

STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU POLSKIM

Wstęp

Sztywność tętnic jest właściwością naczyń tętniczych wynikającą z budowy ich ścian. Wraz z wiekiem sztywnienie tętnic postępuje. Cukrzyca i przewlekła choroba nerek sprzyjają przyspieszeniu tego procesu. Wzrost sztywności prowadzi do patologicznego przepływu krwi przez tętnice, a poprzez przyspieszenie prędkości fali tętna do takich efektów jak przeciążenie ciśnieniowe lewej komory serca czy spadek perfuzji wieńcowej. Zmiany te w konsekwencji prowadzą do przerostu mięśnia lewej komory, choroby wieńcowej i niewydolności serca.

Badanie ultrasonograficzne echo-tracking jest nowoczesną metodą oceny miejscowej sztywności tętnic, w którym bada się ruch przedniej i tylnej ściany tętnicy szyjnej wspólnej, przy równoczesnej rejestracji EKG. Ocena ta jest prowadzona za pomocą znacznika ultrasonograficznego śledzącego ruch ściany naczynia z dużą rozdzielczością czasową i przestrzenną, co umożliwia pomiar zmiany średnicy w czasie. Do poprawnego przeprowadzenia badania konieczny jest pomiar ciśnienia tętniczego. Dzięki metodzie można uzyskać następujące parametry sztywności tętnic: β (wskaźnik sztywności beta), E_p (epsilon), AC (podatność tętnicy), $PWV\beta$ (jednopunktowa prędkość fali tętna).

Cele pracy

Celem dysertacji była ocena miejscowej sztywności tętnic metodą echo-tracking u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą oraz przewlekłą chorobą nerek, w tym leczonych nerkozastępczo hemodializami, a także próba określenia potencjalnych zastosowań dla tej metody w grupach wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego.

Materiał i metody

Obie prace oryginalne przeprowadzono wśród pacjentów przewlekle hemodializowanych. U chorych wykonano badanie ultrasonograficzne metodą echo-tracking. Wykorzystano w tym celu ultrasonograf Aloka Alpha 6 wyposażony w system echo-tracking, z jednoczasową rejestracją EKG. Badanie wykonywano dwukrotnie: 15 minut przed rozpoczęciem i 15 minut po zakończeniu pojedynczej sesji hemodializy. Ustalono wartości parametrów miejscowej sztywności tętnic: β , E_p , AC i $PWV\beta$ oraz obliczono ich zmianę

między pomiarami przed i po hemodializie. U każdego pacjenta przy włączeniu do grupy badawczej przeprowadzono badania laboratoryjne oraz przezklatkowe badanie echokardiograficzne.

W pierwszej pracy oryginalnej pt. „The arterial stiffness changes in hemodialysis patients with chronic kidney disease: The impact on mortality” uczestniczyło 58 pacjentów (28 K, 30 M). Okres obserwacji wyniósł 48 miesięcy. W analizie statystycznej przeprowadzono porównanie zmiennych, w tym parametrów sztywności tętnic, między pacjentami zmarłymi a ocalałymi. Celem ustalenia zmiennych istotnie korelujących z przeżyciem przeprowadzono wielowariantową analizę przeżycia z zastosowaniem regresji Coxa. Przeprowadzono analizę z wykorzystaniem krzywej ROC dla ustalenia punktu odcięcia parametrów sztywności tętnic różniących zmarłych od ocalałych pacjentów.

W drugiej pracy oryginalnej pt. „Diabetes mellitus type 2 does not influence carotid stiffness in patients on maintenance hemodialysis” uczestniczyło 90 pacjentów (47K, 43M). Okres obserwacji wyniósł 58 miesięcy. Grupę badawczą podzielono na dwie podgrupy: pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. W analizie statystycznej przeprowadzono porównanie zmiennych, w tym parametrów sztywności tętnic, pomiędzy dwiema grupami oraz porównanie przyczyn śmiertelności według podziału na przyczyny sercowo-naczyniowe bądź pozostałe. Analizę statystyczną poszerzono o porównanie parametrów sztywności tętnic pomiędzy pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy po podziale na podgrupy według wieku (≥ 65 r.ż. vs < 65 r.ż.) lub według ryzyka sercowo-naczyniowego.

