

GDAŃSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY

Piotr Kubalski

**Powtarzalność i odtwarzalność prędkości fali
tętna oraz wskaźnika wzmocnienia u chorych
z nadciśnieniem tętniczym oceniane w
warunkach ambulatoryjnych - wpływ czynników
hemodynamicznych i dobowego wydalania sodu**

Rozprawa doktorska

Promotor dr hab. n. med. Dagmara Hering

Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii

Gdański Uniwersytet Medyczny

Gdańsk 2017

Praca ta powstała dzięki zaangażowaniu, wiedzy i życzliwości Pani dr hab. n. med. Dagmary Hering.

Pani lic. piel. Urszuli Janowskiej dziękuje za pomoc w przeprowadzeniu badań.

***Pamięci
dr Lechosława Jackowskiego
pracę tę poświęcam***

1. Wstęp	11
1.1. Prędkość fali tętna jako wyznacznik sztywności naczyń tętniczych	11
1.2. Metody oceny sztywności tętnic	13
1.3. Rola oceny sztywności tętnic w medycynie klinicznej	17
1.3.1. Związek między sztywnością tętnic a ryzykiem sercowo-naczyniowym	17
1.3.2. Sztywność tętnic jako zastępczy punkt końcowy w patologii sercowo-naczyniowej	21
1.4. Ciśnienie centralne i wskaźnik wzmocnienia	22
1.5. Kardiografia impedancyjna	27
1.6. Terminologia metrologiczna oceny zgodności pomiarów	30
2. Cel pracy	31
3. Materiał i metody	32
3.1. Badana grupa	32
3.2. Kryteria włączenia	32
3.3. Kryteria wyłączenia	32
3.4. Protokół i procedury	33
3.4.1. Termin i plan wizyt	34
3.5. Metody badawcze wykorzystane w pracy	36
3.5.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe, ocena ciśnienia tętniczego	36
3.5.2. Kardiografia impedancyjna	37
3.5.3. Pomiar PWV i Aix	40
3.6. Metody analizy statystycznej	43
4. Wyniki	44
4.1. Charakterystyka badanej grupy	44
4.2. Prędkość fali tętna u badanej grupy chorych	44

4.2.1. Powtarzalność badania PWV na wizycie pierwszej	44
4.2.2. Powtarzalność badania PWV na wizycie drugiej	47
4.2.3. Odtwarzalność badania PWV	48
4.2.4. Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej dla powtarzalności i odtwarzalności PWV	51
4.3. Wpływ parametrów hemodynamicznych na odtwarzalność PWV	53
4.3.1. Parametry hemodynamiczne na obydwu wizytach	53
4.3.2. Dobowe wydalenie sodu u badanej grupy	54
4.3.3. Związek pomiędzy PWV i parametrami hemodynamicznymi pomiędzy wizytami u badanej grupy	54
4.3.4. PWV w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego	57
4.3.5. Ryzyko sercowo-naczyniowe u badanej grupy	60
4.4. Wskaźnik wzmocnienia u badanej grupy	61
4.4.1. Powtarzalność badania Alx@75 na wizycie pierwszej	61
4.4.2. Powtarzalność badania Alx@75 na wizycie drugiej	63
4.4.3. Odtwarzalność badania Alx@75	65
4.4.4. Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej dla powtarzalności i odtwarzalności badania Alx@75	67
4.4.5. Związek pomiędzy Alx i parametrami hemodynamicznymi pomiędzy wizytami u badanej grupy	69
5. Dyskusja	71
5.1. Terminologia stosowana w dotychczas przeprowadzonych badaniach ...	71
5.2. Czynniki wpływające na stopień zgodności pomiarów	72
5.3. Kryteria powtarzalności i odtwarzalności badania	74
5.4. Powtarzalność badania PWV	75

5.5.	Powtarzalność badania Alx	78
5.6.	Odtwarzalność badania PWV i Alx	79
5.7.	Czynniki wpływające na średniookresową zmienność oceny PWV	82
5.8.	Wpływ czynników hemodynamicznych i dobowego wydalania sodu na odtwarzalność PWV i Alx	84
5.9.	Wpływ zmian wartości PWV na ryzyko sercowo-naczyniowe	88
6.	Podsumowanie wyników	94
7.	Wnioski	95
8.	Streszczenie w języku polskim	97
9.	Streszczenie w języku angielskim	104
10.	Spis rycin	111
11.	Spis tabel	112
12.	Piśmiennictwo	113

Objaśnienia zastosowanych skrótów

ABPM	Ambulatory Blood Pressure Monitoring Automatyczny 24-godzinny pomiar ciśnienia tętniczego
ACCF	American College of Cardiology Foundation Fundacja Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego
ACCT	Anglo-Cardiff Collaborative Trial akronim badania
ACEI	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę
AHA	American Heart Association Amerykańskie Towarzystwo Chorób Serca
Alx	Augmentation Index Wskaźnik wzmocnienia
Alx@75	Augmentation Index corrected for heart rate Wskaźnik wzmocnienia skorygowany pod względem akcji serca
AP	Augmentation Pressure Ciśnienie wzmocnienia
ARB	Angiotensin Receptor Blocker Blokер receptora dla angiotensyny
ARIC	Atherosclerosis Risk in Communities akronim badania
baPWV	Brachial-ankle Pulse Wave Velocity Ramiennie-kostkowa prędkość fali tętna

BEAUTY	BETter control of blood pressure in hypertensive pAtients monitored Using the HOTMAN sYstem akronim badania
BMI	Body Mass Index Wskaźnik masy ciała
CI	Confidence Interval Przedział ufności
CO	Cardiac Output Pojemność minutowa
CAFE	Conduit Artery Function Evaluation akronim badania
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension akronim badania
DBP	Diastolic Blood Pressure Rozkurczowe ciśnienie krwi
EDIVA	Estudo de DIstensibilidade VAscular akronim badania
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate Wskaźnik filtracji kłębuszkowej
EKG	Elektrokardiogram
ESC	European Society of Cardiology Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne
ESH	European Society of Hypertension Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego

fa PWV	Femoral-ankle Pulse Wave Velocity udowo-kostkowa prędkość fali tętna
HDL	High Density Lipoproteins Lipoproteiny dużej gęstości
HR	Heart Rate Akcja serca
ICC	Intraclass Correlation Coefficient Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej
ICG	Impedance Cardiography Kardiografia impedancyjna
IMT	Intima-media Thickness Grubość kompleksu błona środkowa i wewnętrzna
LDL	Low Density Lipoproteins Lipoproteiny niskiej gęstości
LVET	Left Ventricle Ejection Time Czas wyrzutu z lewej komory serca
LVH	Left Ventricle Hypertrophy Przerost lewej komory serca
MAP	Mean Arterial Pressure Średnie ciśnienie tętnicze
MDRD	The Modification of Diet in Renal Disease akronim badania
MONICA	MONItoring of Trends and Determinants in CARdiovascular Disease akronim badania

NASA	National Aeronautics and Space Administration Narodowa Agencja Aeronautyki i Przestrzeni Kosmicznej
NRI	Net Reclassification Index Wskaźnik reklasyfikacji
PChN	Przewlekła choroba nerek
PEP	Pre-ejection Period Okres przedwyrzutowy
POCHP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PP	Pulse Pressure Ciśnienie tętna
PWA	Pulse Wave Analysis Analiza kształtu fali tętna
PWV	Pulse Wave Velocity Prędkość fali tętna
SBP	Systolic Blood Pressure Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi
SCORE	Systemic Coronary Risk Evaluation System oceny ryzyka wieńcowego
SD	Standard Deviation Odchylenie standardowe
S-N	Sercowo-naczyniowe
SPARTE	Strategy for Preventing Cardiovascular and Renal Events Based on Arterial Stiffness akronim badania
SUN	Subkliniczne uszkodzenia narządowe

SV	Stroke Volume Objętość wyrzutowa
SVR	Systemic Vascular Resistance Obwodowy opór naczyniowy
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus Cukrzyca typu 2
TFC	Thoracic Fluids Conductivity Zawartość płynu w klatce piersiowej
VIM	Vocabulaire International de Metrologie Międzynarodowy Słownik Metrologii

1. Wstęp

1.1. Prędkość fali tętna jako wyznacznik sztywności naczyń tętniczych

W ciągu ostatnich kilkunastu lat nastąpił ogromny postęp w zrozumieniu fizjologii i patologii dużych tętnic oraz ich roli w patofizjologii nadciśnienia tętniczego. Towarzyszył temu rozwój metod diagnostycznych służących ocenie właściwości elastycznych naczyń. Początki metody nazwanej w ostatnich latach „sfigmokardiografią” sięgają XIX wieku, kiedy po raz pierwszy zasugerowano, że analiza graficzna fali tętna może mieć znaczenie diagnostyczne. W 1872 r. Frederick Akbar Mahomed opisał zmiany kształtu fali tętna u osób zdrowych [1]. W 1922 r. Bramwell oraz Hill opublikowali pierwszą pracę, w której zasygnalizowano, iż prędkość fali tętna może być użytecznym klinicznie wykładnikiem sztywności tętnic [2]. W wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego oraz Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2007 r. po raz pierwszy zalecono badanie prędkości fali tętna (ang. PWV - *pulse wave velocity*), jako metodę diagnostyczną oceny subklinicznych uszkodzeń narządowych (SUN) nadciśnienia tętniczego [3].

Podstawowe funkcje dużych tętnic to rozprowadzanie krwi z serca do tętniczek i naczyń włosowatych oraz amortyzacja, czyli zamiana przepływu pulsacyjnego wywołanego cykliczną pracą serca na przepływ ciągły w obwodowym odcinku drzewa tętniczego. Zdolność buforująca zależy jest głównie od fizycznych właściwości aorty oraz elastycznych tętnic proksymalnych. Znajdujące się obwodowo tętnice mięśniowe stopniowo tracą funkcję amortyzacji.

Sztywność jest definiowana, jako zdolność danego ciała do przeciwstawiania się odkształceniu [4]. Najprostszym parametrem klinicznym, który w sposób pośredni odzwierciedla sztywność tętnic jest ciśnienie tętna (ang. PP - *pulse pressure*). Złożoność morfologiczna i funkcjonalna tętnic powoduje, że ich sztywność zależy nie tylko od fizycznych właściwości ich ścian, lecz także od panującego w nich ciśnienia oraz aktualnej średnicy tętnicy. Parametrem opisującym właściwości sprężyste ściany naczyniowej, zależnym także od

ciśnienia wewnątrz naczynia jest moduł Younga. Jest to zmiana ciśnienia na jednostkę powierzchni powodująca dwukrotne rozciągnięcie materiału. Należy podkreślić, że zależność zmian średnicy naczynia pod wpływem panującego w jego wnętrzu ciśnienia jest nieliniowa. Im bardziej rozciągnięta ściana tętnicy, tym większa wartość ciśnienia potrzebna do bezwzględnej zmiany jej średnicy [5,6].

Wyrzucana do aorty, podczas skurczu lewej komory, krew jest źródłem fali ciśnieniowej rozchodzącej się obwodowo z określoną prędkością, zwaną prędkością fali tętna. Nie jest ona tożsama z prędkością przepływu krwi w tętnicach, która jest kilkukrotnie mniejsza od PWV [7,8].

PWV uwarunkowana jest właściwościami elastycznymi naczynia oraz gęstością wypełniającej je cieczy, co ilustruje równanie Moensa-Kortwega:

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

PWV - prędkość fali tętna, E- moduł Younga, h- grubość ściany naczynia, r - promień światła naczynia, q- gęstość cieczy.

Wzór ten, pomimo, iż stanowi duże uproszczenie opisu zjawisk pozwala zidentyfikować główne determinanty warunkujące PWV. PWV zależy przede wszystkim od sztywności naczynia, której wykładnikiem w tym wzorze jest opisywany wyżej moduł Younga.

Modyfikacją równania Moensa-Kortwega, w którym miarą sztywności tętnicy jest jej rozciągliwość jest wzór Bramwella-Hilla [2]:

$$PWV = \sqrt{(VdP/dVq)}$$

VdP/dV - odwrotność rozciągliwości objętościowej, q- gęstość krwi.

Z równania Moensa-Kortwega oraz Bramwella-Hilla wynika, że im większa sztywność tętnicy tym większa PWV.

1.2. Metody oceny sztywności tętnic

Współcześnie dostępne metody diagnostyczne pozwalają ocenić tzw. sztywność systemową (ang. *systemic stiffness*), sztywność lokalną (ang. *local stiffness*) i sztywność odcinkową (ang. *regional stiffness*).

Sztywność systemowa może być oceniana tylko z modeli krążenia (np. model powietrzni, niem. *windkessel*). Jej wartość może być również obliczona z iloczynu wartości objętości wyrzutowej (ang. *SV- stroke volume*) i PP.

Sztywność lokalna jest oceniana metodą tzw. echotrackingu przy pomocy ultrasonografii wysokiej rozdzielczości oraz metodą obrazowania za pomocą rezonansu magnetycznego. Techniki te ulegają znacznemu udoskonaleniu w ostatnich latach, jednak ich praktyczne zastosowanie kliniczne nadal pozostaje ograniczone [9-13], i jest głównie wykorzystywane do celów naukowych.

Ocena sztywności odcinkowej dokonywana jest poprzez pomiar PWV w określonym regionie układu tętniczego. Najwięcej danych z badań klinicznych i epidemiologicznych, które wykazały ścisły związek pomiędzy wartościami charakteryzującymi stopień elastyczności dużych tętnic i ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (S-N) dotyczy pomiaru szyjno-udowej (ang. *carotid-femoral*) PWV, będącej wykładnikiem sztywności aorty. Aorta jest główną częścią układu buforującego. Z uwagi na przewagę elementów elastycznych w jej ścianie jest ona także tętnicą, której właściwości mechaniczne zmieniają się najbardziej w miarę zanikania i przebudowy włókien elastyny spowodowanych zarówno wiekiem jak i czynnikami patologicznymi. Ciśnienie panujące w aorcie bezpośrednio oddziałuje na lewą komorę serca. Wszystkie te czynniki powodują, że największe zainteresowanie badaczy zajmujących się problemami sztywności tętnic dotyczy aorty [10,14-16]. Pomiar szyjno-udowej, lub inaczej aortalnej PWV jest uważany za tzw. złoty standard metody oceny sztywności naczyń [10]. Wyniki otrzymywane z innych obszarów układu tętniczego nie są jednoznaczne [10,11,17] i wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach klinicznych.

Pomiar PWV jest dokonywany przy pomocy ultrasonografii, czujników mechanicznych, tonometrii aplanacyjnej i metod oscylometrycznych. W 2010 r.

grono ekspertów tworzących *The Reference Values for Aortic Stiffness Collaboration* [18] podjęło próbę ustalenia wartości prawidłowych i referencyjnych aortalnej PWV dla populacji europejskiej. Większość danych służących do stworzenia powyższego dokumentu powstała w wyniku badań prowadzonych metodą tonometrii aplanacyjnej oraz przy użyciu czujników mechanicznych (15,18). Z tego względu w niniejszej pracy omówione zostały metody oparte głównie na zastosowaniu tonometrii aplanacyjnej (AtCor Medical Pty Ltd., Sydney, Australia) i czujników mechanicznych (Complior System, ALAM Medical, Francja).

Stosowane obecnie narzędzia badawcze obliczają PWV ze wzoru na prędkość, która uwzględnia drogę fali tętna podzieloną przez czas potrzebny na jej pokonanie. Istnieje wiele sposobów określania punktu na wykresie fali tętna używanego do oceny czasu propagacji fali. Najczęściej jest to początek stromego narastania fali (ang. *intersecting tangent*) lub najwyższe jej wychylenie (ang. *max upstroke*). Różnice w wynikach spowodowane zastosowaniem tych dwóch metod wynoszą od 5 do 16%. [19]. Wartość PWV określana jest w m/s. Pomiar odległości pomiędzy dwoma miejscami detekcji fali tętna odgrywa kluczową rolę w uzyskaniu wiarygodnych wyników.

W dostępnym piśmiennictwie można spotkać się z trzema metodami pomiaru:

- ✓ Metoda 1 - bezpośrednia odległość pomiędzy szyjnym i udowym miejscem detekcji fali tętna.
- ✓ Metoda 2 - różnica pomiędzy odległością bezpośrednią i odległością pomiędzy szyjnym miejscem detekcji a wcięciem mostka.
- ✓ Metoda 3 - różnica pomiędzy odległością pomiędzy udowym miejscem detekcji i wcięciem mostka a szyjnym miejscem detekcji i wcięciem mostka.

Wszystkie wymienione metody pomiaru dają wyniki różniące się od odległości rzeczywistej. Największe różnice w uzyskanych wynikach pomiaru PWV powstają podczas badania pacjentów otyłych oraz w starszym wieku z krętymi odcinkami, głównie tętnic biodrowych wspólnych. Nie stanowi to problemu w

badaniach interwencyjnych z pomiarami powtarzanymi tą samą metodą. Jednakże w badaniach porównujących dwie populacje, badaniach służących ustalaniu wartości prawidłowych lub będących podstawą metaanaliz różnice te są bardzo istotne i sięgają aż 30%. Istnieją wzory, za pomocą, których można konwertować wyniki wyżej wymienionych metod pomiaru 1 i 3 [11,18,20]. Wartości normalne i referencyjne opublikowane przez *The Reference Values for Aortic Stiffness Collaboration* [18] odnoszą się do pomiaru odległości metodą bezpośrednią skorygowaną współczynnikiem Sugawary i Webera wynoszącym 0.8 [21,22].

System Complior (ALAM Medical, Francja) stosuje czujniki mechaniczne, zaś pomiar oparty jest na równoczesnej detekcji fali tętna w obydwu punktach pomiarowych. W odróżnieniu, system SphygmoCor oparty jest na następujących bezpośrednio po sobie dwóch pomiarach przy użyciu czułego tonometru aplanacyjnego (Millar). Czas przejścia mierzony jest w stosunku do załamka R rejestrowanego równocześnie elektrokardiogramu. Warunkiem wiarygodnego pomiaru jest krótki okres pomiędzy dwoma rejestracjami, co skutkuje nieistotnymi różnicami w czasie trwania skurczu izowolumetrycznego lewej komory i małą różnicą w częstotliwości skurczów serca [11].

