

# „Sztywność tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej serca”

## 1. STRESZCZENIE

### Wstęp.

Zwężenie zastawki aortalnej (AS) to najczęstsza nabyta wada zastawkowa serca. AS nie jest aktualnie postrzegane jako izolowana choroba samej zastawki, ale jako złożone schorzenie, na którego całościowy obraz kliniczny wpływają 3 komponenty: zastawka aortalna, lewa komora serca oraz układ naczyniowy. Do zwiększenia oporu naczyniowego w istotnej mierze przyczynia się sztywność tętnic (sz.t.).

W ostatnich latach podkreśla się rolę sz.t. jako niezależnego silnego predyktora zdarzeń sercowo-naczyniowych (s-n) oraz śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny.

Niewiele jest prac poświęconych ocenie sz.t. u chorych ze stenozą aortalną, a ich wyniki są niejednoznaczne. W niniejszej pracy doktorskiej podjęto ocenę sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

### Cele pracy:

1. Ocena parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
2. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami lokalnej sztywności tętnic a stopniem zaawansowania stenozy aortalnej.
3. Identyfikacja czynników wpływających na lokalną sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.
4. Ocena wpływu chorób współistniejących, zwiększających ryzyko s-n na nasilenie sztywności tętnic u pacjentów z rozpoznaną stenozą aortalną.
5. Zbadanie zależności pomiędzy wskaźnikami lokalnej sztywności tętnic a echokardiograficznymi parametrami przebudowy lewej komory u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.
6. Zbadanie różnic płci w zakresie parametrów lokalnej sztywności tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej.

## **Material i metody.**

Grupę badaną (B) stanowiło 112 pacjentów (średnia wieku 73,9 lat) ze zwężeniem zastawki aortalnej, podzielonych na 3 podgrupy względem zaawansowania wady na stenozę łagodną (B1), umiarkowaną (B2) i ciężką (B3).

Do grupy kontrolnej (K) włączono 60 pacjentów, w wieku średnim 64,2 lata, bez stwierdzonego zwężenia zastawki aortalnej, z obecnymi czynnikami ryzyka s-n, i/lub chorobami układu s-n. W skład grupy zdrowej (Z) wchodziło 44 ochotników (średni wiek 47,1 lat) bez towarzyszących chorób przewlekłych czy znanych do tej pory czynników ryzyka s-n.

U każdego badanego przeprowadzono badanie podmiotowe i przedmiotowe, analizy biochemiczne, badanie USG serca i badanie sztywności tętnicy szyjnej metodą echo-tracking z użyciem aplikacji e-Tracking wysokiej rozdzielczości. Oceniano następujące parametry sz.t.: wskaźnik sztywności beta ( $\beta$ ), lokalną jednopunktową prędkość fali tętna (PWV $\beta$ ), moduł Petersona (Ep), wskaźnik podatności tętnic (AC) i wskaźnik wzmocnienia (AI).

## **Wyniki.**

W grupie B w porównaniu z grupą Z stwierdzono istotnie wyższe wartości średnie wskaźników sztywności:  $\beta$  ( $6,8 \pm 2,9$  vs  $5,4 \pm 1,4$ ;  $p=0,01$ ), PWV $\beta$  ( $5,8 \pm 1,2$ m/s vs  $5,1 \pm 0,7$ m/s;  $p < 0,001$ ) oraz Ep ( $96,1 \pm 41,9$ kPa vs  $71,6 \pm 18,1$ kPa;  $p < 0,001$ ).

W porównaniu z pacjentami z grupy K chorzy z grupy B wykazywali istotnie statystycznie niższe średnie wartości wskaźników sztywności tętnic:  $\beta$ , PWV $\beta$  oraz Ep (B vs K odpowiednio:  $6,8 \pm 2,9$  vs  $9,3 \pm 3,2$ ,  $p < 0,001$ ;  $5,8 \pm 1,2$ m/s vs  $6,6 \pm 1,3$ m/s,  $p < 0,001$  i  $96,1 \pm 41,9$ kPa vs  $126,6 \pm 48,6$ kPa,  $p < 0,001$ ). Z kolei średnie wartości wskaźników AC i AI były w grupie B znamienne wyższe niż w grupie K (odpowiednio:  $1,0 \pm 0,6$ mm<sup>2</sup>/kPa vs  $0,7 \pm 0,2$ mm<sup>2</sup>/kPa,  $p < 0,001$  i  $21,3 \pm 18,4\%$  vs  $15,9 \pm 16,2\%$ ,  $p=0,02$ ).

