



**UNIwersytet Medyczny**  
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

**Rozprawa doktorska**

**ZALEŻNOŚĆ POMIĘDZY SZTYWNOŚCIĄ TĘTNIC,  
WIEKIEM NACZYNIOWYM I KLASYCZNYMI CZYNNIKAMI RYZYKA  
SERCOWO-NACZYNIOWEGO**

**lek. Przemysław Szeląg**

**Promotor: dr hab. n. med. Joanna Jaroch, prof. UMW**

**Wrocław, 2023**

Pragnę złożyć szczególne podziękowania mojemu Promotorowi  
**Pani dr hab. n. med. Joannie Jaroch prof. UMW**  
za życzliwość, cenne uwagi i wsparcie w realizacji niniejszej rozprawy.

Ponadto serdecznie dziękuję  
**Pani prof. dr hab.n.med. Krystynie Łoboz-Grudzień**  
za pomoc w realizacji badań oraz wielką inspirację do pracy naukowej

# SPIS TREŚCI

<b>SPIS TREŚCI</b> .....	2
<b>WYKAZ SKRÓTÓW</b> .....	5
<b>1. Wstęp</b> .....	7
1.1 Wprowadzenie.....	7
1.2 Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.....	8
1.3 Skale ryzyka chorób sercowo-naczyniowych .....	10
1.3.1 Framingham risk score (FRS) .....	11
1.3.2 SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) .....	12
1.3.3 SCORE2 i SCORE2-OP.....	14
1.3.4 Różnice pomiędzy skalami.....	15
1.4 Procesy ateromatyczne i arteriosklerotyczne .....	17
1.5 Grubość kompleksu błona wewnętrzna - błona środkowa.....	18
1.6 Sztywność tętnic - fizjologia i patofizjologia.....	19
1.6.1 Metody pomiaru sztywności tętnic .....	20
1.7 Wiek naczyniowy .....	22
<b>2. Założenia i cele pracy</b> .....	24
<b>3. Materiał i metody</b> .....	26
3.1 Materiał .....	26
3.1.1 Grupa badana.....	26
3.1.2 Grupa kontrolna.....	26
3.2 Metody .....	27
3.2.1 Badanie przedmiotowe i podmiotowe.....	27
3.2.2 IMT oraz sztywność tętnic .....	28
3.2.2.1 Pomiar wskaźników sztywności tętnicy szyjnej.....	29
3.2.2.2 Parametry sztywności tętnic .....	29
3.2.4 Wiek naczyniowy .....	30
3.2.5 Skale ryzyka .....	31
3.3 Analiza statystyczna .....	32
<b>4. Wyniki</b> .....	35
4.1 Charakterystyka grupy badanej .....	35
4.1.1 Charakterystyka kliniczna .....	35
4.1.2 Dane biochemiczne .....	35

4.2 Parametry sztywności tętnic w grupie badanej i kontrolnej.....	38
4.3 Zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie badanej.....	41
4.4. Predyktory podwyższonego wieku naczyniowego.....	43
4.5 Reklasyfikacja kategorii ryzyka CVD po uwzględnieniu wieku naczyniowego .....	47
4.5.1 Reklasyfikacja kategorii ryzyka CVD w poszczególnych skalach .....	47
4.5.2 Predyktory reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD w obrębie poszczególnych skal .	50
4.5.2.1 Reklasyfikacja do wyższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS.....	51
4.5.2.2 Reklasyfikacja do niższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS.....	52
4.5.2.3 Reklasyfikacja kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS wśród pacjentów z podwyższonym wiekiem naczyniowym .....	54
4.5.2.4 Reklasyfikacja do wyższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE ...	56
4.5.2.5 Reklasyfikacja do niższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE.....	58
4.5.2.6 Reklasyfikacja kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE wśród pacjentów z podwyższonym wiekiem naczyniowym .....	60
4.5.2.7 Reklasyfikacja do wyższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2.	62
4.5.2.8 Reklasyfikacja do niższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2...	64
4.5.2.9 Predyktory reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD - podsumowanie.....	66
4.6 Parametry sztywności tętnic w przewidywaniu reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD ..	66
4.7 Korelacje pomiędzy wartościami ryzyka poszczególnych skal ryzyka CVD a parametrami sztywności tętnic oraz wartościami IMT .....	67
4.8 Zależności pomiędzy wiekiem naczyniowym a wiekiem serca.....	68
<b>5. Dyskusja .....</b>	<b>72</b>
5.1 Sztywność tętnic u osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.....	72
5.2 Sztywność tętnic a klasyczne czynniki ryzyka CVD .....	72
5.2.1 Płeć .....	72
5.2.2 Wiek .....	73
5.2.3 Nadciśnienie tętnicze.....	74
5.2.4 Otyłość .....	76
5.2.5 Cukrzyca.....	77
5.2.6 Nikotynizm i paradoks palacza .....	79
5.2.7 Zaburzenia gospodarki lipidowej .....	80
5.2.8 Aktywność fizyczna .....	81
5.3 Wiek naczyniowy i wiek serca .....	82
5.4 Reklasyfikacja .....	85
<b>6. Wnioski.....</b>	<b>91</b>

<b>7. Ograniczenia pracy</b> .....	92
<b>8. Streszczenie</b> .....	93
<b>9. Summary</b> .....	97
<b>10. Spis rycin</b> .....	101
<b>11. Spis tabel</b> .....	102
<b>12. Piśmiennictwo</b> .....	103

## WYKAZ SKRÓTÓW

AC (arterial compliance), podatność tętnicy

ACC, American College of Cardiology

ADAM, aggressive decrease of atherosclerosis modifiers

AGEs (advanced glycosylation endproducts), końcowe produkty zaawansowanej glikacji

AHA, American Heart Association

ARIC, Atherosclerosis Risk in Communities

b.p.m. (beats per minute), uderzenia na minutę

baPWV (brachial-ankle pulse wave velocity), kostkowo-ramienna prędkość fali tętna

beta, wskaźnik sztywności beta

BMI (body mass index), wskaźnik masy ciała

BP (blood pressure), ciśnienie tętnicze krwi

BSA (body surface area), powierzchnia ciała

CAC (coronary artery calcification), zwapnienia tętnic wieńcowych

CAD (coronary artery disease), choroba wieńcowa

CCS, Canadian Cardiovascular Society

cfPWV (carotid-femoral pulse wave velocity), prędkość fali tętna szyjno-udowa

CHD (coronary heart disease), choroba niedokrwienna serca

CI (confidence interval), przedział ufności

CV (cardiovascular), sercowo-naczyniowy

CVD (cardiovascular diseases), choroby sercowo-naczyniowe

DBP (diastolic blood pressure), rozkurczowe ciśnienie krwi

DM (diabetes mellitus), cukrzyca

EKG, elektrokardiogram

Ep (epsilon), Moduł Petersona

ESC (European Society of Cardiology), Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne

EVA (early vascular aging), przedwczesne starzenie się naczyń

faPWV (femoral-ankle pulse wave velocity), kostkowo-udowa prędkość fali tętna

FHS, Framingham Heart Study

FRS (Framingham Risk Score), skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wg badania Framingham

HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol), cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości

HR (heart rate), częstość akcji serca

IMT (intima-media thickness), grubość kompleksu błona wewnętrzna – błona środkowa

LDL (low-density lipoprotein), lipoproteina o niskiej gęstości

LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol), cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości

nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości

OR (odds ratio), iloraz szans

p, poziom istotności testu

PP (pulse pressure), ciśnienie tętna

PWV-beta (pulse wave velocity beta), prędkość fali tętna beta (jednopunktowa)

SBP (systolic blood pressure), skurczowe ciśnienie krwi

SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation), skala oceny ryzyka wieńcowego SCORE

SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2 - Older Persons), skala oceny ryzyka wieńcowego u osób starszych SCORE2

TC (total cholesterol), cholesterol całkowity

TG, triglicerydy

TIA (transient ischaemic attack), przejściowy napad niedokrwienny mózgu

VA (vascular age), wiek naczyniowy

WHO (World Health Organization), Światowa Organizacja Zdrowia

WHR (waist-hip ratio), stosunek obwodu talii do obwodu bioder

## *„Morbum evitare quam curare facilius est”*

*Hipokrates*

### **1. Wstęp**

#### **1.1 Wprowadzenie**

Każdego dnia świat medycyny zmagają się z nowymi wyzwaniami, z kolejnymi problemami klinicznymi oraz dotychczas nieznanymi diagnozami medycznymi. Pomimo dokonującego się na przestrzeni kolejnych lat postępu, dla części dziedzin medycznych wciąż zauważalny jest rosnący trend w zakresie zachorowalności, chorobowości i śmiertelności. Ten problem dotyka w szczególności pacjentów kardiologicznych. Kardiologia to jedna z dziedzin, w których w dalszym ciągu stwierdza się nie tylko rosnącą liczbę zachorowań, ale także rosnącą ilość zgonów - ze szczególnym uwzględnieniem tego trendu dla chorób sercowo - naczyniowych (cardiovascular diseases, CVD). Aktualnie CVD są przyczyną około 4 milionów zgonów w Europie każdego roku<sup>1</sup>. Nie dziwią zatem wysiłki kardiologicznych towarzystw naukowych, by ograniczyć tę niepokojącą statystykę. Przytaczając hipokratesowską maksymę „Morbum evitare quam curare facilius est”, nie można mieć wątpliwości, że to właśnie zapobieganie, a więc ogólnie pojęta profilaktyka czy prewencja, są jednymi z ważniejszych narzędzi do walki z rosnącą liczbą zachorowań na CVD, a tym samym z ich powikłaniami.

Odpowiednie działania profilaktyczne wiążą się przede wszystkim z umiejętnym wyodrębnieniem grupy osób będących najbardziej narażonymi na wystąpienie chorób sercowo-naczyniowych. Aktualna wiedza medyczna potrafi określić czynniki ryzyka CVD<sup>2,3</sup>, a następnie posługując się różnymi skalami ryzyka, wyodrębnić jego kategorie: od niskiego do wręcz ekstremalnie wysokiego. Dzięki tej kategoryzacji o wiele łatwiej ustalić konieczność ewentualnych interwencji medycznych, odpowiedniej edukacji, moment wdrożenia farmakoterapii a także określić cele terapeutyczne dla danej grupy pacjentów.

Niemniej jednak skale ryzyka oparte na modelach matematycznych mają swoje ograniczenia: mogą nie uwzględniać wszystkich zmiennych, niedoszacowywać lub przeszacowywać dane ryzyko<sup>4,5</sup>. Może to być spowodowane zarówno wykorzystaniem w poszczególnych kalkulatorach ryzyka tylko części czynników ryzyka CVD, jak i ograniczeniem konstrukcyjnym samych skal. Tym samym istotne staje się poszukiwanie coraz to doskonalszych narzędzi do określenia ryzyka CVD, w tym opracowanie nowych, zarówno



prostych jak i dokładnych markerów rozwoju patologii w zakresie układu sercowo-naczyniowego.

Należy również zwrócić uwagę na coraz większą rolę tzw. wieku biologicznego<sup>6</sup>, podczas gdy skale do kategoryzacji ryzyka bazują przede wszystkim na wieku chronologicznym. Wiek biologiczny jak i tzw. „markery tkankowe” ryzyka CVD, mogą mieć przewagę nad klasycznymi czynnikami ryzyka, w tym wiekiem chronologicznym, gdyż są w stanie odzwierciedlać efekt wieloletniego, skumulowanego oddziaływania poszczególnych czynników na cały układ sercowo-naczyniowy, a nie jedynie pokazywać stopień nasilenia pojedynczego czynnika w danym czasie<sup>7</sup>. Za tkankowe markery ryzyka przyjmuje się m.in. pomiar grubości kompleksu błony wewnętrznej – błony środkowej tętnicy szyjnej (intima-media thickness, IMT) oraz parametry sztywności tętnic (arterial stiffness, AS).

W ostatnim czasie znacznie wzrasta zainteresowanie rolą sztywności tętnic jako czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego biorącego aktywnie udział w patomechanizmie chorób układu krążenia<sup>6</sup>. Sztywność tętnic jest integralną częścią procesu starzenia naczyń („vascular aging”)<sup>8</sup>, a proces ten zawiera się w pojęciu „wieku naczyniowego”. Sam wiek naczyniowy (vascular age, VA) z kolei wskazuje na faktyczny stan układu sercowo-naczyniowego danej osoby w danym momencie i nierzadko różni się od wieku chronologicznego. Może on być zatem uznany za pewną próbę oszacowania wieku biologicznego.

Potrafiąc określić wiek naczyniowy i biologiczny, a także identyfikując nowe markery ryzyka CVD, możliwe będzie jeszcze bardziej adekwatne określenie ryzyka – szczególnie wśród grup pacjentów, u których ryzyko może być niedoszacowane. Umożliwi to podjęcie odpowiednio intensywnych działań profilaktycznych, co w konsekwencji może przełożyć się na zmniejszenie liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych.

## **1.2 Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych**

Koncepcja czynników istotnie zwiększających ryzyko CVD pojawiła się w wiedzy medycznej w połowie XX wieku<sup>9</sup>. Rozwinięciem tych założeń był szereg epidemiologicznych badań populacyjnych, podczas których określono jedne z pierwszych przyczyn rozwoju chorób układu krążenia. Dziś część z tych przyczyn identyfikuje się jako czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Czynniki, które wyodrębniono w pierwszej kolejności, a następnie na przestrzeni wieloletnich obserwacji dokładnie przebadano i opisano, określa się obecnie jako tzw. klasyczne czynniki ryzyka CVD. Kolejne badania, obserwacje i postępująca wiedza

medyczna zidentyfikowały niemniej cały szereg innych, dodatkowych przyczyn dla rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego. Aktualnie te dodatkowe czynniki ryzyka można określić jako nowe lub nieklasyczne.

Za początek dynamicznego rozwoju wiedzy na temat przyczyn CVD, można uznać początek lat 50-tych ubiegłego wieku. To po zakończeniu II wojny światowej zaczęto szczególnie zwracać uwagę na ogromny problem chorób układu krążenia, a celem lepszego poznania ich przyczyn, rozpoczęto szereg kolejnych badań epidemiologicznych. Jednym z największych takich badań było toczone się po dziś dzień amerykańskie badanie The Framingham Heart Study (FHS)<sup>10</sup>. Obserwacje, które pozyskano w trakcie badania FHS stały się podwaliną pod aktualną wiedzę na temat epidemiologii oraz etiologii CVD. Z kolei jeden z dyrektorów tego badania dr W.B.Kannel uznawany jest za autora określenia „czynniki ryzyka”<sup>11</sup>. Historyczna analiza przebiegu oraz okoliczności towarzyszących FHS, daje wgląd w ogromną przemianę, jaka dokonała się w wiedzy medycznej przez ostatnie siedemdziesiąt lat trwania badania Framingham. W tym kontekście należy przytoczyć historię prezydenta Stanów Zjednoczonych F.D.Roosevelta, którą można uznać za jedno z kół zamachowych rozwoju nauki o CVD<sup>12</sup>. Roosevelt zmarł w wieku 63 lat w roku 1945 z powodu krwawienia wewnątrzczaszkowego, ze stwierdzanym wówczas ciśnieniem skurczowym krwi (systolic blood pressure, SBP) przekraczającym 300mmHg. Niemniej jeszcze pięć lat wcześniej prezydencki lekarz Stanów Zjednoczonych Ameryki, stwierdzając ciśnienie prezydenta na poziomie 140-180/90-100mmHg, miał uznać je za „mieszczące się w granicach normy do wieku”. Rok przed śmiercią F.D.Roosevelta, jeden z amerykańskich kardiologów przy wartościach SBP prezydenta przekraczających 180mmHg, jako nieliczny z ówczesnych lekarzy, rozważał diagnozę nadciśnieniowej choroby serca. Niestety w tamtym czasie mógł on zaoferować jedynie terapię preparatami digoksyny oraz zalecić spożycie mniejszej ilości soli. Po śmierci Roosevelta jego następca – prezydent Harry Truman zwrócił uwagę, że nadciśnienie tętnicze oraz choroby układu krążenia to główna przyczyna zgonów Amerykanów i zalecił stworzenie programów mających na celu przeciwdziałanie temu zjawisku. W 1947r. rozpoczęto program Framingham Heart Study (FHS), a rok później włączono do badania pierwszego uczestnika. Na miejsce badania wybrano małe miasteczko Framingham w stanie Massachusetts (wówczas liczące około 28 tysięcy mieszkańców). Populację miasta stanowiła przede wszystkim „klasa średnia” rasy białej, pochodzenia głównie europejskiego – co według badaczy było wówczas najlepszym odzwierciedleniem amerykańskiego społeczeństwa. Na wybór miejsca badania złożyły się: dobra wola mieszkańców, a także bliskość miejscowości do dużych ośrodków medycznych (głównie z Bostonu), w których pracowali, a tym samym mogli

dojeżdżać do Framingham, ówcześni kardiolodzy. Dziś Framingham Heart Study trwa nadal, a na początku nowego stulecia do badania kwalifikowano nową kohortę uczestników - trzecią ich generację. Na przestrzeni 70 lat trwania badania zebrane dane pomogły w zrozumieniu mechanizmów rozwoju CVD, a w dalszej kolejności na ich podstawie stworzono szereg skal przewidujących ryzyka: zdarzeń sercowo-naczyniowych, rozwoju niewydolności serca czy wystąpienia udaru mózgu lub migotania przedsionków.

Tabela 1. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Klasyczne		Nieklasyczne/Nowe
Niemodyfikowalne	Modyfikowalne	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek</li> <li>• Płeć</li> <li>• Rasa</li> <li>• Historia rodzinna przedwczesnej CVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nikotynizm</li> <li>• Stężenie cholesterolu LDL</li> <li>• Nadciśnienie tętnicze</li> <li>• Cukrzyca</li> <li>• Otyłość</li> <li>• Styl życia               <ul style="list-style-type: none"> <li>- brak ruchu</li> <li>- nieprawidłowa dieta</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Homocysteina</li> <li>• Fibrynogen</li> <li>• Upośledzona fibrynoliza</li> <li>• Reaktywność płytek</li> <li>• Nadkrzepliwość</li> <li>• Lipoproteina a</li> <li>• Czynniki infekcyjne</li> <li>• Markery zapalne</li> <li>• CRP</li> <li>• Interleukina 6</li> <li>• Zakażenie wirusem HIV</li> <li>• Radioterapia śródpiersia i/lub ściany klatki piersiowej</li> <li>• Mikroalbuminuria</li> <li>• Remnanty lipoprotein</li> <li>• Niealkoholowe stłuszczenie wątroby</li> <li>• Przewlekła choroba nerek</li> <li>• Toczeń układowy</li> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów</li> <li>• Choroba zapalna jelit</li> <li>• Zaburzenia gospodarki testosteronu</li> <li>• Niedoborów witaminy D</li> <li>• i inne</li> </ul>

Skróty: CVD, choroba sercowo-naczyniowa; LDL, lipoproteina o niskiej gęstości; CRP, białko C-reaktywne; HIV, ludzki wirus niedoboru odporności.

### 1.3 Skale ryzyka chorób sercowo-naczyniowych

Jak już wspomniano wcześniej, na podstawie licznych toczących się badań, w tym wieloletnich obserwacji różnych kohort epidemiologicznych, udało się ustalić ryzyko występowania określonych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dzięki temu stworzono odpowiednie modele matematyczne, by następnie wyliczyć ryzyko wystąpienia CVD. W ten sposób powstały skale ryzyka.

Obecnie istnieje wiele różnych modeli i skal ryzyka, a wśród najbardziej popularnych można wymienić: Framingham Risk Score (FRS)<sup>13</sup>, SCORE<sup>14</sup>, model oszacowania ryzyka CVD ze Scottish Intercollegiate Guidelines Network (ASSIGN)<sup>15</sup>, QRISK<sup>16</sup>, PROCAM (Prospective Car-diovascular Munster Study)<sup>17</sup>, CUORE<sup>18</sup>, Pooled Cohort equations<sup>19</sup>, Arriba<sup>20</sup> oraz Globorisk<sup>21</sup>. Największe towarzystwa kardiologiczne (Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne - European Society of Cardiology, ESC; Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne - American Heart Association - AHA oraz American College of Cardiology - ACC; Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne - Canadian Cardiovascular Society, CCS) zalecają używanie jednej konkretnej skali, w zależności od występujących różnic w danych populacjach, warunków oraz potrzeb konkretnego kraju lub regionu. Pomimo tego większość systemów i skal oceny ryzyka CVD daje porównywalne wyniki, kiedy stosuje się je w populacjach o podobnej charakterystyce jak ta, na podstawie której dany system oceny ryzyka został stworzony.

Od 2003r. wytyczne prewencji CVD Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego zalecały stosowanie systemu SCORE, ponieważ opiera się on na dużych europejskich kohortach, był poddawany zewnętrznej walidacji, a także stosunkowo prosto ulega rekaliibracji dla poszczególnych krajów europejskich. Niemniej w najnowszych wytycznych z 2021r. zaproponowano nową skalę ryzyka: system SCORE2 wraz z jego modyfikacją SCORE2-OP<sup>3</sup>. Poszczególne skale i różnice pomiędzy nimi opisano w kolejnych rozdziałach.

### **1.3.1 Framingham risk score (FRS)**

Skala powstała na podstawie wieloletniej obserwacji kohort z badania FHS. Skala ta określa ryzyko wystąpienia pierwszej, jakiegokolwiek manifestacji choroby sercowo-naczyniowej na przestrzeni następnych 10 lat. Na potrzeby tej skali choroby układu sercowo-naczyniowego zdefiniowano jako: zgon z przyczyn wieńcowych, jakiegokolwiek incydent ostrego zespołu wieńcowego, w tym zawał serca oraz dławicę piersiową niestabilną, udar niedokrwienny mózgu, incydent przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego (transient ischemic attack, TIA), chorobę tętnic obwodowych oraz niewydolność serca. Ryzyko może być wyliczane dla osób w wieku od 30 do 74 lat. Zmienne używane dla obliczenia ryzyka to: wiek, występowanie cukrzycy, palenie papierosów, leczone lub nie choroba nadciśnieniowa, stężenie cholesterolu całkowitego (total cholesterol, TC) oraz stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C). Ryzyko jest obliczane przy użyciu kalkulatorów z odpowiednio dobranych wzorów

uwzględniających powyższe zmienne. Obecnie kalkulatory te są powszechnie dostępne, również w wersji online na stronach internetowych badania FHS: [www.framinghamheartstudy.org](http://www.framinghamheartstudy.org).

W skali FHS oblicza się wartości ryzyka wyrażone w procentach, a wyliczone wartości zaliczają badaną osobę do konkretnej kategorii ryzyka. Kategorie określono jako: niskie, umiarkowane lub wysokie. Wytyczne Canadian Cardiovascular Society<sup>22</sup> interpretują wartość <10% jako ryzyko niskie, 10-19% jako ryzyko umiarkowane, a  $\geq 20\%$  jako ryzyko wysokie.

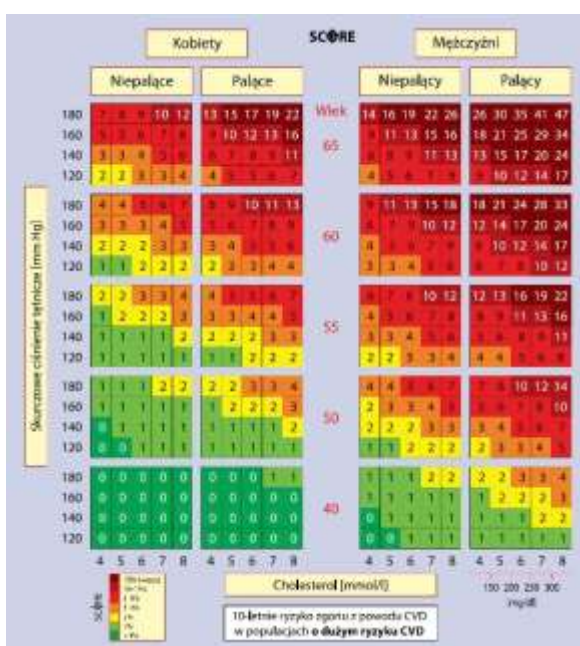
Od momentu powstania i dalszego rozwoju, FRS została zaadaptowana, używana i rekomendowana przez wiele towarzystw medycznych. Aktualnie pozostaje w użyciu głównie do celów naukowych. W ocenie klinicznej jest zalecana przez Kanadyjskie Towarzystwo Kardiologiczne<sup>23</sup>. W Stanach Zjednoczonych Ameryki rekomenduje się obecnie używanie odrębnych, nowopowstałych skal, które lepiej identyfikują ryzyko pod względem różnic rasowych. Z kolei europejskie towarzystwa medyczne zalecają skale oparte na własnych badaniach epidemiologicznych.

### **1.3.2 SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation)<sup>23</sup>**

Projekt SCORE stworzono, aby móc określać ryzyko CVD dla populacji europejskiej. Składał się on z 12 kohort różnych europejskich populacji (pierwotnie bez udziału Polski). W sumie w obserwacji znajdowało się ponad 200 tys. osób. Na podstawie tych badań udało się zaprojektować skale ryzyka pozwalające określać ryzyko śmiertelnego epizodu sercowo-naczyniowego na przestrzeni kolejnych dziesięciu lat u osób dotychczas bez rozpoznanej CVD (tzw. profilaktyka pierwotna). W prowadzonych obserwacjach nie brano pod uwagę osób z rozpoznaniem cukrzycy (DM), tym samym a priori osoby z DM wykluczane są z systemu SCORE. W skali SCORE wykorzystuje się pięć zmiennych: wiek, płeć, wartość ciśnienia skurczowego krwi, stężenie cholesterolu całkowitego, a także palenie papierosów. Pierwotnie system został zaprojektowany dla osób w wieku od 40 do 65 lat. Skala SCORE uwzględnia ponadto czasowe zmiany umieralności z powodu CVD oraz częstość występowania czynników ryzyka, co umożliwia jej stosowanie w różnych populacjach. Obecnie dostępne są wersje skalibrowane do warunków i potrzeb różnych państw. W kolejnych latach prowadzone obserwacje epidemiologiczne poszerzono o kolejne państwa europejskie, tworząc unowocześnione wersje systemu SCORE dla każdego kraju osobno. W 2015r. opublikowano polską wersję systemu: Pol-Score<sup>24</sup>. Był on odpowiednio skalibrowany dla polskiej populacji i oparty głównie na badaniach NATPOL<sup>25</sup>. Pol-Score umożliwia ocenę pacjentów na takich

samych założeniach jak pierwotny SCORE, niemniej rozwija grupę pacjentów o osoby starsze (do 70 roku życia), a w nowszych kalibracjach nawet do 85 roku życia.

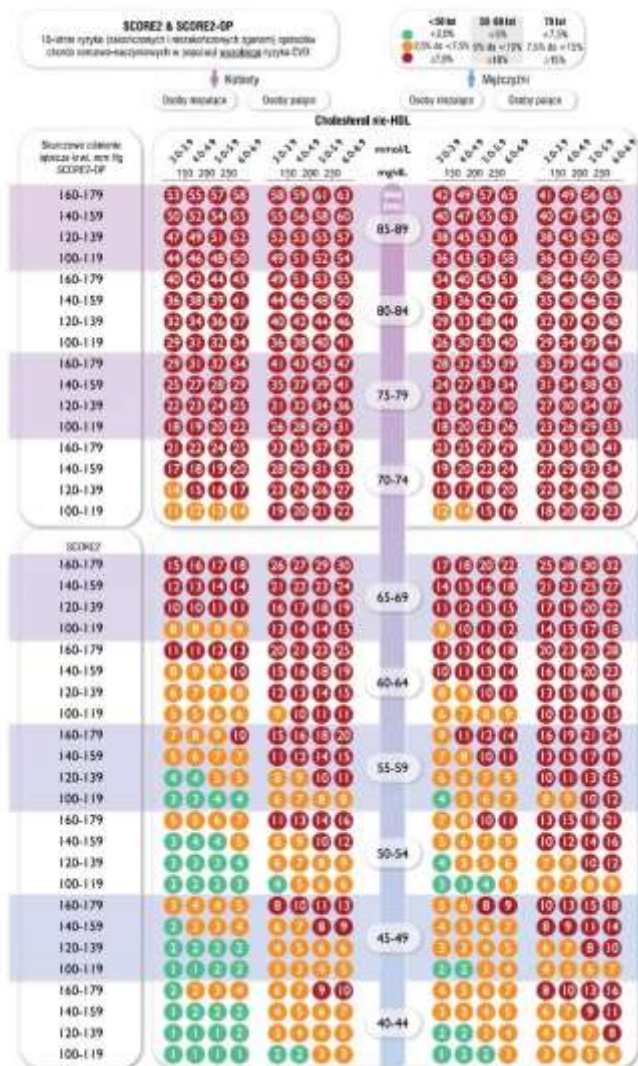
System SCORE w wielu publikacjach i ocenach był uważany za bardziej wiarygodny i prostszy w stosunku do innych skal. Wiązano to z faktem, iż skala SCORE ocenia umieralność z przyczyn CVD, natomiast inne skale określały nie samą umieralność, a łączną częstość występowania jakichkolwiek zdarzeń sercowo-naczyniowych - zarówno nie- jak i śmiertelnych epizodów. Niemniej jednak część ekspertów uważa powyższy fakt za wadę systemu SCORE. Kolejne obserwacje wykazały, iż zachorowalność na CVD w połączeniu ze śmiertelnością z powodu tychże chorób lepiej odzwierciedla całkowite obciążenie związane z ryzykiem wystąpienia CVD<sup>22</sup>. Dodatkowo stwierdzano, iż wraz ze wzrostem wieku ocenianej osoby, to sam wiek w stosunku do innych czynników ryzyka staje się jedną z istotniejszych zmiennych determinujących ryzyko. Ponadto wraz z wiekiem rośnie również ryzyko zgonu z przyczyn innych niż CVD. Tym samym adekwatne określenie ryzyka u osób po 70 r.ż. staje się dużym wyzwaniem. Wspomniane aspekty ryzyka u osób starszych mogą istotnie przeszacowywać ryzyko podczas używania tradycyjnych modeli do określania ryzyka CVD, co w dalszej perspektywie może prowadzić do przeszacowania potencjalnych korzyści z zastosowanego leczenia. Dodatkowo cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) oraz cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości (nie-HDL-C) wydają się lepiej korelować z ryzykiem niż cholesterol całkowity. Konsekwencją tych spostrzeżeń jest ewolucja skali SCORE w skalę SCORE2 oraz SCORE2-OP.



Rycina 1. Karta oceny ryzyka systemu SCORE – wg wytycznych ESC 2016r.<sup>26</sup>

### 1.3.3 SCORE2 i SCORE2-OP

Skala SCORE2 określa ryzyko częstości występowania epizodów CVD zakończonych i nie-zakończonych zgonem. W przypadku SCORE2-OP ryzyko dodatkowo skorygowano o konkurujące ryzyko zgonu niezwiązane z CVD u pozornie zdrowych osób w wieku  $\geq 70$  lat. Skale te wykorzystują te same zmienne, co skala SCORE za wyjątkiem stężenia całkowitego cholesterolu, które zmieniono na stężenie cholesterolu nie-HDL. Dodatkowo skala SCORE2-OP pozwala określać ryzyka dla osób w wieku do 89 lat. Kategorie ryzyka określono jako: „niskie do umiarkowanego”, wysokie i bardzo wysokie. Przynależność do danej kategorii ryzyka na podstawie wartości ryzyka, różni się w zależności od wieku osoby ocenianej. Przykładowo: w wieku poniżej 50 lat ryzyko niskie-do-umiarkowanego określa procent ryzyka  $<2,5$ ; z kolei dla osób powyżej 70 roku życia ta sama kategoria ryzyka zawiera się w ryzyku  $<7,5\%$ .



Rycina 2. Karta oceny ryzyka SCORE2 i SCORE2-OP – wg wytycznych ESC 2021<sup>3</sup>

### 1.3.4 Różnice pomiędzy skalami

Podstawową różnicą pomiędzy skalą SCORE i FRS jest populacja, na podstawie której systemy te powstały. Populacje, które znacząco różnią się od populacji wykorzystanej w projektowaniu danej skali, mogą posiadać diametralnie inne ryzyko w stosunku do tego, jakie zostałyby wyliczone dla tych osób przy użyciu danej skali. Różnice te mogą zawierać się w odmiennościach: rasowych, etnicznych, socjoekonomicznych oraz kulturowych. Istnieje możliwość przeniesienia danej skali na inną populację. Wykonuje się to przy użyciu stałych matematycznych modyfikujących wzory zawarte w skalach i w większości przypadków nie wpływa to istotnie na różnice w szacowaniu ryzyka. Nie ma jednak pewności co do dokładności szacowania ryzyka przy przenoszeniu różnych systemów na populacje nieprzebadane. Część badań<sup>27</sup> potwierdza brak różnic pomiędzy SCORE i FRS w przewidywaniu ryzyka CVD w określonych populacjach.

Drugą istotną różnicą są czynniki brane pod uwagę przy wyliczaniu ryzyka. W przypadku FRS oprócz stężenia cholesterolu całkowitego, stosuje się także stężenie cholesterolu frakcji HDL. Ponadto przy obliczeniu ryzyka FRS należy określić czy nadciśnienie tętnicze jest leczone farmakologicznie. Kolejną braną pod uwagę zmienną w odniesieniu do FRS jest ewentualne rozpoznanie cukrzycy. Skali SCORE nie stosuje się dla osób z rozpoznaną cukrzycą, gdyż diagnoza DM była jednym z wykluczeń dla badań populacyjnych systemu SCORE. Według wytycznych ESC<sup>3</sup> osoby z rozpoznaniem DM kategoryzuje się w większości do wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka. Część osób z DM można niemniej uznać za osoby umiarkowanego ryzyka CVD. Dzieje się tak w przypadku niedawno rozpoznanej, optymalnie leczonej cukrzycy, bez powikłań, u młodych osób bez dodatkowych czynników ryzyka. Pomimo bezsprzecznego faktu, iż cukrzyca znacząco wpływa na ryzyko CVD, wydaje się iż klasyfikacja kategorii ryzyka osób z DM, jedynie na podstawie niewielkiej liczby zmiennych bez brania pod uwagę ich nasilenia oraz obecności powikłań narządowych cukrzycy, może być przyczyną błędnego oszacowania ryzyka. Skale uwzględniające osoby z cukrzycą mogą dodatkowo pomóc w dokładniejszej analizie i kategoryzacji tych osób.

Kolejną istotną różnicą pomiędzy SCORE i FRS to rodzaj przewidywanego ryzyka. System SCORE ocenia 10-letnie ryzyko wystąpienia pierwszego zdarzenia śmiertelnego związanego z CVD; z kolei FRS ocenia ryzyko jakiegokolwiek zdarzenia sercowo-naczyniowego (cardiovascular, CV) - zakończonego zgonem lub nie. Z oczywistych względów ryzyko wszystkich epizodów CV będzie wyższe. Stwierdzając 3 do 4-krotnie niższe wartości ryzyka zgonów w stosunku do całkowitego ryzyka CVD można spodziewać się jedynie minimalnej różnicy pomiędzy ryzykiem zgonu z przyczyn CVD dwóch pacjentów, którzy



nieznacznie różnią się między sobą wartościami poszczególnych czynników ryzyka. To stwarza z kolei większe prawdopodobieństwo niedoszacowania lub przeszacowywania ryzyka u osób z ryzykiem granicznym dla danych kategorii ryzyka. Niemniej wybór oceny zgonów z przyczyn CV zamiast całkowitej liczby zdarzeń o etiologii CV, był w przypadku SCORE zabiegiem celowym. Częstość zdarzeń niezakończonych zgonem potrafi być ściśle uzależniona od przyjętych definicji dla tych epizodów i tym samym w różnych systemach medycznych czy systemach raportowania potrafi być znacząco różna. Ponadto zastosowanie śmiertelności umożliwia lepszą rekaliibrację skal. Każdy system oceny ryzyka CVD może powodować przeszacowanie ryzyka w tych krajach, w których dochodzi do spadku śmiertelności, natomiast niedoszacowanie ryzyka pojawi się w krajach, w których nastąpił wzrost śmiertelności. Tym samym, posiadając dane o śmiertelności, które to z kolei są dobrze dostępne, można łatwo przeprowadzić rekaliibrację skali nie obawiając się o brak adekwatności danych. W przypadku incydentów niezakończonych zgonem, dane o nich oraz ich raportowaniu są znacznie trudniej dostępne lub w przypadku niektórych regionów wręcz niemożliwe do uzyskania. Biorąc pod uwagę, iż system SCORE miał określać ryzyko w populacjach europejskich, gdzie same systemy zdrowotne poszczególnych krajów potrafią diametralnie różnić się między sobą, oparcie skali jedynie o zdarzenia śmiertelne wydaje się być optymalnym wyborem.

Kolejną różnicą pomiędzy FRS i SCORE jest ocena ryzyka w poszczególnych kategoriach wiekowych. Skala FRS pozwala oceniać ryzyko od 30 do 74 roku życia, natomiast SCORE od 40 do 65 roku życia (a w niektórych rekaliibracjach do 70 lub nawet 80 roku życia). Ocena ryzyka osób młodych nastrocza sporych trudności. Z oczywistych względów osoby bardzo młode będą miały niskie bezwzględne ryzyko powikłań CV. Biorąc pod uwagę tabele SCORE: zdrowy 40-latek bez jakichkolwiek czynników ryzyka będzie miał takie samo ryzyko jak ten sam 40-latek posiadający wysokie ciśnienie tętnicze krwi, wysokie stężenie cholesterolu i palący papierosy. Problem ten dodatkowo zostaje pogłębiony przez używanie ryzyka opartego na śmiertelności, a nie ryzyka jakichkolwiek zdarzeń CV. Celem lepszego ukazania problemu rozwoju CVD u osób młodych proponuje się inne sposoby oceny ryzyka. W tym celu można stosować metodę obliczania ryzyka względnego, a więc pokazywać ile razy wyższe jest ryzyko osoby młodej z wysokim ciśnieniem krwi i palącej papierosy od ryzyka osoby w tym samym wieku ale bez w/w czynników ryzyka. Pomimo pozostawania obu osób w tej samej kategorii ryzyka niskiego, osoba z podwyższonym ciśnieniem krwi może być 5 do 10-krotnie bardziej narażona na rozwój CVD. Dodatkowo proponuje się również metodę obliczenia wieku serca. Polega ona na przedstawieniu wieku, jaki miałby pacjent z idealnie kontrolowanymi czynnikami ryzyka (niepalący papierosów, z prawidłowymi wartościami SBP i TC), a

posiadający takie same ryzyko jak badany pacjent. Wiek serca można obliczyć w oparciu o większość dostępnych skal ryzyka. Odpowiednie podejście do adekwatnego określenia ryzyka osób młodych jest krytyczne z dwóch względów. Po pierwsze wczesna identyfikacja czynników ryzyka i odpowiednia ich modyfikacja pozwala uniknąć poważnych powikłań chorobowych w przyszłości; po drugie zbyt intensywna interpretacja ryzyka młodych pacjentów prowadzi do nadużywania niepotrzebnej farmakoterapii<sup>28</sup>.

#### **1.4 Procesy ateromatyczne i arteriosklerotyczne**

Dziedzina wiedzy badająca powyższe procesy jest obecnie dynamicznie rozwijającą się gałęzią medycyny. Istnieją niemniej pewne nieścisłości dotyczące definicji procesów ateromatycznych (czasami nazywanych aterosklerotycznymi) oraz arteriosklerotycznych – szczególnie w zakresie kategoryzacji oraz podziału tychże procesów<sup>29,30</sup>. Najważniejsze jednak to odróżnienie procesu *atero* (z greckiego *atheroma* – blaszka miażdżycowa) od procesów *sclero* (z greckiego *sclerosis* – stwardnienie).

Proces ateromatyczny (miażdżycowy) to podstawowy mechanizm prowadzący do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych<sup>31</sup>. Polega on na akumulacji lipidów, elementów włóknistych oraz zwapnień w zakresie dużych tętnic. Proces ten zaczyna się od postępującej dysfunkcji endotelium, a na jego inicjację składa się cały szereg mechanizmów zarówno biochemicznych jak i mechanicznych, rozpoczynających się od zaburzeń hemostazy śródbłonna naczyń. Wraz z zaburzoną dysfunkcją endotelium, dochodzi do gromadzenia się cząsteczek LDL-C w zakresie intymy, co w kolejnym etapie prowadzi do aktywacji monocytów i dalszej modyfikacji błony wewnętrznej. Proces ten pogłębia dysfunkcję śródbłonna, a dalsza utrata hemostazy przez komórki endotelium predysponuje do wazokonstrykcji, dalszego nacieku ściany przez lipidy i leukocyty, aktywacji płytek krwi oraz zwiększenia podatności na stres oksydacyjny. Na wyżej wymienione mechanizmy nakłada się działanie kaskady czynników zapalnych. Całość tych procesów oddziałujących na ścianę naczynia zapoczątkowuje tworzenie się blaszki miażdżycowej.