Przeprowadzenie pomiaru wymaga zachowania ściśle określonych standaryzowanych warunków badania. Na uzyskane wyniki wpływają zarówno czynniki fizjologiczne jak i metodologiczne. Najistotniejszym czynnikiem fizjologicznym jest średnie ciśnienie tętnicze (ang. MAP - *mean arterial pressure*). Wzrost MAP w sposób nieliniowy zwiększa sztywność tętnic, co z kolei prowadzi do zwiększenia wartości PWV. Ma to istotne znaczenie w badaniach porównawczych grup o różnych wartościach MAP oraz wpływa na interpretację wyników oceny PWV po zastosowaniu leków hipotensyjnych [23]. Mniej jasny jest związek pomiędzy akcją serca (ang. HR - *heart rate*) a wartością PWV. Dotychczas przeprowadzone badania oceniające związek pomiędzy HR i PWV dają sprzeczne wyniki. W niektórych badaniach występuje zależność dodatnia [24-26], część z nich wykazuje brak zależności [27,28], inne badania wykazały wręcz korelację ujemną [29]. Rozbieżności te prawdopodobnie wynikają z

równoczesnego wpływu zmian MAP na oceniane parametry (HR i PWV). W badaniach eksperymentalnych na modelu szczura wykazano, że HR wywiera nieistotny wpływ na wartość PWV w zakresie niskich wartości MAP, jednakże przy wyższych wartościach MAP zależność ta staje się dodatnia [30]. Istnieją dowody na to, że na zależność pomiędzy HR i PWV wpływa algorytm używany do obliczania czasu propagacji fali tętna [19]. W systemie Complior jest to maksymalne wychylenie fali (ang. *maximal upstroke*), natomiast w systemie SpygmoCor stosuje się początek stromego narastania fali (ang. *intersecting tangents*). Ten drugi algorytm jest istotnie mniej zależny od zmian kształtu fali tętna spowodowanych przez zmiany HR, czasu wyrzutu krwi z lewej komory i zmian spowodowanych samą propagacją fali pierwotnej. Wyniki badań potwierdzają, że początek stromego narastania fali, jako miejsce oceny czasu propagacji skutkuje dużo mniejszą zależnością PWV od HR [19].

Zatem, wartość PWV zależy od wielu czynników m. in. stopnia sztywności tętnic, wieku, płci, HR, MAP oraz sposobu obliczania czasu propagacji. Zagadnienia te stają się szczególnie istotne w kontekście oceny powtarzalności i odtwarzalności badań PWV.

1.3. Rola oceny sztywności tętnic w medycynie klinicznej

1.3.1. Związek pomiędzy sztywnością tętnic a ryzykiem sercowo-naczyniowym

Aktualne wytyczne dotyczące prewencji schorzeń układu S-N podkreślają rolę oceny ryzyka zdarzeń S-N i zgonu, jako kluczowego czynnika warunkującego podejmowanie określonych interwencji prewencyjnych i/lub terapeutycznych. Dowody z badań epidemiologicznych jednoznacznie wskazują, że wiek, płeć, wartość ciśnienia tętniczego krwi, stężenie cholesterolu i glukozy oraz palenie tytoniu istotnie wpływają na ryzyko S-N. Czynniki te stały się podstawą utworzenia powszechnie używanych modeli ryzyka, m. in. *Framingham Risk Score* (FRS) [31] i *Systemic Coronary Risk Evaluation* (SCORE) [32].

SUN to bezobjawowe, wczesne postaci patologii serca i naczyń. Chorzy z porównywalnym poziomem tradycyjnych czynników ryzyka, ale z obecnością SUN charakteryzują się zdecydowanie większym poziomem ryzyka zgonu i zdarzeń S-N w porównaniu do osób, u których uszkodzenia nie występują. Obserwacje te stały się podstawą do opracowania nowych modeli ryzyka opartych zarówno na tradycyjnych czynnikach ryzyka jak i na ocenie SUN.

Identyfikacja nowych czynników ryzyka powinna opierać się na następujących założeniach:

1. Powinien istnieć istotny związek pomiędzy nowym czynnikiem ryzyka a prawdopodobieństwem zgonu i/lub zdarzeń S-N.
2. Wartość predykcyjna nowego czynnika ryzyka powinna być niezależna od wartości dotychczas stosowanych czynników tradycyjnych.
3. Implementacja nowego czynnika ryzyka do skali ryzyka powinna skutkować reklasyfikacją ryzyka S-N w grupach granicznych w przypadku stwierdzenia jego obecności u badanego chorego [33].

Nowe modele ryzyka zwykle powstają w wyniku dodania nowych czynników do istniejących skal. Wyniki badania Danish MONICA (MONItoring of Trends and Determinants in CArdiovascular Disease) wykazały jak duży wpływ

na prawdopodobieństwo zgonu S-N [34], niezależnie od tradycyjnej skali SCORE, ma brak lub obecność nowych markerów uszkodzeń narządowych takich jak: grubość kompleksu błony środkowej wewnętrznej (ang. IMT – *intima media thickness*) w tętnicach szyjnych, PWV, albuminuria i przerost lewej komory serca (ang. LVH – *left ventricle hypertrophy*). Obecnie wydaje się, że skala SCORE w połączeniu z oceną SUN jest najbardziej wiarygodnym sposobem ustalania interwencji w prewencji pierwotnej [34,35].

Wiele dotychczas przeprowadzonych badań wykazało, że PWV jest niezależnym, o bardzo dużej wartości predykcyjnej czynnikiem rokowniczym powikłań S-N, śmiertelności z przyczyn S-N i śmiertelności całkowitej u chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym [15,36,37], cukrzycą typu 2 [38], końcową fazą przewlekłej choroby nerek (PChN) [17,39], w wieku podeszłym [40,41] oraz w populacji ogólnej [42]. Najwięcej danych dotyczy oceny aortalnej PWV [11,43-47]. Należy podkreślić, że większość tych badań dotyczyła chorych z grup wysokiego lub bardzo wysokiego ryzyka. Wartość predykcyjna nowego czynnika ryzyka jest ważna, jednak ze względów praktycznych istotniejszy jest ich wpływ na tzw. indeks rekasyfikacji (ang. NRI - *net reclassification index*). Jest to odsetek chorych prawidłowo rekasyfikowanych (chorzy z grupy rekasyfikowanej do ryzyka wyższego, u których wystąpiły zdarzenia i chorzy rekasyfikowani do grupy ryzyka niższego, u których zdarzenia nie wystąpiły) pomniejszony o odsetek chorych rekasyfikowanych nieprawidłowo [48].

Dotychczas przeprowadzone badania obserwacyjne takie jak *Rotterdam Study* [49] i *Framingham Study* [47] wykazały, że w populacjach ogólnych ocena PWV nie powoduje rekasyfikacji ryzyka w istotnej liczbie obserwowanych [49]. Jednak w przypadku analizy chorych populacji Framingham, u których ryzyko wyjściowe było umiarkowane (np. 8 letnie ryzyko zgonu 5-16%), indeks rekasyfikacji (NRI) wyniósł już 15.7% [47]. Wpływ wartości PWV na bezwzględne ryzyko S-N oceniano w przeprowadzonej w 2010 r. i uaktualnionej w 2014 r. metaanalizie badań, w których uczestniczyło 22611 chorych [20,50]. Zwiększona sztywność tętnic badana przy pomocy PWV związana była z dwukrotnie zwiększonym ryzykiem zgonu S-N oraz zdarzeń S-N. Wzrost PWV o 1 m/s

wiązał się z 14% wzrostem prawdopodobieństwa zdarzeń S-N, 15% wzrostem ryzyka zgonu S-N i 15% wzrostem całkowitego ryzyka zgonu. Wzrost PWV o 1 odchylenie standardowe (SD) (ang. SD – *standard deviation*) prowadził do wzrostu ryzyka powyższych zdarzeń odpowiednio o 47%, 47% i 42% [50,51]. Podobne obserwacje wykazała metaanaliza dokonana przez Ben-Shlomo w 2014 r., w której wykazano, że wzrost PWV o 1 SD zwiększa ryzyko zdarzeń S-N o 30% [52]. W tym samym roku opublikowano wyniki portugalskiego badania EDIVA (*Estudo de Distensibilidade Vascular*) [53]. W wieloczynnikowej analizie regresji Coxa, PWV okazała się niezależnym czynnikiem ryzyka występowania tzw. głównych zdarzeń S-N (ang. MACE - *Major Cardiovascular Events*). Zwiększenie wartości PWV o 1 SD wiązało się ze wzrostem ryzyka wystąpienia MACE o 86% [53]. Wyniki powyższych badań oraz metaanaliz wskazują na istotny wpływ zwiększonej PWV na ryzyko zgonu z przyczyn ogólnych, a także podkreślają rolę sztywności tętnic w patogenezie i progresji chorób, których istotą nie jest uszkodzenie ściany naczyniowej.

Przed opublikowaniem raportu *The Reference Values for Aortic Stiffness Collaboration* [18], PWV >12 m/s uważana była za objaw SUN u chorych z nadciśnieniem tętniczym [3]. Obecne wartości referencyjne uwzględniają wiek badanego oraz współistnienie dodatkowych czynników ryzyka S-N. Istotnym elementem w ustaleniu powyższych norm było ujednolicenie metody pomiaru długości odcinka naczynia (drogi), po którym przemieszcza się fala tętna w celu obliczenia PWV [18,20]. W opublikowanych w 2013 r. zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESH/ESC) za graniczną wartość PWV dla populacji w wieku średnim uznano 10 m/s [54].

Dotychczas zebrane wyniki badań wskazują, że pomiar PWV jest silnym, niezależnym czynnikiem predykcyjnym u chorych z ryzykiem wyjściowym umiarkowanym, głównie w młodszych grupach wiekowych.

W opublikowanych w 2012 r. zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczących prewencji chorób S-N w praktyce klinicznej, pomiar PWV zalecany jest w celu stratyfikacji ryzyka u chorych z ryzykiem

wyjściowym umiarkowanym [55]. Zgodnie z zaleceniami ESH/ESC z 2013 r. pomiar PWV powinien być rozważony w ocenie powikłań narządowych u chorych z nadciśnieniem tętniczym (klasa rekomendacji IIa/B) [54]. Należy wspomnieć o zaleceniach ACCF/AHA z 2010 r., w których badanie PWV nie jest rekomendowane w celu oceny ryzyka wśród bezobjawowych dorosłych [56]. Prawdopodobnie, opisywane powyżej metaanalizy będą przyczyną rewizji niniejszych zaleceń w przyszłości.

1.3.2. Sztywność tętnic jako zastępczy punkt końcowy w patologii sercowo-naczyniowej

Zgodnie z definicją Grupy Roboczej ds. Definicji Biomarkerów Narodowego Instytutu Zdrowia zastępczy punkt końcowy to biomarker, który jest w stanie zastąpić kliniczny punkt końcowy. Powinien przewidywać korzyść kliniczną albo uszkodzenie (lub brak korzyści lub uszkodzenia) w oparciu o dowody epidemiologiczne, patofizjologiczne, terapeutyczne lub inne pochodzące z badań naukowych [57]. W przypadku sztywności tętnic kwestią zasadniczą w kontekście traktowania tego wskaźnika, jako zastępczego punktu końcowego jest odpowiedź na pytanie, czy zmniejszenie sztywności naczyń wskutek interwencji terapeutycznych będzie powodowało zmniejszenie ilości S-N punktów końcowych.

W 2012 r. rozpoczął się we Francji finansowany przez tamtejsze Ministerstwo Zdrowia oraz Francuską Federację Badań nad Nadciśnieniem Tętniczym projekt badawczy SPARTE (*Strategie de Prevention Cardiovasculaire Basee sur la Rigidite Arterielle Study*). Jego kierownikiem jest prof. Stephane Laurent. Celem badania jest potwierdzenie hipotezy, że interwencja terapeutyczna, której celem jest normalizacja sztywności tętnic jest bardziej skuteczna w prewencji zdarzeń S-N niż terapia standardowa. Interwencja jest ukierunkowana specyficznie na redukcję sztywności tętnic ocenianą metodą badania PWV i polega na ścisłej kontroli ciśnienia tętniczego za pomocą stosowania maksymalnych dawek leków blokujących układ renina-angiotensyna, z możliwością dołączenia spironolaktonu. Protokół badania oparty jest na wynikach badań poprzednich, które udowodniły, że perindopril, trandolapril i spironolakton redukują PWV niezależnie od ich działania hipotensyjnego. Obserwacja w badaniu Sparte trwać będzie 4 lata. W ostatnim okresie do badania SPARTE dołączyły także ośrodki z Portugalii i Polski [58].

1.4. Ciśnienie centralne i wskaźnik wzmocnienia

Tętnice w miarę oddalania się od ujścia aortalnego lewej komory charakteryzują się stopniowym zmniejszaniem się zawartości w nich elementów sprężystych oraz równoległym zwiększaniem ilości włókien mięśniowych. Taka morfologia determinuje postępujące ku obwodowi zmiany właściwości mechanicznych ściany tętniczej - proksymalne odcinki aorty charakteryzują się najmniejszą sztywnością, która zwiększa się w miarę oddalania się od serca [59]. Fakty te determinują, zgodnie z równaniami Moensa-Kortwega i Bramwella-Hilla postępujący ku obwodowi wzrost PWV.

Przemieszczająca się obwodowo fala tętna ulega odbiciu we wszystkich punktach układu tętniczego, charakteryzujących się gwałtownymi zmianami oporu przepływu. Są to głównie rozgałęzienia naczyń oraz tętniczki oporowe. Odbita fala ciśnieniowa powraca w kierunku proksymalnym zmieniając w ten sposób wartości ciśnienia w naczyniach. Prędkość fali odbitej zwiększa się, podobnie jak fali pierwotnej wraz ze wzrostem sztywności naczyń. Cały proces jest dynamiczny, zmiany ciśnień są wypadkową bardzo skomplikowanego nakładania się na falę pierwotną dużej liczby fal odbitych. W warunkach fizjologii, przy prawidłowo elastycznych tętnicach fala odbita, z uwagi na bardzo krótką drogę, którą przebyła natrafia w tętnicach obwodowych na wczesną, skurczową fazę fali pierwotnej, powodując wzrost ciśnienia skurczowego (ang. SBP – *systolic blood pressure*). Natomiast w początkowym odcinku aorty, po przebyciu długiego dystansu po odbiciu fala trafia na późną, rozkurczową fazę fali pierwotnej zwiększając wartość ciśnienia rozkurczowego (ang. DBP – *diastolic blood pressure*) i w ten sposób, perfuzję wieńcową. [59].

Opisane zjawiska tłumaczą obserwowane w różnych regionach drzewa tętniczego, głównie u ludzi młodszych, charakterystyczne zmiany wartości SBP, DBP i MAP. Na odcinku od lewej komory do tętniczek oporowych dochodzi do stopniowego wzrostu SBP, spadku DBP oraz utrzymywania się praktycznie na stałym poziomie MAP. Zatem ciśnienie tętnicze mierzone na tętnicy ramiennej jest zupełnie inne niż ciśnienie w początkowym odcinku aorty (tzw. ciśnienie

centralne). Ciśnienie centralne zależy od funkcji skurczowej lewej komory (objętości wyrzutowej oraz szybkości narastania ciśnienia w lewej komorze w okresie skurczu), właściwości buforujących ścian aorty i fali odbitej zależnej z kolei od miejsca odbicia oraz elastyczności tętnic, której miarą jest PWV [60]. Z tego względu, iż ciśnienie centralne jest pochodną MAP (iloczyn pojemności minutowej i obwodowego oporu naczyniowego), wielkością dokładniej opisującą istotę zjawisk jest tzw. współczynnik wzmocnienia (ang. *Alx - augmentation index*) [61].

Alx jest to stosunek powodowanego przez falę odbitą wzmocnienia ciśnienia w aorcie do ciśnienia tętna. Alx może mieć wartość ujemną, jeśli fala odbita natrafia w aorcie na ramię zstępujące fali pierwotnej generując tam ciśnienie mniejsze od ciśnienia maksymalnego wytworzonego przez falę pierwotną.

Zarówno Alx jak i ciśnienie centralne mogą być oceniane w sposób nieinwazyjny przy pomocy tonometrii aplanacyjnej. Analiza kształtu fali tętna na tętnicy promieniowej przy pomocy tzw. funkcji transferowej (ang. *transfer function*), po uwzględnieniu płci, wieku, masy ciała i wzrostu pozwala na rekonstrukcję w sposób empiryczny kształtu aortalnej fali tętna [62,63].

Biorąc pod uwagę opisane powyżej zależności fizjologiczne należy podkreślić, że Alx zwiększa się wraz ze wzrostem PWV. Zwiększenie wazokonstrykcji obwodowej, chociażby w wyniku zwiększonej aktywności układu współczulnego wpływa na zwiększenie wartości Alx. Do innych czynników wpływających na Alx należy wzrost (im większy wzrost tym mniejszy Alx) i płeć (Alx większy u kobiet).

Różnica obserwowana między płciami nie wynika jednak tylko z większego statystycznie wzrostu mężczyzn i dłuższej drogi fali odbitej. Problem ten wydaje się bardziej złożony i wymaga dalszych badań. Zwiększenie wartości ciśnienia tętniczego na skutek wzrostu oporu obwodowego wpływa na wzrost Alx. Zwiększenie HR, poprzez wpływ na czas trwania i kształt fali pierwotnej

prowadzi do zmniejszenia Alx [64]. Czynniki te są istotne z punktu widzenia interpretacji wyników badań oceniających powtarzalność oceny Alx.

