzyskaniu silnego odbicia od powierzchni błony wewnętrznej, z pominięciem obszarów widocznych blaszek miażdżycowych. Mierzono grubość kompleksu intima-media (Intima-Media Thickness–IMT) czyli odległość pomiędzy pierwszą, wyraźnie odgraniczoną linią (granica światło naczynia-błona wewnętrzna), a drugą jasną linią „m” (granica błona środkowa-przydanka) [275, 276]. Uzyskane obrazy były zapisywane cyfrowo, a następnie komputerowo analizowane dedykowanym programem Carotid Analyzer for Research wchodzącego w skład Vascular Research Tools 6 (ver. 6.2.2) firmy Medical Imaging Applications LLC. Na podstawie wykonanych pomiarów u każdego chorego zostały wyznaczone średnia i maksymalna wartość IMT wyrażone w milimetrach. Zgodnie z literaturą za normę dla IMT przyjęto wartości poniżej 0,9 mm. Wartości 0,9-1 mm określono jako tzw. „szarą strefę”. Jeżeli grubość kompleksu była większa lub równa niż 1 mm, interpretowano ją jako nieprawidłową [194, 276-279].

Obecność blaszki miażdżycowej w badaniu ultrasonograficznym, zgodnie z wytycznymi, definiowano jako uwidocznienie ogniskowej struktury wpuklającej się do światła naczynia na minimum 0,5 mm lub stanowiącej poszerzenie otaczającego kompleksu IMT o minimum

50%. Uznano także, że blaszka miażdżycowa odpowiada poszerzeniu kompleksu intima-media powyżej 1,5 mm [273, 274].



Rycina III.7.2.1. Przykładowe wyniki pomiaru grubości IMT w tętnicy szyjnej z wykorzystaniem dedykowanego programu Carotid Analyzer for Research wchodzącego w skład Vascular Research Tools 6 (ver. 6.2.2) firmy Medical Imaging Applications LLC.

III.8. Ocena funkcji śródbłónka naczyniowego metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia – RH-PAT

Pomiaru funkcji śródbłónka metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (Reactive Hyperemia - Peripheral Arterial Tonometry – RH-PAT) dokonano przy pomocy urządzenia Endo-PAT 2000® (Itamar Medical Ltd., Israel) z dedykowanym mu oprogramowaniem (Endo-PAT 2000® version 3.5.3 Itamar Medical Ltd.). Nieinwazyjny system Endo-PAT 2000® zawierał przyrząd pomiarowy wraz z czujnikami opartymi o technologię pletyzmograficzną, które służą do pomiaru wielkości i dynamiki zmian napięcia tętniczego w obwodowych łożyskach naczyniowych. Urządzenie dokonywało pomiaru obwodowego napięcia tętniczego poprzez cyfrowe zapisanie tętnicznych, pulsacyjnych zmian objętości na koniuszku palca (najczęściej wskazującego). Wykonany pomiar był automatycznie analizowany poprzez dołączony do urządzenia program operacyjny, a wynik w postaci wskaźnika reaktywnej hyperemii (wyrażonego wartością logarytmu naturalnego – LnRHI) stanowił końcowy rezultat pomiaru.

Każde badanie było przeprowadzone ściśle wg algorytmu dostarczonego przez producenta urządzenia oraz w zgodności z dostępną literaturą [201, 226-228]. Pacjent był przygotowany do badania zgodnie z wytycznymi omówionymi powyżej. By wyeliminować możliwe artefakty, każdy chory przed rozpoczęciem badania miał zdjęty zegarek i wszelką biżuterię z palców. Aby uniknąć uszkodzenia wewnętrznych membran czujników PAT oraz zbytniego odsunięcia palców od membrany, każdy pacjent przed badaniem był poinstruowany, że paznokcie powinny być krótko obcięte i opilowane. Badanie przeprowadzano w pozycji leżącej, na obu kończynach górnych, umieszczonych na jednakowym poziomie. Choremu zakładano czujniki na palec wskazujący prawej i lewej ręki. Aby możliwie najdokładniej wyizolować sygnał z badanych opuszek palców odseparowywano je od pozostałych za pomocą specjalnych miękkich, gąbkowych pierścieni. W przypadku deformacji któregoś z palców wskazujących wybierano dwa inne jednoimienne palce.

Na jedno z ramion badanego zakładano mankiet sfigmomanometru (tzw. ramię testowe), natomiast druga kończyna górna dostarczała danych o zmianach ogólnoustrojowych w trakcie badania (ramię kontrolne). Po uzyskaniu zrównoważonego zapisu rozpoczynano właściwe badanie. Każda analiza składała się z 6-minutowego pomiaru bazowego, 5-minutowego pomiaru w trakcie okluzji jednej z tętnic ramiennych oraz 5-minutowego pomiaru pookluzyjnego w warunkach przekrwienia reaktywnego. Okluzję wywoływano poprzez

mankiet sfigmomanometru napompowany do minimum 60 mmHg powyżej wartości skurczowego ciśnienia tętniczego danego pacjenta (najczęściej ok. 250 mmHg), pod kontrolą informacji przesyłanych z czujnika (całkowity brak sygnału PAT z ręki badanej).

Do dalszych analiz uwzględniano następujące dane otrzymane w trakcie badania:

- LnRHI – Wskaźnik Reaktywnej Hyperemii (wyrażony wartością logarytmu naturalnego), który stanowi stosunek średniej amplitudy po deflacji mankieta do średniej amplitudy przed zamknięciem, skorygowany o tzw. współczynnik korekcji. Uzyskane wartości z ramienia badanego są normalizowane względem ramienia kontrolnego celem kompensacji ewentualnych zmian ogólnoustrojowych. Za wartość prawidłową zgodnie z zaleceniami producenta uznano $\text{LnRHI} \geq 0,51$.
- AI (Augmentation Index) – wskaźnik wzmocnienia odzwierciedlający pośrednio sztywność naczyń – obliczany z impulsów PAT rejestrowanych w okresie bazowym. Ze względu na istotny wpływ częstości rytmu serca na wartość AI, w celu wyeliminowania tego zjawiska, wskaźnik AI przedstawiono także jako wartość skorygowaną do arbitralnie ustalonej częstości pracy serca wynoszącej 75 uderzeń/minutę (AI 75HR).
- HR (Heart Rate) – częstość akcji serca obliczona z sygnału PAT

Endo-PAT2000

Test Date: 11/20/14 08:30:40

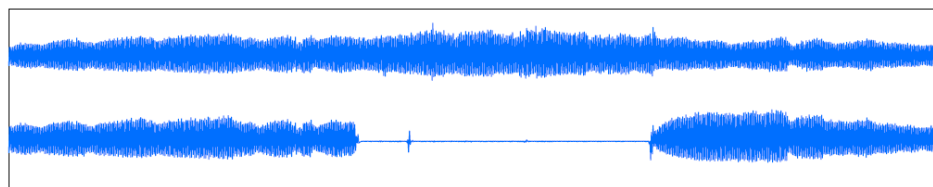
Patient Information

ID:		Name:		Systolic BP:	130 mm Hg
Age:	54	Gender:	Female	Diastolic BP:	80 mm Hg
Height:	170 cm	Weight:	68 kg	BMI:	23.5
User Field 1:		User Field 2:			
Comments:					

Study Information

Test Duration:	00:15:59	PATographer:	
Recording Ver:	3.5.3	Analysis Ver:	3.5.3
		Occ. Borders:	Automated

PAT Signals



Baseline(05:57)

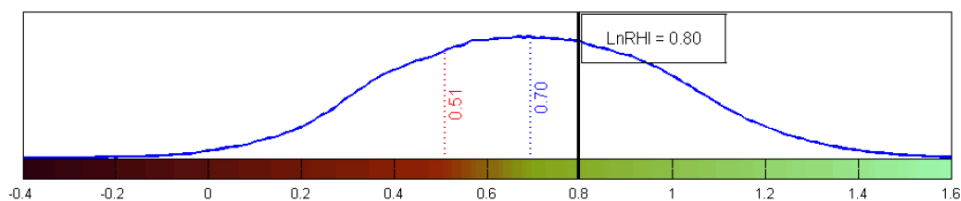
Occlusion(05:02)

Dilatation(05:00)

Study Results

LnRHI: 0.80
Heart Rate: 79 bpm

LnRHI distribution in non-selective population



Physician's Name: _____

Signature: _____

Rycina III.8.1. Przykładowy prawidłowy wynik badania RH-PAT, wykonywanego przy pomocy urządzenia Endo-PAT 2000® (Itamar Medical Ltd., Israel).

III.9. Ocena wskaźników sztywności naczyń z zastosowaniem tonometrii aplanacyjnej – SphygmoCor®

Oceny wskaźników sztywności naczyń z zastosowaniem tonometrii aplanacyjnej (system SphygmoCor®), ze szczególnym uwzględnieniem analizy fali ciśnienia obwodowego oraz centralnego (Pulse Wave Analysis – PWA) oraz pomiaru prędkości propagacji fali tętna (Pulse Wave Velocity – PWV) dokonano metodą nieinwazyjną, aparatem SphygmoCor EM3® firmy AtCor Medical Pty.Ltd. Wyniki zostały zanalizowane poprzez dołączony do urządzenia program SphygmoCor CvMS ver.9. Badania wykonano zgodnie z zaleceniami ekspertów ESC dotyczącymi pomiarów sztywności tętnic, zawartymi w odpowiednim konsensusie [167] oraz według instrukcji dostarczonej przez producenta urządzenia. Pacjent był przygotowany do badania zgodnie z zaleceniami omówionymi powyżej.

Pierwsza część badania obejmowała ocenę centralnego ciśnienia tętniczego krwi (PWA – Pulse Wave Analysis). Po wprowadzaniu danych antropometrycznych oraz wartości zmierzonego ciśnienia tętniczego krwi wykonywano procedurę pomiarową, polegającą na uzyskaniu poprawnej krzywej fali tętna zmierzonej przy pomocy tonometru na tętnicy promieniowej. Badanie rozpoczynano nie wcześniej niż 2 minuty po wykonaniu sfigmomanometrycznego pomiaru ciśnienia tętniczego krwi, umożliwiając w ten sposób ponowne wypełnienie łóżyska naczyniowego krwią. System wyposażony był w opcję Auto Capture® i automatycznie akceptował badanie, jeśli wysoka jakość parametrów krzywej utrzymywała się przez co najmniej 11 sekund. W toku automatycznej analizy krzywej dla tętnicy promieniowej z wykorzystaniem funkcji transferowej otrzymywano rekonstrukcję kształtu fali dla aorty. Dedykowany program komputerowy wyznaczał szereg parametrów, z których do dalszych opracowań uwzględniono następujące:

- skurczowe ciśnienie centralne w aorcie wstępującej = skurczowe ciśnienie aortalne (ASP) wyrażone w mmHg,
- rozkurczowe ciśnienie centralne w aorcie wstępującej = rozkurczowe ciśnienie aortalne (ADP) wyrażone w mmHg,
- centralne ciśnienie tętna = ciśnienie tętna (APP) tj. różnicę między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym w aorcie, wyrażone w mmHg,
- ciśnienie wzmocnienia (Augmentation Pressure = AP) wyrażone w mmHg tj. różnicę między drugim a pierwszym szczytem fali tętna,

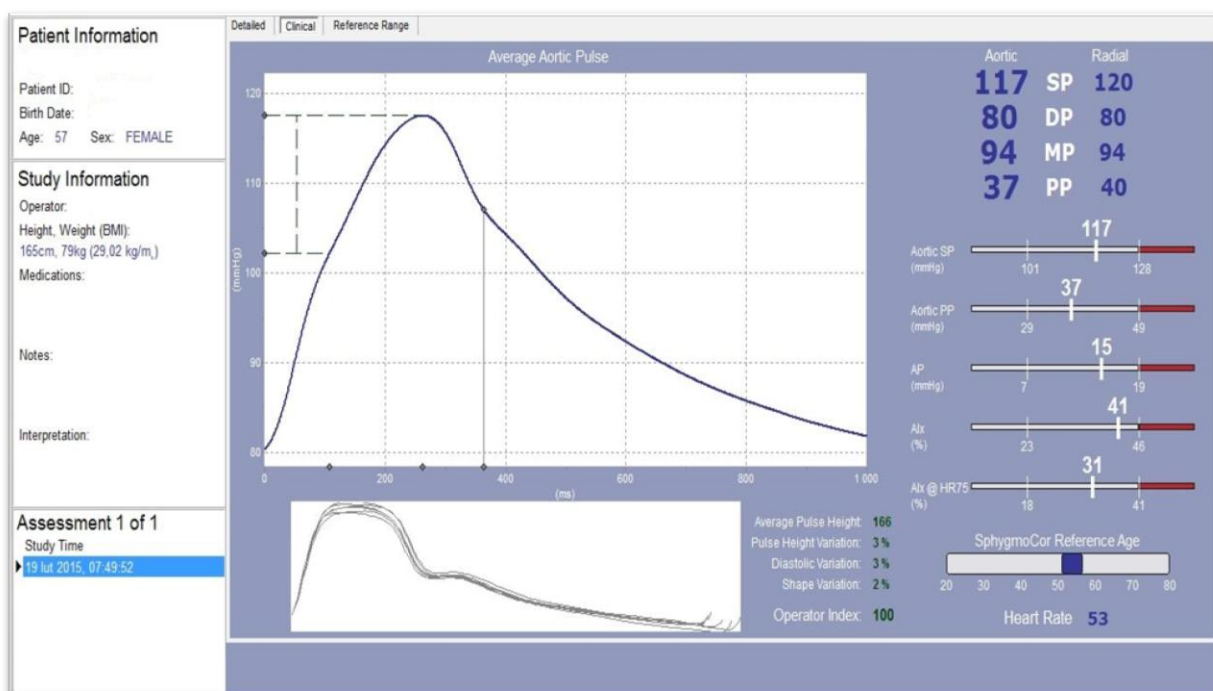
- współczynnik wzmocnienia ciśnienia fali (Augmentation Index = AIX) wyrażony w procentach,
- współczynnik wzmocnienia ciśnienia fali skorygowany do akcji serca równej HR 75/min (AIX75HR) wyrażony w procentach,

Zgodnie z zaleceniami producenta badanie uznawano za prawidłowo wykonane, jeśli kontrolny wskaźnik jakości (Operator Index = Wskaźnik Operatora) wynosił ≥ 80 .

Druga część badania związana była z oceną sztywności naczyń przy wykorzystaniu szybkości propagacji fali tętna (PWV – Pulse Wave Velocity). Po ponownym wprowadzeniu danych antropometrycznych oraz ciśnienia tętniczego krwi przeprowadzano ocenę PWV. Badanie odbywało się w dwóch etapach. Pierwszym była rejestracja fali tętna przy pomocy tonometru na tętnicy szyjnej wspólnej, drugim - taki sam pomiar na tętnicy udowej. Zgodnie z zaleceniami producenta, zadowalająca jakość zapisu musiała trwać nieprzerwanie co najmniej 11 sekund. Badanie wykonywano z jednoczesnym zapisem krzywej EKG, co służyło do synchronizacji zapisów dla obu fal tętna w celu obliczenia czasu (T) opóźnienia fali tętna na tętnicy udowej w stosunku do fali tętna na tętnicy szyjnej [245]. Zgodnie z poniższym wzorem do obliczenia PWV niezbędne było jeszcze wyliczenie drogi (D) pokonywanej przez falę tętna. Wskaźnik ten stanowiła różnica odległości między wcięciem mostka a miejscem pomiaru na tętnicy udowej i wcięciem mostka a miejscem pomiaru na tętnicy szyjnej [244].

$$PWV = \frac{D(m)}{T(s)}$$

Do dalszych analiz uwzględniano wskaźnik PWV wyrażony w m/s. Zgodnie z wytycznymi opublikowanymi przez Europejskie Towarzystwo ESC/ESH w 2013 roku w naszym badaniu wskaźnik $PWV > 10$ m/s uznano za nieprawidłowy [12].



Rycina III.9.1. Przykładowy prawidłowy wynik badania PWV i PWA, wykonywanego przy pomocy urządzenia SphygmoCor® firmy AtCor Medical Pty.Ltd.

III.10. 24-godzinne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi metodą Holtera (ABPM)

Jednym z elementów badania było przeprowadzenie u każdego uczestnika 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi metodą Holtera (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM). Pomiar został wykonany przy pomocy urządzenia pomiarowego marki SPACELABS Healthcare® model 90217 (Redmond WA, USA), analizy dokonano dzięki dedykowanemu programowi SPACELABS Healthcare® Wer. 3.0.0.9. Całodobowe ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi jest uznawane za najbardziej wiarygodną metodę określenia kontroli ciśnienia tętniczego krwi.

W trakcie pomiarów uzyskano następujące parametry:

- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (Systolic Blood Pressure – SBP)
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (Diastolic Blood Pressure – DBP)
- średnie ciśnienie tętnicze krwi (Mean Arterial Pressure – MAP)
- ciśnienie tętna (Pulse Pressure – PP)
- częstość akcji serca (Heart Rate – HR)
- odsetek odczytów ciśnienia powyżej wartości prawidłowych dla ciśnienia skurczowego oraz rozkurczowego wyrażony w procentach

System pozwalał na wyszczególnienie średnich z powyższych pomiarów zarówno w ciągu dnia (okres aktywności 6:00-22:00 – 3 pomiary na godzinę) jak i w nocy (okres spoczynku 22:00-6:00 – 2 pomiary na godzinę) oraz średnich wartości z całego okresu pomiaru (doba).

Jedną z wartości wyliczanych w trakcie całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM) było ciśnienie tętna (Pulse Pressure – PP), czyli różnica między skurczowym (SBP) i rozkurczowym (DBP) ciśnieniem tętniczym krwi. Jest to jeden z najprostszych wskaźników pośrednio wskazujących na zmiany w podatności naczyń tętniczych. Duże wartości PP przemawiają za zwiększoną sztywnością naczyń. Wykazano związek pomiędzy wzrastającą wartością PP a ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych [295]. Dostępne badania pokazują przewagę ciśnienia tętna jako wskaźnika ryzyka nad ocenianymi niezależnie wartościami skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego [296].

III.11. Analiza statystyczna

Uzyskane wyniki zostały opracowane statystycznie z wykorzystaniem programu komputerowego IBM SPSS Statistics 23.0 oraz arkusza kalkulacyjnego Excel z pakietu Microsoft Office 2007. Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą statystyki opisowej. Dla każdego parametru wyznaczono wartość minimalną, maksymalną, średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe oraz błąd standardowy. Dla danych jakościowych wyznaczono rozkłady częstości występowania badanych cech w wartościach bezwzględnych lub udziałach procentowych wybranych grup pacjentów. We wszystkich przeprowadzonych analizach statystycznych przyjęto wartość poziomu istotności $p = 0,05$.

Analiza mocy testu statystycznego (Power Calculation) wykazała, iż dla wyliczenia korelacji na poziomie współczynnika korelacji 0,2 z 80% mocą testu statystycznego przy $p=0,05$ konieczne było zbadanie 153 osób.

Rozkład normalny zmiennych były oceniany testem Kołmogorova-Smirnova oraz inspekcją właściwych histogramów i wykresów kwantyl - kwantyl.

Do porównania dwóch grup wykorzystywano test t-Studenta dla zmiennych niepowiązanych, dla których uzyskano rozkład normalny. Do porównania średnich więcej niż dwóch grup użyto metodę jednokierunkowej analizy wariancji (ANOVA) wraz z testem post-hoc Bonferroni'ego. Dla oceny wieloczynnikowych istotności analizowanych danych budowano modele regresji liniowej. Oceniano zarówno istotność poszczególnych zmiennych niezależnych, jak i dopasowanie całego modelu oraz rozkład reszt regresyjnych.

Związki pomiędzy zmiennymi ciągłymi były oceniane metodą wyznaczenia współczynników korelacji liniowej Pearsona dla zmiennych ilościowych i Spearmana dla zmiennych wyrażonych w skali porządkowej.

IV. WYNIKI

IV.1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy

Do badania włączono grupę 170 chorych, zakwalifikowanych na podstawie wywiadu klinicznego. Spośród wszystkich badanych 86 osób stanowiły kobiety (50,6%), natomiast 84 (49,4%) stanowili mężczyźni. Średnia wieku obserwowanej grupy wynosiła $57,3 \pm 6,9$. Szczegółowa charakterystyka kliniczna badanej grupy obejmująca najważniejsze czynniki ryzyka miażdżycy związane z dysfunkcją naczyniową została zebrana w tabeli IV.1.1.

Po przeprowadzeniu wywiadu lekarskiego w badanej grupie stwierdzono występowanie nadciśnienia tętniczego u 117 (68,8%) pacjentów. Na podstawie wykonanych pomiarów laboratoryjnych oraz ABPM nie rozpoznano *de novo* nadciśnienia tętniczego u żadnego pacjenta. Średnie ciśnienie skurczowe (SBP) mierzone klasyczną metodą podczas wizyty wynosiło $130,8 \text{ mmHg} \pm 17,3$, ciśnienie rozkurczowe (DBP) $81,3 \text{ mmHg} \pm 10,7$ (Tabela IV.1.1.). U każdego chorego w trakcie badania przeprowadzono monitorowanie ciśnienia tętniczego przy pomocy urządzenia typu Holter (ABPM). W 24 godzinnym ambulatoryjnym pomiarze średnie dobowe ciśnienie skurczowe wynosiło $122,3 \text{ mmHg} \pm 13,2$, a ciśnienie rozkurczowe $75,5 \text{ mmHg} \pm 8,3$ (Tabela IV.3.1.).

Deklarowana przez pacjentów cukrzyca typu II występowała u 20 (11,8%) osób. W badanej grupie nie było chorych z innym typem cukrzycy. Średnia wartość glikemii dla całej zbadanej populacji wynosiła $5,54 \text{ mmol/l} \pm 1,44$, dla osób chorujących na cukrzycę wynosiła $7,36 \text{ mmol/l} \pm 2,64$, natomiast dla osób z ujemnym wywiadem w kierunku cukrzycy $5,29 \text{ mmol/l} \pm 0,98$. Osoby z rozpoznąą cukrzycą chorowały średnio $5,2 \text{ lata} \pm 3,3$. W omawianej grupie na podstawie badań laboratoryjnych nie postawiono nowych rozpoznań cukrzycy.

Rozkład zaburzeń lipidowych u badanych chorych przedstawiał się następująco. Na podstawie wywiadu (udokumentowane rozpoznanie, przyjmowane leki hipolipemizujące) oraz oznaczeń biochemicznych, do grupy z hipercholesterolemią zakwalifikowano 141 osób (82,3%), do grupy z dyslipidemią aterogenną 19 osób (11,2%) – grupy te w części pokrywały się. Ogólnie zaburzenia lipidowe występowały łącznie u 147 (86,4%) pacjentów.

Dystrybucja przyjmowanych przez pacjentów leków została przedstawiona w tabeli IV.1.1.

Tabela IV.1.1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy. SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, TIA - (Transient Ischemic Attack) – przemijający atak niedokrwienny, ACEI – (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) – inhibitor konwertazy angiotensyny, Ca-Bloker – bloker kanału wapniowego.

WSKAŹNIK		ŚREDNIA±SD lub LICZEBNOŚĆ-N (%)
Płeć	Kobiety	86 (50,6%)
	Mężczyźni	84 (49,4%)
Wiek (lata)		57,3 ± 6,9
Waga (kg)		81,3 ± 15,8
Wzrost (cm)		169 ± 9,4
BMI		28,3 ± 4,7
Obwód pasa (cm)		95,2 ± 11,8
Nadwaga (BMI 25-29,9)		74 (43,5%)
Otyłość (BMI ≥ 30)		53 (31,2%)
Palenie papierosów (osoby nie palące)		87 (51,2%)
Palenie papierosów (obecni palacze)		35 (20,6%)
Paczkolata wśród obecnych palaczy		3,5 ± 9,1
Palenie papierosów (byli palacze)		48 (28,2%)
Paczkolata wśród byłych palaczy		5,2 ± 11,8
Nadciśnienie tętnicze		117 (68,8%)
SBP (mmHg)		130,8 ± 17,3
DBP (mmHg)		81,3 ± 10,7
Cukrzyca typ II		20 (11,8%)
Hipercholesterolemia		141 (82,3%)
Dyslipidemia aterogenna		19 (11,2%)
TIA		4 (2,4%)
Przyjmowane leki	ACEI/Sartan	93 (54,7%)
	Diuretyk	47 (27,6%)
	β-Bloker	66 (38,8%)
	Ca-Bloker	38 (22,4%)
	Alfa-Bloker	6 (3,5%)
	Statyna	36 (21,2%)
	Fibrat	5 (2,9%)
	ASA	38 (22,4%)
	Insulina	4 (2,4%)
	Doustne leki hipoglikemizujące	20 (11,8%)
Dodatni wywiad rodzinny	CHNS	99 (58,2%)
	Zawał serca	47 (27,6%)
	Cukrzyca	36 (21,2%)
	Nadciśnienie tętnicze	139 (81,8%)
	Udar mózgu	41 (24,1)

Zbiornicze zestawienie wyników badań laboratoryjnych oznaczonych w przebadanej grupie przedstawia tabela IV.1.2.

Tabela IV.1.2. Wyniki badań laboratoryjnych.