Arterioskleroza to z kolei choroba tętnic charakteryzująca się pogrubieniem, utratą elastyczności oraz remodelingiem ściany naczynia<sup>32</sup>. Jest to odmienne pojęcie od miażdżycy czyli ateromatozy.

Łącząc ze sobą procesy ateromatozy i arteriosklerozy – wspólnie prowadzą one do pogrubienia ścian tętnic, utraty ich elastyczności, zmniejszenia światła naczyń, a więc w ostateczności do zaburzeń przepływu krwi i rozwoju CVD. Miarą procesu miażdżycowego będzie blaszka miażdżycowa. Z kolei miarą utraty elastyczności tętnic będzie wzrost wartości

parametrów sztywności tętnic. Proces miażdżycowy rozwija się w zakresie błony wewnętrznej naczyń, natomiast procesy zwiększające sztywność tętnicy mają miejsce głównie w obrębie błony środkowej.

Aktualnie dostępne prace nie są zgodne co do zależności między sztywnością tętnic a zmianami miażdżycowymi. Nie jest jasne, czy procesy aterosklerozy i arteriosklerozy zachodzą równocześnie, czy jeden wynika z drugiego lub też są całkowicie od siebie niezależne. Część opracowań wykazuje, iż sztywność tętnic koreluje z obecnością blaszki miażdżycowej<sup>33,34</sup>. Z kolei jedna z hipotez mówi, iż proces miażdżycowy prowadzi do zwiększonej sztywności przez zapoczątkowanie hemodynamicznych zmian oraz dysfunkcji śródbłonna, co w błędnym kole promuje dalszy rozwój miażdżycy<sup>35</sup>. Alternatywnie - to pierwotnie zwiększona sztywność tętnic może powodować postępujące uszkodzenie ściany naczyń i w konsekwencji zapoczątkowywać proces tworzenia się blaszek miażdżycowych<sup>36</sup>. Możliwy jest również przebieg obu procesów równocześnie.

### **1.5 Grubość kompleksu błona wewnętrzna - błona środkowa**

Grubość kompleksu błona wewnętrzna - błona środkowa oceniana jest w badaniu ultrasonograficznym tętnic szyjnych. IMT określa się, badając odległość między dwoma równoległymi, echogenicznymi liniami: pierwszą znajdującą się między światłem naczyń a błoną wewnętrzną; drugą zawierającą się między błoną środkową a przydanką<sup>37</sup>. IMT jest markerem zarówno wczesnego rozwoju procesu miażdżycowego jak i przerostu mięśniówki gładkiej<sup>26</sup>. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego na temat prewencji CVD z 2016r. oraz 2021r., za prawidłową wartość IMT uznaje się grubość nieprzekraczającą 0,9 mm<sup>3,26</sup>. Z kolei obecność ogniskowego zgrubienia większego o 50% niż otaczającą go ścianę naczyń, lub też ogniskowy region ściany tętnicy szyjnej, którego grubość IMT przekracza 1,5 mm, uznaje się za blaszkę miażdżycową. Obserwacje wykazujące, iż zwiększona wartość IMT jest zbieżna z histopatologiczną diagnozą miażdżycy stwierdzali już 27 lat wcześniej Pignoli i wsp.<sup>38</sup> Tym samym zwiększona IMT może przewidywać ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych. Stosunkowo dobrze udokumentowana pozostaje przede wszystkim zależność pomiędzy IMT a zdarzeniami w zakresie krążenia mózgowego, w tym z ryzykiem udaru niedokrwiennego mózgu<sup>39,40</sup>. Ponadto w metaanalizie Willeita i wsp.<sup>41</sup> wykazywano, iż interwencje zmniejszające progresję grubości IMT, zmniejszają również ilość incydentów CV a także względne ryzyko CVD. Z kolei duże badanie populacyjne Rotterdam Study<sup>42</sup> wykorzystywało pomiar IMT jako surogat rozwoju miażdżycy i wykazało, iż IMT może być markerem uogólnionego procesu miażdżycowego. Dodatkowo we wspomnianym

badaniu wykazano zależność pomiędzy IMT a ryzykiem udaru mózgu, dławicy piersiowej, zawału serca, objawowej miażdżycy tętnic kończyn dolnych oraz nadciśnienia tętniczego. Drugie istotne, duże badanie populacyjne: ARIC study (Atherosclerosis Risk in Communities)<sup>43</sup> potwierdziło, iż IMT jest niezależnym predyktorem choroby niedokrwiennej serca. Stwierdzano m.in., że pogrubienie IMT o 0,2 mm było związane z 33% zwiększeniem ryzyka wystąpienia zawału serca, a także z 28% zwiększeniem ryzyka wystąpienia udaru niedokrwiennej mózgu. Ponadto badacze badania ARIC podjęli próbę wyznaczenia normogramów dla średniej wartości IMT w zależności od wieku osób zdrowych.

Zgodnie z wytycznymi ESC, IMT tętnicy szyjnej to niezależny czynnik predykcyjny chorób sercowo-naczyniowych<sup>3</sup>. W jednej z metaanaliz nie wykazano jednak wartości dodanej dla IMT w porównaniu z oceną ryzyka wg skali Framingham w przewidywaniu wystąpienia CVD – nawet u pacjentów z ryzykiem umiarkowanym<sup>44</sup>. Z kolei w części badań<sup>45</sup> podkreśla się, że pomiary określające charakterystykę oraz grubość blaszki miażdżycowej lepiej przewidują CVD niż sama ocena IMT. Pomiar IMT zalecano do stratyfikacji ryzyka CV u osób pośredniego ryzyka CV w klasie zaleceń IIa w Wytycznych Postępowania w Nadciśnieniu Tętniczym ESC z 2013r.<sup>46</sup>. Według najnowszych, wspomnianych wyżej wytycznych ESC dotyczących prewencji CVD<sup>3</sup>, z uwagi na brak pełnej standaryzacji w zakresie zarówno definicji jak i pomiaru wartości IMT, a także wysoką zmienność i niską powtarzalność wewnątrzosobniczą, pomiar IMT może być rozważany jako modyfikator ryzyka u pacjentów z pośrednim ryzykiem, gdy nie jest możliwa ocena wskaźnika uwapnienia tętnic wieńcowych.

## **1.6 Sztywność tętnic - fizjologia i patofizjologia**

Sztywność to inaczej odwrotność podatności, a więc obniżona zdolność do deformacji danego ośrodka podczas przyłożenia do niego siły. Zatem sztywność tętnic oznacza obniżoną możliwość deformacji naczynia, czyli innymi słowy zmian jego objętości podczas rozkurczu i skurczu pod wpływem działania siły, jaką w przypadku układu naczyniowego jest ciśnienie krwi.

Ściana tętnicy zbudowana jest z trzech warstw: przydanki, błony środkowej i śródbłonna. Z kolei warstwa środkowa jako najgrubsza w głównym stopniu odpowiada za właściwości sprężyste całego naczynia. Warstwa środkowa tętnicy składa się przede wszystkim z włókien elastynowych oraz kolagenowych. W pierwszej kolejności stres ciśnieniowy powoduje ścięczenie i degradację włókien elastyny, które w dalszej kolejności zastępowane są przez włókna kolagenowe o zmienionej strukturze<sup>47</sup>. Dołącza się do tego zwiększona aktywność metaloproteinaz wynikająca z aktywowanego procesu zapalnego oraz stresu

oksydacyjnego, co jeszcze bardziej pogłębia patologię w zakresie włókien budujących ścianę naczynia. W dalszej kolejności zdeformowane włókna elastyny stają się podatne na wysycenie przez wapń, a więc tzw. zjawisko elastokalcynozy, które nasila proces sztywnienia<sup>48</sup>. Ponadto dochodzi również do dalszych zmian w zakresie białek elastyny i kolagenu w wyniku modyfikacji tych włókien przez końcowe produkty zaawansowanej glikacji tzw. AGEs (advanced glycosylation endproducts)<sup>49</sup>. AGEs inicjują i intensyfikują błędne koło patofizjologii sztywności tętnic poprzez nasilenie procesu zapalnego oraz dalszą produkcję metaloproteinaz.

Na sztywność tętnic ma również wpływ funkcja komórek śródbłonna. Dysfunkcja endotelium następuje w wyniku zwiększenia aktywności wolnych rodników, spadku syntezy czynników wazodylatacyjnych (m.in. tlenku azotu), zwiększeniu napięcia mięśniówki gładkiej naczyń oraz wzrostu stężenia molekuł wazokonstrykcyjnych: przede wszystkim angiotensyny II i endoteliny. W tym kontekście wpływ układu renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS) na funkcję ściany tętnic ma swoją istotną i wielokierunkową rolę. Angiotensyna II jest odpowiedzialna za zmniejszenie produkcji elastyny oraz jednoczesne zwiększenie ilości kolagenu. Ponadto hormon ten przyczynia się do przerostu komórek mięśni gładkich budujących ścianę naczyniową, pobudza cytokiny zapalne i zmniejsza produkcję tlenku azotu. Tym samym bierze on udział we wszystkich wspomnianych procesach prowadzących do wzrostu sztywności tętnic. Aldosteron, kolejny składnik układu RAAS, jest także istotnym czynnikiem inicjującym przerost komórek mięśni gładkich, a także wpływa na proces włóknienia w zakresie ściany tętnic pośrednio poprzez aktywację endoteliny-1<sup>50</sup>.

Na proces sztywnienia tętnic wpływa również dieta bogata w sól kuchenną. Wysoka zawartość NaCl w diecie aktywuje niekorzystne w kontekście sztywnienia, wyżej już wspomniane mechanizmy: przerost komórek mięśni gładkich, wzrost produkcji kolagenu oraz zaburzenia funkcji śródbłonna<sup>51</sup>.

### **1.6.1 Metody pomiaru sztywności tętnic**

Do pomiaru sztywności tętnic można użyć różnych metod, a sam pomiar można wykonać w różnych obszarach naczyniowych<sup>52,53</sup>. Tym samym w zakresie AS można wyróżnić sztywność lokalną, regionalną oraz systemową. AS lokalna i regionalna może być zmierzona metodami nieinwazyjnymi, z kolei pomiar sztywności systemowej dokonywany jest jedynie w oparciu o model układu krążenia.

W odniesieniu do *regionalnej* AS, złotym standardem pozostaje pomiar szyjno-udowej prędkości fali tętna (carotid-femoral pulse wave velocity, cfPWV). Dokonując tego pomiaru używa się tonometrii aplanacyjnej, otrzymując krzywe ciśnienia tętnicy szyjnej oraz tętnicy udowej, następnie mierzy się opóźnienia między podstawą tych krzywych, by w dalszej kolejności podzielić odległość między miejscami pomiaru przez czas opóźnienia<sup>53</sup>. Metoda ma jednak kilka ograniczeń. Przede wszystkim biorąc pod uwagę równanie Bramwella i Hilla, prędkość fali tętna jest proporcjonalna do iloczynu sztywności i powierzchni światła tętnicy, tym samym parametr ten jest zależny od ciśnienia tętniczego<sup>54</sup>. Ponadto cfPWV odzwierciedla sztywność długiego odcinka aorty, który w swym przebiegu posiada niejednorodną budowę ściany. Poza tym parametr cfPWV nie bierze pod uwagę aorty wstępującej. Własności mechaniczne tej części aorty w największym stopniu określają wczesne skurczowe obciążenie pulsacyjne lewej komory<sup>55</sup>. Prędkość fali tętna można również wyznaczać nie tylko w odcinku szyjno-udowym, ale również w innych regionach aorty. Pomiar cfPWV to jak wspomniano wyżej złoty standard pomiaru regionalnej AS, niemniej w krajach azjatyckim częściej stosuje się pomiar na odcinku ramię-kostka (brachial-ankle pulse wave velocity, baPWV)<sup>56</sup>. Możliwe są również pomiary w innych regionach: sercowo-szyjny (heart-carotid, hc), sercowo-ramienny (heart-brachial; hb) czy udowo-kostkowy (femoral-ankle, fa). W zależności od badanego odcinka, zmienia się średnica tętnic, tym samym część pomiarów określa sztywność w dużych tętnicach a więc tzw. centralną AS (pomiar haPWV, hcPWV), a część pokazuje sztywność mniejszych tętnic, czyli tzw. obwodową AS (pomiar faPWV). Ma to o tyle istotne znaczenie, iż w części badań, w zakresie określonej populacji dane wyniki różniły się w zależności od dokonanej techniki pomiaru AS.

Pomiar *lokalnej* AS polega na ocenie zmiany średnicy naczynia zarówno w trakcie rozkurczu jak i skurczu lewej komory. Pomiar ten może zostać wykonany za pomocą ultrasonografii o dużej rozdzielczości oraz za pomocą obrazowania rezonansem magnetycznym. Echo-tracking to jedna z opcji ultrasonograficznego pomiaru sztywności tętnic. Echo-tracking pozwala na śledzenie ruchu ściany tętnicy z bardzo dużą rozdzielczością zarówno przestrzenną (17  $\mu\text{m}$  dla obiektów ufixowanych i  $<1$   $\mu\text{m}$  dla ruchu) jak i czasową (600-1000 Hz)<sup>53</sup>. AS lokalna może zostać wyrażona za pomocą kilku różnych wskaźników sztywności, które obrazują zależność ciśnienia rozciągającego ściany naczynia od zmiany jego średnicy. Do tych parametrów zalicza się: wskaźnik beta, moduł Petersona (epsilon, Ep), podatność tętnicy (arterial compliance, AC) oraz lokalną jednopunktową prędkość fali tętna beta (pulse wave velocity beta, PWV-beta). Dzięki ultrasonografii można ponadto

jednocześnie dokonać pomiaru IMT oraz wyliczyć elastyczność ściany tętnicy (moduł Younga).

W niniejszej pracy doktorskiej do oceny lokalnej sztywności tętnicy szyjnej wykorzystano metodę echo-tracking. W 2006r. opracowano konsensus dotyczący sztywności tętnic, który rekomenduje stosowanie parametrów lokalnej AS do badań patofizjologicznych i farmakologicznych<sup>53</sup>. Echo-tracking stosowano m.in. w dużym, populacyjnym badaniu Hoorn<sup>57</sup>. W badaniu tym potwierdzono, że mierzona lokalnie sztywność tętnicy szyjnej i udowej jest niezależnym od klasycznych czynników ryzyka CVD predyktorem niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów ze wszystkich przyczyn.

W ośrodku, w którym powstała dysertacja doktorska, metodę echo-tracking używano w trakcie prowadzenia badań wśród populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. W tych obserwacjach stwierdzano, iż AS aktywnie uczestniczy w rozwoju dysfunkcji rozkurczowej oraz przerostu koncentrycznego lewej komory<sup>58,59</sup>. Ponadto stwierdzano, iż AS oceniona przy pomocy metody echo-tracking może być niezależnym predyktorem przedwczesnego starzenia się naczyń<sup>60</sup> oraz wykazano różnice w sztywności tętnic w zależności od płci<sup>61</sup>.

Ośrodek był również jednym z współtwórców grupy badawczej E-Tracking Investigators' Collaboration (ETIC). Działania tej grupy zaowocowały opublikowaniem w 2019r. norm parametrów sztywności tętnic szyjnych, mierzonych za pomocą metody echo-tracking, dla wieku i płci, w populacji europejskiej<sup>62</sup>.

## **1.7 Wiek naczyniowy**

Koncepcja wieku naczyniowego to jeden z najbardziej aktualnych tematów współczesnej medycyny. Jednakże wiek naczyniowy wciąż pozostaje bez uniwersalnej definicji i wystandaryzowanych metod jego oszacowania. Wiek naczyniowy można określić jako wiek naczyń, a tym samym jako stopień uszkodzenia czy też „zużycia” drzewa naczyniowego. Można tutaj zacytować T.Sydenhama (1624-1689) lub W. Oslera (1849-1919), gdyż tym dwóm wielkim naukowcom przypisuje się stwierdzenie: „*A man is as old as his arteries*”. Jeśli zatem naczynia mają być miarą wieku naczyniowego, który w dalszej kolejności można ekstrapolować na tzw. wiek biologiczny to, aby jak najlepiej taki wiek oszacować, należałoby zidentyfikować markery tkankowego uszkodzenia naczyń. Do takich markerów można zaliczyć IMT oraz sztywność tętnic<sup>7,63</sup>. Markery tkankowe ukazują stopień uszkodzenia naczyń. To uszkodzenie jest skutkiem wieloletniego oraz skumulowanego oddziaływania licznych czynników ryzyka na drzewo naczyniowe. Określenie wieku naczyniowego, który nierzadko

może znacząco odbiegać od wieku chronologicznego, może być użyteczne w dokładniejszym określaniu ryzyka CVD.

Mówiąc o wieku naczyniowym i starzeniu się naczyń należy zwrócić szczególną uwagę na proces przedwczesnego starzenia się naczyń, a więc tzw „early vascular aging” - w akronimie: EVA<sup>60</sup>. Wskazane jest przede wszystkim zastosowanie wszystkich możliwych środków terapeutycznych mających na celu zahamowanie przedwczesnego starzenia się naczyń. Takie postępowanie można określić akronimem ADAM czyli „aggressive decrease of atherosclerosis modifiers”. ADAM wynika z EVA - tym samym zgodnie z tymi angielskimi akronimami w odniesieniu do procesów ściśle określających i definiujących życie człowieka, możemy mówić o opowieści Adama i Ewy.

Nieustannie podejmuje się próby przekształcenia wartości markerów tkankowego uszkodzenia naczyń na wartości liczbowe wieku naczyniowego. Można tutaj przytoczyć koncepcję J.H. Stein’a, który celem określenia wieku naczyniowego, użył normogramów dystrybucji wartości IMT specyficznych dla płci i rasy w różnych grupach wiekowych<sup>64,65</sup>. Normogramy te powstały na podstawie obserwacji badania ARIC<sup>66</sup>. Posiadając te dane określono wiek naczyniowy jako wiek, w którym wartości IMT osoby badanej powinny zawierać się w średniej wartości danej grupy wiekowej (50 percentylu). Innymi słowy: dla 50-letniego mężczyzny, który posiada grubość IMT jaka odpowiada 50 percentylowi dla grupy wiekowej 60 lat – jego wiek naczyniowy wynosi 60 lat.

Próbę oszacowania wieku naczyniowego podejmują również autorzy poszczególnych skal ryzyka CVD. W tym celu wysuwa się koncepcję opisanego w poprzednich rozdziałach „wieku serca”. Według wytycznych ESC<sup>26</sup> wiek serca jest niezależny od przyjętego w konstrukcji skal punktu końcowego. Dzięki temu można uniknąć dylematu pomiędzy stosowaniem skal ryzyka opartych na śmiertelności z przyczyn CV, a systemów, które opierają się na ryzyku wszystkich zdarzeń CV. Ponadto obliczenia wieku serca można zastosować w każdej populacji, co dodatkowo pozwala uniknąć konieczności powtórnej kalibracji danego systemu. Aktualnie zaleca się stosowanie wieku serca w komunikacji z pacjentem w procesie edukacji, gdyż znacznie ułatwia to pacjentowi zrozumienie i obiektywizację ryzyka CVD – zwłaszcza u młodszych pacjentów z bezwzględnie niskim, lecz wysokim, względnym ryzykiem CVD.



## 2. Założenia i cele pracy

Choroby układu sercowo-naczyniowego to główna przyczyna zgonów, zarówno w Polsce jak i na całym świecie. Szacuje się, że CVD są przyczyną około 4 milionów zgonów w Europie każdego roku<sup>67</sup>. Według Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) blisko 80% zawałom serca i udarom mózgu można zapobiec poprzez interwencję w zakresie modyfikacji czynników ryzyka CVD<sup>68</sup>. Obecnie kardiologiczne towarzystwa naukowe zalecają kategoryzację ryzyka przy pomocy odpowiednich skal ryzyka CVD<sup>3,22</sup>. Systemy kalkulacji ryzyka nie są idealnymi narzędziami i mogą błędnie szacować ryzyko (przeszacowywać jak i niedoszacowywać), a wpływ skal ryzyka na wynik kliniczny w wielu przypadkach pozostaje niepewny<sup>69,70</sup>. Tym samym stale poszukuje się nowych, lepszych narzędzi do kategoryzacji ryzyka CVD.

W ostatnich latach wzrasta zainteresowanie koncepcją wieku naczyniowego oraz rolą sztywności tętnic jako czynnika ryzyka CVD. Sztywność tętnic jest silnym markerem ryzyka CVD oraz śmiertelności ogólnej, niezależnie od tzw. tradycyjnych czynników ryzyka<sup>53</sup>. AS bierze aktywnie udział w patomechanizmie chorób układu krążenia i jest integralną częścią procesu starzenia naczyń. Parametry wyrażające sztywność tętnic mogą służyć za miarę skumulowanego wpływu procesu starzenia i oddziaływania czynników ryzyka CVD na drzewo naczyniowe. Tym samym sztywność tętnicą można uznać za marker tkankowego uszkodzenia naczyń. Lokalny pomiar AS ma udokumentowaną pozycję w przewidywaniu zdarzeń CV<sup>53</sup>.

Próba określenia stopnia uszkodzenia naczyń jest próbą oszacowania wieku naczyniowego. Wiek ten może istotnie różnić się od wieku chronologicznego, a więc bardziej adekwatnie określać biologiczny stan układu krążenia oraz ryzyko CVD. Wiek naczyniowy można oszacować na podstawie obserwacji badania ARIC. We współczesnym piśmiennictwie obecne są jedynie pojedyncze prace poświęcone ocenie wieku naczyniowego, a w dalszej kolejności oszacowaniu ryzyka CVD za pomocą skal ryzyka przy użyciu wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego<sup>60</sup>.

Stąd w niniejszej pracy doktorskiej, obok badania sztywności tętnic u pacjentów z czynnikami ryzyka CVD, podjęto próbę określenia wieku naczyniowego i jego predyktorów u chorych z czynnikami ryzyka CVD. Ponadto poddano weryfikacji hipotezę, iż zamiana wieku chronologicznego na wiek naczyniowy będzie skutkować reklasyfikacją kategorii ryzyka badanych osób.

**Szczegółowe cele pracy były następujące:**

1. Ocena parametrów sztywności tętnic u pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, a z czynnikami ryzyka CVD.
2. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej.
3. Identyfikacja predyktorów wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego u chorych z czynnikami ryzyka CVD.
4. Weryfikacja hipotezy, iż zamiana wieku chronologicznego na wiek naczyniowy podczas użycia skal ryzyka pozwoli na zmianę kategorii ryzyka badanych osób (tzw. „reklasyfikację” ryzyka).
5. Weryfikacja hipotezy, iż parametry sztywności tętnic okażą się przydatne w przewidywaniu reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD.

### **3. Materiał i metody**

#### **3.1 Materiał**

##### **3.1.1 Grupa badana**

Badaniem objęto 220 osób (średnia wieku 54,7 lat), w tym 119 kobiet (54,1%). Były to osoby dotychczas bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej oraz bez objawów klinicznych CVD, ale z obecnymi czynnikami ryzyka rozwoju tychże chorób.

Do kryteriów wykluczających z badania należało zatem występowanie jakichkolwiek chorób sercowo-naczyniowych w wywiadzie.

Zgodnie z wytycznymi ESC<sup>3</sup> za choroby sercowo-naczyniowe wykluczające z badania uznano:

- chorobę wieńcową lub chorobę tętnic obwodowych definiowane jako obecność istotnych (>50%) zwężeń w tętnicach potwierdzonych badaniem obrazowym,
- przebyty ostry zespół wieńcowy,
- rewaskularyzację wieńcową oraz inne zabiegi rewaskularyzacji tętnic,
- przebyty udar mózgu lub TIA.

##### **3.1.2 Grupa kontrolna**

Grupę kontrolną stanowiło 81 osób, w tym 57 kobiet (70,4%). Do grupy kontrolnej zaliczono osoby zdrowe, bez jakichkolwiek czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Były to osoby:

- niepalące,
- bez rozpoznanych czy leczonych zaburzeń gospodarki lipidowej oraz węglowodanowej,
- bez rozpoznanej choroby nadciśnieniowej.

W dużej części analizie poddano badania pacjentów biorących udział w grancie Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego przeprowadzonych w latach 2009-2011 przez zespół: J.Jaroch, Z.Bociąga, M.Woda, E.Kruszyńska, B.Rzyczkowska, M.Łoboz-Rudnicka, W.Rychard.

Wszystkie osoby biorące udział w badaniu zostały poinformowane o jego celu i wyraziły zgodę na badanie. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Badania zostały przeprowadzone w Oddziale Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T.Marciniaka we Wrocławiu.

## 3.2 Metody

### 3.2.1 Badanie przedmiotowe i podmiotowe

Informacje na temat wywiadu chorobowego osób uczestniczących w badaniu zbierano za pomocą ankiety, która zawierała pytania odnośnie przebytych i aktualnych chorób, ewentualnych hospitalizacji oraz przyjmowanych leków. U wszystkich uczestników przeprowadzono wywiad lekarski za pomocą powyższej ankiety, wykonano ponadto badanie przedmiotowe, w tym zmierzono masę ciała, wzrost oraz obwód pasa i bioder. Wykonano ponadto badanie biochemiczne lipidogramu, glikemii oraz stężenia kreatyniny.

Chorobę nadciśnieniową, hiperlipidemię oraz cukrzycę definiowano zgodnie z aktualną wiedzą medyczną i aktualnymi wytycznymi polskich towarzystw medycznych (Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego, Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego).

Na potrzeby aktualnych rozważań do grupy osób z nadciśnieniem tętniczym zakwalifikowano osoby z grupy badanej z postawionym wcześniej rozpoznaniem klinicznym nadciśnienia tętniczego lub osoby, u których stwierdzono nadciśnienie tętnicze de novo na podstawie podwyższonych wartości ciśnienia skurczowego krwi SBP  $\geq 140$  mmHg i/lub ciśnienia rozkurczowego krwi (diastolic blood pressure, DBP)  $\geq 90$  mmHg w dwóch odrębnych pomiarach w ramach dwóch wizyt w odstępie czasowym co najmniej 7 dni. Wszystkie osoby, które zakwalifikowano do grupy osób z nadciśnieniem tętniczym były leczone hipotensyjnie.

Do grupy osób z cukrzycą typu 2 kwalifikowano pacjentów z rozpoznaną wcześniej cukrzycą t.2. Osoby bez rozpoznanej cukrzycy, u których zaobserwowano podwyższone stężenie glukozy na czczo  $\geq 100$  mg/dl, kierowano do dalszej diagnostyki zaburzeń gospodarki węglowodanowej w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, a w przypadku potwierdzenia tychże zaburzeń w doustnym teście obciążenia glukozą – osób tych nie włączano do badania.

Do grupy osób z hiperlipidemią zaliczono pacjentów z postawionym wcześniej rozpoznaniem tych zaburzeń, stosujących leki hipolipemiczne lub osoby, u których stwierdzano stężenie LDL-C w surowicy krwi na czczo  $\geq 115$  mg/dl. Do grupy osób z hiperlipidemią zaliczano również osoby z dyslipidemią mieszaną, a więc z dodatkowo stwierdzanym podwyższoną wartością triglicerydów (TG)  $\geq 150$  mg/dl.

Do grupy osób obciążonych nikotynizmem zaliczano aktywnych palaczy papierosów wypalających regularnie (codziennie) co najmniej 5 papierosów na dzień, a także osoby, które zaprzestały palenia w okresie krótszym niż ostatnie 12 miesięcy.

Za spożycie alkoholu określane jako standardowe przyjęto informację z wytycznych prewencji chorób sercowo-naczyniowych ESC<sup>3</sup> o dopuszczalnym spożyciu alkoholu – a więc 100 g czystego alkoholu na tydzień. Osoby wypełniające ankietę deklarujące spożycie alkoholu więcej niż określono powyżej kwalifikowano jako osoby pijące „więcej niż standardowo”, a te deklarujące mniejsze lub okazjonalne spożywanie alkoholu kwalifikowano jako osoby spożywające „mniej niż standardowo” alkoholu.

Aktywność fizyczną zdefiniowano w dwóch kategoriach:

- za aktywnych fizycznie pacjentów uznawano osoby deklarujące regularny wysiłek fizyczny określany za wytycznymi ESC jako co najmniej 150 min aktywności tygodniowo co najmniej 5 dni w tygodniu.

- za osoby nieaktywne fizycznie uznawano pacjentów deklarujących mniejszą aktywność niż zdefiniowane wyżej lub jej całkowity brak.

Zwiększony obwód talii zdefiniowano zgodnie z wytycznymi ESC<sup>3</sup> jako obwód  $\geq 88$  cm u kobiet i  $\geq 102$  cm u mężczyzn.

BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) wyliczano jako iloraz masy ciała (kg) i wzrostu (m) podniesionego do potęgi drugiej.

### **3.2.2 IMT oraz sztywność tętnic**

Wszystkim pacjentom wykonano USG tętnic szyjnych i dokonano pomiaru wartości IMT oraz pomiaru parametrów sztywności tętnic. Badania te wykonano w Pracowni Echokardiografii Oddziału Kardiologii Dolnośląskiego Szpitala Specjalistycznego im. T. Marciniaka we Wrocławiu, przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Aloka-Hitachi alfa 10 z głowicą liniową o częstotliwości  $>7$  MHz, wyposażonego w aplikację echo-tracking o wysokiej rozdzielczości.

Pomiar IMT wykonano ultrasonograficzną metodą obrazowania B-mode na prawej tętnicy szyjnej wspólnej. Po uzyskaniu optymalnego obrazu podłużnego przekroju prawej tętnicy szyjnej wspólnej, dokonywano pomiaru IMT w odległości ok 1-1,5 cm od podziału tętnicy. Następnie wyznaczano wartość średnią z trzech kolejnych pomiarów kompleksu.

### 3.2.2.1 Pomiar wskaźników sztywności tętnicy szyjnej

Po wykonaniu pomiaru IMT, przeprowadzano pomiar parametrów sztywności tętnic. W tym celu bramkę pomiarową lokalizowano na granicy błony wewnętrznej wzdłuż jej przebiegu, w zakresie zarówno bliższej jak i dalszej ściany tętnicy. Następnie rejestrowano średnicę tętnicy zarówno w skurczu i jak rozkurczu lewej komory w przebiegu 6 do 9 cykli pracy serca, a aparat, biorąc pod uwagę powyższe wartości, automatycznie wyznaczał krzywą zmian średnicy tętnicy szyjnej. W kolejnym etapie dwukrotnie dokonywano pomiaru ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi na tętnicy ramiennej przy pomocy certyfikowanego aparatu Omron, a uśrednione wartości SBP i DBP wprowadzano do aplikacji echo-tracking. Parametry AS obliczano w sposób zautomatyzowany.

### 3.2.2.2 Parametry sztywności tętnic

Parametry AS obliczano w sposób zautomatyzowany według następujących wzorów:

#### **Wskaźnik sztywności beta (beta):**

stosunek logarytmu naturalnego zmiany ciśnienia tętniczego do zmiany średnicy tętnicy

$$\text{beta} = \ln(\text{SBP}/\text{DBP}) / (\text{Ds} - \text{Dd})/\text{Dd}$$

#### **Moduł Petersona (EP) (kPa)**

zmiana ciśnienia konieczna dla 100% rozciągnięcia od średnicy spoczynkowej

$$\text{Ep} = (\text{SBP} - \text{DBP}) \times [(\text{Ds} - \text{Dd})/\text{Dd}]$$

#### **Podatność tętnicy (AC) (mm<sup>2</sup>/kPa)**

zmiana bezwzględnej średnicy naczynia dla danej zmiany ciśnienia

$$\text{AC} = \pi(\text{Ds} \times \text{Ds} - \text{Dd} \times \text{Dd})/[4 \times (\text{SBP} - \text{DBP})]$$

#### **Lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna (PWV-beta) : (m/s)**

$$\text{PWV-beta} = \sqrt{(\text{beta} \times \text{DBP}/2 \times \rho)}$$

Do powyższych wzorów wykorzystano skróty:

**ln**, logarytm naturalny; **SBP**, skurczowe ciśnienie tętnicze krwi; **DBP**, rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi; **Ds**, średnica tętnicy w trakcie skurczu serca; **Dd**, średnica tętnicy w trakcie rozkurczu serca; **ρ**, gęstość krwi (1,050 kg/m<sup>3</sup>).

Pomiar poszczególnych wskaźników sztywności tętnicy szyjnej metodą echo-tracking zobrażowano na rycinie 3.



Rycina 3. Pomiar parametrów lokalnej sztywności tętnicy szyjnej za pomocą aplikacji echo-tracking – źródło własne  
Skróty: beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, modul Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, lokalna jednopunktowa prędkość fali tętna; P\_max, skurczowe ciśnienie tętnicze; P\_min, rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR, częstość akcji serca.

Za powtarzalnością opisaną wyżej metody pomiaru echo-tracking przemawiają dane z pracy Magda i wsp.<sup>71</sup>

### 3.2.4 Wiek naczyniowy

Wiek naczyniowy określono na podstawie normogramów IMT. Normogramy te zostały wyznaczone przez odrębnych autorów na podstawie badania Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)<sup>72,73</sup>. W trakcie obserwacji badania ARIC wśród uczestników wykonywano m.in. pomiar IMT tętnicy szyjnej wspólnej metodą ultrasonografii. Uzyskane dane pozwoliły wyznaczyć procent badanej populacji (odpowiednio 25, 50 i 75 percentyl), posiadający w danym wieku daną średnią wartość IMT – a więc wyznaczyć normogramy IMT. W niniejszej pracy doktorskiej porównano IMT osób z grupy badanej ze średnimi wartościami IMT (50 percentyl) otrzymanymi z badania ARIC. Wiek naczyniowy uznano za wiek, który przypadł według normogramów 50 percentylowi populacji osób zdrowych z wartościami IMT odpowiadającymi IMT osoby z grupy badanej, dla której wiek naczyniowy był wyznaczany.

Ustalono, iż grupę osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym będą stanowiły osoby z wiekiem naczyniowym przekraczającym wiek chronologiczny o co najmniej 5 lat.

### 3.2.5 Skale ryzyka

Po uzyskaniu wszystkich danych i pomiarów, osoby z grupy badanej zostały ocenione wg skal ryzyka: skali Framingham Risk Score, SCORE oraz SCORE2/SCORE2-OP.

W przypadku skal SCORE i SCORE2 zgodnie z konstrukcją tych skal - oceniono jedynie osoby bez cukrzycy typu 2.

W przypadku oceny ryzyka według skali FHS skorzystano z kalkulatora dostępnego online bezpośrednio na stronie internetowej badania FHS. Za wytycznymi CCS<sup>22</sup> przyjęto następujące kategorie ryzyka:

- osoby z ryzykiem <10% - niskie ryzyko,
- osoby z ryzykiem 10-19% - umiarkowane ryzyko
- osoby z ryzykiem  $\geq 20\%$  - wysokie ryzyko

Do oceny ryzyka według skali SCORE wykorzystano dane z systemu POLSCORE z wykorzystaniem kalkulatorów dostępnych online kalibrowanych dla wyników POLSCORE 2015. Przy ocenie SCORE zgodnie z wytycznymi z 2016r. przyjęto następujące kategorie ryzyka:

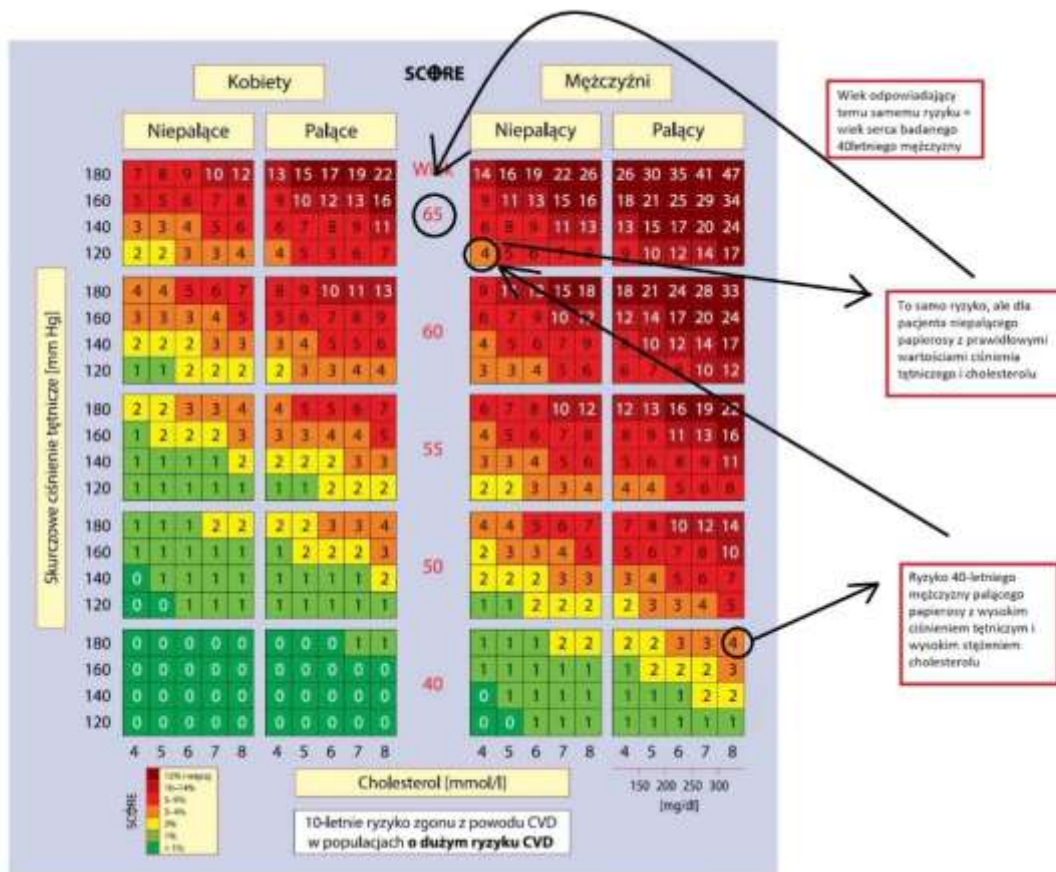
- ryzyko <1% - niskie ryzyko,
- ryzyko 1-4% - umiarkowane ryzyko;
- ryzyko >5% - wysokie ryzyko,
- ryzyko >10% - bardzo wysokiego ryzyko.

Do oceny ryzyka według skali SCORE2 wykorzystano tabele opublikowane w wytycznych prewencji ryzyka CVD z 2021r.<sup>3</sup> Kategorie ryzyka dla systemu SCORE2 również przyjęto za wytycznymi wg dostępnych tabeli.

Po dokonaniu wyliczeń dla każdej skali odrębnie, zakwalifikowano osoby do poszczególnych grup ryzyka zgodnie z powyższym opisem. Grupy ryzyka określono osobno dla każdej skali. Następnie przeliczono ponownie ryzyko CVD osób z grupy badanej dla każdej ze skal stosując nie wiek chronologiczny pacjenta, a wcześniej określony wiek naczyniowy. Po wyliczeniu ryzyka na nowo, ponownie skategoryzowano pacjentów do grup ryzyka zgodnie z wcześniejszym opisem.



Obliczono również na podstawie skal SCORE i FRS wiek serca. Wiek serca zdefiniowano oraz zalecono jego wyliczanie w wytycznych prewencji chorób sercowo-naczyniowych ESC z 2016r.<sup>26</sup> Wiek ten to inaczej ilość lat, jaką ma hipotetyczna osoba niepaląca papierosów, z idealnie kontrolowanymi pozostałymi czynnikami ryzyka, a z taką samą wartością ryzyka jak badana osoba z czynnikami ryzyka, dla której to ryzyko wyznacza się. Wiek serca można określić dla każdej skali ryzyka. Używane kalkulatory ryzyka wraz z obliczaniem wartości ryzyka CVD podają również wartość wieku serca. Dla przykładu 40-letni mężczyzna palący papierosy i z wysokimi stężeniami LDL-C oraz wysokim SBP ma takie same ryzyko CVD, jak mężczyzna 60-letni niepalący papierosów, z niskimi stężeniami LDL-C i niskim SBP – tym samym wiek serca tego 40-latka można określić na lat 60.



Rycina 4. Przykład sposobu oszacowania wieku serca na podstawie systemu SCORE – zgodnie z wytycznymi ESC<sup>26</sup>

### 3.3 Analiza statystyczna

Do przeprowadzenia analizy statystycznej wyników badań klinicznych i ankietowych wykorzystano program STATISTICA v. 13.3 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, CA, USA) oraz arkusz kalkulacyjny Microsoft Excel.