Badanie PWV i Alx dostarcza danych dotyczących zarówno funkcji serca jak i dużych tętnic oraz naczyń obwodowych. PWV jest w istocie wykładnikiem sztywności naczyń, natomiast Alx pozwala ocenić głównie charakter fali odbitej (zależny m. in. od PWV i długości dystansu przebytego przez falę) oraz kształt fali pierwotnej (zależny od czasu narastania ciśnienia w lewej komorze podczas skurczu, czasu wyrzutu i objętości wyrzutowej) [65-67]. Czynniki patofizjologiczne oraz leki mogą zmieniać wartość Alx bez zmiany aortalnej PWV, co dowodzi bezpośredniego ich wpływu na kształt fali odbitej, parametry skurczu lewej komory i HR [68,69]. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że Alx nie jest parametrem ściśle związanym ze sztywnością tętnic.

Zarówno wartości PWV jak i Alx wzrastają wraz z wiekiem. Zależności te nie są jednak liniowe. Szybkość wzrostu Alx jest największa u ludzi młodych, przed ukończeniem 50 roku życia. W wieku późniejszym wzrost Alx jest zdecydowanie mniejszy, natomiast następuje tutaj akceleracja wartości PWV [16,70-75]. Na podstawie wyników badania ACCT (*The Anglo-Cardiff Collaborative Trial*) zasugerowano, że Alx być może jest lepszym wskaźnikiem predykcyjnym u chorych młodszych, natomiast PWV lepiej koreluje z ryzykiem S-N u osób starszych [76]. W badaniu *Copenhagen City Heart Study* przy użyciu systemu SphygmoCor (AtCor, Australia) i tonometru aplanacyjnego (Miller Instruments, Houston, USA) zbadano Alx u 3432 chorych w celu oceny zależności pomiędzy jego wartością, wiekiem i płcią badanych oraz obecnością innych, klasycznych czynników ryzyka S-N [77]. Wnioski z badania duńskiego uzupełniają wyniki badania ACCT. Powodowany wiekiem wzrost wartości Alx nie był liniowy. W wieku >60 roku życia Alx przybierał kształt plateau, który bardziej wyraźnie występował u kobiet. Poza wiekiem badanych, największy wpływ na wielkość Alx wywierała wartość ciśnienia tętniczego, zależność ta była dodatnia. Ujemną, istotną korelację zaobserwowano w odniesieniu do wzrostu i HR. Wpływ innych czynników ryzyka S-N, takich jak cholesterol całkowity, poziom aktywności fizycznej i palenie tytoniu był istotny statystycznie, jednakże mniej

wyraźny. Zależności te występowały głównie w populacji młodszej, zaś u osób starszych korelacje te zanikały. Prawdopodobną przyczyną powstania plateau wzrostu Alx u pacjentów >60 roku życia był fakt istotniejszych zmian w kształcie fali pierwotnej, spowodowanych zwiększającą się liniowo sztywnością tętnic niż zmian fali odbitej. Ten mechanizm "zanikania" wzrostu Alx w populacji starszej tłumaczy zdecydowanie mniejszą zależność tego parametru od innych czynników ryzyka w tej grupie wiekowej [77]. Podobne spostrzeżenia obserwowano w badaniu populacji Framingham [16].

Zwiększenie sztywności tętnic jest także ściśle związane ze zwiększeniem PP i pulsacyjnej składowej ciśnienia tętniczego. Wiele ostatnich badań wskazuje na niezależny od wartości MAP, patologiczny wpływ nadmiernych pulsacyjnych zmian ciśnienia tętniczego na ryzyko rozwoju miażdżycy. Miażdżycy z kolei, jako jeden z czynników zwiększających sztywność i prędkość fali odbitej prowadzi, na zasadzie "błędnego koła" do wzrostu PP, głównie aortalnego [78,79].

Powyższe dane wskazują na związek pomiędzy Alx i ryzykiem powikłań S-N zarówno w populacji ogólnej, jak i u chorych z nadciśnieniem tętniczym [80]. Dowody naukowe dotyczące niezależnej wartości prognostycznej analizy fali odbitej i Alx odnoszą się do populacji chorych w końcowych stadiach PChN [81], chorych poddanych zabiegom przezskórnej angioplastyki wieńcowej [82] i chorych z nadciśnieniem tętniczym uczestniczących w badaniu CAFE (*The Conduit Artery Function Evaluation*) [83]. Zdecydowanie więcej dowodów naukowych dotyczy wartości predykcyjnej PWV. Poznanie roli rokowniczej Alx wymaga ustalenia jego wartości prawidłowych. W odróżnieniu od badań nad PWV, nie dysponujemy badaniami obejmującymi duże liczebnie populacje, które pozwalałyby na ustalenie norm dla Alx. Sytuację tę dodatkowo komplikuje wyraźna zależność Alx od takich zmiennych jak HR i wzrost badanych. W 2010 r. Janner i wsp., w oparciu o badania 4561 osób w *The Copenhagen City Heart Study* zaproponowali wzory określające prawidłowe wartości Alx dla kobiet i mężczyzn [84]:

$$\checkmark \text{ Alx (kobiety) } = 56,28 + 0,90 \text{ wiek} - 0,005 \text{ wiek}^2 - 0,34 \text{ HR} - 0,24 \text{ wzrost}$$

✓ $Alx \text{ (mężczyźni)} = 79,2 + 0,63 \text{ wiek} - 0,002 \text{ wiek}^2 - 0,28 \text{ HR} - 0,38 \text{ wzrost}$

Alx - współczynnik wzmocnienia, HR – akcja serca.

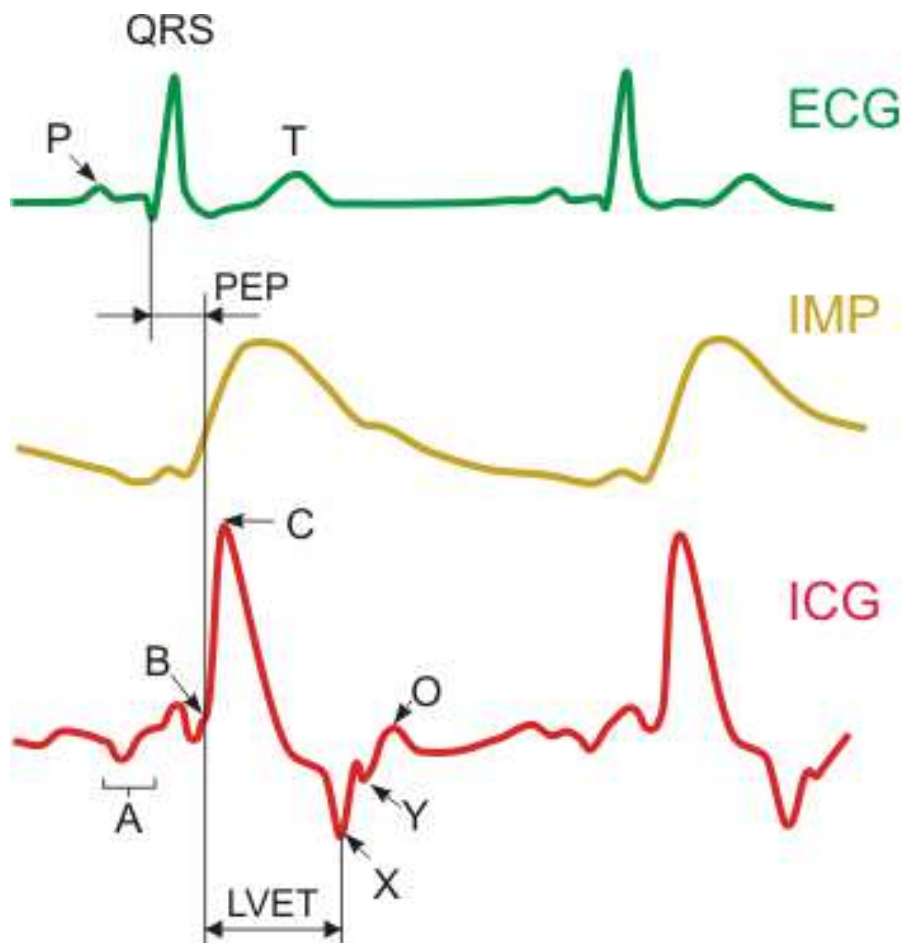
1.5. Kardiografia impedancyjna

W latach 60-tych ubiegłego wieku Kubicek i wsp. na zlecenie Amerykańskiej Agencji Kosmicznej (NASA) opracowali podstawy teoretyczne oraz pierwsze urządzenie do nieinwazyjnego pomiaru parametrów hemodynamicznych [85]. Podstawą wykorzystanej przez nich metody były cykliczne, związane z pracą serca zmiany oporności klatki piersiowej spowodowane zmianami objętości zawartego w niej płynu oraz różnym, związanym z następującymi po sobie okresami skurczu i rozkurczu lewej komory charakterem przepływu krwi w aorcie (laminarny/turbulentny) [86,87]. Rejestracja kardiogramu impedancyjnego odbywa się poprzez 8 elektrod, rozmieszczonych w okolicach bocznych szyi oraz klatki piersiowej.

Cztery z tych elektrod to elektrody prądowe, pomiędzy którymi płynie prąd zmienny o natężeniu 1-4 mA i częstotliwości 60-100 kHz [85,88,89]. W nowoczesnych urządzeniach wykorzystujących tzw. moduł TEBCO natężenie wynosi tylko 0,007 mA. Cztery kolejne elektrody to tzw. elektrody napięciowe rejestrujące chwilowe zmiany napięcia i zapis elektrokardiograficzny EKG. Zapis z elektrod napięciowych jest krzywą kardiografii impedancyjnej ICG (ang. ICG – *impedance cardiography*), która powstaje, jako pochodna czasu po zastosowaniu filtracji eliminującej zmiany napięcia spowodowane ruchami oddechowymi klatki piersiowej. Jest to tzw. krzywa $\Delta Z/\Delta t$. Podstawowa impedancja klatki piersiowej jest miarą zawartości w niej płynu. Zmiany impedancji, na które wpływają czynniki opisane powyżej posłużyły w powiązaniu z takimi danymi jak długość i modelowy kształt klatki piersiowej, stosunek masy rzeczywistej do masy idealnej i oporność właściwa krwi, do opracowania kolejnych coraz doskonalszych wzorów określających objętość wyrzutową lewej komory. Podstawy teoretyczne w powiązaniu z rozwojem technik rejestrujących doprowadziły w latach 90-tych XX wieku do powstania metody diagnostycznej charakteryzującej się akceptowalną dla celów klinicznych wiarygodnością i powtarzalnością [86].

Jedną z firm zajmujących się produkcją aparatów do rejestracji krzywych ICG jest HEMO SAPIENS INC., która opracowała system HOTMAN, którego

skuteczność w monitorowaniu hemodynamicznym udokumentowano u chorych hospitalizowanych na oddziale intensywnej opieki kardiologicznej [90]. W 2015 r. opublikowano wyniki badania BEAUTY (*BETter control of blood pressure in hypertensive pAtients monitored Using the HOTMAN sYstem*), w którym za pomocą systemu HOTMAN oceniono stan hemodynamiczny chorych z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym [91].



Rycina 1. Elementy krzywej kardiografii impedancyjnej ICG. Zmodyfikowana za zgodą Firmy Medis (Niccomo, Niemcy) [92].

Krzywa pierwszej pochodnej zmian bioimpedancji ($\Delta Z/\Delta t$) składa się z fali A i następujących po sobie załamków (B, C, X, Y, O).

- A - napływ krwi do komór podczas skurczu przedsionków
- B - otwarcie zastawki płucnej i aortalnej - rozpoczęcie wyrzutu krwi z komór
- C - maksymalny przepływ przez ujście aortalne
- X - zamknięcie zastawki aortalnej
- Y - zamknięcie zastawki płucnej
- O - otwarcie zastawki mitralnej

LVET (ang. *left ventricle ejection time*) - czas wyrzutu lewej komory serca

PEP (ang. *pre-ejection period*) - okres przed wyrzutem

Na podstawie czasu trwania, wielkości amplitudy poszczególnych załamków i fali można ocenić wiele parametrów hemodynamicznych. Podstawowe z nich to zawartość płynu w klatce piersiowej (ang. TFC - *thoracic fluids conductivity*) i objętość wyrzutowa (ang. SV - *stroke volume*). Są to dwa bezpośrednie parametry uzyskiwane z analizy krzywej ICG. Dodatkowe wartości wymagają wtórnych obliczeń z użyciem takich czynników jak korelacje czasowe (w powiązaniu z krzywą EKG) oraz wartości SBP, DBP, MAP, HR, powierzchnia ciała i ośrodkowe ciśnienie żyłne [92].

Wiarygodność i powtarzalność oceny SV i TFC uzyskiwanych metodą kardiografii impedancyjnej jest od kilkadziesiąt lat obiektem badań porównawczych z uznanymi narzędziami diagnostycznymi takimi jak termodylucja, bezpośrednia i pośrednia metoda Ficka, echokardiografia oraz ocena krążenia płucnego przy pomocy badania RTG [93-95]. Próby te wykazują, iż ICG może być wartościowym, nieinwazyjnym, tanim i powtarzalnym sposobem diagnostyki u chorych z niewydolnością serca i nadciśnieniem tętniczym. W hipertensjologii udowodniono przydatność ICG w ocenie hemodynamicznej u chorych z nadciśnieniem tętniczym, ustalaniu kierunków farmakoterapii w nadciśnieniu tętniczym opornym [96,97].

1.6. Terminologia metrologiczna oceny zgodności pomiarów

W interpretacji wyników badań oceniających wiarygodność metody pomiaru istotne jest używanie pojęć sugerowanych przez Międzynarodowy Słownik Metrologii (ang. *International Vocabulary of Metrology - Basic and General Concept and Associated Terms*, fr. *Vocabulaire International de Metrologie* - VIM) [98].

Dokładność (ang. *precision*) metody pomiaru definiuje się, jako zgodność średnich arytmetycznych wyników z wartością rzeczywistą.

Precyzja (ang. *accuracy*) pomiaru oznacza stopień zgodności (rozrzut) pomiędzy pomiarami uzyskiwanymi w tych samych warunkach.

Powtarzalność (ang. *repeatability*) to precyzja uzyskana przez tego samego badacza, przy użyciu tego samego narzędzia pomiarowego, w tych samych warunkach badania, w krótkim (minimalnym) odstępie czasu.

Odtwarzalność (ang. *reproducibility*) to precyzja badania przeprowadzonego w odmiennych warunkach i/lub przez różnych badaczy i/lub w odmiennym czasie.

Stopień zgodności pomiarów i precyzja pomiarów wykonywanych przez tego samego badacza, przy użyciu tego samego narzędzia pomiarowego, ale w różnym czasie (co najmniej >24 godzin) spełnia kryteria definicji odtwarzalności.

Zgodnie z zasadami VIM w niniejszej pracy stosowane są następujące terminy:

- ✓ Powtarzalność (ang. *repeatability*) dla oceny precyzji pomiarów PWV oraz Alx wykonanych w trakcie tej samej wizyty badawczej (wizyta nr 1, wizyta nr 2)
- ✓ Odtwarzalność (ang. *reproducibility*) dla oceny precyzji pomiarów PWV i Alx wykonanych podczas dwóch różnych wizyt badawczych.

2. Cel pracy

Mając na uwadze powyższą terminologię oceny wiarygodności metody pomiaru, głównym celem pracy była ocena stopnia krótkookresowej (powtarzalności) i średniookresowej (odtwarzalności) zgodności pomiaru sztywności naczyń mierzonej za pomocą prędkości fali tętna (PWV) i wskaźnika wzmocnienia (Alx) u chorych z nadciśnieniem tętniczym w warunkach ambulatoryjnych.

Dodatkowymi celami pracy były:

1. Zbadanie wpływu parametrów hemodynamicznych ocenianych za pomocą kardiografii impedancyjnej i dobowego wydalania sodu na odtwarzalność pomiaru PWV i Alx.
2. Zbadanie zależności pomiędzy zgodnością pomiarów PWV i oceną ryzyka sercowo-naczyniowego w badanej grupie chorych.

3. Materiał i metody

3.1. Badana grupa

Badaniem objęto chorych z rozpoznanym, od co najmniej 6 miesięcy nadciśnieniem tętniczym stopnia I i II (SBP/DBP w gabinecie lekarskim $<180/110$ mm Hg) w wieku 20-70 lat, u których ciśnienie tętnicze ocenione w pomiarach domowej samokontroli i pomiarze całodobowym było kontrolowane.

3.2. Kryteria włączenia

1. Niezmienność leczenia farmakologicznego, od co najmniej 6 tygodni przed włączeniem do badania.
2. Niezmienność leczenia podczas trwania badania.
3. Kontrolowane nadciśnienie tętnicze.
4. Kontynuowanie dotychczasowego trybu życia (np. stała dieta, stała aktywności fizyczna).
5. Zdolność chorych do przestrzegania protokołu badania.
6. Podpisanie świadomej zgody na udział w badaniu.

3.3. Kryteria wyłączenia

1. Cechy wtórnego nadciśnienia tętniczego w badaniu podmiotowym, przedmiotowym oraz badaniach dodatkowych.
2. Nadciśnienie współistniejące z rozpoznanym uprzednio obturacyjnym bezdechem sennym.
3. Obecność PChN z eGFR <45 ml/ min.
4. Przewlekłe migotanie przedsionków oraz liczna ekstrasystolia nadkomorowa lub komorowa uniemożliwiająca przeprowadzenia badania przy pomocy systemu SphygmoCor i metodą kardiografii impedancyjnej.
5. Przebycie w ciągu ostatnich 6 miesięcy ostrego zespołu wieńcowego, udaru mózgu lub przejściowego ataku niedokrwinnego.
6. Ciąża.

7. Zabiegi operacyjne oraz infekcja podczas trwania projektu badawczego. Depresja, nadużywanie alkoholu, brak przestrzegania zaleceń i współpracy podczas badania.

3.4. Protokół i procedury

Pacjenci zostali poddani badaniom według protokołu zaakceptowanego przez Komisję Bioetyczną przy Kujawsko-Pomorskiej Okręgowej Izbie Lekarskiej w Toruniu, zgoda nr 16/KB/2014.

Wszyscy chorzy przed włączeniem do badania, po zapoznaniu się z protokołem i celem badania wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniu.