Nie stwierdzono istotnych korelacji pomiędzy wskaźnikami lokalnej sz.t. a klasycznymi parametrami echokardiograficznymi zaawansowania AS: maksymalna szczytowa prędkość przepływu przez zastawkę aortalną, maksymalny i średni gradient ciśnień przepływu przez zastawkę aortalną.

Do czynników wpływających na sz.t. u chorych z AS należał wiek (istotne pozytywne korelacje wykazano dla wskaźnika sztywności  $\beta$  [ $r=0,19$ ,  $p=0,049$ ], a negatywne dla wskaźnika AI [ $r= -0,21$ ,  $p=0,02$ ]), parametry ciśnienia tętniczego krwi (stwierdzono zależności wprost proporcjonalne wartości wskaźników sztywności PWV $\beta$  i Ep ze skurczowym ciśnieniem

tętnicznym krwi (SBP) [odpowiednio  $r=0,34$ ,  $p=0,001$  i  $r=0,39$ ,  $p=0,001$ ], rozkurczowym ciśnieniem tętnicznym krwi (DBP) [odpowiednio  $r=0,27$ ,  $p=0,001$  i  $r=0,22$ ,  $p=0,02$ ] i ciśnieniem tętna (PP) [odpowiednio  $r=0,28$ ,  $p=0,001$  i  $r=0,39$ ,  $p=0,001$ ], w przypadku wskaźnika sztywności  $\beta$  zależności takie dotyczyły PP [ $r=0,23$ ,  $p=0,01$ ], a wobec wskaźnika AC wykazane korelacje z SBP, DBP i PP miały charakter ujemny [odpowiednio  $r=-0,38$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,27$ ,  $p=0,001$  i  $r=-0,32$ ,  $p=0,001$ ]), a także funkcji nerek (wykazano istotne negatywne korelacje z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) dla wskaźników sztywności  $\beta$ , PWV $\beta$  i Ep [odpowiednio  $r=-0,22$ ,  $p=0,02$ ;  $r=-0,23$ ,  $p=0,01$  i  $r=-0,26$ ,  $p=0,01$ ]).

Stwierdzono zależność między sz.t. a dysfunkcją rozkurczową lewej komory. Wykazano istotną negatywną korelację wskaźnika AI z rozpoznaniem dysfunkcji rozkurczowej u chorych z AS w grupie B3 ( $r=-0,36$ ,  $p=0,01$ ), a znamiennej zależność pozytywną dla PWV $\beta$  w grupie B2 ( $r=0,38$ ,  $p=0,049$ ).

W grupie B wykazano istotnie wyższe wartości średnie wskaźników sz.t.:  $\beta$ , PWV $\beta$  i Ep u kobiet, w porównaniu z mężczyznami w tej grupie chorych (odpowiednio  $7,86 \pm 3,14$  vs  $6,02 \pm 2,34$ ,  $p=0,001$ ; oraz  $6,17 \pm 1,33$ m/s vs  $5,51 \pm 1,03$ m/s,  $p=0,001$  i  $110,29 \pm 46,32$ kPa vs  $85,08 \pm 34,68$ kPa,  $p=0,001$ ); z kolei wartości średnie wskaźników AC i AI w grupie B były u kobiet istotnie niższe niż u mężczyzn (odpowiednio  $0,89 \pm 0,65$ mm<sup>2</sup>/kPa vs  $1,1 \pm 0,47$ mm<sup>2</sup>/kPa,  $p=0,001$  oraz  $16,79 \pm 16,59\%$  vs  $24,87 \pm 19,01\%$ ,  $p=0,01$ ).