1. Ocenę zgodności rozkładów empirycznych wszystkich zmiennych ilościowych ciągłych (np. *wiek*, *BMI*, *BSA* itp.) z teoretycznymi rozkładami normalnymi sprawdzono testami Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lilliefors oraz testem Shapiro-Wilka. Jako krytyczny poziom istotności przyjęto  $p < 0,05$ .
2. Dla zmiennych mierzalnych ilościowych obliczono wartości średnie ( $M$ ), odchylenia standardowe ( $SD$ ), mediany ( $Me$ ), kwartyłe dolne ( $Q1$ ) i górne ( $Q3$ ) oraz wartości ekstremalne: najmniejsze ( $Min$ ) i największe ( $Max$ ). W tabelach i na rycinach zmienne o rozkładzie zbliżonym do normalnego charakteryzowano za pomocą średniej i odchylenia standardowego:  $M \pm SD$ , zmienne o rozkładzie odbiegającym istotnie od normalnego przedstawiano jako mediany i kwartyłe:  $Me [Q1; Q3]$ .
3. Dla zmiennych jakościowych (nominalnych, np. *pleć*, *NT*, *nikotynizm* itp.) i porządkowych (np. *intensywność spożycia alkoholu*) obliczono licznosci ( $n$ ) i odsetek (%) i zebrano je w tabelach krzyżowych (wielozdzielczych).
4. Hipotezy o braku współzależności cech jakościowych weryfikowano za pomocą testu Chi-kwadrat Pearsona. Za istotną korelację między zmiennymi przyjmowano wynik testu:  $p < 0,05$ . W przypadku tablic czteropolowych ( $2 \times 2$ ) obliczano ilorazy szans i ich 95% przedziały ufności (np. szansę wystąpienia *podwyższonego wieku naczyniowego* w zależności od *plci*).
5. Istotność różnic wartości średnich w dwóch grupach dla zmiennych o rozkładzie zbliżonym od normalnego i o jednorodnych wariancjach sprawdzono korzystając z testu  $t$  Studenta dla zmiennych niezależnych. Jednorodność wariancji sprawdzono testem Browna-Forsytha oraz testem Levene'a.
6. Istotność różnic wartości przeciętnych w dwóch grupach dla zmiennych o rozkładzie odbiegającym istotnie od normalnego lub o niejednorodnych wariancjach sprawdzono korzystając z testu  $U$  Manna-Whitneya.
7. Do oceny siły i charakteru związku pomiędzy dwiema zmiennymi ilościowymi (np. parametrów sztywności tętnic i IMT z poszczególnymi skalami ryzyka) zastosowano analizę korelacji i regresji liniowej. Oszacowano wartości współczynników korelacji  $r$  Pearsona i współczynniki korelacji rang  $\rho$  Spearmana oraz ich 95% przedziały ufności.

8. Wartości progowe (*cut-off*) zmiennych ciągłych rozgraniczających dwa stany pacjenta (np. podwyższony wiek naczyniowy) na podstawie parametrów sztywności tętnic ustalono w oparciu o analizę krzywych ROC i indeks Youdena. Dla każdego parametru prognostycznego oszacowano wielkość pola pod krzywą (AUC), a dla proponowanej wartości odcinającej obliczono czułość, swoistość i dokładność testu.
9. Do oszacowania prawdopodobieństwa wystąpienia jednego ze stanów zdrowia pacjenta przeprowadzono analizę regresji jedno- i wieloczynnikowej. Zaproponowano modele logistyczne (równania) umożliwiające oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia reklasyfikacji do wyższej i niższej kategorii ryzyka CVD w skalach: FRS, SCORE oraz SCORE2.
10. We wszystkich wykorzystanych testach statystycznych przyjęto poziom istotności  $\alpha = 0,05$ . Wynik testu uznawano za istotny, gdy testowe prawdopodobieństwo wynosiło  $p < 0,05$ .

## 4. Wyniki

### 4.1 Charakterystyka grupy badanej

Charakterystykę kliniczną i biochemiczną grupy badanej zamieszczono w Tabelach 2 i 3.

#### 4.1.1 Charakterystyka kliniczna

Grupa badana składała się z 220 osób, w tym 119 kobiet (54,1%). Średnia wieku osób grupy badanej wynosiła  $54,8 \pm 10,6$  lat; nie stwierdzono istotnej różnicy dla średniej wieku pomiędzy płcią żeńską i męską (odpowiednio:  $55,9 \pm 10,7$  lat vs  $53,4 \pm 10,3$  lat,  $p=0,058$ ).

U 59,5% osób rozpoznano nadciśnienie tętnicze, u 74,1% - hiperlipidemię, a u 42,7% - cukrzycę t.2. Z kolei 40,5% osób zakwalifikowano do grupy z nikotynizmem, a 38,2% określono jako osoby aktywne fizycznie. Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy kobietami a mężczyznami w częstości występowania nadciśnienia tętniczego ( $57,1\%$  vs  $62,4\%$ ,  $p=0,431$ ), hiperlipidemii ( $79,0\%$  vs  $68,3\%$ ,  $p=0,072$ ), cukrzycy t.2 ( $37,0\%$  vs  $49,5\%$ ,  $p=0,061$ ), palenia papierosów ( $38,7\%$  vs  $42,6\%$ ,  $p=0,555$ ) oraz bycia aktywnym fizycznie ( $39,5\%$  vs  $36,6\%$ ,  $p=0,663$ ). Jedynie 1,4% wszystkich osób spożywało alkohol „więcej niż standardowo”, przy czym zaobserwowano istotnie częstsze spożywanie alkoholu wśród mężczyzn ( $0,8\%$  vs  $2,0\%$ ,  $p=0,004$ ).

W odniesieniu do wartości antropometrycznych mężczyźni byli istotnie wyżsi ( $177 \pm 6$  cm vs  $162 \pm 5$  cm,  $p<0,001$ ), mieli większą masę ciała ( $91 \pm 14$  kg vs  $75 \pm 14$  kg,  $p<0,001$ ), powierzchnię ciała ( $2,08 \pm 0,16$  m<sup>2</sup> vs  $1,80 \pm 0,15$  m<sup>2</sup>,  $p<0,001$ ) oraz obwód talii ( $104 \pm 11$  cm vs  $91 \pm 12$  cm,  $p<0,001$ ) a także WHR ( $0,96 \pm 0,05$  vs  $0,83 \pm 0,06$ ,  $p<0,001$ ). Nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy płcią żeńską i męską w zakresie BMI ( $28,5 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> vs  $29,1 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,151$ ) oraz obwodu bioder ( $109 \pm 11$  cm vs  $108 \pm 8$  cm,  $p=0,942$ ).

Z kolei wśród kobiet zaobserwowano istotnie wyższe średnie wartości częstości akcji serca ( $73 \pm 10$  b.p.m. vs  $69 \pm 9$  b.p.m.,  $p=0,014$ ); natomiast średnie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi oraz ciśnienia tętna nie różniły się w podgrupach płci (SBP  $133 \pm 19$  mmHg u kobiet vs  $134 \pm 15$  mmHg u mężczyzn,  $p=0,571$ ; DBP  $77 \pm 11$  mmHg u kobiet vs  $75 \pm 10$  mmHg u mężczyzn,  $p=0,184$ ; PP  $56 \pm 16$  mmHg u kobiet vs  $59 \pm 12$  mmHg u mężczyzn,  $p=0,059$ ).

#### 4.1.2 Dane biochemiczne

W grupie badanej nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy płcią żeńską a męską w zakresie średnich wartości stężenia cholesterolu całkowitego (odpowiednio  $217 \pm 43$  mg/dl vs  $205 \pm 38$  mg/dl,  $p=0,074$ ), LDL-C ( $128 \pm 39$  mg/dl vs  $126 \pm 35$  mg/dl,  $p=0,824$ ),

nie-HDL-C ( $156 \pm 42$  mg/dl vs  $156 \pm 39$  mg/dl,  $p=0,704$ ), triglicerydów ( $145 \pm 80$  mg/dl vs  $148 \pm 89$  mg/dl,  $p=0,942$ ) oraz średnich wartości stężenia glukozy na czczo ( $100 \pm 23$  mg/dl vs  $104 \pm 27$  mg/dl,  $p=0,252$ ). Obserwowano natomiast statystycznie wyższe średnie wartości stężenia HDL-C u kobiet ( $60 \pm 17$  mg/dl u kobiet vs  $49 \pm 12$  mg/dl u mężczyzn,  $p<0,001$ ) oraz statystycznie niższe średnie wartości stężenia kreatyniny u kobiet ( $0,79 \pm 0,16$  mg/dl u kobiet vs  $0,99 \pm 0,20$  mg/dl u mężczyzn,  $p<0,001$ ).

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej – dane kliniczne

Cecha (zmienna)	Razem N = 220	Kobiety N = 119	Mężczyźni N = 101	p
<b>Wiek (rok życia):</b>				
M $\pm$ SD	54,8 $\pm$ 10,6	55,9 $\pm$ 10,7	53,4 $\pm$ 10,3	0,058 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	57 [48; 63]	58 [49; 63]	56 [47; 61]	
Min – Max	30 - 73	31 - 73	30 - 73	
<b>Choroby współistniejące:</b>				
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	131 (59,5%)	68 (57,1%)	63 (62,4%)	0,431 <sup>b</sup>
Hiperlipidemia, n (%)	163 (74,1%)	94 (79,0%)	69 (68,3%)	0,072 <sup>b</sup>
Cukrzyca t.2, n (%)	94 (42,7%)	44 (37,0%)	50 (49,5%)	0,061 <sup>b</sup>
Nikotynizm, n (%)	89 (40,5%)	46 (38,7%)	43 (42,6%)	0,555 <sup>b</sup>
Aktywność fizyczna, n (%)	84 (38,2%)	47 (39,5%)	37 (36,6%)	0,663 <sup>b</sup>
<b>Alkohol:</b>				
Nie pije	20 (9,1%)	16 (13,4%)	4 (4,0%)	<b>0,004<sup>b</sup></b>
Mniej niż standardowo	179 (81,4%)	98 (82,4%)	81 (80,2%)	
Standardowo	18 (8,2%)	4 (3,4%)	14 (13,9%)	
Więcej niż standardowo	3 (1,4%)	1 (0,8%)	2 (2,0%)	
<b>Wysokość ciała (cm)</b>				
M $\pm$ SD	169 $\pm$ 9	162 $\pm$ 5	177 $\pm$ 6	<b>&lt;0,001<sup>c</sup></b>
Me [Q1; Q3]	168 [162; 176]	163 [158; 166]	177 [172; 181]	
Min – Max	150 - 190	150 - 175	160 - 190	
<b>Masa ciała (kg)</b>				
M $\pm$ SD	82 $\pm$ 16	75 $\pm$ 14	91 $\pm$ 14	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	80 [72; 93]	74 [65; 82]	90 [80; 100]	
Min – Max	45 - 143	45 - 130	68 - 143	
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
M $\pm$ SD	28,7 $\pm$ 4,7	28,5 $\pm$ 5,2	29,1 $\pm$ 4,0	0,151 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	28,1 [25,5; 31,2]	27,9 [24,8; 31,2]	28,4 [26,2; 31,2]	
Min – Max	18,5 – 47,3	18,5 – 47,3	21,7 – 42,7	
<b>BSA (m<sup>2</sup>)</b>				
M $\pm$ SD	1,93 $\pm$ 0,21	1,80 $\pm$ 0,15	2,08 $\pm$ 0,16	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	1,90 [1,78; 2,08]	1,79 [1,68; 1,89]	2,08 [1,96; 2,21]	
Min – Max	1,41 – 2,59	1,41 – 2,39	1,74 – 2,59	
<b>Obwód talii (cm)</b>				
M $\pm$ SD	97 $\pm$ 13	91 $\pm$ 12	104 $\pm$ 11	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	96 [88; 105]	89 [83; 98]	102 [96; 110]	
Min – Max	67 – 136	67 - 127	82 - 136	
<b>Obwód bioder (cm)</b>				
M $\pm$ SD	109 $\pm$ 9	109 $\pm$ 11	108 $\pm$ 8	0,942 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	107 [103; 114]	107 [102; 115]	107 [103; 112]	
Min – Max	84 – 146	84 - 146	84 - 130	

Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej – dane kliniczne – ciąg dalszy

Cecha (zmienna)	Razem N = 220	Kobiety N = 119	Mężczyźni N = 101	p
<b>WHR (-)</b>				
M ± SD	0,89 ± 0,09	0,83 ± 0,06	0,96 ± 0,05	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	0,88 [0,83; 0,96]	0,83 [0,79; 0,86]	0,96 [0,93; 0,99]	
Min – Max	0,68 – 1,10	0,68 – 1,02	0,82 – 1,10	
<b>HR (b.p.m.):</b>				
M ± SD	71 ± 10	73 ± 10	69 ± 9	<b>0,014<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	71 [64; 78]	72 [64; 79]	68 [63; 77]	
Min – Max	49 - 97	52 - 97	49 - 97	
<b>SBP (mmHg):</b>				
M ± SD	133 ± 18	133 ± 19	134 ± 15	0,571 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	131 [123; 143]	131 [120; 142]	131 [124; 143]	
Min – Max	95 - 198	95 - 198	100 - 186	
<b>DBP (mmHg):</b>				
M ± SD	76 ± 10	77 ± 11	75 ± 10	0,184 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	75 [69; 84]	76 [69; 84]	74 [68; 81]	
Min – Max	50 - 108	55 - 105	50 - 108	
<b>PP (mmHg):</b>				
M ± SD	57 ± 14	56 ± 16	59 ± 12	0,059 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	56 [49; 64]	55 [46; 63]	57 [50; 64]	
Min – Max	20 - 116	20 - 116	30 - 110	

<sup>a</sup>test U Manna-Whitneya; <sup>b</sup>test Chi-kwadrat Pearsona; <sup>c</sup>test t-Studenta

Skróty: M, średnia; SD, odchylenie standardowe; Me, mediana (50%); Q1, kwartył dolny (25%); Q3, kwartył górny (75%); Min, wartość najmniejsza; Max, wartość największa; n, liczebność; (%), odsetek; p, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna

Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej – dane biochemiczne

Cecha (zmienna)	Razem N = 220	Kobiety N = 119	Mężczyźni N = 101	p
<b>TC (mg/dl):</b>				
M ± SD	211 ± 41	217 ± 43	205 ± 38	0,074 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	207 [182; 242]	213 [189; 247]	204 [178; 237]	
Min – Max	89 – 397	118 – 397	89 – 293	
<b>LDL-C (mg/dl):</b>				
M ± SD	127 ± 37	128 ± 39	126 ± 35	0,824 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	123 [103; 151]	123 [104; 153]	124 [103; 147]	
Min – Max	25 – 299	41 – 299	89 – 293	
<b>HDL-C (mg/dl):</b>				
M ± SD	55 ± 16	60 ± 17	49 ± 12	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	52 [44; 63]	58 [49; 68]	47 [41; 56]	
Min – Max	21 – 121	29 – 121	21 – 81	
<b>nie-HDL-C (mg/dl):</b>				
M ± SD	156 ± 41	156 ± 42	156 ± 39	0,704 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	154 [131; 183]	151 [132; 184]	156 [128; 183]	
Min – Max	32 – 348	63 – 348	32 – 237	
<b>TG (mg/dl):</b>				
M ± SD	146 ± 84	145 ± 80	148 ± 89	0,942 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	124 [88; 180]	125 [86; 187]	123 [90; 178]	
Min – Max	34 – 596	41 – 591	34 – 596	

Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej – dane biochemiczne – ciąg dalszy

Cecha (zmienna)	Razem N = 220	Kobiety N = 119	Mężczyźni N = 101	p
Glukoza (mg/dl):				
M ± SD	102 ± 25	100 ± 23	104 ± 27	0,252 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	97 [92; 106]	97 [91; 104]	98 [92; 113]	
Min – Max	62 – 267	62 – 244	72 – 267	
Kreatynina (mg/dl):				
M ± SD	0,88 ± 0,20	0,79 ± 0,16	0,99 ± 0,20	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	0,85 [0,72; 1,01]	0,75 [0,69; 0,87]	1,00 [0,85; 1,12]	
Min – Max	0,52 – 1,61	0,52 – 1,26	0,56 – 1,61	

<sup>a</sup>test U Manna-Whitneya; <sup>b</sup>test Chi-kwadrat Pearsona; <sup>c</sup>test t-Studenta

Skróty: M, średnia; SD, odchylenie standardowe; Me, mediana (50%); Q1, kwartył dolny (25%); Q3, kwartył górny (75%); Min, wartość najmniejsza; Max, wartość największa; n, liczebność; (%), odsetek; p, poziom istotności testu; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy

## 4.2 Parametry sztywności tętnic w grupie badanej i kontrolnej

Szczegółowe porównanie parametrów sztywności tętnic oraz IMT grupy badanej i kontrolnej, a także wyniki testów istotności zamieszczono w Tabeli 4 i na Rycinie 4.

W grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano statystycznie istotnie większe średnie wartości parametrów sztywności: beta ( $8,5 \pm 3,5$  vs  $7,2 \pm 2,7$ ,  $p=0,003$ ), Ep ( $116 \pm 52$  kPa vs  $94 \pm 39$  kPa,  $p=0,001$ ) oraz PWV-beta ( $6,26 \pm 1,40$  m/s vs  $5,72 \pm 1,12$  m/s,  $p=0,001$ ). W zakresie średnich wartości podatności nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną ( $0,71 \pm 0,26$  mm<sup>2</sup>/kPa vs  $0,75 \pm 0,26$  mm<sup>2</sup>/kPa,  $p=0,129$ ), niemniej zaobserwowano nieistotną zależność w postaci tendencji do wyższych wartości AC w grupie kontrolnej.

Ponadto wykazano statystycznie istotnie większe średnie wartości IMT w grupie badanej (odpowiednio  $0,62 \pm 0,15$  mm vs  $0,49 \pm 0,14$  mm,  $p<0,001$ ).

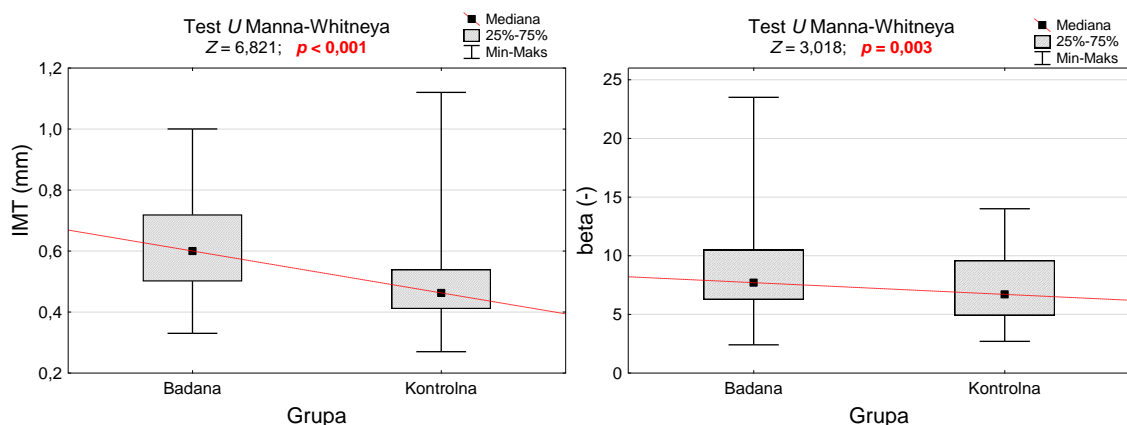
Potwierdzono zakładaną zależność, iż osoby z czynnikami ryzyka CVD (grupa badana) mają większą sztywność tętnic w porównaniu do osób bez czynników ryzyka CVD (grupa kontrolna).

Tabela 4. Parametry sztywności tętnic oraz IMT w grupie badanej oraz grupie kontrolnej

Cecha (zmienna)	Grupa badana N = 220	Grupa kontrolna N = 81	p
beta (-):			
M ± SD	8,5 ± 3,5	7,2 ± 2,7	<b>0,003<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	7,7 [6,3; 10,5]	6,7 [4,9; 9,6]	
Min – Max	2,4 – 23,5	2,7 – 14,0	
Ep (kPa):			
M ± SD	116 ± 52	94 ± 39	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	105 [77; 143]	83 [63; 117]	
Min – Max	30 - 354	33 - 224	
AC (mm <sup>2</sup> /kPa)			
M ± SD	0,71 ± 0,26	0,75 ± 0,26	0,129 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	0,68 [0,53; 0,82]	0,73 [0,58; 0,91]	
Min – Max	0,24 – 1,60	0,30 – 1,52	
PWV-beta (m/s)			
M ± SD	6,26 ± 1,40	5,72 ± 1,12	<b>0,001<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	6,1 [5,3; 7,0]	5,5 [4,8; 6,3]	
Min – Max	3,4 – 10,3	3,6 – 9,0	
IMT (mm):			
M ± SD	0,62 ± 0,15	0,49 ± 0,14	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
Me [Q1; Q3]	0,6 [0,5; 0,7]	0,5 [0,4; 0,5]	
Min – Max	0,3 – 1,0	0,3 – 1,1	

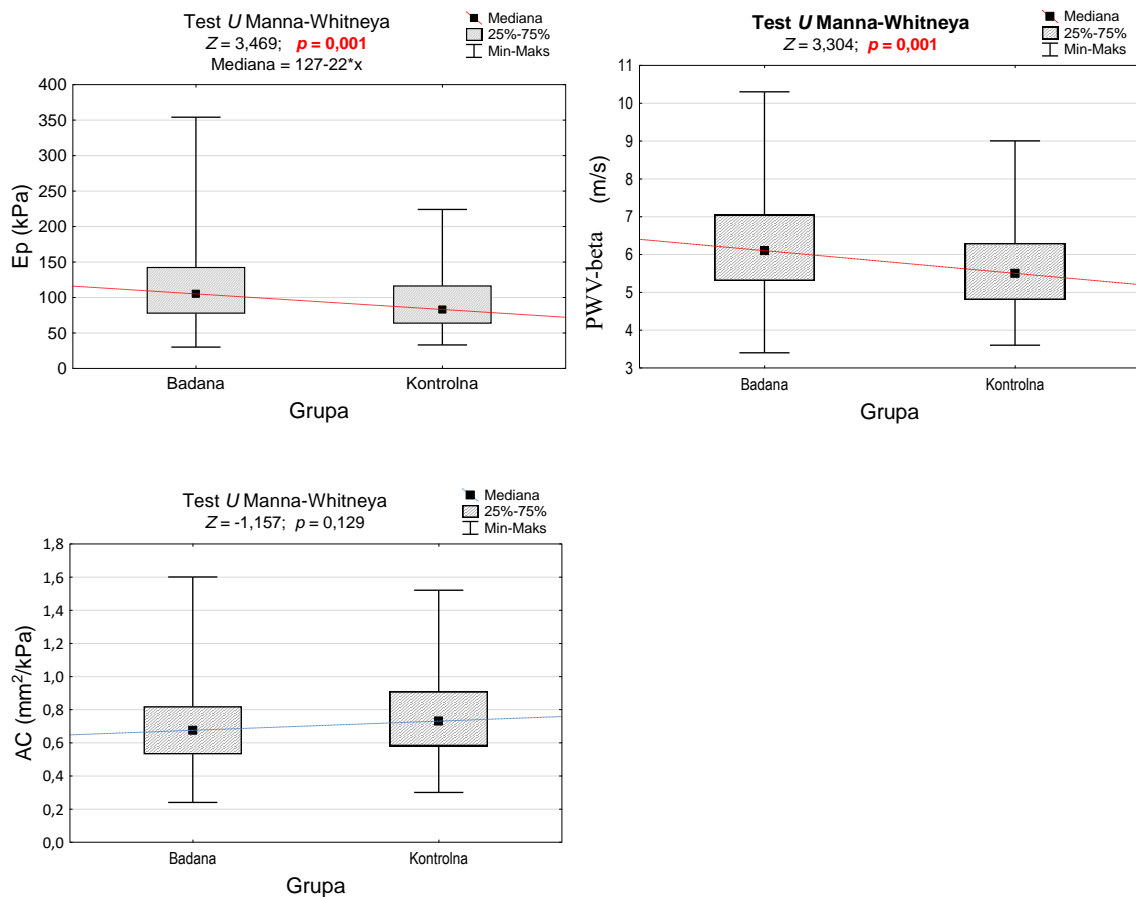
<sup>a</sup>test U Manna-Whitneya

Skróty: M, średnia; SD, odchylenie standardowe; Me, mediana (50%); Q1, kwartyl dolny (25%); Q3, kwartyl górny (75%); Min, wartość najmniejsza; Max, wartość największa; n, liczebność; (%), odsetek; p, poziom istotności testu; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media



Rycina 5. Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej i kontrolnej - wyniki testów istotności





Rycina 5. - ciąg dalszy. Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej i kontrolnej - wyniki testów istotności  
 Skróty: Min, wartość najmniejsza; Max, wartość największa; p, poziom istotności testu; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media

Parametry sztywności tętnic oraz IMT grupy badanej dla kobiet i mężczyzn przedstawiono w Tabeli 5.

Wśród osób badanych stwierdzano statystycznie istotnie niższe średnie wartości parametrów podatności w podgrupie kobiet w porównaniu do podgrupy mężczyzn (odpowiednio  $0,68 \pm 0,26$  mm<sup>2</sup>/kPa vs  $0,75 \pm 0,25$ ,  $p=0,018$ ). W odniesieniu do pozostałych parametrów sztywności tętnic oraz średnich wartości IMT nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w podgrupach płci.

Tabela 5. Parametry sztywności tętnic oraz IMT w grupie badanej

Cecha (zmienna)	Razem N = 220	Kobiety N = 119	Mężczyźni N = 101	p
beta (-):				
M ± SD	8,5 ± 3,5	8,3 ± 3,7	8,8 ± 3,1	0,077 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	7,7 [6,3; 10,5]	7,3 [5,7; 10,3]	8,5 [6,5; 10,6]	
Min – Max	2,4 – 23,5	2,4 – 23,5	4,0 – 20,1	
Ep (kPa):				
M ± SD	116 ± 52	113 ± 55	121 ± 49	0,111 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	105 [77; 143]	101 [74; 133]	110 [82; 150]	
Min – Max	30 - 354	30 - 354	51 - 281	
AC (mm <sup>2</sup> /kPa)				
M ± SD	0,71 ± 0,26	0,68 ± 0,26	0,75 ± 0,25	0,018 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	0,68 [0,53; 0,82]	0,65 [0,49; 0,77]	0,70 [0,56; 0,91]	
Min – Max	0,24 – 1,60	0,24 – 1,60	0,30 – 1,57	
PWV-beta (m/s)				
M ± SD	6,3 ± 1,3	6,2 ± 1,3	6,4 ± 1,3	0,181 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	6,1 [5,3; 7,1]	6,0 [5,2; 6,9]	6,2 [5,4; 7,2]	
Min – Max	3,4 – 10,3	3,4 – 10,3	4,2 – 10,1	
IMT (mm):				
M ± SD	0,62 ± 0,15	0,60 ± 0,14	0,64 ± 0,15	0,072 <sup>a</sup>
Me [Q1; Q3]	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	0,6 [0,5; 0,7]	
Min – Max	0,3 – 1,0	0,3 – 1,0	0,4 – 1,0	

<sup>a</sup>test U Manna-Whitneya

Skróty: M, średnia; SD, odchylenie standardowe; Me, mediana (50%); Q1, kwartył dolny (25%); Q3, kwartył górny (75%); Min, wartość najmniejsza; Max, wartość największa; n, liczebność; (%), odsetek; p, poziom istotności testu; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media

### 4.3 Zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w grupie badanej

Szczegółową analizę korelacji pomiędzy parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych przedstawiono w Tabeli 6.

Stwierdzano istotną, ujemną korelację pomiędzy podatnością tętnicy (AC) a płcią żeńską. Pozostałe parametry sztywności nie korelowały istotnie z którąkolwiek z płci.

W analizie wykazano istotne statystycznie, wprost proporcjonalne korelacje pomiędzy parametrami sztywności tętnic: beta, Ep oraz PWV-beta a wiekiem, a także istotną statystycznie, odwrotnie proporcjonalną korelację pomiędzy AC a wiekiem.

W odniesieniu do parametrów antropometrycznych obserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy parametrami sztywności: beta, EP oraz PWV-beta a masą ciała, BMI, obwodem talii i bioder, a także WHR.

Notowano dodatni, istotny związek parametrów Ep i PWV-beta z wartością spoczynkowej częstości akcji serca (HR) oraz ujemny związek w zakresie parametru AC oraz HR.

Parametry sztywności tętnic: beta, Ep, PWV-beta wykazywały istotną, dodatnią korelację z wartościami ciśnienia skurczowego krwi; natomiast w zakresie parametru AC stwierdzano istotną korelację ujemną z SBP.

W odniesieniu do parametrów Ep i PWV-beta stwierdzano istotną, dodatnią korelację z wartościami ciśnienia rozkurczowego krwi; natomiast istotną korelację ujemną stwierdzano pomiędzy parametrem AC a DBP.

Rejestrowano istotną, dodatnią korelację parametrów sztywności tętnic: beta, Ep, PWV-beta z wartościami ciśnienia tętna; natomiast dla parametru AC stwierdzano istotną korelację ujemną z PP.

Wszystkie parametry sztywności tętnic za wyjątkiem AC wykazywały istotną dodatnią korelację z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego i cukrzycy.

Parametry sztywności tętnic: Ep oraz PWV-beta korelowały istotnie statystycznie odwrotnie proporcjonalnie z aktywnością fizyczną.

Nie wykazano istotnej zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a wzrostem, spożywaniem alkoholu, rozpoznaniem hiperlipidemii oraz wartościami składowych lipidogramu poza wartością triglicerydów, które z kolei wykazywały istotny dodatni związek z parametrem sztywności Ep i PWV-beta.

Parametry: beta, Ep i PWV-beta korelowały istotnie, odwrotnie proporcjonalnie z nikotynizmem, natomiast parametr AC korelował z nikotynizmem wprost proporcjonalnie.

Tabela 6. Wartości współczynników korelacji rang Spearmana rho między parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka CVD badanych pacjentów

	beta	Ep	AC	PWV-beta
Płeć żeńska	-0,120	-0,108	<b>-0,160*</b>	-0,090
Wiek	<b>0,468***</b>	<b>0,446***</b>	<b>-0,307***</b>	<b>0,408***</b>
Wysokość	0,036	0,039	0,129	0,036
Masa	<b>0,142*</b>	<b>0,180**</b>	0,060	<b>0,158*</b>
BMI	<b>0,156*</b>	<b>0,196**</b>	-0,024	<b>0,171*</b>
BSA	0,115	<b>0,145*</b>	0,089	0,128
Obwód talii	<b>0,217**</b>	<b>0,254***</b>	0,013	<b>0,228***</b>
Obwód bioder	<b>0,208**</b>	<b>0,233***</b>	-0,077	<b>0,212**</b>
WHR	<b>0,169*</b>	<b>0,191**</b>	0,055	<b>0,175**</b>
HR	0,101	<b>0,164*</b>	<b>-0,154*</b>	<b>0,205**</b>
SBP	<b>0,254***</b>	<b>0,477***</b>	<b>-0,370***</b>	<b>0,448***</b>
DBP	-0,033	<b>0,192**</b>	<b>-0,224***</b>	<b>0,271***</b>
PP	<b>0,368***</b>	<b>0,466***</b>	<b>-0,276***</b>	<b>0,362***</b>
Nadciśnienie	<b>0,188**</b>	<b>0,194**</b>	-0,096	<b>0,167*</b>
Hiperlipidemia	-0,026	0,002	-0,057	0,007
Cukrzyca	<b>0,488***</b>	<b>0,464***</b>	-0,105	<b>0,424***</b>
Papierosy	<b>-0,290***</b>	<b>-0,301***</b>	<b>0,159*</b>	<b>-0,291***</b>
Alkohol	0,010	-0,006	0,115	-0,027
Aktywność fizyczna	-0,166	<b>-0,168*</b>	-0,016	<b>-0,146*</b>
TC	-0,110	-0,066	-0,036	-0,050
LDL-C	-0,118	-0,079	-0,031	-0,068
HDL-C	-0,057	-0,061	-0,063	-0,058
nie-HDL-C	-0,075	-0,025	-0,034	-0,013
TG	0,099	<b>0,137*</b>	-0,064	<b>0,139*</b>
Glukoza	<b>0,229**</b>	<b>0,263**</b>	<b>-0,242**</b>	<b>0,243**</b>
Kreatynina	<b>0,246**</b>	<b>0,274**</b>	-0,080	<b>0,267**</b>

\*\*\* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \* -  $p < 0,05$

Skróty: p, poziom istotności testu; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy

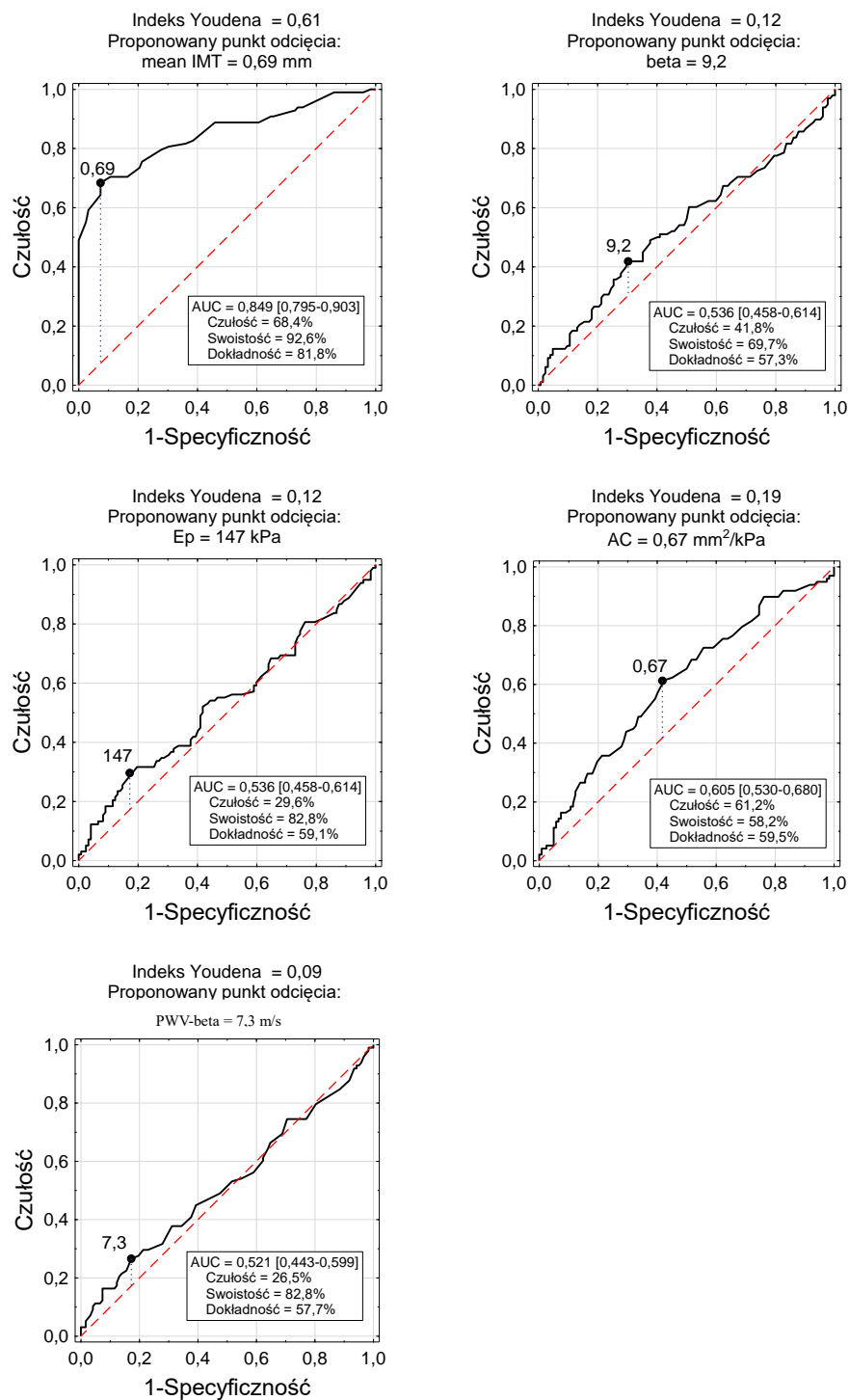
W grupie badanej wykazano dodatnią korelację między IMT a parametrami sztywności beta, Ep i PWV-beta oraz słabą ujemną pomiędzy IMT a AC.

#### 4.4. Predyktory podwyższonego wieku naczyniowego

Przyjęto, że pacjenci z podwyższonym wiekiem naczyniowym to osoby, których wiek naczyniowy (a więc wiek obliczony z normogramów IMT) jest o co najmniej 5 lat wyższy niż wiek chronologiczny.

W całej grupie badanej (220 pacjentów) podwyższony wiek naczyniowy odnotowano u 98 osób (44.5%).

Krzywe ROC do prognozowania wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego na podstawie parametrów sztywności tętnic przedstawiono na rycinie 6.



Rycina 6. Krzywe ROC do przewidywania wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego na podstawie parametrów sztywności tętnic - wartości pola pod krzywą (AUC), oraz czułości, swoistości i dokładności dla proponowanych punktów odcięcia

Skróty: beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media

W analizie krzywych ROC wyznaczono punkty odcięcia dla potencjalnych predyktorów wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego. Wyniki analizy przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7. Punkty odcięcia dla potencjalnych predyktorów wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego wyznaczone z analizy krzywych ROC

Zmienne	Podwyższony wiek naczyniowy		p	Iloraz szans (95% przedział ufności) <sup>a</sup>
	Tak N = 98	Nie N = 122		
Płeć męska	56 (57,1%)	45 (36,9%)	<b>0,003</b>	<b>2,28 (1,32 - 3,93)</b>
Wiek <57 lat	44 (44,9%)	58 (47,5%)	0,696	0,90 (0,53 - 1,53)
Wysokość ≥168 cm	59 (60,2%)	53 (43,8%)	<b>0,016</b>	<b>1,94 (1,13 - 3,33)</b>
Masa ciała ≥76 kg	73 (74,5%)	63 (52,1%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,69 (1,51 - 4,79)</b>
BMI ≥24,9 kg/m <sup>2</sup>	89 (90,8%)	88 (72,7%)	<b>0,001</b>	<b>3,71 (1,68 - 8,20)</b>
BSA ≥1,94 m <sup>2</sup>	55 (56,1%)	43 (35,5%)	<b>0,002</b>	<b>2,32 (1,34 - 4,00)</b>
Obwód talii ≥93 cm	74 (75,5%)	64 (52,9%)	<b>0,001</b>	<b>2,75 (1,53 - 4,92)</b>
Obwód bioder ≥104 cm	71 (72,4%)	81 (66,9%)	0,379	1,30 (0,72 - 2,33)
WHR ≥0,93	53 (54,1%)	30 (24,8%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,57 (2,01 - 6,34)</b>
HR ≥67 b.p.m.	73 (74,5%)	71 (58,7%)	<b>0,014</b>	<b>2,06 (1,15 - 3,68)</b>
SBP ≥151 mmHg	19 (19,4%)	11 (9,1%)	<b>0,045</b>	<b>2,41 (1,08 - 5,34)</b>
DBP <74 mmHg	37 (37,8%)	57 (47,1%)	0,164	0,68 (0,40 - 1,17)
PP ≥55 mmHg	62 (63,3%)	59 (48,8%)	<b>0,032</b>	<b>1,81 (1,05 - 3,12)</b>
Nadciśnienie tętnicze	58 (59,2%)	72 (59,5%)	0,962	0,99 (0,57 - 1,70)
Hiperlipidemia	66 (67,3%)	96 (79,3%)	<b>0,044</b>	<b>0,54 (0,29 - 0,99)</b>
Cukrzyca	53 (54,1%)	40 (33,1%)	<b>0,002</b>	<b>2,38 (1,38 - 4,13)</b>
Nikotynizm	35 (35,7%)	54 (44,6%)	0,182	0,69 (0,40 - 1,19)
Alkohol	91 (93,2%)	100 (82,6%)	0,119	2,84 (0,78 - 10,3)
Aktywność fizyczna	57 (58,2%)	64 (52,9%)	0,574	1,23 (0,60 - 2,52)
TC <186 mg/dl	35 (35,7%)	26 (21,5%)	<b>0,020</b>	<b>2,03 (1,12 - 3,70)</b>
LDL-C <125 mg/dl	61 (62,2%)	53 (43,8%)	<b>0,007</b>	<b>2,12 (1,23 - 3,64)</b>
HDL-C <57 mg/dl	70 (71,4%)	61 (50,4%)	<b>0,002</b>	<b>2,46 (1,40 - 4,33)</b>
Nie-HDL-C <149 mg/dl	53 (54,1%)	46 (38,0%)	<b>0,018</b>	<b>1,92 (1,12 - 3,30)</b>
TG ≥112 mg/dl	65 (66,3%)	61 (50,4%)	<b>0,018</b>	<b>1,94 (1,12 - 3,36)</b>
Glukoza ≥137 mg/dl	52 (53,1%)	35 (28,9%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,78 (1,59 - 4,85)</b>
Kreatynina ≥0,92 mg/dl	49 (50,0%)	41 (33,9%)	<b>0,016</b>	<b>1,95 (1,13 - 3,67)</b>
IMT ≥0,69 mm	67 (68,4%)	9 (7,4%)	<b>&lt;0,001</b>	<b>26,9 (12,1 - 59,9)</b>
beta ≥9,2	41 (41,8%)	36 (29,8%)	0,063	1,70 (0,97 - 2,97)
Ep ≥147 kPa	29 (29,6%)	20 (16,5%)	<b>0,021</b>	<b>2,12 (1,11 - 4,05)</b>
AC ≥0,67 mm <sup>2</sup> /kPa	60 (61,2%)	51 (42,2%)	<b>0,005</b>	<b>2,17 (1,26 - 3,73)</b>
PWV-beta ≥7,3 m/s	26 (26,5%)	20 (16,5%)	0,071	1,82 (0,95 - 3,52)

<sup>a</sup>wyniki testu niezależności Chi-kwadrat i ilorazu szans z 95% przedziałami ufności

Skróty: p, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media;

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej jedno- i wieloczynnikowej zidentyfikowano predyktory wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego (Tabela 8).

