

**lek. med. Ewa Kruszyńska**

**WPŁYW ZESPOŁU METABOLICZNEGO I JEGO KOMPONENT NA ZMIANY  
STRUKTURALNE I CZYNNOŚCIOWE TĘTNIC SZYJNYCH  
- RÓŻNICE PŁCI.**

**Streszczenie rozprawy doktorskiej**

Rozprawa doktorska

**Promotor: Prof. dr hab. n. med. Krystyna Łoboz-Grudzień**

Wrocław, 2021

## **Streszczenie w języku polskim.**

### **"Wpływ zespołu metabolicznego i jego komponent na zmiany strukturalne i czynnościowe tętnic szyjnych - różnice płci."**

#### **Wstęp:**

Istnieją kontrowersje, czy zespół metaboliczny (ZM) sam w sobie jako interakcja kilku czynników ryzyka wywiera wpływ na postęp zmian naczyniowych, czy też zmiany te są efektem działania poszczególnych tradycyjnych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Kwestia odmiennego wpływu ZM na drzewo naczyniowe w zależności od płci jest wciąż dyskusyjna. Niewiele jest prac w literaturze opartych na pomiarze sztywności tętnic metodą echo-tracking w ZM. Postanowiono przetestować hipotezę, że odmiennie czynniki wpływają na sztywność tętnic szyjnych kobiet i mężczyzn z ZM.

Istnieje coraz więcej dowodów, że wzrost sztywności naczyń odgrywa kluczową rolę w patofizjologii niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową LK (HFpEF). Postanowiono zatem przetestować hipotezę, że sztywność naczyń odgrywa istotną rolę w patofizjologii dysfunkcji rozkurczowej LK w ZM w zależności od płci niezależnie od ustalonych predyktorów jak wiek, przerost LK, funkcja systoliczna LK.

#### **Cel:**

Celem pracy jest 1/ określenie, czy zespół metaboliczny i jego elementy są determinantem sztywności tętnic szyjnych w zależności od płci, 2/ zbadanie predyktorów dysfunkcji rozkurczowej w zespole metabolicznym w zależności od płci.

#### **Materiał i metody:**

Dla realizacji celu 1 (I praca oryginalna „**Carotid artery stiffness in metabolic syndrome: sex differences**”) w badaniu wzięło udział 419 pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka CVD. (207 K, 212 M, średnia wieku 54,3 lata, z ZM było 51%). Pacjenci byli rekrutowani w trzech ośrodkach: Oddział Kardiologiczny Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu; Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, Division of Anaesthesiology, University of Pisa Italy; Division of Cardiology San Antonio Hospital, San Daniele del Friuli, Udine, Italy. ZM był definiowany wg kryteriów NCEP ATP III zaktualizowanych w 2005r. Wszyscy pacjenci mieli wykonany elektrokardiogram, echokardiografię z zastosowaniem technik 2D, dopplera pulsacyjnego

i tkankowego, ultrasonografię tętnic szyjnych z oceną cIMT (grubość kompleksu tętnica szyjna wewnętrzna-środkowa).

Parametry sztywności tętnic (wskaźnik sztywności beta, wskaźnik sprężystości Petersona - Ep, wskaźnik podatności - AC, jednopunktowa prędkość fali tętna - PWV beta) były oceniane przy pomocy aparatu ultrasonograficznego Aloka ProSound Hitachi Alpha-10, głowicą liniową o częstotliwości >7 MHz, z użyciem aplikacji echo-tracking (eT).

Dla realizacji celu 2 (II praca oryginalna „**Predictors of left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome: gender differences**”) w badaniu wzięło udział 131 pacjentów (średnia wieku 53,7 lata) z ZM. bez współistniejących chorób sercowo-naczyniowych (z dysfunkcją rozkurczową LK było 70 pacjentów: 57,7% M, 48,3% K), rekrutowanych w dwóch ośrodkach: Oddział Kardiologiczny Szpitala im. T. Marciniaka we Wrocławiu oraz Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, Division of Anaesthesiology, University of Pisa Italy. Każdy pacjent miał wykonaną echokardiografię - dysfunkcję rozkurczową LK rozpoznano zgodnie z kryteriami wg. Nagueh i wsp (Eur J Echocardiogr 2009). Sztywność tętnic szyjnych oceniano za pomocą ultrasonografii z zastosowaniem aplikacji eT (badano wskaźniki beta, wskaźnik sprężystości Petersona - Ep, wskaźnik podatności - AC, jednopunktowa prędkość fali tętna - PWV beta).