Chorzy zostali zbadani na dwóch następujących po sobie wizytach. Odstęp pomiędzy dwoma wizytami wynosił 30+/-10 dni.

W okresie do 14 dni przed wizytą nr 1 wykonano podstawowe badania laboratoryjne (morfologia krwi obwodowej, glukoza, cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL wg wzoru Friedewalda, trójglicerydy, potas, kreatynina, eGFR metodą MDRD). Krew do badań pobierana była w godzinach rannych, od badanego będącego na czczo, który ostatni posiłek spożył, co najmniej 12 godzin przed pobraniem.

W dobie poprzedzającej wizytę nr 1 i wizytę nr 2 dodatkowo wykonano 24-godzinną zbiórkę moczu z oceną dobowego wydalania sodu i kreatyniny u chorych, którzy wyrazili zgodę na badanie.

Wizyta nr 1 obejmowała przeprowadzenie badania podmiotowego oraz przedmiotowego, pomiar wzrostu i masy ciała, ciśnienia tętniczego krwi, badanie EKG, kardiografii impedancyjnej oraz dwukrotnej, bezpośrednio po sobie oceny PWV i Aix.

Wizyta nr 2 obejmowała procedury identyczne z procedurami wizyty nr 1.

3.4.1. Termin i plan wizyt

Schemat przedstawiający kolejność wykonanych badań.

Procedury		Wizyta 1	Wizyta 2
Dni	-14 - 0	0	20 - 40
Świadoma zgoda	x		
Badania laboratoryjne	x		
Dobowe wydalenie sodu*		x	x
Badanie podmiotowe		x	x
Badanie przedmiotowe		x	x
Pomiar masy ciała/ wzrostu		x	x
Pomiar ciśnienia tętniczego		x	x
EKG		x	x
Kardiografia impedancyjna		x	x
Ocena PWV		x	x
Ocena Alx		x	x

* - dotyczy pacjentów, którzy wyrazili zgodę na badanie.

Wizyta nr 1

Wizyta obejmowała oznaczenie w dobowej zbiorce moczu wydalenia sodu i kreatyniny u chorych, którzy wyrazili zgodę na to badanie. Dobowa zbiórka moczu przeprowadzana była w dobie poprzedzającej wizytę.

Wszystkie pozostałe procedury wizyty nr 1 przeprowadzane zostały w godz. 8.00-11.00. Chorzy zgłaszali się na badanie na czczo (konieczne było zażycie w godzinach porannych leków oraz popicie ich niewielką ilością wody). Pacjenci byli zobowiązani powstrzymać się od picia napojów alkoholowych, co najmniej 24 godziny przed badaniem oraz palenia tytoniu na 12 godzin przed badaniem.

Pomiar ciśnienia tętniczego w warunkach klinicznych wykonywany był trzykrotnie, jednocześnie na obydwu kończynach górnych, w odstępach 1 minuty pomiędzy pomiarami, w pozycji siedzącej przy pomocy systemu Microlife® WatchBP® (Microlife AG Swiss Corporation, Switzerland) i poprzedzony był 5 minutowym odpoczynkiem w pozycji siedzącej. Do dalszych analiz wykorzystywano wartości ciśnienia tętniczego uzyskane z badania kończyny, na której stwierdzono wyższe wartości.

Podczas wizyty nr 1 wykonano 12-odprowadzeniowy spoczynkowy zapis EKG (aparat BTL 08 LT, BTL Industries Ltd. UK) oraz badanie kardiografii impedancyjnej przy pomocy systemu HOTMAN (HEMO SAPIENS INC.) Oba badania zostały przeprowadzone w pozycji leżącej po 5 minutowym odpoczynku.

Badanie szyjno-udowej PWV zostało wykonane za pomocą systemu SphygmoCor (AtCor Medical Pty Ltd., Sydney, Australia). Badanie przeprowadzono w temperaturze pokojowej 21-23 stopni Celsjusza po 10 minutowym odpoczynku, w pozycji leżącej. Ocena aortalnej PWV wykonywana została poprzez detekcję fali tętna na tętnicy szyjnej oraz tętnicy udowej. Ocena PWV wykonana została dwukrotnie, w pomiarze wykonanym bezpośrednio jeden po drugim.

Badanie Alx i ciśnienia centralnego (ang. PWA – *pulse wave analysis*) została wykonana metodą tonometrii aplanacyjnej za pomocą tego samego systemu SphygmoCor, wykorzystując tzw. funkcję transferową w celu przekształcenia kształtu fali tętna z tętnicy promieniowej. Ocena Alx wykonana została dwukrotnie, w pomiarze wykonanym bezpośrednio jeden po drugim.

Wizyta nr 2

Wizyta nr 2 odbyła się w odstępie 20-40 dni od wizyty nr 1. Pacjent podczas wizyty nr 1 został pouczony o konieczności przestrzegania przez okres pomiędzy wizytami dotychczasowych zaleceń lekarskich i codziennego przyjmowania leków hipotensyjnych oraz innych leków stosowanych w schorzeniach przewlekłych (statyna, aspiryna, leków na cukrzycę), w tych samych stałych dawkach. W przypadku zmiany sposobu leczenia pacjent został wykluczony z

dalszej części badania. U żadnego z badanych chorych sposób stosowania leków nie uległ zmianie w trakcie trwania badania.

Wszystkie procedury wizyty nr 2 przeprowadzane zostały w godz. 8.00-11.00, w tych samych warunkach badania jak na wizycie nr 1. Chorzy oceniani byli na czczo, po uprzednim zażyciu w godzinach porannych leków oraz popiciu ich niewielką ilością wody, i powstrzymywaniu się od picia napojów alkoholowych, co najmniej 24 godziny przed badaniem oraz palenia tytoniu na 12 godzin przed badaniem.

Wizyta obejmowała oznaczenie w dobowej zbiorce moczu wydalania sodu i kreatyniny u chorych, którzy wyrazili zgodę na to badanie. Dobowa zbiórka moczu przeprowadzana była w dobie poprzedzającej wizytę.

Pacjenci zostali poddani badaniu podmiotowemu, podczas którego został zebrany wywiad dotyczący zdarzeń od czasu wizyty nr 1.

Następnie wykonano wszystkie procedury jak na wizycie nr 1. Przeprowadzono badanie przedmiotowe, pomiar masy ciała, wzrostu, pomiar ciśnienia tętniczego w warunkach klinicznych (wg tego samego protokołu), wykonano 12-odprowadzeniowy spoczynkowy zapis EKG, badanie kardiografii impedancyjnej (HOTMAN system) po 5 minutowym odpoczynku.

Badanie szyjno-udowej PWV i PWA wykonano według tego samego protokołu jak na wizycie nr 1.

3.5. Metody badawcze wykorzystane w pracy

3.5.1. Badanie podmiotowe i przedmiotowe, ocena ciśnienia tętniczego

Chorzy na każdej z wizyt zostali poddani badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu z uwzględnieniem pomiarów antropometrycznych oraz pomiaru ciśnienia tętniczego.

Przeprowadzenie wywiadu z pacjentami służyło stwierdzeniu przebytych oraz aktualnych schorzeń, rozpoznaniu na tej podstawie kryteriów włączenia do badania. W badaniu przedmiotowym oceniano także występowanie kryteriów

wykluczenia z badania (np. stwierdzenie zaburzeń rytmu, objawów przedmiotowych sugerujących nadciśnienie tętnicze wtórne).

Pomiar ciśnienia tętniczego wykonano przy pomocy systemu Microlife Watch BP jak opisano wyżej. W analizie wykorzystywano wartość średnią z trzech pomiarów, która była także wykorzystywana w ocenie PWV i Alx przeprowadzonej przy pomocy systemu SphygmoCor [99].

3.5.2. Kardiografia impedancyjna

Badanie wykonano w pozycji leżącej w temperaturze pokojowej ok. 21-23 stopnie Celsjusza po okresie, co najmniej 5 minutowego odpoczynku, w godzinach porannych, pomiędzy 9.00-11.00. Pacjenci powstrzymywali się od picia napojów zawierających kofeinę, co najmniej 3 godziny przed badaniem oraz napojów zawierających alkohol, co najmniej 24 godziny przed badaniem. W dniu badania pacjenci palący nie palili tytoniu. Podczas wykonywania oceny nie rozmawiali oraz nie spali, znajdowali się w pozycji leżącej na wznak. Każdy pacjent wykonywany miał bezpośrednio przed badaniem pomiar ciśnienia tętniczego na ramieniu, na którym podczas wizyty nr 1 uzyskano wyższe wartości ciśnienia tętniczego.

Pomiar dokonywany był metodą oscylometryczną przy pomocy aparatu Microlife Watch BP.

Badanie wykonywano za pomocą aparatu Modular HOTMAN System (w/EXT-TEBCO SN 3013). Stosowano elektrody *Very Low Current Dual Solid Gel* TEB typu HSE-2A (Rycina 2), które umieszczone były parami (1 elektroda nadawcza, 1 elektroda odbiorcza, w odległości 5 cm od siebie) po obydwu stronach podstawy szyi oraz na klatce piersiowej w liniach pachowych środkowych na wysokości wyrostka mieczykowatego mostka. Elektrody nadawcze doprowadzające prąd o natężeniu 7 uA oraz częstotliwości 65 kHz znajdowały się dystalnie od elektrod odbiorczych. Przykładowy zapis pomiaru parametrów hemodynamicznych za pomocą badania HOTMAN przedstawia Rycina 3.



Rycina 2. Elektrody wykorzystywane w badaniu metodą kardiografii impedancyjnej HOTMAN System w/EXT-TEBCO.



Rycina 3. Przykładowy wynik pomiaru parametrów hemodynamicznych metodą kardiografii impedancyjnej HOTMAN System w/EXT-TEBCO.

3.5.3. Pomiar PWV i Alx

Ocena PWV i Alx została wykonana zgodnie ze standardami przeprowadzenia badania ustalonymi przez grupę ekspertów w 2006 r. [10] i uaktualnionymi w 2012 r. [100]. W związku z tym, że celem niniejszej pracy była ocena powtarzalności i odtwarzalności metody pomiaru PWV i Alx, u każdego chorego pomiar wykonywano dwukrotnie, jeden bezpośrednio po drugim, odpowiednio podczas wizyty nr 1 dla PWV (PWV 1a, PWV 1b) i Alx (Alx 1a, Alx 1b). Analogicznie oceniono powtarzalność pomiarów na wizycie nr 2. Powodami odstąpienia od wykonania kolejnego trzeciego pomiaru była istota prowadzonego badania, którego głównym celem była ocena powtarzalności i odtwarzalność dwóch kolejnych pomiarów na dwóch oddzielnych wizytach. Oparto się także na wynikach badania opublikowanego w 2012 r., które wykazały zgodność pomiędzy średnią wartością PWV uzyskaną z dwóch pomiarów i wartością z trzech pomiarów w ocenie ryzyka S-N [101].

Badanie odbywało się w temperaturze pokojowej ok. 21-23 stopni Celsjusza, po okresie, co najmniej 10 minutowego odpoczynku, w godzinach porannych, pomiędzy 9.00-11.00. Pacjenci powstrzymywali się od picia napojów zawierających kofeinę, co najmniej 3 godziny przed badaniem oraz napojów zawierających alkohol, co najmniej 24 godziny przed badaniem [102-104]. W dniu badania pacjenci palący nie palili tytoniu [105]. Podczas wykonywania badania, pacjenci nie rozmawiali oraz nie spali, znajdowali się w pozycji leżącej na wznak. Każdy chory bezpośrednio przed badaniem PWV miał wykonany pomiar ciśnienia tętniczego (system Microlife Watch BP) na ramieniu, na którym wcześniej uzyskano wyższe wartości ciśnienia tętniczego.

Badania przeprowadzono przy pomocy systemu SpygmoCor SCOR-PVx (Nr 01213), do detekcji fali tętna używano tonometru aplanacyjnego (Nr 318858).

PWV badano oceniając falę tętna na tętnicy szyjnej oraz udowej (tzw. aortalna PWV), stosując tzw. bezpośredni pomiar odległości pomiędzy miejscami detekcji fali tętna na tętnicy szyjnej i udowej [18,21,22,100,106,107]. Zgodnie z

zaleceniami Sugawary i wsp. [22] oraz Webera i wsp. [21] odległość stosowana do obliczenia PWV obliczana była wg. wzoru:

$$PWV = 0.8 \cdot X_{direct} / \Delta t \text{ (m/s)}$$

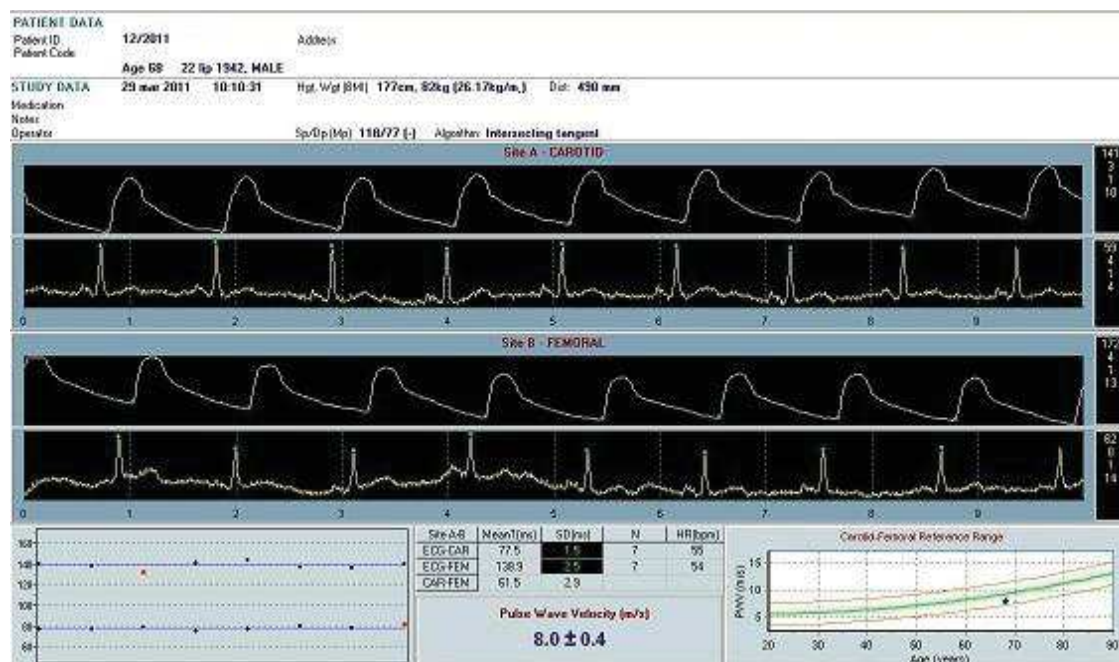
Program systemu dokonywał pomiaru czasu pomiędzy szczytem załamka R elektrokardiogramu a punktem początku narastania fali tętna (ang. *intersecting tangents*) w obydwu umiejscowieniach [19]. System wymagał minimum 3 par danych (różnica czasowa pomiędzy opisanymi punktami na krzywej fali tętna i wykresie EKG). Za kryterium poprawności oceny przyjmowano odchylenie standardowe (ang. SD – *standard deviation*) w/w pomiarów mniejsze niż 6%, oraz mniejsze niż 10% SD obliczonej PWV. Jeśli otrzymane wyniki nie spełniały kryterium $\leq 10\%$ SD obliczonej PWV, nie były brane pod uwagę w analizie.

Ciśnienie centralne oraz Alx obliczano przy pomocy tzw. funkcji transferowej (ang. *transfer function*), dokonując detekcji fali tętna na tętnicy promieniowej, przez co najmniej 12 sekund. Przed oceną dokonywano pomiaru ciśnienia na tętnicy ramiennej metodą oscylometryczną. Za kryterium poprawności oceny ciśnienia centralnego, ciśnienia wzmocnienia (ang. AP – *augmentation pressure*) i Alx przyjmowano tzw. Operator Index ≥ 80 oraz parametry jakości badania systemu SphygmoCor takie jak:

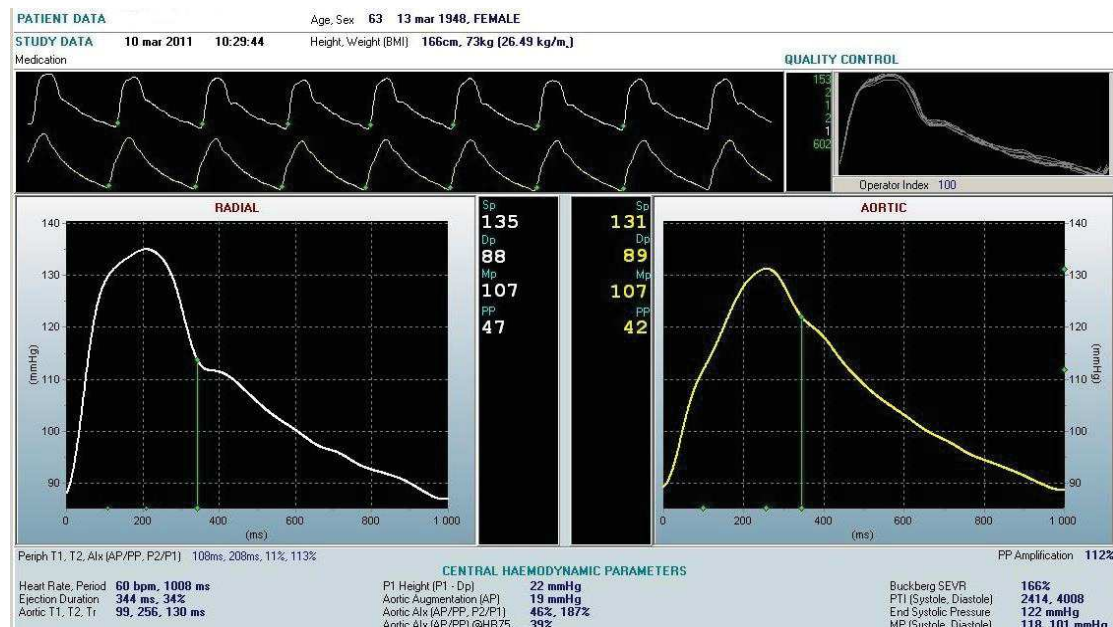
- ✓ Średnia wysokość analizowanych fal tętna (ang. *Average Pulse Height*) ≥ 80 ,
- ✓ Zmienność wysokości analizowanych fal tętna (ang. *Pulse Height Variation*) ≤ 5 ,
- ✓ Zmienność wartości ciśnienia rozkurczowego analizowanych fal tętna (ang. *Diastolic Variation*) ≤ 5 ,
- ✓ Zmienność kształtu analizowanych fal tętna (ang. *Shape Variation*) ≤ 2 .