Niezależnymi predyktorami wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego okazały się: średnia IMT  $\geq 0,69$  mm (odds ratio 71,5, 95% CI, 20,5 – 250,  $p < 0,001$ ), podatność tętnicy AC  $\geq 0,67$  mm<sup>2</sup>/kPa (odds ratio 5,99, 95% CI, 2,12 – 16,9,  $p = 0,001$ ), wskaźnik WHR  $\geq 0,938$  (odds ratio 4,68, 95% CI, 1,34 – 16,4,  $p = 0,016$ ) oraz wartość częstości akcji serca HR  $\geq 67$  b.p.m. (odds ratio 4,74, 95% CI, 1,73 – 13,0,  $p = 0,003$ ).

Tabela 8. Niezależne predyktory podwyższonego wieku naczyniowego.

Predyktory podwyższonego wieku naczyniowego	Regresja logistyczna				
	jednoczynnikow		wieloczynnikowa		
	a		b	p	OR
	b	p	b	p	
Płeć męska	0,812	0,004	-0,129	0,890	0,88 (0,14 – 5,52)
Wiek <57 lat	-0,106	0,696	-	>0,05	-
Wysokość $\geq 168$ cm	0,663	0,016	0,167	0,832	1,18 (0,25 – 5,59)
Masa ciała $\geq 76$ kg	0,989	0,001	0,425	0,610	1,53 (0,30 – 7,87)
BMI $\geq 24,9$ kg/m <sup>2</sup>	1,311	0,001	0,828	0,265	2,29 (0,53 – 9,87)
BSA $\geq 1,94$ m <sup>2</sup>	0,842	0,003	0,228	0,783	1,26 (0,25 – 6,37)
Obwód talii $\geq 93$ cm	1,010	0,001	-0,603	0,430	0,55 (0,12 – 2,46)
Obwód bioder <105 cm	-0,205	0,585	-	>0,05	-
WHR $\geq 0,938$	1,219	0,002	<b>1,543</b>	<b>0,016</b>	<b>4,68 (1,34 – 16,4)</b>
HR $\geq 67$ b.p.m.	0,707	0,017	<b>1,557</b>	<b>0,003</b>	<b>4,74 (1,73 – 13,0)</b>
SBP $\geq 151$ mm Hg	0,877	0,029	0,969	0,189	2,63 (0,62 – 11,2)
DBP <74 mm Hg	-0,369	0,182	-	>0,05	-
PP $\geq 55$ mm Hg	0,576	0,037	-0,134	0,791	0,87 (0,32 – 2,37)
Nadciśnienie tętnicze	-0,027	0,922	-	>0,05	-
Hiperlipidemia	-0,551	0,076	-0,192	0,755	0,82 (0,24 – 2,78)
Cukrzyca	0,845	0,002	-2,879	0,081	0,06 (0,00 – 1,42)
Nikotynizm	-0,357	0,200	-	>0,05	-
Alkohol	1,044	0,113	-	>0,05	-
Aktywność fizyczna	0,244	0,504	-	>0,05	-
TC <186 mg/dl	0,670	0,027	-0,994	0,157	0,37 (0,09 – 1,47)
LDL-C <125 mg/dl	0,730	0,008	0,676	0,368	1,97 (0,45 – 8,61)
HDL-C <57 mg/dl	0,884	0,002	0,794	0,165	2,21 (0,72 – 6,81)
Nie-HDL-C <149 mg/dl	0,631	0,022	1,485	0,070	4,42 (0,88 – 22,1)
TG $\geq 112$ mg/dl	0,661	0,019	0,746	0,156	2,11 (0,75 – 5,93)
Glukoza <97 mg/dl	1,022	0,026	2,575	0,109	13,1 (0,56 – 309)
Kreatynina $\geq 0,9$ mg/dl	0,668	0,017	-0,053	0,929	0,95 (0,30 – 3,05)
IMT $\geq 0,69$ mm	3,292	<0,001	<b>4,270</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>71,5 (20,5 – 250)</b>
beta $\geq 9,2$	0,530	0,065	0,699	0,376	2,01 (0,43 – 9,52)
Ep $\geq 147$ kPa	0,753	0,024	-0,302	0,655	0,74 (0,20 – 2,80)
AC $\geq 0,67$ mm <sup>2</sup> /kPa	0,773	0,006	<b>1,790</b>	<b>0,001</b>	<b>5,99 (2,12 – 16,9)</b>
PWV-beta $\geq 7,3$ m/s	0,552	0,096	-	>0,05	-

Skróty: b, wartości współczynników regresji logistycznej; p, poziom istotności testu; OR, iloraz szans; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media;

## 4.5 Reklasyfikacja kategorii ryzyka CVD po uwzględnieniu wieku naczyniowego

Reklasyfikację zdefiniowano jako zmianę kategorii ryzyka CVD po zastosowaniu wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego w obliczaniu ryzyka dla danej skali.

Osobne reklasyfikacje przeprowadzono dla poszczególnych skal ryzyka, a także odrębne reklasyfikacje dla wszystkich skal w zakresie grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym.

### 4.5.1 Reklasyfikacja kategorii ryzyka CVD w poszczególnych skalach

#### Skala FRS

Wśród całej grupy badanej 220 osób, 53 osoby (24,1%) uległy reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka skali FRS, 33 (15%) do wyższej kategorii, natomiast 134 osoby (60,9%) pozostały w tej samej kategorii ryzyka.

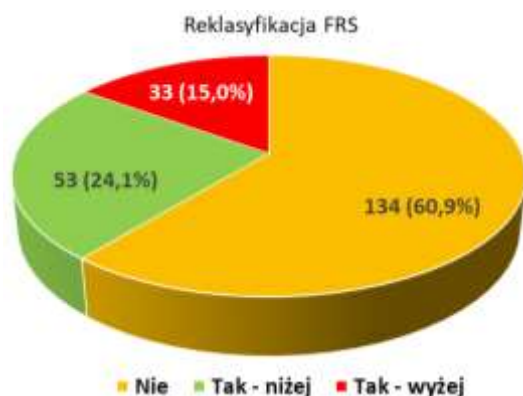
Dla grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym 32 osoby (48,5%) reklasyfikowano do wyższej kategorii ryzyka.

Tabela 9. Reklasyfikacja w zakresie FRS

	Reklasyfikacja FRS		
	Do niższej kategorii	Brak reklasyfikacji	Do wyższej kategorii
Cała badana grupa (N = 220)	53	134	33
Grupa z podwyższonym wiekiem naczyniowym (N = 98)	0	66	32

Skróty: N, liczebność; FRS, skala ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wg Framingham





Rycina 7. Struktura reklasyfikacji w skali FRS (Framingham Risk Score)

### Skala SCORE

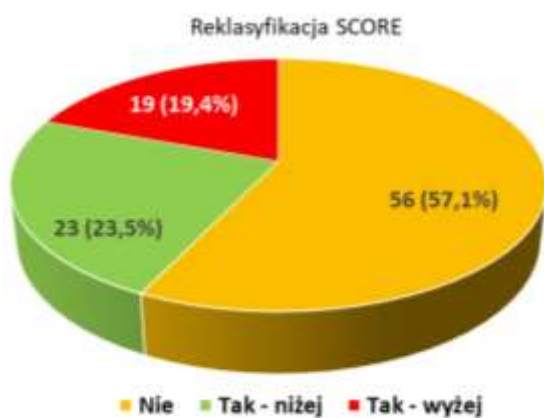
Do niższej kategorii ryzyka skali SCORE zostało reklasyfikowanych 23 pacjentów (23,5%); do wyższej 19 (19,4%), natomiast 56 osób (57,1%) nie uległo reklasyfikacji.

W grupie osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym (30 osób), 18 osób (60%) uległo reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka, a 12 (40%) pozostało bez zmiany kategorii ryzyka.

Tabela 10. Reklasyfikacja w zakresie SCORE

	Reklasyfikacja SCORE		
	Do niższej kategorii	Brak reklasyfikacji	Do wyższej kategorii
Grupa badana dla SCORE (N = 98)	23	56	19
Grupa z podwyższonym wiekiem naczyniowym (N = 30)	0	12	18

Skróty: N, liczebność; SCORE, skala ryzyka chorób sercowo-naczyniowych systemu SCORE



Rycina 8. Struktura reklasyfikacji w skali SCORE

## Skala SCORE2

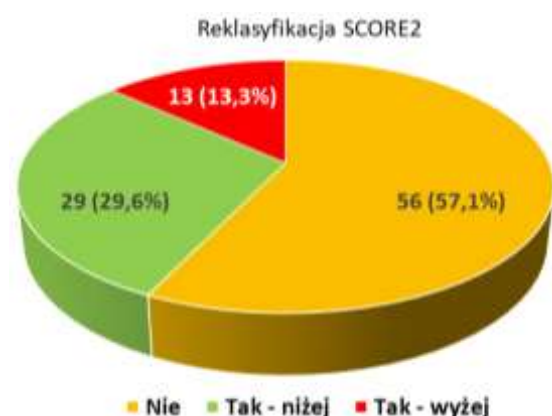
Wśród 98 osób, 29 (29,6%) zostało reklasyfikowanych do niższej kategorii ryzyka skali SCORE2, 13 (13,3%) do wyższej, natomiast 56 (57,1%) nie uległo reklasyfikacji.

Dla grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym (30 osób), 10 (33,3%) zostało reklasyfikowanych do wyższej kategorii ryzyka, a 20 (66,7) pozostało bez zmian kategorii.

Tabela 11. Reklasyfikacja w zakresie SCORE2

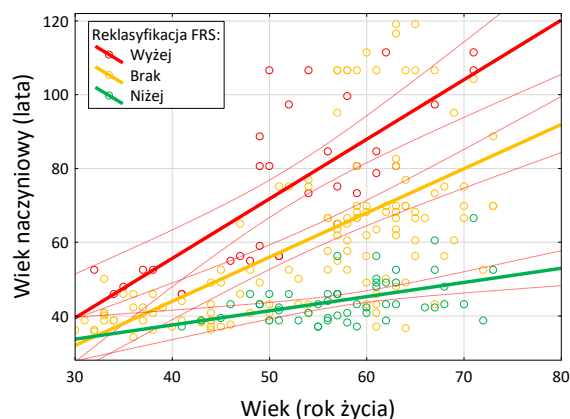
	Reklasyfikacja SCORE2		
	Do niższej kategorii	Brak reklasyfikacji	Do wyższej kategorii
Grupa badana dla SCORE2 (N = 98)	29	56	13
Grupa z podwyższonym wiekiem naczyniowym (N = 30)	0	20	10

Skróty: N, liczebność; SCORE, skala ryzyka chorób sercowo-naczyniowych systemu SCORE



Rycina 9. Struktura reklasyfikacji w skali SCORE2

Ponadto zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy wartościami współczynników korelacji liniowej Pearsona  $r$  pomiędzy wiekiem naczyniowym i wiekiem kalendarzowym w grupie pacjentów z reklasyfikacją do wyższych kategorii skali FRS a pacjentami z reklasyfikacją do niższych kategorii skal ryzyka (0,766 vs. 0,465;  $p = 0,027$ ).



Rycina 10. Diagram korelacyjny wieku naczyniowego z wiekiem chronologicznym w grupie badanej w zależności od kierunku reklasyfikacji kategorii ryzyka w skali FRS (Framingham Risk Score)

W grupie pacjentów z reklasyfikacją do wyższych kategorii skal ryzyka prawdopodobieństwo wystąpienia wieku naczyniowego przekraczającego o 5 lat wiek chronologiczny było 33 razy większa w porównaniu z pacjentami u których reklasyfikacji nie było (OR = 33,0).

W grupie pacjentów z reklasyfikacją do niższych kategorii skal ryzyka prawdopodobieństwo wystąpienia wieku naczyniowego przekraczającego o 5 lat wiek chronologiczny było ponad dwieście razy mniejsza w porównaniu z pacjentami u których reklasyfikacji nie było (OR = 0,005).

Tabela 12. Liczba (odsetek) pacjentów w podgrupach różniących się kierunkiem reklasyfikacji w skali FRS i wiekiem naczyniowym oraz wynik testu chi-kwadrat

Kierunek reklasyfikacji wg skali FRS	Wiek naczyniowy		Wynik testu $p$	OR (95% CI)
	$\geq 5$ lat od wieku chronologicznego $N = 98$	$< 5$ lat od wieku chronologicznego $N = 122$		
<b>Niżej</b> (1)	0	0,0%	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,00 (0,00-0,25)</b>
<b>Wyżej</b> (2)	32	32,7%		<b>33,0 (4,38-248)</b>
<b>Brak</b> (0)	66	67,3%		1,00 (ref.)

Skróty: N, liczebność; FRS, skala ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wg Framingham; OR, iloraz szans; p, poziom istotności testu

#### 4.5.2 Predyktory reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD w obrębie poszczególnych skal

Szczegółowe podsumowanie predyktorów reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD w zależności od kierunku reklasyfikacji oraz użytej skali przedstawiono w Tabeli 21.

#### 4.5.2.1 Reklasyfikacja do wyższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS

Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS przedstawiono w Tabeli 13.

W odniesieniu do skali FRS pośród osób reklasyfikowanych do wyższej kategorii ryzyka CVD w porównaniu do nieulegających reklasyfikacji, statystycznie istotnie częściej stwierdzano osoby młodsze (<54 lat, odds ratio 2,25, 95% CI, 1,07-4,76, p=0,031), wyższe ( $\geq 176$  cm, odds ratio 2,35, 95% CI, 1,10-5,01, p=0,025), cięższe ( $\geq 83$  kg, odds ratio 2,39, 95% CI, 1,11-5,15, p=0,023), z większym BSA ( $> 2,18$  m<sup>2</sup>, odds ratio 3,10, 95% CI, 1,31-7,33, p=0,015), większym obwodem bioder ( $\geq 96$  cm, odds ratio 2,28, 95% CI, 1,03-5,04, p=0,039), z wyższymi wartościami ciśnienia tętna (PP  $\geq 50$  mmHg, odds ratio 3,02, 95% CI, 1,01-9,00, p=0,039), bez hiperlipidemii (odds ratio 2,88, 95% CI, 1,34-6,19, p=0,005), z niższymi wartościami cholesterolu całkowitego (<201 mg/dl, odds ratio 2,51, 95% CI, 1,18-5,36, p=0,015) oraz niższym HDL-C (<58 mg/dl, odds ratio 3,01, 95% CI, 1,19-7,65, p=0,016), a także z wyższą wartością IMT ( $\geq 0,60$  mm, odds ratio 9,08, 95% CI, 3,07-26,9, p<0,001) i AC ( $\geq 0,83$  mm<sup>2</sup>/kPa, odds ratio 3,16, 95% CI, 1,46-6,83, p=0,002) oraz z niższymi wartościami Ep (<98 kPa, odds ratio 2,22, 95% CI, 1,05-4,70, p=0,028).

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej uzyskano wyrażenie umożliwiające oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia reklasyfikacji do wyższej kategorii w skali FRS:

$$\text{Logit } P\{\text{rekl. FRS}\uparrow = 1|X\} = -7,5 + 2,8 \times (\text{wiek} < 54 \text{ lata}) + 1,73 \times (\text{PP} \geq 50 \text{ mmHg}) + 3,98 \times (\text{IMT} \geq 0,60 \text{ mm})$$

Niezależnymi predyktorami zwiększającymi prawdopodobieństwo reklasyfikacji wg skali FRS do wyższych kategorii ryzyka okazały się wiek <54 lat (OR = 16,5), ciśnienie tętna PP  $\geq 50$  mmHg (OR = 5,67) oraz IMT  $\geq 0,60$  mm (OR = 53,6).

Tabela 13. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS

Cecha (zmienna)	Reklasyfikacja FRS do wyższej kategorii				p	Iloraz szans (95% przedział ufności)
	Tak		Nie			
	N = 33	N = 187	N = 33	N = 187		
Płeć męska (tak)	16	48,5%	85	45,5%	0,747	1,13 (0,54-2,37)
Wiek <54 lat	18	54,5%	65	34,8%	<b>0,031</b>	<b>2,25 (1,07-4,76)</b>
Wysokość ciała ≥176 cm	15	45,5%	49	26,2%	<b>0,025</b>	<b>2,35 (1,10-5,01)</b>
Masa ciała ≥83 kg	21	63,6%	79	42,2%	<b>0,023</b>	<b>2,39 (1,11-5,15)</b>
BMI ≥30,0 kg/m <sup>2</sup>	16	48,5%	61	32,6%	0,078	1,94 (0,92-4,11)
BSA ≥2,18 m <sup>2</sup>	10	30,3%	23	12,3%	<b>0,015</b>	<b>3,10 (1,31-7,33)</b>
Obwód talii ≥96 cm	23	69,7%	94	50,3%	<b>0,039</b>	<b>2,28 (1,03-5,04)</b>
Obwód bioder ≥110 cm	18	54,5%	71	38,0%	0,074	1,96 (0,93-4,13)
WHR ≥0,80	31	93,9%	156	83,4%	0,183	3,08 (0,35-13,5)
HR ≥67 b.p.m.	24	72,7%	121	64,7%	0,370	1,45 (0,64-3,31)
SBP ≥115 mm Hg	31	93,9%	159	85,0%	0,269	2,73 (0,62-12,1)
DBP <80 mm Hg	24	72,7%	108	57,8%	0,106	1,95 (0,86-4,43)
PP ≥50 mm Hg	55	29,4%	4	12,1%	<b>0,039</b>	<b>3,02 (1,01-9,00)</b>
Nadciśnienie tętnicze (nie)	15	45,5%	74	39,6%	0,526	1,27 (0,60-2,68)
Hiperlipidemia (nie)	15	45,5%	42	22,5%	<b>0,005</b>	<b>2,88 (1,34-6,19)</b>
Cukrzyca (tak)	17	51,5%	77	41,2%	0,268	1,52 (0,72-3,19)
Papierosy (nie)	24	72,7%	107	57,2%	0,094	1,99 (0,88-4,52)
Alkohol (tak)	13	92,9%	105	85,4%	0,442	2,23 (0,27-18,1)
Aktywność fizyczna (tak)	9	56,3%	67	54,5%	0,893	1,07 (0,38-3,07)
IMT ≥0,60 mm	29	87,9%	83	44,4%	<b>&lt;0,001</b>	<b>9,08 (3,07-26,9)</b>
beta <7,0	16	48,5%	66	35,3%	0,149	1,73 (0,82-3,64)
Ep <98 kPa	19	57,6%	71	38,0%	<b>0,028</b>	<b>2,22 (1,05-4,70)</b>
AC ≥0,83 mm <sup>2</sup> /kPa	15	45,5%	39	20,9%	<b>0,002</b>	<b>3,16 (1,46-6,83)</b>
PWV-beta <5,7 m/s	16	48,5%	63	33,7%	0,102	1,85 (0,88-3,91)
TC <201 mg/dl	20	60,6%	71	38,0%	<b>0,015</b>	<b>2,51 (1,18-5,36)</b>
LDL-C <121 mg/dl	18	54,5%	83	44,4%	0,280	1,50 (0,71-3,16)
HDL-C <58 mg/dl	27	81,8%	112	59,9%	<b>0,016</b>	<b>3,01 (1,19-7,65)</b>
nie-HDL-C <162 mg/dl	23	69,7%	106	56,7%	0,162	1,76 (0,79-3,90)
TG ≥118 mg/dl	23	69,7%	96	51,3%	0,051	2,18 (0,98-4,83)
Glukoza ≥95 mg/dl*	12	75,0%	69	58,0%	0,192	2,17 (0,66-7,14)
Kreatynina <0,78 mg/dl**	6	37,5%	43	36,1%	0,915	1,06 (0,36-3,12)

\*glukozę oznaczono tylko u 135 pacjentów, \*\*kreatyninę oznaczono u 124 pacjentów

Skróty: FRS, skala ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wg Framingham; p, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media.

#### 4.5.2.2 Reklasyfikacja do niższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS

Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS przedstawiono w Tabeli 14.

W zakresie skali FRS wśród osób reklasyfikowanych do niższej kategorii w porównaniu do nieulegających reklasyfikacji, statystycznie istotnie częściej stwierdzano osoby starsze ( $\geq 48$  lat, odds ratio 2,25, 95% CI, 1,07-4,76,  $p=0,031$ ), z wyższymi stężeniami HDL-C ( $\geq 57$  mg/dl, odds ratio 2,00, 95% CI, 1,07-3,73,  $p=0,029$ ), glukozy ( $\geq 102$  mg/dl, odds ratio 3,08, 95% CI, 1,50-6,30,  $p=0,002$ ), kreatyniny ( $\geq 0,97$  mg/dl, odds ratio 2,34, 95% CI, 1,11-4,96,  $p=0,024$ ), z niższymi stężeniami triglicerydów ( $< 138$  mg/dl, odds ratio 1,99, 95% CI, 1,04-3,83,  $p=0,036$ ), mniejszą wartością IMT ( $< 0,60$  mm, odds ratio 11,1, 95% CI, 4,73-26,2,  $p < 0,001$ ) i AC ( $< 0,65$  mm<sup>2</sup>/kPa, odds ratio 3,72, 95% CI, 1,92-7,23,  $p < 0,001$ ) oraz wyższymi wartościami beta ( $\geq 7,1$ , odds ratio 2,72, 95% CI, 1,33-5,54,  $p=0,005$ ), Ep ( $\geq 100$  kPa, odds ratio 2,82, 95% CI, 1,43-5,58,  $p=0,002$ ) i PWV-beta ( $\geq 6,0$  m/s, odds ratio 2,63, 95% CI, 1,34-5,13,  $p=0,004$ ).

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej uzyskano wyrażenie umożliwiające oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia reklasyfikacji do niższej kategorii w skali FRS:

$$\text{Logit } P\{\text{rekl. FRS niżej} = 1|X\} = -7,12 + 3,09 \times (\text{wiek} \geq 48 \text{ lat}) + 3,43 \times (\text{IMT} < 0,60 \text{ mm}) + 2,07 \times (\text{Kreatynina} \geq 0,97 \text{ mg/dl})$$

Niezależnymi predyktorami zwiększającymi prawdopodobieństwo reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w skali FRS okazały się wiek  $\geq 48$  lat (OR = 22,1), IMT  $< 0,60$  mm (OR = 31,0) oraz stężenie kreatyniny  $\geq 0,97$  mg/dl (OR = 7,89).

Tabela 14. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS

Cecha (zmienna)	Reklasyfikacja FRS do niższej kategorii				p	Iloraz szans (95% przedział ufności)
	Tak		Nie			
	N = 53		N = 167			
Płeć męska (nie)	29	54,7%	90	53,9%	0,916	1,03 (0,56-1,92)
Wiek $\geq 48$ lat	49	92,5%	118	70,7%	<b>0,001</b>	<b>5,09 (1,74-14,9)</b>
Wysokość $\geq 179$ cm	13	24,5%	27	16,2%	0,169	1,69 (0,80-3,56)
Masa ciała $< 76$ kg	24	45,3%	60	35,9%	0,222	1,48 (0,79-2,76)
BMI $< 33,4$ kg/m <sup>2</sup>	3	5,7%	27	16,2%	0,052	0,31 (0,09-1,07)
BSA $< 1,93$ m <sup>2</sup>	19	35,8%	83	49,7%	0,078	0,57 (0,30-1,07)
Obwód talii $< 99$ cm	33	62,3%	92	55,1%	0,358	1,35 (0,71-2,53)
Obwód bioder $< 123$ cm	51	96,2%	151	90,4%	0,253	2,70 (0,60-12,2)
WHR $\geq 0,89$	32	60,4%	76	45,5%	0,059	1,82 (0,97-3,42)
HR $< 71$ b.p.m.	31	58,5%	78	46,7%	0,135	1,61 (0,86-3,00)
SBP $\geq 124$ mmHg	42	79,2%	115	68,9%	0,145	1,73 (0,82-3,62)
DBP $\geq 70$ mmHg	42	79,2%	117	70,1%	0,193	1,63 (0,78-3,43)
PP $\geq 48$ mmHg	46	86,8%	123	73,7%	0,061	2,35 (0,99-5,59)
Nadciśnienie tętnicze (tak)	35	66,0%	96	57,5%	0,269	1,44 (0,75-2,74)
Hiperlipidemia (tak)	41	77,4%	122	73,1%	0,533	1,26 (0,61-2,61)
Cukrzyca (nie)	31	58,5%	95	56,9%	0,837	1,07 (0,57-2,00)
Nikotynizm (tak)	23	43,4%	66	39,5%	0,617	1,17 (0,63-2,19)
Alkohol (nie)	8	21,6%	11	11,0%	0,110	2,23 (0,82-6,08)
Aktywność fizyczna (tak)	21	56,8%	55	53,9%	0,767	1,12 (0,53-2,39)
IMT $< 0,60$ mm	46	86,8%	62	37,1%	<b>&lt;0,001</b>	<b>11,1 (4,73-26,2)</b>
beta $\geq 7,1$	41	77,4%	93	55,7%	<b>0,005</b>	<b>2,72 (1,33-5,54)</b>
Ep $\geq 100$ kPa	39	73,6%	83	49,7%	<b>0,002</b>	<b>2,82 (1,43-5,58)</b>
AC $< 0,65$ mm <sup>2</sup> /kPa	37	69,8%	64	38,3%	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,72 (1,92-7,23)</b>
PWV-beta $\geq 6,0$ m/s	38	71,7%	82	49,1%	<b>0,004</b>	<b>2,63 (1,34-5,13)</b>
TC $\geq 259$ mg/dl	10	18,9%	16	9,6%	0,068	2,19 (0,93-5,18)
LDL-C $\geq 133$ mg/dl	28	52,8%	65	38,9%	0,074	1,76 (0,94-3,28)
HDL-C $\geq 57$ mg/dl	28	52,8%	60	35,9%	<b>0,029</b>	<b>2,00 (1,07-3,73)</b>
Nie-HDL-C $\geq 163$ mg/dl	23	43,4%	63	37,7%	0,461	1,27 (0,68-2,37)
TG $< 138$ mg/dl	36	67,9%	86	51,5%	<b>0,036</b>	<b>1,99 (1,04-3,83)</b>
Glukoza $\geq 102$ mg/dl	27	62,8%	45	35,4%	<b>0,002</b>	<b>3,08 (1,50-6,30)</b>
Kreatynina $\geq 0,97$ mg/dl	17	38,6%	25	21,2%	<b>0,024</b>	<b>2,34 (1,11-4,96)</b>

Skróty: FRS, skala ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wg Framingham; p, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media.

#### 4.5.2.3 Reklasyfikacja kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS wśród pacjentów z podwyższonym wiekiem naczyniowym

Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS dla grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym przedstawiono w Tabeli 15.

Biorąc pod uwagę, iż osoby w tej grupie z definicji mają wiek naczyniowy wyższy od wieku chronologicznego, a wiek ten definiuje ewentualną reklasyfikację – w tej grupie pacjentów stwierdzano reklasyfikację jedynie do wyższych kategorii ryzyka.

W odniesieniu do skali FRS pośród całej grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym, pacjenci reklasyfikowani do wyższych kategorii w porównaniu do nieulegających reklasyfikacji, statystycznie istotnie częściej byli oni osobami młodszymi (<56 lat, odds ratio 2,92, 95% CI, 1,22-6,99, p=0,014) oraz z wyższymi stężeniami glukozy ( $\geq 96$  mg/dl, odds ratio 3,80, 95% CI, 1,04-13,8, p=0,038), a także niższymi wartościami parametrów: beta (<8,0, odds ratio 2,94, 95% CI, 1,22-7,09, p=0,015), Ep (<105 kPa, odds ratio 2,92, 95% CI, 1,22-6,99, p=0,015) i PWV-beta (<6,3 m/s, odds ratio 3,26, 95% CI, 1,31-8,11, p=0,009) <6,3 m/s, oraz wyższą wartością AC ( $\geq 0,83$  mm<sup>2</sup>/kPa, odds ratio 2,76, 95% CI, 1,13-6,74, p=0,024).

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej uzyskano wyrażenie umożliwiające oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia reklasyfikacji wg skali FRS w grupie osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym:

$$\text{Logit } P\{\text{rekl. RFS} = 1|X\} = -1,47 + 0,96 \times (\text{wiek} < 55 \text{ lat})$$

Niezależnym predyktorem zwiększającym prawdopodobieństwo reklasyfikacji w skali FRS w grupie 98 pacjentów z wiekiem naczyniowym większym o co najmniej o 5 lat od wieku chronologicznego okazał się wiek <55 lat (OR = 2,60).



Tabela 15. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS dla grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym

Cecha (zmienna)	Reklasyfikacja FRS wyżej				Wynik testu <i>p</i>	Iloraz szans (95% przedział ufności)
	Tak <i>N</i> = 32		Nie <i>N</i> = 66			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Płeć męska (nie)	16	50,0%	26	39,4%	0,320	1,54 (0,66-3,60)
Wiek <56 lat	19	59,4%	22	33,3%	<b>0,014</b>	<b>2,92 (1,22-6,99)</b>
Wysokość ciała ≥176 cm	15	46,9%	20	30,3%	0,108	2,03 (0,85-4,85)
Masa ciała ≥83 kg	21	65,6%	33	50,0%	0,145	1,91 (0,80-4,58)
BMI ≥30,0 kg/m <sup>2</sup>	16	50,0%	25	37,9%	0,254	1,64 (0,70-3,85)
BSA ≥2,18 m <sup>2</sup>	10	31,3%	11	16,7%	0,099	2,27 (0,85-6,11)
Obwód talii <113 cm	30	93,8%	55	83,3%	0,154	3,00 (0,62-14,4)
Obwód bioder ≥110 cm	18	56,3%	26	39,4%	0,116	1,98 (0,84-4,65)
WHR <0,87	17	53,1%	23	34,8%	0,084	2,12 (0,90-5,00)
HR <72 b.p.m.	17	53,1%	29	43,9%	0,393	1,45 (0,62-3,37)
SBP <148 mmHg	28	87,5%	48	72,7%	0,100	2,62 (0,81-8,54)
DBP <79 mmHg	23	71,9%	35	53,0%	0,075	2,26 (0,91-5,62)
PP <64 mmHg	25	78,1%	42	63,6%	0,148	2,04 (0,77-5,42)
Nadciśnienie tętnicze (nie)	14	43,8%	26	39,4%	0,681	1,20 (0,51-2,81)
Hiperlipidemia (nie)	14	43,8%	17	25,8%	0,072	2,24 (0,92-5,46)
Cukrzyca (nie)	16	50,0%	29	43,9%	0,572	1,26 (0,55-2,82)
Papierosy (nie)	23	71,9%	40	60,6%	0,275	1,66 (0,67-4,15)
Alkohol (nie)	1	7,1%	2	6,7%	1,000	1,08 (0,09-13,0)
Aktywność fizyczna (nie)	7	43,8%	12	40,0%	0,806	1,17 (0,34-3,99)
IMT ≥0,77 mm	16	50,0%	21	31,8%	0,082	2,14 (0,90-5,09)
beta <8,0	21	65,6%	26	39,4%	<b>0,015</b>	<b>2,94 (1,22-7,09)</b>
Ep <105 kPa	20	62,5%	24	36,4%	<b>0,015</b>	<b>2,92 (1,22-6,99)</b>
AC ≥0,83 mm <sup>2</sup> /kPa	15	46,9%	16	24,2%	<b>0,024</b>	<b>2,76 (1,13-6,74)</b>
PWV-beta <6,3 m/s	23	71,9%	29	43,9%	<b>0,009</b>	<b>3,26 (1,31-8,11)</b>
TC <201 mg/dl	19	59,4%	28	42,4%	0,115	1,98 (0,84-4,68)
LDL-C ≥149 mg/dl	9	28,1%	11	16,7%	0,187	1,96 (0,72-5,35)
HDL-C <45 mg/dl	13	40,6%	15	22,7%	0,066	2,33 (0,94-5,78)
nie-HDL-C < 204 mg/dl	31	96,9%	58	87,9%	0,148	4,28 (0,51-35,8)
TG ≥123 mg/dl	21	65,6%	37	56,1%	0,366	1,50 (0,62-3,60)
Glukoza ≥96 mg/dl	11	68,8%	11	36,7%	<b>0,038</b>	<b>3,80 (1,04-13,8)</b>
Kreatynina <0,72 mg/dl	3	25,0%	4	14,3%	0,410	2,00 (0,37-10,7)

\*glukozę oznaczono u 46 pacjentów, \*\*kreatyninę oznaczono u 40 pacjentów

Skróty: FRS, skala ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wg Framingham; p, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media.

#### 4.5.2.4 Reklasyfikacja do wyższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE

Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE przedstawiono w Tabeli 16.

W odniesieniu do skali SCORE pośród pacjentów reklasyfikowanych do wyższych kategorii statystycznie istotnie częściej obserwowano wyższe wartości IMT ( $\geq 0,69$  mm, odds ratio 27,1, 95% CI, 6,89-106,  $p < 0,001$ ), AC ( $\geq 0,73$  mm<sup>2</sup>/kPa, odds ratio 3,15, 95% CI, 1,13-8,82,  $p = 0,033$ ) oraz kreatyniny ( $\geq 0,90$  mg/dl,; odds ratio 4,05, 95% CI, 1,26-13,0,  $p = 0,023$ ).

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej uzyskano wyrażenie umożliwiające oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia reklasyfikacji do wyższych kategorii ryzyka CVD wg skali SCORE:

$$\text{Logit } P\{\text{reklasyfikacja SCORE}=1|X\} = -4,43 + 3,15 \times (\text{IMT} \geq 0,69) + 1,64 \times (\text{kreatynina} \geq 0,9)$$

Niezależnymi predyktorami reklasyfikacji SCORE do wyższych kategorii ryzyka okazały się wartość IMT  $\geq 0,69$  mm i oraz stężenie kreatyniny  $\geq 0,9$  mg/dl.

Tabela 16. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE

Cecha (zmienna)	Reklasyfikacja SCORE (do wyższej kategorii)				p	Iloraz szans (95% przedział ufności)
	Tak		Nie			
	N = 19	N = 79	N = 19	N = 79		
Płeć męska	10	52,6%	28	35,4%	0,196	2,02 (0,74-5,57)
Wiek <64 lat	17	89,5%	59	74,7%	0,227	2,88 (0,61-13,6)
Wysokość ciała $\geq 159$ cm	18	94,7%	61	77,2%	0,110	5,31 (0,66-42,6)
Masa ciała $\geq 75$ kg	14	73,7%	39	49,4%	0,074	2,87 (0,94-8,73)
BMI $\geq 29,1$ kg/m <sup>2</sup>	9	47,4%	23	29,1%	0,173	2,19 (0,79-6,10)
BSA $\geq 1,90$ m <sup>2</sup>	12	63,2%	30	38,0%	0,070	2,80 (0,99-7,90)
Obwód talii $\geq 97$ cm	11	57,9%	27	34,2%	0,070	2,65 (0,95-7,36)
Obwód bioder <102 cm	6	31,6%	20	25,3%	0,574	1,36 (0,46-4,06)
WHR $\geq 0,93$	9	47,4%	20	25,3%	0,091	2,66 (0,94-7,46)
HR $\geq 78$ b.p.m.	7	36,8%	16	20,3%	0,140	2,30 (0,78-6,77)
SBP $\geq 130$ mmHg	14	73,7%	41	51,9%	0,122	2,60 (0,85-7,89)
DBP $\geq 72$ mmHg	15	78,9%	51	64,6%	0,284	2,06 (0,62-6,80)
PP $\geq 59$ mmHg	10	52,6%	28	35,4%	0,196	2,02 (0,74-5,57)
Nadciśnienie tętnicze (tak)	12	63,2%	49	62,0%	1,000	1,05 (0,37-2,96)
Hiperlipidemia (nie)	4	21,1%	13	16,5%	0,736	1,35 (0,39-4,74)
Papierosy (nie)	11	57,9%	36	45,6%	0,444	1,64 (0,60-4,52)
Alkohol (tak)	16	94,1%	67	84,8%	0,453	2,87 (0,35-23,7)
Aktywność fizyczna (nie)	9	47,4%	33	41,8%	0,797	1,25 (0,46-3,43)
TC <197 mg/dl	8	42,1%	19	24,1%	0,152	2,30 (0,81-6,54)
LDL-C <124 mg/dl	11	57,9%	29	36,7%	0,120	2,37 (0,86-6,57)
HDL-C <56 mg/dl	10	52,6%	35	44,3%	0,611	1,40 (0,51-3,81)
nie-HDL-C <119 mg/dl	4	21,1%	5	6,3%	0,068	3,95 (0,95-16,4)
TG <97 mg/dl	10	52,6%	31	39,2%	0,311	1,72 (0,63-4,71)
IMT $\geq 0,69$ mm	16	84,2%	13	16,5%	<b>&lt;0,001</b>	<b>27,1 (6,89-106)</b>
beta <8,2	15	78,9%	50	63,3%	0,281	2,18 (0,66-7,18)
Ep <98 kPa	13	68,4%	36	45,6%	0,124	2,59 (0,89-7,50)
AC $\geq 0,73$ mm <sup>2</sup> /kPa	11	57,9%	24	30,4%	<b>0,033</b>	<b>3,15 (1,13-8,82)</b>

Tabela 16. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE – ciąg dalszy

Cecha (zmienna)	Reklasyfikacja SCORE (do wyższej kategorii)				p	Iloraz szans (95% przedział ufności)
	Tak N = 19		Nie N = 79			
	PWV-beta <5,8 m/s	10	52,6%	33		
Glukoza <98 mg/dl	13	68,4%	39	49,4%	0,200	2,22 (0,77-6,43)
Kreatynina ≥0,90 mg/dl*	11	68,8%	25	35,2%	<b>0,023</b>	<b>4,05 (1,26-13,0)</b>

\*kreatyninę oznaczono u 87 pacjentów

Skróty: SCORE, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; p, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media.

#### 4.5.2.5 Reklasyfikacja do niższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE

Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE przedstawiono w Tabeli 17.

W zakresie skali SCORE wśród pacjentów reklasyfikowanych do niższych kategorii ryzyka statystycznie istotnie częściej obserwowano osoby starsze ( $\geq 62$  lata, odds ratio 12,3, 95% CI, 3,97-38,0,  $p < 0,001$ ), o mniejszej masie ciała ( $< 79$  kg, odds ratio 3,51, 95% CI, 1,19-10,4,  $p = 0,029$ ), mniejszym BSA ( $< 1,91$  m<sup>2</sup>, odds ratio 6,15, 95% CI, 1,69-22,5,  $p = 0,003$ ), mniejszej spoczynkowej częstości rytmu serca ( $< 61$  b.p.m, odds ratio 3,10, 95% CI, 1,06-9,05,  $p = 0,033$ ), z mniejszymi wartościami ciśnienia rozkurczowego krwi ( $< 74$  mmHg., odds ratio 2,77, 95% CI, 1,06-7,23,  $p = 0,034$ ), mniejszym stężeniem nie-HDL-C ( $< 134$  mg/dl, odds ratio 3,07, 95% CI, 1,10-8,58,  $p = 0,044$ ), triglicerydów ( $< 126$  mg/dl, odds ratio 8,25, 95% CI, 1,80-37,7,  $p = 0,002$ ), IMT ( $< 0,60$  mm, odds ratio 3,24, 95% CI, 1,19-8,82,  $p = 0,030$ ), a także obserwowano wyższe stężenia HDL-C ( $\geq 57$  mg/dl, odds ratio 3,42, 95% CI, 1,21-9,63,  $p = 0,019$ ), glukozy ( $\geq 98$  mg/dl, odds ratio 5,28, 95% CI, 1,75-15,9,  $p = 0,003$ ), parametru beta ( $\geq 7,5$ , odds ratio 2,61, 95% CI, 1,00-6,81,  $p = 0,046$ ) oraz PWV-beta ( $\geq 7,8$  m/s, odds ratio 5,05, 95% CI, 1,04-24,5,  $p = 0,029$ ).

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej uzyskano wyrażenie umożliwiające oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia reklasyfikacji do niższych kategorii ryzyka CVD wg skali SCORE:

$$\text{Logit } P\{\text{reklasyfikacja SCORE niżej}=1|X\} = -3,58 + 2,67 \times (\text{wiek} \geq 62 \text{ lata}) + 1,60 \times (\text{glukoza} \geq 98 \text{ mg/dl})$$

Niezależnymi predyktorami reklasyfikacji SCORE do niższych kategorii ryzyka CVD okazały się wiek  $\geq 62$  lata oraz stężenie glukozy  $\geq 98$  mg/dl.