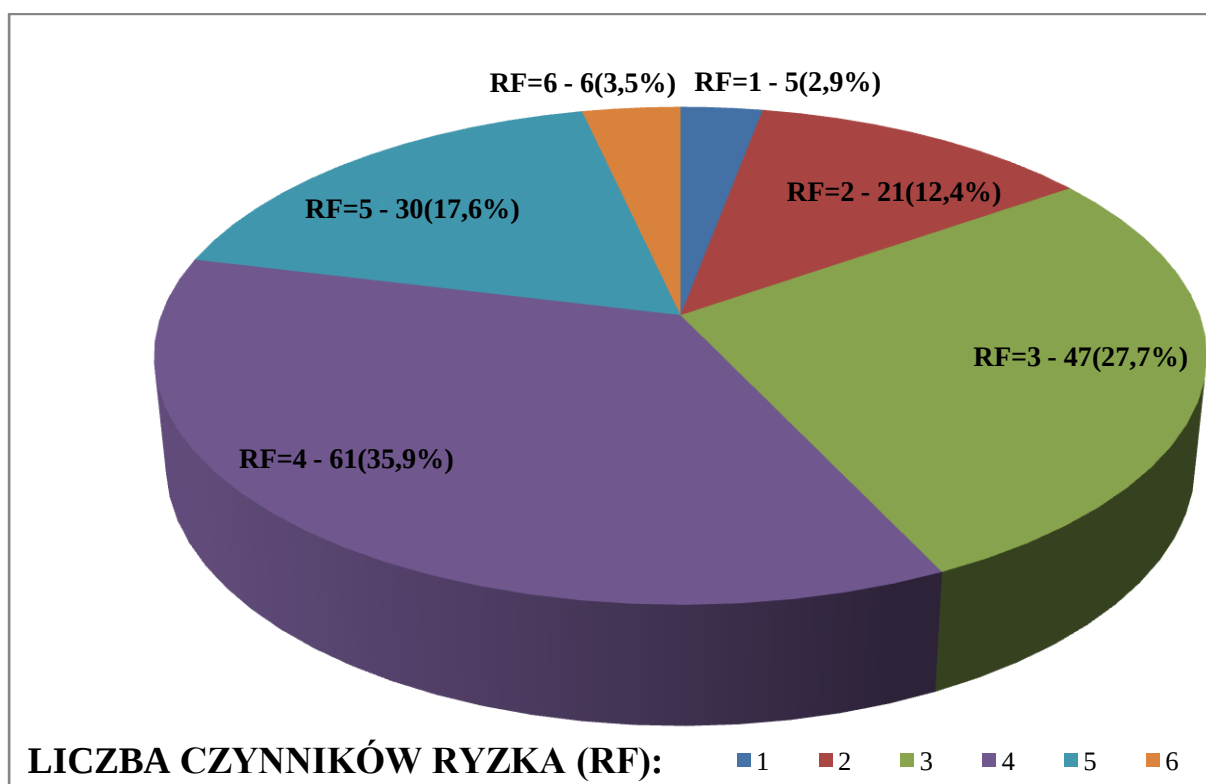
WSKAŹNIK	ŚREDNIA ± SD
Cholesterol całkowity (TCh) – mmol/l	5,71 ± 1,10
Cholesterol HDL (HDL-C) – mmol/l	1,35 ± 0,32
Cholesterol LDL (LDL-C) – mmol/l	3,61 ± 0,98
Trójglicerydy (TG) – mmol/l	1,77 ± 1,31
Sód (Na) – mmol/l	138,8 ± 1,93
Potas (K) – mmol/l	4,37 ± 0,46
Kreatynina – umol/l	88,29 ± 12,20
CRP – mg/l	2,85 ± 4,04
Glukoza – mmol/l	5,54 ± 1,44
TnI (II) – ng/ml	0,00061 ± 0,003
WBC – K/ul	6,25 ± 1,88
RBC – M/ul	4,72 ± 0,43
HGB – g/dl	14,49 ± 1,20
HCT – %	42,64 ± 3,64
MCV – fl	90,56 ± 4,51
MCH – pg	30,77 ± 1,80
MCHC – g/dl	33,98 ± 0,88
PLT – K/ul	224,5 ± 53,84

Wartości uzyskane podczas 24-godzinnego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi metodą Holtera (ABPM) wraz z ich rozdziałem zależnym od okresu aktywności/snu przedstawia poniżej zamieszczona tabela IV.1.3.

Tabela IV.1.3. Wartości ABPM. SBP – Systolic Blood Pressure (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi), DBP – Diastolic Blood Pressure (rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi), MAP – Mean Arterial Pressure (średnie ciśnienie tętnicze krwi), PP – Pulse Pressure (ciśnienie tętna), HR – Heart Rate (częstość akcji serca), %SBP powyżej limitu – odsetek odczytów ciśnienia skurczowego powyżej wartości prawidłowych, %DBP powyżej limitu – odsetek odczytów ciśnienia rozkurczowego powyżej wartości prawidłowych. Wartości minimalne, średnie i maksymalne wyliczone ze średnich wartości mierzonych wskaźników dla całej badanej grupy (n=170).

	BADANY PARAMETR	Minimum	Maksimum	Średnia	SD
DOBA	SBP mmHg	95,0	186,0	122,33	13,19
	DBP mmHg	57,0	119,0	75,55	8,30
	MAP mmHg	73,0	142,0	91,51	9,02
	PP mmHg	31,0	77,0	46,90	8,47
	HR /min	50,0	96,0	71,01	8,75
	%SBP powyżej limitu	0,0	100,0	29,06	26,84
	%DBP powyżej limitu	0,0	100,0	32,35	25,26
AKTYWNOŚĆ	SBP mmHg	99,0	186,0	127,75	13,80
	DBP mmHg	35,0	119,0	79,82	8,98
	MAP mmHg	76,0	142,0	95,99	9,18
	PP mmHg	31,0	77,0	47,85	9,08
	HR /min	47,0	711,0	78,56	49,70
	%SBP powyżej limitu	0,0	100,0	28,95	27,52
	%DBP powyżej limitu	0,0	100,0	31,80	26,67
NOC	SBP mmHg	83,0	175,0	111,97	14,57
	DBP mmHg	49,0	110,0	67,02	9,63
	MAP mmHg	60,0	132,0	82,99	10,50
	PP mmHg	29,0	75,0	45,20	8,52
	HR /min	45,0	98,0	64,11	8,41
	%SBP powyżej limitu	0,0	100,0	29,00	32,04
	%DBP powyżej limitu	0,0	100,0	36,59	31,79

Po przeanalizowaniu poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy badaną grupę podzielono pod kątem ilości występowania czynników u każdego chorego. Najmniej liczną grupę stanowiły osoby z jednym czynnikiem ryzyka – 5 (2,9%) badanych. Najliczniej reprezentowani byli chorzy, u których występowały cztery uznane czynniki ryzyka miażdżycy – 61 (35,9%). Przeważająca część uczestników badania należała do grupy umiarkowanego i dużego ryzyka sercowo-naczyniowego. Rozkład ilościowy czynników ryzyka miażdżycy (RF) wśród przebadanej grupy przedstawia rycina IV.1.1.

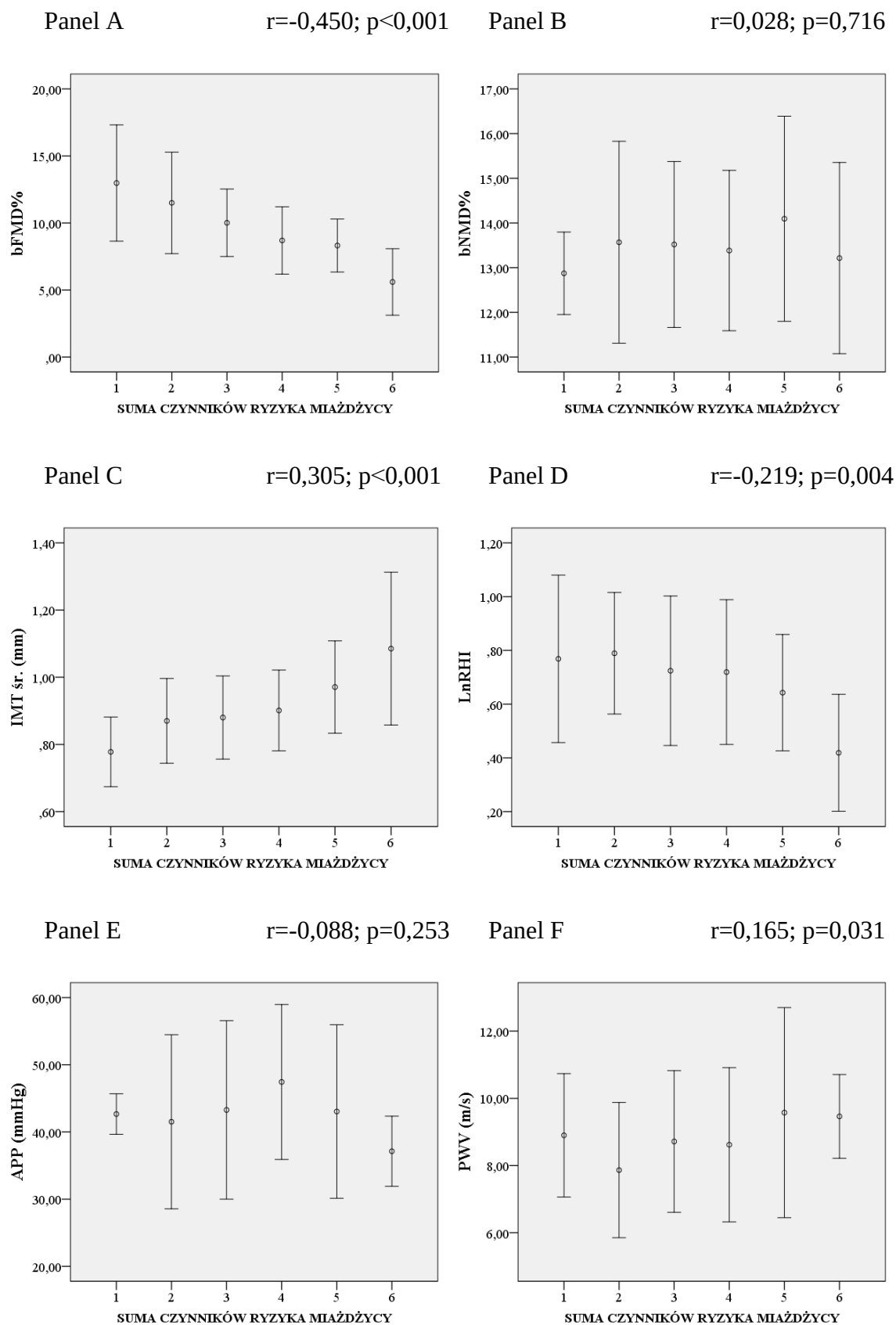


Rycina IV.1.1. Ilościowy rozkład czynników ryzyka miażdżycy (Risk Factors) w przebadanej populacji.

Omawianą populację scharakteryzowano także pod kątem intensywności wysiłku fizycznego, który pacjenci deklarowali podczas przeprowadzania wywiadu. Do pierwszej grupy zaliczono osoby, które deklarowały wysiłek fizyczny na poziomie poniżej 60 minut na tydzień, liczebność tej grupy wynosiła 62 osoby, co stanowiło 36,5% ogółu. Dokładnie taką samą liczebność miała grupa, w której chorzy deklarowali wysiłek fizyczny na poziomie do 150 minut na tydzień. Trzecia, najmniej liczna grupa, to osoby deklarujące cotygodniowy wysiłek fizyczny na poziomie powyżej 150 minut. Do tej grupy zaliczono 46 osób, co stanowi 27% całości.

IV.2. Zależność pomiędzy sumaryczną liczbą czynników ryzyka miażdżycy a parametrami funkcji śródbłónka i sztywności naczyń

W badanej grupie przeprowadzono analizę związków pomiędzy wybranymi parametrami opisującymi funkcję śródbłónka a sumaryczną liczbą czynników ryzyka miażdżycy (RF). W populacji chorych stwierdzono jednoczesne współwystępowanie maksymalnie 6 czynników rozwoju miażdżycy. Wykazano istotną statystycznie korelację pomiędzy ilością czynników ryzyka a wartością bFMD, IMT średnią i IMT max oraz LnRHI i PWV. Uzyskane wyniki przedstawiono poniżej.



Rycina IV.2.1. Zależność pomiędzy liczbą czynników ryzyka rozwoju miażdżycy a bFMD% (panel A), bNMD% (panel B), IMT średnim (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel E). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD.

IV.3. Związek poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego z wskaźnikami funkcji śródbłonna, subklinicznym zaawansowaniem miażdżycy, parametrami sztywności naczyń

Wykorzystując test t-Studenta oraz wieloczynnikową regresję liniową, badaną populację scharakteryzowano także pod kątem istotności całościowego wpływu poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy na wartości wskaźników funkcji śródbłonna. Do analizy wzięto następujące uznane czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy: wiek (odpowiednio dla kobiet powyżej 55 r.ż., dla mężczyzn powyżej 45 r.ż), płeć męską, obecność nadciśnienia, otyłości, dyslipidemii, cukrzycy, palenie papierosów.

IV.3.1. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z ultrasonograficzną oceną funkcji śródbłonna naczyniowego (bFMD)

Poddano analizie zależność uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy (RF – Risk Factors) z nieinwazyjną oceną rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu (bFMD). Wykazano istotną statystycznie różnicę w wartościach bFMD% pomiędzy kobietami a mężczyznami ($10,8\% \pm 3,1$ vs $8,3\% \pm 2,6$; $p < 0,001$). Wartość bFMD% była znamienne niższa u osób z nadciśnieniem tętniczym ($9,0\% \pm 2,8$ vs $10,8\% \pm 3,6$; $p = 0,003$) oraz rozpoznaną cukrzycą ($7,4\% \pm 2,7$ vs $9,9\% \pm 3,1$; $p < 0,001$). Analizując grupę pod kątem palenia papierosów wykazano istotnie niższą wartość bFMD% u palaczy, w porównaniu do osób nigdy nie palących ($8,5\% \pm 3,1$ vs $9,9\% \pm 3,1$; $p = 0,006$). Omówione predykatory miażdżycy miały statystycznie znaczący wpływ na wartość wskaźnika bFMD%, zarówno jako pojedyncze czynniki w teście t, jak również przy uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka w modelu regresji liniowej. Dyslipidemia definiowana jako występowanie hipercholesterolemii lub dyslipidemii aterogennej okazała się istotna statystycznie przy uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka. Uzyskane wyniki zbiorczo podsumowuje tabela IV.3.1.1.

Tabela IV.3.1.1. Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika bFMD%.

bFMD%						
CZYNNIK RYZYKA	OBECNY RF+ (N)	NIEOBECNY RF- (N)	bFMD% RF+	bFMD% RF-	P (univariate)	P (multivariate)
WIEK K$\geq$55r.ż. M$\geq$45r.ż.	130	40	9,4 $\pm$ 3,1	10,3 $\pm$ 3,4	0,125	0,171
PLEĆ MĘSKA	84	86	8,3$\pm$2,6	10,8$\pm$3,1	< 0,001	< 0,001
NADCIŚNIENIE	117	53	9,0$\pm$2,8	10,8$\pm$3,6	0,003	0,014
OTYŁOŚĆ	53	117	9,1 $\pm$ 2,5	9,8 $\pm$ 3,4	0,305	0,928
DYSLIPIDEMIA	147	23	9,5$\pm$3,2	9,9$\pm$2,9	0,503	0,014
CUKRZYCA	20	150	7,4$\pm$2,7	9,9$\pm$3,1	< 0,001	0,003
PALENIE PAPIEROSÓW	35	135	8,5$\pm$3,1	9,9$\pm$3,1	0,006	< 0,001
PALENIE PAPIEROSÓW W PRZESZŁOŚCI	48	122	9,1 $\pm$ 3,1	9,7 $\pm$ 3,2	0,265	0,422

IV.3.2. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z ultrasonograficzną oceną grubości kompleksu IMT w tętnicach szyjnych

Podobne obserwacje dotyczą zależności uznanych czynników ryzyka miażdżycy i ultrasonograficznych pomiarów grubości kompleksu błony wewnętrznej i środkowej w tętnicach szyjnych (Intima Media Thickness – IMT), zarówno dla wartości średnich, jak i maksymalnych. Średnia grubość kompleksu IMT była niższa u kobiet niż u mężczyzn (0,84 mm $\pm$ 0,11 vs 0,95 mm $\pm$ 0,14; $p < 0,001$). Istotnie grubszy kompleks IMT był u chorych z nadciśnieniem tętniczym (0,93 mm $\pm$ 0,14 vs 0,84 mm $\pm$ 0,12; $p < 0,001$) oraz cukrzycą (0,98 mm $\pm$ 0,19 vs 0,89 mm $\pm$ 0,12; $p = 0,019$). Analizując wpływ palenia papierosów jako czynnika rozwoju zmian miażdżycowych, znamienne statystycznie pogrubienie kompleksu

IMT w tętnicach szyjnych u osób palących wykazano jedynie dla maksymalnych wartości IMT ($1,04 \text{ mm} \pm 0,18$ vs $0,98 \text{ mm} \pm 0,15$; $p=0,020$).

Oceniając ultrasonograficzny pomiar średniej grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych (IMT średnie), znamiennej statystycznie wpływ zarówno w ujęciu indywidualnym jak i sumarycznym miały: płeć męska oraz obecność nadciśnienia tętniczego. Obecność cukrzycy natomiast znamiennej statystycznie wpływała na wartość IMT średnie jedynie w ujęciu jako pojedynczy czynnik. Uzyskane wyniki dla średnich wartości pomiaru kompleksu IMT zbiorczo podsumowuje tabela IV.3.2.1.

Tabela IV.3.2.1. Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika IMT średnie.

IMT średnie (mm)						
CZYNNIK RYZYKA	OBECNY RF+ (N)	NIEOBECNY RF- (N)	IMT_{śr} RF+	IMT_{śr} RF-	P (univariate)	P (multivariate)
WIEK K$\geq$55r.ż. M$\geq$45r.ż.	130	40	0,91 $\pm$ 0,14	0,88 $\pm$ 0,12	0,402	0,623
PLEĆ MĘSKA	84	86	0,95$\pm$0,14	0,84$\pm$0,11	< 0,001	< 0,001
NADCIŚNIENIE	117	53	0,93$\pm$0,14	0,84$\pm$0,12	< 0,001	< 0,001
OTYŁOŚĆ	53	117	0,90 $\pm$ 0,15	0,90 $\pm$ 0,13	0,939	0,154
DYSLIPIDEMIA	147	23	0,90 $\pm$ 0,14	0,91 $\pm$ 0,11	0,537	0,930
CUKRZYCA	20	150	0,98$\pm$0,19	0,89$\pm$0,12	0,019	0,148
PALENIE PAPIEROSÓW	35	135	0,91 $\pm$ 0,13	0,90 $\pm$ 0,14	0,601	0,184
PALENIE PAPIEROSÓW W PRZESZŁOŚCI	48	122	0,93 $\pm$ 0,15	0,89 $\pm$ 0,14	0,147	0,656

IV.3.3. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z oceną funkcji śródbłonna naczyniowego metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT)

Rozpatrując główne wskaźniki, oznaczane w badaniu pomiaru funkcji śródbłonna metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT) dokonanego przy pomocy urządzenia Endo-PAT 2000®, wykazano istotną statystycznie różnicę w wartościach współczynnika LnRHI porównując badaną populację pod kątem występowania cukrzycy. Chorzy z cukrzycą uzyskali niższe wyniki w zestawieniu z osobami bez cukrzycy ($0,56 \pm 0,2$ vs $0,64 \pm 0,2$; $p=0,007$). Podobną różnicę zaobserwowano dzieląc grupę na osoby z otyłością i osoby z BMI<30 ($0,64 \pm 0,2$ vs $0,74 \pm 0,3$; $p=0,026$). Po przeanalizowaniu wyników stwierdzono, że cukrzyca oraz otyłość mają znaczący wpływ na wartość wskaźnika LnRHI rozważane jedynie indywidualnie. Nie wykazano natomiast tej istotności przy uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka w modelu regresji liniowej, choć zależność między LnRHI a cukrzycą była na granicy istotności statystycznej. Uzyskane wyniki zbiorczo podsumowuje tabela IV.3.3.1.

Analizując parametr AI (Augmentation Index), zarówno surowy jaki i modyfikowany dla częstości rytmu 75/min, uzyskano istotność statystyczną jedynie w grupie podzielonej pod względem płci. Wskaźnik AI i AI75HR był wyższy w grupie kobiet ($24,3\% \pm 16,0$ vs $13,2\% \pm 16,7$; $p<0,001$) i ($18,8\% \pm 14,8$ vs $7,5\% \pm 16,4$; $p<0,001$).

Tabela IV.3.3.1. Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika LnRHI.

LnRHI						
CZYNNIK RYZYKA	OBECNY RF+ (N)	NIEOBECNY RF- (N)	LnRHI RF+	LnRHI RF-	P (univariate)	P (multivariate)
WIEK K≥55r.ż. M≥45r.ż.	130	40	0,69±0,3	0,75±0,2	0,233	0,448
PLEĆ MĘSKA	84	86	0,67±0,3	0,74±0,3	0,095	0,187
NADCIŚNIENIE	117	53	0,69±0,3	0,74±0,3	0,347	0,892
OTYŁOŚĆ	53	117	0,64±0,2	0,74±0,3	0,026	0,119
DYSLIPIDEMIA	147	23	0,70±0,2	0,77±0,2	0,209	0,180
CUKRZYCA	20	150	0,56±0,2	0,73±0,2	0,007	0,077
PALENIE PAPIEROSÓW	35	135	0,74±0,3	0,70±0,3	0,451	0,813
PALENIE PAPIEROSÓW W PRZESZŁOŚCI	48	122	0,66±0,3	0,73±0,2	0,143	0,462

IV.3.4. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z oceną PWV jako głównego wskaźnika sztywności tętnic mierzonego systemem SphygmoCor

Oceniając związek głównego parametru sztywności naczyń jakim jest pomiar prędkości propagacji fali tętna (Pulse Wave Velocity – PWV) uzyskany w badaniu systemem SphygmoCor EM3® z uznanymi czynnikami ryzyka sercowo naczyniowego wykazano, że istotnie statystycznie na ten wskaźnik wpływa jedynie płeć badanego pacjenta. Uzyskane wyniki zbiorczo podsumowuje tabela IV.3.4.1.

Tabela IV.3.4.1 Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika PWV.

PWV (m/s)						
CZYNNIK RYZYKA	OBECNY RF+ (N)	NIEOBECNY RF- (N)	PWV RF+	PWV RF-	P (univariate)	P (multivariate)
WIEK K$\geq$55r.ż. M$\geq$45r.ż.	130	40	8,7 $\pm$ 2,3	8,4 $\pm$ 2,1	0,518	0,606
PLEĆ MĘSKA	84	86	9,1$\pm$2,5	8,3$\pm$1,9	0,029	0,026
NADCIŚNIENIE	117	53	8,8 $\pm$ 2,3	8,4 $\pm$ 2,4	0,202	0,448
OTYŁOŚĆ	53	117	9,0 $\pm$ 2,6	8,5 $\pm$ 2,1	0,168	0,260
DYSLIPIDEMIA	147	23	8,7 $\pm$ 2,2	8,7 $\pm$ 2,4	0,959	0,932
CUKRZYCA	20	150	8,9 $\pm$ 1,9	8,6 $\pm$ 2,3	0,394	0,862
PALENIE PAPIEROSÓW	35	135	8,7 $\pm$ 2,5	8,7 $\pm$ 2,3	0,800	0,721
PALENIE PAPIEROSÓW W PRZESZŁOŚCI	48	122	8,5 $\pm$ 2,4	8,7 $\pm$ 2,2	0,362	0,103

IV.3.5. Związek uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy z nieinwazyjną oceną ciśnienia centralnego z analizą fali tętna PWA mierzoną systemem SphygmoCor

Analizie poddano najważniejsze współczynniki otrzymane w trakcie nieinwazyjnej oceny ciśnienia centralnego z analizą fali tętna (Pulse Wave Analysis – PWA) aparatem SphygmoCor EM3®, to jest centralne ciśnienie tętna (APP) oraz AIx75HR czyli współczynnik wzmocnienia fali skorygowany do HR 75/min. Wykazano znamienne statystycznie wyższe centralne ciśnienie tętna wśród osób płci męskiej w porównaniu do kobiet (44,2 $\pm$ 12,5 mmHg vs 41,4 $\pm$ 12,5 mmHg; p=0,005) oraz u osób z obecnym nadciśnieniem tętniczym, w porównaniu do osób bez tego czynnika ryzyka rozwoju miażdżycy (45,3 $\pm$ 12,4 mmHg vs 40,3 $\pm$ 11,6; p=0,007) istotne zarówno jako pojedyncze

czynniki w teście t-Studenta, jak i przy uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka miażdżycy w modelu regresji liniowej. Oceniając wskaźnik AIX75HR znamiennej statystycznie różnicę wykazano dla płci męskiej i otyłości. Wskaźnik AIX75HR dla mężczyzn względem kobiet wynosił odpowiednio: $31,1 \pm 7,2\%$ vs $20,7 \pm 10,4\%$; $p=0,001$. Wśród osób z rozpoznaną otyłością w stosunku do osób bez tego czynnika ryzyka wartości przedstawiały się następująco: $27,3 \pm 9,2\%$ vs $22,9 \pm 12,0\%$; $p=0,050$. Zbiorczo wyniki podsumowują tabela IV.3.5.1 oraz tabela IV.3.5.2.

Tabela IV.3.5.1. Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika APP.

APP (mmHg)						
CZYNNIK RYZYKA	OBEENY RF+ (N)	NIEOBEENY RF- (N)	APP RF+	APP RF-	P (univariate)	P (multivariate)
WIEK K$\geq$55r.ż. M$\geq$45r.ż.	130	40	44,2 $\pm$ 12,5	42,1 $\pm$ 11,7	0,329	0,164
PŁEĆ MĘSKA	84	86	46,1$\pm$11,8	41,4$\pm$12,5	0,005	0,003
NADCIŚNIEENIE	117	53	45,3$\pm$12,4	40,3$\pm$11,6	0,007	0,001
OTYŁOŚĆ	53	117	44,3 $\pm$ 10,8	43,5 $\pm$ 12,9	0,495	0,867
DYSLIPIDEMIA	147	23	44,2 $\pm$ 12,2	41,0 $\pm$ 12,9	0,199	0,444
CUKRZYCA	20	150	43,1 $\pm$ 12,8	43,8 $\pm$ 12,3	0,738	0,681
PALENIE PAPIEROSÓW	35	135	41,9 $\pm$ 11,6	44,2 $\pm$ 12,5	0,368	0,323
PALENIE PAPIEROSÓW W PRZESZŁOŚCI	48	122	42,1 $\pm$ 13,9	44,4 $\pm$ 11,6	0,151	0,093

Tabela IV.3.5.2. Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika AIx75HR.