Z względu na dowody wskazujące na zależność wskaźnika Alx od HR [64,108] w przedziale pomiędzy 40-110 uderzeń/minutę, uzyskane wyniki Alx w niniejszej pracy zostały skorygowane względem standardowej wartości HR wynoszącej 75 uderzeń/minutę i są prezentowane w niniejszej pracy jako

Alx@75. Przykładowy zapis PWV i PWA przedstawiają odpowiednio Rycina 4 i Rycina 5.



Rycina 4. Przykładowy zapis oceny PWV za pomocą systemu Sphygmocor.



Rycina 5. Przykładowy zapis oceny ciśnienia centralnego i Alx za pomocą systemu Sphygmocor.

3.6. Metody analizy statystycznej

Badane parametry zostały wyrażone, jako wartość średnia (mean) $\pm$ SD i wartość procentową (%). Powtarzalność i odtwarzalność pomiaru PWV i Alx@75 została oceniona za pomocą metody Blanda i Altmana oraz współczynnika korelacji wewnątrzklasowej (ang. ICC – *interclass correlation coefficient*).

Metoda Blanda i Altmana ocenia stopień zgodności pomiędzy dwoma pomiarami. Za wynik powtarzalny uznaje się, jeśli 95% średniej różnic pomiędzy wynikami par pomiarów znajduje w przedziale zgodności (ang. *limits of agreement*) [109].

Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej ICC uwzględnia limit i zgodność, na poziomie przedziału ufności (ang. CI- *confidence interval*) 95%, który oceniono na podstawie dwukierunkowego modelu efektów mieszanych (ang. *two way mixed effects model*), typ A, wykorzystując zgodność całkowitą (ang. *absolute agreement*) dla pojedynczych pomiarów i uśrednionych pomiarów [110].

Zależność pomiędzy badanymi zmiennymi została oceniona za pomocą współczynnika korelacji liniowej Pearsona.

Porównanie badanych parametrów pomiędzy wizytami oceniono za pomocą testu t-Studenta. $P < 0.05$ przyjęto za wartość znamienne statystyczną.

Do analizy statystycznej wykorzystano program SigmaPlot wersja 13.0.0.83 (Systat Software, Inc. Leadtools, Dundas Software LTD. Reg. No. 775201235) i program IBM SPSS wersja 21 (USA).

4. Wyniki

4.1. Charakterystyka badanej grupy

Szczegółowa charakterystyka badanej grupy została przedstawiona w Tabeli 1.

Wśród 74 badanych było 47 mężczyzn i 27 kobiet. Średni wiek badanej grupy wynosił 56.8 ± 11.6 lat, BMI odpowiednio 29.9 ± 5.1 kg/m². Chorzy przyjmowali średnio 2.1 ± 1.0 leki hipotensyjne z pięciu różnych grup o odmiennym mechanizmie działania (Tabela 1) ze średnimi wartościami ciśnienia tętniczego w gabinecie lekarskim wynoszącymi 144.9 ± 17.1 mm Hg dla SBP i 88.2 ± 10.5 mm Hg dla DBP (Tabela 2).

Cukrzycę typu 2 rozpoznano wcześniej u 15 chorych, zaś stan przedcukrzycowy stwierdzono u 31 z 74 badanych pacjentów. Znaczny odsetek chorych (84%) przyjmował statynę. Średnie wartości lipidogramu i kreatyniny były w granicach prawidłowych (Tabela 1).

4.2. Prędkość fali tętna u badanej grupy chorych

4.2.1. Powtarzalność badania PWV na wizycie pierwszej

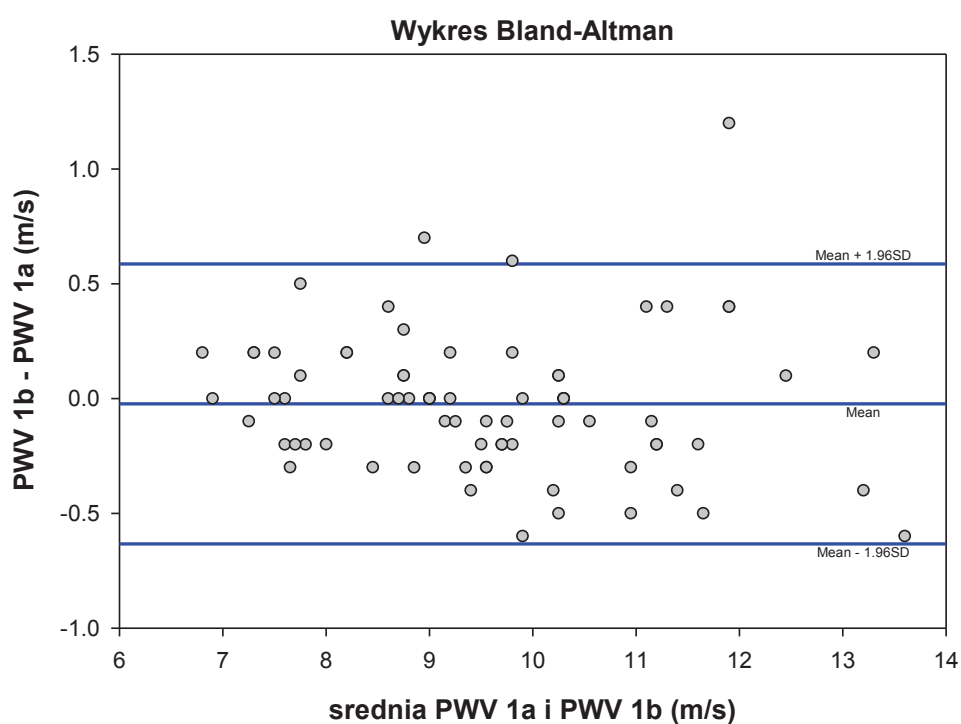
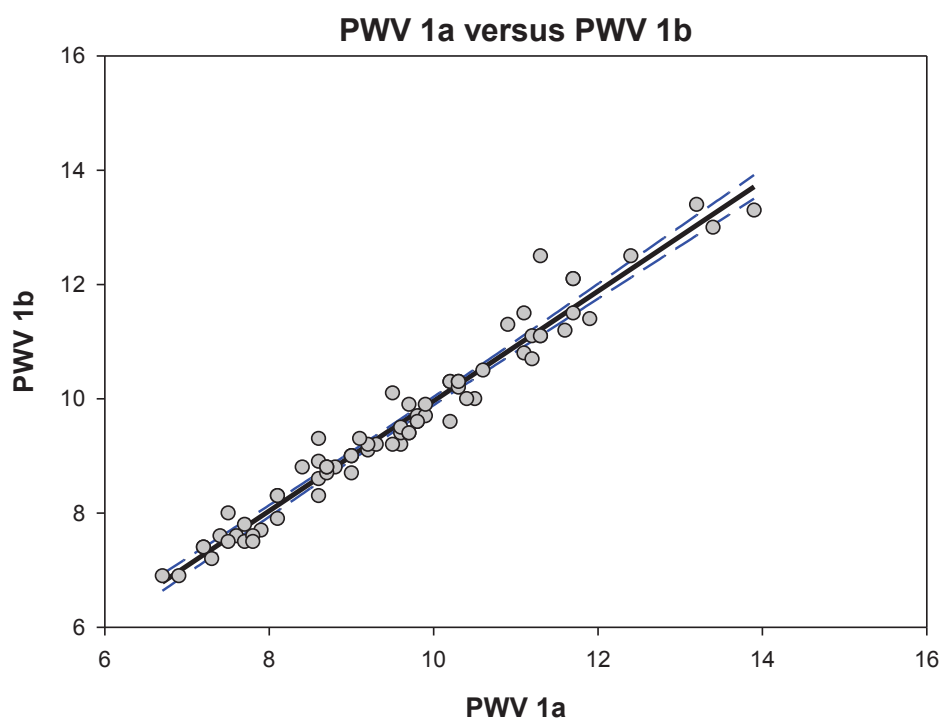
Powtarzalność badania PWV na wizycie pierwszej przedstawia Rycina 6.

Metoda analizy Blanda i Altmana wykazała, że średnia różnica pomiędzy pomiarem pierwszym (PWV 1a) i drugim (PWV 1b) na wizycie pierwszej wynosiła -0.02 m/s, zaś średnie SD dla różnic pomiędzy PWV 1a i PWV 1b wynosiło 0.31 m/s. Granice zgodności wynosiły odpowiednio od -0.633 do 0.587 m/s. W przedziale tym znajdowało się około 98.52 % różnic między parami podziałów. Oznacza to, że współczynnik Blanda i Altmana (procent par pomiarów, dla których różnica znajdowała się poza granicami zgodności) wynosił 1.48%. Jedna z 74 par pomiarów znajdowała się na granicy zgodności (Rycina 6).

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy.

Parametr	Liczba (n=74)
Wiek (lata)	56.8±11.6
BMI (kg/m ²)	29.9±5.1
Płeć (mężczyźni/kobiety)	47/27
Palenie	15 (20%)
Stan przedcukrzycowy/Cukrzyca typu 2	31/15
Ilość leków hipotensyjnych	2.1±1.0
ACEI	37 (50%)
ARB	29 (39%)
βeta-blokery	37 (50%)
Blokery kanału wapniowego	31 (42%)
Diuretyki	24 (32%)
Statyny	62 (84%)
Aspirina	35 (47%)
LDL-cholesterol (mg/dl)	111.0±44.6
HDL-cholesterol (mg/dl)	49.1±10.8
Triglicerydy (mg/dl)	140.4±68.6
Potas (mmol/L)	4.6±0.5
Glukoza (mg/dl)	108.4±22.8
Kreatynina (mg/dl)	0.97±0.16
24-godz. wydalanie Na (mmol)	258.8±80.2
24-godz. wydalanie kreatyniny (mg)	16.1±4.9
Wydalanie Na/wydalania kreatyniny (mmol/mg)	17.1±6.3

Mean±SD, dane wyrażone w %. ACEI oznacza inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonistę receptora angiotensyny II; LDL, lipoproteiny niskiej gęstości; HDL, lipoproteiny dużej gęstości; godz., godzinne.



Rycina 6. Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami PWV a średnią wartością PWV na wizycie pierwszej.

Bias = -0.0230 m/s średnia różnica między pomiarami

SD = 0.3112 m/s SD dla różnic pomiędzy PWV1a i PWV1b

Limits of Agreement = $-0.6330, 0.5870$ m/s granice zgodności

Bias 95% CI = -0.095 do 0.049

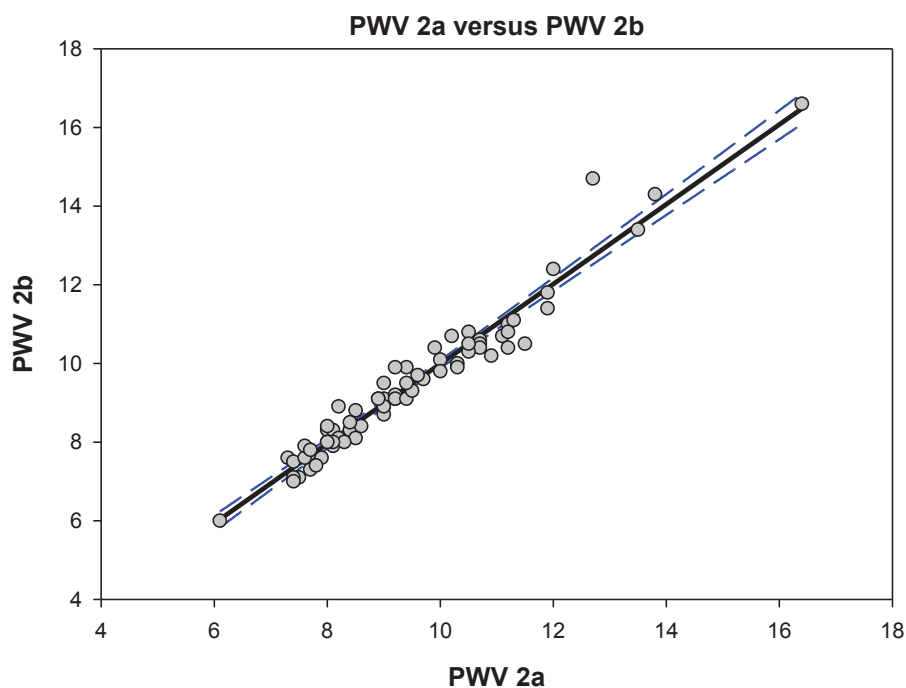
Dolny limit zgodności 95% CI = -0.7577 do -0.5083

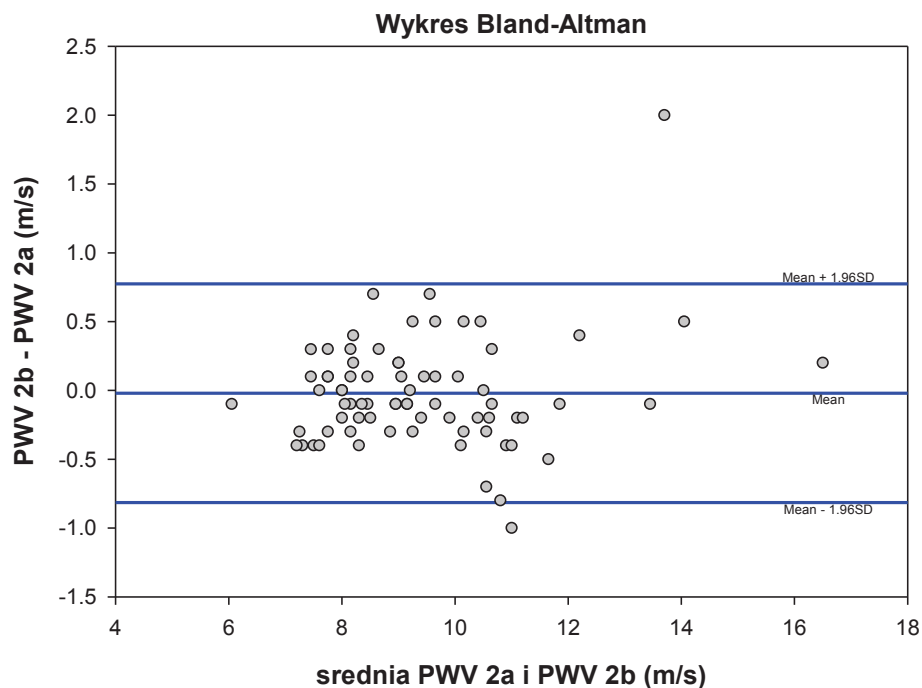
Górny limit zgodności 95% CI = 0.4623 do 0.7117

4.2.2. Powtarzalność badania PWV na wizycie drugiej

Powtarzalność badania PWV na wizycie drugiej przedstawia Rycina 7.

Metoda analizy Blanda i Altmana wykazała, że średnia różnica pomiędzy pomiarem pierwszym (PWV 2a) i drugim (PWV 2b) na wizycie drugiej wynosiła -0.02 m/s, zaś średnie SD dla różnic pomiędzy PWV 2a i PWV 2b wynosiło 0.40 m/s. Granice zgodności wynosiły odpowiednio od -0.814 do 0.774 m/s. W przedziale tym znajdowało się około 98.5 % różnic między parami podziałów. Oznacza to, że współczynnik Blanda i Altmana (procent par pomiarów, dla których różnica znajdowała się poza granicami zgodności) wynosił 1.48%. Jedna z 74 par pomiarów znajdowała się na granicy zgodności (Rycina 7).





Rycina 7. Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami PWV a średnią wartością PWV na wizycie drugiej.