Tabela 17. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE

Cecha (zmienna)	Reklasyfikacja SCORE				p	Iloraz szans (95% przedział ufności)
	do niższej kategorii					
	Tak N = 23	Nie N = 75				
Płeć męska (nie)	17	73,9%	43	57,3%	0,221	2,11 (0,75-5,95)
Wiek $\geq 62$ lat	18	78,3%	17	22,7%	<b>&lt;0,001</b>	<b>12,3 (3,97-38,0)</b>
Wysokość $< 170$ cm	17	73,9%	40	53,3%	0,095	2,48 (0,88-6,98)
Masa ciała $< 79$ kg	18	78,3%	38	50,7%	<b>0,029</b>	<b>3,51 (1,19-10,4)</b>
BMI $< 27,7$ kg/m <sup>2</sup>	15	65,2%	39	52,0%	0,340	1,73 (0,66-4,57)
BSA $< 1,91$ m <sup>2</sup>	20	87,0%	39	52,0%	<b>0,003</b>	<b>6,15 (1,69-22,5)</b>
Obwód talii $< 96$ cm	15	65,2%	42	56,0%	0,478	1,47 (0,56-3,89)
Obwód bioder $\geq 111$ cm	8	34,8%	15	20,0%	0,165	2,13 (0,76-5,96)
WHR $< 0,94$	18	78,3%	53	70,7%	0,598	1,49 (0,49-4,53)
HR $< 61$ b.p.m.	8	34,8%	11	14,7%	<b>0,033</b>	<b>3,10 (1,06-9,05)</b>
SBP $\geq 123$ mmHg	20	87,0%	57	76,0%	0,386	2,11 (0,56-7,91)
DBP $< 74$ mmHg	14	60,9%	27	36,0%	<b>0,034</b>	<b>2,77 (1,06-7,23)</b>
PP $\geq 47$ mmHg	20	87,0%	53	70,7%	0,172	2,77 (0,75-10,3)
Nadciśnienie tętnicze (tak)	15	65,2%	46	61,3%	0,809	1,18 (0,45-3,14)
Hiperlipidemia (nie)	5	21,7%	12	16,0%	0,538	1,46 (0,45-4,69)
Nikotynizm (nie)	13	56,5%	34	45,3%	0,475	1,57 (0,61-4,02)
Alkohol (nie)	6	26,1%	7	9,6%	0,075	3,33 (0,99-11,2)
Aktywność fizyczna (tak)	15	65,2%	41	54,7%	0,472	1,55 (0,59-4,11)
TC $< 220$ mg/dl	15	65,2%	38	50,7%	0,242	1,83 (0,69-4,82)
LDL-C $< 109$ mg/dl	7	30,4%	12	16,0%	0,140	2,30 (0,78-6,77)
HDL-C $\geq 57$ mg/dl	17	73,9%	34	45,3%	<b>0,019</b>	<b>3,42 (1,21-9,63)</b>
Nie-HDL-C $< 134$ mg/dl	9	39,1%	13	17,3%	<b>0,044</b>	<b>3,07 (1,10-8,58)</b>
TG $< 126$ mg/dl	21	91,3%	42	56,0%	<b>0,002</b>	<b>8,25 (1,80-37,7)</b>
IMT $< 0,60$ mm	16	69,6%	31	41,3%	<b>0,030</b>	<b>3,24 (1,19-8,82)</b>
beta $\geq 7,5$	14	60,9%	28	37,3%	<b>0,046</b>	<b>2,61 (1,00-6,81)</b>
Ep $\geq 101$ kPa	13	56,5%	30	40,0%	0,230	1,95 (0,76-5,02)
AC $< 0,66$ mm <sup>2</sup> /kPa	14	60,9%	37	49,3%	0,352	1,60 (0,62-4,14)
PWV-beta $\geq 7,8$ m/s	4	17,4%	3	4,0%	<b>0,029</b>	<b>5,05 (1,04-24,5)</b>
Glukoza $\geq 98$ mg/dl	17	77,3%	29	39,2%	<b>0,003</b>	<b>5,28 (1,75-15,9)</b>
Kreatynina $< 1,0$ mg/dl*	18	85,7%	44	66,7%	0,106	3,00 (0,80-11,3)

\*kreatyninę oznaczono u 87 pacjentów

Skróty: SCORE, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; p, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media.

#### 4.5.2.6 Reklasyfikacja kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE wśród pacjentów z podwyższonym wiekiem naczyniowym

Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE wśród pacjentów z podwyższonym wiekiem naczyniowym przedstawiono w Tabeli 18.

Biorąc pod uwagę, iż osoby w tej grupie z definicji mają wiek naczyniowy wyższy od wieku chronologicznego, a wiek ten definiuje ewentualną reklasyfikację – w tej grupie pacjentów stwierdzano reklasyfikację jedynie do wyższych kategorii ryzyka.

W odniesieniu do skali SCORE pośród osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym, osoby reklasyfikowane do wyższej kategorii ryzyka CVD w stosunku do nieulegających reklasyfikacji statystycznie istotnie częściej były niższe <171 cm, odds ratio 7,86, 95% CI, 1,31-47, p=0,026), miały niższe wartości powierzchni ciała BSA<2,1 m<sup>2</sup>, odds ratio 8,0, 95% CI, 1,25-51,1, p=0,034) oraz wyższe stężenia kreatyniny (≥0,90 mg/dl, odds ratio 5,50, 95% CI, 1,05-28,9, p=0,038).

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej uzyskano wyrażenie umożliwiające oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD wg skali SCORE wśród pacjentów z podwyższonym wiekiem naczyniowym:

$$\text{Logit } P\{\text{reklasyfikacja SCORE}=1|X\} = 2,06 \times (\text{Wysokość } <171 \text{ cm})$$

Niezależnym predyktorem reklasyfikacji SCORE do wyższej kategorii ryzyka okazała się wysokość ciała <171 cm.

Tabela 18. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE wśród pacjentów z podwyższonym wiekiem naczyniowym

Cecha (zmienna)	Reklasyfikacja SCORE do wyższej kategorii				Wynik testu <i>p</i>	Iloraz szans (95% przedział ufności)
	Tak		Nie			
	<i>N</i> = 18		<i>N</i> = 12			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Płeć męska (nie)	9	50,0%	2	16,7%	0,121	5,00 (0,85-29,6)
Wiek ≥47 lat	17	94,4%	9	75,0%	0,274	5,67 (0,51-62,7)
Wysokość ciała <171 cm	11	61,1%	2	16,7%	<b>0,026</b>	<b>7,86 (1,31-47,0)</b>
Masa ciała <94 kg	15	83,3%	7	58,3%	0,210	3,57 (0,66-19,3)
BMI <26,3 kg/m <sup>2</sup>	8	44,4%	3	25,0%	0,442	2,40 (0,48-11,9)
BSA <2,1 m <sup>2</sup>	16	88,9%	6	50,0%	<b>0,034</b>	<b>8,00 (1,25-51,1)</b>
Obwód talii <103 cm	14	77,8%	6	50,0%	0,139	3,50 (0,72-17,1)
Obwód bioder <104 cm	8	44,4%	3	25,0%	0,442	2,40 (0,48-11,9)
WHR <0,96	12	66,7%	4	33,3%	0,135	4,00 (0,85-18,8)
HR <72 b.p.m.	10	55,6%	5	41,7%	0,710	1,75 (0,40-7,66)
SBP ≥142 mmHg	6	33,3%	2	16,7%	0,419	2,50 (0,41-15,2)
DBP <78 mmHg	8	44,4%	4	33,3%	0,709	1,60 (0,35-7,30)
PP ≥59 mmHg	10	55,6%	5	41,7%	0,710	1,75 (0,40-7,66)
Nadciśnienie tętnicze (tak)	12	66,7%	7	58,3%	0,712	1,43 (0,32-6,46)
Hiperlipidemia (nie)	4	22,2%	2	16,7%	1,000	1,43 (0,22-9,38)
Papierosy (nie)	11	61,1%	3	25,0%	0,072	4,71 (0,94-23,7)
Alkohol (nie)	1	6,3%	0	0,0%	1,000	3,55 (0,05-277)
Aktywność fizyczna (nie)	9	50,0%	2	16,7%	0,121	5,00 (0,85-29,6)
TC <201 mg/dl	8	44,4%	2	16,7%	0,235	4,00 (0,67-23,7)
LDL-C <124 mg/dl	11	61,1%	4	33,3%	0,264	3,14 (0,68-14,5)
HDL-C ≥63 mg/dl	6	33,3%	1	8,3%	0,193	5,50 (0,57-53,2)
nie-HDL-C <142 mg/dl	8	44,4%	2	16,7%	0,235	4,00 (0,67-23,7)
TG <159 mg/dl	14	77,8%	6	50,0%	0,139	3,50 (0,72-17,1)
IMT ≥0,69 mm	16	88,9%	7	58,3%	0,084	5,71 (0,89-36,9)
beta <8,2	14	77,8%	6	50,0%	0,139	3,50 (0,72-17,1)
Ep <109 kPa	13	72,2%	5	41,7%	0,136	3,64 (0,78-17,1)
AC ≥0,73 mm <sup>2</sup> /kPa	10	55,6%	4	33,3%	0,284	2,50 (0,55-11,4)
PWV-beta <6,1 m/s	12	66,7%	5	41,7%	0,264	2,80 (0,62-12,7)
Glukoza ≥97 mg/dl	9	50,0%	3	25,0%	0,260	3,00 (0,61-14,9)
Kreatynina ≥0,90 mg/dl*	11	73,3%	4	33,3%	<b>0,038</b>	<b>5,50 (1,05-28,9)</b>

\*kreatyninę oznaczono u 27 pacjentów

Skróty: SCORE, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; *p*, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity; LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media.

#### 4.5.2.7 Reklasyfikacja do wyższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2

Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2 przedstawiono w Tabeli 19.

W odniesieniu do skali SCORE2 wśród pacjentów reklasyfikowanych do wyższych kategorii ryzyka statystycznie istotnie częściej obserwowano osoby niepalące (odds ratio 7,49, 95% CI, 1,56-35,9,  $p=0,006$ ), z wyższymi wartościami ciśnienia tętna ( $\geq 60$  mmHg, odds ratio 5,40, 95% CI, 1,52-19,2,  $p=0,010$ ), IMT ( $\geq 0,66$  mm, odds ratio 160, 95% CI, 2,97-8637,  $p<0,001$ ), AC ( $\geq 0,63$  mm<sup>2</sup>/kPa, odds ratio 5,63, 95% CI, 1,18-26,9,  $p=0,033$ ) oraz niższymi wartościami parametru PWV-beta ( $< 5,9$  m/s, odds ratio 3,93, 95% CI, 1,01-15,3,  $p=0,037$ ).

Biorąc pod uwagę skalę SCORE2 wszyscy oceniani pacjenci z IMT  $\geq 0,66$  mm ulegli reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka, w związku z czym parametr IMT nie został uwzględniony w modelu logistycznym.

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej uzyskano wyrażenie umożliwiające oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia reklasyfikacji do wyższych kategorii ryzyka CVD wg skali SCORE2:

$$\text{Logit } P\{\text{reklasyfikacja SCORE2 wyżej}=1|X\} = -3,70 - 2,32 * (\text{papierosy}) + 2,23 * (PP \geq 60 \text{ mmHg})$$

Niezależnymi predyktorami reklasyfikacji do wyższych kategorii dla skali SCORE2 okazało się niepalenie papierosów (OR = 10,0) oraz ciśnienie tętna  $\geq 60$  mmHg (OR = 9,26).

Tabela 19. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2

Cecha (zmienna)	Reklasyfikacja SCORE2 do wyższej kategorii				p	Iloraz szans (95% przedział ufności)
	Tak		Nie			
	N = 13		N = 85			
Płeć męska	4	30,8%	34	40,0%	0,761	0,67 (0,19-2,34)
Wiek ≥54 lat	12	92,3%	58	68,2%	0,101	5,59 (0,69-45,2)
Wysokość ciała <172 cm	10	76,9%	54	63,5%	0,533	1,91 (0,49-7,48)
Masa ciała <76 kg	7	53,8%	43	50,6%	1,000	1,14 (0,35-3,67)
BMI ≥32,1 kg/m <sup>2</sup>	3	23,1%	11	12,9%	0,391	2,02 (0,48-8,49)
BSA <2,1 m <sup>2</sup>	12	92,3%	72	84,7%	0,685	2,17 (0,26-18,1)
Obwód talii ≥88 cm	9	69,2%	58	68,2%	1,000	1,05 (0,30-3,70)
Obwód bioder ≥107 cm	6	46,2%	38	44,7%	1,000	1,06 (0,33-3,42)
WHR <0,83	5	38,5%	26	30,6%	0,542	1,42 (0,42-4,75)
HR <56 b.p.m.	1	7,7%	6	7,1%	1,000	1,10 (0,12-9,93)
SBP ≥125 mmHg	12	92,3%	55	64,7%	0,057	6,55 (0,81-52,8)
DBP <80 mmHg	8	61,5%	45	52,9%	0,766	1,42 (0,43-4,70)
PP ≥60 mmHg	9	69,2%	25	29,4%	<b>0,010</b>	<b>5,40 (1,52-19,2)</b>
Nadciśnienie tętnicze (tak)	9	69,2%	52	61,2%	0,761	1,43 (0,41-5,01)
Hiperlipidemia (nie)	3	23,1%	14	16,5%	0,693	1,52 (0,37-6,24)
Papierosy (nie)	11	84,6%	36	42,4%	<b>0,006</b>	<b>7,49 (1,56-35,9)</b>
Alkohol (nie)	3	27,3%	10	11,8%	0,168	2,81 (0,64-12,4)
Aktywność fizyczna (tak)	8	61,5%	48	56,5%	0,774	1,23 (0,37-4,08)
TC <181 mg/dl	3	23,1%	9	10,6%	0,196	2,53 (0,59-10,9)
LDL-C <122 mg/dl	8	61,5%	30	35,3%	0,124	2,93 (0,88-9,76)
HDL-C ≥60 mg/dl	8	61,5%	35	41,2%	0,232	2,29 (0,69-7,57)
nie-HDL-C <151 mg/dl	8	61,5%	34	40,0%	0,228	2,40 (0,72-7,96)
TG <169 mg/dl	13	100,0%	68	80,0%	0,116	13,4 (0,25-725)
IMT ≥0,66 mm	13	100,0%	21	24,7%	<b>&lt;0,001</b>	<b>160 (2,97-8637)</b>
beta <7,7	11	84,6%	48	56,5%	0,070	4,24 (0,89-20,3)
Ep <99 kPa	9	69,2%	41	48,2%	0,234	2,41 (0,69-8,45)
AC ≥0,63 mm <sup>2</sup> /kPa	11	84,6%	42	49,4%	<b>0,033</b>	<b>5,63 (1,18-26,9)</b>
PWV-beta <5,9 m/s	10	76,9%	39	45,9%	<b>0,037</b>	<b>3,93 (1,01-15,3)</b>
Glukoza <98 mg/dl	8	61,5%	42	50,0%	0,555	1,60 (0,48-5,29)
Kreatynina <0,69 mg/dl*	2	15,4%	8	9,6%	0,621	1,70 (0,32-9,09)

\*glukozę oznaczono tylko u 97 pacjentów, \*\* kreatyninę oznaczono u 96 pacjentów

Skróty: SCORE2, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; p, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media.



#### 4.5.2.8 Reklasyfikacja do niższych kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2

Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2 przedstawiono w Tabeli 20.

W zakresie skali SCORE2 wśród pacjentów reklasyfikowanych do niższych kategorii ryzyka statystycznie istotnie częściej obserwowano osoby starsze ( $\geq 58$  lat, odds ratio 7,49, 95% CI, 1,56-35,9,  $p=0,006$ ), o mniejszym BSA ( $<1,9$  m<sup>2</sup>, odds ratio 3,24, 95% CI, 1,22-8,56,  $p=0,024$ ), mniejszej stężenia triglicerydów ( $<126$  mg/dl, odds ratio 3,69, 95% CI, 1,26-10,81,  $p=0,020$ ) oraz IMT ( $<0,66$  mm, odds ratio 11,7, 95% CI, 2,57-53,0,  $p<0,001$ ), a także o większych stężeniach HDL-C ( $\geq 65$  mg/dl, odds ratio 3,28, 95% CI, 1,32-8,15,  $p=0,017$ ), glukozy ( $\geq 98$  mg/dl, odds ratio 2,93, 95% CI, 1,15-7,45,  $p=0,025$ ) oraz parametru beta ( $\geq 6,8$ , odds ratio 3,24, 95% CI, 1,22-8,56,  $p=0,024$ ).

W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej wieloczynnikowej uzyskano wyrażenie umożliwiające oszacowanie prawdopodobieństwa wystąpienia reklasyfikacji do niższych kategorii ryzyka CVD wg skali SCORE2:

$$\text{Logit } P\{\text{reklasyfikacja SCORE2 niżej}=1|X\} = -6,92 + 4,39 * (\text{wiek} \geq 58 \text{ lat}) + 4,14 * (\text{IMT} < 0,66 \text{ mm})$$

Niezależnymi predyktorami reklasyfikacji do niższych kategorii dla skali SCORE2 okazały się wiek  $\geq 58$  lat (OR = 80,4) oraz IMT  $< 0,66$  mm (OR = 67,3).

Tabela 20. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2

Cecha (zmienna)	Reklasyfikacja SCORE2 do niższej kategorii				p	Iloraz szans (95% przedział ufności)
	Tak		Nie			
	N = 29		N = 69			
Płeć męska (nie)	22	75,9%	38	55,1%	0,070	2,56 (0,97-6,79)
Wiek ≥58 lat	27	93,1%	30	43,5%	<b>&lt;0,001</b>	<b>17,6 (3,86-79,7)</b>
Wysokość ciała <170 cm	20	69,0%	37	53,6%	0,184	1,92 (0,77-4,81)
Masa ciała <78 kg	18	62,1%	35	50,7%	0,376	1,59 (0,66-3,86)
BMI <24,9 kg/m <sup>2</sup>	11	37,9%	16	23,2%	0,146	2,02 (0,79-5,16)
BSA <1,9 m <sup>2</sup>	22	75,9%	34	49,3%	<b>0,024</b>	<b>3,24 (1,22-8,56)</b>
Obwód talii <96 cm	20	69,0%	37	53,6%	0,184	1,92 (0,77-4,81)
Obwód bioder ≥111 cm	9	31,0%	14	20,3%	0,299	1,77 (0,66-4,72)
WHR <0,86	16	55,2%	29	42,0%	0,271	1,70 (0,71-4,07)
HR ≥66 b.p.m.	20	69,0%	37	53,6%	0,184	1,92 (0,77-4,81)
SBP <126 mmHg	12	41,4%	22	31,9%	0,486	1,51 (0,62-3,69)
DBP <74 mmHg	15	51,7%	26	37,7%	0,262	1,77 (0,74-4,26)
PP ≥44 mmHg	28	96,6%	54	78,3%	0,052	7,78 (0,98-61,9)
Nadciśnienie tętnicze (tak)	19	65,5%	42	60,9%	0,820	1,22 (0,49-3,02)
Hiperlipidemia (nie)	24	82,8%	57	82,6%	1,000	1,01 (0,32-3,18)
Papierosy (tak)	16	55,2%	31	44,9%	0,383	1,51 (0,63-3,61)
Alkohol (nie)	7	24,1%	6	9,0%	0,057	3,23 (0,98-10,7)
Aktywność fizyczna (nie)	13	44,8%	29	42,0%	0,826	1,12 (0,47-2,69)
TC ≥196 mg/dl	24	82,8%	49	71,0%	0,311	1,96 (0,66-5,86)
LDL-C ≥118 mg/dl	22	75,9%	46	66,7%	0,473	1,57 (0,59-4,22)
HDL-C ≥65 mg/dl	15	51,7%	17	24,6%	<b>0,017</b>	<b>3,28 (1,32-8,15)</b>
nie-HDL-C <192 mg/dl	25	86,2%	52	75,4%	0,289	2,04 (0,62-6,71)
TG <126 mg/dl	24	82,8%	39	56,5%	<b>0,020</b>	<b>3,69 (1,26-10,81)</b>
IMT <0,66 mm	27	93,1%	37	53,6%	<b>&lt;0,001</b>	<b>11,7 (2,57-53,0)</b>
beta ≥6,8	22	75,9%	34	49,3%	<b>0,024</b>	<b>3,24 (1,22-8,56)</b>
Ep ≥101 kPa	17	58,6%	26	37,7%	0,075	2,34 (0,97-5,68)
AC <0,65 mm <sup>2</sup> /kPa	18	62,1%	30	43,5%	0,122	2,13 (0,88-5,17)
PWV-beta ≥5,7 m/s	21	72,4%	37	53,6%	0,115	2,27 (0,89-5,82)
Glukoza ≥98 mg/dl	18	66,7%	28	40,6%	<b>0,025</b>	<b>2,93 (1,15-7,45)</b>
Kreatynina <0,85 mg/dl*	14	53,8%	30	49,2%	0,816	1,21 (0,48-3,03)

\*glukozę oznaczono tylko u 96 pacjentów, \*\*kreatyninę oznaczono u 87 pacjentów

Skróty: SCORE2, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; p, poziom istotności testu; BMI, wskaźnik masy ciała; BSA, powierzchnia ciała; WHR, stosunek obwodu talii do obwodu bioder; HR, częstość akcji serca; b.p.m., uderzenia na minutę; SBP, tętnicze ciśnienie skurczowe; DBP, tętnicze ciśnienie rozkurczowe; PP, ciśnienie tętna; TC, cholesterol całkowity, LDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o niskiej gęstości; HDL-C, cholesterol frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości; nie-HDL-C, cholesterol zawierający lipoproteiny inne niż lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG, triglicerydy; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media.

#### 4.5.2.9 Predyktory reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD - podsumowanie

Tabela 21. Niezależne predyktory reklasyfikacji w zależności od skali i kierunku reklasyfikacji - podsumowanie

Skala / Reklasyfikacja	Do wyższej kategorii	Do niższej kategorii
FRS	wiek < 54lat, IMT $\geq$ 0,60 mm, PP $\geq$ 50 mmHg	wiek $\geq$ 48 lat, IMT < 0,60 mm, kreatynina $\geq$ 0,97 mg/dl
FRS podwyższony VA	wiek <55 lat	-----
SCORE	IMT $\geq$ 0,69 mm; kreatynina $\geq$ 0,9 mg/dl.	wiek $\geq$ 62 lata, glukoza $\geq$ 98 mg/dl.
SCORE podwyższony VA	wysokość ciała < 171 cm	-----
SCORE2	niepalenie papierosów, PP $\geq$ 60 mmHg	wiek $\geq$ 58 lat, IMT < 0,66 mm

Skróty: FRS, Framingham Risk Score; VA, wiek naczyniowy; SCORE, system oceny ryzyka SCORE; IMT, grubość kompleksu intima-media; PP, ciśnienie tętna.

#### 4.6 Parametry sztywności tętnic w przewidywaniu reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD

Szczegółowe podsumowanie poszczególnych parametrów sztywności tętnic będących potencjalnymi predyktorami dla reklasyfikacji kategorii ryzyka, w zależności od skali i grupy pacjentów, przedstawiono w Tabeli 22.

Tabela 22. Wartości parametrów sztywności tętnic oraz IMT wyłonione jako potencjalne predyktory reklasyfikacji kategorii ryzyka w ocenie krzywych ROC

Rodzaj skali / Reklasyfikacja	Do wyższej kategorii	Do niższej kategorii
FRS	IMT $\geq$ 0,60 mm Ep <98 kPa AC $\geq$ 0,83 mm <sup>2</sup> /kPa	IMT <0,60 mm beta $\geq$ 7,1 Ep $\geq$ 100 kPa AC <0,65 mm <sup>2</sup> /kPa PWV-beta $\geq$ 6,0 m/s
FRS dla osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym	beta <8,0 Ep <105 kPa AC $\geq$ 0,83 mm <sup>2</sup> /kPa PWV-beta <6,3 m/s	-----
SCORE	IMT $\geq$ 0,69 mm AC $\geq$ 0,73 mm <sup>2</sup> /kPa	IMT <0,60 mm beta $\geq$ 7,5
SCORE2	IMT $\geq$ 0,66 mm AC $\geq$ 0,63 mm <sup>2</sup> /kPa PWV-beta <5,9 m/s	IMT <0,66 mm beta $\geq$ 6,8

Skróty: FRS, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wg Framingham; SCORE, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych systemu SCORE; SCORE2, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych systemu SCORE2; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media.

#### 4.7 Korelacje pomiędzy wartościami ryzyka poszczególnych skal ryzyka CVD a parametrami sztywności tętnic oraz wartościami IMT

Z uwagi na zaobserwowaną odwrotną niż zakładano zależność parametrów sztywności tętnic od kierunku reklasyfikacji, celem ewentualnego wykluczenia możliwego błędu matematyczno-logicznego przeanalizowano korelację pomiędzy parametrami sztywności i IMT a bezwzględными wartościami ryzyka poszczególnych skal dla grupy badanej. Potwierdzenie zależności wzrostu wartości parametrów sztywności oraz IMT wraz ze wzrostem wartości ryzyka powinno wykluczać ewentualny błąd danych.

Szczegółowe podsumowanie korelacji przedstawiono w Tabeli 23.

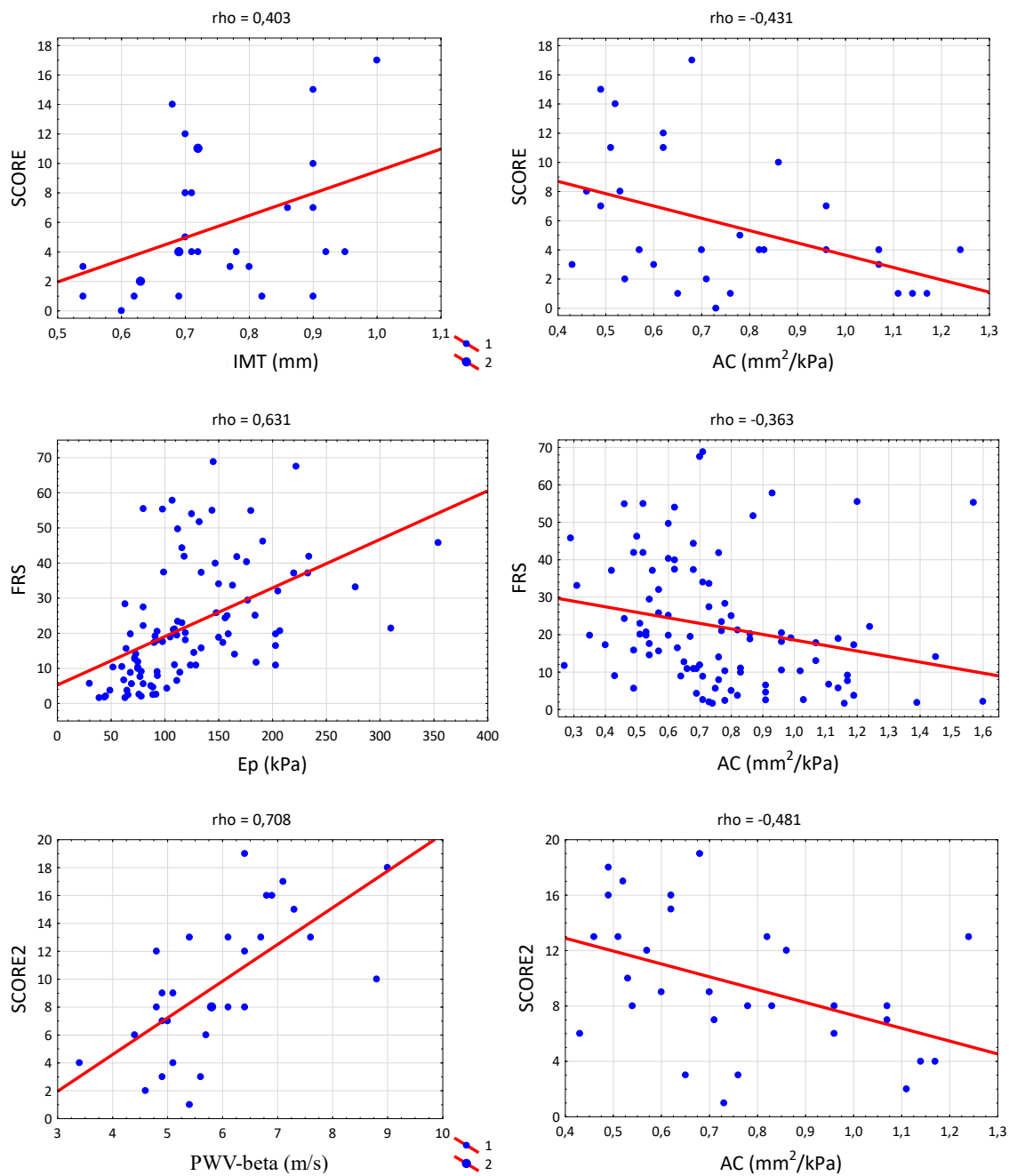
Dla wszystkich skal ryzyka stwierdzano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy wartościami ryzyka a parametrami sztywności beta, Ep oraz PWV-beta. Parametr AC korelował z wartościami ryzyka odwrotnie proporcjonalnie.

W odniesieniu do IMT stwierdzano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy wartościami IMT a wartościami ryzyka obliczonymi przy pomocy skal FRS i SCORE; dla skali SCORE2 korelacja wartości ryzyka z wartością IMT miała tendencję dodatnią, bez istotności statystycznej.

Tabela 23. Korelacje pomiędzy parametrami sztywności tętnic i IMT a wartościami ryzyka poszczególnych skal ryzyka CVD.

	SCORE	FRS	SCORE2
IMT	<b>0,403</b> (0,050; 0,667) $p = 0,030, n = 30$	<b>0,572</b> (0,421; 0,692) $p < 0,001, n = 98$	0,297 (-0,071; 0,593) $p = 0,110, n = 30$
beta	<b>0,674</b> (0,415; 0,832) $p < 0,001, n = 30$	<b>0,581</b> (0,432; 0,699) $p < 0,001, n = 98$	<b>0,612</b> (0,323; 0,797) $p = 0,001, n = 30$
Ep	<b>0,710</b> (0,471; 0,852) $p < 0,001, n = 30$	<b>0,631</b> (0,494; 0,737) $p < 0,001, n = 98$	<b>0,705</b> (0,463; 0,850) $p < 0,001, n = 30$
AC	<b>-0,431</b> (-0,685;-0,084) $p < 0,001, n = 30$	<b>-0,363</b> (-0,524;-0,178) $p < 0,001, n = 98$	<b>-0,481</b> (-0,717;-0,146) $p = 0,010, n = 30$
PWV-beta	<b>0,724</b> (0,492; 0,860) $p < 0,001, n = 30$	<b>0,591</b> (0,445; 0,707) $p < 0,001, n = 98$	<b>0,708</b> (0,467; 0,851) $p < 0,001, n = 30$

Skróty: FRS, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych wg Framingham; SCORE, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych systemu SCORE; SCORE2, skala oceny ryzyka chorób sercowo-naczyniowych systemu SCORE2; beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media; p, poziom istotności testu.



Rycina 11. Diagramy korelacyjne ilustrujące kierunek współzależności pomiędzy parametrami sztywności oraz IMT a wartościami ryzyka poszczególnych skal ryzyka  
 Skróty: beta, wskaźnik sztywności beta; Ep, Moduł Petersona; AC, podatność tętnicy; PWV-beta, prędkość fali tętna beta; IMT, grubość kompleksu intima-media

#### 4.8 Zależności pomiędzy wiekiem naczyniowym a wiekiem serca

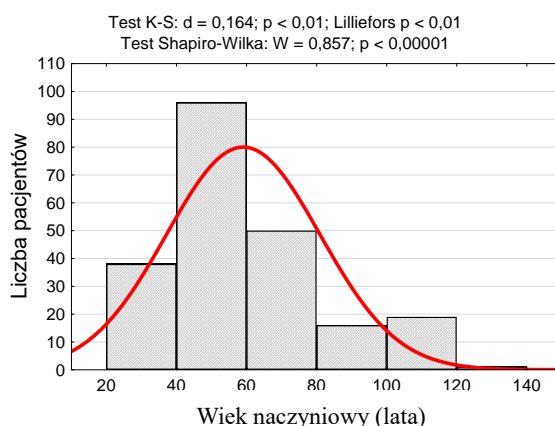
Szczegółowe porównania wieku naczyniowego jak i wieku serca przedstawiono w Tabeli 24. i na rycinach (Ryciny 11-15).

Jak wspomniano wcześniej wiek serca jest to wiek, w którym wcześniej określone ryzyko danej osoby byłoby takie samo przy tej samej płci, lecz z idealnie kontrolowanymi czynnikami ryzyka.

Zaobserwowano silną, dodatnią korelację między wiekiem naczyniowym a wiekiem serca oszacowanym w oparciu o skale SCORE i FRS: odpowiednio  $r=0,337$ ,  $p=0,001$  oraz  $r=0,417$ ,  $p<0,001$ .

Wiek serca oceniony zarówno na podstawie skali SCORE jak i skali FRS jest wyższy niż wiek naczyniowy ( $p<0,001$ ). Z kolei wartości wieku serca oceniane ze skali FRS były wyższe niż oceniane ze skali SCORE ( $p<0,001$ ).

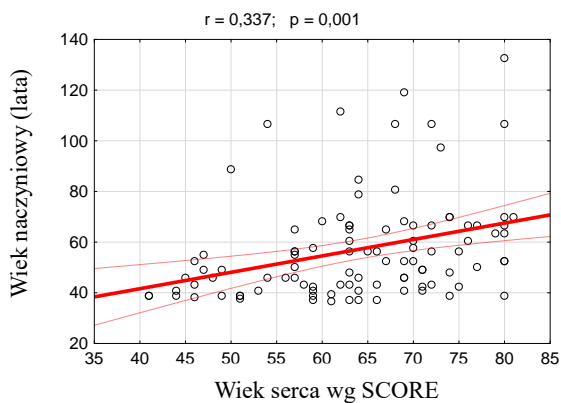
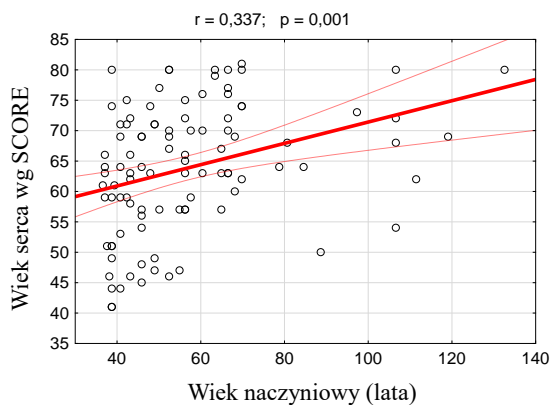
Wartości wieku serca obliczane ze skali SCORE są bliższe wiekowi naczyniowemu niż oceny wieku ze skali FRS.



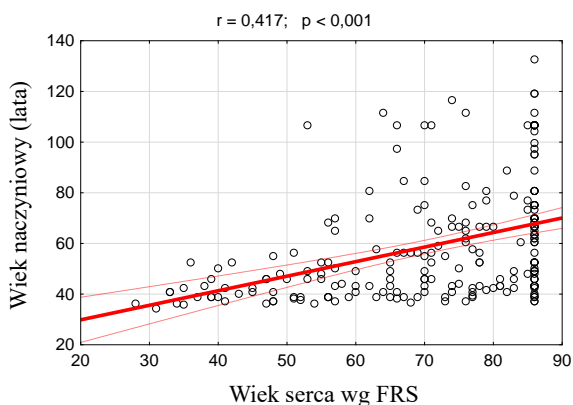
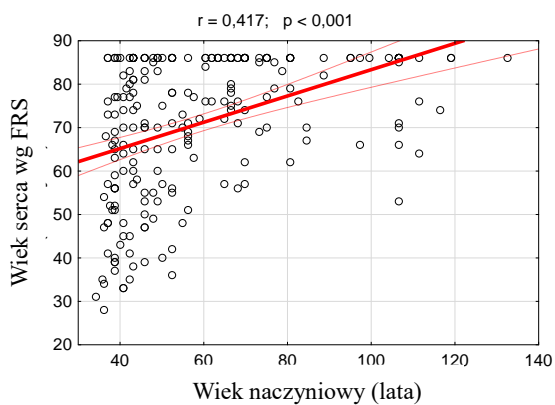
Rycina 12. Histogram wieku naczyniowego w badanej grupie pacjentów na tle rozkładu normalnego oraz wyniki testów zgodności Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką lilliefors oraz testu Shapiro-Wilka

Tabela 24. Wartości współczynników korelacji liniowej i rang pomiędzy wiekiem naczyniowym a wiekiem serca ustalonym w oparciu o skale SCORE i FRS a także wiekiem chronologicznym

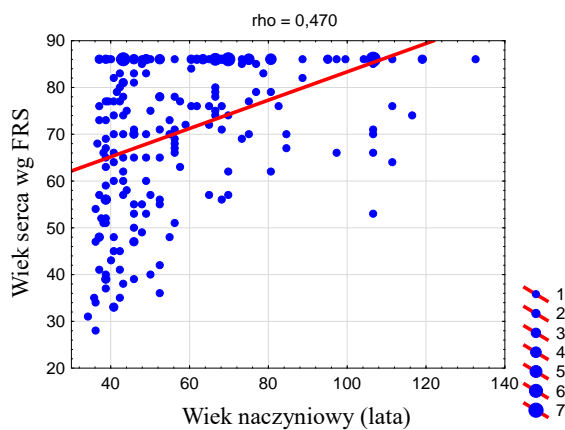
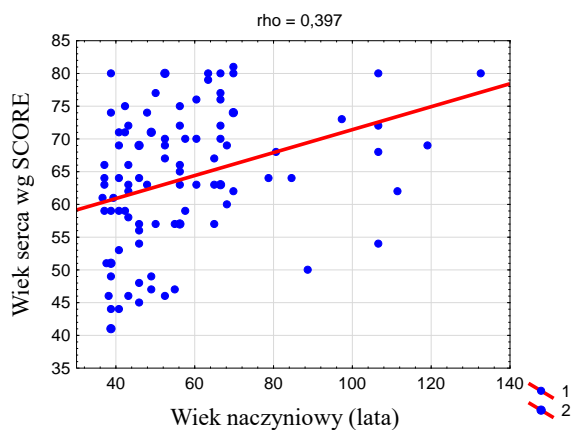
Wiek naczyniowy	Wiek serca (SCORE)	Wiek serca (FRS)	Wiek chronologiczny
Współczynnik korelacji liniowej Pearsona	$r = 0,337$	$r = 0,413$	$r = 0,459$
Współczynnik korelacji rang Spearmana	$\rho = 0,397$	$\rho = 0,470$	$\rho = 0,513$



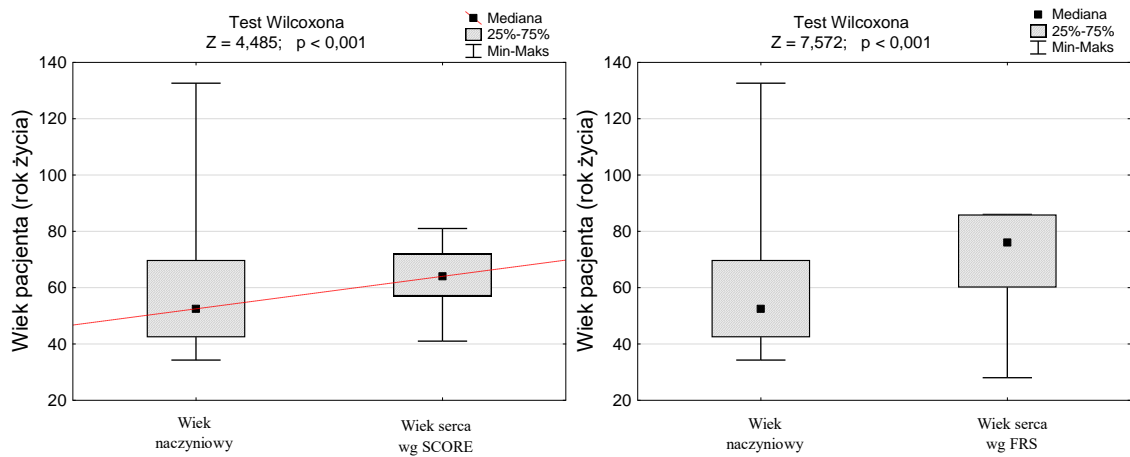
Rycina 13. Diagramy korelacyjne wieku naczyniowego z wiekiem serca wg skali SCORE - wartość współczynnika korelacji Pearsona  $r$  oraz równanie prostej regresji



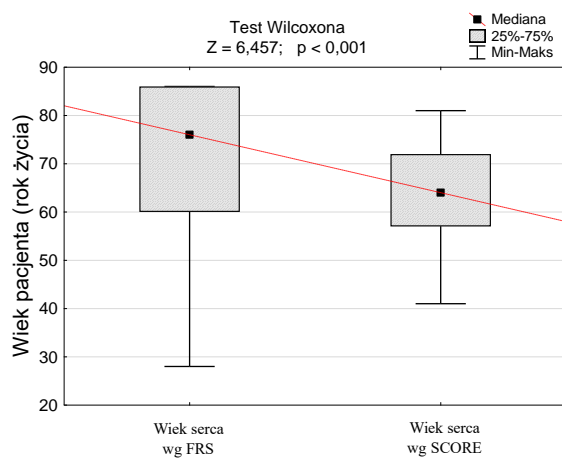
Rycina 14. Diagramy korelacyjne wieku naczyniowego z wiekiem serca wg skali FRS - wartość współczynnika korelacji Pearsona  $r$  oraz równanie prostej regresji



Rycina 15. Diagramy korelacyjne wieku naczyniowego z wiekiem serca ze skal SCORE i FRS- wartość współczynnika korelacji rang Spearmana  $\rho$



Rycina 16. Porównanie wieku naczyniowego z wiekiem serca oszacowanym ze skal SCORE i FRS - wyniki testu istotności Wilcoxon dla zmiennych powiązanych



Rycina 17. Porównanie wieku wartości wieku serca wg skali FRS z wiekiem serca wg skali SCORE - wyniki testu istotności Wilcoxon dla zmiennych powiązanych



## **5. Dyskusja**

### **5.1 Sztywność tętnic u osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych**

W niniejszej pracy doktorskiej wykazano istotnie wyższe wartości parametrów lokalnej sztywności tętnic u osób z czynnikami ryzyka CVD w porównaniu do grupy kontrolnej, czyli osób zdrowych (Tabela 4).