AIx 75HR (%)						
CZYNNIK RYZYKA	OBECNY RF+ (N)	NIEOBECNY RF- (N)	AIx 75HR RF+	AIx 75HR RF-	P (univariate)	P (multivariate)
WIEK K≥55r.ż. M≥45r.ż.	130	40	26,2±10,3	25,1±10,4	0,489	0,153
PLEĆ MĘSKA	84	86	31,1±7,2	20,7±10,4	0,001	0,001
NADCIŚNIENIE	117	53	26,0±10,1	25,8±10,9	0,977	0,118
OTYŁOŚĆ	53	117	27,3±9,2	22,9±12,0	0,050	0,008
DYSLIPIDEMIA	147	23	26,2±10,5	24,2±8,8	0,208	0,362
CUKRZYCA	20	150	22,2±13,0	26,5±9,9	0,226	0,869
PALENIE PAPIEROSÓW	35	135	27,1±8,6	25,6±10,7	0,712	0,450
PALENIE PAPIEROSÓW W PRZESZŁOŚCI	48	122	26,1±11,0	25,9±10,1	0,744	0,061

IV.4. Związek wybranych parametrów antropometrycznych i wskaźników funkcji śródbłónka naczyniowego

Omawianą grupę chorych poddano analizie pod kątem wpływu wybranych parametrów otrzymanych podczas pomiarów antropometrycznych na wskaźniki funkcji śródbłónka. Do oceny wzięto wiek chorych, wagę, wartość wskaźnika BMI oraz obwód pasa. Zbiorcze zestawienie przedstawiają tabela IV.4.1. oraz tabela IV.4.2.

Tabela IV.4.1. Związek pomiędzy wynikami wybranych pomiarów antropometrycznych a ultrasonograficznymi pomiarami bFMD, IMT oraz wskaźnikiem LnRHI badania RH-PAT. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego.

		bFMD	IMT śr.	LnRHI
Wiek (lata)	r	-0,188	0,388	-0,011
	p	0,048	<0,01	NS
Waga (kg)	r	-0,276	0,059	-0,200
	p	<0,01	NS	0,048
BMI	r	-0,130	-0,099	-0,178
	p	NS	NS	0,050
Obwód pasa (cm)	r	-0,265	0,088	-0,135
	p	<0,01	NS	NS

Tabela IV.4.2. Związek pomiędzy wynikami wybranych pomiarów antropometrycznych a współczynnikami sztywności naczyń i ciśnienia centralnego. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego.

		APP	AIx75HR	PWV
Wiek (lata)	r	0,239	0,179	0,280
	p	0,024	NS	<0,01
Waga (kg)	r	-0,139	-0,432	0,031
	p	NS	0,048	NS
BMI	r	0,033	-0,209	0,084
	p	NS	NS	NS
Obwód pasa (cm)	r	0,061	-0,241	0,187
	p	NS	0,024	0,05

IV.5. Związek pomiędzy parametrami ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego krwi (ABPM) a nieinwazyjnymi metodami oceny funkcji śródbłonna naczyniowego

Zgodnie z założeniami badania u każdego chorego przeprowadzono 24 godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego krwi metodą Holtera (ABPM). Uzyskane w trakcie pomiarów wyniki poddano korelacji z wybranymi parametrami oceniającymi czynność endotelium. Wszystkie wskaźniki pomiarów dobowych ciśnienia tętniczego tzn. skurczowe ciśnienie tętnicze – SBP, rozkurczowe ciśnienie tętnicze – DBP, ciśnienie tętna – PP oraz wyrażony w procentach odsetek odczytów ciśnienia tętniczego powyżej wartości prawidłowych dla ciśnienia skurczowego (%SBP>lim.) i rozkurczowego (%DBP>lim.) znamienne statystycznie korelowały z następującymi nieinwazyjnymi wskaźnikami funkcji śródbłonna naczyniowego: bFMD, IMT średnie, PWV. Zwraca uwagę fakt, iż nie wykazano takiego związku dla oznaczanego metodą RH-PAT wskaźnika LnRHI. Szczegółowe dane przedstawiają tabela IV.5.1. oraz tabela IV.5.2.

Tabela IV.5.1. Związek pomiędzy wskaźnikami ABPM a ultrasonograficznymi pomiarami bFMD, IMT oraz wskaźnikiem LnRHI badania RH-PAT. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego.

		bFMD	IMT Śr	LnRHI
SBP (DOBA)	r	-0,414	0,451	0,032
	p	<0,01	<0,01	NS
DBP (DOBA)	r	-0,250	0,259	-0,010
	p	0,015	0,015	NS
PP (DOBA)	r	-0,369	0,460	0,058
	p	<0,01	<0,01	NS
%SBP >lim. (DOBA)	r	-0,388	0,435	0,012
	p	<0,01	<0,01	NS
%DBP >lim. (DOBA)	r	-0,221	0,229	-0,046
	p	0,050	0,045	NS

Tabela IV.5.2. Związek pomiędzy wskaźnikami ABPM a współczynnikami sztywności naczyń i ciśnienia centralnego. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego.

		APP	AIx 75HR	PWV
SBP (DOBA)	r	0,242	-0,081	0,426
	p	0,03	NS	<0,01
DBP (DOBA)	r	0,126	-0,054	0,192
	p	NS	NS	0,05
PP (DOBA)	r	0,259	-0,073	0,410
	p	0,015	NS	<0,01
%SBP >lim. (DOBA)	r	0,256	-0,019	0,372
	p	0,015	NS	<0,01
%DBP >lim. (DOBA)	r	0,177	-0,015	0,228
	p	NS	NS	0,045

IV.6. Parametry badań laboratoryjnych i ich związek z czynnością śródbłónka naczyniowego

Zgodnie z przyjętym protokołem u każdego chorego pobrano krew w celu przeprowadzenia podstawowych badań laboratoryjnych. Wyniki wybranych parametrów biochemicznych krwi poddano korelacji ze wskaźnikami funkcji śródbłónka. Otrzymane wyniki zbiorczo zestawiono w tabelach IV6.1. oraz IV.6.2.

Tabela IV.6.1. Związek pomiędzy wynikami poszczególnych frakcji lipidogramu a wskaźnikami funkcji śródbłónka. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego.

		bFMD	IMT Śr	LnRHI	APP	PWV
TCh	r	0,025	-0,189	0,096	0,086	-0,066
	p	NS	0,05	NS	NS	NS
HDL	r	0,222	-0,124	0,190	0,099	-0,129
	p	0,05	NS	0,05	NS	NS
LDL	r	0,026	-0,141	0,072	0,046	-0,052
	p	NS	NS	NS	NS	NS
TG	r	-0,177	-0,050	-0,112	0,034	-0,020
	p	0,05	NS	NS	NS	NS

Tabela IV.6.2. Związek pomiędzy wybranymi parametrami laboratoryjnymi a wskaźnikami funkcji śródbłónka. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego.

		bFMD	IMT Śr	LnRHI	APP	PWV
CRP	r	-0,072	0,069	0,062	0,172	0,158
	p	NS	NS	NS	NS	NS
GLC	r	-0,138	0,261	-0,154	-0,001	0,294
	p	NS	<0,01	0,05	NS	<0,01
TnI	r	-0,027	-0,143	0,066	-0,003	-0,106
	p	NS	NS	NS	NS	NS

IV.7. Skale oceny ryzyka sercowo-naczyniowego a pomiary wskaźników funkcji śródbłonna naczyniowego

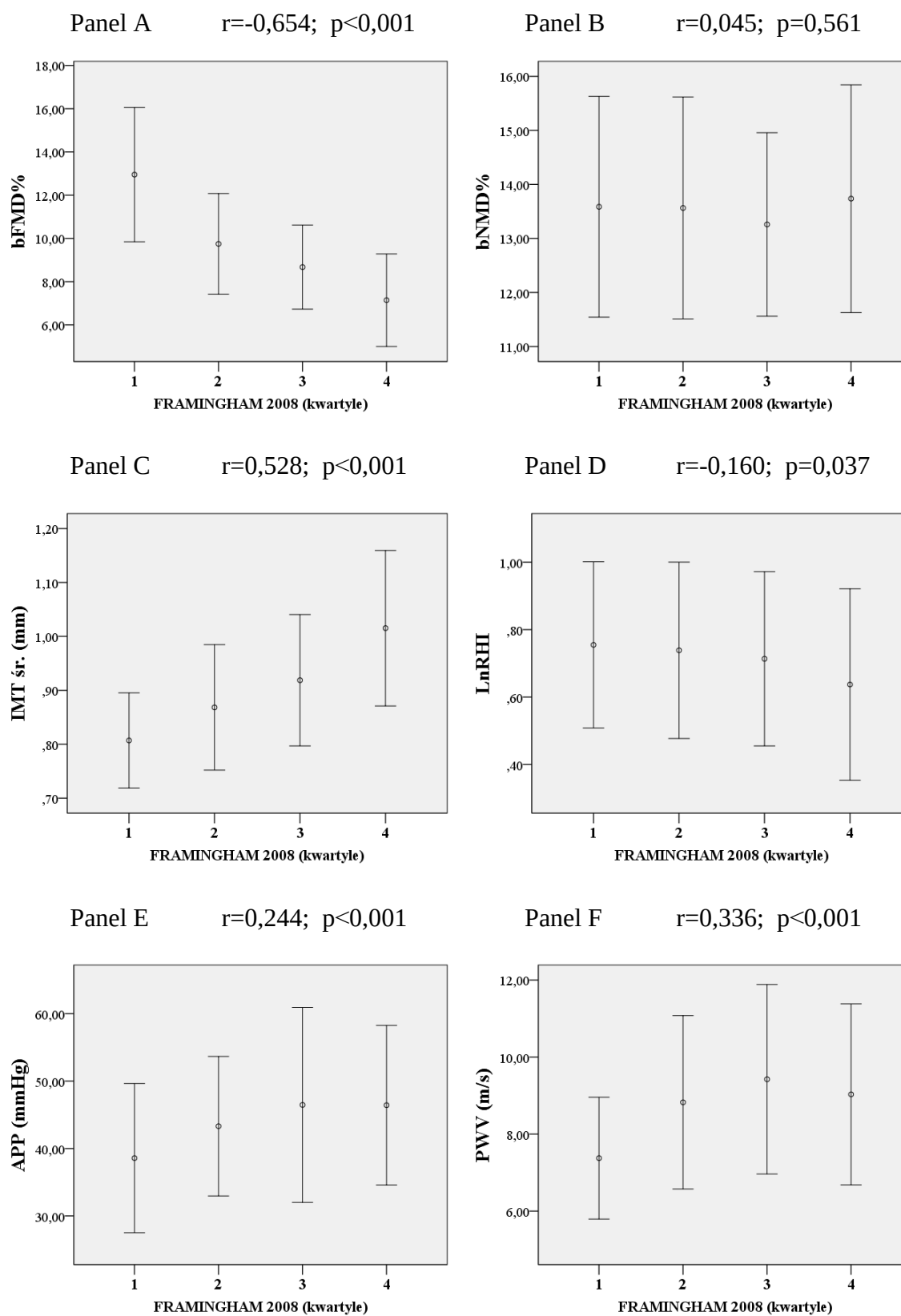
Jednym z elementów badania chorych była ocena wskaźników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego w oparciu o wybrane skale ryzyka. Każdego pacjenta analizowano z użyciem następujących kalkulatorów czynników ryzyka miażdżycy: FRAMINGHAM 2008, SCORE, ASCVD Risk, PROCAM, QRISK2. Wartości średnie i odchylenia standardowe dla uzyskanych indykatorów przedstawia tabela poniżej.

Tabela IV.7.1. Wartości wskaźników wyliczone przy użyciu skal ryzyka sercowo-naczyniowego.

WSKAŹNIK	ŚREDNIA PUNKTÓW ± SD
FRAMINGHAM 2008	15,7 ± 9,0
SCORE	6,4 ± 4,8
10-Year ASCVD Risk Estimates	9,6 ± 8,4
Lifetime ASCVD Risk Estimates	49,2 ± 9,5
PROCAM Quick Check	13,1 ± 14,9
PROCAM Health Check	7,9 ± 7,3
10-year QRISK®2 Score	14,3 ± 9,2
QRISK®2 Healthy Heart Age	66,7 ± 8,4

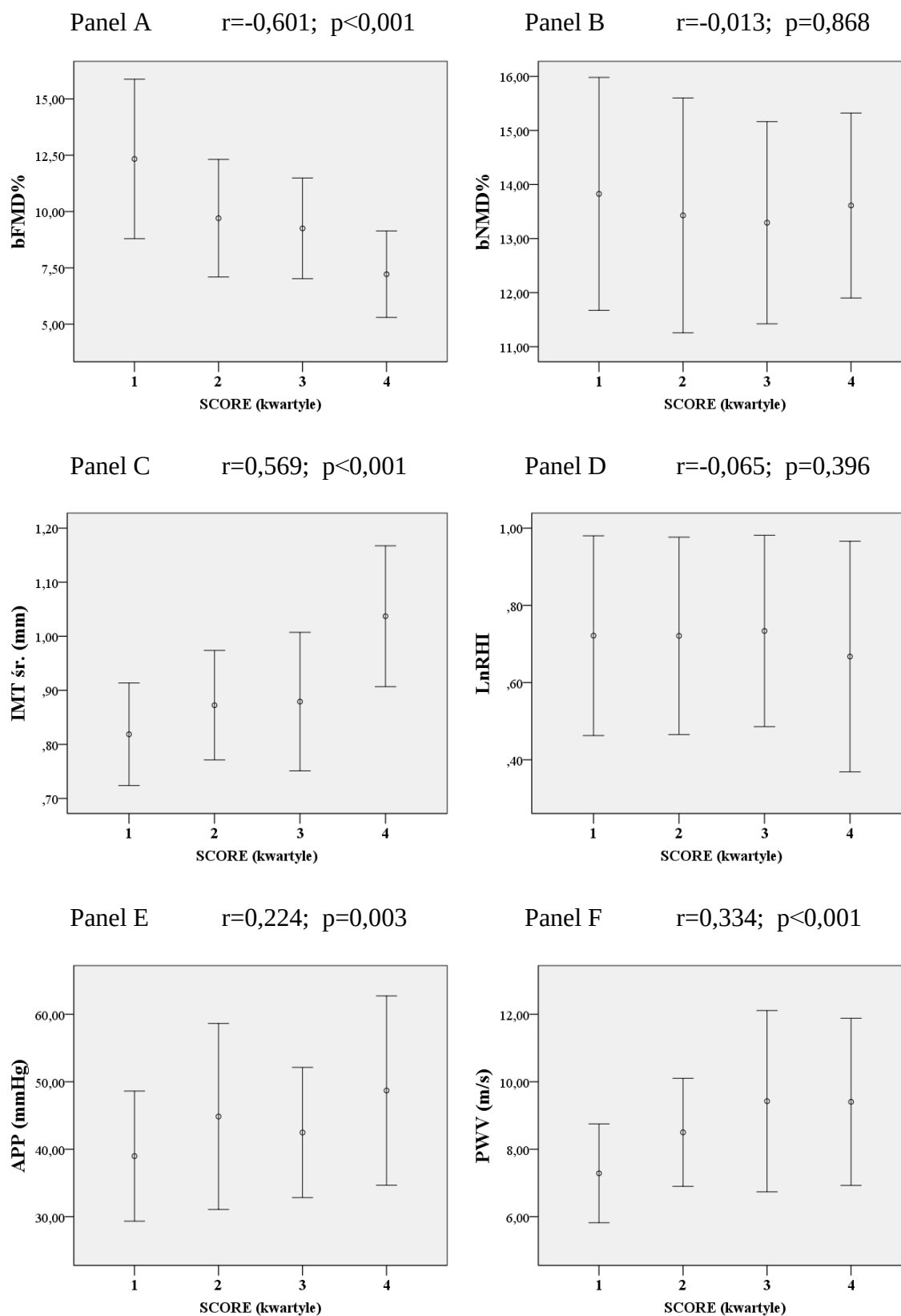
W analizowanej grupie chorych przeprowadzono podział w obrębie kohorty na równe kwartyle, a następnie zbadano je pod kątem zależności wyliczonych wskaźników ryzyka z parametrami funkcji śródbłonna i sztywności naczyń. Poniżej przedstawiono zbiorcze dane ukazujące te związki.

FRAMINGHAM 2008:



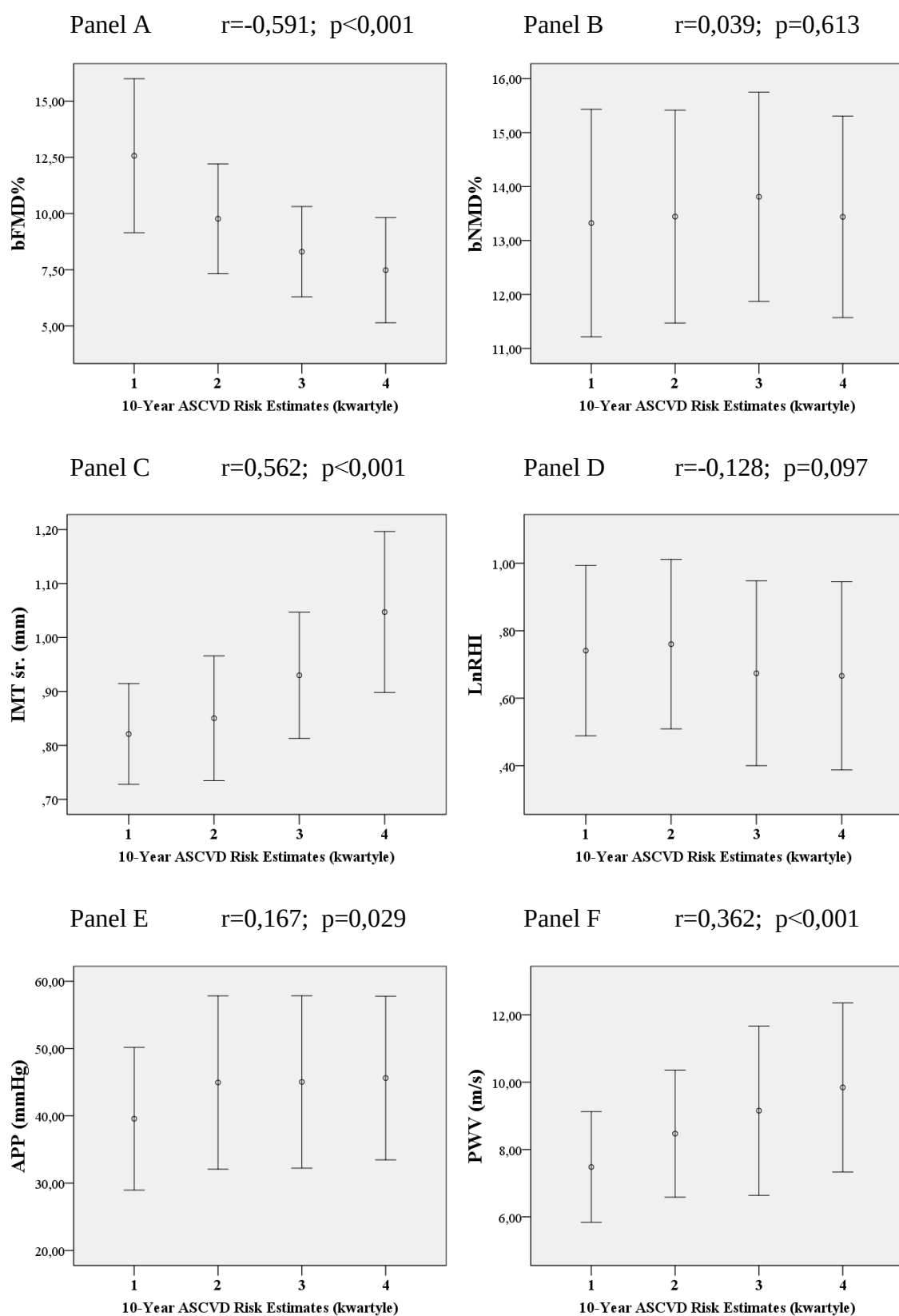
Rycina IV.7.1. Zależność pomiędzy skalą Framingham 2008 (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłonnka: bFMD% (panel A), bNMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV. (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r -Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm 1SD$.

SCORE:



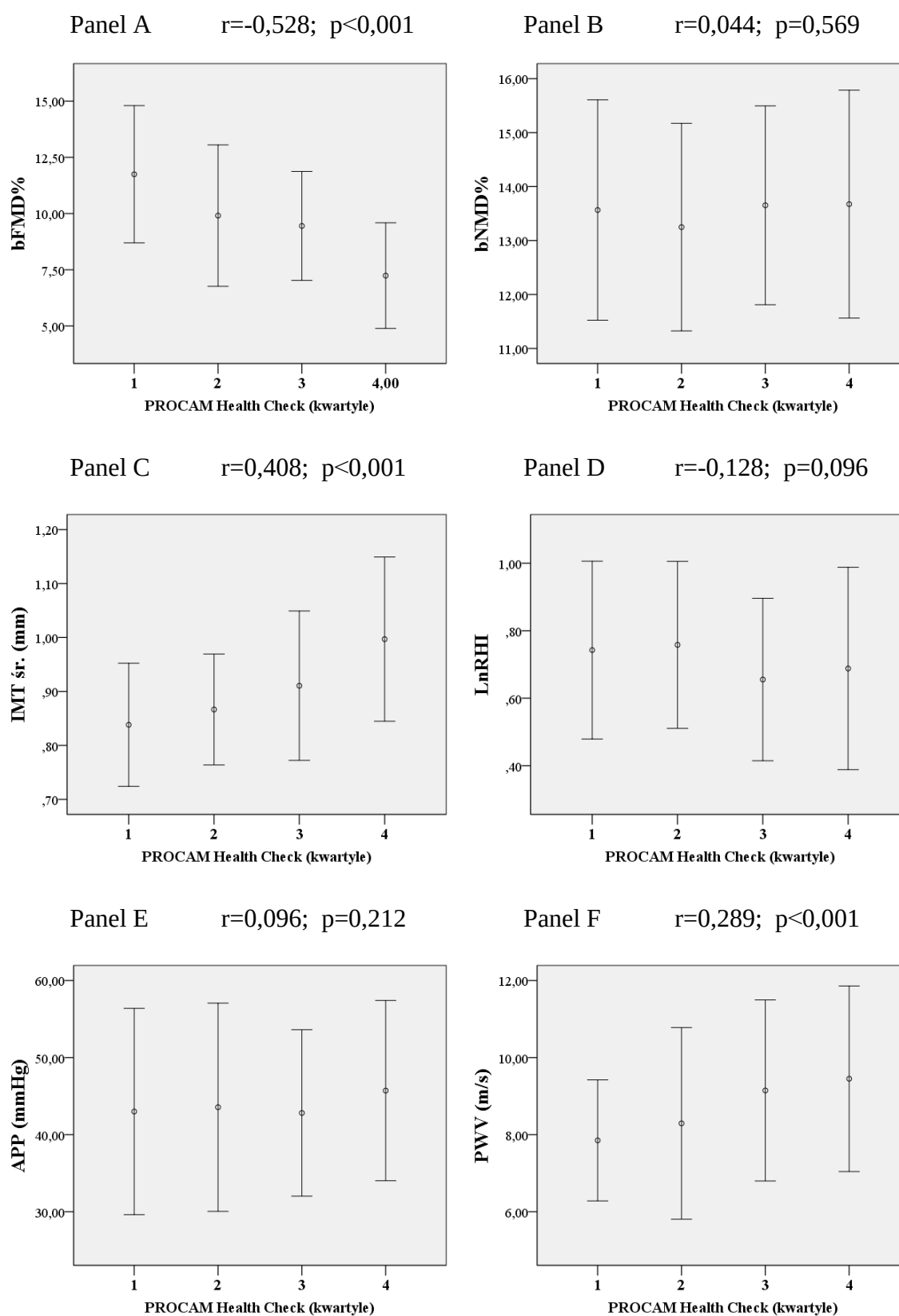
Rycina IV.7.2. Zależność pomiędzy skalą SCORE (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłonnka: bFMD% (panel A), bNMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD.

10-Year ASCVD Risk Estimates:



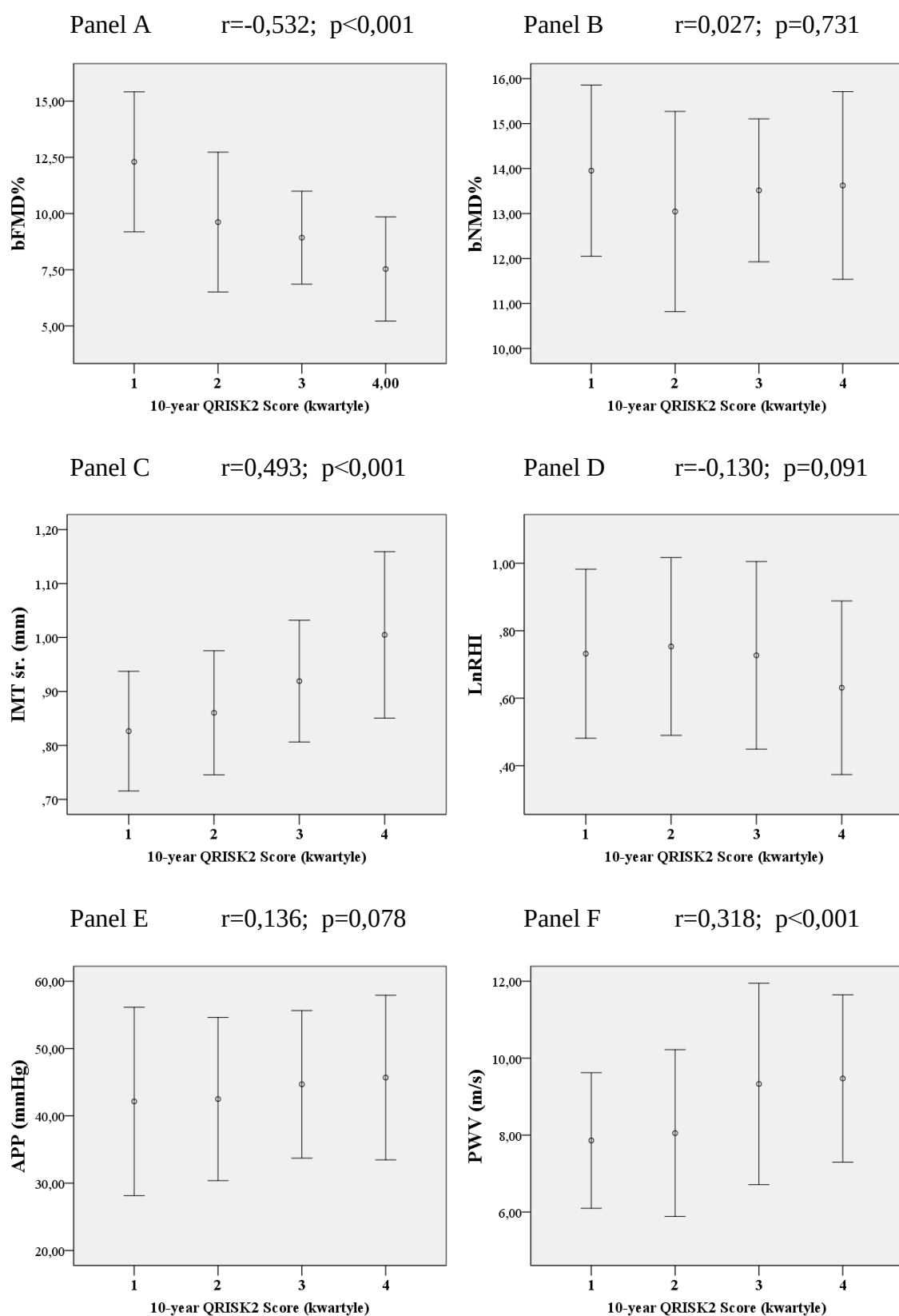
Rycina IV.7.3. Zależność pomiędzy skalą ASCVD (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłonka: bFMD% (panel A), bNMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD.