Bias = -0.0203 m/s średnia różnica między pomiarami

SD = $.4054$ m/s SD dla różnic pomiędzy PWV 2a i PWV 2b

Limits of Agreement = $-0.8149, .7744$ m/s granice zgodności

Bias 95% CI = -0.1141 do 0.0735

Dolny limit zgodności 95% CI = -0.9774 do -0.6525

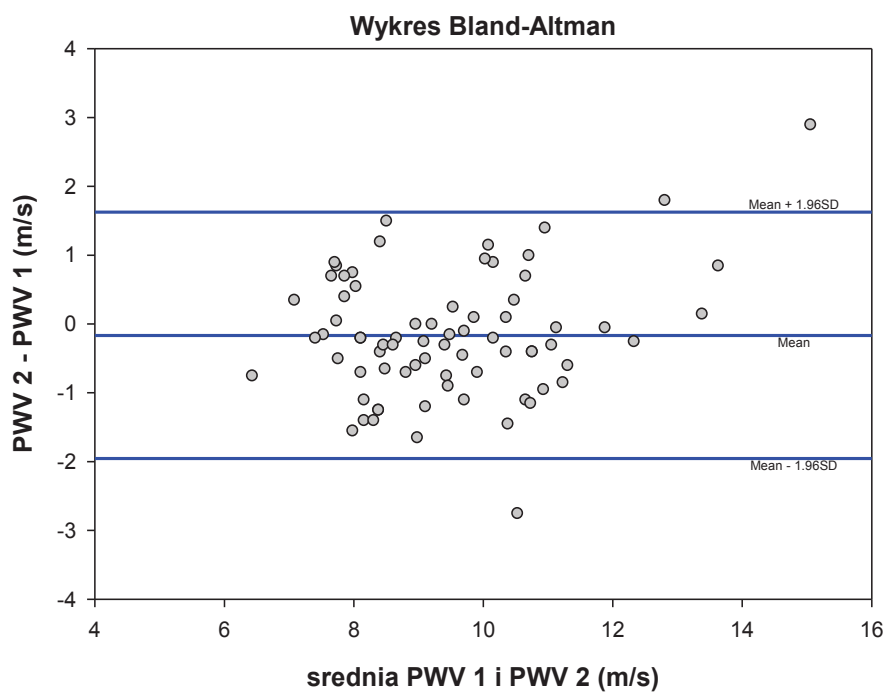
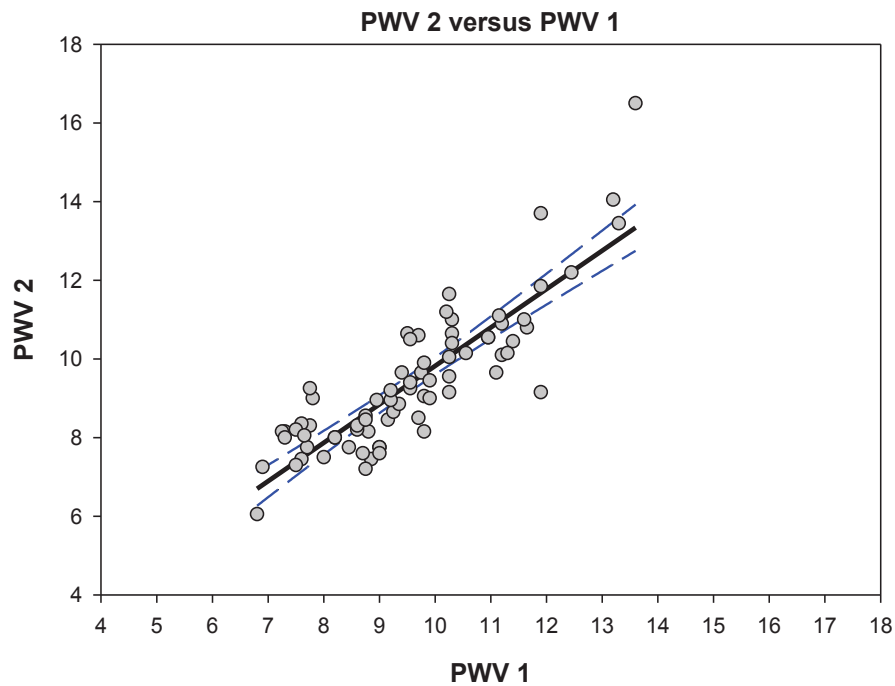
Górny limit zgodności 95% CI = 0.6119 do 0.9368

4.2.3. Odtwarzalność badania PWV

Odtwarzalność badania PWV pomiędzy uśrednioną wartością PWV z obu pomiarów na wizycie pierwszej i uśrednioną wartością PWV z obu pomiarów na wizycie drugiej przedstawia Rycina 8.

Metoda analizy Blanda i Altmana wykazała, że średnia różnica pomiędzy uśrednioną wartością PWV na wizycie pierwszej (PWV 1) i uśrednioną wartością PWV na wizycie drugiej (PWV2) wynosiła -0.16 m/s, zaś średnie SD dla różnic

pomiędzy PWV 1 i PWV 2 wynosiło 0.91 m/s. Granice zgodności wynosiły odpowiednio od -1.955 do 1.625 m/s. W przedziale tym znajdowało się około 97.8 % różnic między parami podziałów. Oznacza to, że współczynnik Blanda i Altmana (procent par pomiarów, dla których różnica znajdowała się poza granicami zgodności) wynosił 2.2% (Rycina 8).



Rycina 8. Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami uśrednionej wartości PWV na wizycie pierwszej i drugiej a średnią wartością PWV na obu wizytach.

Bias = -0.1649 m/s średnia różnica między pomiarami

SD = .9135 m/s SD dla różnic pomiędzy PWV 1 i PWV 2

Limits of Agreement = -1.9553, 1.6255 m/s granice zgodności

Bias 95% CI = -0.3762 do 0.0465

Dolny limit zgodności 95% CI = -2.3213 do -1.5893

Górny limit zgodności 95% CI = 1.2595 do 1.9916

4.2.4. Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej dla powtarzalności i odtwarzalności PWV

W badanej grupie chorych współczynnik korelacji wewnątrzklasowej ICC pomiędzy dwoma pomiarami PWV na wizycie pierwszej wynosił 0.981 z 95% przedziałem ufności pomiędzy tymi pomiarami od 0.970 do 0.988 (Tabela 2).

ICC pomiędzy dwoma pomiarami PWV na wizycie drugiej był 0.975 z 95% przedziałem ufności pomiędzy dwoma pomiarami PWV od 0.960 do 0.984. Wyniki te oznaczają powtarzalność na poziomie doskonałym zarówno na wizycie pierwszej jak i drugiej (Tabela 2).

Współczynnik ICC pomiędzy uśrednioną wartością z dwóch pomiarów PWV na wizycie pierwszej i uśrednioną wartością z dwóch pomiarów PWV na wizycie drugiej wynosił 0.851 z 95% przedziałem ufności pomiędzy tymi dwoma uśrednionymi pomiarami z obu wizyt od 0.773 do 0.903. Innymi słowy, odtwarzalność PWV oceniona za pomocą ICC (0.851) była na poziomie dobrym (Tabela 2).

Tabela 2. Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ICC) z 95% przedziałem ufności pomiędzy dwoma pomiarami PWV na wizycie 1 (PWV 1a, PWV 1b), wizycie drugiej (PWV 2a, PWV 2b) i pomiędzy średnią wartością PWV pomiędzy dwoma wizytami (PWV 1, PWV 2).

Parametr	ICC	95% Przedział ufności		Test F wartość prawdziwa 0			
		dolny zakres	górny zakres	Value	df1	df2	Sig
PWV 1a vs PWV 1b							
Pojedyncze pomiary	.981	.970	.988	102.338	73	73	.000
PWV 2a vs PWV 2b							
Pojedyncze pomiary	.975	.960	.984	77.870	73	73	.000
PWV 1 vs PWV 2							
Pojedyncze pomiary	.851	.773	.903	12.610	73	73	.000

4.3. Wpływ parametrów hemodynamicznych na odtwarzalność PWV

4.3.1. Parametry hemodynamiczne na obydwu wizytach

U badanych chorych nie obserwowano statystycznie istotnych zmian w wynikach pomiarów obwodowego i centralnego ciśnienia tętniczego, zarówno SBP i DBP podczas dwóch wizyt (Tabela 3).

Wartość średniego ciśnienia tętniczego (MAP), ciśnienia tętna (PP), akcji serca (HR), objętości wyrzutowej (SV) i zawartości płynu w klatce piersiowej (TFC) nie różniły się istotnie w obserwacjach dokonanych na dwóch kolejnych wizytach (Tabela 3).

Tabela 3. Średnia wartość ciśnienia tętniczego, akcji serca, objętości wyrzutowej i zawartości płynu w klatce piersiowej podczas dwóch wizyt.

Parametr	Wizyta 1	Wizyta 2	<i>P value</i>
bSBP (mm Hg)	144.9±17.1	145.9±17.9	0.52
bDBP (mm Hg)	88.2±10.5	87.3±11.4	0.28
MAP (mm Hg)	107.7±13.1	107.4±13.2	0.73
cSBP (mm Hg)	132.8±17.2	132.9±16.8	0.92
cDBP (mm Hg)	89.4±10.8	88.5±11.6	0.30
PP (mm Hg)	56.7±11.8	58.6±12.4	0.14
HR (bpm)	67.8±9.8	67.9±9.3	0.72
TFC (1/Ω)*	0.034±0.007	0.034±0.006	0.21
SV (ml)*	51.88±14.55	53.07±11.8	0.14

Test parametryczny t-Studenta

*Kardiografia impedancyjna ICG była dostępna u 68 chorych.

4.3.2. Dobowe wydalanie sodu u badanej grupy

U badanych chorych nie obserwowano znamiennych różnic w dobowym wydalaniu sodu, wydalaniu kreatyniny i stosunku wydalanego sodu do kreatyniny w 24-godzinnej zbiórce moczu pomiędzy wizytą pierwszą i wizytą drugą (Tabela 4).

Tabela 4. Wydalanie sodu i kreatyniny pomiędzy dwoma wizytami.

Parametr	Wizyta 1	Wizyta 2	<i>P value</i>
Wydalanie Na (mmol/dobę)	258.8±79.4	266.1±110.9	0.57
Wydalanie kreatyniny (mg/dobę)	16.1±4.8	16.2±5.3	0.66
Wydalanie Na/kreatyniny (mmol/mg)	17.07±6.2	17.11±7.4	0.57

Test parametryczny t-Studenta

Dobowa zbiórka moczu była dostępna u 55 z 74 badanych chorych.

4.3.3. Związek pomiędzy PWV i parametrami hemodynamicznymi pomiędzy wizytami u badanej grupy

W badanej grupie chorych wiek, BMI, wzrost, poziom kreatyniny i dobowego wydalania sodu nie wpłynął istotnie na odtwarzalność badania PWV (Tabela 5). Pomimo, że nie zaobserwowano istotnych różnic w parametrach hemodynamicznych pomiędzy wizytami (Tabela 3), wykazano znamienne statystycznie korelacje pomiędzy wielkością zmian (Δ , delta) PWV (różnica PWV pomiędzy dwoma wizytami) a zmianami ciśnienia tętniczego obwodowego i centralnego (Tabela 5). Oznacza to, że im wyższe różnice w wartości ciśnienia tętniczego (SBP, DBP, MAP) obserwowano pomiędzy wizytami, tym większa była rozbieżność pomiędzy wynikami pomiarów PWV (Tabela 5).

Zmiany akcji serca (HR) pomiędzy wizytami mogły przyczynić się do zmian wartości PWV pomiędzy wizytami ($r=0.21$, $P=0.070$). Zmiany ciśnienia

tętna (PP) nie wpłynęły istotnie na zmiany wartości PWV pomiędzy wizytami (Tabela 5).

PWV na wizycie pierwszej nie wpłynęło istotnie na różnicę pomiarów (Δ , delta) PWV, podczas gdy wartości PWV na wizycie drugiej istotnie korelowały ze zmianami PWV obserwowanymi pomiędzy wizytami (Tabela 5).

Tabela 5. Porównanie współczynników korelacji średniej wartości PWV na wizycie 1 (PWV1), wizycie 2 (PWV 2), różnicy PWV (Δ PWV) pomiędzy wizytami ze zmiennymi klinicznymi.

Parametr	Δ PWV	
	<i>r</i>	<i>P</i>
Wiek	0.02	0.84
BMI	0.04	0.69
Wzrost	0.13	0.28
Δ bSBP*	0.35	0.002
Δ bDBP*	0.43	<0.001
Δ MAP*	0.44	<0.0001
Δ cSBP*	0.36	0.001
Δ cDBP*	0.44	<0.0001
Δ PP	0.15	0.20
Δ HR	0.21	0.070
Δ TFC	-0.14	0.25
Δ SV	-0.07	0.53
PWV 1	-0.04	0.74
PWV 2*	0.47	<0.0001
Kreatynina	0.05	0.68
Δ Wydalanie Na/wydalanie kreatyniny	0.15	0.29

* oznacza korelację znamienne statystyczną

4.3.4. PWV w ocenie ryzyka sercowo-naczyniowego

Uwzględniając wytyczne Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego [54], w których za punkt odcięcia dla rozpoznania SUN dla szyjno-udowej PVW przyjęto wartość >10 m/s, szczegółowa ocena badanych chorych wykazała, że:

1. Podczas wizyty nr 1, w obydwu pomiarach PWV wartość >10 m/s uzyskano u 24 badanych chorych, co stanowi 32.4% wszystkich badanych.
2. Podczas wizyty nr 1, u trzech (4%) badanych chorych wartość jednego z badań PWV wyniosła >10 m/s, przy wartości badania drugiego ≤ 10 m/s.
3. Podczas wizyty nr 2, w obydwu pomiarach PWV wartość >10 m/s uzyskano u 21 chorych, co stanowi 28.4% wszystkich badanych.
4. Podczas wizyty nr 2, u czterech (5.4%) chorych wartość jednego z badań PWV wyniosła >10 m/s, przy wartości badania drugiego ≤ 10 m/s.
5. Przy uwzględnieniu uśrednionych wartości PWV z dwóch pomiarów pomiędzy dwoma wizytami ($PWV1a+PWV1b/2$ vs $PWV2a+PWV2b/2$), u 22 chorych wartość PWV w obydwu badaniach wyniosła >10 m/s, co stanowi 29.7% wszystkich badanych.
6. Przy uwzględnieniu uśrednionych wartości PWV z dwóch pomiarów pomiędzy dwoma wizytami ($PWV1a+PWV1b/2$ vs $PWV2a+PWV2b/2$), u 7 chorych wartość jednego z badań wyniosła >10 m/s, przy wartości badania drugiego ≤ 10 m/s, co stanowi 9.5% wszystkich badanych.

Badana grupa została również poddana szczegółowej ocenie wielkości PWV pod względem wartości normalnych uwzględniających wiek dla zdrowej populacji bez obecnych czynników ryzyka S-N [18]. Analiza ta wykazała, że:

1. Podczas wizyty nr 1, wynik obydwu pomiarów PWV przekraczał górny zakres wartości normalnych u 18 chorych, co stanowi 24.3% badanych.

2. Podczas wizyty nr 1, tylko u jednego pacjenta (1.4% wszystkich badanych) wynik jednego z pomiarów PWV przekraczał górny zakres wartości normalnych, przy wyniku drugiego pomiaru będącego w zakresie wartości prawidłowych.
3. Podczas wizyty nr 2, wynik obydwu pomiarów PWV przekraczał górny zakres wartości normalnych u 12 chorych, co stanowi 16.2% wszystkich badanych.
4. Podczas wizyty nr 2, tylko u dwóch pacjentów (2.7% wszystkich badanych) wynik jednego z pomiarów przekraczał górny zakres wartości normalnych, przy prawidłowym wyniku drugiego pomiaru.
5. Przy uwzględnieniu uśrednionych wartości PWV z dwóch pomiarów na dwóch wizytach ($PWV1a+PWV1b/2$ vs $PWV2a+PWV2b/2$), u 13 chorych średnie wartości PWV z obydwu wizyt przekraczały górny zakres wartości normalnych. Stanowi to 17.5% wszystkich badanych
6. Przy uwzględnieniu uśrednionych wartości PWV z dwóch pomiarów na dwóch wizytach ($PWV1a+PWV1b/2$ vs $PWV2a+PWV2b/2$), u 11 chorych średnia wartość PWV na jednej z wizyt przekraczała górny zakres wartości normalnych, przy wyniku mieszczącym się w normie na wizycie drugiej. Stanowi to 14.9% wszystkich badanych.

W badanej grupie, u 19 z 74 badanych chorych wykazano zmiany PWV wynoszące $>\pm 1.0$ m/s pomiędzy uśrednionymi wartościami PWV z dwóch wizyt. Charakterystykę tych 19 chorych ze zmianami PWV wynoszące $>\pm 1.0$ m/s przedstawiono w Tabeli 6. Grupa ta (Tabela 6) nie różniła się od pozostałych chorych (Tabela 1).

Nie obserwowano istotnych różnic w SBP, DBP, MAP, SV, TFC i ilości wydalanego sodu pomiędzy wizytami u tych 19 chorych. Z badanych zmiennych wpływających na odtwarzalność badania PWV, zaobserwowano podobne korelacje jak w przypadku wszystkich badanych chorych, stad nie prezentowano ich ponownie.

Tabela 6. Charakterystyka chorych z różnicą PWV >1 m/s pomiędzy wizytami.

Parametr	Liczba (n=19)
Wiek (lata)	56.1±12.6
BMI (kg/m ²)	29.4±3.9
Płeć (mężczyźni/kobiety)	10/9
Palenie	5 (26%)
Stan przedcukrzycowy/ Cukrzyca typu 2	9/2
Ilość leków hipotensyjnych	2.4±0.9
ACEI	12 (63%)
ARB	6 (32%)
βeta-blokery	14 (74%)
Blokery kanału wapniowego	6 (32%)
Diuretyki	7 (37%)
Statyny	18 (95%)
Aspirina	8 (42%)
LDL-cholesterol (mg/dl)	129.7±51.0
HDL-cholesterol (mg/dl)	50.5±10.5
Triglicerydy (mg/dl)	133.6±65.3
Potas (mmol/L)	4.6±0.6
Glukoza (mg/dl)	104.7±20.3
Kreatynina (mg/dl)	0.98±0.19
24-godz. wydalanie Na (mmol)	225.2±71.8
24-hour wydalanie kreatyniny (mg)	14.2±4.5
Wydalanie Na/wydalania kreatyniny (mmol/mg)	16.2±3.3

Mean±SD, dane wyrażone w %. ACEI oznacza inhibitor enzymu konwertującego angiotensynę; ARB, antagonist receptoru angiotensyny II;

LDL, lipoproteiny niskiej gęstości; HDL, lipoproteiny dużej gęstości; godz., godzinne.

4.3.5. Ryzyko sercowo-naczyniowe w badanej grupie

U badanych chorych oszacowano ryzyko 10-letniego zgonu z powodu zdarzeń S-N określone według tabel SCORE dla populacji polskiej. Pomimo ograniczeń tej metody, tabele SCORE zastosowano także do oceny ryzyka u badanych chorych <40 roku życia, oceniając u nich tak jak u pozostałych pacjentów ryzyko bezwzględne. U chorych z udokumentowaną oraz istotną "reakcją białego fartucha", spełniających kryteria dobrej kontroli ciśnienia tętniczego na podstawie przeprowadzonych zgodnie z kryteriami ESH/ESC pomiarami domowymi i uprzednio wykonanego całodobowego monitorowania ciśnienia tętniczego (ABPM), w ocenie ryzyka S-N zastosowano wartość SBP 140 mm Hg. Na podstawie analizy skali SCORE wykazano:

- ✓ Ryzyko niskie (<1%) oszacowano u 4 chorych (6.8%),
- ✓ Ryzyko umiarkowane (1-4%) oszacowano u 27 chorych (45.8%),
- ✓ Ryzyko wysokie (5-9%) oszacowano u 21 chorych (35.6%),
- ✓ Ryzyko bardzo wysokie ($\geq 10\%$) oszacowano u 7 chorych (11.9%).