W pracy poglądowej omówiono aktualne zalecenia towarzystw naukowych i badania nad miejscową sztywnością tętnic oraz jej korelacją z regionalną sztywnością tętnic, ze szczególnym uwzględnieniem badań u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

Wyniki

W pierwszej pracy oryginalnej w okresie obserwacji zmarło 25 z 58 pacjentów (43.1%), spośród których 11 zmarło z przyczyn sercowo-naczyniowych (56%). W wyniku wieloczynnikowej analizy istotną korelację z przeżyciem wykazały wiek, stan po przebytej przezskórnej interwencji wieńcowej, Δ AC, frakcja wyrzutowa lewej komory oraz stężenia: białka całkowitego w surowicy, glukozy na czczo, potasu przed hemodializą i sodu po

hemodializie. Dzięki analizie krzywej ROC punkt odcięcia dla ΔAC pomiędzy ocalałymi i zmarłymi ustalono dla wartości $-0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$. Pacjenci z $\Delta AC \geq -0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$ mają gorsze rokowanie niż pacjenci z $\Delta AC < -0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$.

W drugiej pracy poglądowej w okresie obserwacji zmarło 43 z 90 pacjentów (47.8%). Cukrzyca stanowiła niezależny czynnik ryzyka zgonu. Pacjenci zmarli z przyczyn pozasercowych istotnie częściej chorowali na cukrzycę niż ocalali (66.7% vs 33.3%, $p < 0.01$), nie stwierdzono podobnej zależności wśród pacjentów zmarłych z przyczyn sercowo-naczyniowych. Obie grupy chorych nie różniły się pod względem parametrów miejscowej sztywności tętnic. Parametry sztywności tętnic nie różniły się również pomiędzy pacjentami z cukrzycą i bez cukrzycy po podziale na podgrupy.

Wnioski

1. Zmienność miejscowej sztywności tętnic w ocenie metodą echo-tracking jest powiązana z przeżyciem średnioterminowym w grupie pacjentów hemodializowanych. Paradoksalnie bardziej wyrażony wzrost podatności tętnic po hemodializie (ΔAC) wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością w tej grupie chorych. Pacjenci z $\Delta AC \geq -0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$ charakteryzowali się krótszym czasem przeżycia w obserwacji średnioterminowej niż pacjenci z $\Delta AC < -0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$. Wysuwamy hipotezę, że wskutek zaawansowanych procesów patofizjologicznych występujących u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, tętnice tracą zdolność do zmniejszenia swojej średnicy po odwodnieniu w trakcie hemodializy.
2. Paradoksalna reakcja tętnic może wiązać się z istnieniem hipotetycznej U-kształtnej zależności między zmianą sztywności tętnic w wyniku hemodializy, a rokowaniem.
3. Nie stwierdzono wpływu cukrzycy na miejscową sztywność tętnic u pacjentów hemodializowanych. Stawiamy hipotezę, że w tej grupie, obciążonej zarówno bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym jak i licznymi czynnikami predysponującymi do zwiększonej sztywności tętnic, pojedynczy czynnik ryzyka, taki jak cukrzyca, może nie wpływać istotnie na sztywność tętnic.
4. Nie stwierdzono wpływu cukrzycy na miejscową sztywność tętnic wśród pacjentów powyżej 65 r.ż., a także wśród pacjentów poniżej 65 r.ż. Nie stwierdzono również takiego wpływu wśród pacjentów ze współistniejącymi chorobami sercowo-

naczyniowymi, jak i wśród pacjentów bez takiego obciążenia. Powyższe obserwacje skłaniają do sugestii, że pacjenci z przewlekłą chorobą nerek, w tym szczególnie populacja chorych leczonych nerkozastępczo, nawet przy braku obciążenia powszechnie uznanymi czynnikami ryzyka, stanowią a priori populację bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego charakteryzującą się wysoką sztywnością tętnic.

5. Badanie echo-tracking ma potencjalną użyteczność u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. Metoda ta daje wgląd w patologię układu tętniczego oraz, w świetle zaprezentowanych badań, daje nadzieję na lepszą stratyfikację ryzyka u chorych obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

STRESZCZENIE PRACY W JĘZYKU ANGIELSKIM – SUMMARY

Introduction

Arterial stiffness is a property of arteries resulting from the structure of their walls. With age, stiffening of the arteries progresses. Diabetes mellitus and chronic kidney disease promote acceleration of this process. The increase in stiffness leads to pathological blood flow through the arteries and, by accelerating the pulse wave velocity, to effects such as left ventricular pressure overload and impaired coronary perfusion. These changes eventually lead to left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and heart failure.

High-resolution echo-tracking ultrasound is a developing method for assessing local arterial stiffness, in which the motion of the anterior and posterior walls of the common carotid artery is examined with simultaneous ECG recording. This assessment is performed using an echo-tracking sample positioned at the end of intima, which allows measurement of diameter change over time with high sampling rate for continuous detection. Measurement of arterial pressure is necessary for correct performance of the study. With this method the following arterial stiffness parameters can be obtained: β (beta stiffness index), E_p (epsilon), AC (arterial compliance), $PWV\beta$ (one-point pulse wave velocity).