PROCAM Health Check:



Rycina IV.7.4. Zależność pomiędzy skalą PROCAM (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłonna: bFMD% (panel A), bNMMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD.

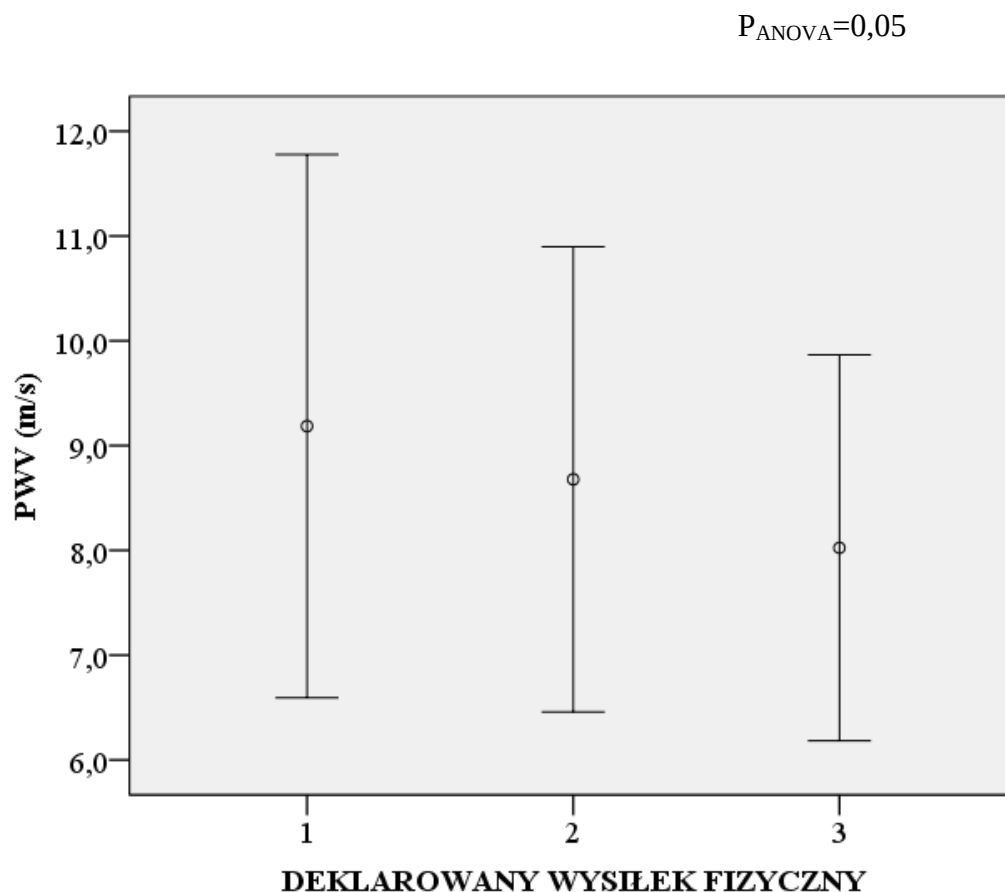
10-year QRISK2 Score:



Rycina IV.7.5. Zależność pomiędzy skalą QRISK2 (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłónka: bFMD% (panel A), bNMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD.

IV.8. Wpływ deklarowanej aktywności fizycznej na badane parametry funkcji śródbłonna naczyniowego

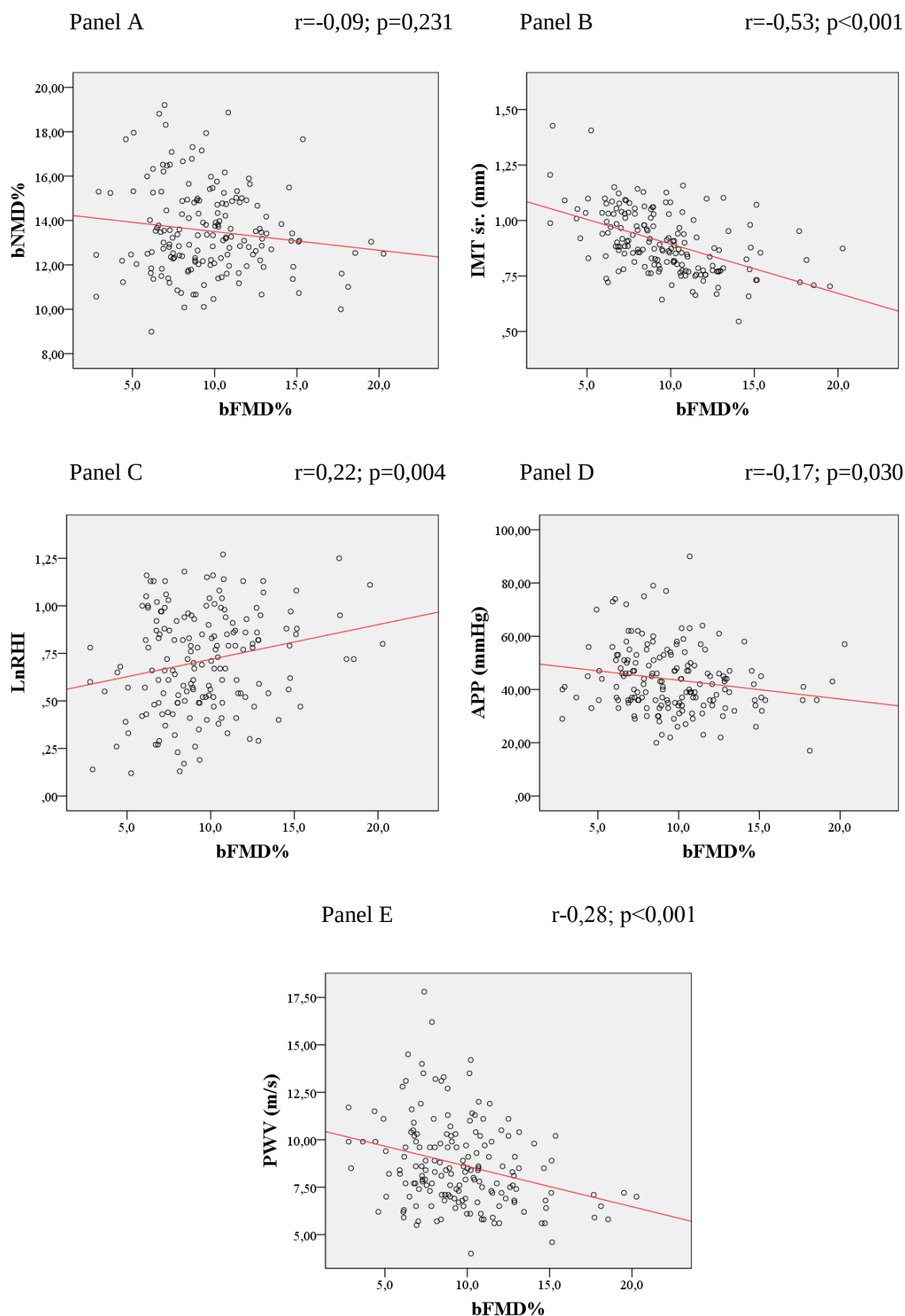
Mając do dyspozycji informacje zebrane od chorych, przeprowadzono także analizę zależności deklarowanego tygodniowego wysiłku fizycznego z parametrami funkcji śródbłonna naczyniowego. Badanych podzielono na 3 grupy odpowiednio: poniżej 60 minut deklarowanego wysiłku fizycznego na tydzień (grupa 1), pomiędzy 60 a 150 minut na tydzień (grupa 2) oraz powyżej 150 minut aktywności fizycznej w tygodniu (grupa 3). Analizując jednoczynnikowym testem ANOVA istotną statystycznie korelację wysiłku fizycznego otrzymano jedynie dla wartości PWV określającej sztywność naczyń.



Rycina IV.8.1. Związek wysiłku fizycznego i wartości PWV. Słupki stanowią wartości średnie +/- 1SD.

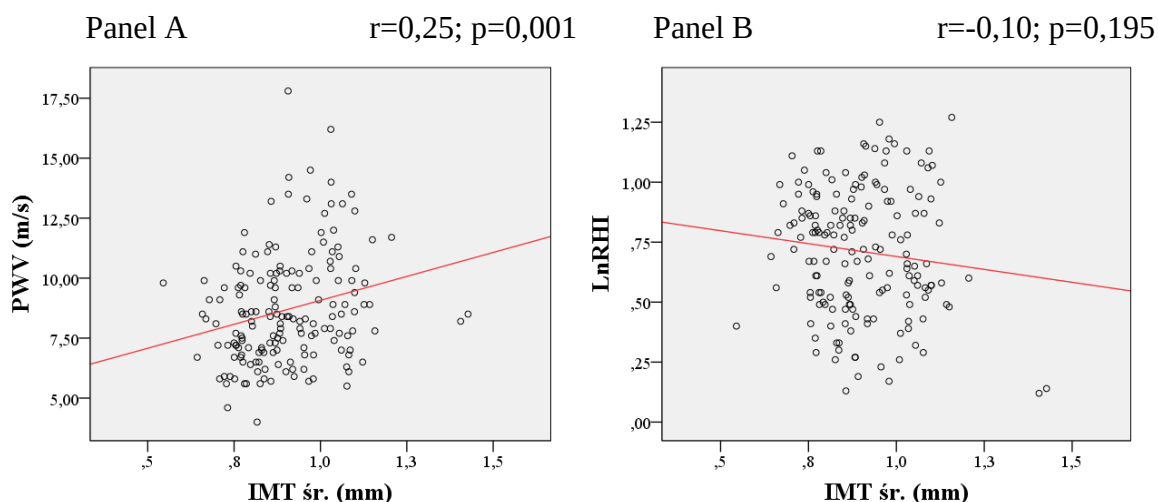
IV.9. Korelacja pomiędzy poszczególnymi parametrami opisującymi stan czynnościowy śródbłónka naczyniowego

W badanej grupie przeanalizowano wzajemne zależności pomiędzy poszczególnymi wskaźnikami funkcji śródbłónka. Zaobserwowano statystycznie istotną, negatywną korelację pomiędzy maksymalnym rozkurczem naczynia tętniczego (tętnicy ramiennej) – bFMD% a grubością kompleksu intima-media (IMT), zarówno dla wartości średnich (IMT średnie), jak i maksymalnych (IMT max), a także wartościami APP oraz PWV. Ponadto stwierdzono istotną statystycznie dodatnią korelację bFMD% z wartością LnRHI. Zgodnie z danymi dostępnymi w literaturze nie wykazano związku pomiędzy bFMD% a bNMD%, ponadto takiego związku nie zaobserwowano dla żadnego z parametrów oceniającego czynność śródbłónka i sztywność naczyń. Zbiorcze podsumowanie stanowi rycina IV.9.1.



Rycina IV.9.1. Korelacja bFMD% z: bNMD% (panel A), IMT średnie (panel B), LnRHI (panel C), APP (panel D) oraz PWV (panel E). Współczynnik korelacji wyrażony przez r-Pearsona.

Badając współzależność pomiędzy grubością kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych wspólnych wyrażoną poprzez średnią wartość IMT, wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację ze sztywnością naczyń wyrażoną wartością szybkości propagacji fali tętna (PWV). Co istotne, brak jest znamiennej statystycznie korelacji IMT ze wskaźnikiem LnRHI. Zbiorcze podsumowanie stanowi rycina IV.9.2.



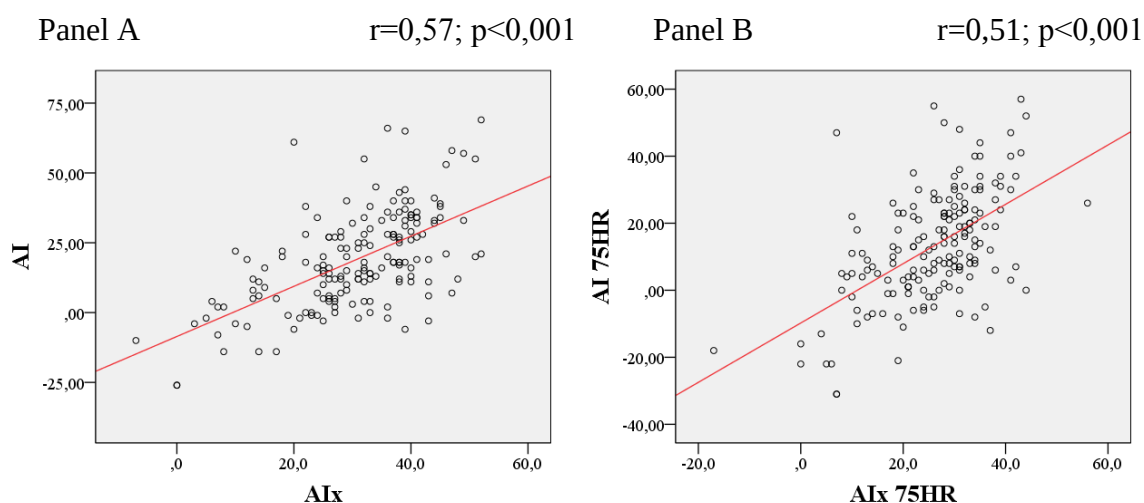
Rycina IV.9.2. Korelacja wartości IMT średnie z PWV (panel A) oraz z LnRHI (panel B). Współczynnik korelacji wyrażony jako r-Pearsona.

Poddając analizie związek pomiędzy LnRHI a innymi wskaźnikami funkcji śródbłonka stwierdzono istotną statystycznie korelację z FMD (co przedstawiono wcześniej) oraz z wartościami AI ($r=0,20$; $p=0,009$) i AI75HR ($r=0,16$; $p=0,031$) – parametrami dodatkowymi otrzymywanymi w trakcie badania RH-PAT. Z pozostałymi parametrami brak było zależności znamiennej statystycznie.

Rozpatrując współzależność sztywności naczyń wyrażoną wartością szybkości propagacji fali tętna (PWV) z innymi wskaźnikami funkcji śródbłonka, zaobserwowano istotny związek z pomiarami ultrasonograficznymi (bFMD i IMT), które omówiono powyżej. Ponadto stwierdzono istotny statystycznie związek z wartościami ASP ($r=0,24$; $p=0,001$), ADP ($r=0,17$; $p=0,026$), APP ($r=0,22$; $p=0,003$).

Ocenie poddano także związek wskaźnika Augmentation Index mierzonego zarówno metodą Endo-PAT, jak i SphygmoCor. Wykazano istotną statystycznie korelację dla

parametrów AI i AI75HR mierzonych w trakcie badania Endo-PAT ze wskaźnikami AIx i AIx75HR, których pomiar dokonywany był urządzeniem Sphygmo-Cor (rycina IV.9.3.).



Rycina IV.9.3. Związek AI z AIx (panel A) oraz AI 75HR z AIx 75HR (panel B). Współczynnik korelacji wyrażony jako r-Pearsona.

Wartości AI znamienne statystycznie korelowały z wartością ASP ($r=0,29$; $p<0,001$), APP ($r=0,42$; $p<0,001$) oraz AP ($r=0,57$; $p<0,001$). Podobna korelacja istniała dla związków AIx i ASP ($r=0,35$; $p<0,001$), AIx i APP ($r=0,45$; $p<0,001$), AIx i AP ($r=0,84$; $p<0,001$).

IV.10. Podsumowanie wyników

1. Spośród analizowanych nieinwazyjnych metod oceny funkcji śródbłónka naczyniowego, badanie rozszerzalności tętnicy ramiennej (bFMD) koreluje z największą ilością poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy (płeć, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca, palenie papierosów), a także z sumaryczną liczbą czynników ryzyka u poszczególnych chorych.
2. Związek poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy z pozostałymi przeprowadzonymi badaniami oceniającymi funkcję śródbłónka i sztywność naczyń jest obserwowany dla stosunkowo mniejszej grupy elementów.
3. Zarówno rozszerzalność tętnicy ramiennej (bFMD), grubość kompleksu intima-media (IMT) w tętnicach szyjnych, jak i prędkość propagacji fali tętna (PWV) jako wskaźnik sztywności naczyń statystycznie znamienne korelowały z wartościami ciśnienia tętniczego krwi uzyskanymi w 24-godzinym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego – ABPM. Nie wykazano takiego związku z pomiarem funkcji śródbłónka metodą tonometrii tętnic obwodowych (RH-PAT).
4. Oceniając dane uzyskane z badań laboratoryjnych zauważono, że HDL-cholesterol był frakcją lipidową, która korelowała zarówno z wskaźnikiem bFMD jak i LnRHI. Wartość IMT korelowała z całkowitą wartością cholesterolu. Poziom glukozy znamienne statystycznie powiązany był z wskaźnikiem IMT średnie, LnRHI i PWV.
5. Wszystkie analizowane kalkulatory ryzyka sercowo-naczyniowego w istotny sposób korelowały ze wskaźnikami bFMD, IMT średnie oraz PWV. Parametr LnRHI statystycznie znamienne był powiązany jedynie ze skalą FRAMINGHAM 2008, dla pozostałych skal nie wykazano takiej zależności.
6. Wykazano „protekcyjne” działanie deklarowanego wysiłku fizycznego na wartość szyjno-udowej prędkości fali tętna – PWV, podczas gdy w analizowanej grupie nie zaobserwowano podobnego związku z pozostałymi badaniami oceniającymi funkcję śródbłónka naczyniowego.
7. Zaobserwowano znamienny związek między badaniem rozszerzalności tętnicy ramiennej bFMD a grubością kompleksu intima-media IMT w tętnicach szyjnych, wskaźnikiem LnRHI oraz wartościami APP i PWV.

8. Grubość kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych istotnie korelowała ponadto z szyjno-udową prędkością fali tętna – PWV, lecz nie wykazano takiego związku z LnRHI.

V. DYSKUSJA

Komórki śródbłónka naczyniowego charakteryzują się niezwykle różnorodną aktywnością biologiczną, a zaburzenie ich funkcjonowania może być wczesnym objawem rozpoczynających się zmian chorobowych w organizmie. Upośledzenie aktywności komórek endotelium może wyprzedzać pojawienie się nadciśnienie tętniczego [297] i być pierwszym uchwytnym sygnałem rozpoczynających się zmian miażdżycowych u osób obciążonych czynnikami ryzyka miażdżycy [298]. W związku z szeroko opisywaną istotą dysfunkcji śródbłónka naczyniowego w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, coraz pilniejsza wydaje się być potrzeba wypracowania prostej, powtarzalnej i czulej metody oceny endotelium. Z jednej strony mamy od lat znane narzędzie, jakim jest pomiar dylatacji tętnicy ramiennej w odpowiedzi na niedokrwienie (bFMD). Jest ono jednak badaniem dość skomplikowanym technicznie, w pewnym stopniu zależnym od doświadczenia wykonującego badanie, a wyniki są trudne do porównania pomiędzy laboratoriami klinicznymi. Z drugiej strony istnieje stosunkowo nowa możliwość pomiaru funkcji śródbłónka metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT), którą wykonuje się przy pomocy urządzenia Endo-PAT 2000® (Itamar Medical Ltd., Israel). Zaletą tego systemu jest niezależność wyniku od badacza, ale wydaje się, że z uwagi na podatność na zmiany zachodzące w mikrokrażeniu, urządzenie to nie do końca spełnia pokrywane w nim nadzieje. Pomędzy tymi dwoma modelami znajduje się trzecia możliwość, a mianowicie pośrednia ocena funkcji endotelium przy pomocy nieinwazyjnego pomiaru sztywności tętnic, z wykorzystaniem tonometru aplanacyjnego aparatem SphygmoCor EM3® firmy AtCor Medical Pty.Ltd. Zarówno ocena centralnego ciśnienia tętniczego krwi przy wykorzystaniu analizy fali tętna (PWA), jak i opis sztywności naczyń przy użyciu szybkości propagacji fali tętna (PWV) dostarczają szeregu informacji niezbędnych do pełniejszego zobrazowania stanu tętnic w organizmie. W korelacji z wyżej wymienionymi sposobami oceny funkcji endotelium pozostaje także ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych. Relacje między wskaźnikami określonymi na podstawie tych metod nie są do końca jednoznaczne i wykazują dużą zmienność zależną od charakterystyki populacyjnej grupy wybranej do badania, ilości i jakości działających czynników ryzyka miażdżycy oraz objawów klinicznych występujących u chorego.

V.1. Rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od przepływu – wyniki pomiarów, związek z poszczególnymi czynnikami ryzyka miażdżycy

Podstawową metodą oceny funkcji śródbłónka naczyniowego jest pomiar średnicy tętnicy ramiennej zależny od przepływu (bFMD). Integralną częścią tego badania jest wykonanie pomiaru rozszerzenia tętnicy ramiennej pod wpływem dawki nitrogliceryny (bNMD) podanej podjęzykowo, co stanowi swoistą kontrolę, która pozwala wykluczyć występowanie u chorych zaburzeń komórek mięśni gładkich w reagowaniu na substancje wazodylatacyjne uwalniane ze śródbłónka naczyniowego. W przeanalizowanej grupie 170 pacjentów nie wykazano związku pomiędzy wartościami bFMD i bNMD. Przeprowadzając dalsze analizy, nie znaleziono związku wartości bNMD z klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy. Wskazuje to na prawidłowe wykonanie próby z nitrogliceryną wśród badanych chorych.

Rozpatrując wpływ pojedynczych czynników ryzyka miażdżycy jak i ich wzajemnych oddziaływań na wartości bFMD, w przeprowadzonym badaniu wykazano znamienny wpływ nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, uzależnienia od wyrobów tytoniowych. Ponadto wartość bFMD była znamienne niższa u osób płci męskiej. Hiperlipidemia definiowana jako występowanie hipercholesterolemii lub dyslipidemii aterogennej okazała się mieć znaczący wpływ na wartość bFMD tylko gdy brano pod uwagę jej udział w sumarycznym wpływie czynników ryzyka. Analizowana jako pojedynczy czynnik, choć miała wpływ na wskaźnik bFMD, to nie był on znaczący z punktu widzenia statystycznego. Wiek w skali całej grupy analizowany jako pojedynczy czynnik miał istotny wpływ na funkcję endotelium wyrażoną badaniem bFMD, wraz z wiekiem wskaźnik bFMD znacząco malał. Dzieląc jednak badaną populację ze względu na wiek, zgodnie z literaturą, na 2 grupy, odpowiednio kobiety przed oraz po 55 roku życia i mężczyźni przed i po 45 roku życia, nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic w wartości bFMD. Oceniając wpływ otyłości definiowanej jako wartość $BMI \geq 30$ na wartość bFMD zaobserwowano niższą wartość bFMD u ludzi otyłych, nie wykazano jednak istotności statystycznej dla takiego związku. Analizując powiązanie wartości pomiarów antropometrycznych (waga, obwód pasa, BMI) z wskaźnikiem bFMD wykazano znamienność statystyczną dla wagi i obwodu pasa, nie uzyskano takiej zależności dla wskaźnika BMI.

W niniejszej pracy przeanalizowano także współzależność bFMD z wartościami pomiarów uzyskanych w 24-godzinym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego krwi – ABPM. Stwierdzono ważną statystycznie ujemną korelację pomiędzy wartościami

bFMD a wszystkimi wskaźnikami dobowych pomiarów ciśnienia tętniczego krwi. Należy podkreślić, że analizowana grupa miała ujemny wywiad w kierunku choroby niedokrwiennej serca, co pozwoliło bardziej wiarygodnie analizować wpływ poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

Znanych jest wiele opracowań przedstawiających związek funkcji śródbłonna naczyniowego z klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy. Przeanalizowano istotność wpływu m.in. nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych, palenia tytoniu, otyłości, cukrzycy typu 2, choroby niedokrwiennej serca oraz obciążenia rodzinnego chorobami sercowo-naczyniowymi na wartość bFMD [45, 191, 208, 210, 213, 215]. Hamburg'a i wsp. w grupie obejmującej 7031 chorych przebadanych metodą bFMD wykazali znaczący wpływ wieku, otyłości, podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego wyrażonych SBP na wskaźnik bFMD [240]. W badaniu własnym wykazano, że choć rozpoznanie otyłości obniża wartość bFMD, to jednak wynik nie był istotny statystycznie zarówno porównując grupy z otyłością i bez, jak i analizując korelację wartości BMI i bFMD. W 2014 ukazało się badanie Shechtera i wsp. obejmujące 618 osób bez rozpoznanej choroby serca i naczyń, które przeanalizowano pod kątem wartości bFMD jako czynnika predykcyjnego niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu 5 lat. W analizie jednoczynnikowej wykazano, że obniżona wartość bFMD w istotny sposób przewiduje wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych (iloraz szans 2,78; 95% CI: 1,35 do 5,71; $p < 0,001$). Biorąc pod uwagę analizę wieloczynnikową z tradycyjnymi czynnikami ryzyka rozwoju miażdżycy, dowiedziono, że wskaźnik bFMD był najlepszym niezależnym czynnikiem predykcyjnym wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (iloraz szans 2,93; 95% CI, 1,28 do 6,68; $p < 0,001$) [299].

Istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami bFMD u kobiet i mężczyzn można próbować wytłumaczyć czasowym opóźnieniem zjawiska dysfunkcji endotelium u kobiet w stosunku do mężczyzn. Jest to związane z ochronnym działaniem żeńskich hormonów płciowych, w szczególności estrogenów w okresie przed menopauzą. Zgodnie z literaturą wartość bFMD zmniejsza się z wiekiem u obu płci, jednak u kobiet proces ten rozpoczyna się dopiero po pięćdziesiątym roku życia, czyli około dziesięć lat później w stosunku do mężczyzn [300]. Informacja ta może być szczególnie istotna podczas analizy omawianej w mojej pracy grupy, gdzie średnia wieku wynosiła 57,3 lata.

V.2. Ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu intima-media – wyniki pomiarów i wpływ czynników ryzyka miażdżycy

Badaniem wykorzystanym do pośredniej oceny procesów miażdżycowych w ścianie naczyń tętniczych był ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu intima-media (IMT) w tętnicach szyjnych. Pomiar ten uważany jest za wykładnik zmian miażdżycowych w całym układzie tętniczym. Wykazano, że grubość IMT tętnic szyjnych silnie koreluje z zaawansowaniem zmian miażdżycowych w tętnicach wieńcowych i jest istotnie większa u chorych z chorobą niedokrwienną serca [286]. Znany jest związek grubości IMT z obecnością klasycznych czynników ryzyka miażdżycy, takich jak: nadciśnienie, wiek, zaburzenia lipidowe, cukrzyca, otyłość [285, 287-290].

W przeanalizowanej grupie istotny statystycznie wpływ na średnie wartości IMT wykazano jedynie dla płci męskiej oraz obecności nadciśnienia tętniczego, biorąc pod uwagę zarówno analizę pojedynczą czynników jak i ich wzajemne interakcję. Zaobserwowano ponadto znamienne grubsza wartość IMT u chorych z rozpoznaną cukrzycą. Analizując jednak całościowy wpływ cukrzycy w powiązaniu z innymi czynnikami w przebadanej grupie stwierdzono, że nie był on ważny pod względem statystyki. Uzyskano ponadto istotną statystycznie dodatnią korelację wartości średnich IMT z wiekiem przebadanych chorych w ujęciu całej grupy. Dzieliąc jednak grupę pod względem wieku, jako uznanego czynnika rozwoju miażdżycy, (kobiety przed oraz po 55 roku życia i mężczyźni przed i po 45 roku życia) nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic w wartości pomiaru kompleksu intima-media. Nie uzyskano istotności statystycznej dla związku pozostałych wskaźników antropometrycznych (waga, BMI, obwód pasa) z grubością IMT. Po przeprowadzeniu pomiarów ABPM dobowe wartości wskaźników otrzymanych w pomiarze znamienne pozytywnie korelowały z grubością kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych w porównywalnym zakresie jak bFMD.

Pomiar grubości IMT stanowi również czynnik predykcyjny zawału serca i udaru niedokrwiennego mózgu [301]. W omawianym już badaniu ARIC autorzy wykazali, że wartość IMT większa niż 1 mm jest silnym predyktorem zawału serca i zgonu w okresie 5 lat dla obu płci [276, 291].

V.3. Tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT) – wyniki, wpływ czynników ryzyka miażdżycy

Alternatywną metodą oceny endotelium wykorzystaną w niniejszym opracowaniu był pomiar funkcji śródbłonna metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT). Przy pomocy urządzenia Endo-PAT 2000® dla każdego chorego został automatycznie wyliczony wskaźnik LnRHI. Średnia wartość LnRHI wynosiła $0,71 \pm 0,26$, a więc mieściła się w granicach normy podawanych przez producenta urządzenia i uznawanych przez badaczy. Do części dalszych analiz używano także wskaźników wzmocnienia, jakimi są AI (Augmentation Index) i wyliczony AI dla częstości rytmu serca równej 75/min – AI 75HR, które stanowią parametry pośrednio odzwierciedlające sztywność naczyń.

Analizując wpływ poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy na wartości LnRHI stwierdzono statystycznie istotny wpływ otyłości ($BMI \geq 30$) i cukrzycy w ujęciu indywidualnym. Nie wykazano natomiast tej istotności przy uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka w modelu regresji liniowej, choć zależność między LnRHI a cukrzycą była na granicy istotności statystycznej. Po przeanalizowaniu pozostałych uznanych czynników ryzyka rozwoju miażdżycy nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla wskaźnika LnRHI. Ponadto nie zaobserwowano związku wartości LnRHI i wskaźników otrzymanych w 24-godzinym ambulatoryjnym monitorowaniu ciśnienia tętniczego. Analizując parametr AI zarówno surowy jaki i modyfikowany dla częstości rytmu 75/min, uzyskano istotność statystyczną jedynie w grupie podzielonej pod względem płci. Wskaźnik AI i AI 75HR był wyższy w przebadanej grupie kobiet.

W literaturze wykazano związek wartości zlogarytmowanego wskaźnika przekrwienia (LnRHI) z szeregiem uznanych czynników rozwoju miażdżycy takich jak: płeć męska, podwyższony wskaźnik BMI, cukrzyca, palenie papierosów, nadciśnienie, podwyższone wartości LDL, dodatni wywiad rodzinny w kierunku choroby niedokrwiennej serca [233, 236-239]. W 2015 roku ukazało się badanie Pareyn'a i wsp., w którym zaobserwowano istotny statystycznie wpływ wartości BMI na wskaźnik LnRHI wśród przebadanej młodzieży [239]. Zwraca jednak uwagę fakt, iż w przytoczonych badaniach istotność wpływu poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy na wyniki LnRHI jest różna dla różnych opracowań. W części z przytoczonych przykładów do analiz kwalifikowano chorych

z rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, co w istotny sposób mogło zmieniać dystrybucję oraz wpływ czynników ryzyka miażdżycy na wartości LnRHI.

V.4. Wskaźniki sztywności naczyń i analiza ciśnienia centralnego – wyniki, korelacje z czynnikami ryzyka miażdżycy

Celem pełniejszej oceny stanu czynnościowego tętnic u chorych przeprowadzono nieinwazyjną ocenę sztywności naczyń i analizę ciśnienia centralnego z wykorzystaniem systemu SphygmoCor opartego na tonometrii aplanacyjnej. W omawianej grupie wykonano pomiar tzw. szyjno-udowej prędkości fali tętna, która odpowiada aortalnej prędkości propagacji fali tętna (PWV) oraz przeprowadzono analizę fali ciśnienia obwodowego i centralnego (PWA). Średnia wartość PWV dla całej przebadanej grupy wyniosła $8,68 \text{ m/s} \pm 2,30$ i mieściła się w granicach normy. Zgodnie z wytycznymi leczenia nadciśnienia tętniczego, opublikowanymi przez Europejskie Towarzystwo ESC/EHS w 2013 roku, wskaźnik $\text{PWV} > 10 \text{ m/s}$ jest uznawany za czynnik asymptomatycznego uszkodzenia narządowego [12]. Biorąc pod uwagę charakterystykę badanej grupy pod kątem wzajemnych oddziaływań czynników ryzyka miażdżycy stwierdzono, że jedynie płeć ma statystycznie znaczący wpływ na wartość PWV. Zarówno w analizie pojedynczych czynników ryzyka testem t-Studenta, jak również przy uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka w modelu regresji liniowej wykazano, że płeć męska ma znamienne wyższą wartość PWV. Rozpatrując korelację wieku i wartości PWV wykazano znamienne dodatnią zależność tych wskaźników jedynie w ujęciu całościowym, nie wykazano różnic przy podziale grupy na kobiety przed i po 55 roku życia oraz mężczyzn przed i po 45 tym roku życia. Ponadto wartości PWV były znamienne związane z obwodem pasa, chociaż nie wykazano takiego sprzężenia dla BMI i wagi chorych. Wartości PWV, podobnie jak wartości FMD i IMT, istotnie statystycznie były powiązane ze wskaźnikami średnich dobowych pomiarów ciśnienia otrzymanych w trakcie monitorowania ABPM.

Przeprowadzono ponadto analizę centralnego ciśnienie tętna (APP) oraz współczynnika wzmocnienia fali skorygowanego do HR 75/min (AIx75HR) jako najistotniejszych współczynników otrzymanych w trakcie nieinwazyjnej oceny ciśnienia centralnego z analizą fali tętna. Wykazano statystycznie znamienne wyższe APP wśród osób płci męskiej w porównaniu do kobiet oraz u osób z obecnym nadciśnieniem tętniczym. Istotność ta została potwierdzona zarówno w analizie pojedynczych czynników w teście t-Studenta jak i przy

uwzględnieniu wszystkich czynników ryzyka miażdżycy w modelu regresji liniowej. Wartość APP dodatnio korelowała ponadto z wiekiem w ujęciu całościowym oraz z większością wskaźników uzyskanych w trakcie ABPM. Rozpatrując wskaźnik AIx75HR, znamiennej różnicę wykazano dla płci (wyższe wartości u mężczyzn) i otyłości definiowanej jako BMI ≥ 30 . Nie wykazano związku AIx75HR z wskaźnikami uzyskanymi w trakcie 24-godzinnego monitorowania ciśnienia tętniczego.

W 2010 roku ukazała się metaanaliza oparta na 17 badaniach, gdzie wykazano zależność pomiędzy PWV a ryzykiem sercowo-naczyniowym, ponadto stwierdzono, że wartość szyjno-udowej prędkości fali tętna – PWV jest silnym predyktorem zdarzeń sercowo-naczyniowych i śmiertelności całkowitej. Podkreślono jednocześnie, że zdolność prognostyczna sztywności tętnic wyrażonej wskaźnikiem PWV jest większa u osób z wyższym wyjściowym ryzykiem sercowo-naczyniowym [256]. Wniosek płynący z omawianego badania może tłumaczyć to, że w analizowanej w niniejszej pracy grupie (stosunkowo młodej i z pośrednim ryzykiem sercowo-naczyniowym) nie wykazano jednoznacznie zależności poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy z PWV. W publikacji Asmar'a i wsp., którzy analizowali grupę 418 chorych w wieku 18-77 lat, dotychczas nie leczonych, naukowcy stwierdzili, że tylko wiek i skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) istotnie dodatnio korelowały z wartościami PWV [302]. Także w badaniu Sawabe i wsp., które objęło osoby w wieku podeszłym, nie stwierdzono różnicy w wartościach PWV między grupami podzielonymi ze względu na hiperlipidemię lub cukrzycę [303]. W metaanalizie Cecleja i wsp. dotyczącej czynników determinujących sztywność naczyń skonstatowano, że wiek i nadciśnienie tętnicze są bezsprzecznie czynnikami, które najbardziej wpływają na elastyczność naczyń wyrażoną wskaźnikiem PWV. Inne czynniki ryzyka w ujęciu indywidualnym albo słabo, albo w ogóle nie korelowały z PWV [179].

Nie oznacza to oczywiście, że czynniki te nie wpływają na wartości PWV. Wydaje się jednak, iż kluczową rolę odgrywa tutaj sumaryczny wpływ czynników ryzyka miażdżycy na podatność naczyń tętniczych.

Biorąc pod uwagę różnice w wartości PWV względem płci, podobnie jak przy badaniu rozszerzalności tętnicy ramiennej (bFMD) ważną rolę odgrywa gospodarka hormonalna, a szczególnie protekcyjne działanie żeńskich hormonów płciowych. Do podobnych wniosków prowadzą badania Rajzer'a i wsp, gdzie analizując grupę 70 młodych osób wykazano znamienne niższe wartości PWV w grupie kobiet [304]. Analogiczna konkluzja nasuwa się z pracy Karpanou'a i wsp., gdzie autorzy podkreślają, że u kobiet po menopauzie znacznie

zmniejsza się podatność ścian naczyń tętniczych, a płeć męska u młodych zdrowych osób jest jednym z najważniejszych czynników wpływających na wskaźniki sztywności naczyń [305].

V.5. Korelacje wskaźników stanu naczyń krwionośnych z sumą klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego

Porównując ilość klasycznych czynników ryzyka miażdżycy takich jak: wiek ($K \geq 55$ r.ż., $M \geq 45$ r.ż.), obecność nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, otyłości, zaburzeń lipidowych, uzależnienie od wyrobów tytoniowych, a także płeć męska z wartościami wybranych wskaźników funkcji śródbłónka i sztywności naczyń, zaobserwowano znamieny oczekiwany spadek wartości bFMD wraz z sumarycznym wzrostem badanych czynników, przy jednoczesnym braku takiej zależności dla kontrolnego badania z podjęzykowym podaniem nitrogliceryny - bNMD. Podobną jak dla bFMD ujemną, ale względnie słabszą zależność pomiędzy ilością czynników ryzyka miażdżycy zaobserwowano dla głównego wskaźnika otrzymanego z pomiarów tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia jakim jest LnRHI.

W przebadanej grupie uzyskano statystycznie znamieny przyrost grubości kompleksu intima-media (IMT) mierzonego w tętnicach szyjnych, a wyrażonego wartością średnią z pomiarów (IMT średnie) wraz ze wzrostem ilości czynników ryzyka miażdżycy. Analizując związek ilości czynników ryzyka miażdżycy z danymi otrzymanymi z badania sztywności naczyń metodą SphygmoCor, uzyskano istotną statystycznie korelację pomiędzy ilością czynników ryzyka a wartością PWV. Co istotne, nie obserwowano takiej zależności dla wskaźnika centralnego ciśnienia tętna – APP.

V.6. Analiza parametrów podstawowych badań biochemicznych pod kątem związku z nieinwazyjnymi metodami oceny funkcji śródbłónka

U chorych zakwalifikowanych do badania wykonano oznaczenia podstawowych wskaźników biochemicznych oraz morfologii krwi obwodowej. Analizując dane z badania lipidogramu stwierdzono, że frakcja HDL-C w istotny sposób jest dodatnio powiązana z wartościami bFMD oraz LnRHI. W przebadanej grupie zaobserwowano także odwrotną

zależność pomiędzy poziomem trójglicerydów a wartością wskaźnika bFMD. Ponadto wykazano dodatnią korelację wartości całkowitego cholesterolu z grubością kompleksu intima-media mierzonego w tętnicach szyjnych. Nie wykazano znamiennych statystycznie powiązań wartości LDL cholesterolu z analizowanymi wskaźnikami funkcji śródbłonka naczyniowego.

Parametrem biochemicznym krwi, który okazał się znamienne powiązany z wynikami przeprowadzonych nieinwazyjnych badań funkcji śródbłonka była glukoza. Stwierdzono ważną, dodatnią zależność pomiędzy poziomem glikemii i wartościami średnimi IMT oraz PWV. Wykazano ponadto istotną odwrotną korelację poziomu glukozy i wskaźnika LnRHI, a mianowicie wraz ze wzrostem poziomu glikemii zmniejszała się wartość LnRHI.

Naukowcy od wielu lat dyskutują na temat wpływu poszczególnych frakcji lipidów na funkcjonowanie endotelium, etiopatogenezę miażdżycy, a w konsekwencji ryzyko sercowo-naczyniowe. Stężenie trójglicerydów wiąże się ze zwiększonym ryzykiem w analizach jednoimiennych. Po uwzględnieniu natomiast wartości frakcji HDL lipidów widoczne jest znaczne zmniejszenie siły tej zależności [306]. Wydaje się, że pomiar trójglicerydów nie na czczo może być istotniej związany z ryzykiem sercowo-naczyniowym, niezależnie od wpływu HDL cholesterolu [307-309].

Podwyższony poziom glukozy stanowi źródło aktywacji śródbłonka naczyniowego w cukrzycy [310]. Przewlekła hiperglikemia na skutek złożonych procesów metabolicznych skutkuje niekontrolowaną oksydacją i peroksydacją białek, a także wytwarzaniem reaktywnych form tlenu. W sposób pośredni prowadzi to do uszkodzenia śródbłonka naczyniowego w wyniku syntezy czynników wzrostu oraz przekazników wazoaktywnych [311-314]. Powyższe procesy przekładają się na uchwytne w badaniach zmiany w funkcji śródbłonka naczyniowego.

V.7. Związek dysfunkcji śródbłonka z wybranymi skalami określającymi ryzyko sercowo-naczyniowe

W powyższych rozdziałach omówiono związek pomiędzy nieinwazyjnymi metodami oceny funkcji śródbłonka naczyniowego a klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, zarówno w ujęciu indywidualnym jak i grupowym, oceniając ich wpływ na wartości opisywanych wskaźników. Jednak w codziennej praktyce klinicznej najistotniejsza jest całościowa ocena ryzyka sercowo-naczyniowego, z uwzględnieniem nie tylko

poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy, ale także różnic populacyjnych w analizowanych grupach chorych. U pozornie zdrowych osób (bez rozpoznania CVD) ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego jest wypadkową wielu czynników, które wchodzi ze sobą we wzajemne interakcje. Jednym z założeń niniejszej pracy była ocena przebadanej populacji, z ujemnym wywiadem w kierunku choroby niedokrwiennej serca, pod kątem stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. Do tego celu wykorzystano 5 najbardziej rozpowszechnionych na świecie skal ryzyka sercowo-naczyniowego: amerykańskie Framingham 2008, ASCVD Risk, najszerzej rozpowszechniony w Europie kalkulator SCORE oraz niemiecką skalę PROCAM i brytyjską QRISK2. Do dalszych analiz wykorzystano następujące wskaźniki: Framingham 2008, SCORE, 10-Year ASCVD Risk Estimates (indywidualne ryzyko zdarzeń sercowo naczyniowych w najbliższych 10 latach), PROCAM Health Check, 10-year QRISK2 Score (10-letnie indywidualne ryzyko wystąpienia zawału serca lub udaru mózgu).

Celem oceny zależności pomiędzy wyżej wymienionymi skalami a wskaźnikami czynności śródbłonna naczyniowego, wartości uzyskane dla pacjentów w każdej ze skal podzielono na cztery równe części. Następnie dokonano analizy tych podgrup pod kątem wartości głównych wskaźników otrzymanych w badaniach funkcji endotelium.

Oceniając korelację pomiędzy danymi uzyskanymi z analizy populacji skalą Framingham 2008 a wybranymi wskaźnikami funkcji śródbłonna naczyniowego i sztywności naczyń w nieinwazyjnych pomiarach, stwierdzono statystycznie istotną ujemną zależność skali Framingham 2008 z wartościami bFMD oraz LnRHI, a także znamienne dodatnią korelację z IMT średnie, APP, PWV. Względnie najmocniej zależność ta wyrażona była dla bFMD oraz IMT.

Analizując powyższe zależności względem najbardziej rozpowszechnionej w Europie skali SCORE otrzymano następujące wyniki. Wyliczony wskaźnik SCORE statystycznie znamienne ujemnie korelował z bFMD. Nie wykazano jednak takiej zależności dla parametru LnRHI. Ponadto uzyskano ważną statystycznie dodatnią zależność pomiędzy wartością SCORE a wskaźnikiem IMT, APP, PWV. Podobnie jak w przypadku skali FRAMINGHAM 2008, względnie najsilniejszą zależność wykazano dla wskaźnika bFMD oraz IMT.

Kolejnym brany pod uwagę kalkulatorem był ASCVD i jego parametr 10-Year ASCVD Risk Estimates, gdzie wyniki były zbliżone do otrzymanych podczas analizy kalkulatora SCORE.

Rozpatrując wskaźnik PROCAM Health Check, podobnie jak w przypadku poprzednich skal, wykazano istotną ujemną korelację dla bFMD, dodatnią dla IMT, PWV.

Zaobserwowano brak statystycznie znamiennej zależności pomiędzy tą skalą a wskaźnikiem LnRHI oraz APP. Podobnie kształtują się wyniki biorąc pod uwagę 10-year QRISK2 score.

Zgodnie z oczekiwaniem i w zgodzie z dostępną literaturą nie wykazano zależności pomiędzy analizowanymi skalami rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego a pomiarem rozszerzenia tętnicy ramiennej pod wpływem nitrogliceryny (bNMD). Rozpatrując całościowo, jedynie trzy najważniejsze parametry tzn. bFMD, IMT średnie oraz PWV statystycznie istotnie korelowały ze wszystkimi branymi pod uwagę skalami ryzyka sercowo-naczyniowego. Pozostałe wskaźniki jedynie wybiórczo wykazywały taką zależność.

Otrzymane wyniki potwierdzają, że istnieje związek pomiędzy czynnikami rozwoju chorób serca i naczyń a wskaźnikami oceny endotelium. Jednak najpełniej i najmocniej jest on wyrażony w zestawianiu sumarycznym czynników ryzyka, z uwzględnieniem zmian populacyjnych (ujętych w skale ryzyka) w porównaniu z rozpatrywaniem ich indywidualnego wpływu. Podobne wnioski podają Rajko i wsp., którzy w swoim badaniu stwierdzili, że czynniki ryzyka miażdżycy ujęte w skalach ryzyka w istotny sposób korelują w wartościach bFMD i IMT [315]. Wzięte do analizy skale miały taką samą wartość w przewidywaniu subklinicznych zmian miażdżycowych wyrażonych grubością kompleksu IMT, natomiast skala SCORE stosunkowo silniej niż skala Framingham przewidywała obniżone wartości wskaźnika bFMD. W badaniu Wierzbicka-Chmiel i wsp. zaobserwowano natomiast znamienny związek między oceną pacjentów w skali SCORE a wartościami IMT i bFMD [316]. W wielu opracowaniach podkreśla się, że wspólne rozpatrywanie czynników ryzyka miażdżycy ujętych w skale oraz łączna nieinwazyjna ocena funkcji śródbłonna jest szczególnie korzystne u osób z niskim wyliczonym ryzykiem i przy patologicznych wskaźnikach funkcji naczyń może determinować przeniesienie takiej osoby do grupy wyższego ryzyka. Pozwala to na zindywidualizowane podejście do chorego i zaproponowanie optymalnej interwencji terapeutycznej [235, 317-321].

V.8. Aktywność fizyczna i jej wpływ na wskaźniki funkcji śródbłonna naczyniowego

Omawianą grupę chorych podzielono pod względem deklarowanego cotygodniowego wysiłku fizycznego i poddano ocenie jego wpływ na wskaźniki otrzymane w trakcie nieinwazyjnych badań funkcji śródbłonna. Chorych zakwalifikowano do 3 grup: pierwszą grupę stanowiły osoby z deklarowanym wysiłkiem fizycznym na poziomie poniżej 60 minut

na tydzień, drugą osoby, którym aktywność fizyczna zajmowała 60-150 minut na tydzień, do trzeciej grupy trafiły osoby z zadeklarowanym wysiłkiem fizycznym na poziomie powyżej 150 minut. W badanej populacji zaobserwowano istotny statystycznie związek pomiędzy aktywnością fizyczną, a wartością PWV. Wysiłek fizyczny działał „protekcynie” na sztywność naczyń i wraz ze wzrostem deklarowanego czasu spędzanego cotygodniowo na zajęciach ruchowych malał wykładnik sztywności naczyń, jakim jest wartość wskaźnika PWV.

Wpływ aktywności fizycznej na sztywność naczyń jest przedmiotem prowadzonych badań naukowych. Redukcja wartości PWV pod wpływem regularnego treningu fizycznego (3 miesiące) została opisana u zdrowych osób w średnim wieku (53 ± 2 lata), a efekt ten był niezależny od masy ciała i ciśnienia tętniczego krwi [322]. Pod względem wieku grupa ta była zbliżona do opisywanej w niniejszym opracowaniu (średnia 57,3 lata). Podobną korelację związaną z podjęciem aktywności fizycznej wykazano u osób w średnim wieku chorujących na cukrzycę typu 2 [323, 324]. Nie wykazano natomiast wpływu aktywności fizycznej (20-tygodniowa interwencja) na redukcję wartości PWV u osób w wieku starszym (średnia $68,2 \pm 5,4$) [325]. Także w badaniu Stewarta i wsp. nie wykazano wpływu aktywności fizycznej na wskaźnik sztywności naczyń u starszych osób z nadciśnieniem tętniczym [326]. Interesujące wnioski płyną z badania Madden’a i wsp., którzy w badanej grupie chorych w wieku $69,3 \pm 0,6$ lat po zastosowaniu 6 miesięcznego regularnego wysiłku fizycznego stwierdzili przejściową redukcję PWV po trzech miesiącach treningu, a efekt ten został zniesiony po 6 miesiącach. Autorzy przytoczonych opracowań sugerują, iż starszy wiek i liczne obciążenia czynnikami ryzyka miażdżycy powodują, że ćwiczenia fizyczne nie są w stanie odwrócić trwałych zmian strukturalnych w naczyniach tętniczych i poprawić wartości wskaźników opisujących sztywność naczyń [327].

V.9. Ocena związku funkcji śródbłónka mierzonego jako stopień rozszerzenia tętnicy ramiennej pod wpływem przywrócenia przepływu (bFMD) oraz pletyzmograficznej metody pomiaru dysfunkcji naczyńiowej w mikrokrażeniu (RH-PAT)

W przebadanej grupie 170 pacjentów oceniono funkcję śródbłónka naczyńiowego przy pomocy dwóch niezależnych metod. Jedną z nich było badanie rozszerzalności tętnicy ramiennej pod wpływem przywrócenia przepływu (bFMD). Jest to najbardziej

rozpowszechniona metoda oceny endotelium. Drugą zastosowaną metodą była pletyzmograficzna metoda pomiaru dysfunkcji naczyniowej w mikrokrążeniu (RH-PAT) oceniana systemem urządzenia Endo-PAT 2000®. Porównując oba badania zaobserwowano istotną statystycznie pozytywną zależność pomiędzy maksymalnym procentem rozszerzenia tętnicy ramiennej (bFMD%) a głównym wskaźnikiem otrzymywanym w badaniu RH-PAT tzn. zlogarytmowanym wskaźnikiem reaktywnej hyperemii (LnRHI). Nie wykazano natomiast powiązania wartości bFMD z wyliczanymi w trakcie badania RH-PAT wskaźnikami wzmocnienia jakimi są AI i skorygowanym do rytmu serca AI 75HR, które w sposób pośredni opisują sztywność naczyń.