W aktualnej literaturze dostępnych jest wiele prac, w których wykazano iż sztywność tętnic jest wyższa wśród osób z czynnikami ryzyka CVD w stosunku od osób bez tychże czynników ryzyka<sup>74,75,76,77</sup>. Obserwacje te potwierdzały się niezależnie od badanych populacji oraz użytych technik pomiaru sztywności tętniczej, w tym również gdy wykonywano pomiar lokalnej sztywności metodami echo-tracking.

### **5.2 Sztywność tętnic a klasyczne czynniki ryzyka CVD**

Pierwsze doniesienia na temat zależności sztywności tętnic z ryzykiem wystąpienia zdarzeń CV wskazywały, iż AS jest markerem ryzyka zdarzeń CV, niemniej nie ma ona odpowiedniej wartości predykcyjnej dla wystąpienia CVD<sup>53</sup>. Fakt ten wynikał głównie z powodu braku obserwacji długoterminowej. Kolejne badania wykazały niemniej, iż sztywność tętnic może przewidywać zarówno zachorowalność na CVD jak i śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych<sup>78,79</sup>. Stwierdzono również, iż zwiększona AS jest związana z ryzykiem pierwszego epizodu CV<sup>80</sup>. Niemniej relacje pomiędzy AS a klasycznymi czynnikami ryzyka CVD nie zawsze są spójne i jednoznaczne.

#### **5.2.1 Płeć**

Aktualna wiedza oparta na badaniach epidemiologicznych potwierdza, iż kobiety w okresie przedmenopauzalnym w porównaniu do mężczyzn w tym samym wieku, są lepiej chronione przed rozwojem CVD<sup>81</sup>. Choroby sercowo-naczyniowe wśród kobiet rozwijają się około 10 lat później niż u mężczyzn, a okres ten przypada na postmenopauzalny spadek stężenia estrogenów. Aktualnie potwierdza się obecność receptorów dla estrogenów w komórkach drzewa naczyniowego oraz fakt kardioprotekcyjnego działania estrogenu<sup>82</sup>. Wpływ żeńskich hormonów płciowych a tym samym różnice płci można również odnotować w odniesieniu do sztywności tętniczej. Ahimastos i wsp. wykazali, iż dziewczynki przed okresem dojrzewania posiadały wyższe wartości cfPWV oraz PP w porównaniu do rówieśników płci męskiej<sup>83</sup>. Z kolei po okresie dojrzewania stwierdzano spadek wartości parametrów sztywności u dziewczynek, ze wzrostem wśród chłopców. Inne badanie z kolei wykazało wpływ cyklu

menstruacyjnego na parametry sztywności tętnic, potwierdzając niejako, iż wahania stężeń żeńskich hormonów płciowych mają wpływ na sztywność tętniczą<sup>84</sup>. Z kolei w badaniach Mitchella i wsp. wykazano, iż pomimo wzrostu cfPWV wraz z wiekiem, zarówno wśród kobiet jak i mężczyzn, u kobiet stwierdzano znaczący wzrost parametrów sztywności po zakończeniu okresu menopauzy. W niniejszej pracy własnej wykazano ujemną, istotną korelację płci żeńskiej i podatności tętniczej. Pozostałe parametry sztywności tętnic nie wykazały różnic płci. Taką samą obserwację zanotowano w pracy Łoboz-Rudnickiej i wsp. podejmującej temat różnic płci w zakresie zmian parametrów AS wraz z wiekiem<sup>85</sup>. Niemniej w obserwacji tej po uwzględnieniu kategorii wiekowych stwierdzano, iż wyższe wartości sztywności tętniczej u kobiet wyrażone niższym AC były obecne jedynie w grupie osób po 45 roku życia.

### 5.2.2 Wiek

Związek wieku z AS pozostaje jedną z najlepiej udokumentowanych korelacji. W szeregu prac na temat wyznaczenia norm parametrów sztywności tętnic, wykazywano wzrost parametrów sztywności wraz z wiekiem wśród populacji osób zdrowych niezależnie od użytych technik pomiarów sztywności tętnic<sup>75-78</sup>. Również wyniki obserwacji FHS wykazały, iż wśród osób bez dodatkowych czynników ryzyka CVD, wraz z wiekiem istotnie wzrasta sztywność tętnic, mierzona za pomocą cfPWV<sup>86</sup>. Wzrost AS wraz z wiekiem związany jest z nasilającymi się z upływem lat zaburzeniami w zakresie wielu mechanizmów odpowiedzialnych za sztywnienie naczyń<sup>87</sup>. Wydaje się zatem, że procesy starzenia mogą odgrywać jedną z istotniejszych ról w patomechanizmie rozwoju AS. Przede wszystkim, to wraz z wiekiem postępuje fragmentacja, kalcyfikacja oraz enzymatyczna degradacja włókien elastynowych. W konsekwencji włókna elastynowe odpowiedzialne w głównej mierze za właściwości elastyczne ścian naczyń, tracą swoje właściwości. Ponadto dochodzi również do zastępowania elastyny przez włókna kolagenowe, co doprowadza do nagromadzenia kolagenu we wszystkich trzech warstwach ściany tętnic. W wyniku tych procesów rozwijają się zaburzenia równowagi między ilością elastyny i kolagenu, co z kolei niekorzystnie wpływa na mechaniczne właściwości ściany naczynia. Na te mechanizmy nakłada się postępujące włóknienie, odkładanie soli wapnia, a także sieciowanie włókien kolagenowych przez końcowe produkty zaawansowanej glikacji. Każdy z tych procesów jest istotną częścią patofizjologii sztywności naczyń i postępuje z wiekiem. Ponadto w odniesieniu do procesów starzenia należy również zwrócić uwagę na istotną rolę telomerów, które wraz z wiekiem ulegają skróceniu. Część badań potwierdza związek długości telomerów z czynnikami ryzyka CVD<sup>88</sup>. We francuskiej

obserwacji Benetos i wsp. wśród grupy 193 osób wykazano skracanie się telomerów wraz z wiekiem, a ponadto zaobserwowano istotny związek długości telomerów z parametrem sztywności cfPWV w grupie mężczyzn<sup>89</sup>.

Wzrost sztywności tętnic wraz z wiekiem jest obecny zarówno wśród populacji bez czynników jak z obecnymi czynnikami ryzyka CVD<sup>90</sup>. W niniejszej pracy doktorskiej stwierdzono istotną korelację wieku ze wszystkimi badanymi parametrami AS (Tabela 6). Podobną relację wieku i parametrów lokalnej sztywności tętnic mierzonych na tętnicy szyjnej, stwierdzano w badaniu Jaroch i wsp. wśród osób z nieleczonym nadciśnieniem tętniczym<sup>91</sup>. Dostępnych jest także szereg innych prac pokazujących związek AS z wiekiem wśród osób z cukrzycą lub zespołem metabolicznym, przy czym wśród osób z czynnikami ryzyka CVD zauważa się większy wzrost AS niż wśród osób zdrowych. Taką relację potwierdzają m.in.: japońskie<sup>92</sup> czy też francuskie<sup>93</sup> badania oceny PWV u pacjentów z zespołem metabolicznym. Z kolei wśród chińskiej populacji w badaniu Avolio i wsp.<sup>94</sup> sztywność tętnic badana przy pomocy PWV w aorcie i tętnicach kończyn, wzrastała wraz z wiekiem, przy czym wartości AS były wyższe wśród grupy osób z nadciśnieniem tętniczym. W tej obserwacji zwracano uwagę na nieistotne, niemniej obecne różnice w parametrach PWV w zależności od rodzaju tętnicy, na której dokonywano pomiaru. Podobne niespójne dane otrzymano w belgijskiej obserwacji na grupie niespełna 500 osób, którym badano podatność aorty oraz tętnicy ramiennej<sup>95</sup>. Autorzy tej pracy stwierdzili, iż podatność aorty zmniejsza się wraz z wiekiem, niemniej podatność tętnicy ramiennej nie była związana z wiekiem, a jej wartości były istotnie wyższe w podgrupie kobiet. W tym miejscu należy również przytoczyć nieliczne dane pokazujące paradoksalne zależności wieku i AS. Badania wśród ludów prowadzących zbieracko-łowiecki tryb życia, m.in. wśród kameruńskich pigmejów, wykazały iż wśród tych osób nie dochodzi do zwiększenia wartości PP oraz PWV wraz z wiekiem<sup>96</sup>. Obserwacje te mogą wskazywać, iż relacja sztywność tętnic-wiek nie jest prostoliniowa, zależy od wielu wzajemnie na siebie oddziałujących czynników, w tym środowiskowych. Ponadto procesy sztywnienia mogą zachodzić nierównomiernie, odrębnie w zależności od rodzaju tętnic.

### **5.2.3 Nadciśnienie tętnicze**

Opisując związek nadciśnienia tętniczego ze sztywnością tętnic, należy wspomnieć o mechanizmach przepływu fali tętna, w tym o tzw. ciśnieniu tętna. Najprostszym parametrem określającym sztywność tętnic jest różnica między ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym krwi, a więc ciśnienie tętna (PP)<sup>97</sup>. Fizjologicznie u młodych, zdrowych osób fala tętna powraca z dystalnych odcinków naczyń do aorty w trakcie rozkurczu, zwiększając tym samym ciśnienie

tętna w tętnicach obwodowych w stosunku do dużych – centralnych tętnic<sup>98</sup>. Na to zjawisko wpływa prędkość fali tętna. W momencie kiedy dochodzi do patologicznego wzrostu PWV, odbite fale tętna pojawiają się bardziej proksymalnie w drzewie tętniczym – bliżej w stosunku do aorty wstępującej. Ten mechanizm z kolei powoduje, iż powracające fale tętna wpływają na centralne tętnice podczas skurczu, a nie jak to dzieje się fizjologicznie – w rozkurczu. Dalszą konsekwencją tego zjawiska jest zwiększenie ciśnienia skurczowego w aorcie i zmniejszenie ciśnienia rozkurczowego, a więc zwiększenie ciśnienia tętna. Wzrost PP jest obserwowany wraz ze wzrostem wieku<sup>99</sup>. Z kolei zwiększenie sztywności tętnic przekłada się na związek pomiędzy funkcją serca jako pompy a funkcją krążenia systemowego. Wzrost ciśnienia tętna, a więc jak wspomniano – wzrost ciśnienia skurczowego krwi powoduje wzrost obciążenia następczego lewej komory, a tym samym zwiększa ciśnienie końcowo-rozkurczowe oraz zmniejsza podatność rozkurczową<sup>100</sup>. Takie zmiany powodują z kolei wzrost zapotrzebowania na tlen oraz mogą prowadzić do przerostu mięśnia lewej komory, a w dalszej kolejności do podwładziowego niedokrwienia, co z kolei można przełożyć na wzrost ryzyka wystąpienia incydentów CV.

Pomimo niewątpliwego związku PP, a więc sztywności tętnic z SBP, biorąc pod uwagę złożoność procesów prowadzących do zwiększenia AS, a także tych odpowiedzialnych za rozwój nadciśnienia tętniczego, nie jest do końca jasne czy sztywność tętnic można uznać za prekursor nadciśnienia czy też za jego konsekwencje. Część badaczy na podstawie populacji badania FHS wykazała, iż zwiększona sztywność tętnic wyrażona przez podwyższone wartości cfPWV, miała związek z większym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia tętniczego, niemniej same wartości ciśnienia tętniczego nie korelowały z ryzykiem progresji sztywności tętnic<sup>101</sup>. Podobnie w innym badaniu na stosunkowej małej grupie 152 młodych osób (20-40 lat) nie obserwowano związku pomiędzy wartościami ciśnienia krwi a progresją sztywności tętnic wyrażoną poprzez pomiar cfPWV<sup>102</sup>. Zaobserwowano niemniej istotną korelację pomiędzy zmianami w zakresie BMI i masy ciała a sztywnością tętniczą. Z kolei Koudary i wsp. wykazali istotną zależność wartości ciśnienia skurczowego krwi ze sztywnością tętnic określaną również poprzez cfPWV pośród 40-49 letnich zdrowych mężczyzn<sup>103</sup>.

W niniejszej pracy doktorskiej stwierdzano istotny wzrost sztywności tętnic wraz ze wzrostem wartości SBP, DBP, PP oraz obecnością nadciśnienia tętniczego. Wykazano istotną, dodatnią korelację pomiędzy wskaźnikami beta, Ep i PWV-beta a wartościami SBP, PP oraz rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego. Z kolei istotną, odwrotnie proporcjonalną korelację wykazano pomiędzy AC a SBP, DBP oraz PP. Podobne wyniki uzyskano w pracy Kruszyńskiej i wsp., w której próbowano określić różnice płci w zakresie AC u pacjentów zespołem

metabolicznym<sup>104</sup>. W obserwacji tej wykazano, iż AS była związana z wartościami SBP w zakresie wszystkich lokalnych parametrów sztywności tętnic ocenianych metodą echo-tracking.

#### 5.2.4 Otyłość

Otyłość to kolejny ważny czynnik ryzyka CVD<sup>3</sup>. Według WHO otyłość to nadmierna akumulacja tłuszczu, która jest niebezpieczna dla zdrowia człowieka. WHO<sup>105</sup> definiuje otyłość jak obecność BMI powyżej 30 kg/m<sup>2</sup>. Otyłość można również wykazać obliczając inne wskaźniki antropometryczne, którymi są m.in.: obwód pasa oraz WHR. Obwód pasa jest nie tylko niezależnym predyktorem wystąpienia CVD, ale także stanowi wartość dodaną w przewidywaniu ryzyka, gdy zostaje dołączony do BMI<sup>106</sup>. Wskaźniki te (BMI, WHR i obwód pasa) stanowią odrębną ocenę akumulacji tłuszczu: BMI stanowi o globalnej otyłości, obwód pasa stanowi o tzw. otyłości regionalnej (brzuszej). Obwód pasa pozwala lepiej identyfikować osoby z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej okołonarządowej – tzw. trzewnej tkanki tłuszczowej. Osoby z otyłością brzuszną mają również zwiększone ryzyko wystąpienia CVD, a mogą pozostawać w wartościach BMI <30 kg/m<sup>2</sup>. Ponadto część opracowań podaje, iż otyłość brzuszna ma bardziej szkodliwy wpływ na układ sercowo-naczyniowy niż otyłość ogólna<sup>107</sup>. Aby jednak wyeliminować niedoszacowanie ryzyka u niskich osób, zaleca się niemniej używanie wskaźnika WHR zamiast lub często w połączeniu z oceną obwodu pasa. Patofizjologia AS w otyłości pozostaje nie w pełni poznana. Postuluje się, iż gromadzące się w brzusznej tkance tłuszczowej adipocyty, poprzez zwiększoną aktywność lipolityczną, powodują wzrost wolnych kwasów tłuszczowych we krwi, które poprzez układ wrotny akumulują się w narządach ciała<sup>108</sup>. To z kolei prowadzi do rozwoju insulinooporności. W dalszej kolejności zaburzenia gospodarki węglowodanowej powodują powstanie AGEs, a te doprowadzają do produkcji połączeń pomiędzy włóknami kolagenu – jednej z przyczyn utraty elastyczności ściany naczynia. Ponadto nadmierna ilość tkanki tłuszczowej przyczynia się do zwiększenia stężenia prozapalnych cytokin wpływających niekorzystnie na funkcję endotelium. Dodatkowo wraz z rozwojem otyłości dochodzi do nadmiernego wydzielania leptyny, która zwiększa rozrost komórek mięśni gładkich, wpływa na intensyfikację stresu oksydacyjnego oraz zwiększa aktywność współczulnego układu nerwowego. Procesy zapoczątkowane nadmierną ilością leptyny prowadzą w końcowym etapie do zwiększenia ciśnienia tętniczego, a tym samym mogą być jedną z przyczyn AS. Należy również zwrócić uwagę na wzajemne przenikanie się poszczególnych czynników ryzyka CVD – a w tym przypadku na istotny związek otyłości z rozwojem innych patologii wpływających na rozwój

sztywności. W małej obserwacji 36 otyłych pacjentów, po ich redukcji masy ciała zaobserwowano istotny spadek AS wyrażonej przez cfPWV<sup>109</sup>. Niemniej dotychczas nie prowadzono obserwacji czy redukcja masy ciała prowadząca do zmniejszenia AS, prowadzi również do redukcji ryzyka CVD. W dużym prospektywnym badaniu na populacji amerykańskiej pośród ponad 3000 osób wykazano zależność parametrów sztywności wyrażonych przez PWV na tętnicy udowej oraz tętnicy szyjnej z masą ciała oraz procentową zawartością tłuszczu mierzona przy pomocy absorpcjometrii promieniowania X o dwóch energiach - przy czym silniejszą korelację wykazano dla otyłości regionalnej<sup>110</sup>. Z kolei w badaniu obserwacyjnym SAPALDIA mierzono parametry sztywności tętnic metodą echo-tracking w grupie 2545 osób z czynnikami ryzyka CV, stwierdzając iż BMI był predyktorem zwiększonej AS<sup>111</sup>. Inne obserwacje wydają się potwierdzać zależność otyłości, w tym przede wszystkim związek trzewnej tkanki tłuszczowej, ze sztywnością tętniczą<sup>112,113</sup>. Przeciwnie Ferreira i wsp. wykazali niespójne korelacje pomiędzy obecnością tkanki tłuszczowej a AS<sup>114</sup>. W pracy tej wykazano odwrotną korelację pomiędzy całkowitą ilością tkanki tłuszczowej tułowia a PWV.

W ramach obserwacji niniejszej pracy doktorskiej stwierdzano wzrost sztywności tętnic wraz ze wzrostem wskaźników otyłości. Stwierdzano istotną, dodatnią korelację pomiędzy parametrami sztywności tętnic: beta, Ep, PWV-beta a masą ciała, BMI, obwodem talii i bioder oraz WHR. Natomiast paradoksalnie korelacja AC z powyższymi parametrami antropometrycznymi była niespójna, choć nie posiadała istotności statystycznej. Podobnie badania dotyczące otyłych dzieci w wieku dojrzewania wykazały w tej populacji paradoksalne zwiększenie podatności tętnic<sup>115</sup>. Autorzy tej obserwacji próbowali wyjaśnić tę zależność obecnością wazodylatacji, którą była spowodowana zwiększonym stężeniem tlenu azotu, syntezowanego w nadmiernej ilości z uwagi na wysokie wartości insuliny i leptyny wśród otyłych dzieci. W populacji osób dorosłych podobną paradoksalną zależność AC z obwodem talii u osób z zespołem metabolicznym stwierdzano w obserwacji Kruszyńskiej i wsp.<sup>104</sup> W tym kontekście należy również przywołać paradoks otyłości – a więc lepsze rokowanie pacjentów z już rozpoznaną chorobą CV i nadwagą lub nieznaczną otyłością, w stosunku do pacjentów bez nadwagi czy otyłości<sup>116</sup>.

### 5.2.5 Cukrzyca

Cukrzyca jest uznanym istotnym czynnikiem rozwoju CVD. DM prowadzi do zaburzeń szeregu mechanizmów wpływających na postępującą dysfunkcję naczyń oraz w dalszej kolejności rozwój chorób układu krążenia. Hiperglikemia, a w konsekwencji insulinooporność

doprowadza do formowania AGEs. Te z kolei są związane z nadmiernym sieciowaniem włókien kolagenowych w ścianie tętnic. Ponadto dochodzi również do nieprawidłowej aktywacji metaloproteinaz, wzmożenia napięcia sympatycznego oraz zwiększenia stresu oksydacyjnego. Dodatkowo rozwojowi cukrzycy często towarzyszą pozostałe składowe zespoły metabolicznego, wzajemnie wpływając na siebie i pogłębiając zaburzenia patofizjologiczne w zakresie układu krążenia.

W badaniach własnych wykazano istotną, dodatnią korelację pomiędzy parametrami sztywności tętnic: beta, Ep, PWV-beta a rozpoznaniem cukrzycy oraz stężeniami glukozy, a także ujemną korelację pomiędzy parametrem AC a DM t.2 – stwierdzając tym samym istotny związek sztywności tętnic z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Podobne relacje potwierdza szereg badań innych autorów. Taniwaki i wsp. w grupie 271 osób z DM wykazali istotnie wyższe wartości cfPWV w stosunku do grupy kontrolnej stanowiącej osoby bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej<sup>117</sup>. W obserwacji tej w analizie regresji wieloczynnikowej stwierdzano ponadto, iż wiek, palenie papierosów oraz obecność nadciśnienia tętniczego a także cukrzyca były niezależnymi czynnikami ryzyka zwiększonej wartości cfPWV w całej grupie pacjentów zarówno z DM jak i bez. Z kolei wśród grupy pacjentów z cukrzycą czynnikiem istotnie związanym z cfPWV był obok wieku, czas trwania DM. Podobnie w obserwacji francuskiej 122 osób z cukrzycą typu 2 wykazano większe wartości parametrów sztywności tętnic wyrażone poprzez PWV w aorcie oraz PP tętnicy szyjnej<sup>118</sup>. Zbieżne wyniki podają także autorzy badania ARIC, wzbogacając obserwację dodatkowo o pacjentów z zaburzeniami tolerancji glukozy<sup>119</sup>. Analizie poddano 4701 osób w wieku od 45 do 64 lat, którym zbadano sztywność regionalną tętnicy szyjnej określając następujące parametry AS: podatność tętnicy, indeks sztywności, moduł elastyczności Petersona oraz moduł Younga. W obserwacji tej potwierdzono, iż osoby z cukrzycą insulinoniezależną oraz zaburzeniami gospodarki węglowodanowej w postaci nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy, posiadają wyższą sztywność tętniczą. Pomimo dowodów na związek AS z DM, część obserwacji poddaje w wątpliwość czy związek ten dotyczy całego drzewa naczyniowego czy też jedynie dużych naczyń. W badaniu Kimoto i wsp. porównywano wartości PWV zmierzonej na czterech różnych odcinkach drzewa naczyniowego osób z cukrzycą w stosunku do osób zdrowych. Chorzy z DM posiadali wyższe wartości PWV niezależnie od regionu pomiaru, niemniej parametr AS był najwyższy w zakresie badania sercowo-udowego PWV oraz sercowo-szyjnego PWV. W innej obserwacji: badaniu Asklepios<sup>120</sup> stwierdzano, iż pacjenci z cukrzycą (ale nie nieprawidłową tolerancją glukozy)

posiadali wyższą sztywność w zakresie aorty przy niepodwyższonych wartościach dla sztywności tętnic szyjnych.

### 5.2.6 Nikotynizm i paradoks palacza

Papierosy są bezsprzecznie istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych<sup>3</sup>. Palenie tytoniu przyczynia się do rozwoju CVD na wielu płaszczyznach, wpływając praktycznie na prawie każdy aspekt patofizjologii chorób sercowo-naczyniowych. W dymie tytoniowym stwierdza się ponad 7000 substancji chemicznych, w tym tak niekorzystne dla układu sercowo-naczyniowego jak nikotyna, substancje smoliste oraz tlenek węgla<sup>121</sup>. Substancje te prowadzą do zwiększenia częstości rytmu serca, eskalacji procesu zapalnego, dysfunkcji śródbłonna, formowania się zakrzepów oraz zmniejszenia stężenia HDL-C. Na poziomie komórkowym palenie papierosów wpływa niekorzystnie na samą strukturę i mechaniczne właściwości ściany naczynia, poprzez aktywację metaloproteinaz<sup>122</sup>. Makrofagi wystawione na działanie dymu tytoniowego ulegają apoptozie, wydzielając przy tym wspomniane enzymy proteolityczne. Zaburzenia regulacji i ilości metaloproteinaz doprowadzają do degradacji włókien kolagenowych, zaburzając tym samym właściwości ściany tętnicy. Poza tym palenie papierosów wpływa niekorzystnie na inne czynniki ryzyka CVD, często przyczyniając się do ich eskalacji. O ile palenie samo w sobie zwiększa ryzyko CVD dwukrotnie, to w połączeniu z innymi czynnikami ryzyka efekt wpływu na to ryzyko pozostaje zmnożony. Pomimo udokumentowanego niekorzystnego wpływu palenia papierosów na organizm człowieka, w dostępnej literaturze można spotkać się z określeniem paradoksu palacza. Paradoksem tym nazywa się lepszą krótkoterminową przeżywalność palaczy w stosunku do osób niepalących po przebyciu zawału serca<sup>123</sup>. Mniejszą śmiertelność palaczy we wczesnym okresie pozawałowym próbuje tłumaczyć się zmniejszeniem aktywacji płytek krwi przez nikotynę, co w początkowym okresie do momentu wysycenia organizmu przez inhibitory receptora P2Y<sub>12</sub> wydaje się być korzystnym mechanizmem. Ponadto do paradoksów palenia papierosów należy również zaliczyć obserwowane w niektórych pracach mniejsze ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu wśród palaczy oraz fakt, iż palenie nie jest czynnikiem ryzyka dla wystąpienia dławicy piersiowej<sup>124</sup>. W dostępnej literaturze spotyka się również kontrowersyjne doniesienia na temat wpływu palenia papierosów na sztywność tętnic. Część badań potwierdza związek AS z nikotynizmem. W obserwacji koreańskiej populacji 100 zdrowych mężczyzn porównano wpływ przewlekłego jak i doraźnego nikotynizmu na sztywność tętnic<sup>124</sup>. Wykazano, iż palenie papierosów podnosi ciśnienie krwi oraz tętno, a także zwiększa sztywność systemową wyrażaną parametrem baPWV, przy czym zależności te były



istotniej wyrażono w grupie przewlekłych palaczy. Podobnie w brytyjskim badaniu wykazano, iż palenie papierosów wpływa na dysfunkcję śródbłonna i wiąże się ze zwiększeniem sztywności systemowej, a efekt ten mija częściowo po 4 tygodniach od zaprzestania palenia<sup>125</sup>. Pomimo powyższych obserwacji część badań pokazuje jednak niespójne dane na temat związku palenia z AS. W obserwacji Filipowskiego i wsp.<sup>126</sup> pośród grupy 291 osób, w tym 100 palaczy, nie obserwowano związku aortalnej PWV z nikotynizmem. Podobne niespójne dane uzyskano na podstawie analizy badania ARIC<sup>127</sup>. W celu określenia wpływu papierosów na parametry sztywności tętnic z pierwotnej kohorty ARIC wyodrębniono dużą grupę 5002 osób palących papierosy. W tej grupie wykazano, iż kobiety palące papierosy posiadały niższe wartości sztywności tętnic mierzonej za pomocą faPWV w stosunku do niepalących kobiet. Z kolei parametry sztywności tętnicznej wyrażane za pomocą cfPWV w podgrupie kobiet nie korelowały z nikotynizmem. W podgrupie mężczyzn nie stwierdzano zależności pomiędzy PWV a paleniem papierosów. Natomiast w niniejszej pracy doktorskiej wykazano paradoksalną zależność AS z nikotynizmem. Mianowicie stwierdzano, iż osoby palące papierosy posiadały istotnie mniejszą sztywność tętniczą niż osoby niepalące. Zależność ta była istotna dla wszystkich badanych parametrów AS. Należy w tym miejscu podkreślić, że w pracy własnej osoby palące stanowiły ok 40% grupy badanej (Tabela 2). Podobne obserwacje uzyskano również w projekcie *The Multiethnic Study of Atherosclerosis*, w którym wśród 6814 oceniano udział czynników ryzyka CVD w rozwoju blaszki miażdżycowej oraz wpływ tych czynników na AS<sup>128</sup>. W obserwacji tej stwierdzano istotnie mniejsze wartości parametrów sztywności tętnicy szyjnej (rozszerzalność oraz moduł Younga) u osób palących papierosy. Ponadto co istotne w dalszych rozważaniach, w cytowanym badaniu nie stwierdzano korelacji pomiędzy modułem Younga a IMT, pomimo potwierdzenia faktu, iż palenie papierosów miało istotny związek z progresją blaszki miażdżycowej. Mechanizm zmniejszonej sztywności tętnicznej u osób palących papierosy pozostaje niejasny i nie został wytłumaczony w dostępnej literaturze oraz wymaga dalszych badań.

### **5.2.7 Zaburzenia gospodarki lipidowej**

Obecność hiperlipidemii, w tym odchylenia od normy stężeń poszczególnych frakcji cholesterolu są istotnym czynnikiem ryzyka CVD (ESC 2021). Łącznikiem pomiędzy dyslipidemią a sztywnością tętnic może być wiele różnych patomechanizmów zapoczątkowywanych przez nieprawidłowe stężenia lipidów<sup>129</sup>. Istotną rolę mogą tutaj odgrywać cząsteczki tzw. utlenionego LDL, które mają wielotorowy wpływ na ścianę naczynia. Prowadzą m.in. do zwiększenia stresu oksydacyjnego, który to z kolei uszkadza włókna

elastyny. Ponadto utleniony LDL-C może rozpoczynać kaskadę czynników prozapalnych mających istotny niekorzystny wpływ na ścianę tętnic. Również funkcja śródbłónka ulega zaburzeniu w hiperlipidemii<sup>130</sup>. Mechanizmem do tego prowadzącym są wywoływane przez zaburzenia lipidowe: nieprawidłowe wydzielanie, upośledzenie produkcji oraz nieprawidłowa odpowiedź śródbłónka na tlenek azotu. Wydawać by się zatem mogło, iż hipercholesterolemia powinna korelować z obecnością sztywności tętniczej. Niemniej wyniki wielu badań próbujących zbadać relację AS w stosunku do stężeń poszczególnych frakcji cholesterolu pozostają niejednoznaczne. W pracy własnej nie stwierdzano korelacji pomiędzy stężeniami TC, HDL-C, LDL-C, nie-HDL-C i TG a poszczególnymi parametrami sztywności tętnic. Ponadto nie zaobserwowano również istotnej korelacji pomiędzy sztywnością naczyń a obecnością hiperlipidemii. Podobne wyniki znajduje się również w dostępnej literaturze. Chińska obserwacja 480 zdrowych osób nie wykazała zależności pomiędzy wartościami PWV a stężeniem cholesterolu całkowitego<sup>131</sup>. Z kolei w dużym francuskim badaniu, wśród 917 osób nie wykazano żadnej zależności pomiędzy wartościami PWV a stężeniem HDL<sup>132</sup>. Tożsame obserwacje podają również badania populacji z rodzinną hipercholesterolemią. Toikka i wsp. na małej grupie 35 osób zbadali podatność aorty i tętnicy szyjnej oraz stężenia LDL-C i utlenionego LDL-C. W badaniu tym nie wykazano różnicy w parametrach sztywności tętnic pomiędzy grupą kontrolną a pacjentami z rozpoznaną hipercholesterolemią rodzinną. Ponadto AS nie korelowała ze stężeniami poszczególnych frakcji lipoprotein, za wyjątkiem utlenionego LDL-C.

### **5.2.8 Aktywność fizyczna**

Aktywność fizyczna o umiarkowanym do dużego nasileniu koreluje odwrotnie proporcjonalnie ze śmiertelnością ogólną niezależnie od przyczyn oraz ze śmiertelnością i chorobowością z przyczyn CV<sup>3</sup>. Tym samym aktywność fizyczna to uznany czynnik zmniejszający ryzyko CVD.

W pracy własnej wykazano istotną odwrotnie proporcjonalnie korelację pomiędzy parametrami sztywności tętnic: Ep oraz PWV-beta a aktywnością fizyczną. Podobne relacje znajduje się w literaturze. W badaniu Aoyagi i wsp. wykazano istotnie niższą sztywność tętniczą wyrażoną poprzez cfPWV wśród aktywnych fizycznie osób, które wykonywały dziennie około 6600 kroków przez ponad 16 minut<sup>133</sup>. Również w szwajcarskiej obserwacji populacji 1908 osób po 50 roku życia, stwierdzano niższe wartości sztywności tętnic (mierzone parametrem baPWV) wśród osób deklarujących za pomocą ankiety regularną aktywność

fizyczną<sup>134</sup>. Z kolei Gando i wsp. wykazywali istotną korelację pomiędzy ilością czasu spędzonego na aktywności fizycznej a wartościami cfPWV<sup>135</sup>. W obserwacji tej stwierdzano, iż sztywność tętnic była niższa pośród osób z większą aktywnością fizyczną.

### 5.3 Wiek naczyniowy i wiek serca

Starzenie jest naturalnym i nieuchronnym procesem. Niemniej, pomimo wzrostu wraz z wiekiem, zarówno śmiertelności ale także zachorowalności i chorobowości, samo starzenie wykazuje sporą heterogenność. Przewidywanie zdarzeń chorobowych na podstawie samego wieku – zarówno u młodszych jak i starszych pacjentów, może przysparzać sporo problemów i dawać niejednoznaczne wyniki. Tym samym w kontraście do wieku chronologicznego, przywołuje się koncepcję wieku biologicznego jako tego, który bardziej adekwatnie określa biologiczny stan organizmu. Cytując ponownie maksymę „człowiek jest tak stary, jak jego naczynia”, można dążyć do określenia wieku biologicznego poprzez próbę oszacowania wieku naczyń – tzw. *vascular age* (VA). Wiek naczyniowy może pokazywać stopień uszkodzenia naczyń, a tym samym lepiej odzwierciedlać rzeczywisty, biologiczny stan organizmu. VA może zatem być wyznacznikiem skumulowanego efektu różnych czynników ryzyka oraz przewidywać uszkodzenie poszczególnych organów<sup>136</sup>. Dzięki temu VA może w alternatywny sposób ukazywać ryzyko CVD danej osoby, a w przypadku części modeli predykcyjnych poprawiać przewidywanie ryzyka CVD<sup>137</sup>. Ponadto VA uznaje się za czynnik ułatwiający komunikację z pacjentem w rozmowie o ryzyku zdarzeń CV. Dotychczas udowodniono m.in., iż komunikacja z pacjentem ukierunkowana na ryzyko naczyniowe (wiek naczyniowy), prowadzi do polepszenia kontroli stężenia cholesterolu<sup>138</sup>.

Niemniej, pomimo istotnych potencjalnych korzyści z określenia wieku naczyniowego, dotychczas nie ma jednoznacznych wytycznych na temat sposobu określenia VA<sup>137</sup>. W literaturze można również spotkać alternatywne terminy dla VA, jak np. wiek serca czy wiek ryzyka, niemniej biorąc pod uwagę różnice w sposobie szacowania tych wartości, określenia te niekoniecznie pozostają tożsame. Część opracowań w celu określenia wieku naczyniowego, proponuje wyliczanie tzw. wieku serca<sup>139,140</sup>. Wiek ten można obliczyć na podstawie dostępnych skal ryzyka CVD (np. SCORE, FHS). Szczegółową definicję i sposób wyliczania wieku serca opisano w rozdziałach 1.3.4 i 3.2.5 tej rozprawy. Ponieważ wiek serca bazuje na nieoptymalnie kontrolowanych czynnikach ryzyka CVD, logiczną tego konsekwencją jest fakt, iż osoby z nieprawidłowymi stężeniami lipidów czy podwyższonymi wartościami ciśnienia krwi, będą posiadały wyższy wiek serca. Potwierdzają to prace badające wpływ określenia wieku serca u osób z czynnikami ryzyka CVD na komunikację z pacjentem<sup>141,142</sup>.

Do oszacowania VA można również użyć bardziej zaawansowanych technik bazujących na ocenie IMT, parametrów sztywności tętnic czy stopnia uwapnienia tętnic wieńcowych (coronary artery calcification, CAC). Metody te mogą opierać się na ocenie ryzyka lub ocenie wartości poszczególnych parametrów naczyniowych. W przypadku metody opartej na ocenie ryzyka wiek naczyniowy określa się jako wiek, w którym ryzyko CVD jest takie samo jak ryzyko określone na podstawie stopnia zaawansowania zmian predykcyjnych dla rozwoju chorób CV uzyskanych w badaniach obrazowych. McClelland i wsp. użyli wieku naczyniowego obliczonego na podstawie ryzyka wynikającego ze stopnia uwapnienia tętnic wieńcowych do reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD przy pomocy skali FRS<sup>143</sup>. Popularniejszym sposobem szacowania VA jest metoda oparta na wartościach parametrów określających stan naczyń. Wiek naczyniowy określany jest wówczas jako wiek, w którym badany parametr naczyniowy danego pacjenta odpowiada populacyjnym wartościom referencyjnym. W tym przypadku do określenia VA najczęściej używa się pomiaru IMT oraz normogramów średnich wartości IMT dla danego wieku i płci. Takie podejście i próbę oszacowania VA po raz pierwszy przedstawili Stein i wsp., wykorzystując normogramy IMT z badania ARIC<sup>64</sup>. Bardzo ciekawe wyniki publikują Yurdadogan i wsp.<sup>144</sup> Autorzy badania próbowali oszacować wiek naczyniowy zarówno na podstawie PWV jak i IMT wśród osób z już rozpoznaną CVD. W tej obserwacji wykazano, iż VA oszacowany na podstawie PWV był w przypadku większości pacjentów niższy niż wiek chronologiczny, a z kolei VA obliczony na podstawie IMT wykazał odwrotną relację z wiekiem chronologicznym.

W pracy własnej wykorzystano metodę obliczania wieku naczyniowego przedstawioną przez cytowanych wcześniej Steina i wsp. Ponadto wykorzystując narzędzia udostępnione przez skale FRS i SCORE obliczono również wspomniany wyżej wiek serca. Wśród osób grupy badanej niniejszej pracy aż ponad 44% osób miało wiek naczyniowy przewyższający wiek chronologiczny o co najmniej 5 lat. W wyniku przeprowadzonej analizy regresji logistycznej jedno- i wieloczynnikowej niezależnymi predyktorami wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego okazały się: średnia IMT  $\geq 0,69$  mm (odds ratio 71,5, 95% CI, 20,5 – 250,  $p < 0,001$ ), podatność tętnicy AC  $\geq 0,67$  mm<sup>2</sup>/kPa (odds ratio 5,99, 95% CI, 2,12 – 16,9,  $p = 0,001$ ), wskaźnik WHR  $\geq 0,938$  (odds ratio 4,68, 95% CI, 1,34 – 16,4,  $p = 0,016$ ) oraz wartość częstości akcji serca HR  $\geq 67$  b.p.m. (odds ratio 4,74, 95% CI, 1,73 – 13,0,  $p = 0,003$ ). Stosunkowo mało dostępnych jest prac, które oceniając wiek naczyniowy, próbują wskazać ewentualne czynniki przewidujące jego podwyższenie. W badaniu amerykańskim, w którym porównywano wiek naczyniowy obliczany za pomocą IMT oraz CAC, wykazano iż jedynym predyktorem podwyższonego VA było BMI<sup>145</sup>. W cytowanej wcześniej pracy Steina i wsp.

jedynym, jakkolwiek słabym predyktorem wieku naczyniowego przewyższającego o 10 lat wiek chronologiczny było ciśnienie skurczowe krwi. W obserwacji Łoboz-Rudnickiej i wsp., w której do określenia VA używano tej samej metody co w niniejszej pracy doktorskiej, wykazano iż predyktorami wieku naczyniowego przewyższającego o 5 lat wiek chronologiczny były obecność cukrzycy, zespół metaboliczny, WHR oraz BMI<sup>60</sup>. Badanie to jest jedyną dostępną w literaturze pracą badającą korelację parametrów sztywności tętnic z wiekiem naczyniowym oznaczanym na podstawie normogramów IMT. W badaniu tym w grupie kobiet wykazano pozytywną korelację parametrów sztywności beta, Ep i PWV-beta z VA oraz ujemną dla parametru AC. Z kolei wśród mężczyzn stwierdzano dodatnią korelację pomiędzy parametrami beta i Ep a VA.