### **Wnioski.**

1. Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest wyższa niż u osób zdrowych.
2. Sztywność tętnic u pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej jest niższa niż u chorych bez stenozy aortalnej, a z obecnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, i/lub towarzyszącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.
3. Nie stwierdza się zależności pomiędzy sztywnością tętnic a stopniem zaawansowania zwężenia zastawki aortalnej.
4. Czynnikiem wpływającym na sztywność tętnic u chorych ze stenozą aortalną są wiek, parametry ciśnienia tętniczego i funkcji nerek.
5. Wykazano istnienie zależności pomiędzy sztywnością tętnic a dysfunkcją rozkurczową lewej komory u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

6. Istnieją różnice płci w nasileniu sztywności tętnic u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Wśród pacjentów ze zwężeniem zastawki aortalnej wyższą sztywność tętnic stwierdza się u kobiet w porównaniu z mężczyznami.

## **2. ABSTRACT**

### **Introduction**

Aortic stenosis (AS) is the most prevalent degenerative valvular heart disease. Nowadays AS is no longer considered as an isolated disease of the valve itself, but it is rather a complex condition consisting of 3 components on an equal position: aortic valve, left ventricle and the vascular system. Increased arterial stiffness is one of the factors affecting vascular resistance and afterload.

According to the current clinical practice arterial stiffness is a significant independent predictor of cardio-vascular events and all-cause mortality.

There are few studies about arterial stiffness in aortic stenosis, and their results are inconclusive. In this study an assessment of arterial stiffness in patients with aortic stenosis was undertaken.

### **Objectives**

The aims of this study were to:

1. evaluate local arterial stiffness parameters in patients with aortic stenosis
2. estimate the correlations between local stiffness parameters and severity of the aortic valve disease
3. determine factors affecting the local arterial stiffness in patients with aortic stenosis
4. assess the impact of other cardiovascular risk-increasing diseases on the arterial stiffness intensity in patients with aortic stenosis
5. investigate the relationship between local arterial stiffness indicators and echocardiographic parameters involving left ventricle remodeling and functional changes in patients with aortic stenosis
6. assess sex-based differences in arterial stiffness parameters in patients with aortic stenosis

### **Material and methods**

The study group (B) included 112 patients (mean age 73.9 years) with aortic stenosis, who were divided, according to severity of valvular heart disease, into 3 subgroups: mild (B1), moderate (B2) and severe (B3) aortic stenosis.

The control group (K) consisted of 60 participants, mean age 64.2 years, without diagnosed aortic stenosis, but with current cardiovascular risk factors, and/or with cardiovascular diseases.

The healthy group (Z) consisted of 44 volunteers (mean age 47.1 years) without any chronic diseases or known cardiovascular risk factors.

Each subject underwent a medical history and physical examination, biochemical analyses, cardiac ultrasound examination and carotid artery stiffness assessment by echo-tracking method using the high-resolution e-Tracking application. The following arterial stiffness parameters were assessed: beta stiffness index ( $\beta$ ), local one-point pulse wave velocity (PWV $\beta$ ), elastic Peterson modulus (Ep), arterial compliance (AC) and augmentation index (AI).

## Results

The study group (B) presented significantly higher mean values of  $\beta$  stiffness index ( $6.8 \pm 2.9$  vs  $5.4 \pm 1.4$ ;  $p=0.01$ ), PWV $\beta$  ( $5.8 \pm 1.2\text{m/s}$  vs  $5.1 \pm 0.7\text{m/s}$ ;  $p < 0.001$ ) and Ep ( $96.1 \pm 41.9\text{kPa}$  vs  $71.6 \pm 18.1\text{kPa}$ ;  $p < 0.001$ ) compared with healthy group (Z).

Compared with the control group (K) patients from the study group (B) showed significantly lower mean values of arterial stiffness indices (B vs K respectively:  $6.8 \pm 2.9$  vs  $9.3 \pm 3.2$ ,  $p < 0.001$ ;  $5.8 \pm 1.2\text{m/s}$  vs  $6.6 \pm 1.3\text{m/s}$ ,  $p < 0.001$  and  $96.1 \pm 41.9\text{kPa}$  vs  $126.6 \pm 48.6\text{kPa}$ ,  $p < 0.001$ ). Whereas AC and AI parameters were significantly higher in study group (B) than in control group (K) ( $1.0 \pm 0.6\text{mm}^2/\text{kPa}$  vs  $0.7 \pm 0.2\text{mm}^2/\text{kPa}$ ,  $p < 0.001$  and  $21.3 \pm 18.4\%$  vs  $15.9 \pm 16.2\%$ ,  $p=0.02$  respectively).