Dodatnia korelacja bFMD i LnRHI została wykazana w szeregu badań naukowych, których autorami są m.in.: Kuvin J. , Bonetti P. , Dhindsa M. [228, 232, 237]. Podobne wnioski przedstawiono w badaniach własnych autora [328]. Z drugiej jednak strony dostępne są opracowania, w których takiego związku nie obserwowano. W badaniu Allan R. i wsp. z 2013 roku wykonano pomiary bFMD i LnRHI u 26 pacjentów z rozpoznaną chorobą tętnic obwodowych oraz 25 osób zdrowych. Udokumentowano istotne obniżenie wartości bFMD u osób z rozpoznaniem PAD w porównaniu do osób zdrowych, jednocześnie nie znaleziono takiej zależności dla LnRHI. Ponadto nie uzyskano znamiennej korelacji pomiędzy tymi dwoma metodami badawczymi [329]. Także w 2013 roku ukazała się praca Hamburg'a i wsp., w której badano związek pomiędzy wskaźnikami bFMD i LnRHI w kohorcie Framingham Offspring, Third Generation i Omni Cohorts. Autorzy badania nie znaleźli istotnego powiązania pomiędzy tymi dwoma wskaźnikami [240]. Podobny brak korelacji pomiędzy obiema metodami oceny funkcji śródbłonna opisał Aizer J i wsp. na łamach *Lupus*, gdzie nie wykazano korelacji pomiędzy wskaźnikami bFMD i LnRHI zarówno dla chorych z SLE (n=30), jak i w grupie kontrolnej (n=31) [330]. Brak asocjacji pomiędzy obiema metodami tłumaczono m.in. doborem grupy oraz samą techniką wykonania badania. Autorzy tych badań konkludują także, że brak związków między wskaźnikami bFMD i LnRHI może wynikać z tego, że oba sposoby badania obrazują inne środowiska. Badanie rozszerzalności tętnicy ramiennej ilustruje stan dużych naczyń, natomiast pletyzmograficzna metoda pomiaru dysfunkcji naczyniowej RH-PAT oddaje stan mikrokrążenia [184]. Ponadto jak postuluje Hamburg w swoich publikacjach, badanie bFMD jest szczególnie podatne na tradycyjne czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy (np.: wiek, nadciśnienie tętnicze), podczas gdy pletyzmograficzna metoda pomiaru dysfunkcji naczyniowej w mikrokrążeniu (RH-PAT) wydaje się być bardziej wrażliwa na tzw. metaboliczne czynniki ryzyka, zwłaszcza wskaźnik masy ciała i cukrzycę [238, 240]. Opinia ta jest zgodna z własnymi badaniami. Jak omówiono

w poprzednich rozdziałach wskaźnik LnRHI pozostawał w istotnym statystycznie związku otyłością i cukrzycą.

V.10. Ocena zależności bFMD i RH-PAT z wybranymi wskaźnikami sztywności tętnic i analizą ciśnienia centralnego systemem SphygmoCor

Kolejnym zagadnieniem, które poddano analizie, był związek pomiędzy dwiema nieinwazyjnymi metodami oceny funkcji śródbłonna a wskaźnikami sztywności naczyń i analizą ciśnienia centralnego badanymi z zastosowaniem tonometrii aplanacyjnej systemem SphygmoCor. Oceniając zależność pomiędzy badaniem rozszerzalności tętnicy ramiennej pod wpływem przywrócenia przepływu, której wyznacznikiem jest wartość bFMD i pomiaru prędkości propagacji fali tętna (PWV) stwierdzono znamiennej statystycznie ujemną korelację tych wskaźników. Wraz ze spadkiem wartości bFMD rosła wartość PWV. Podobny związek wykazano dla parametrów analizujących falę ciśnienia obwodowego i centralnego (PWA). Oceniono, że wartości bFMD istotnie statystycznie związane są z wartościami ASP, ADP, APP. Wraz ze spadkiem bFMD rosła wartość skurczowego ciśnienia centralnego w aortalii – ASP, rozkurczowego ciśnienia centralnego w aortalii – ADP oraz centralnego ciśnienie tętna – APP czyli różnicy między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym w aortalii.

Ponadto poddano analizie związek głównego wskaźnika pletyzmograficznej oceny pomiaru dysfunkcji naczyniowej w mikrokrażeniu (RH-PAT), a mianowicie LnRHI, z wartościami uzyskanymi w badaniu systemem SphygmoCor. W przebadanej grupie nie wykazano znamiennej statystycznie korelacji pomiędzy wartościami LnRHI a którymkolwiek wskaźnikiem oceniającym sztywność naczyń.

Biorąc pod uwagę zależność pomiędzy dysfunkcją śródbłonna naczyniowego wyrażoną wskaźnikiem bFMD a wartościami PWV, to wyniki własne pozostają spójne z wnioskami, jakie płyną z publikacji Wallace i wsp. Badacz wykazał związek między tymi dwoma wskaźnikami oraz istotną różnicę w wartościach bFMD i PWV porównując osoby z izolowanym nadciśnieniem skurczowym w stosunku do grupy kontrolnej. Osoby z nadciśnieniem skurczowym miały znamienne obniżoną wartość bFMD oraz podwyższoną wartość PWV w porównaniu z grupą kontrolną [265]. Także w badaniu McEniery'ego i wsp. pokazano znamienne ujemne połączenie bFMD ze wskaźnikiem PWV. W naszym badaniu nie wykazano natomiast zależności pomiędzy bFMD a współczynnikiem wzmocnienia (AIx i AIx75HR), który został opisany w tym badaniu [268]. W cytowanym już badaniu Dhindsa

nie wykazano związku pomiędzy wskaźnikami LnRHI i PWV. Autorzy tłumaczą ten fakt różnicami w środowisku mikronaczyniowym (LnRHI) i makronaczyniowym (PWV) oraz zmiennym wpływem czynników patofizjologicznych na te dwa środowiska [228].

V.11. Ocena zależności wskaźników funkcji śródbłonna i sztywności naczyń z zaawansowaniem subklinicznym miażdżycy wyrażonym badaniem grubości kompleksu intima-media (IMT) w tętnicach szyjnych

W opisywanej grupie chorych podjęto się także eksploracji związku wskaźników otrzymanych w omówionych powyżej badaniach z poziomem zaawansowania subklinicznego miażdżycy, wyrażonym ultrasonograficznym pomiarem grubości kompleksu intima-media (IMT) w tętnicach szyjnych. Analizie poddano zarówno wartości średnie uzyskane według metodologii opisywanej w poprzednich rozdziałach, jak i wartości maksymalne grubości kompleksu IMT.

Wartości średnie grubości kompleksu intima-media znamienne statystycznie powiązane były z ultrasonograficzną oceną rozszerzalności tętnicy ramiennej pod wpływem przywrócenia przepływu (bFMD). Wraz ze wzrostem grubości kompleksu IMT malał maksymalny procent rozkurczu tętnicy ramiennej – bFMD%. Zgodnie z literaturą, związku takiego nie wykazano dla oceny szerokości tętnicy ramiennej po podjęzykowym podaniu nitrogliceryny bNMD. Podobną korelację zauważył już w 1999 roku Hashimoto, gdzie wykazał ujemny związek pomiędzy wartościami bFMD i IMT zarówno w grupie z miażdżycą tętnic, jak i w grupie kontrolnej [218].

Co istotne, nie wykazano powiązania między wartościami średnimi i maksymalnymi IMT a metodą pletyzmograficznego pomiaru dysfunkcji naczyniowej w mikrokrażeniu (RH-PAT), biorąc pod uwagę zarówno główny wskaźnik badania, czyli zlogarytmowaną wartość RHI (LnRHI), jak i wskaźniki poboczne, to jest AI i AI75HR.

Analizując związek ultrasonograficznego pomiaru kompleksu intima-media z nieinwazyjną oceną sztywności naczyń z wykorzystaniem tonometrii aplanacyjnej stwierdzono istotną statystycznie korelację średnich wartości IMT z głównym wskaźnikiem sztywności naczyń reprezentowanym przez pomiar PWV. Wraz ze wzrostem grubości kompleksu IMT narastała także wartość prędkości propagacji fali tętna – PWV. Wynik ten jest zgodny z wnioskami płynącymi z dużego badania populacyjnego Rotterdam Study

przeprowadzonego przez van Popele'a i wsp. , gdzie wykazano znamienne dodatnią korelację pomiędzy przyrostem grubości kompleksu intima-media a wartością wskaźnika sztywności tętnic jakim był PWV [271].

W badaniu Kobayashi'ego i wsp. wykazano zależność pomiędzy wartościami bFMD, PWV oraz IMT w przebadanej grupie obejmującej 135 osób, w tym 25 osób zdrowych, 110 osób z czynnikami ryzyka miażdżycy oraz 33 osoby z rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Autorzy postulują, że wszystkie te wskaźniki są ze sobą w istotny sposób powiązane, w związku z tym ich łączne rozpatrywanie daje możliwość bardziej precyzyjnej oceny stanu układu naczyniowego [272].

V.12. Perspektywy zastosowania ponadstandardowych badań wczesnych etapów miażdżycy w codziennej praktyce klinicznej

Przedstawione powyżej metody oceny wczesnych etapów rozwoju miażdżycy należą do badań wykonywanych ponadstandardowo i są w przeważającej mierze używane podczas pracy naukowej. Do tej pory żadna z nich nie jest szeroko stosowana w codziennej praktyce klinicznej. Ich wspólną cechą jest nieinwazyjność, a więc są w pełni bezpieczne dla pacjenta. Ponadto każda z metod w pewien sposób oddaje patologiczne procesy zachodzące we wczesnych etapach rozwoju miażdżycy w łożysku tętnicznym. Wszystkie omówione rodzaje pomiarów w mniejszym lub większym zakresie korelują z uznanymi klasycznymi czynnikami ryzyka miażdżycy. Jednak z uwagi na to, że każdy rodzaj badania charakteryzuje nieco inne procesy zachodzące w różnych środowiskach naczyniowych, omówione metody wydają się być raczej komplementarne do siebie, a nie wymienne. W powyższych rozdziałach szczegółowo omówiono sposoby przygotowania chorego, technikę wykonania badania, wady i zalety samych pomiarów. Pomimo rozpowszechnienia tych metod badawczych w większości procedur nadal dużym problemem jest standaryzacja wykonywania, a także interpretacja wyników. W niniejszym opracowaniu wykazano, że techniki ultrasonograficzne (najstarsze) takie jak pomiar dylatacji tętnicy ramiennej w odpowiedzi na niedokrwienie – bFMD oraz pomiar grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych – IMT wykazywały stosunkowo najsilniejszy związek z klasycznymi czynnikami ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego, a także z wybranymi kalkulatorami ryzyka. W niniejszym badaniu także nieinwazyjna ocena sztywności naczyń poprzez analizę prędkości propagacji fali tętna (Pulse Wave Velocity - PWV) z zastosowaniem metod

tonometrii aplanacyjnej, podobnie jak pomiary ultrasonograficzne, istotnie korelowała z czynnikami ryzyka miażdżycy ujętymi w skale ryzyka. Istotną zaletą tej metody badawczej jest klarowna interpretacja wyniku. Jak już wcześniej wspomniano zgodnie z wytycznymi wskaźnik PWV > 10 m/s jest uznawany za czynnik asymptomatycznego uszkodzenia narządowego [12]. Z uwagi na patomechanizmy prowadzące do zwiększenia sztywności naczyń metoda ta wydaje się być bardziej odpowiednia u chorych, u których czynniki ryzyka rozwoju miażdżycy występują od dłuższego czasu i są bardziej nasilone.

V.13. Ograniczenia badania

W niniejszym badaniu analizą zostało objętych 170 osób. Badanie miało charakter opisowy oraz przekrojowy, którego celem było scharakteryzowanie grupy pacjentów pod kątem występowania klasycznych czynników ryzyka miażdżycy i wykazanie związku z nieinwazyjnymi metodami oceny funkcji śródbłonka naczyniowego. Z uwagi na konstrukcję badania, powyższe opracowanie nie obejmuje istotnego zagadnienia śledzenia losów przebadanych chorych w funkcji czasu. Obserwacja prospektywna omawianej grupy dostarczyłaby wielu dodatkowych informacji i umożliwiłaby wykazanie związku pomiędzy zaburzeniami funkcji śródbłonka naczyniowego a zapadalnością na choroby układu sercowo-naczyniowego. Autor ma świadomość, że dobór skal ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego był arbitralny, chociaż starano się uwzględnić najbardziej popularne kalkulatory. Celem wykazania związków pomiędzy czynnikami ryzyka miażdżycy a wskaźnikami dysfunkcji śródbłonka naczyniowego stosowano porównania wielokrotne, co pociąga za sobą niebezpieczeństwo wzrostu błędu α . Celem ograniczenia możliwości przekłamania wyników stosowano poprawkę Bonferroniego.

Istotnym zagadnieniem jest optymalny dobór wielkości przebadanej grupy. Taki dobór jest częścią badania statystycznego. Przez dobór próby rozumie się wyselekcjonowanie dla celów badawczych pewnej liczby osób wchodzących w skład ściśle określonej zbiorowości. Odpowiednio dobrana próba statystyczna pozwala na uzyskanie wiedzy na temat szerszej populacji. Błędne dobranie próby może spowodować brak odpowiedniego odzwierciedlenia wybranych cech populacji ogólnej w przebadanej grupie [331]. Celem wyeliminowania powyższych błędów warto posłużyć się dostępnymi kalkulatorami doboru próby badawczej (Power Calculation). Z uwagi na konstrukcję badania w niniejszym opracowaniu zastosowano dobór celowy, o którym zdecydował sam badacz w oparciu o wiedzę medyczną i informacje

dostarczone od chorego (dobór nieprobabilistyczny). Powoduje to trudność w ocenieniu reprezentatywności przebadanej grupy.

VI. WNIOSKI

Wykonane badania i analizy statystyczne przeprowadzone w ramach omawianej pracy pozwalają sformułować następujące wnioski:

1. Spośród analizowanych metod badania funkcji/własności naczyń krwionośnych pomiar rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu (bFMD) oraz grubość kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych (IMT) wykazały najsilniejsze związki z klasycznymi metodami oceny ryzyka sercowo-naczyniowego.
2. Złożone skale całościowo oddające ryzyko sercowo-naczyniowe są znacznie bardziej związane z parametrami charakteryzującymi funkcję śródbłónka naczyniowego, sztywności naczyń oraz zaawansowania miażdżycy.
3. Spośród analizowanych czynników ryzyka nadciśnienie tętnicze i jego szczegółowa charakterystyka (ABPM) wykazuje najsilniejsze związki z badanymi wykładnikami oceny funkcji śródbłónka naczyniowego, sztywności naczyń i subklinicznego zaawansowania miażdżycy.
4. Poszczególne metody pomiaru funkcji śródbłónka naczyniowego, sztywności naczyń oraz zaawansowania miażdżycy wykazują wzajemne korelacje.
5. Metody takie jak tonometria tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT) mogą stanowić alternatywę dla bFMD jedynie w odniesieniu do wybranych grup pacjentów.

VII. STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Schorzenia układu sercowo-naczyniowego na podłożu miażdżycy są jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na świecie. Pojawienie się i rozwój zmian miażdżycowych w naczyniach tętniczych jest procesem wieloetapowym, a jego przebieg jest nierozzerwalnie związany z czynnikami ryzyka ocenianymi zarówno pojedynczo, jak i w ich wzajemnych interakcjach. Jako, że dysfunkcja śródbłónka naczyniowego jest jednym z najwcześniejszych etapów rozwoju miażdżycy, to ocena czynności śródbłónka naczyniowego wydaje się być kluczowym elementem we wczesnym wykrywaniu pacjentów zagrożonych rozwojem powikłań miażdżycowych. Pomimo iż nie jest ona rutynowo stosowana klinicznie, może dostarczać istotnej wiedzy o rozwijającej się miażdżycy.

Celem prezentowanej pracy była analiza związków czynników ryzyka miażdżycy, ocenianych indywidualnie oraz za pomocą szeroko stosowanych skal ryzyka z wybranymi nieinwazyjnymi metodami oceny funkcji śródbłónka naczyniowego, sztywności naczyń oraz grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnic szyjnych. Analizowano także wzajemne związki pomiędzy wybranymi wskaźnikami nieinwazyjnej oceny stanu naczyń tętniczych.

Badanie przeprowadzono wśród 170 chorych z ujemnym wywiadem w kierunku choroby niedokrwiennej serca i klinicznie jawnej miażdżycy. U każdego z badanych przeprowadzono: wywiad, badanie fizykalne, analizę wybranych parametrów morfotycznych i biochemicznych krwi, badanie ABPM. Przeprowadzono także indywidualną analizę ryzyka sercowo-naczyniowego przy pomocy wybranych skal: FRAMINGHAM 2008, SCORE, ASCVD Risk, PROCAM, QRISK 2. Ponadto wykonano ocenę funkcji śródbłónka naczyniowego metodą ultrasonograficznej oceny rozszerzalności tętnicy ramiennej zależnej od przepływu (bFMD) oraz metodą tonometrii tętnic obwodowych w warunkach reaktywnego przekrwienia (RH-PAT). Analizę wskaźników sztywności naczyń przeprowadzono z zastosowaniem tonometrii aplanacyjnej, ze szczególnym uwzględnieniem analizy fali ciśnienia obwodowego oraz centralnego (PWA) oraz pomiaru prędkości propagacji fali tętna (PWV). Ocenę subklinicznego zaawansowania miażdżycy wykonano poprzez ultrasonograficzny pomiar grubości kompleksu intima-media w tętnicach szyjnych (IMT).

Zaobserwowano, że wśród analizowanych nieinwazyjnych metod oceny stanu naczyń tętniczych, bFMD koreluje z największą ilością poszczególnych czynników ryzyka miażdżycy rozpatrywanych pojedynczo, a także wykazuje silny związek z sumaryczną liczbą czynników ryzyka występującą u chorych. Związek poszczególnych czynników ryzyka

miażdżycy z pozostałymi przeprowadzonymi badaniami analizującymi stan czynnościowy i strukturalny naczyń był mniej zaznaczony. Wszystkie analizowane skale ryzyka sercowo-naczyniowego w istotny sposób korelowały ze wskaźnikami bFMD, IMT, PWV. LnRHI statystycznie znamienne powiązany był jedynie ze skalą FRAMINGHAM 2008. Wartości bFMD, IMT, PWV istotnie statystycznie korelowały z wartościami uzyskanymi w ABPM. Zaobserwowano znamienne powiązanie pomiędzy bFMD a IMT, LnRHI, APP, PWV. Grubość IMT istotnie korelowała z wartością PWV, lecz nie wykazano takiego związku dla LnRHI. Spośród analizowanych metod badania własności naczyń krwionośnych pomiar bFMD wykazał najsilniejsze związki z klasycznymi metodami oceny ryzyka sercowo-naczyniowego. Metoda RH-PAT może stanowić alternatywę dla badania bFMD jedynie w odniesieniu do wybranych grup chorych.

VIII. SUMMARY

Atherosclerosis-based cardiovascular diseases are one of the most common causes of mortality worldwide. Appearance and development of atherosclerotic changes in arteries is a multistage process and its course is inseparably connected with risk factors acting both individually and through interactions with each other. Since endothelial dysfunction appears in the earliest stages of atherosclerotic development, assessment of endothelial function seems to be a crucial component in the early detection of atherosclerosis. This is even more important in patients prone to early development of atherosclerotic complications. Although this method of assessment is not routinely used in clinical practice, it can still provide important knowledge regarding the development of atherosclerosis.

The aim of the presented paper was to analyze relation of atherosclerosis risk factors, measured individually and by widely used risk scales with chosen noninvasive methods of endothelial dysfunction assessment, arterial stiffness and intima and media thickness of carotid artery. Relationships between chosen markers investigated during noninvasive measurements of arteries are also discussed.

The study was conducted in 170 patients who had neither a history of ischemic heart disease nor clinically active atherosclerosis. Medical interview, physical examination, analysis of chosen morphologic and biochemical parameters and ABPM were assessed in every patient. Individual analysis of cardiovascular risk was performed using FRAMINGHAM 2008, SCORE, PROCAM, QRISK 2, and ASCVD Risk calculators. Moreover, assessment of endothelial function was performed using an ultrasonographic method of flow mediated dilation of brachial artery (bFMD) and using tonometry of peripheral arteries, in particular pulse wave analysis (PWA) and pulse wave velocity (PWV). Subclinical development of atherosclerosis was evaluated using ultrasonographic measurement of intima-media complex thickness of the carotid artery (IMT).

It was observed that among the analyzed noninvasive methods of vessel assessment, bFMD correlates with the largest number of singular risk factors for atherosclerosis and strongly correlates with the number of risk factors present in patients. The relationship between singular risk factors and other investigations of vascular functional and structural conditions was less clear. In all analyzed cardiovascular risk scales there was a significant correlation with bFMD, IMT, PWV parameters. LnRHI correlated only with the FRAMINGHAM 2008

scale. bFMD, IMT and PWV values had a statistically significant correlation with values obtained in ABPM. A statistically significant relationship between bFMD and IMT, LnRHI, APP, PWV was observed. IMT correlated with PWV, however there was no correlation with LnRHI.

IX. SPIS TABEL

Tab. I.2.1.1.	Klasyfikacja ciśnienia tętniczego w pomiarach gabinetowych wg. ESH i ESC (2013) oraz PTNT (2015). – str. 12
Tabela. I.8.1.	Wybrane fizyczne metody oceny śródbłonna naczyniowego, sztywności naczyń i blaszki miażdżycowej. – str. 46
Tabela III.5.1.	Skale ryzyka sercowo-naczyniowego, źródło interaktywnych kwestionariuszy wykorzystanych w badaniu. – str. 68
Tabela IV.1.1.	Charakterystyka kliniczna badanej grupy. SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, DBP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze, TIA - (Transient Ischemic Attack) – przemijający atak niedokrwienny, ACEI – (Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor) – inhibitor konwertazy angiotensyny, Ca-Bloker – bloker kanału wapniowego. – str. 85
Tabela IV.1.2.	Wyniki badań laboratoryjnych – str. 86
Tabela IV.1.3.	Wartości ABPM. SBP – Systolic Blood Pressure (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi), DBP – Diastolic Blood Pressure (rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi), MAP – Mean Arterial Pressure (średnie ciśnienie tętnicze krwi), PP – Pulse Pressure (ciśnienie tętna), HR – Heart Rate (częstość akcji serca), %SBP powyżej limitu – odsetek odczytów ciśnienia skurczowego powyżej wartości prawidłowych, %DBP powyżej limitu – odsetek odczytów ciśnienia rozkurczowego powyżej wartości prawidłowych. Wartości minimalne, średnie i maksymalne wyliczone ze średnich wartości mierzonych wskaźników dla całej badanej grupy (n-170). – str. 87
Tabela IV.3.1.1.	Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika bFMD%. – str. 92
Tabela IV.3.2.1.	Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika IMT śr. – str. 93
Tabela IV.3.3.1.	Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika LnRHI. – str. 95
Tabela IV.3.4.1.	Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika PWV. – str. 96
Tabela IV.3.5.1.	Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika APP. – str. 97
Tabela IV.3.5.2.	Związek czynników ryzyka miażdżycy i wskaźnika AIx 75HR. – str. 98
Tabela IV.4.1.	Związek pomiędzy wynikami wybranych pomiarów antropometrycznych a ultrasonograficznymi pomiarami bFMD, IMT oraz wskaźnikiem LnRHI badania RH-PAT. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego. – str. 99

Tabela IV.4.2.	Związek pomiędzy wynikami wybranych pomiarów antropometrycznych a współczynnikami sztywności naczyń i ciśnienia centralnego. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego. – str. 99
Tabela IV.5.1.	Związek pomiędzy wskaźnikami ABPM a ultrasonograficznymi pomiarami bFMD, IMT oraz wskaźnikiem LnRHI badania RH-PAT. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego. – str. 101
Tabela IV.5.2.	Związek pomiędzy wskaźnikami ABPM a współczynnikami sztywności naczyń i ciśnienia centralnego. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego. – str. 102
Tabela IV.6.1.	Związek pomiędzy wynikami poszczególnych frakcji lipidogramu a wskaźnikami funkcji śródbłoka. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego. – str. 103
Tabela IV.6.2.	Związek pomiędzy wybranymi parametrami laboratoryjnymi a wskaźnikami funkcji śródbłoka. Współczynnik korelacji wyraża r-Spearmana. W wyliczeniach uwzględniono poprawkę Bonferroniego. – str. 103
Tabela IV.7.1.	Wartości wskaźników wyliczone przy użyciu kalkulatorów ryzyka sercowo-naczyniowego. – str. 104