W niniejszej pracy doktorskiej nie wykazano istotnej predykcyjnej wartości parametrów sztywności tętnic dla wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego. Niemniej w grupie osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym obserwowano istotnie częściej podwyższone wartości Ep >147 kPa (p=0,021). W grupie tej osoby posiadały również wyższe wartości parametrów beta i PWV-beta – dla tej zależności jednak nie stwierdzano istotności statystycznej.

W dostępnej literaturze obecne są jedynie nieliczne prace oceniające wiek naczyniowy, a tylko trzy opracowania wspomniane wyżej, używając normogramów IMT, poszukują predyktorów VA. Zamiast wieku naczyniowego można przyjąć IMT jako surogat VA. Wynika to z faktu metodologii określenia VA na podstawie normogramów IMT. Można zatem przyjąć bardzo uproszczoną zależność – im wyższe IMT, tym wyższy VA. Niemniej przyjęte założenie z oczywistych względów nie jest doskonałe i nie może w pełni oddać złożoności oszacowywania VA oraz koncepcji wieku naczyniowego. W badaniu chińskiej populacji u 712 osób bez rozpoznanej CVD, wykazano iż niezależnymi predyktorami progresji IMT były wiek, palenie papierosów oraz obecność nadciśnienia tętniczego<sup>146</sup>. Z kolei w obserwacji Scicali i wsp. w grupie osób z większym WHR w stosunku do grupy kontrolnej, zaobserwowano wyższe wartości IMT<sup>147</sup>. Podobnie w 12-letniej obserwacji 260 kobiet po 60 roku życia, wykazano istotny związek wartości WHR z progresją IMT<sup>148</sup>. W pracy Bokemarka i wsp. w grupie zdrowych mężczyzn wykazano, iż wyższa HR wiązała się z występowaniem większych wartości IMT<sup>149</sup>.

Ponadto w niniejszej pracy własnej dokonano porównania VA z wiekiem serca obliczonym standardowo na podstawie skal ryzyka. Zaobserwowano silną, dodatnią korelację między wiekiem naczyniowym a wiekiem serca oszacowanym w oparciu o skale SCORE i FRS. Wiek serca oceniony zarówno na podstawie skali SCORE jak i skali FRS był wyższy niż

wiek naczyniowy ( $p < 0,001$ ). Z kolei wartości wieku serca oceniane ze skali FRS były wyższe niż oceniane ze skali SCORE ( $p < 0,001$ ). Wartości wieku serca obliczane ze skali SCORE były bliższe wiekowi naczyniowemu niż oceny wieku ze skali FRS. W obecnej literaturze znaleziono jedynie jedną pracę porównującą wiek serca obliczany ze skal ryzyka CVD (SCORE i FRS) z wiekiem naczyniowym obliczonym na podstawie cfPWV<sup>150</sup>. W badaniu tym otrzymane wyniki były zbieżne z przedstawionymi wyżej obserwacjami niniejszej pracy doktorskiej.

## 5.4 Reklasyfikacja

Obecne systemy klasyfikacji ryzyka CVD opierające się na ocenie tzw. klasycznych czynników ryzyka są uznawane za dość adekwatne narzędzie w swojej roli<sup>151</sup>. Niemniej każdy z tych systemów posiada swoje ograniczenia oraz wady, co w konsekwencji może doprowadzać do przeszacowywania lub niedoszacowywania ryzyka CVD. Reklasyfikacja to inaczej zmiana kategorii ryzyka po uwzględnieniu nowych lub dodatkowych zmiennych w dostępnych systemach kalkulacji ryzyka. Aktualnie znanych jest szereg tzw. nieklasycznych (nowych) czynników ryzyka (Tabela 1), które mogłyby odegrać istotną rolę w lepszej kategoryzacji ryzyka. Niemniej dostępność badań określających nowe czynniki ryzyka CVD, technika wykonania i metodyka tych badań, a także kwestie ekonomiczne czy też sam charakter predykcyjny tychże czynników, sprawiają iż jedynie nieliczne z nich znajdują kliniczne zastosowanie przy obliczaniu ryzyka CVD. Zalecenia stosowania nowych czynników ryzyka CVD w codziennej praktyce klinicznej podają wytyczne AHA/ACC z 2010r.<sup>152</sup> (Tabela 25).

Tabela 25. Zalecenia dotyczące używania dodatkowych czynników ryzyka w ocenie ryzyka CVD, na podstawie wytycznych AHA/ACC<sup>152</sup>

	Zalecane	Do rozważenia	Do rozważenia w przypadku umiarkowanego ryzyka	Nie zalecane
Historia rodzinna CVD	+			
Hemoglobina glikowana		+		
Mikroalbuminuria		+		
CAC			+	
IMT			+	
Wskaźnik kostka-ramię			+	
Peptydy natriuretyczne				+
Apolipoproteiny				+
Testy genetyczne				+

Skróty: AHA, American Heart Association; ACC, American College of Cardiology; CVD, choroba sercowo-naczyniowa; CAC, zwapnienia tętnic wieńcowych; CRP, białko C-reaktywne; IMT, grubość kompleksu intima-media.

Nieustannie poszukuje się jeszcze lepszych metod szacowania ryzyka, a także nowych predyktorów ryzyka, które można by uwzględnić w obliczeniach dotyczących ryzyka CVD. Jedną z takich, nowych metod obliczenia ryzyka, będących aktualnie w fazie eksploracji naukowych, jest użycie w kalkulacji ryzyka wieku naczyniowego albo parametrów sztywności tętnic.

Jakkolwiek wiadomym jest, iż AS może być niezależnym od skal predyktorem ryzyka CVD, obserwacje te opierają się na badaniach epidemiologicznych - prospektywnych. W badaniu FHS określano ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu incydentu CV (zawał serca, dławica niestabilna, niewydolność serca, udar niedokrwienny mózgu) z wykorzystaniem klasycznych czynników ryzyka oraz parametrów sztywności tętnic<sup>153</sup>. W obserwacji tej wykazano, iż aortalny PWV był związany ze zwiększeniem ryzyka CVD o 48%, a dodany do standardowego modelu ryzyka uwzględniającego klasyczne czynniki ryzyka, PWV polepszał predykcyjność tego modelu. Podobnie w badaniu Hoorn stwierdzano, iż parametry lokalnej sztywności tętnic są niezależnie związane z incydentami CV oraz śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny<sup>57</sup>. Z kolei w obserwacji populacji 681 pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i cukrzycą typu 2, jedynie średnica tętnicy szyjnej, a nie lokalny PWV i cfPWV, okazała się predyktorem incydentów CV niezależnie od skali FRS<sup>154</sup>. Natomiast w pracy własnej porównano wartości parametrów sztywności tętnic z wartościami ryzyka obliczonego na podstawie poszczególnych skal ryzyka. Dla wszystkich badanych skal ryzyka stwierdzano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy wartościami ryzyka a parametrami sztywności beta, Ep oraz PWV-beta. Parametr AC korelował z wartościami ryzyka odwrotnie proporcjonalnie. Innymi słowy: wykazano, iż wraz ze wzrostem sztywności tętnic rosło ryzyko CVD. W odniesieniu do IMT, stwierdzano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy wartościami IMT a wartościami ryzyka obliczonymi przy pomocy skal FRS i SCORE; dla skali SCORE2 korelacja wartości ryzyka z wartością IMT miała tendencję dodatnią, bez istotności statystycznej.

W literaturze niewiele dostępnych jest obserwacji zależności pomiędzy ryzykiem CVD a sztywnością tętnic. Stosunkowo więcej znajduje się publikacji ukazujących korelację pomiędzy ryzykiem CVD a wiekiem naczyniowym oraz ewentualną reklasyfikacją ryzyka przy użyciu VA zamiast wieku chronologicznego. McClelland i wsp. wykazali, iż użycie obliczonego na podstawie CAC wieku naczyniowego podczas obliczania ryzyka w skali FRS zwiększa pole pod krzywą ROC z 0,76 w przypadku wieku chronologicznego do 0,83 w przypadku VA<sup>143</sup>. Również w obserwacji Stein i wsp.<sup>64</sup> zamiana wieku chronologicznego na VA, zwiększała 10-letnie ryzyko CVD obliczane w skali FRS o  $8.0 \pm 6.8\%$  ( $p < 0.001$ ).

Predyktorami tej reklasyfikacji okazały się: nikotynizm, HDL-C, LDL-C oraz SBP. W innej amerykańskiej obserwacji 506 asymptomatycznych osób w momencie użycia VA zamiast wieku chronologicznego, również obserwowano wzrost ryzyka w skali FRS – w tym wypadku o 5% lub więcej u 23,8% osób. VA został określony tą samą metodą, jak we wcześniejszych cytowanych badaniach (przy pomocy normogramów IMT), a predyktorem zwiększonego ryzyka okazały się: SBP, stosunek TC/HDL-C oraz płeć męska. Podobne wyniki uzyskano w pracy Łoboz-Rudnickiej<sup>60</sup>, w której ok 11% osób zostało reklasyfikowanych do wyższej kategorii po użyciu VA przy obliczaniu ryzyka w skali FRS. W obserwacji tej notowano częstszą reklasyfikację w podgrupie mężczyzn, niemniej autorzy tego badania nie podjęli próby oceny czy parametry sztywności tętnic mogą być predyktorem reklasyfikacji.

W pracy własnej w zależności od używanej skali (FRS, SCORE, SCORE2) reklasyfikacja do niższej kategorii objęła od 24-29%; do wyższej od 13-19%, a w grupie osób z podwyższonym VA od 33% (dla SCORE2) do 48% (dla FRS). Podsumowanie wszystkich niezależnych predyktorów reklasyfikacji w zależności od kierunku reklasyfikacji oraz użytej skali ryzyka przedstawiono w Tabeli 21.

W odniesieniu do predyktorów reklasyfikacji zwraca uwagę powtarzającą się zależność kierunku reklasyfikacji od wieku: do wyższej kategorii częściej reklasyfikacji ulegają osoby młodsze; natomiast do niższej częściej osoby starsze. Obserwacja ta jest zbieżna z danymi z literatury stwierdzającymi tendencję do niedoszacowywania ryzyka CVD u osób młodych i jego przeszacowywania u osób starszych<sup>3,155,156</sup>.

W niniejszej pracy doktorskiej wykazano również, iż wyższe wartości IMT były predyktorem reklasyfikacji do wyższych kategorii ryzyka CVD w odniesieniu do skali FRS i SCORE, z kolei niższe wartości IMT przewidywały reklasyfikację do niższych kategorii dla skal FRS i SCORE2. Tożsamą obserwację podają dostępne w literaturze badania, stwierdzające zdolność predykcyjną IMT dla incydentów CV oraz poprawę predykcji ryzyka po zastosowaniu wartości IMT w dostępnych systemach oceny ryzyka<sup>157,158,159,160</sup>.

W pracy własnej stwierdzano, iż w odniesieniu do skali FRS podwyższone stężenie kreatyniny były niezależnym predyktorem reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka, natomiast w zakresie skali SCORE, podwyższone stężenie kreatyniny wykazało odwrotną zależność. Związek podwyższonego stężenia kreatyniny z wyższymi kategoriami ryzyka CVD odpowiada dostępnej wiedzy, iż osoby z przewlekłą chorobą nerek mają wyjściowo wysokie ryzyko CVD<sup>161</sup>. Niemniej dostępne modele oceny ryzyka w populacji ogólnej słabo radzą sobie z przewidywaniem ryzyka u osób z chorobą nerek – dotyczy to zwłaszcza modeli opartych na skali FRS<sup>162</sup>. W badaniu Ito i wsp. nie wykazano, by wykorzystanie stężenia kreatyniny



poprawiało zdolność przewidywania ryzyka CVD w stosunku do oceny ryzyka za pomocą FRS<sup>163</sup>. Ponadto w populacjach osób z zaawansowaną chorobą nerek leczonych dializoterapią stwierdza się wręcz paradoksalną zależność stanowiącą, iż wyższe stężenia kreatyniny działają ochronnie i są związane z lepszą przeżywalnością<sup>164</sup>.

W niniejszej pracy doktorskiej wykazano, iż niepalenie papierosów przewidywało reklasyfikację do wyższych kategorii ryzyka w zakresie skali SCORE2. Obserwacja ta jest spójna z paradoksem palacza, który opisano w rozdziale 5.2.6.

W aktualnie dostępnej literaturze nie znaleziono publikacji, w których podobnie jak w niniejszej pracy doktorskiej, zbadano by korelację parametrów sztywności tętnic z wynikami reklasyfikacji następującej w momencie zastosowania VA zamiast wieku chronologicznego. W pracy własnej poszczególne parametry lokalnej sztywności tętniczej w analizie regresji logistycznej wieloczynnikowej nie okazały się niezależnymi predyktorami dla reklasyfikacji kategorii ryzyka. Jedynie ciśnienie tętna posiadało istotną zdolność predykcyjną, która była obecna tylko dla przewidywania reklasyfikacji do wyższej kategorii w skali FRS oraz SCORE2. Podobną obserwację przedstawiono w pracy Desbiensa i wsp., w której po dodaniu wartości PP do standardowego modelu oceny ryzyka, ok 5,7% osób uległo reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka<sup>165</sup>.

W niniejszej pracy doktorskiej stwierdzono ponadto, iż parametry lokalnej sztywności tętnic nie znajdują zastosowania w przewidywaniu reklasyfikacji w momencie użycia VA zamiast wieku chronologicznego. Jakkolwiek parametry lokalnej AS nie okazały się niezależnymi predyktorami dla reklasyfikacji kategorii ryzyka, to w zależności od rodzaju skali i kierunku reklasyfikacji, część parametrów AS wykazywała istotną statystycznie zależność dla potencjalnej predykcji reklasyfikacji na podstawie analizy krzywych ROC (Tabela 22). Niemniej, co zaskakujące, korelacja ta wykazała odwrotny niż zakładano kierunek. Mianowicie zaobserwowano iż istotnie częściej reklasyfikacji do wyższych kategorii ryzyka ulegały osoby z niższymi wartościami poszczególnych parametrów sztywności tętnic. Natomiast reklasyfikacji do niższych kategorii, istotnie częściej ulegały osoby z wyższymi wartościami AS. Próba wyjaśnienia tej paradoksalnej zależności może okazać się niemożliwa, niemniej podejmując ją należy odwołać się do relacji IMT (na podstawie którego obliczono VA) ze sztywnością tętniczą. W tym miejscu należy spróbować przedstawić relację procesu ateromatycznego (reprezentowanego przez IMT) z procesem arteriosklerotycznym (określanym przez parametry sztywności tętniczej). Analizując głębiej grupę badaną niniejszej pracy doktorskiej stwierdza się, iż reklasyfikacji najczęściej ulegały osoby znajdujące się na

pograniczu kategorii ryzyka. Osoby ulegające reklasyfikacji do niższych kategorii ryzyka były osobami po 65 roku życia, znajdującymi się w kategoriach wysokiego ryzyka, z wartościami ryzyka na pograniczu tej kategorii ryzyka. Osoby te miały stosunkowo niskie wartości IMT, co po obliczeniu wieku naczyniowego, sprawiało iż VA tych osób był niższy niż wiek chronologiczny, tym samym osoby te ulegały reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka. Miały one niemniej wyższe parametry sztywności tętnic. Z kolei osoby ulegające reklasyfikacji do wyższych kategorii były osobami w większości przed 60 rokiem życia, znajdującymi się w kategoriach niskiego ryzyka, ale posiadały one wysokie wartości IMT przy stosunkowo niskich wartościach parametrów sztywności tętnic. Rozbieżności pomiędzy wartościami IMT i AS mogą wskazywać na odrębny przebieg patomechanizmów powstawania miażdżycy oraz sztywności tętnic. Bardzo podobną obserwację przedstawiono w japońskim badaniu Takahary i wsp.<sup>166</sup> W badaniu tym starsi pacjenci posiadali niskie IMT, a podwyższone wartości PWV, z kolei osoby młodsze miały wyższe IMT, a niskie PWV. W pogłębionej analizie wykazano, iż stężenia cholesterolu wykazywały istotny związek z IMT ale nie z PWV. Z kolei ciśnienie skurczowe krwi miało o wiele większy wpływ na PWV niż na IMT. W innym badaniu w grupie 75 osób dotychczas bez rozpoznanej CVD, bez stwierdzanych blaszek miażdżycowych w tętnicach szyjnych oraz o porównywalnych, niepodwyższonych wartościach ITM, stwierdzano istotne różnice w parametrach sztywności tętnic (PWV-beta oraz beta) ze zwiększaniem się sztywności w zależności od ilości czynników ryzyka CVD<sup>167</sup>. Z kolei w obserwacji osób z akromegalią stwierdzono podwyższone wartości aortalnej PWV przy braku różnic w zakresie IMT w stosunku do grupy kontrolnej osób zdrowych<sup>168</sup>. W jeszcze innym badaniu oceniającym AS wśród osób z przewlekłą chorobą nerek stwierdzano, iż osoby z umiarkowanym upośledzeniem funkcji nerek posiadały istotnie wyższe wartości modułu Younga w stosunku do osób z prawidłową funkcją nerek; nie zaobserwowano niemniej różnic w wartościach IMT pomiędzy grupą badaną a grupą kontrolną<sup>169</sup>. Również Novo i wsp. porównując parametry sztywności tętnic oraz IMT pomiędzy grupą osób z czynnikami ryzyka CVD a bez tych czynników, stwierdzali wyższe wartości PWV wśród osób z czynnikami ryzyka, a brak różnic pomiędzy badanymi grupami w zakresie wartości IMT<sup>170</sup>. Z kolei w japońskim badaniu w grupie 347 osób stwierdzano związek parametru sztywności beta z obecnością blaszki miażdżycowej w tętnicy szyjnej, niemniej co ciekawe – związek ten był istotnie wyraźniejszy pośród osób z niepodwyższonymi wartościami IMT<sup>171</sup>. Autorzy powyższych badań zwracają uwagę, iż obecne różnice pomiędzy wartościami parametrów sztywności a IMT, mogą wynikać z faktu odrębności procesów formowania się blaszki miażdżycowej oraz sztywnienia tętnic. Część publikacji próbuje wyjaśniać ten fenomen odrębnym wpływem poszczególnych

klasycznych czynników ryzyka na procesy zapoczątkowujące sztywnienie oraz formowanie miażdżycy. We wspomnianym wcześniej badaniu Takahary i wsp.<sup>167</sup>, w którym wykazywano związek nadciśnienia tętniczego z AS oraz związek wartości lipidów z IMT – postulowano, iż to nadciśnienie tętnicze w pierwszej kolejności zapoczątkowuje zmiany w zakresie elastyczności tętnic, z kolei cząsteczki LDL-C są przede wszystkim odpowiedzialne za formowanie się blaszki miażdżycowej, a w dalszej kolejności za postępujące dopiero wraz z tą blaszką sztywnienie tętnic. Niemniej próba pełnego wyjaśnienia zależności tych procesów pozostaje nierozstrzygnięta. Być może te odmienne dla każdego z klasycznych czynników ryzyka mechanizmy patofizjologiczne mogą być przyczyną stwierdzanych różnic procesu atero- i arteriosklerotycznego. W aktualnej pracy doktorskiej na omawiany wynik korelacji reklasyfikacji z parametrami AS mogła mieć wpływ obecność nieheterogennej grupy badanych osób pod względem czynników ryzyka CVD, w tym obecność sporej podgrupy osób palących papierosy, gdzie jak wspomniano wcześniej zaobserwowano paradoksalną zależność nikotynizmu i AS. Konieczne są dalsze obserwacje i badania, by jak najlepiej poznać te zjawiska a tym samym jeszcze lepiej przewidywać ryzyko CVD.

## 6. Wnioski

1. Sztywność tętnic jest wyższa u osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do osób bez czynników ryzyka CVD.
2. Istnieją zależności pomiędzy sztywnością tętnic a czynnikami ryzyka CVD.  
Parametry sztywności tętnic za wyjątkiem podatności tętniczej korelują wprost proporcjonalnie z: wiekiem, obecnością nadciśnienia tętniczego oraz parametrami ciśnienia krwi, obecnością cukrzycy i stężeniem glukozy, a także funkcją nerek oraz wskaźnikami otyłości.  
Podatność tętnicza koreluje ujemnie z płcią żeńską, wiekiem, parametrami ciśnienia tętniczego i stężeniem glukozy.  
Wykazano paradoksalną, ujemną korelację parametrów sztywności tętnic z paleniem papierosów.  
W zakresie wszystkich skal ryzyka sztywność tętnicza korelowała istotnie z ryzykiem CVD.
3. Podwyższony wiek naczyniowy, przekraczający o 5 lat wiek chronologiczny stwierdzono 44,5% osób.  
Predyktorami podwyższonego wieku naczyniowego okazały się: średnia IMT  $\geq 0,69$  mm, podatność tętnicy AC  $\geq 0,67$  mm<sup>2</sup>/kPa, wskaźnik WHR  $\geq 0,938$  oraz wartość częstości akcji serca HR  $\geq 67$  b.p.m.
4. Po uwzględnieniu wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego w ocenie ryzyka CVD, stwierdzano reklasyfikację u 39,1% osób w zakresie skali FRS oraz 42,9% dla skali SCORE i SCORE2.  
Natomiast w grupie osób z podwyższonym VA reklasyfikację zaobserwowano u: 48,5% dla FRS, 60% dla SCORE oraz 33% dla SCORE2.
5. Parametry lokalnej sztywności tętnic nie okazały się predyktorami reklasyfikacji dla żadnej ze skal ryzyka CVD.

## 7. Ograniczenia pracy

1. Do obliczania parametrów lokalnej sztywności tętnic używano wartości ciśnienia tętniczego krwi zmierzonego na tętnicy ramiennej, a nie w tętnicy szyjnej. Jednak biorąc pod uwagę, iż badaną grupę stanowiła głównie populacja wieku średniego i starszego należy założyć, że efekt amplifikacji ciśnienia tętna był niewielki i nie wpłynął istotnie na obliczane wartości parametrów sztywności tętnic.
2. W grupie badanej znajdowały się osoby przyjmujące leczenie hipolipemiczne, hipoglikemiczne oraz hipotensyjne, co mogło mieć znaczenie w analizie korelacji pomiędzy stężeniami lipidów, glukozy oraz wartości SBP i DBP a wartościami parametrów sztywności tętnic.
3. Grupa badana była znacznie heterogenną populacją jeśli chodzi o ilość i rodzaj czynników ryzyka CVD, co może mieć znaczenie w badaniu korelacji reklasyfikacji, wieku naczyniowego i parametrów sztywności tętnic.
4. Skala SCORE2 nie była pierwotnie celem tej rozprawy doktorskiej, gdyż przewód doktorski rozpoczęto jeszcze przed opublikowaniem opracowań na jej temat oraz wytycznych zalecających jej użycie. Niemniej z uwagi na istotną zmianę w zakresie przewidywania ryzyka postanowiono uwzględnić ją w rozważaniach.
5. Badanie zostało przeprowadzone tylko w jednym ośrodku i dotyczy tylko rasy kaukaskiej.

## **8. Streszczenie**

### **WSTĘP**

Choroby układu sercowo-naczyniowego to główna przyczyna zgonów, zarówno w Polsce jak i na całym świecie. Aktualnie zaleca się kategoryzację ryzyka przy pomocy odpowiednich skal ryzyka CVD. Stale poszukuje się nowych czynników ryzyka i doskonalszych metod obliczenia ryzyka CVD. Wśród nich w fazie eksploracji naukowych są: sztywność tętnic i ocena wieku naczyniowego.

We współczesnym piśmiennictwie obecne są jedynie pojedyncze prace poświęcone ocenie wieku naczyniowego, a w dalszej kolejności oszacowaniu ryzyka CVD za pomocą skal ryzyka przy użyciu wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego

### **CELE PRACY**

1. Ocena parametrów sztywności tętnic u pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej, a z czynnikami ryzyka CVD.
2. Zbadanie zależności pomiędzy parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej.
3. Identyfikacja predyktorów wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego u chorych z czynnikami ryzyka CVD.
4. Weryfikacja hipotezy, iż zamiana wieku chronologicznego na wiek naczyniowy podczas użycia skal ryzyka pozwoli na zmianę kategorii ryzyka badanych osób (tzw. „reklasyfikację” ryzyka).
5. Weryfikacja hipotezy, iż parametry sztywności tętnic okażą się przydatne w przewidywaniu reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD.

### **MATERIAŁ I METODY**

Badaniem objęto 220 osób (średnia wieku 54,7 lat), w tym 119 kobiet (54,1%), bez rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej oraz bez objawów klinicznych CVD, ale z obecnymi czynnikami ryzyka rozwoju tychże chorób.

Grupę kontrolną stanowiło 81 osób, w tym 57 kobiet (70,4%). Do grupy kontrolnej zaliczono osoby zdrowe, bez jakichkolwiek czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

U każdej osoby wykonano badanie przedmiotowe i podmiotowe, badanie biochemiczne lipidogramu, glikemii oraz stężenia kreatyniny, a także USG tętnic szyjnych z oceną IMT oraz parametrów sztywności tętnic.

Oceniono następujące wskaźniki sztywności tętnic: wskaźnik sztywności beta (beta), moduł Petersona (Ep), lokalną jednopunktową prędkość fali tętna (PWV-beta) oraz podatność tętnicy (AC).

Wiek naczyniowy wszystkich pacjentów określono opierając się na normogramach IMT, wyznaczonych na podstawie badania Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Osoby z wiekiem naczyniowym przekraczającym o co najmniej 5 lat wiek chronologiczny uznano za grupę o podwyższonym wieku naczyniowym.

Po uzyskaniu wszystkich danych i pomiarów, osoby z grupy badanej zostały ocenione wg skal ryzyka: skali Framingham Risk Score, SCORE oraz SCORE2/SCORE2-OP. Na podstawie skal SCORE i FRS obliczono również wiek serca. Po wyliczeniu ryzyka i kategoryzacji pacjentów przeliczono ponownie ryzyko CVD osób z grupy badanej dla każdej ze skal stosując nie wiek chronologiczny pacjenta, a wcześniej określony wiek naczyniowy.

## WYNIKI

W grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej wykazano statystycznie istotnie większe średnie wartości parametrów sztywności: beta ( $8,5 \pm 3,5$  vs  $7,2 \pm 2,7$ ,  $p=0,003$ ), Ep ( $116 \pm 52$  kPa vs  $94 \pm 39$  kPa,  $p=0,001$ ) oraz PWV-beta ( $6,26 \pm 1,40$  m/s vs  $5,72 \pm 1,12$  m/s,  $p=0,001$ ).

Zaobserwowaną istotną, ujemną korelację pomiędzy podatnością tętnic (AC) a płcią żeńską. Stwierdzono istotne statystycznie, wprost proporcjonalne korelacje pomiędzy parametrami sztywności tętnic: beta, Ep oraz PWV-beta a wiekiem, a także istotną statystycznie, odwrotnie proporcjonalną korelację pomiędzy AC a wiekiem. Ponadto obserwowano istotną dodatnią korelację pomiędzy parametrami sztywności: beta, EP oraz PWV-beta a masą ciała, BMI, obwodem talii i bioder, a także WHR. Notowano dodatni, istotny związek parametrów Ep i PWV-beta z wartością spoczynkowej częstości akcji serca (HR) oraz ujemny związek w zakresie parametru AC oraz HR. Parametry sztywności tętnic: beta, Ep, PWV-beta wykazywały istotną, dodatnią korelację z wartościami ciśnienia skurczowego krwi; natomiast w zakresie parametru AC stwierdzano istotną korelację ujemną z SBP. Rejestrowano istotną, dodatnią korelację parametrów sztywności tętnic: beta, Ep, PWV-beta z wartościami ciśnienia tętna; natomiast dla parametru AC stwierdzano istotną korelację ujemną z PP. Wszystkie parametry sztywności tętnic za wyjątkiem AC wykazywały istotną dodatnią korelację z rozpoznaniem nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Parametry sztywności tętnic: Ep oraz PWV-beta korelowały istotnie statystycznie odwrotnie proporcjonalnie z aktywnością fizyczną. Stwierdzono paradoksalną zależność sztywności tętnic z paleniem papierosów.

Mianowicie, parametry: beta, Ep i PWV-beta korelowały istotnie, odwrotnie proporcjonalnie z nikotynizmem, natomiast parametr AC korelował z nikotynizmem wprost proporcjonalnie.

Niezależnymi predyktorami wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego okazały się: średnia IMT  $\geq 0,69$  mm (odds ratio 71,5, 95% CI, 20,5 – 250,  $p < 0,001$ ), podatność tętnicy AC  $\geq 0,67$  mm<sup>2</sup>/kPa (odds ratio 5,99, 95% CI, 2,12 – 16,9,  $p = 0,001$ ), wskaźnik WHR  $\geq 0,938$  (odds ratio 4,68, 95% CI, 1,34 – 16,4,  $p = 0,016$ ) oraz wartość częstości akcji serca HR  $\geq 67$  b.p.m. (odds ratio 4,74, 95% CI, 1,73 – 13,0,  $p = 0,003$ ).

Wśród całej grupy badanej 220 osób, 53 osoby (24,1%) uległy reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka skali FRS, a 33 (15%) do wyższej kategorii. Dla grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym 32 osoby (48,5%) reklasyfikowano do wyższej kategorii ryzyka w obrębie skali FRS.

Do niższej kategorii ryzyka skali SCORE zostało reklasyfikowanych 23 pacjentów (23,5%), a do wyższej 19 (19,4%). W grupie osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym w zakresie skali SCORE, 18 osób (60%) uległo reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka.

Do niższej kategorii ryzyka skali SCORE2 zostało reklasyfikowanych 29 pacjentów (29,6%), a 13 (13,3%) do wyższej. Dla grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym 10 (33,3%) zostało reklasyfikowanych do wyższej kategorii ryzyka skali SCORE2.

Dla wszystkich skal ryzyka stwierdzano istotną statystycznie, dodatnią korelację pomiędzy wartościami ryzyka a parametrami sztywności beta, Ep oraz PWV-beta. Parametr AC korelował z wartościami ryzyka odwrotnie proporcjonalnie.

Parametry lokalnej AS nie okazały się niezależnymi predyktorami dla reklasyfikacji kategorii ryzyka.

Zaobserwowano silną, dodatnią korelację między wiekiem naczyniowym a wiekiem serca oszacowanym w oparciu o skale SCORE i FRS: odpowiednio  $r = 0,337$ ,  $p = 0,001$  oraz  $r = 0,417$ ,  $p < 0,001$ . Wiek serca oceniony zarówno na podstawie skali SCORE jak i skali FRS jest wyższy niż wiek naczyniowy ( $p < 0,001$ ). Z kolei wartości wieku serca oceniane ze skali FRS były wyższe niż oceniane ze skali SCORE ( $p < 0,001$ ). Wartości wieku serca obliczane ze skali SCORE są bliższe wiekowi naczyniowemu niż oceny wieku ze skali FRS.



## WNIOSKI

1. Sztywność tętnic jest wyższa u osób z czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do osób bez czynników ryzyka CVD.
2. Istnieją zależności pomiędzy sztywnością tętnic a czynnikami ryzyka CVD.  
Parametry sztywności tętnic za wyjątkiem podatności tętniczej korelują wprost proporcjonalnie z: wiekiem, obecnością nadciśnienia tętniczego oraz parametrami ciśnienia krwi, obecnością cukrzycy i stężeniem glukozy, a także funkcją nerek oraz wskaźnikami otyłości.  
Podatność tętnicza koreluje ujemnie z płcią żeńską, wiekiem, parametrami ciśnienia tętniczego i stężeniem glukozy.  
Wykazano paradoksalną, ujemną korelację parametrów sztywności tętnic z paleniem papierosów.  
W zakresie wszystkich skal ryzyka sztywność tętnicza korelowała istotnie z ryzykiem CVD.
3. Podwyższony wiek naczyniowy, przekraczający o 5 lat wiek chronologiczny stwierdzono 44,5% osób.  
Predyktorami podwyższonego wieku naczyniowego okazały się: średnia IMT  $\geq 0,69$  mm, podatność tętnicy AC  $\geq 0,67$  mm<sup>2</sup>/kPa, wskaźnik WHR  $\geq 0,938$  oraz wartość częstości akcji serca HR  $\geq 67$  b.p.m.
4. Po uwzględnieniu wieku naczyniowego zamiast wieku chronologicznego w ocenie ryzyka CVD, stwierdzano reklasyfikację u 39,1% osób w zakresie skali FRS oraz 42,9% dla skali SCORE i SCORE2.  
Natomiast w grupie osób z podwyższonym VA reklasyfikację zaobserwowano u: 48,5% dla FRS, 60% dla SCORE oraz 33% dla SCORE2.
5. Parametry lokalnej sztywności tętnic nie okazały się predyktorami reklasyfikacji dla żadnej ze skal ryzyka CVD.

## **9. Summary**

### **INTRODUCTION**

Cardiovascular diseases are the leading cause of death, both in Poland and worldwide. It is currently recommended to estimate risk categories using appropriate CVD risk assessment systems. New risk factors and better risk estimation methods are constantly being sought. These include: arterial stiffness and vascular age assessment.

In the contemporary literature, there are only few studies dedicated to the assessment of vascular age followed by the estimation of CVD risk by risk assessment models where vascular age is used instead of chronological age.

### **OBJECTIVES**

1. To evaluate the parameters of arterial stiffness in subjects without cardiovascular diseases diagnosed, but with CVD risk factors.
2. To investigate the relationship between the parameters of arterial stiffness and cardiovascular diseases risk factors in patients without known cardiovascular diseases.
3. Identification of increased vascular age predictors in patients with CVD risk factors.
4. Verification of the hypothesis that the change of chronological age to vascular age during CVD risk calculations, will allow a change in category of CVD risk (the so-called "reclassification" of risk).
5. Verification of the hypothesis that the parameters of arterial stiffness will be useful in the prediction of the reclassification of CVD risk categories.

### **MATERIALS AND METHODS**

The study group consisted of 220 subjects (mean age 54.7 years), including 119 women (54.1%), without the diagnosis of cardiovascular disease and without clinical symptoms of CVD, but with current CVD risk factors.

The control group consisted of 81 persons, including 57 women (70.4%). The control group included healthy people without any cardiovascular diseases risk factors.

Each person underwent a physical and subjective examination, had laboratory tests of glucose, lipids and creatinine serum levels, as well as ultrasound of the carotid arteries with the assessment of IMT and arterial stiffness parameters.

The following parameters of arterial stiffness were assessed: beta stiffness index (beta), Peterson's modulus (Ep), local single-point pulse wave velocity (PWV-beta) and arterial compliance (AC).

Vascular age of all patients was determined using IMT normograms which were derived from the Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC). Subjects with vascular age exceeding chronological age for at least 5 years were considered group with increased vascular age.

After collection of all the data and measurements, patients from the study group had their CVD risk estimated by risk assessment models: Framingham Risk Score, SCORE and SCORE2/SCORE2-OP. Also heart age was calculated using SCORE and FRS systems. After CVD risk estimation and stratification, the CVD risk was assessed once more using not the patient's chronological age, but the previously defined vascular age.

## RESULTS

In the study group statistically significantly higher average values of arterial stiffness parameters were demonstrated compared to the control group: beta ( $8,5 \pm 3,5$  vs  $7,2 \pm 2,7$ ,  $p=0,003$ ), Ep ( $116 \pm 52$  kPa vs  $94 \pm 39$  kPa,  $p=0,001$ ) and PWV-beta ( $6,26 \pm 1,40$  m/s vs  $5,72 \pm 1,12$  m/s,  $p=0,001$ ) respectively.

A significant negative correlation was observed between arterial compliance (AC) and female gender. Statistically significant direct correlations were found between arterial stiffness parameters: beta, Ep, PWV-beta and age, as well as a statistically significant, inversely correlation between AC and age. In addition, a significant positive correlation was observed between the parameters of arterial stiffness: beta, EP and PWV-beta, and body weight, BMI, waist and hip circumference, and WHR. There was a positive, significant relationship between Ep and PWV-beta parameters and the heart rate (HR) and a negative relationship between AC and HR. Parameters of arterial stiffness: beta, Ep, PWV-beta showed a significant, positive correlation with systolic blood pressure values; while the AC parameter showed a significant negative correlation with SBP. A significant, positive correlation of arterial stiffness parameters: beta, Ep, PWV-beta with pulse pressure values was recorded; while for the AC parameter, a significant negative correlation with PP was found. All parameters of arterial stiffness except for AC showed a significant positive correlation with hypertension and diabetes presence. Arterial stiffness parameters: Ep and PWV-beta were statistically significantly inversely correlated with physical activity. A paradoxical relationship between arterial stiffness and smoking was found. Namely, the parameters: beta, Ep and PWV-beta correlated significantly, inversely with smoking, while the AC parameter correlated with smoking directly.

Independent predictors of increased vascular age turned out to be: mean IMT  $\geq 0,69$  mm (odds ratio 71,5, 95% CI, 20,5 – 250,  $p<0,001$ ), arterial compliance  $\geq 0,67$  mm<sup>2</sup>/kPa (odds

ratio 5,99, 95% CI, 2,12 – 16,9,  $p=0,001$ ),  $WHR \geq 0,938$  (odds ratio 4,68, 95% CI, 1,34 – 16,4,  $p=0,016$ ) and heart rate  $\geq 67$  b.p.m. (odds ratio 4,74, 95% CI, 1,73 – 13,0,  $p=0,003$ ).

Among the entire study group of 220 subjects, 53 of them (24.1%) were reclassified to a lower FRS category, and 33 (15%) were reclassified to higher FRS category. In the increased vascular age group 32 persons (48.5%) were reclassified to a higher FRS category.

23 patients (23.5%) were reclassified to a lower SCORE risk category, and 19 patients (19.4%) were reclassified to a higher SCORE risk category. In the increased vascular age group, 18 persons (60%) were reclassified to a higher SCORE risk category.

29 patients (29,6%) were reclassified to a lower SCORE2 risk category, and 13 patients (13,3%) were reclassified to a higher SCORE2 risk category. In the increased vascular age group, 10 subjects (33,3%) were reclassified to a higher SCORE2 risk category.

For all risk assessment models, a statistically significant positive correlation was found between the risk values and the parameters of arterial stiffness: beta, Ep and PWV-beta. The AC parameter correlated inversely with the risk values.

Local AS parameters did not prove to be independent predictors for reclassification of CVD risk category.

A strong, positive correlation was observed between vascular age and heart age estimated on the basis of SCORE and FRS models:  $r=0.337$ ,  $p=0.001$  and  $r=0.417$ ,  $p<0.001$ , respectively. The heart age assessed both by the SCORE and FRS models is higher than the vascular age ( $p<0.001$ ). On the other hand, the values of heart age calculated with the FRS were higher than those assessed with the SCORE system ( $p<0.001$ ). Values of the heart age calculated using SCORE system are closer to vascular age than those calculated by FRS.

## CONCLUSIONS

1. Arterial stiffness is higher in subjects with cardiovascular disease risk factors compared to persons without CVD risk factors.
2. There are associations between arterial stiffness and CVD risk factors.

The parameters of arterial stiffness except for arterial compliance correlated positively with: age, hypertension and blood pressure parameters, diabetes and glucose serum levels as well as kidney function and obesity indicators.

Arterial compliance correlated negatively with female gender, age, blood pressure parameters and glucose serum levels.

A paradoxical negative correlation between the parameters of arterial stiffness and cigarette smoking was found.

Arterial stiffness correlated significantly with CVD risk for all CVD risk assessment models.

3. Increased vascular age, exceeding the chronological age by 5 years, was found in 44.5% of patients.

Predictors of increased vascular age turned out to be: mean IMT  $\geq 0,69$  mm, arterial compliance  $\geq 0,67$  mm<sup>2</sup>/kPa, WHR  $\geq 0,938$  and heart rate  $\geq 67$  b.p.m.

4. After using vascular age instead of chronological age in CVD risk assessment, reclassification occurred as follows: 39,1% for FRS, 42.9% for SCORE and SCORE2. In the group of increased VA, reclassification was observed in: 48.5% for FRS, 60% for SCORE and 33% for SCORE2.

5. The parameters of local arterial stiffness did not prove to be predictors of reclassification for any of the CVD risk assessment models.