### **Wyniki:**

I Praca oryginalna „**Carotid artery stiffness in metabolic syndrome: sex differences**”

W naszej grupie badanej ZM okazał się być determinantem dwóch spośród czterech analizowanych wskaźników sztywności tętnic ( $p=0,003$  dla beta i  $p=0,025$  dla PWV beta). Ponadto parametry sztywności tętnic szyjnych (z wyjątkiem AC) były u osób obciążonych ZM istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Wykazano, że wpływ ZM na sztywność tętnic szyjnych jest silniej zaznaczony u K niż u M. Wiek okazał się determinantem wskaźników sztywności u obu płci. Ciśnienie tętna (PP) oraz wskaźnik masy ciała (BMI) były związane ze sztywności tętnic tylko u K, średnie ciśnienie tętnicze (MAP) i tętno (HR) wpływały na sztywność tętnic tylko u M. W analizie wieloczynnikowej MANOVA wiek i cukrzyca t. II były determinantem wskaźników sztywności tętnic u obu płci, rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) i MAP - tylko u M, skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP) oraz PP - tylko u K. Wykazano paradoksalny związek obwodu talii z podatnością tętnic (AC).

Badanie sztywności tętnic z zastosowaniem metody eT oferuje analizę parametrów sztywności tętnic i grubości cIMT, co umożliwia jednoczasową ocenę zmian

czynnościowych i strukturalnych tętnic. Zastosowanie biomarkerów wczesnego uszkodzenia tętnic może być pomocne w ustalaniu strategii prewencyjnych i terapeutycznych w redukcji zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów bezobjawowych, w tym strategii specyficznych dla płci.

## II Praca oryginalna „ **Predictors of left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome: gender differences**”

W naszym badaniu w analizie jednoczynnikowej wykazano, że wzrost sztywności tętnic wyrażony przez PWV beta i spadek AC jest związany z występowaniem dysfunkcji rozkurczowej LK zarówno u K, jak i M, jakkolwiek w analizie wieloczynnikowej parametr AC okazał się być niezależnym determinantem zaburzeń funkcji diastolicznej LK tylko u M. Do innych predyktorów dysfunkcji rozkurczowej należał wiek, przerost mięśnia LK (w analizie wieloczynnikowej RWT - względna grubość ścian - była predyktorem dysfunkcji rozkurczowej zarówno u K, jak i M z ZM, wskaźnik masy LK - LVMI - tylko u M), upośledzona funkcja skurczowa LK (parametr MFS - skracanie włókien części środkowej lewej komory - w analizie jednoczynnikowej był predyktorem dysfunkcji rozkurczowej LK tylko u K, parametr s' - prędkość skurczowa ruchu pierścienia mitralnego - w analizie jednoczynnikowej okazał się być predyktorem dysfunkcji rozkurczowej LK tylko u M). Podsumowując istnieje związek pomiędzy sztywnością tętnic a dysfunkcją rozkurczową LK. Obserwuje się różnice w predyktorach dysfunkcji rozkurczowej w zależności od płci u pacjentów z ZM.

## III artykuł przeglądowy

W pracy „**Arterial stiffness in metabolic syndrome: sex-specific differences, clinical consequences, how to prevent ?**” dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat wpływu zespołu metabolicznego na sztywność naczyń ze szczególnym uwzględnieniem różnic płci i konsekwencji klinicznych zwiększonej sztywności naczyń. Zwraca się uwagę na odrębny wpływ czynników ryzyka na postęp zmian naczyniowych i rozwój chorób sercowo-naczyniowych (CVD) u kobiet i mężczyzn. Istnieje coraz więcej dowodów, że zwiększenie sztywności naczyń odgrywa istotną rolę w patofizjologii niewydolności serca z zachowaną frakcją wyrzutową - HFpEF. Omówiono strategie farmakologiczne i nefarmakologiczne mające na celu zmniejszenie sztywności naczyń.