X. SPIS RYCIN

- Rycina I.3.2.1.** Karta Pol-SCORE 2015 dostępna na stronie PTK:
(http://www.ptkardio.pl/Uaktualniona_wersja_oceny_ryzyka_sercowo_naczyniowego_Pol_SCORE_2015-2459). – str. 33
- Rycina III.7.1.1.** Przykładowy patologiczny (bFMD=2,5%) wynik pomiaru średnicy tętnicy ramiennej z wykorzystaniem oprogramowania Brachial Analyzer for Research wchodzącego w skład Vascular Research Tools 6 (ver. 6.2.2) firmy Medical Imaging Applications LLC. – str. 72
- Rycina III.7.1.2.** Przykładowy prawidłowy (bFMD=11,5%) wynik pomiaru średnicy tętnicy ramiennej z wykorzystaniem oprogramowania Brachial Analyzer for Research wchodzącego w skład Vascular Research Tools 6 (ver. 6.2.2) firmy Medical Imaging Applications LLC. – str. 73
- Rycina III.7.2.1.** Przykładowe wyniki pomiaru grubości IMT w tętnicy szyjnej z wykorzystaniem dedykowanego programu Carotid Analyzer for Research wchodzącego w skład Vascular Research Tools 6 (ver. 6.2.2) firmy Medical Imaging Applications LLC. – str. 75
- Rycina III.8.1.** Przykładowy prawidłowy wynik badania RH-PAT, wykonywanego przy pomocy urządzenia Endo-PAT 2000® (Itamar Medical Ltd., Israel). – str. 78
- Rycina III.9.1.** Przykładowy prawidłowy wynik badania PWV i PWA, wykonywanego przy pomocy urządzenia SphygmoCor® firmy AtCor Medical Pty.Ltd. – str. 81
- Rycina IV.1.1.** Ilościowy rozkład czynników ryzyka miażdżycy (Risk Factors) w przebadanej populacji. – str. 88
- Rycina IV.2.1.** Zależność pomiędzy liczbą czynników ryzyka rozwoju miażdżycy a bFMD% (panel A), bNMD% (panel B), IMT średnim (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel E). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie +/- 1SD. – str. 90
- Rycina IV.7.1.** Zależność pomiędzy skalą Framingham 2008 (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłonna: bFMD% (panel A), bNMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV. (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie +/- 1SD. – str. 105

- Rycina IV.7.2.** Zależność pomiędzy skalą SCORE (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłónka: bFMD% (panel A), bNMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD. – str. 106
- Rycina IV.7.3.** Zależność pomiędzy skalą ASCVD (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłónka: bFMD% (panel A), bNMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD. – str. 107
- Rycina IV.7.4.** Zależność pomiędzy skalą PROCAM (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłónka: bFMD% (panel A), bNMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD. – str. 108
- Rycina IV.7.5.** Zależność pomiędzy skalą QRISK2 (kwartyle) a wskaźnikami funkcji śródbłónka: bFMD% (panel A), bNMD% średnie (panel B), IMT śr. (panel C), LnRHI (panel D), APP (panel E), PWV (panel F). Współczynnik korelacji wyrażony został miarą r-Spearmana. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD. – str. 109
- Rycina IV.8.1.** Związek wysiłku fizycznego i wartości PWV. Słupki stanowią wartości średnie $\pm$ 1SD. – str. 110
- Rycina IV.9.1.** Korelacja bFMD% z: bNMD% (panel A), IMT średnie (panel B), LnRHI (panel C), APP (panel D) oraz PWV (panel E). Współczynnik korelacji wyrażony przez r-Pearsona. – str. 112
- Rycina IV.9.2.** Korelacja wartości IMT średnie z PWV (panel A) oraz z LnRHI (panel B). Współczynnik korelacji wyrażony jako r-Pearsona. – str. 113
- Rycina IV.9.3.** Związek AI z AIx (panel A) oraz AI 75HR z AIx 75HR (panel B). Współczynnik korelacji wyrażony jako r-Pearsona. – str. 114

XI. PIŚMIENNICTWO

1. Organization, W.H., *Global status report on noncommunicable diseases 2014*. 2014.
2. Yusuf, S., et al., *Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries*. New England Journal of Medicine, 2014. **371**(9): p. 818-827.
3. Montalescot, G., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.
4. Hemingway, H., et al., *Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men*. Jama, 2006. **295**(12): p. 1404-11.
5. Zdrowia, M., *Narodowy program wyrównywania dostępności do profilaktyki i leczenia chorób układu sercowo naczyniowego POLKARD na lata 2013–2016*. 2015.
6. Gajewski, P., et al., *Interna Szczeklika: podręcznik chorób wewnętrznych 2015*. 2015: Medycyna Praktyczna.
7. Perk, J., et al., *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) : the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts)*. Int J Behav Med, 2012. **19**(4): p. 403-88.
8. Collaboration, E.R.F., *C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis*. The Lancet, 2010. **375**(9709): p. 132-140.
9. Kaptoge, S., et al., *Associations of plasma fibrinogen levels with established cardiovascular disease risk factors, inflammatory markers, and other characteristics: individual participant meta-analysis of 154,211 adults in 31 prospective studies: the fibrinogen studies collaboration*. American journal of epidemiology, 2007. **166**(8): p. 867-879.
10. Clarke, R., et al., *Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals*. Archives of internal medicine, 2010. **170**(18): p. 1622-1631.
11. Garza, C.A., et al. *Association between lipoprotein-associated phospholipase A 2 and cardiovascular disease: a systematic review*. in Mayo Clinic Proceedings. 2007. Elsevier.
12. Mancia, G., et al., *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J, 2013. **34**(28): p. 2159-219.
13. Tykarski, A., et al., *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym—2015 rok*. Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce, 2015. **1**(1): p. 1-70.
14. Zdrojewski, T., et al., *Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey*. Kardiologia Polska, 2013. **71**(4): p. 381-92.
15. MacMahon, S., et al., *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias*. Lancet, 1990. **335**(8692): p. 765-74.
16. Wattigney, W.A., G.A. Mensah, and J.B. Croft, *Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for primary prevention*. Circulation, 2003. **108**(6): p. 711-6.
17. Kocemba, J., et al., *Isolated systolic hypertension: pathophysiology, consequences and therapeutic benefits*. J Hum Hypertens, 1998. **12**(9): p. 621-6.
18. Skoog, I., et al., *15-year longitudinal study of blood pressure and dementia*. Lancet, 1996. **347**(9009): p. 1141-5.
19. Lewington, S., et al., *Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies*. Lancet, 2002. **360**(9349): p. 1903-13.

20. Vasan, R.S., et al., *Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study*. *Lancet*, 2001. **358**(9294): p. 1682-6.
21. Group, S.R., *A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control*. *N Engl J Med*, 2015. **2015**(373): p. 2103-2116.
22. Franklin, S.S., et al., *Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2001. **103**(9): p. 1245-9.
23. Benetos, A., et al., *A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men*. *J Am Coll Cardiol*, 2000. **35**(3): p. 673-80.
24. Taylor, H.A., et al., *Left ventricular architecture and survival in African-Americans free of coronary heart disease (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study)*. *Am J Cardiol*, 2007. **99**(10): p. 1413-20.
25. Touboul, P.J., et al., *Mannheim intima-media thickness consensus*. *Cerebrovasc Dis*, 2004. **18**(4): p. 346-9.
26. Feringa, H.H., et al., *The long-term prognostic value of the resting and postexercise ankle-brachial index*. *Arch Intern Med*, 2006. **166**(5): p. 529-35.
27. Sehestedt, T., et al., *Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(7): p. 883-91.
28. Conroy, R.M., et al., *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. *Eur Heart J*, 2003. **24**(11): p. 987-1003.
29. Edwards, R., *The problem of tobacco smoking*. *Bmj*, 2004. **328**(7433): p. 217-9.
30. Huisman, M., A.E. Kunst, and J.P. Mackenbach, *Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income*. *Prev Med*, 2005. **40**(6): p. 756-64.
31. Giskes, K., et al., *Trends in smoking behaviour between 1985 and 2000 in nine European countries by education*. *J Epidemiol Community Health*, 2005. **59**(5): p. 395-401.
32. Akl, E.A., et al., *The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review*. *Int J Epidemiol*, 2010. **39**(3): p. 834-57.
33. Prescott, E., et al., *Importance of light smoking and inhalation habits on risk of myocardial infarction and all cause mortality. A 22 year follow up of 12 149 men and women in The Copenhagen City Heart Study*. *J Epidemiol Community Health*, 2002. **56**(9): p. 702-6.
34. Kaleta, D., et al., *Prevalence and socio-demographic correlates of daily cigarette smoking in Poland: results from the Global Adult Tobacco Survey (2009-2010)*. *Int J Occup Med Environ Health*, 2012. **25**(2): p. 126-36.
35. Kaleta, D., et al., *Predictors of long-term smoking cessation: results from the global adult tobacco survey in Poland (2009-2010)*. *BMC Public Health*, 2012. **12**: p. 1020.
36. Kaleta, D., et al., *Residential exposure to environmental tobacco smoke, and its associates: Findings from the Global Adult Tobacco Survey in Poland*. *Int J Occup Med Environ Health*, 2015. **28**(3): p. 557-70.
37. Kaleta, D., et al., *Implementation of smoke-free homes in Poland*. *Int J Occup Med Environ Health*, 2016. **29**(1): p. 137-48.
38. Kotseva, K., et al., *EUROASPIRE III. Management of cardiovascular risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross-sectional survey in 12 European countries*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010. **17**(5): p. 530-40.
39. He, J., et al., *Passive smoking and the risk of coronary heart disease--a meta-analysis of epidemiologic studies*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(12): p. 920-6.
40. Law, M.R., J.K. Morris, and N.J. Wald, *Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence*. *Bmj*, 1997. **315**(7114): p. 973-80.
41. Raupach, T., et al., *Secondhand smoke as an acute threat for the cardiovascular system: a change in paradigm*. *Eur Heart J*, 2006. **27**(4): p. 386-92.
42. Steenland, K., *Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among nonsmokers*. *Environ Health Perspect*, 1999. **107 Suppl 6**: p. 859-63.
43. Lightwood, J.M. and S.A. Glantz, *Declines in acute myocardial infarction after smoke-free laws and individual risk attributable to secondhand smoke*. *Circulation*, 2009. **120**(14): p. 1373-9.

44. Adams, M.R., et al., *Smooth muscle dysfunction occurs independently of impaired endothelium-dependent dilation in adults at risk of atherosclerosis*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(1): p. 123-7.
45. Celermajer, D.S., et al., *Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults*. Circulation, 1993. **88**(5 Pt 1): p. 2149-55.
46. Yamaguchi, Y., et al., *Oxidants in cigarette smoke extract modify low-density lipoprotein in the plasma and facilitate atherogenesis in the aorta of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits*. Atherosclerosis, 2001. **156**(1): p. 109-17.
47. Taylor, B.V., et al., *Clinical and pathophysiological effects of active and passive smoking on the cardiovascular system*. Can J Cardiol, 1998. **14**(9): p. 1129-39.
48. Bermudez, E.A., et al., *Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women*. Am J Cardiol, 2002. **89**(9): p. 1117-9.
49. Newby, D.E., et al., *Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis*. Circulation, 2001. **103**(15): p. 1936-41.
50. Newby, D.E., et al., *Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction*. Circulation, 1999. **99**(11): p. 1411-5.
51. Simpson, A.J., et al., *The effects of chronic smoking on the fibrinolytic potential of plasma and platelets*. Br J Haematol, 1997. **97**(1): p. 208-13.
52. Weber, C., W. Erl, and P.C. Weber, *Enhancement of monocyte adhesion to endothelial cells by oxidatively modified low-density lipoprotein is mediated by activation of CD11b*. Biochem Biophys Res Commun, 1995. **206**(2): p. 621-8.
53. Yamaguchi, Y., et al., *Peroxynitrite-mediated oxidative modification of low-density lipoprotein by aqueous extracts of cigarette smoke and the preventive effect of fluvastatin*. Atherosclerosis, 2004. **172**(2): p. 259-65.
54. Cancer, I.A.f.R.o., *Reversal of risk after quitting smoking*. 2007.
55. Critchley, J. and S. Capewell, *Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): p. Cd003041.
56. Hubert, H.B., et al., *Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study*. Circulation, 1983. **67**(5): p. 968-77.
57. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000: World Health Organization.
58. Biela, U., et al., *[Incidence of overweight and obesity in women and men between the ages of 20-74. Results of the WOBASZ program]*. Kardiol Pol, 2005. **63**(6 Suppl 4): p. S632-5.
59. Nordhamn, K., et al., *Reliability of anthropometric measurements in overweight and lean subjects: consequences for correlations between anthropometric and other variables*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24**(5): p. 652-7.
60. Nadas, J., et al., *Intraobserver and interobserver variability of measuring waist circumference*. Med Sci Monit, 2008. **14**(1): p. Cr15-18.
61. Kramer, M.S., et al., *The double jeopardy of clustered measurement and cluster randomisation*. Bmj, 2009. **339**: p. b2900.
62. Whitlock, G., et al., *Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. Lancet, 2009. **373**(9669): p. 1083-96.
63. Berrington de Gonzalez, A., et al., *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults*. N Engl J Med, 2010. **363**(23): p. 2211-9.
64. Zheng, W., et al., *Association between body-mass index and risk of death in more than 1 million Asians*. N Engl J Med, 2011. **364**(8): p. 719-29.
65. Pischon, T., et al., *General and abdominal adiposity and risk of death in Europe*. N Engl J Med, 2008. **359**(20): p. 2105-20.
66. Yusuf, S., et al., *Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study*. Lancet, 2005. **366**(9497): p. 1640-9.

67. Sebo, P., et al., *Reliability of doctors' anthropometric measurements to detect obesity*. *Prev Med*, 2008. **47**(4): p. 389-93.
68. Zalecenia, P., *Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego*. *Diabetologia Kliniczna*, 2015. **4**(A): p. 1-73.
69. Organization, W.H., *Global reoport on diabetes*. 2016: World Health Organization.
70. Rutkowski, M., et al., *Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in Poland--the NATPOL 2011 Study*. *Diabet Med*, 2014. **31**(12): p. 1568-71.
71. Garcia, M.J., et al., *Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study*. *Diabetes*, 1974. **23**(2): p. 105-11.
72. Gerstein, H.C., et al., *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(24): p. 2545-59.
73. Patel, A., et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2008. **358**(24): p. 2560-72.
74. Duckworth, W., et al., *Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(2): p. 129-39.
75. Turnbull, F.M., et al., *Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes*. *Diabetologia*, 2009. **52**(11): p. 2288-98.
76. Kelly, T.N., et al., *Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes*. *Ann Intern Med*, 2009. **151**(6): p. 394-403.
77. Neaton, J.D., et al., *Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group*. *Arch Intern Med*, 1992. **152**(7): p. 1490-500.
78. Reiner, Z., et al., *ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(14): p. 1769-818.
79. Baigent, C., et al., *Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials*. *Lancet*, 2010. **376**(9753): p. 1670-81.
80. Chapman, M.J., et al., *Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(11): p. 1345-61.
81. Fruchart, J.C., et al., *The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia*. *Am J Cardiol*, 2008. **102**(10 Suppl): p. 1k-34k.
82. Bansal, S., et al., *Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women*. *Jama*, 2007. **298**(3): p. 309-16.
83. Thompson, A. and J. Danesh, *Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies*. *J Intern Med*, 2006. **259**(5): p. 481-92.
84. Nordestgaard, B.G., et al., *Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*. *Eur Heart J*, 2010. **31**(23): p. 2844-53.
85. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study*. *Lancet*, 2004. **364**(9438): p. 937-52.
86. Gajewski, P., *Interna Szczeklika-mały podręcznik 2014/2015*.
87. Health, U.D.o. and H. Services, *Physical activity guidelines advisory committee report*. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, 2008. **2008**.
88. Lippi, G. and N. Maffulli, *Biological influence of physical exercise on hemostasis*. *Semin Thromb Hemost*, 2009. **35**(3): p. 269-76.
89. Kavazis, A.N., *Exercise preconditioning of the myocardium*. *Sports Med*, 2009. **39**(11): p. 923-35.
90. Nocon, M., et al., *Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2008. **15**(3): p. 239-46.

91. Lollgen, H., A. Bockenhoff, and G. Knapp, *Physical activity and all-cause mortality: an updated meta-analysis with different intensity categories*. Int J Sports Med, 2009. **30**(3): p. 213-24.
92. Collaborative, E., *Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH)*. Bmj, 2004. **328**(7433): p. 189.
93. Taylor, R.S., et al., *Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. The American journal of medicine, 2004. **116**(10): p. 682-692.
94. Talbot, L.A., et al., *Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. Prev Med, 2007. **45**(2-3): p. 169-76.
95. Heran, B.S., et al., *Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(7): p. Cd001800.
96. Franklin, B.A., *Cardiovascular events associated with exercise. The risk-protection paradox*. J Cardiopulm Rehabil, 2005. **25**(4): p. 189-95; quiz 196-7.
97. Thompson, P.D., et al., *Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology*. Circulation, 2007. **115**(17): p. 2358-68.
98. Estruch, R., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. N Engl J Med, 2013. **368**(14): p. 1279-90.
99. Martinez-Gonzalez, M.A., et al., *Extravirgin olive oil consumption reduces risk of atrial fibrillation: the PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) trial*. Circulation, 2014. **130**(1): p. 18-26.
100. Stringhini, S., et al., *Association of socioeconomic position with health behaviors and mortality*. Jama, 2010. **303**(12): p. 1159-1166.
101. Albert, M.A., et al., *Impact of traditional and novel risk factors on the relationship between socioeconomic status and incident cardiovascular events*. Circulation, 2006. **114**(24): p. 2619-2626.
102. Mookadam, F. and H.M. Arthur, *Social support and its relationship to morbidity and mortality after acute myocardial infarction: systematic overview*. Archives of internal medicine, 2004. **164**(14): p. 1514-1518.
103. Eller, N.H., et al., *Work-related psychosocial factors and the development of ischemic heart disease: a systematic review*. Cardiology in review, 2009. **17**(2): p. 83-97.
104. Eaker, E.D., et al., *Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham Offspring Study*. Psychosomatic medicine, 2007. **69**(6): p. 509-513.
105. Nicholson, A., H. Kuper, and H. Hemingway, *Depression as an aetiological and prognostic factor in coronary heart disease: a meta-analysis of 6362 events among 146 538 participants in 54 observational studies*. European Heart Journal, 2006. **27**(23): p. 2763-2774.
106. Denollet, J., et al., *Anger, suppressed anger, and risk of adverse events in patients with coronary artery disease*. The American journal of cardiology, 2010. **105**(11): p. 1555-1560.
107. Roest, A.M., et al., *Anxiety and risk of incident coronary heart disease: a meta-analysis*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **56**(1): p. 38-46.
108. Denollet, J., A.A. Schiffer, and V. Spek, *A general propensity to psychological distress affects cardiovascular outcomes evidence from research on the Type D (distressed) personality profile*. Circulation: cardiovascular quality and outcomes, 2010. **3**(5): p. 546-557.
109. Chandola, T., et al., *Work stress and coronary heart disease: what are the mechanisms?* European Heart Journal, 2008. **29**(5): p. 640-648.
110. O'Donnell, M.J., et al., *Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study*. Lancet, 2010. **376**(9735): p. 112-23.
111. Puska, P., *From Framingham to North Karelia: from descriptive epidemiology to public health action*. Prog Cardiovasc Dis, 2010. **53**(1): p. 15-20.

112. Wijeyesundera, H.C., et al., *Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994-2005*. *Jama*, 2010. **303**(18): p. 1841-7.
113. Young, F., et al., *Coronary mortality declines in the U.S. between 1980 and 2000 quantifying the contributions from primary and secondary prevention*. *Am J Prev Med*, 2010. **39**(3): p. 228-34.
114. Berry, J.D., et al., *Lifetime risks of cardiovascular disease*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(4): p. 321-9.
115. Wilkins, J.T., et al., *Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease*. *Jama*, 2012. **308**(17): p. 1795-801.
116. Rose, G., *Sick individuals and sick populations*. *Int J Epidemiol*, 2001. **30**(3): p. 427-32; discussion 433-4.
117. Wilson, P.W., et al., *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. *Circulation*, 1998. **97**(18): p. 1837-47.
118. D'Agostino, R.B., Sr., et al., *General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2008. **117**(6): p. 743-53.
119. Thomsen, T.F., et al., *A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study*. *Int J Epidemiol*, 2002. **31**(4): p. 817-22.
120. Zdrojewski, T., et al., *A new version of cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for Polish population*. *Kardiologia polska*, 2015. **73**(10): p. 958.
121. World Health Organisation. *Health for All database*. <http://data.euro.who.int/hfamdb>.
122. Zdrojewski, T., et al., i in. *Rozpowszechnienie i kontrola czynników ryzyka sercowo-naczyniowego w Polsce. Cele i sposób realizacji badania NATPOL 2011*. *Kardiologia Polska*, 2013. **4**: p. 381-992.
123. Vikhрева, O., et al., *SCORE performance in Central and Eastern Europe and former Soviet Union: MONICA and HAPIEE results*. *European heart journal*, 2013: p. eht189.
124. DeFilippis, A.P., et al., *An analysis of calibration and discrimination among multiple cardiovascular risk scores in a modern multiethnic cohort*. *Annals of internal medicine*, 2015. **162**(4): p. 266-275.
125. Vartiainen, E., et al., *Cardiovascular risk factor changes in Finland, 1972-1997*. *Int J Epidemiol*, 2000. **29**(1): p. 49-56.
126. Cooney, M.T., et al., *How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE Investigators*. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009. **16**(3): p. 304-14.
127. Cooney, M.T., et al., *HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk*. *Atherosclerosis*, 2009. **206**(2): p. 611-6.
128. Goff, D.C., Jr., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation*, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S49-73.
129. Yeboah, J., et al., *Utility of Nontraditional Risk Markers in Individuals Ineligible for Statin Therapy According to the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guidelines*. *Circulation*, 2015. **132**(10): p. 916-22.
130. Stone, N.J., et al., *2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation*, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S1-45.
131. Jensen, M.D., et al., *2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. *Circulation*, 2014. **129**(25 Suppl 2): p. S102-38.
132. Assmann, G., P. Cullen, and H. Schulte, *Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study*. *Circulation*, 2002. **105**(3): p. 310-5.
133. Voss, R., et al., *Prediction of risk of coronary events in middle-aged men in the Prospective Cardiovascular Munster Study (PROCAM) using neural networks*. *Int J Epidemiol*, 2002. **31**(6): p. 1253-62; discussion 1262-64.

134. Hippisley-Cox, J., et al., *Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study*. *Bmj*, 2007. **335**(7611): p. 136.
135. Hippisley-Cox, J., et al., *Performance of the QRISK cardiovascular risk prediction algorithm in an independent UK sample of patients from general practice: a validation study*. *Heart*, 2008. **94**(1): p. 34-9.
136. Hippisley-Cox, J., et al., *Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2*. *Bmj*, 2008. **336**(7659): p. 1475-82.
137. Collins, G.S. and D.G. Altman, *An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study*. *Bmj*, 2009. **339**: p. b2584.
138. Collins, G.S. and D.G. Altman, *An independent and external validation of QRISK2 cardiovascular disease risk score: a prospective open cohort study*. *Bmj*, 2010. **340**: p. c2442.
139. Collins, G.S. and D.G. Altman, *Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2*. *Bmj*, 2012. **344**: p. e4181.
140. Aird, W.C., *Phenotypic heterogeneity of the endothelium I. Structure, function, and mechanisms*. *Circulation research*, 2007. **100**(2): p. 158-173.
141. Mas, M., *A close look at the endothelium: Its role in the regulation of vasomotor tone*. *European urology supplements*, 2009. **8**(2): p. 48-57.
142. Fukuhra, S., et al., *Vascular endothelial cadherin-mediated cell-cell adhesion regulated by a small GTPase, Rap1*. *BMB Reports*, 2006. **39**(2): p. 132-139.
143. Walski, M. and M. Frontczak-Baniewicz, *Cechy ultrastrukturalne prawidłowego i dysfunkcyjnego śródbłona naczyń krwionośnych*. *Pol Arch Med Wewn*, 2007. **117**: p. 46-49.
144. Kotschy, M., D. Kotschy, and W. Witkiewicz, *Rola czynnika tkankowego i jego inhibitora w procesie krzepnięcia krwi oraz powikłań zakrzepowych*. *Kardiologia Polska*, 2010. **68**(10): p. 1159-1162.
145. Wnuczko, K. and M. Szczepański, *Śródbłonek – charakterystyka i funkcje*. *Pol. Merk. Lek*, 2007. **23**(133): p. 60-65.
146. Kiskin, N.I., et al., *Differential cargo mobilisation within Weibel-Palade bodies after transient fusion with the plasma membrane*. *PLoS One*, 2014. **9**(9): p. e108093.
147. Arnal, J.F., et al., *Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology*. *Cell Mol Life Sci*, 1999. **55**(8-9): p. 1078-87.
148. Schramm, A., et al., *Targeting NADPH oxidases in vascular pharmacology*. *Vascular Pharmacology*, 2012. **56**(5-6): p. 216-31.
149. Guzik, B., et al., *Mechanisms of increased vascular superoxide production in human varicose veins*. *Pol Arch Med Wewn*, 2011. **121**(9): p. 279-86.
150. Abrams, J., *Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease*. *Am J Cardiol*, 1997. **79**(12b): p. 2-9.
151. Jawien, J., *New insights into immunological aspects of atherosclerosis*. *Pol Arch Med Wewn*, 2008. **118**(3): p. 127-31.
152. Szczeklika, A. and M. Tendera, *Kardiologia. Podręcznik oparty na zasadach EBM*, 2009. **1**.
153. Yla-Herttuala, S., et al., *Stabilisation of atherosclerotic plaques. Position paper of the European Society of Cardiology (ESC) Working Group on atherosclerosis and vascular biology*. *Thromb Haemost*, 2011. **106**(1): p. 1-19.
154. Sanz, J. and Z.A. Fayad, *Imaging of atherosclerotic cardiovascular disease*. *Nature*, 2008. **451**(7181): p. 953-7.
155. Mackman, N., *Triggers, targets and treatments for thrombosis*. *Nature*, 2008. **451**(7181): p. 914-8.
156. Alon, R., et al., *The integrin VLA-4 supports tethering and rolling in flow on VCAM-1*. *J Cell Biol*, 1995. **128**(6): p. 1243-53.
157. Waldo, S.W., et al., *Heterogeneity of human macrophages in culture and in atherosclerotic plaques*. *Am J Pathol*, 2008. **172**(4): p. 1112-26.
158. Galkina, E. and K. Ley, *Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis (*)*. *Annu Rev Immunol*, 2009. **27**: p. 165-97.