No significant correlations were found between local arterial stiffness parameters and classic echocardiographic parameters of aortic valve stenosis severity: maximum peak flow velocity, peak and mean transvalvular pressure gradient.

Among the factors affecting arterial stiffness in patients with aortic stenosis are age, blood pressure parameters and kidney function. For age significant positive correlations were found with stiffness  $\beta$  index [ $r=0.19$ ,  $p=0.049$ ], and negative ones with AI [ $r=-0.21$ ,  $p=0.02$ ]. For blood pressure parameters positive associations were found between arterial stiffness indices like PWV $\beta$  and Ep, and systolic blood pressure (SBP) [ $r=0.34$ ,  $p=0.001$  and  $r=0.39$ ,  $p=0.001$  respectively], diastolic blood pressure (DBP) [ $r=0.27$ ,  $p=0.001$  and  $r=0.22$ ,  $p=0.02$  respectively] and pulse pressure (PP) [ $r=0.28$ ,  $p=0.001$  and  $r=0.39$ ,  $p=0.001$  respectively], between  $\beta$  stiffness index such relationship has been confirmed with PP [ $r=0.23$ ,  $p=0.01$ ], and for AC there were significant negative correlations with SBP, DBP and PP [ $r=-0.38$ ,  $p=0.001$ ;  $r=-0.27$ ,  $p=0.001$ ].

and  $r=-0.32$ ,  $p=0.001$  respectively]. For kidney function significant negative associations were found between estimated glomerular filtration rate (eGFR) and arterial stiffness parameters like  $\beta$  stiffness index, PWV $\beta$  and Ep [ $r=-0.22$ ,  $p=0.02$ ;  $r=-0.23$ ,  $p=0.01$  and  $r=-0.26$ ,  $p=0.01$  respectively].

There was also a significant correlation between arterial stiffness and left ventricle diastolic dysfunction. A relevant negative association was observed between AI and diastolic dysfunction in group B3 (patients with severe aortic stenosis;  $r=-0.36$ ,  $p=0.01$ ), and for PWV $\beta$  index a significant positive correlation was confirmed in B2 group (patients with moderate aortic stenosis ( $r=0.38$ ,  $p=0.049$ )).

Among patients with aortic stenosis women presented significantly higher mean values of arterial stiffness indices:  $\beta$ , PWV $\beta$  and Ep, compared to men in this group ( $7.86 \pm 3.14$  vs  $6.02 \pm 2.34$ ,  $p=0.001$ ;  $6.17 \pm 1.33$  m/s vs  $5.51 \pm 1.03$  m/s,  $p=0.001$  and  $110.29 \pm 46.32$  kPa vs  $85.08 \pm 34.68$  kPa,  $p=0.001$  respectively); whereas mean values of AC and AI were in women significantly lower than in men ( $0.89 \pm 0.65$  mm<sup>2</sup>/kPa vs  $1.1 \pm 0.47$  mm<sup>2</sup>/kPa,  $p=0.001$  and  $16.79 \pm 16.59\%$  vs  $24.87 \pm 19.01\%$ ,  $p=0.01$  respectively).

## **Conclusions**

1. Arterial stiffness is higher in patients with aortic stenosis compared with healthy subjects.
2. Patients with aortic stenosis presented lower arterial stiffness parameters than patients without this valve disease, but with current cardiovascular risk factors, and/or cardiovascular diseases.
3. There was no relationship between arterial stiffness indices and the severity of aortic valve disease.
4. Factors affecting arterial stiffness in patients with aortic stenosis are age, blood pressure parameters and kidney function.
5. A significant correlation between arterial stiffness and left ventricle diastolic dysfunction was found in patients with aortic stenosis.
6. There are sex-based differences in the severity of arterial stiffness in patients with aortic stenosis. Among patients with this valvular heart disease women presented increased arterial stiffness parameters compared to men.