## **Wnioski :**

1/ W ZM zmiany czynnościowe w tętnicach szyjnych wyrażone zwiększoną sztywnością naczyń wyprzedzają zmiany strukturalne reprezentowane przez IMT.

2/ W populacji wieku średniego analiza odrębna dla płci wykazuje, że oddziaływanie ZM na

sztywność tętniczą jest silniej wyrażone u kobiet.

3/ Wykazano odmienny wpływ składowych ciśnienia tętniczego na sztywność naczyń w zależności od płci: składowa pulsacyjna ciśnienia tętniczego związana była ze sztywnością naczyń u kobiet, a składowa stała ciśnienia tętniczego ze sztywnością naczyń u mężczyzn.

4/ Wykazano paradoksalny związek pomiędzy zwiększonym obwodem talii a podatnością naczyniową u kobiet z ZM.

5/ Istnieją różnice płci w predyktorach dysfunkcji rozkurczowej lewej komory w populacji z ZM. Spadek podatności naczyń okazał się niezależnym determinantem dysfunkcji rozkurczowej u mężczyzn, a nie u kobiet. Przerost mięśnia lewej komory jest istotnym determinantem dysfunkcji rozkurczowej zarówno u kobiet jak i mężczyzn.

## **Streszczenie w języku angielskim.**

**"The influence of metabolic syndrome and its components on structural and functional changes in carotid arteries - sex differences."**

### **Introduction**

The question of whether metabolic syndrome (MS) itself as an interaction of several risk factors exerts an additional effect on the progression of arterial stiffening, or whether is rather associated with the co-existence of various conventional CVD risk factors which are components of MS, still raises some controversies. The question whether MS has different influence on the arterial tree in women and men is still a matter of debate. Only few previous studies analyzed local stiffness determined with the echo-tracking method in patients with MS. I hypothesized that arterial stiffness (AS) is determined by different factors in women and men with MS.

One of the novel paradigms of heart failure with preserved EF (HFpEF) considers the role of AS in the pathogenesis of left ventricular diastolic dysfunction (LVDD). The hypothesis of my study is that AS may play a crucial role in the pathophysiological mechanism underlying LVDD in men and women with MS and that this relationship is independent of established predictors of LVDD such as age, left ventricular hypertrophy, left ventricular systolic function.

### **Aims**

The aims of this study were: 1) to test if MS and its components are sex-specific determinants of carotid artery stiffness (CS) 2) to test whether there are sex-specific differences in predictors of LVDD in MS.

### **Patients and Methods**

I original article: **Carotid artery stiffness in metabolic syndrome: sex differences.**

The study included 419 consecutive outpatient subjects with at least one cardiovascular risk factors CVD (207 women, 212 men, mean age 54,3 years, 51% with MS). The participants were recruited at three centers: Department of Cardiology, T. Marciniak Hospital in Wrocław (Poland), Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, Division of Anaesthesiology, University of Pisa (Italy) and Division of Cardiology, San Antonio Hospital, San Daniele del Friuli, Udine (Italy).

All patients underwent electrocardiography, echocardiography, carotid artery ultrasound and basic blood tests. MS was defined according to the National Education Cholesterol Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) criteria revised in 2005. The following CS parameters were estimated using the eT system: beta stiffness index (beta), Epsilon – Peterson's elastic modulus (Ep), arterial compliance (AC), one-point pulse wave velocity (PWV-beta). Intima-media thickness in the RCCA (cIMT) was measured in an ultrasonographic B-mode projection using a linear transducer with a frequency >7 MHz.

II original article: **Predictors of left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome: gender differences.**

The study included 131 patients (mean age 53.7 years) with MS without CVD (70 patients with LV DD: 57,7% men, 48,3% women).