## 10. Spis rycin

Rycina 1. Karta oceny ryzyka systemu SCORE – wg wytycznych ESC 2016r.....	13
Rycina 2. Karta oceny ryzyka SCORE2 i SCORE2-OP – wg wytycznych ESC 2021 <sup>3</sup> .....	14
Rycina 3. Pomiar parametrów lokalnej sztywności tętnicy szyjnej za pomocą aplikacji echo-tracking – źródło własne .....	30
Rycina 4. Przykład sposobu oszacowania wieku serca na podstawie systemu SCORE – zgodnie z wytycznymi ESC <sup>26</sup> .....	32
Rycina 5. Porównanie parametrów sztywności tętnic w grupie badanej i kontrolnej - wyniki testów istotności .....	39
Rycina 6. Krzywe ROC do przewidywania wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego na podstawie parametrów sztywności tętnic - wartości pola pod krzywą (AUC), oraz czułości, swoistości i dokładności dla proponowanych punktów odcięcia.....	44
Rycina 7. Struktura rekasyfikacji w skali FRS (Framingham Risk Score).....	48
Rycina 8. Struktura rekasyfikacji w skali SCORE.....	48
Rycina 9. Struktura rekasyfikacji w skali SCORE2.....	49
Rycina 10. Diagram korelacyjny wieku naczyniowego z wiekiem chronologicznym w grupie badanej w zależności od kierunku rekasyfikacji kategorii ryzyka w skali FRS (Framingham Risk Score) .....	50
Rycina 11. Diagramy korelacyjne ilustrujące kierunek współzależności pomiędzy parametrami sztywności oraz IMT a wartościami ryzyka poszczególnych skal ryzyka.....	68
Rycina 12. Histogram wieku naczyniowego w badanej grupie pacjentów na tle rozkładu normalnego oraz wyniki testów zgodności Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką lillefors oraz testu Shapiro-Wilka .....	69
Rycina 13. Diagramy korelacyjne wieku naczyniowego z wiekiem serca wg skali SCORE - wartość współczynnika korelacji Pearsona r oraz równanie prostej regresji .....	70
Rycina 14. Diagramy korelacyjne wieku naczyniowego z wiekiem serca wg skali FRS - wartość współczynnika korelacji Pearsona r oraz równanie prostej regresji .....	70
Rycina 15. Diagramy korelacyjne wieku naczyniowego z wiekiem serca ze skal SCORE i FRS- wartość współczynnika korelacji rang Spearmana rho .....	70
Rycina 16. Porównanie wieku naczyniowego z wiekiem serca oszacowanym ze skal SCORE i FRS - wyniki testu istotności Wilcoxon dla zmiennych powiązanych.....	71
Rycina 17. Porównanie wieku wartości wieku serca wg skali FRS z wiekiem serca wg skali SCORE - wyniki testu istotności Wilcoxon dla zmiennych powiązanych.....	71

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.....	10
Tabela 2. Charakterystyka grupy badanej – dane kliniczne.....	36
Tabela 3. Charakterystyka grupy badanej – dane biochemiczne.....	37
Tabela 4. Parametry sztywności tętnic oraz IMT w grupie badanej oraz grupie kontrolnej ....	39
Tabela 5. Parametry sztywności tętnic oraz IMT w grupie badanej.....	41
Tabela 6. Wartości współczynników korelacji rang Spearmana rho między parametrami sztywności tętnic a czynnikami ryzyka CVD badanych pacjentów.....	43
Tabela 7. Punkty odcięcia dla potencjalnych predyktorów wystąpienia podwyższonego wieku naczyniowego wyznaczone z analizy krzywych ROC.....	45
Tabela 8. Niezależne predyktory podwyższonego wieku naczyniowego. ....	46
Tabela 9. Reklasyfikacja w zakresie FRS .....	47
Tabela 10. Reklasyfikacja w zakresie SCORE.....	48
Tabela 11. Reklasyfikacja w zakresie SCORE2.....	49
Tabela 12. Liczba (odsetek) pacjentów w podgrupach różniących się kierunkiem reklasyfikacji w skali FRS i wiekiem naczyniowym oraz wynik testu chi-kwadrat.....	50
Tabela 13. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS .....	52
Tabela 14. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS .....	54
Tabela 15. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD w obrębie skali FRS dla grupy osób z podwyższonym wiekiem naczyniowym .....	56
Tabela 16. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE .....	57
Tabela 17. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE .....	59
Tabela 18. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE wśród pacjentów z podwyższonym wiekiem naczyniowym .....	61
Tabela 19. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do wyższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2 .....	63
Tabela 20. Wartości odcięcia potencjalnych predyktorów reklasyfikacji do niższej kategorii ryzyka CVD w obrębie skali SCORE2 .....	65
Tabela 21. Niezależne predyktory reklasyfikacji w zależności od skali i kierunku reklasyfikacji - podsumowanie.....	66
Tabela 22. Wartości parametrów sztywności tętnic oraz IMT wyłonione jako potencjalne predyktory reklasyfikacji kategorii ryzyka w ocenie krzywych ROC .....	66
Tabela 23. Korelacje pomiędzy parametrami sztywności tętnic i IMT a wartościami ryzyka poszczególnych skal ryzyka CVD.....	67
Tabela 24. Wartości współczynników korelacji liniowej i rang pomiędzy wiekiem naczyniowym a wiekiem serca ustalonym w oparciu o skale SCORE i FRS a także wiekiem chronologicznym.....	69
Tabela 25. Zalecenia dotyczące używania dodatkowych czynników ryzyka w ocenie ryzyka CVD, na podstawie wytycznych AHA/ACC .....	85

## 12. Piśmiennictwo

- <sup>1</sup> Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update. 2015. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2696–2705.
- <sup>2</sup> Adhikary D, Barman S, Ranjan R, Stone H. A Systematic Review of Major Cardiovascular Risk Factors: A Growing Global Health Concern. *Cureus*. 2022 Oct 10;14(10):e30119.
- <sup>3</sup> Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468.
- <sup>4</sup> Mehta S, Jackson R, Poppe K, Kerr AJ, Pylypchuk R, Wells S. How do cardiovascular risk prediction equations developed among 30-74 year olds perform in older age groups? A validation study in 125 000 people aged 75-89 years. *J Epidemiol Community Health*. 2020 Jun;74(6):527-533.
- <sup>5</sup> Jørstad HT, Colkesen EB, Boekholdt SM, Tijssen JG, Wareham NJ, Khaw KT, Peters RJ. Estimated 10-year cardiovascular mortality seriously underestimates overall cardiovascular risk. *Heart*. 2016 Jan;102(1):63-8.
- <sup>6</sup> Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem*. 2019 Jan;65(1):108-118.
- <sup>7</sup> Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension*. 2009 Jul;54(1):3-10.
- <sup>8</sup> Jani B, Rajkumar C. Ageing and vascular ageing. *Postgrad Med J*. 2006 Jun;82(968):357-62.
- <sup>9</sup> Hajar R. Risk factors for coronary artery disease: Historical perspectives. *Heart Views* 2017;18(3):109–14.
- <sup>10</sup> Thomas R. Dawber, M.D., Gilcin F. Meadors, M.D., M.P.H., and Felix E. Moore Jr., National Heart Institute, National Institutes of Health, Public Health Service, Federal Security Agency, Washington, D. C., Epidemiological Approaches to Heart Disease: The Framingham Study Presented at a Joint Session of the Epidemiology, Health Officers, Medical Care, and Statistics Sections of the American Public Health Association, at the Seventy-eighth Annual Meeting in St. Louis, Mo., November 3, 1950.
- <sup>11</sup> Wong ND, Budoff MJ, Ferdinand K, Graham IM, Michos ED, Reddy T, Shapiro MD, Toth PP. Atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment: An American Society for Preventive Cardiology clinical practice statement. *Am J Prev Cardiol*. 2022 Mar 15;10:100335.



- <sup>12</sup> Mahmood, Levy; Vasan, Wang (2013). The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 383 (9921): 999–1008.
- <sup>13</sup> D’Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008; 117: 743–753.
- <sup>14</sup> Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J*, 2003; 24: 987–1003.
- <sup>15</sup> Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart*, 2007; 93: 172–176.
- <sup>16</sup> Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*, 2007; 335: 136.
- <sup>17</sup> Assmann G, Cullen P, Schulte H. 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: 310–315.
- <sup>18</sup> Giampaoli S. CUORE: a sustainable cardiovascular disease prevention strategy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2007; 14: 161–162.
- <sup>19</sup> Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G 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. *J Am Coll Cardiol*, 2014; 63: 2935–2959.
- <sup>20</sup> Kroner T, Keller H, Sonnichsen A et al. Absolute cardiovascular disease risk and shared decision making in primary care: a randomized controlled trial. *Ann Fam Med*, 2008; 6: 218–227.
- <sup>21</sup> Hajifathalian K, Ueda P, Lu Y et al. A novel risk score to predict cardiovascular disease risk in national populations (GloboRisk): a pooled analysis of prospective cohorts and health examination surveys. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015; 3: 339–355.
- <sup>22</sup> Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, et al (2021) 2021 Canadian cardiovascular society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol* 37:1129–1150.
- <sup>23</sup> Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur H J*, 2003; 24: 987–1003.
- <sup>24</sup> Zdrojewski, Tomasz & Jankowski, Piotr & Bandosz, Piotr & Bartuś, Stanisław & Chwojnicky, Kamil & Drygas, Wojciech & Gaciong, Zbigniew & Hoffman, Piotr & Kalarus, Zbigniew & Kaźmierczak, Jarosław & Kopec, Grzegorz & Mamcarz, Artur & Opolski, Grzegorz & Pajak, Andrzej & Piotrowicz, Ryszard & Podolec, Piotr & Rutkowski, Marcin & Rynkiewicz, Andrzej & Siwińska, Aldona & Olsztyn, . (2015). Nowa wersja systemu oceny ryzyka sercowo- -naczyniowego i tablic SCORE dla populacji Polski A new version of

cardiovascular risk assessment system and risk charts calibrated for Polish population. *Kardiologia polska*. 73. 958-961.

<sup>25</sup> Zdrojewski T., Rutkowski M., Bandosz P. i wsp. Prevalence and control of cardiovascular risk factors in Poland. Assumptions and objectives of the NATPOL 2011 Survey. *Kardiol Pol*. 2013; 71: 381–392.

<sup>26</sup> Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381.

<sup>27</sup> A comparison of Framingham and SCORE-based cardiovascular risk estimates in participants of the German National Health Interview and Examination Survey 1998 Hannelore K. Neuhauser, Ute Ellert and Barbara-Maria Kurth.

<sup>28</sup> Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, Kirkengen AL, Romundstad S, Holmen J. Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ* 2005;331:551.

<sup>29</sup> Fishbein GA, Fishbein MC. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Aug;133(8):1309-16. doi: 10.5858/133.8.1309.

<sup>30</sup> Dos Santos VP, Pozzan G, Castelli V, Caffaro RA. Arteriosclerosis, atherosclerosis, arteriolosclerosis, and Monckeberg medial calcific sclerosis: what is the difference? *J Vasc Bras*. 2021 Jun 25;20:e20200211. doi: 10.1590/1677-5449.200211.

<sup>31</sup> Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, Benito-Vicente A, Martín C. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 20;23(6):3346.

<sup>32</sup> Okano M, Yoshida Y. [Pathology of arteriosclerosis--an overview]. *Nihon Rinsho*. 1993 Aug;51(8):1945-50. Japanese.

<sup>33</sup> van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks AP, van der Kuip DA, Hofman A, Witteman JC. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2001 Feb;32(2):454-60.

<sup>34</sup> Petrova, M.; Gavino, A.; Li, Y.; McLachlan, C.S. Comparison of Parameters for Assessment of Carotid Stiffness and Their Association with Carotid Atherosclerosis in Rural Australian Adults: A Pilot Study. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 2935.

- <sup>35</sup> Palombo, C.; Kozakova, M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vasc. Pharmacol.* 2016, 77, 1–7.
- <sup>36</sup> Jankowski, P.; Czarnecka, D. Pulse Pressure, Blood Flow, and Atherosclerosis. *Am. J. Hypertens.* 2012, 25, 1040–1041.
- <sup>37</sup> Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarencu P, Bornstein N, Csiba L, Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez Hernandez R, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek T, Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011.
- <sup>38</sup> Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986; 74: 1399–1406.
- <sup>39</sup> Kumar P, Sharma R, Misra S, et al. CIMT as a risk factor for stroke subtype: a systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(11):e13348.
- <sup>40</sup> Van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2013;228(1):1–11.
- <sup>41</sup> Willeit P, Tschiderer L, Allara E, et al. Carotid intima-media thickness progression as surrogate marker for cardiovascular risk: meta-analysis of 119 clinical trials involving 100 667 patients. *Circulation.* 2020;142(7):621–42.
- <sup>42</sup> Hollander M, Bots ML, Del Sol AI, et al. Carotid plaques increase the risk of stroke and subtypes of cerebral infarction in asymptomatic elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 2002; 105: 2872–2877.
- <sup>43</sup> ARIC Investigators. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483–494.
- <sup>44</sup> Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA,* 2012; 308: 796–803.
- <sup>45</sup> Peters SAE, den Ruijter HM, Bots ML, et al. Improvements in risk stratification for the occurrence of cardiovascular disease by imaging subclinical atherosclerosis: a systematic review. *Heart.* 2012; 98(3): 177–184.
- <sup>46</sup> Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM,

Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 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 Jul;34(28):2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151.

<sup>47</sup> Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K; Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego, *Arterial Hypertension 2002*, vol. 6, no 1, pages 61–73.

<sup>48</sup> Li Q, Uitto J. Mineralization/anti-mineralization networks in the skin and vascular connective tissues. *Am J Pathol*. 2013;183(1):10-8.

<sup>49</sup> Lee AT, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci*.;663:63-70.

<sup>50</sup> Aroor AR, Demarco VG, Jia G, Sun Z, Nistala R, Meininger GA, Sowers JR. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:161.

<sup>51</sup> Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-43.

<sup>52</sup> U. Cieślík-Guerra, “Metody pomiaru sztywności tętnic,” *Arterial Hypertension*, vol. 15, no. 1, pp. 42–48, 2011, Accessed: Oct. 10, 2019.

<sup>53</sup> S. Laurent et al., “Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications,” *Eur Heart J*, vol. 27, no. 21, pp. 2588–2605, Sep. 2006.

<sup>54</sup> Gavish B, Izzo JL Jr. Arterial Stiffness: Going a Step Beyond. *Am J Hypertens*. 2016;29(11):1223-1233.

<sup>55</sup> Chirinos JA. Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(3):243-255.

<sup>56</sup> Tsuchikura S, Shoji T, Kimoto E, Shinohara K, Hatsuda S, Koyama H, Emoto M, Nishizawa Y. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Jun 30;17(6):658-65. doi: 10.5551/jat.3616.

<sup>57</sup> van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1739-1747.

- <sup>58</sup> Jaroch J, Łoboz-Grudzień K, Magda S, Florescu M, Bociąga Z, Ciobanu AO, Kruszyńska E, Dudek K, Vinereanu D. The Relationship of Carotid Arterial Stiffness and Left Ventricular Concentric Hypertrophy in Hypertension. *Adv Clin Exp Med*. 2016 Mar-Apr;25(2):263-72.
- <sup>59</sup> Jaroch J, Łoboz Grudzień K, Bociąga Z, Kowalska A, Kruszyńska E, Wilczyńska M, Dudek K. The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension. *Kardiol Pol*. 2012;70(3):223-31.
- <sup>60</sup> Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Bociąga Z, Kruszyńska E, Ciecierzyńska B, Dziuba M, Dudek K, Uchmanowicz I, Łoboz-Grudzień K. Relationship between vascular age and classic cardiovascular risk factors and arterial stiffness. *Cardiol J*. 2013;20(4):394-401. doi: 10.5603/CJ.2013.0098. PMID: 23913458.
- <sup>61</sup> Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Kruszyńska E, Bociąga Z, Rzyckowska B, Dudek K, Szuba A, Łoboz-Grudzień K. Gender-related differences in the progression of carotid stiffness with age and in the influence of risk factors on carotid stiffness. *Clin Interv Aging*. 2018 Jun 27;13:1183-1191.
- <sup>62</sup> Uejima T, Dunstan FD, Arbustini E, Łoboz-Grudzień K, Hughes AD, Carerj S, Favalli V, Antonini-Canterin F, Vriz O, Vinereanu D, Zamorano JL, Popescu BA, Evangelista A, Lancellotti P, Lefthériotis G, Kozakova M, Palombo C, Fraser AG; E-Tracking International Collaboration Group (ETIC). Age-specific reference values for carotid arterial stiffness estimated by ultrasonic wall tracking. *J Hum Hypertens*. 2020 Mar;34(3):214-222.
- <sup>63</sup> Nilsson PM. Early vascular aging (EVA): Consequences and prevention. *Vascular Health Risk Management*, 2008; 4: 547–552.
- <sup>64</sup> Stein JH, Fraizer MC, Aeschlimann SE, Nelson-Worel J, McBride PE, Douglas PS. Vascular age: Integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clin. Cardiol*, 2004; 27: 388–392.
- <sup>65</sup> Stein JH. Carotid intima thickness and vascular age: You are only as old as your arteries look. *J Am Soc Echocardiogr*, 2004; 17: 686–689.
- <sup>66</sup> Howard G, Sharrett AR, Heiss G et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound ARIC Investigators. *Stroke*, 1993; 24:1297–1304.
- <sup>67</sup> Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe – epidemiological update. 2015. *Eur Heart J*. 2015; 36: 2696–2705.
- <sup>68</sup> WHO. The challenge of cardiovascular disease – quick statistics, 2016.
- <sup>69</sup> Karmali KN, Persell SD, Perel P, Lloyd-Jones DM, Berendsen MA, Huffman MD. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Mar 14;3(3):CD006887.

- <sup>70</sup> Badawy MAEMD, Naing L, Johar S, Ong S, Rahman HA, Tengah DSNAP, Chong CL, Tuah NAA. Evaluation of cardiovascular diseases risk calculators for CVDs prevention and management: scoping review. *BMC Public Health*. 2022 Sep 14;22(1):1742.
- <sup>71</sup> Magda SL, Ciobanu AO, Florescu M, Vinereanu D. Comparative reproducibility of the noninvasive ultrasound methods for the assessment of vascular function. *Heart Vessels*. 2013 Mar;28(2):143-50.
- <sup>72</sup> Jacqueline D. Wright, Aaron R. Folsom, Josef Coresh, A. Richey Sharrett, David Couper, Lynne E. Wagenknecht, Thomas H. Mosley, Christie M. Ballantyne, Eric A. Boerwinkle, Wayne D. Rosamond, Gerardo Heiss, The ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study: JACC Focus Seminar 3/8, *Journal of the American College of Cardiology*, Volume 77, Issue 23, 2021, 2939-2959.
- <sup>73</sup> Howard G, Sharrett AR, Heiss G et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound ARIC Investigators. *Stroke*, 1993; 24:1297–1304.
- <sup>74</sup> Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010 Oct;31(19):2338-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.
- <sup>75</sup> Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JI, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA; EVA Group. Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020 Jan;73(1):43-52. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2019.04.016.
- <sup>76</sup> Mohammed M, Zito C, Cusmà-Piccione M, Di Bella G, Antonini-Canterin F, Taha NM, Di Bello V, Vriza O, Pugliatti P, Carerj S; Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Arterial stiffness changes in patients with cardiovascular risk factors but normal carotid intima-media thickness. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Sep;14(9):622-8. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283639721.
- <sup>77</sup> Varady E, Feher E, Marko L, Battyany I. Determination of normal  $\beta$  values via radio frequency echo-tracking technique in a healthy Central European population. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2014;57(2):185-9. doi: 10.3233/CH-141829.
- <sup>78</sup> Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–27.
- <sup>79</sup> Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, May M, Anderson SG, Benjamin EJ, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636–46.

- <sup>80</sup> Mitchell GF, Hwang SJ, Vasani RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
- <sup>81</sup> Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999 Jun 10;340(23):1801-11. doi: 10.1056/NEJM199906103402306.
- <sup>82</sup> Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1583-7. doi: 10.1126/science.1112062.
- <sup>83</sup> Ahimastos AA, Formosa M, Dart AM, Kingwell BA. Gender differences in large artery stiffness pre- and post puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Nov;88(11):5375-80. doi: 10.1210/jc.2003-030722.
- <sup>84</sup> Robb AO, Mills NL, Din JN, Smith IB, Paterson F, Newby DE, Denison FC. Influence of the menstrual cycle, pregnancy, and preeclampsia on arterial stiffness. *Hypertension*. 2009 Jun;53(6):952-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130898.
- <sup>85</sup> Łoboz-Rudnicka M, Jaroch J, Kruszyńska E, Bociąga Z, Rzyckowska B, Dudek K, Szuba A, Łoboz-Grudzień K. Gender-related differences in the progression of carotid stiffness with age and in the influence of risk factors on carotid stiffness. *Clin Interv Aging*. 2018 Jun 27;13:1183-1191. doi: 10.2147/CIA.S161711.
- <sup>86</sup> Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasani RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1239-45. doi: 10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa.
- <sup>87</sup> Kohn JC, Lampi MC, Reinhart-King CA. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Front Genet*. 2015 Mar 30;6:112. doi: 10.3389/fgene.2015.00112.
- <sup>88</sup> Bekaert S, De Meyer T, Rietzschel ER, De Buyzere ML, De Bacquer D, Langlois M, Segers P, Cooman L, Van Damme P, Cassiman P, Van Criekinge W, Verdonck P, De Backer GG, Gillebert TC, Van Oostveldt P, for the Asklepios Investigators. Telomere length and cardiovascular risk factors in a middle-aged population free of overt cardiovascular disease. *Aging Cell*. 2007; 13: 2960–2970.
- <sup>89</sup> Benetos A, Okuda K, Lajemi M, Kimura M, Thomas F, Skurnick J, Labat C, Bean K, Aviv A. Telomere length as an indicator of biological aging: the gender effect and relation with pulse pressure and pulse wave velocity. *Hypertension*. 2001; 37: 381–385.
- <sup>90</sup> Relf IR, Lo CS, Myers KA, Wahlqvist ML. Risk factors for changes in aorto-iliac arterial compliance in healthy men. *Arteriosclerosis*. 1986 Jan-Feb;6(1):105-8. doi: 10.1161/01.atv.6.1.105.
- <sup>91</sup> Jaroch J, Łoboz Grudzień K, Bociąga Z, Kowalska A, Kruszyńska E, Wilczyńska M, Dudek K. The relationship of carotid arterial stiffness to left ventricular diastolic dysfunction in untreated hypertension. *Kardiol Pol*. 2012;70(3):223-31.

- <sup>92</sup> Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K (2003) Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle-aged Japanese men. *Angiology* 54:551–559.
- <sup>93</sup> Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchueng R, Bureau JM, Pannier B, Benetos A. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jan 3;47(1):72-5. doi: 10.1016/j.jacc.2005.08.052.
- <sup>94</sup> Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, O'Rourke MF. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation.* 1985 Feb;71(2):202-10. doi: 10.1161/01.cir.71.2.202.
- <sup>95</sup> van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, Hoeks AP, Boudier HA, van Bortel LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension.* 2000 Feb;35(2):637-42. doi: 10.1161/01.
- <sup>96</sup> Lemogoum D, Ngatchou W, Janssen C, Leeman M, Van Bortel L, Boutouyrie P, Degaute JP, Van de Borne P. Effects of hunter-gatherer subsistence mode on arterial distensibility in Cameroonian pygmies. *Hypertension.* 2012 Jul;60(1):123-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.187757.
- <sup>97</sup> Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension.* 2014 Aug;64(2):210-4. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA. 114.03449.
- <sup>98</sup> Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 4th ed. London, UK: Arnold; 1998:54–401.
- <sup>99</sup> Stepan J, Barodka V, Berkowitz DE, Nyhan D. Vascular stiffness and increased pulse pressure in the aging cardiovascular system. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:263585. doi: 10.4061/2011/263585.
- <sup>100</sup> Kass DA. Age-related changes in ventricular-arterial coupling: pathophysiologic implications. *Heart Failure Reviews.* 2002;7(1):51–62.
- <sup>101</sup> Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasani RS, Mitchell GF. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA.* 2012 Sep 5;308(9):875-81. doi: 10.1001/2012.jama.10503.
- <sup>102</sup> Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension.* 2005 Feb;45(2):187-92. doi: 10.1161/01.HYP.0000152200.10578.5d.
- <sup>103</sup> El Khoudary SR, Barinas-Mitchell E, White J, Sutton-Tyrrell K, Kuller LH, Curb JD, Shin C, Ueshima H, Masaki K, Evans RW, Miura K, Edmundowicz D, Sekikawa A. Adiponectin, systolic blood pressure, and alcohol consumption are associated with more aortic stiffness progression among apparently healthy men. *Atherosclerosis.* 2012; 225:475–480.



- <sup>104</sup> Kruszyńska E, Łoboz-Rudnicka M, Palombo C, Vríz O, Kozakova M, Ołpińska B, Morizzo C, Łoboz-Grudzień K, Jaroń J. Carotid Artery Stiffness in Metabolic Syndrome: Sex Differences. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:3359-3369.
- <sup>105</sup> "Obesity and overweight Fact sheet N°311". WHO. January 2015. Retrieved 2 February 2016.
- <sup>106</sup> Ross, R., Neeland, I.J., Yamashita, S. *et al.* Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol* **16**, 177–189 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0310-7>.
- <sup>107</sup> Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation.* 2012 Sep 4;126(10):1301-13. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
- <sup>108</sup> Kim HL, Ahn DW, Kim SH, Lee DS, Yoon SH, Zo JH, Kim MA, Jeong JB. Association between body fat parameters and arterial stiffness. *Sci Rep.* 2021 Oct 15;11(1):20536. doi: 10.1038/s41598-021-00175-z.
- <sup>109</sup> Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, Marinik EL, Ehrlich E, Davy BM, Davy KP. Arterial destiffening with weight loss in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension.* 2010 Apr;55(4):855-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.147850.
- <sup>110</sup> Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension.* 2001 Sep;38(3):429-33. doi: 10.1161/01.hyp.38.3.429.
- <sup>111</sup> Caviezel S, Dratva J, Schaffner E, et al. Sex-specific associations of cardiovascular risk factors with carotid stiffness--results from the SAPALDIA cohort study. *Atherosclerosis.* 2014;235(2):576-584. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.05.963.
- <sup>112</sup> Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K: Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 42: 468–473, 2003.
- <sup>113</sup> Czernichow S, Bertrais S, Oppert JM, Galan P, Blacher J, Ducimetière P, Hercberg S, Zureik M. Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU.VI.MAX study). *Int J Obes (Lond).* 2005 Jul;29(7):826-32. doi: 10.1038/sj.ijo.0802986.
- <sup>114</sup> Ferreira I, Snijder MB, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Seidell JC, Stehouwer CD. Central fat mass versus peripheral fat and lean mass: opposite (adverse versus favorable) associations with arterial stiffness? The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2632-9.
- <sup>115</sup> Chalmers LJ, Copeland KC, Hester CN, Fields DA, Gardner AW. Paradoxical increase in arterial compliance in obese pubertal children. *Angiology.* 2011;62(7):565-570. doi:10.1177/0003319711399117.

- <sup>116</sup> Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(21):1925-1932. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.068.
- <sup>117</sup> Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, Shoji T, Kanda H, Maekawa K, Nishizawa Y, Morii H. Correlation between the intima-media thickness of the carotid artery and aortic pulse-wave velocity in patients with type 2 diabetes. *Vessel wall properties in type 2 diabetes. Diabetes Care*. 1999 Nov;22(11):1851-7. doi: 10.2337/diacare.22.11.1851.
- <sup>118</sup> Aoun S, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Diabetes mellitus and renal failure: effects on large artery stiffness. *J Hum Hypertens*. 2001 Oct;15(10):693-700. doi: 10.1038/sj.jhh.1001253.
- <sup>119</sup> Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation*. 1995 Mar 1;91(5):1432-43. doi: 10.1161/01.cir.91.5.1432.
- <sup>120</sup> Chirinos JA, Segers P, Gillebert TC, De Buyzere ML, Van Daele CM, Khan ZA, Khawar U, De Bacquer D, Rietzschel ER; Asklepios Investigators. Central pulse pressure and its hemodynamic determinants in middle-aged adults with impaired fasting glucose and diabetes: the Asklepios study. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36(8):2359-65. doi: 10.2337/dc12-1463.
- <sup>121</sup> Kondo T, Nakano Y, Adachi S, Murohara T. Effects of Tobacco Smoking on Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2019 Sep 25;83(10):1980-1985. doi: 10.1253/circj.CJ-19-0323.
- <sup>122</sup> Furmanski P. Revealing the mechanism of tissue damage due to tobacco use: finally, a smoking gun? *Am J Pathol*. 2013 May;182(5):1489-93. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.02.004.
- <sup>123</sup> Kunz F, Pechlaner C, Hörtnagl H, Pfister R. The smoker's paradox and the real risk of smoking. *Eur J Epidemiol*. 2005;20(2):161-7. doi: 10.1007/s10654-004-3004-x.
- <sup>124</sup> Kim JW, Park CG, Hong SJ, Park SM, Rha SW, Seo HS, Oh DJ, Rho YM. Acute and chronic effects of cigarette smoking on arterial stiffness. *Blood Press*. 2005;14(2):80-5.
- <sup>125</sup> Rehill N, Beck CR, Yeo KR, Yeo WW. The effect of chronic tobacco smoking on arterial stiffness. *Br J Clin Pharmacol*. 2006 Jun;61(6):767-73. doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02630.x.
- <sup>126</sup> Filipovský J, Tichá M, Cífková R, Lánská V, Stastná V, Roucka P. Large artery stiffness and pulse wave reflection: results of a population-based study. *Blood Press*. 2005;14(1):45-52. doi: 10.1080/08037050510008814.
- <sup>127</sup> Camplain R, Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Agarwal SK, Aguilar D, Butler KR, Heiss G. Smoking Behaviors and Arterial Stiffness Measured by Pulse Wave Velocity in Older Adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Hypertens*. 2016 Nov 1;29(11):1268-1275. doi: 10.1093/ajh/hpv189.

- <sup>128</sup> Sharrett AR, Ding J, Criqui MH, et al. Smoking, diabetes, and blood cholesterol differ in their associations with subclinical atherosclerosis: the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2006;186(2):441-447. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2005.08.010.
- <sup>129</sup> Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Adv Cardiol*. 2007;44:261-277. doi: 10.1159/000096747.
- <sup>130</sup> Wilkinson IB, Cockcroft JR: Cholesterol, endothelial function and arterial stiffness. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 237-442.
- <sup>131</sup> Avolio AP, Chen SG, Wang RP, Zhang CL, Li MF, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983 Jul;68(1):50-8. doi: 10.1161/01.cir.68.1.50.
- <sup>132</sup> Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Oppert JM, Galan P, Ducimetière P, Hercberg S, Safar M, Zureik M; SU.VI.MAX. Vascular Study. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SU.VI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens*. 2005 Sep;18(9 Pt 1):1154-60. doi: 10.1016/j.amjhyper.2005.04.006.
- <sup>133</sup> Aoyagi Y, Park H, Kakiyama T, Park S, Yoshiuchi K, Shephard RJ. Yearlong physical activity and regional stiffness of arteries in older adults: the Nakanojo Study. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Jun;109(3):455-64. doi: 10.1007/s00421-010-1357-2.
- <sup>134</sup> Endes S, Schaffner E, Caviezel S, Dratva J, Autenrieth CS, Wanner M, Martin B, Stolz D, Pons M, Turk A, Bettschart R, Schindler C, Künzli N, Probst-Hensch N, Schmidt-Trucksäss A. Physical activity is associated with lower arterial stiffness in older adults: results of the SAPALDIA 3 Cohort Study. *Eur J Epidemiol*. 2016 Mar;31(3):275-85. doi: 10.1007/s10654-015-0076-8.
- <sup>135</sup> Gando Y, Yamamoto K, Murakami H, Ohmori Y, Kawakami R, Sanada K, Higuchi M, Tabata I, Miyachi M. Longer time spent in light physical activity is associated with reduced arterial stiffness in older adults. *Hypertension*. 2010 Sep;56(3):540-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156331.
- <sup>136</sup> Kucharska-Newton AM, Stoner L, Meyer ML. Determinants of Vascular Age: An Epidemiological Perspective. *Clin Chem*. 2019 Jan;65(1):108-118. doi: 10.1373/clinchem.2018.287623.
- <sup>137</sup> Groenewegen KA, den Ruijter HM, Pasterkamp G, Polak JF, Bots ML, Peters SA. Vascular age to determine cardiovascular disease risk: A systematic review of its concepts, definitions, and clinical applications. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Feb;23(3):264-74. doi: 10.1177/2047487314566999.
- <sup>138</sup> Grover SA, Lowensteyn I, Joseph L, et al. Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy: The check-up study: A randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2296-2303.

- <sup>139</sup> Cuende JI, Cuende N and Calaveras-Lagartos J. How to calculate vascular age with the SCORE project scales: A new method of cardiovascular risk evaluation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2351–2358.
- <sup>140</sup> Marma AK and Lloyd-Jones DM. Systematic examination of the updated Framingham Heart Study general cardiovascular risk profile. *Circulation* 2009; 120: 384–390.
- <sup>141</sup> Soares TS, Piovesan CH, Gustavo A da S, et al. Alimentary habits, physical activity, and Framingham global risk score in metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2014; 102: 374–382.
- <sup>142</sup> Bonner C, Jansen J, Newell BR, et al. I don't believe it, but I'd better do something about it: Patient experiences of online heart age risk calculators. *J Med Internet Res* 2014; 16: e120.
- <sup>143</sup> McClelland RL, Nasir K, Budoff M, et al. Arterial age as a function of coronary artery calcium (from the MultiEthnic Study of Atherosclerosis (MESA)). *Am J Cardiol* 2009; 103: 59–63.
- <sup>144</sup> Yurdadogan T, Malsch C, Kotseva K, Wood D, Leyh R, Ertl G, Karmann W, Müller-Scholden L, Morbach C, Breunig M, Wagner M, Gelbrich G, Bots ML, Heuschmann PU, Störk S. Functional versus morphological assessment of vascular age in patients with coronary heart disease. *Sci Rep*. 2021 Sep 13;11(1):18164. doi: 10.1038/s41598-021-96998-x.
- <sup>145</sup> Naqvi TZ, Mendoza F, Rafii F, Gransar H, Guerra M, Lepor N, Berman DS, Shah PK. High prevalence of ultrasound detected carotid atherosclerosis in subjects with low Framingham risk score: potential implications for screening for subclinical atherosclerosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Aug;23(8):809-15. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.005.
- <sup>146</sup> Huang LC, Lin RT, Chen CF, Chen CH, Juo SH, Lin HF. Predictors of Carotid Intima-Media Thickness and Plaque Progression in a Chinese Population. *J Atheroscler Thromb*. 2016 Aug 1;23(8):940-9. doi: 10.5551/jat.32177.
- <sup>147</sup> Scicali R, Rosenbaum D, Di Pino A, Giral P, Cluzel P, Redheuil A, Piro S, Rabuazzo AM, Purrello F, Bruckert E, Gallo A. An increased waist-to-hip ratio is a key determinant of atherosclerotic burden in overweight subjects. *Acta Diabetol*. 2018 Jul;55(7):741-749. doi: 10.1007/s00592-018-1144-9.
- <sup>148</sup> Hassinen M, Lakka TA, Komulainen P, Haapala I, Nissinen A, Rauramaa R. Association of waist and hip circumference with 12-year progression of carotid intima-media thickness in elderly women. *Int J Obes (Lond)*. 2007 Sep;31(9):1406-11. doi: 10.1038/sj.ijo.0803613.
- <sup>149</sup> Bokemark L, Wikstrand J, Attvall S, Hulthe J, Wedel H, Fagerberg B. Insulin resistance and intima-media thickness in the carotid and femoral arteries of clinically healthy 58-year-old men. The Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) Study. *J Intern Med* 2001;249:59–67.
- <sup>150</sup> Gyöngyösi H, Körösi B, Batta D, Nemcsik-Bencze Z, László A, Tislér A, Cseprekál O, Torzsa P, Eörsi D, Nemcsik J. Comparison of Different Cardiovascular Risk Score and Pulse

Wave Velocity-Based Methods for Vascular Age Calculation. *Heart Lung Circ*. 2021 Nov;30(11):1744-1751. doi: 10.1016/j.hlc.2021.06.518.

<sup>151</sup> Siontis GCM, Tzoulaki I, Siontis KC, et al. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: Systematic review. *Br Med J* 2012; 344: e3318.

<sup>152</sup> Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al.. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: Executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010;122:2748–64. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182051bab.

<sup>153</sup> Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 Feb 2;121(4):505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.

<sup>154</sup> Kozakova M, Morizzo C, La Carrubba S, Fabiani I, Della Latta D, Jamagidze J, Chiappino D, Di Bello V, Palombo C. Associations between common carotid artery diameter, Framingham risk score and cardiovascular events. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2017 Apr;27(4):329-334. doi: 10.1016/j.numecd.2017.01.001.

<sup>155</sup> Jørstad HT, Colkesen EB, Boekholdt SM, Tijssen JG, Wareham NJ, Khaw KT, Peters RJ. Estimated 10-year cardiovascular mortality seriously underestimates overall cardiovascular risk. *Heart*. 2016 Jan;102(1):63-8. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307668.

<sup>156</sup> Kim KI. Risk Stratification of Cardiovascular Disease according to Age Groups in New Prevention Guidelines: A Review. *J Lipid Atheroscler*. 2023 May;12(2):96-105. doi: 10.12997/jla.2023.12.2.96.

<sup>157</sup> Amato M, Veglia F, de Faire U, Giral P, Rauramaa R, Smit AJ, Kurl S, Ravani A, Frigerio B, Sansaro D, Bonomi A, Tedesco CC, Castelnovo S, Mannarino E, Humphries SE, Hamsten A, Tremoli E, Baldassarre D; IMPROVE study group. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis*. 2017 Aug;263:412-419. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023.

<sup>158</sup> Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Oct;7(10):1025-38. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.11.014. Epub 2014 Jul 16.

<sup>159</sup> Touboul PJ, Vicaut E, Labreuche J, Belliard JP, Cohen S, Kownator S, Portal JJ, Pithois-Merli I, Amarenco P; PARC study participating physicians. Correlation between the Framingham risk score and intima media thickness: the Paroi Artérielle et Risque Cardiovasculaire (PARC) study. *Atherosclerosis*. 2007 Jun;192(2):363-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.05.017.

<sup>160</sup> Coll B, Betriu A, Feinstein SB, Valdivielso JM, Zamorano JL, Fernández E. The role of carotid ultrasound in assessing carotid atherosclerosis in individuals at low-to-intermediate cardiovascular risk. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Dec;66(12):929-34. doi: 10.1016/j.rec.2013.05.030.

- <sup>161</sup> Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031.
- <sup>162</sup> Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 17;50(3):217-24. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.037.
- <sup>163</sup> Ito H, Pacold IV, Durazo-Arvizu R, Liu K, Shilipak MG, Goff DC Jr, Tracy RP, Kramer H. The effect of including cystatin C or creatinine in a cardiovascular risk model for asymptomatic individuals: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol*. 2011 Oct 15;174(8):949-57. doi: 10.1093/aje/kwr185.
- <sup>164</sup> Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, Kopple JD. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int*. 2003 Mar;63(3):793-808. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00803.x.
- <sup>165</sup> Desbiens LC, Fortier C, Nadeau-Fredette AC, Madore F, Hametner B, Wassertheurer S, Agharazii M, Goupil R. Prediction of Cardiovascular Events by Pulse Waveform Parameters: Analysis of CARTaGENE. *J Am Heart Assoc*. 2022 Sep 6;11(17):e026603. doi: 10.1161/JAHA.122.026603.
- <sup>166</sup> Takahara M, Katakami N, Osonoi T, Saitou M, Sakamoto F, Matsuoka TA, Shimomura I. Different Impacts of Cardiovascular Risk Factors on Arterial Stiffness versus Arterial Wall Thickness in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(9):971-80. doi: 10.5551/jat.29090.
- <sup>167</sup> Mohammed M, Zito C, Cusmà-Piccione M, Di Bella G, Antonini-Canterin F, Taha NM, Di Bello V, Vriza O, Pugliatti P, Carerj S; Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography (SIEC). Arterial stiffness changes in patients with cardiovascular risk factors but normal carotid intima-media thickness. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2013 Sep;14(9):622-8. doi: 10.2459/JCM.0b013e3283639721.
- <sup>168</sup> Paisley AN, Banerjee M, Rezai M, Schofield RE, Balakrishnannair S, Herbert A, Lawrance JA, Trainer PJ, Cruickshank JK. Changes in arterial stiffness but not carotid intimal thickness in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1486-92. doi: 10.1210/jc.2010-2225.
- <sup>169</sup> Claridge M, Wilkink T, Ferring M, Dasgupta I. Measurement of arterial stiffness in subjects with and without renal disease: Are changes in the vessel wall earlier and more sensitive markers of cardiovascular disease than intima media thickness and pulse pressure? *Indian J Nephrol*. 2015 Jan-Feb;25(1):21-6. doi: 10.4103/0971-4065.138692.
- <sup>170</sup> Novo G, Di Miceli R, Novo S. Is local stiffness, as measured by radio frequency, more sensitive than intima-media thickness? *Int Angiol*. 2013 Dec;32(6):575-80.
- <sup>171</sup> Ichino N, Osakabe K, Sugimoto K, Yokoi A, Inoue T, Suzuki K, Kusuhara Y, Hamajima N, Takai H, Hata T. The stiffness parameter  $\beta$  assessed by an ultrasonic phase-locked echo-tracking system is associated with plaque formation in the common carotid artery. *J Med Ultrason* (2001). 2012 Jan;39(1):3-9. doi: 10.1007/s10396-011-0323-x.