159. Steinberg, D., *Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance*. J Biol Chem, 1997. **272**(34): p. 20963-6.
160. Quinn, M.T., et al., *Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1987. **84**(9): p. 2995-8.
161. Yui, S., et al., *Induction of murine macrophage growth by modified LDLs*. Arterioscler Thromb, 1993. **13**(3): p. 331-7.
162. Kugiyama, K., et al., *Impairment of endothelium-dependent arterial relaxation by lysolecithin in modified low-density lipoproteins*. Nature, 1990. **344**(6262): p. 160-2.
163. Tanimura, A., D.H. McGregor, and H.C. Anderson, *Calcification in atherosclerosis. I. Human studies*. J Exp Pathol, 1986. **2**(4): p. 261-73.
164. Evans, N.R., et al., *PET Imaging of Atherosclerotic Disease: Advancing Plaque Assessment from Anatomy to Pathophysiology*. Curr Atheroscler Rep, 2016. **18**(6): p. 30.
165. Liu, Z., K.P. Brin, and F. Yin, *Estimation of total arterial compliance: an improved method and evaluation of current methods*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1986. **251**(3): p. H588-H600.
166. Rajzer, M. and K. Kawecka-Jaszcz, *Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego*. Arterial Hypertension, 2002. **6**(1): p. 61-70.
167. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
168. O'Rourke, M., *Mechanical principles in arterial disease*. Hypertension, 1995. **26**(1): p. 2-9.
169. Nichols, W.W., M.F. O'Rourke, and W.L. Kenney, *McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*, ed. 3. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention, 1991. **11**(6): p. 407.
170. Dingemans, K.P., et al., *Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media*. Anat Rec, 2000. **258**(1): p. 1-14.
171. Riley, W.A., et al., *Decreased arterial elasticity associated with cardiovascular disease risk factors in the young. Bogalusa Heart Study*. Arteriosclerosis, 1986. **6**(4): p. 378-86.
172. Cwynar, M., et al., *Wpływ wybranych polimorfizmów genów angiotensynogenu, konwertazy angiotensyny I oraz receptora typu 1 dla angiotensyny II na ciśnienie tętnicze oraz parametry usztywnienia dużych tętnic-zależność od spożycia sodu*. Arterial Hypertension, 2006. **10**(2): p. 99-110.
173. Laurent, S., P. Boutouyrie, and P. Lacolley, *Strukturalne i genetyczne podłoże sztywności tętnic*. Hypertension, 2006. **2**: p. 15-21.
174. Bulpitt, C.J., et al., *The effect of age on vascular compliance in man: which are the appropriate measures?* J Hum Hypertens, 1999. **13**(11): p. 753-8.
175. Gryglewska, B., et al., *Sztywność naczyń a wahania ciśnienia tętniczego u osób z nadciśnieniem tętniczym*. Arterial Hypertension, 1999. **3**(4): p. 221-226.
176. van der Heijden-Spek, J.J., et al., *Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study*. Hypertension, 2000. **35**(2): p. 637-42.
177. Benetos, A., et al., *Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries*. Arterioscler Thromb, 1993. **13**(1): p. 90-7.
178. Laurent, S., *Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients*. Hypertension, 1995. **26**(2): p. 355-62.
179. Cecelja, M. and P. Chowienczyk, *Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review*. Hypertension, 2009. **54**(6): p. 1328-36.
180. Nichols, W.W., *Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms*. Am J Hypertens, 2005. **18**(1 Pt 2): p. 3s-10s.
181. Puri, R., et al., *Coronary β 2-adrenoreceptors mediate endothelium-dependent vasoreactivity in humans: novel insights from an in vivo intravascular ultrasound study*. European heart journal, 2012. **33**(4): p. 495-504.
182. Cox, D., et al., *Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans*. Circulation, 1989. **80**(3): p. 458-465.

183. Nabel, E.G., A.P. Selwyn, and P. Ganz, *Large coronary arteries in humans are responsive to changing blood flow: an endothelium-dependent mechanism that fails in patients with atherosclerosis*. Journal of the American College of Cardiology, 1990. **16**(2): p. 349-356.
184. Flammer, A.J., et al., *The assessment of endothelial function: from research into clinical practice*. Circulation, 2012. **126**(6): p. 753-67.
185. Camici, P.G. and F. Crea, *Coronary microvascular dysfunction*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(8): p. 830-840.
186. Ozkor, M.A., et al., *Endothelium-derived hyperpolarizing factor determines resting and stimulated forearm vasodilator tone in health and in disease*. Circulation, 2011. **123**(20): p. 2244-2253.
187. Joannides, R., et al., *Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo*. Circulation, 1995. **91**(5): p. 1314-1319.
188. Yamamoto, M.H., et al., *Morphological assessment of chronic total occlusions by combined coronary computed tomographic angiography and intravascular ultrasound imaging*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016.
189. Schuetz, G.M., et al., *Meta-analysis: noninvasive coronary angiography using computed tomography versus magnetic resonance imaging*. Annals of internal medicine, 2010. **152**(3): p. 167-177.
190. Corretti, M.C., 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**(2): p. 257-65.
191. Celermajer, D.S., et al., *Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction*. J Am Coll Cardiol, 1994. **24**(6): p. 1468-74.
192. Neubauer-Geryk, J. and L. Bieniaszewski, *Metody oceny funkcji śródbłonna. Wazodylatacja tętnicy ramiennej po niedokrwieniu*. Choroby Serca i Naczyń, 2007. **4**(4): p. 190-196.
193. Fathi, R. and T.H. Marwick, *Noninvasive tests of vascular function and structure: why and how to perform them*. American heart journal, 2001. **141**(5): p. 694-703.
194. Westfal, B. and J. Kasprzak, *Zastosowanie kliniczne oceny funkcji śródbłonna i grubości kompleksu błona środkowa-błona wewnętrzna (IMT) tętnic szyjnych*. Kardiologia Pol, 2005. **63**: p. 685-692.
195. Irace, C., et al., *Flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness of carotid artery in never-treated subjects*. International angiology, 2006. **25**(3): p. 274.
196. Guthikonda, S., C.A. Sinkey, and W.G. Haynes, *What is the most appropriate methodology for detection of conduit artery endothelial dysfunction?* Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007. **27**(5): p. 1172-6.
197. Faulx, M.D., A.T. Wright, and B.D. Hoit, *Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning*. Am Heart J, 2003. **145**(6): p. 943-51.
198. Kuvin, J.T., A.R. Patel, and R.H. Karas, *Need for standardization of noninvasive assessment of vascular endothelial function*. Am Heart J, 2001. **141**(3): p. 327-8.
199. Arrebola-Moreno, A.L., M. Laclaustra, and J.C. Kaski, *Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice*. Revista Española de Cardiología (English Edition), 2012. **65**(1): p. 80-90.
200. Bots, M.L., et al., *Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response*. European heart journal, 2005. **26**(4): p. 363-368.
201. Lekakis, J., et al., *Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2011. **18**(6): p. 775-89.
202. Linder, L., et al., *Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension*. Circulation, 1990. **81**(6): p. 1762-7.
203. Panza, J.A., et al., *Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension*. N Engl J Med, 1990. **323**(1): p. 22-7.

204. Treasure, C.B., et al., *Epicardial coronary artery responses to acetylcholine are impaired in hypertensive patients*. *Circ Res*, 1992. **71**(4): p. 776-81.
205. Zeiher, A.M., V. Schachinger, and J. Minners, *Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function*. *Circulation*, 1995. **92**(5): p. 1094-100.
206. Celermajer, D.S., et al., *Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(3): p. 150-4.
207. Heiss, C., et al., *Brief secondhand smoke exposure depresses endothelial progenitor cells activity and endothelial function: sustained vascular injury and blunted nitric oxide production*. *J Am Coll Cardiol*, 2008. **51**(18): p. 1760-71.
208. Spieker, L.E., et al., *High-density lipoprotein restores endothelial function in hypercholesterolemic men*. *Circulation*, 2002. **105**(12): p. 1399-402.
209. Makimattila, S., et al., *Chronic hyperglycemia impairs endothelial function and insulin sensitivity via different mechanisms in insulin-dependent diabetes mellitus*. *Circulation*, 1996. **94**(6): p. 1276-82.
210. Clarkson, P., et al., *Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and low density lipoprotein cholesterol levels*. *J Am Coll Cardiol*, 1996. **28**(3): p. 573-9.
211. Cosentino, F., et al., *High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species*. *Circulation*, 2003. **107**(7): p. 1017-23.
212. Smits, P., et al., *Endothelium-dependent vascular relaxation in patients with type I diabetes*. *Diabetes*, 1993. **42**(1): p. 148-53.
213. Ifrim, S. and R. Vasilescu, *Early detection of atherosclerosis in type 2 diabetic patients by endothelial dysfunction and intima-media thickness*. *Rom J Intern Med*, 2004. **42**(2): p. 343-54.
214. Steinberg, H.O., et al., *Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance*. *J Clin Invest*, 1996. **97**(11): p. 2601-10.
215. Gokce, N., et al., *Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study*. *Circulation*, 2002. **105**(13): p. 1567-72.
216. Gokce, N., et al., *Predictive value of noninvasively determined endothelial dysfunction for long-term cardiovascular events in patients with peripheral vascular disease*. *J Am Coll Cardiol*, 2003. **41**(10): p. 1769-75.
217. Schroeder, S., 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**(4 Pt 1): p. 731-9.
218. Hashimoto, M., et al., *Correlation between flow-mediated vasodilatation of the brachial artery and intima-media thickness in the carotid artery in men*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. **19**(11): p. 2795-800.
219. Woo, J.S., et al., *Comparison of peripheral arterial tonometry and flow-mediated vasodilation for assessment of the severity and complexity of coronary artery disease*. *Coron Artery Dis*, 2014. **25**(5): p. 421-6.
220. Altun, I., et al., *Effect of statins on endothelial function in patients with acute coronary syndrome: a prospective study using adhesion molecules and flow-mediated dilatation*. *J Clin Med Res*, 2014. **6**(5): p. 354-61.
221. Puddu, P., G.M. Puddu, and A. Muscari, *HMG-CoA reductase inhibitors: Is the endothelium the main target?* *Cardiology*, 2001. **95**(1): p. 9-13.
222. Leung, W.H., C.P. Lau, and C.K. Wong, *Beneficial effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelium-dependent relaxation in hypercholesterolaemic patients*. *Lancet*, 1993. **341**(8859): p. 1496-500.
223. Mikolajczyk, T.P., et al., *Heterogeneity of peripheral blood monocytes, endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in patients with systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2015.

224. Szopa, M., et al., *Intima-media thickness and endothelial dysfunction in GCK and HNF1A-MODY patients*. Eur J Endocrinol, 2015. **172**(3): p. 277-83.
225. Maciag, J., et al., *Denture-related stomatitis is associated with endothelial dysfunction*. 2014. **2014**: p. 474016.
226. Moerland, M., et al., *Evaluation of the EndoPAT as a Tool to Assess Endothelial Function*. Int J Vasc Med, 2012. **2012**: p. 904141.
227. Ayer, J.G., et al., *Postprandial vascular reactivity in obese and normal weight young adults*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(5): p. 945-51.
228. Dhindsa, M., et al., *Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity*. J Appl Physiol (1985), 2008. **105**(2): p. 427-32.
229. Lian, B.Q. and J.F. Keaney, *Predicting ischemic heart disease in women: the value of endothelial function*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(16): p. 1697-1699.
230. Nohria, A., et al., *Role of nitric oxide in the regulation of digital pulse volume amplitude in humans*. Journal of Applied Physiology, 2006. **101**(2): p. 545-548.
231. Liu, J., et al., *Variability of peripheral arterial tonometry in the measurement of endothelial function in healthy men*. Clin Cardiol, 2009. **32**(12): p. 700-4.
232. Bonetti, P.O., et al., *Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(11): p. 2137-41.
233. Toggweiler, S., et al., *The prevalence of endothelial dysfunction in patients with and without coronary artery disease*. Clin Cardiol, 2010. **33**(12): p. 746-52.
234. Matsuzawa, Y., et al., *Digital assessment of endothelial function and ischemic heart disease in women*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(16): p. 1688-96.
235. Rubinshtein, R., et al., *Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events*. Eur Heart J, 2010. **31**(9): p. 1142-8.
236. Bonetti, P.O., et al., *Effect of brief secondhand smoke exposure on endothelial function and circulating markers of inflammation*. Atherosclerosis, 2011. **215**(1): p. 218-22.
237. Kuvin, J.T., et al., *Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude*. Am Heart J, 2003. **146**(1): p. 168-74.
238. Hamburg, N.M., et al., *Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study*. Circulation, 2008. **117**(19): p. 2467-74.
239. Pareyn, A., et al., *Impaired endothelial function in adolescents with overweight or obesity measured by peripheral artery tonometry*. Pediatr Diabetes, 2015. **16**(2): p. 98-103.
240. Hamburg, N.M., et al., *Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study*. Hypertension, 2011. **57**(3): p. 390-6.
241. Schnabel, R.B., et al., *Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods*. Circ Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(4): p. 371-80.
242. Mackenzie, I.S., I.B. Wilkinson, and J.R. Cockcroft, *Assessment of arterial stiffness in clinical practice*. Qjm, 2002. **95**(2): p. 67-74.
243. Latham, R.D., et al., *Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures*. Circulation, 1985. **72**(6): p. 1257-69.
244. Shiburi, C.P., et al., *Reference values for SphygmoCor measurements in South Africans of African ancestry*. Am J Hypertens, 2006. **19**(1): p. 40-6.
245. Rajzer, M.W., et al., *Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph*. J Hypertens, 2008. **26**(10): p. 2001-7.
246. Van Bortel, L.M., et al., *Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity*. J Hypertens, 2012. **30**(3): p. 445-8.
247. Kelly, R., et al., *Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse*. Circulation, 1989. **80**(6): p. 1652-9.
248. Karamanoglu, M., et al., *An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man*. Eur Heart J, 1993. **14**(2): p. 160-7.
249. Chen, C.H., et al., *Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function*. Circulation, 1997. **95**(7): p. 1827-36.

250. Wilkinson, I.B., et al., *The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans*. J Physiol, 2000. **525 Pt 1**: p. 263-70.
251. Abramczyk, P. and A. Dobosiewicz, *Central pressure—a useful parameter or another scientific fad?*
252. Siebert, J. and A. Molisz. *Centralne ciśnienie tętnicze-tonometria aplanacyjna*. in Forum Medycyny Rodzinnej. 2010. Via Medica Medical Publishers.
253. Pędzich, E., C. Szmigielski, and Z. Gaciong, *Ciśnienie centralne jako wskaźnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych*. Arterial Hypertension, 2006. **10**(5): p. 341-349.
254. Yasmin and M.J. Brown, *Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness*. Qjm, 1999. **92**(10): p. 595-600.
255. Meaume, S., et al., *Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2001. **21**(12): p. 2046-50.
256. Vlachopoulos, C., K. Aznaouridis, and C. Stefanadis, *Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis*. J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(13): p. 1318-27.
257. Willum-Hansen, T., et al., *Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population*. Circulation, 2006. **113**(5): p. 664-70.
258. Jankowski, P., G. Bilo, and K. Kawecka-Jaszcz, *The pulsatile component of blood pressure—Its role in the pathogenesis of atherosclerosis*. Blood pressure, 2007. **16**(4): p. 238-245.
259. Jankowski, P., et al., *Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis*. Atherosclerosis, 2004. **176**(1): p. 151-155.
260. Jankowski, P., et al., *Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients*. Hypertension, 2008. **51**(4): p. 848-855.
261. Roman, M.J., et al., *Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure the strong heart study*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 197-203.
262. Tanindi, A., et al., *Central pulse pressure amplification is associated with more extensive and severe coronary artery disease*. Scand Cardiovasc J, 2014. **48**(3): p. 167-75.
263. Williams, B., et al., *Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study*. Circulation, 2006. **113**(9): p. 1213-25.
264. Kolańska-Malkowska, K., *Badanie CAFE—różny wpływ leków hipotensyjnych na centralne ciśnienie w aorcie oraz występowanie powikłań sercowo-naczyniowych nadciśnienia tętniczego*. Arterial Hypertension, 2006. **10**(5): p. 406-415.
265. Wallace, S.M., et al., *Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction*. Hypertension, 2007. **50**(1): p. 228-33.
266. Nigam, A., et al., *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**(4): p. 395-9.
267. Soga, J., et al., *Relationship between augmentation index and flow-mediated vasodilation in the brachial artery*. Hypertens Res, 2008. **31**(7): p. 1293-8.
268. McEniery, C.M., et al., *Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans*. Hypertension, 2006. **48**(4): p. 602-8.
269. Kinlay, S., et al., *Endothelium-derived nitric oxide regulates arterial elasticity in human arteries in vivo*. Hypertension, 2001. **38**(5): p. 1049-53.
270. Siasos, G., et al., *Short-term treatment with L-arginine prevents the smoking-induced impairment of endothelial function and vascular elastic properties in young individuals*. Int J Cardiol, 2008. **126**(3): p. 394-9.
271. van Popele, N.M., et al., *Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study*. Stroke, 2001. **32**(2): p. 454-60.
272. Kobayashi, K., et al., *Interrelationship between non-invasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity*. Atherosclerosis, 2004. **173**(1): p. 13-8.
273. Touboul, P.J., et al., *Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th*

- and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis*, 2007. **23**(1): p. 75-80.
274. Elwertowski, M. and G. Małek, *Standardy badań ultrasonograficznych Polskiego Towarzystwa Ultrasonograficznego—aktualizacja. Badanie zewnątrzczaszkowych odcinków tętnic szyjnych oraz kręgowych*. *Journal of Ultrasonography*, 2014. **14**: p. 179-191.
 275. Bots, M.L., et al., *Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study*. *Circulation*, 1997. **96**(5): p. 1432-7.
 276. Mukherjee, D. and J.S. Yadav, *Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification*. *Am Heart J*, 2002. **144**(5): p. 753-9.
 277. Mancini, G.B., B. Dahlöf, and J. Diez, *Surrogate markers for cardiovascular disease: structural markers*. *Circulation*, 2004. **109**(25 Suppl 1): p. Iv22-30.
 278. Pignoli, P., et al., *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging*. *Circulation*, 1986. **74**(6): p. 1399-406.
 279. Fathi, R., et al., *The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events*. *J Am Coll Cardiol*, 2004. **43**(4): p. 616-23.
 280. Kunicka, K., et al., *Znaczenie wyboru wskaźnika opisującego kompleks intima-media dla badania zależności z wybranymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego*. *Arterial Hypertension*, 2007. **11**(4): p. 335-349.
 281. Grobbee, D. and M. Bots, *Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis*. *Journal of internal medicine*, 1994. **236**(5): p. 567-573.
 282. Vaudo, G., et al., *Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension*. *American journal of hypertension*, 2000. **13**(4): p. 324-331.
 283. Crouse, J.R., et al., *Arterial enlargement in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) cohort. In vivo quantification of carotid arterial enlargement. The ARIC Investigators*. *Stroke*, 1994. **25**(7): p. 1354-1359.
 284. Fitch, K.V., et al., *Associations of cardiovascular risk factors with two surrogate markers of subclinical atherosclerosis: endothelial function and carotid intima media thickness*. *Atherosclerosis*, 2011. **217**(2): p. 437-40.
 285. Juonala, M., et al., *Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study*. *Circulation*, 2004. **110**(18): p. 2918-23.
 286. Enderle, M.D., et al., *Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease*. *Heart*, 1998. **80**(4): p. 349-54.
 287. Urbina, E.M., et al., *Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study)*. *Am J Cardiol*, 2002. **90**(9): p. 953-8.
 288. Wagenknecht, L.E., et al., *Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study*. *Diabetes*, 2003. **52**(10): p. 2490-2496.
 289. Wagenknecht, L.E., et al., *Diabetes and progression of carotid atherosclerosis the insulin resistance atherosclerosis study*. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2003. **23**(6): p. 1035-1041.
 290. de Groot, E., et al., *Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis*. *Circulation*, 2004. **109**(23 Suppl 1): p. Iii33-8.
 291. McNeill, A.M., et al., *Prevalence of coronary heart disease and carotid arterial thickening in patients with the metabolic syndrome (The ARIC Study)*. *Am J Cardiol*, 2004. **94**(10): p. 1249-54.
 292. Furberg, C.D., et al., *Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group*. *Circulation*, 1994. **90**(4): p. 1679-87.
 293. MacMahon, S., et al., *Effects of lowering average of below-average cholesterol levels on the progression of carotid atherosclerosis: results of the LIPID Atherosclerosis Substudy. LIPID Trial Research Group*. *Circulation*, 1998. **97**(18): p. 1784-90.

294. Jukema, J.W., et al., *Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS)*. Circulation, 1995. **91**(10): p. 2528-40.
295. Benetos, A., et al., *Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population*. Hypertension, 1997. **30**(6): p. 1410-5.
296. O'Rourke, M.F. and A. Adji, *An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry*. Curr Opin Cardiol, 2005. **20**(4): p. 275-81.
297. Taddei, S., et al., *Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients*. Circulation, 1996. **94**(6): p. 1298-303.
298. Celermajer, D.S., et al., *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*. Lancet, 1992. **340**(8828): p. 1111-5.
299. Shechter, M., et al., *Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease*. Am J Cardiol, 2014. **113**(1): p. 162-7.
300. Celermajer, D.S., 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**(2): p. 471-6.
301. O'Leary, D.H., et al., *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group*. N Engl J Med, 1999. **340**(1): p. 14-22.
302. Asmar, R., et al., *Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies*. Hypertension, 1995. **26**(3): p. 485-90.
303. Sawabe, M., 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**(2): p. 345-351.
304. Rajzer, M.W., et al., *Aortic pulse wave velocity in young normotensives with a family history of hypertension*. J Hypertens, 1999. **17**(12 Pt 2): p. 1821-4.
305. Karpanou, E.A., et al., *Effects of menopause on aortic root function in hypertensive women*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(6): p. 1562-6.
306. Di Angelantonio, E., et al., *Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease*. Jama, 2009. **302**(18): p. 1993-2000.
307. Ridker, P.M., *Fasting versus nonfasting triglycerides and the prediction of cardiovascular risk: do we need to revisit the oral triglyceride tolerance test?* Clin Chem, 2008. **54**(1): p. 11-3.
308. Abdel-Maksoud, M.F. and J.E. Hokanson, *The complex role of triglycerides in cardiovascular disease*. Semin Vasc Med, 2002. **2**(3): p. 325-33.
309. Sarwar, N., et al., *Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies*. Circulation, 2007. **115**(4): p. 450-8.
310. Schalkwijk, C.G. and C.D. Stehouwer, *Vascular complications in diabetes mellitus: the role of endothelial dysfunction*. Clinical Science, 2005. **109**(2): p. 143-159.
311. Obońska, K., et al., *Cukrzyca i dysfunkcja śródbłónka—krótkie spojrzenie na złożony problem*. Folia Cardiologica Excerpta, 2011. **6**(2): p. 109-116.
312. Derzhko, R. and M. Witkowska, *Zaburzenia gospodarki węglowodanowej a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego*. Adv. Clin. Exp. Med, 2006. **15**(5): p. 911-91.
313. Piwowar, A., M. Knapik-Kordecka, and M. Warwas, *Stres oksydacyjny a dysfunkcja śródbłónka w cukrzycy typu 2*. Pol. Merk. Lek, 2008. **146**: p. 120-123.
314. Kofler, S., T. Nickel, and W. Michael, *Role of cytokines in cardiovascular diseases: a focus on endothelial responses to inflammation*. Clinical science, 2005. **108**(3): p. 205-213.
315. Raiko, J.R., et al., *Cardiovascular risk scores in the prediction of subclinical atherosclerosis in young adults: evidence from the cardiovascular risk in a young Finns study*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2010. **17**(5): p. 549-55.
316. Wierzbicka-Chmiel, J., et al., *The relationship between cardiovascular risk estimated by use of SCORE system and intima media thickness and flow mediated dilatation in a low risk population*. Cardiol J, 2009. **16**(5): p. 407-12.

317. De Backer, G.G., *New risk markers for cardiovascular prevention*. Curr Atheroscler Rep, 2014. **16**(8): p. 427.
318. Peters, S.A., et al., *Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review*. Heart, 2012. **98**(3): p. 177-84.
319. Mureddu, G.F., et al., *Between risk charts and imaging: how should we stratify cardiovascular risk in clinical practice?* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(5): p. 401-16.
320. Yeboah, J., et al., *Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis*. Circulation, 2009. **120**(6): p. 502-9.
321. Rossi, R., et al., *Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women*. J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(10): p. 997-1002.
322. Tanaka, H., et al., *Aging, habitual exercise, and dynamic arterial compliance*. Circulation, 2000. **102**(11): p. 1270-5.
323. Yokoyama, H., et al., *Short-term aerobic exercise improves arterial stiffness in type 2 diabetes*. Diabetes Res Clin Pract, 2004. **65**(2): p. 85-93.
324. Yamamoto, A., et al., *A short-term admission improved brachial-ankle pulse wave velocity in type 2 diabetic patients*. Diabetes Res Clin Pract, 2005. **70**(3): p. 248-52.
325. Aizawa, K. and R.J. Petrella, *Acute and chronic impact of dynamic exercise on arterial stiffness in older hypertensives*. Open Cardiovasc Med J, 2008. **2**: p. 3-8.
326. Stewart, K.J., et al., *Effect of exercise on blood pressure in older persons: a randomized controlled trial*. Arch Intern Med, 2005. **165**(7): p. 756-62.
327. Madden, K.M., et al., *Aerobic training-induced improvements in arterial stiffness are not sustained in older adults with multiple cardiovascular risk factors*. J Hum Hypertens, 2013. **27**(5): p. 335-9.
328. Wilk, G., et al., *Endothelial function assessment in atherosclerosis: comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation and peripheral arterial tonometry*. Pol Arch Med Wewn, 2013. **123**(9): p. 443-52.
329. Allan, R.B., et al., *A comparison of flow-mediated dilatation and peripheral artery tonometry for measurement of endothelial function in healthy individuals and patients with peripheral arterial disease*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2013. **45**(3): p. 263-9.
330. Aizer, J., et al., *A controlled comparison of brachial artery flow mediated dilation (FMD) and digital pulse amplitude tonometry (PAT) in the assessment of endothelial function in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2009. **18**(3): p. 235-242.
331. Kotrlik, J. and C. Higgins, *Organizational research: Determining appropriate sample size in survey research appropriate sample size in survey research*. Information technology, learning, and performance journal, 2001. **19**(1): p. 43.