Nie zastosowano skali SCORE w celu oceny ryzyka S-N u 15 z 74 badanych chorych z rozpoznaną wcześniej cukrzycą typu 2 (Tabela 1). W ich ocenie zastosowano tabele ESH/ESC określając to ryzyko, jako bardzo wysokie u trzech chorych i wysokie u pozostałych 12 pacjentów.

Zatem, stosując dwa sposoby oceny ryzyka S-N wykazano, że:

- ✓ Niski poziom ryzyka S-N oszacowano u 4 chorych (5.4% badanych),
- ✓ Umiarkowany poziom ryzyka S-N oszacowano u 27 chorych (36.5% badanych),
- ✓ Wysoki poziom ryzyka S-N oszacowano u 33 chorych (44.6% badanych),
- ✓ Bardzo wysoki poziom ryzyka S-N oszacowano u 10 chorych (13.5% badanych).

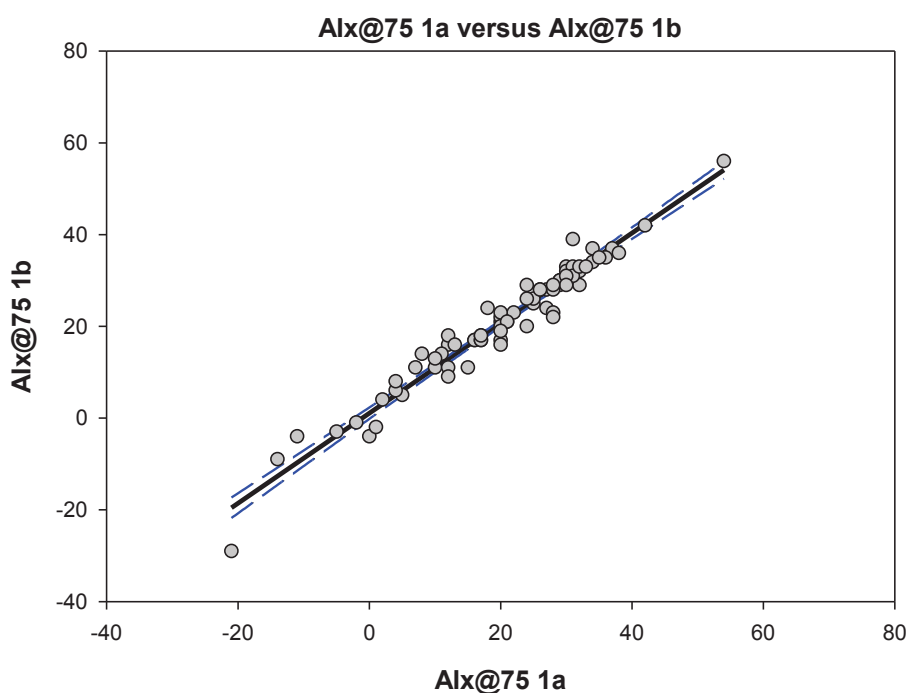
W niniejszej pracy u badanej grupy chorych przeważał, zatem umiarkowany i wysoki poziom ryzyka S-N.

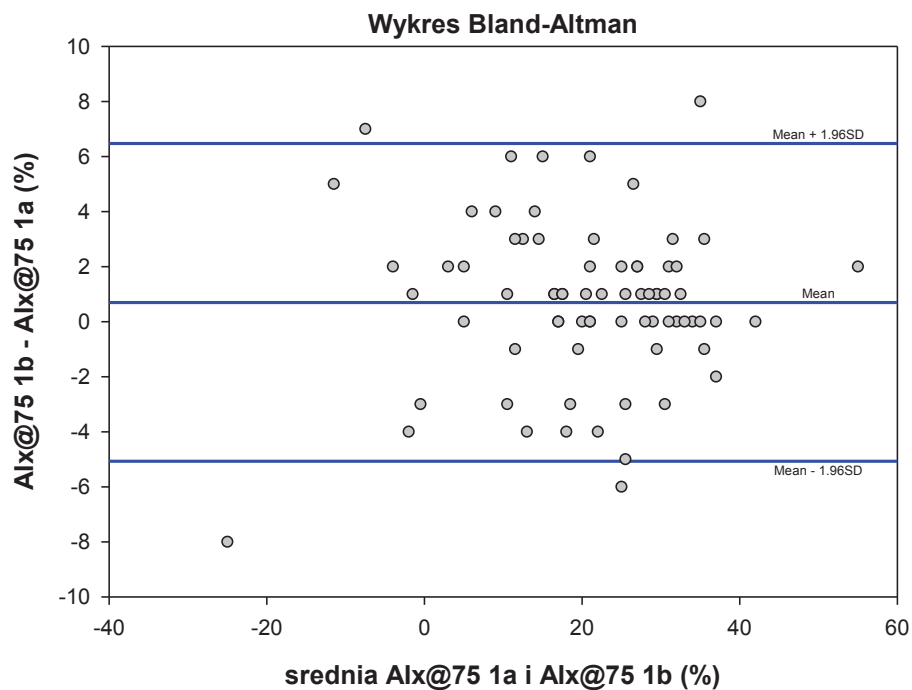
4.4. Wskaźnik wzmocnienia u badanej grupy

4.4.1. Powtarzalność badania Alx@75 na wizycie pierwszej

Powtarzalność Alx@75 na wizycie pierwszej przedstawia Rycina 9.

Metoda analizy Blanda i Altmana wykazała, że średnia różnica pomiędzy pomiarem pierwszym (Alx@75 1a) i drugim (Alx@75 1b) na wizycie pierwszej wynosiła -0.70% , zaś średnie SD dla różnic pomiędzy Alx@75 1a i Alx@75 1b wynosiło 2.94% . Granice zgodności wynosiły odpowiednio od -5.071 do 6.476% . W przedziale tym znajdowało się około 97.04% różnic między parami podziałów. Oznacza to, że współczynnik Blanda i Altmana wynosił 2.96% . Jedna z 74 par pomiarów znajdowała się na granicy zgodności (Rycina 9).





Rycina 9. Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami Alx@75 a średnią wartością Alx@75 na wizycie pierwszej.

Bias = .7027 % średnia różnica między pomiarami

SD = 2.9458 % SD dla różnic pomiędzy Alx@75 1a i Alx@75 1b

Limits of Agreement = -5.0710, 6.4764 % granice zgodności

Bias 95% CI = 0.0213 do 1.3842

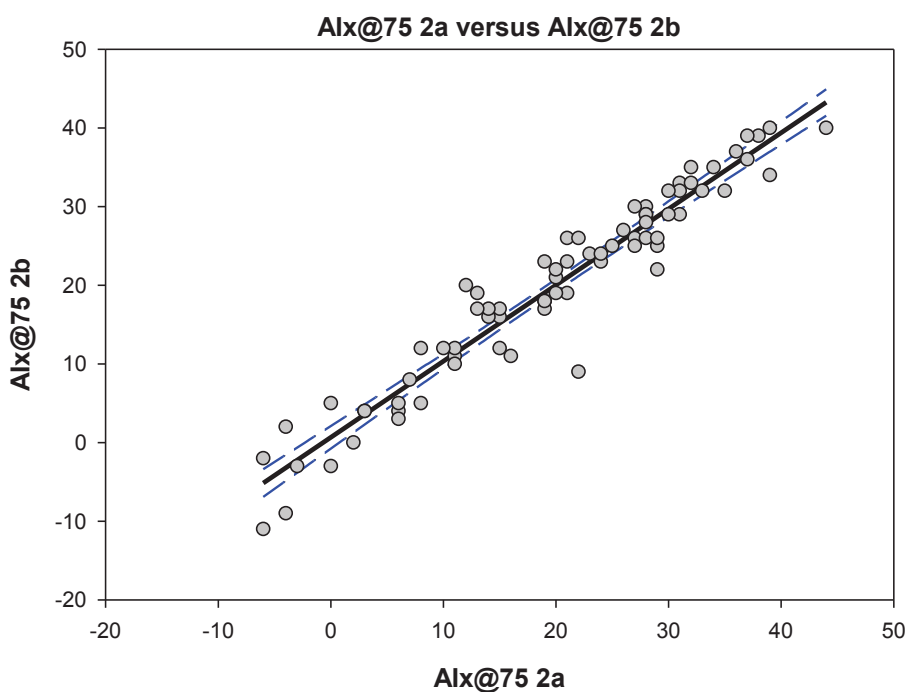
Dolny limit zgodności 95% CI = -6.2513 do -3.8907

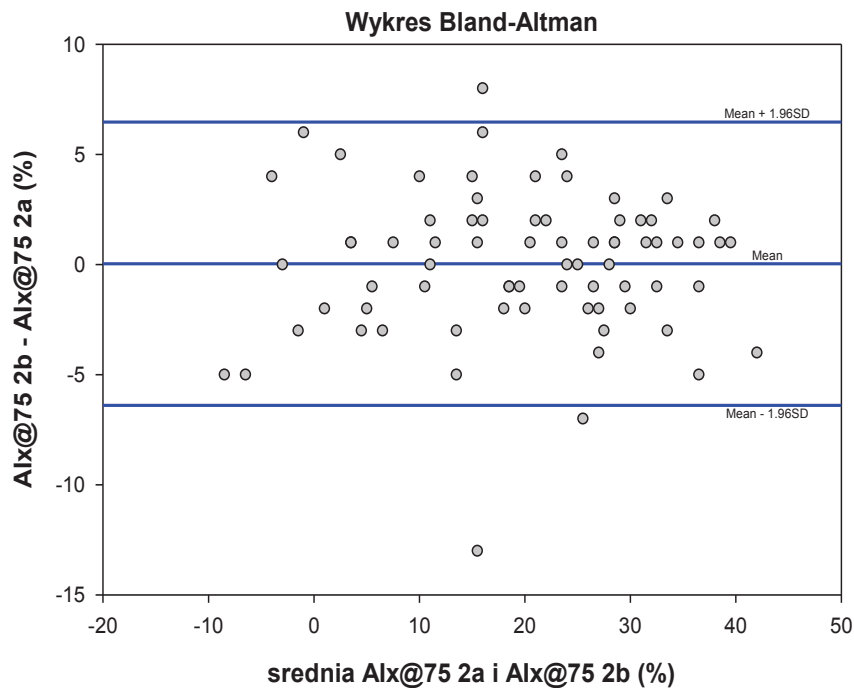
Górny limit zgodności 95% CI = 5.2961 do 7.6567

4.4.2. Powtarzalność badania Alx@75 na wizycie drugiej

Powtarzalność Alx@75 na wizycie drugiej przedstawia Rycina 10.

Metoda analizy Blanda i Altmana wykazała, że średnia różnica pomiędzy pomiarem pierwszym (Alx@75 2a) i drugim (Alx@75 2b) na wizycie pierwszej wynosiła -0.04%, zaś średnie SD dla różnic pomiędzy Alx@75 2a i Alx@75 2b wynosiło 3.28%. Granice zgodności wynosiły odpowiednio od -6.394 do 6.475%. W przedziale tym znajdowało się około 97.8% różnic między parami podziałów. Oznacza to, że współczynnik Blanda i Altmana wynosił 2.2% (Rycina 10).





Rycina 10. Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami Alx@75 a średnią wartością Alx@75 na wizycie drugiej.

Bias = .0405 % średnia różnica między pomiarami

SD = 3.2832 % SD dla różnic pomiędzy Alx@75 2a i Alx@75 2b

Limits of Agreement = -6.3945, 6.4755 % granice zgodności

Bias 95% CI = -0.719 do 0.8

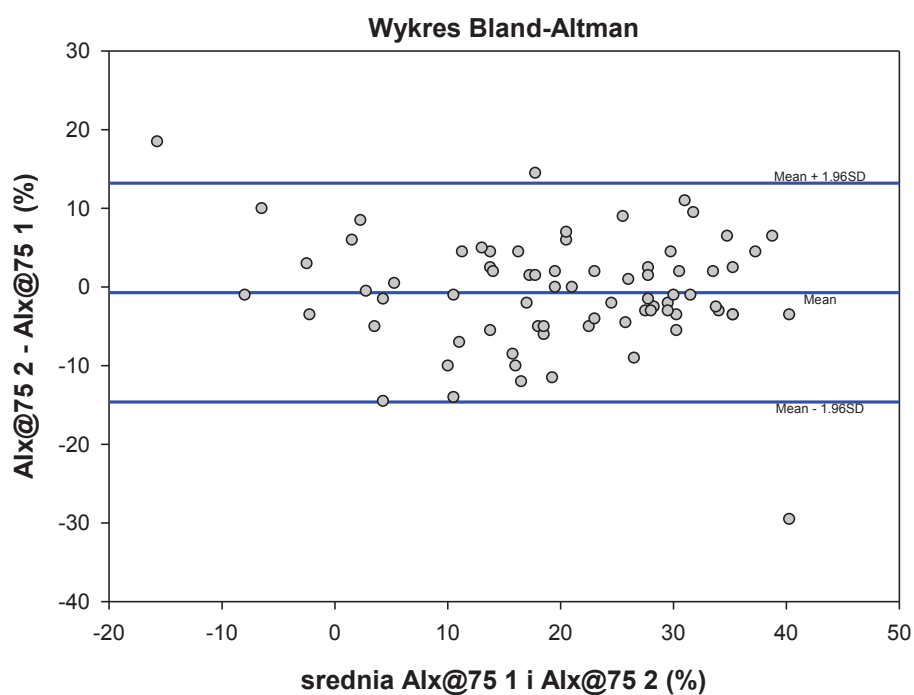
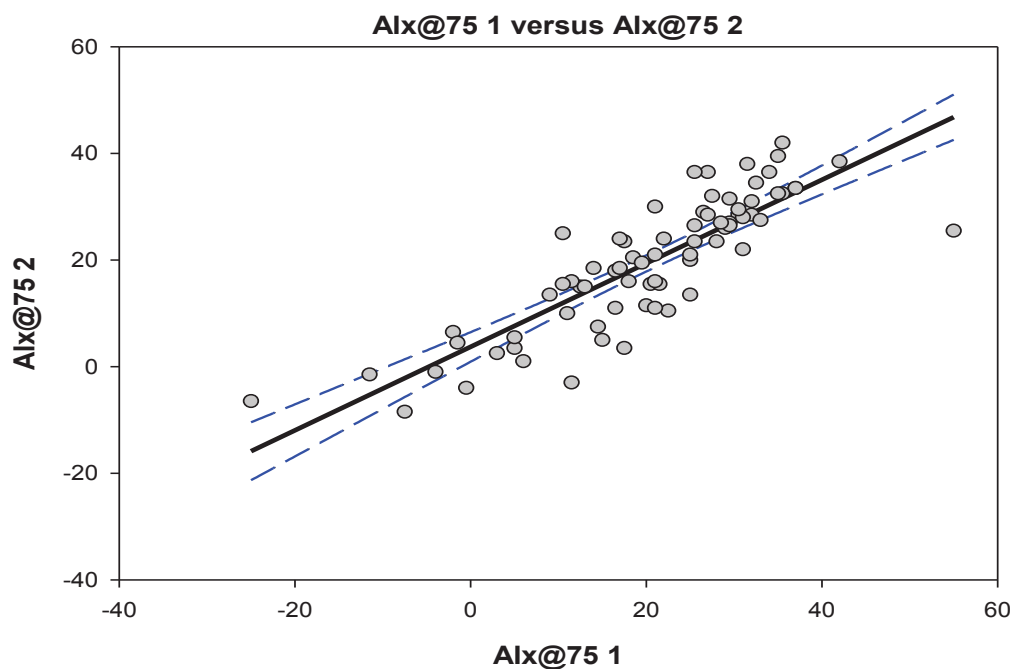
Dolny limit zgodności 95% CI = -7.71 do -5.079

Górny limit zgodności 95% CI = 5.16 do 7.791

4.4.3. Odtwarzalność badania Alx@75

Odtwarzalność badania Alx@75 pomiędzy średnią wartością Alx@75 z obu pomiarów na wizycie pierwszej i średnią wartością Alx@75 z obu pomiarów na wizycie drugiej przedstawia Rycina 11.

Metoda analizy Blanda i Altmana wykazała, że średnia różnica pomiędzy uśrednioną wartością Alx@75 na wizycie pierwszej (Alx@75 1) i uśrednioną wartością Alx@75 na wizycie drugiej (Alx@75 2) wynosiła -0.70 %, zaś średnie odchylenie standardowe dla różnic pomiędzy Alx@75 1 i Alx@75 2 wynosiło 7.10 %. Granice zgodności wynosiły odpowiednio od -14.636 do 13.217 %. W przedziale tym znajdowało się około 97.8 % różnic między parami podziałów. Oznacza to, że współczynnik Blanda i Altmana wynosi 2.2% (Rycina 11).



Rycina 11. Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami uśrednionej wartości Alx@75 na wizycie pierwszej i drugiej a średnią wartością Alx@75 na obu wizytach.

Bias = -0.7095 % średnia różnica między pomiarami
SD = 7.1054 % SD dla różnic pomiędzy Alx@75 1 i Alx@75 2

Limits of Agreement = -14.6360, 13.2171 % granice zgodności

Bias 95% CI = -2.3532 do 0.9342

Dolny limit zgodności 95% CI = -17.483 do -11.789

Górny limit zgodności 95% CI = 10.3701 do 16.0641

4.4.4. Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej dla powtarzalności i odtwarzalności badania Alx@75

W badanej grupie chorych współczynnik korelacji wewnątrzklasowej ICC pomiędzy dwoma pomiarami Alx@75 na wizycie pierwszej wyniósł 0.975 z 95% przedziałem ufności pomiędzy tymi pomiarami od 0.960 do 0.984 (Tabela 7).