The participants were recruited at two centers: Department of Cardiology, T Marciniak Hospital, Wroclaw (Poland) and Department of Surgical, Medical and Molecular Pathology and Critical Care Medicine, Division of Anaesthesiology, University of Pisa (Italy).

All selected patients underwent complete 2D, M-mode and Doppler echocardiography and carotid ultrasound, including high-resolution e-tracking. LV DD was assessed based on criteria according to Nagueh at all (Eur J Echocardiogr 2009). The following CS parameters were evaluated using the eT system: beta stiffness index (beta), Epsilon – Peterson's elastic modulus (Ep), arterial compliance (AC), one-point pulse wave velocity (PWV-beta).

## **Results**

I original article: **Carotid artery stiffness in metabolic syndrome: sex differences.**

In our study MS turned out to be a determinant of 2 out of 4 analyzed CS indices ( $p= 0,003$  for beta and  $p= 0,025$  for PWV-beta). Patients with MS presented with significantly higher values of all CS parameters except AC. The effect of MS on CS turned out to be stronger in women than in men. The age was a main independent determinant of CS in both men and women. Pulse pressure (PP) and body mass index (BMI) turned out to be determinants of CS solely in women, while the effect of mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) was more pronounced in men.

MANOVA performed in subjects with MS revealed that age and diabetes mellitus type 2 were determinants of CS in both sexes, diastolic blood pressure and MAP – solely in

men and systolic blood pressure, PP – merely in women. The relationship between the waist circumference and AC was paradoxical.

To conclude, the e-Tracking system offers integrated recording of local stiffness indices and cIMT, as well as simultaneous assessment of functional and structural changes.

Biomarkers of early arterial damage might be helpful in development of preventive and therapeutic strategies (also sex-specific strategies) to avoid cardiovascular episodes in asymptomatic patients.

II original article: **Predictors of left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome: gender differences.**

In our study the univariable analysis revealed that increased AS (PWV beta) and decreased AC was associated with LV DD occurrence in both women and men. At multivariable analysis AC was independently associated with LV DD occurrence in men only. Another established predictors of LV DD were age (in both sex with MS), LV hypertrophy (in the multivariable analysis RWT- relative wall thickness - was independently associated with LV DD occurrence in women with MS, while independent predictors of LV DD in men were RWT and LVMI), long-axis LV systolic dysfunction (in univariable analysis s'-peak longitudinal systolic shortening velocity tissue Doppler derived - was proved as an independent predictor of LV DD in men, but not in women, MFS-midwall fractional shortenin -solely in women).

In conclusion in addition to LVH as a powerful determinant of LV DD in both men and women with MS, arterial compliance as a measure of AS was independently associated with LV DD occurrence in men but not in women with MS. There are sex-differences in LV DD predictors in MS.

III review article: **Arterial stiffness in metabolic syndrome: sex-specific differences, clinical consequences, how to prevent ?**

The article review the literature on the effects of MS on arterial stiffness with particular emphasis on gender differences and the clinical consequences of increased vascular stiffness. The separate effects of risk factors on vascular lesion progression and CVD development in men and women are noted. There is growing evidence that increased arterial stiffness plays an important role in the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF).

Pharmacological and non -pharmacological strategies to reduce arterial stiffness (de-stiffening) are still being discussed.

## **Conclusions**

- 1) In patients with MS, functional changes manifesting as increased CS may precede the structural alterations in form of greater IMT.
- 2) The results of sex-specific analyses imply that in the middle-aged population the relationship between MS and CS might be stronger in women than in men.
- 3) Various components of arterial blood pressure were shown to exert different, sex-specific effects on CS; specifically CS was associated with the pulsative component in women and the steady component in men.
- 4) A paradoxical association was found between larger waist circumference and greater AC in women with MS.
- 5) There are sex-differences in predictors of LV DD in MS. AC as a measure of CS was independently associated with LV DD occurrence in men but not in women with MS. LVH was a powerful determinant of LV DD in both men and women with MS.