Aim of the study

The aim of this dissertation was to evaluate local arterial stiffness by echo-tracking in patients with hypertension, diabetes mellitus and chronic kidney disease, including those on renal replacement therapy, and to try to identify potential applications for this method in groups with high cardiovascular risk.

Material and methods

Both original studies were conducted among patients on maintenance hemodialysis. An echo-tracking ultrasound examination was performed. An Aloka Alpha 6 ultrasound equipped with echo-tracking system with simultaneous ECG recording was used. The examination was performed twice: 15 minutes before and 15 minutes after the end of a single hemodialysis session. The values of local arterial stiffness parameters: β , E_p , AC and $PWV\beta$ were determined and the change between measurements was calculated. Laboratory tests and transthoracic echocardiography were performed in each patient at inclusion in the study.

The first original study entitled "The arterial stiffness changes in hemodialysis patients with chronic kidney disease: The impact on mortality" involved a group of 58 patients (28 K, 30 M). The survival of patients was analyzed up to 48 months. Statistical analysis was performed to compare variables, including arterial stiffness parameters, between survivors and non-survivors. The multivariate analysis of survival with the use of Cox proportional hazard stepwise regression was performed to determine factors significantly correlated with survival. ROC curve analysis was performed to determine the cutoff point of arterial stiffness parameters differentiating deceased from surviving patients.

The second original study entitled "Diabetes mellitus type 2 does not influence carotid stiffness in patients on maintenance hemodialysis" included a group of 90 patients (47K, 43M). Survival was assessed after a 58-month-long follow-up. The subjects were divided into two subgroups: diabetic and non-diabetic. Statistical analysis was performed to compare variables, including arterial stiffness parameters, between the two groups and to analyze causes of mortality according to division into cardiovascular and non-cardiovascular causes. Statistical analysis was extended to the comparison of arterial stiffness parameters between diabetic and non-diabetic patients after dividing by age (≥ 65 years vs < 65 years) or by cardiovascular risk.

This review paper discusses current recommendations and research on local arterial stiffness and its correlation with regional arterial stiffness, with particular emphasis on studies in patients with chronic kidney disease.

Results

In the first original study, 25 of 58 patients (43.1%) died during the follow-up period, of whom 11 died of cardiovascular causes (56%). Age, status after percutaneous coronary intervention, ΔAC , left ventricular ejection fraction, serum total protein, fasting glucose, potassium before hemodialysis, and sodium after hemodialysis were correlated with survival. The ROC curve analysis was performed, the cutoff point for ΔAC between survivors and non-survivors was set at $-0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$. Patients with $\Delta AC \geq -0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$ had a worse prognosis than patients with $\Delta AC < -0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$.

In the second review, 43 of 90 patients (47.8%) died during the follow-up period. Diabetes mellitus was an independent risk factor for overall mortality. Patients who died of non-cardiovascular causes significantly more often suffered from diabetes mellitus than survivors (66.7% vs 33.3%, $p < 0.01$); no similar relationship was found among patients who died of cardiovascular causes. Diabetic and non-diabetic patients did not differ in local arterial stiffness parameters. Arterial stiffness also did not differ between patients with and without diabetes mellitus after subgrouping.

Conclusions

1. Change in local arterial stiffness, as assessed by echo-tracking, is associated with survival in a group of hemodialysis patients. A paradoxical increase in arterial compliance after hemodialysis (ΔAC) is a risk-factor for mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. Patients with $\Delta AC \geq -0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$ had shorter survival at mid-term follow-up than patients with $\Delta AC < -0.06 \text{ mm}^2/\text{kPa}$. We hypothesize that as a result of advanced pathophysiological processes occurring in patients with chronic kidney disease, arteries lose their ability to reduce diameter after dehydration during hemodialysis.
2. The paradoxical arterial response may be related to the existence of a hypothesized U-shaped relationship between the change in arterial stiffness following hemodialysis and survival.
3. We found no effect of diabetes mellitus on local arterial stiffness in patients on maintenance hemodialysis. We hypothesize that in this group, burdened with both a very high cardiovascular risk and multiple predisposing factors for increased arterial stiffness, a single risk factor such as diabetes mellitus may not significantly affect arterial stiffness.
4. Diabetes did not affect local arterial stiffness among patients older than 65 years and among patients younger than 65 years. Nor was such an effect found among patients with coexisting cardiovascular disease or among patients without such a burden. These observations lead to the suggestion that patients with chronic kidney disease, especially the population of patients on renal replacement therapy

with hemodialysis, even in the absence of risk factors, constitute a priori a very high cardiovascular risk population characterized by high arterial stiffness.

5. Echo-tracking has potential utility in patients with chronic kidney disease. This method provides insight into the pathology of the arterial system and, in light of the presented studies, offers hope for better risk stratification in high cardiovascular risk patients.