ICC pomiędzy dwoma pomiarami Alx@75 na wizycie drugiej wyniósł odpowiednio 0.965 z 95% przedziałem ufności od 0.946 do 0.978. Oznacza to powtarzalność na poziomie doskonałym zarówno na wizycie pierwszej jak i drugiej (Tabela 7). Współczynnik ICC pomiędzy uśrednioną wartością z dwóch pomiarów Alx@75 na wizycie pierwszej i uśrednioną wartością z dwóch pomiarów Alx@75 na wizycie drugiej wynosił 0.846 z 95% przedziałem ufności pomiędzy dwoma uśrednionymi pomiarami z obu wizyt od 0.767 do 0.900. Odtwarzalność Alx@75 oceniona za pomocą ICC (0.846) była na poziomie dobrym (Tabela 7).

Tabela 7. Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ICC) z 95% przedziałem ufności pomiędzy dwoma pomiarami Alx@75 na wizycie 1 (Alx@75 1a, Alx@75 1b), wizycie drugiej (Alx@75 2a, Alx@75 2b) i pomiędzy średnią wartością Alx@75 pomiędzy dwoma wizytami (Alx@75 1, Alx@75 2).

Parametr	ICC	95% Przedział ufności		Test F wartość prawdziwa 0			
		dolny zakres	górny zakres	Value	df1	df2	Sig
Alx@75 1a vs Alx@75 1b							
Pojedyncze pomiary	.975	.960	.984	81.525	73	73	.000
Alx@75 2a vs Alx@75 2b							
Pojedyncze pomiary	.965	.946	.978	55.958	73	73	.000
Alx@75 1 vs Alx@75 2							
Pojedyncze pomiary	.846	.767	.900	11.980	73	73	.000

4.4.5. Związek pomiędzy Alx i parametrami hemodynamicznymi pomiędzy wizytami u badanej grupy

W badanej grupie chorych wiek, BMI, wzrost, poziom dobowego wydalania sodu na mg kreatyniny i zmiany tętna (PP) nie wpłynęły istotnie na odtwarzalność badania Alx@75 (Tabela 8). W odróżnieniu od korelacji dla PWV, obwodowe SBP i DBP nie korelowało znamienne statystycznie z wielkością zmian (Δ , delta) Alx@75 (różnica Alx@75 pomiędzy dwoma wizytami). Na zmianę wartości Alx@75 istotnie statystycznie wpłynęły zmiany MAP, centralnego ciśnienia tętniczego (SBP i DBP), SV i poziomu kreatyniny obserwowane pomiędzy wizytami (Tabela 8). Jedynie wartość Alx@75 na wizycie pierwszej istotnie korelowały z różnicą wartości Alx@75 pomiędzy wizytami (Tabela 8).

Tabela 8. Porównanie współczynników korelacji średniej wartości Alx@75 na wizycie 1 (Alx@75 1), wizycie 2 (Alx@75 2), różnicy Alx@75 (Δ Alx@75) pomiędzy wizytami ze zmiennymi klinicznymi.

Parametr	Δ Alx@75	
	<i>r</i>	<i>P</i>
Wiek	-0.11	0.36
BMI	0.03	0.74
Wzrost	0.17	0.14
Δ bSBP	0.18	0.12
Δ bDBP	0.22	0.055
Δ MAP*	0.33	0.004
Δ cSBP*	0.37	0.0014
Δ cDBP*	0.25	0.03
Δ PP	0.77	0.53
Δ HR	-0.13	0.26
Δ TFC	0.06	0.61
Δ SV*	0.29	0.017
PWV 1	-0.08	0.47
PWV 2	0.06	0.63
Alx@75 1	-0.40	<0.001
Alx@75 2	0.14	0.23
Kreatynina*	0.24	<0.05
Δ Wydalanie Na/wydalanie Kreatyniny	-0.007	0.96

* oznacza korelację znamienne statystyczną

5. Dyskusja

W niniejszej pracy po raz pierwszy zbadano powtarzalność i odtwarzalność szyjno-udowej PWV i Alx skorygowanego pod względem HR za pomocą systemu Sphygmocor u chorych z nadciśnieniem tętniczym, którzy pozostawali na stałym leczeniu hipotensyjnym w warunkach ambulatoryjnych. Jest to jednocześnie największa dotychczas zbadana grupa (74 chorych), u której oceniono zgodność i precyzję pomiarów uzyskanych za pomocą systemu Sphygmocor. Uzyskane wyniki wykazały doskonałą powtarzalność PWV i Alx (zarówno na wizycie pierwszej jak i drugiej), i dobrą odtwarzalność PWV i Alx. W badanej grupie chorych nie obserwowano istotnych zmian statystycznych średniej wartości SBP, DBP, MAP, HR, SV, TFC i dobowego wydalania sodu pomiędzy dwoma wizytami. Kierunek zmian (delta) średniej wartości PWV pomiędzy wizytami ściśle korelowały ze zmianami ciśnienia tętniczego w badanej grupie chorych. Zmiany HR pomiędzy wizytami mogły wpływać na odtwarzalność badania PWV (brak znamiennej istotności statystycznej, $P=0.070$) Pozostałe oceniane parametry, w tym zmiany SV, TFC i dobowego wydalania sodu w przeliczeniu na mg kreatyniny nie wpłynęły istotnie na odtwarzalność badania PWV i Alx@75.

W badanej grupie, pomimo doskonałej powtarzalności i dobrej odtwarzalności pomiaru PWV, u 19 badanych chorych wykazano różnicę średniej wartości PWV >1 m/s pomiędzy dwoma wizytami.

5.1. Terminologia stosowana w dotychczas przeprowadzonych badaniach

Analizując dotychczas opublikowane wyniki badań dotyczących problemu precyzji pomiarów PWV i PWA można zauważyć niezgodność stosowanej terminologii z zaleceniami VIM. Autorzy większości opracowań posługują się terminem powtarzalności (ang. *repeatability*) w odniesieniu zarówno do oceny rzeczywistej powtarzalności jak i odtwarzalności. Jednocześnie w tych opracowaniach tego samego terminu powtarzalność używa się do określenia oceny precyzji badań wykonanych w krótkim odstępie czasowym przez dwóch

różnych badaczy [111-114], co zgodnie z zaleceniami VIM powinno być określone terminem odtwarzalności. W niektórych pracach pojawia się termin powtarzalność krótkookresowa (ang. *short-term repeatability*) dla określenia precyzji badań wykonywanych w określonym, przekraczającym jedną dobę, odstępie czasowym [115], co również powinno być definiowane, jako odtwarzalność. W jednej z cytowanych poniżej prac zastosowana terminologia spełnia kryteria VIM [116].

5.2. Czynniki wpływające na stopień zgodności pomiarów

Przy ocenie stopnia precyzji pomiaru i porównaniu ich z wynikami innych badaczy należy mieć na uwadze kilka czynników, które w tych analizach odgrywają kluczową rolę. Istotny wpływ ma rodzaj użytego sprzętu pomiarowego oraz wynikająca z tego metoda pomiaru. Zgodnie z wytycznymi *Artery Society Guidelines for Validation of Non-invasive Haemodynamic Measurement Devices* istnieją ściśle określone procedury porównujące precyzję poszczególnych urządzeń do oceny PWV oraz PWA [18]. Niestety, część omawianych badań opublikowano przed wydaniem w/w zaleceń. Niewiele jest także badań, które porównały dostępne obecnie na rynku urządzenia do oceny PWV i PWA w kontekście powtarzalności i odtwarzalności pomiaru.

W niniejszej pracy do analizy porównawczej wybrano badania, w których stosowano dwa najczęściej używane systemy: *SpygmoCor* i *Complior*. Dodatkowym argumentem uzasadniającym wybór tych urządzeń jest fakt, że były one używane w większości badań oceniających zarówno kliniczną wartość metody jak i badań, które były podstawą do określenia tzw. wartości normalnych i referencyjnych. Wyjątek stanowi badanie ARIC (*The Atherosclerosis Risk in Communities*), w którym zastosowano system *VP-1000 Plus* firmy *OMRON* do oceny odtwarzalności PWV i PWA [114].

W badaniu ARIC wykazano, że ocena precyzji badania PWV zależy od badanego regionu naczyniowego (np. szyjno-udowej PWV, udowo-kostkowej PWV [tętnica udowa - tętnica piszczelowa], ramiennie-kostkowej PWV [tętnica ramienna – tętnica piszczelowa]) [114]. Dlatego też, w niniejszej pracy własnej

precyzję pomiarów PWV ograniczono jedynie do badań szyjno-udowej (aortalnej) PWV, która uważana jest za złoty standard oceny sztywności naczyń.

Drugim istotnym czynnikiem wpływającym na precyzję oceny PWV jest sposób obliczania czasu propagacji fali tętna wynikający z wykorzystania różnych punktów na krzywej fali jako miejsc tego pomiaru. Fakt ten należy wziąć pod uwagę przy analizie porównawczej badań wykorzystujących system SphygmoCor i Complior. W systemie Sphygmocor stosuje się algorytm tzw. przecinających się stycznych (*tangential method*), podczas gdy w systemie Complior wykorzystuje się tzw. maksymalne nachylenie (*maximal upstroke*). Precyzja ocen dokonywanych przy użyciu pierwszego algorytmu jest wyższa [117]. Istnieją metody wzajemnej konwersji wyników uzyskanych za pomocą obu urządzeń, jednakże nie były one używane w dotychczas opublikowanych badaniach dotyczących oceny precyzji pomiaru [117]. Raizer i wsp. w badaniu porównującym trzy systemy do oceny PWV (Complior, SphygmoCor i Arteriograph) nie wykazali istotnej statystycznie różnicy w długości czasu przejścia (*transit time*) za pomocą systemu Complior i SphygmoCor [118]. Różnice w wartościach PWV powodowane były głównie różnymi sposobami pomiaru odległości pomiędzy dwoma miejscami detekcji fal tętna [118].

Nowsze algorytmy lokalizujące na krzywej tętna punkty, które są podstawą pomiaru czasu charakteryzują się większą precyzją uzyskiwanych pomiarów [117]. Opisane powyżej różnice metodologiczne powodują, że wartości PWV uzyskiwane przy wykorzystaniu różnych metod badawczych znacznie różnią się od siebie, co istotnie utrudnia przeprowadzenie analiz porównawczych.

Przy porównaniu wyników badań należy również uwzględnić charakterystykę i liczebność badanych grup. Przy założeniu porównywalnych (wynikających ze standardów metodologicznych) warunków przeprowadzenia badania PWV i PWA, różnice w otrzymanych wynikach mogą być powodowane przez odmienną charakterystykę kliniczną badanych.

5.3. Kryteria powtarzalności i odtwarzalności badania

W ocenie powtarzalności metody stosuje się współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ICC), według którego wartość $ICC > 0.9$ oznacza powtarzalność doskonałą, ICC pomiędzy 0.75-0.9 powtarzalność dobrą, ICC w przedziale 0.5-0.75 powtarzalność średnią i $ICC < 0.5$ powtarzalność słabą [110].

Ekspertki tworzący wytyczne *Artery Society Guidelines for Validation of Non-invasive Haemodynamic Measurement Devices* uważają, że precyzja nowych narzędzi badawczych do oceny PWV powinna być oceniona w stosunku do aparatów uznanych za tzw. złoty standard [116]. Zasadniczym celem stworzenia tych zaleceń było ustanowienie metodologii oceny precyzji dwóch porównywanych ze sobą urządzeń. Ekspertki dopuszczają, jednak ich stosowanie także w przypadku badań precyzji konkretnego systemu. Możliwe jest także stosowanie opisywanych w nich kryteriów do oceny pomiarów wykonywanych w odstępie > 24 godzin pod warunkiem, że zachowana zostanie stała pora badania w ciągu dnia. Zatem, zalecenia *Artery Society Guidelines for Validation of Non-invasive Haemodynamic Measurement Devices* mogą być zastosowane do badań odtwarzalności przeprowadzonych niniejszej pracy.

Precyzja (ang. *accuracy*) pomiaru PWV determinowana jest przez dwa parametry: (1) średnią różnicę pomiędzy wynikami pomiarów i (2) SD tych różnic. Wytyczne *Artery Society* definiują precyzję na poziomie doskonałym (ang. *excellent*), gdy średnia różnica wynosi < 0.5 m/s i SD różnic < 0.8 m/s, akceptowalnym (ang. *acceptable*) ze średnią różnicą < 1.0 m/s i SD < 1.5 m/s, i słabym (ang. *poor*) ze średnią różnicą > 1.0 m/s i SD różnic > 1.5 m/s [116].

Do oceny precyzji pomiarów stosuje się także zaakceptowaną przez Brytyjski Instytut Standaryzacji metodę Blanda i Altmana oraz tzw. współczynnik Blanda i Altmana, czyli odsetek pomiarów znajdujących się poza przedziałem zgodności [109,119].

W niniejszej pracy zastosowano wszystkie wyżej wymienione kryteria oceny powtarzalności i odtwarzalności. Porównanie ich do wyników badań

innych autorów jest utrudnione, gdyż nie w każdej z opublikowanych wcześniej prac takie analizy przeprowadzono.

W związku z tym, że w chwili obecnej nie dysponujemy kryteriami sposobu oceny precyzji badania Alx, w niniejszej pracy zastosowano podobne kryteria jak w przypadku oceny precyzji badania PWV, uwzględniając zależność Alx od HR (tzw. skorygowany Alx@75) [64,108].

5.4. Powtarzalność badania PWV

W badanej grupie 74 chorych z nadciśnieniem tętniczym powtarzalność PWV zarówno podczas wizyty nr 1 jak wizyty nr 2 zgodnie z opisanymi powyżej kryteriami była doskonała. Współczynnik ICC wynosił odpowiednio 0.981 (wizyta nr 1) i 0.975 (wizyta nr 2). Średnia różnica i SD różnic dla wizyty nr 1 wynosiła 0.02 ± 0.31 m/s i dla wizyty nr 2 odpowiednio 0.02 ± 0.42 m/s. Współczynnik Blanda-Altmana dla badań wykonanych zarówno podczas wizyty nr 1 jak i wizyty nr 2 wynosił 1.48%. Wartość tego współczynnika <5% oznacza wysoką powtarzalność pomiarów [109].

Większość dotychczas opublikowanych prac dotyczących precyzji PWV oceniała (1) badania wykonywane przez jednego badacza z pomiarami przeprowadzanymi bezpośrednio po sobie i (2) badania wykonywane w tym samym dniu, w krótkim odstępie czasowym, przez dwóch lub więcej badaczy. W pierwszym przypadku zgodnie ze słownikiem VIM dokonywano oceny powtarzalności, w drugim zaś odtwarzalności metody badawczej. W często cytowanym badaniu Wilkinson'a i wsp. oceniono powtarzalność badania PWV wykonywanego za pomocą systemu SphygmoCor w grupie 24 chorych o różnym poziomie ryzyka S-N [111]. Średnia różnica i SD różnic pomiędzy dwoma pomiarami wynosiła 0.07 ± 0.24 m/s. Dane te są porównywalne do wyników niniejszej pracy i charakteryzują się doskonałą powtarzalnością [116].

W innym badaniu obejmującym 19 chorych z grupy bardzo wysokiego ryzyka S-N, w stadium III-V PChN (średnia wartość eGFR=25.3 ml/min/m²) ocena PWV wykonywana była przez 2 badaczy. Powtarzalność PWV nie

zależała od wykonującego pomiar badacza [112]. Powtarzalność badań wykonywanych przez obydwu badaczy była słaba (średnia różnica i SD różnic: -1.0 ± 3.9 m/s dla jednego badacza, -0.1 ± 3.6 m/s dla drugiego badacza). Gorszą powtarzalność oceny PWV w tym badaniu może tłumaczyć bardzo wysoki poziom ryzyka S-N i duża sztywność naczyń, cecha charakterystyczna dla chorych z przewlekłą i zaawansowaną chorobą nerek.

Ocenę powtarzalności badania PWV za pomocą systemu SphygmoCor wykonano także u 20 chorych z cukrzycą typu 2 (średni czas trwania choroby 10 lat), którzy w 20% przypadków wymagali insulinoterapii [113]. W badaniu tym, dwóch badaczy miało powtarzalność akceptowalną (średnia różnica i SD różnic odpowiednio 0.1 ± 0.9 m/s i 0.0 ± 0.8 m/s dla poszczególnych badaczy) [113].

Interesujące wyniki uzyskano przy użyciu systemu Complior w badaniu PWV, którego celem była ocena czy wykonanie bezpośrednio po sobie trzech oznaczeń PWV wykaże przewagę nad wykonaniem tylko jednego pomiaru w kontekście wpływu na szacowanie ryzyka S-N [101]. O ile zgodnie z terminologią i kryteriami VIM celem tej pracy była ocena powtarzalności wykonywanych badań PWV, badacze mylnie użyli w niej terminu odtwarzalność (ang. *reproducibility*). W badanej grupie 60 chorych o umiarkowanym i wysokim ryzyku S-N powtarzalność badania (różne pary oznaczeń) okazała się doskonała. Średnia różnica wynosiła od 0.003 do 0.1 m/s, SD różnic od 0.43 do 0.67 m/s i ICC od 0.94 do 0.98 [101]. W badaniu tym, współczynniki Blanda i Altmana dla poszczególnych par pomiarów wynosiły od 0 do 5% [101]. Warto zaznaczyć, że są to wartości bardzo zbliżone do wyników uzyskanych w niniejszej pracy własnej. Badane grupy w zakresie liczebności i poziomu ryzyka S-N były również porównywalne.

W badaniu ARIC oceniono powtarzalność szyjno-udowej (aortalnej) PWV, ramienno-kostkowej PWV (baPWV) i udowo-kostkowej PWV (faPWV) za pomocą systemu VP-1000 Plus OMRON u 79 chorych w starszym wieku (średni wiek 74 lata), o wysokim ryzyku S-N [114]. Ocena szyjno-udowej (aortalnej) PWV charakteryzowała się akceptowalną powtarzalnością z

wartościami średniej różnicy i SD różnic odpowiednio -0.35 ± 0.92 m/s. Wyniki uzyskane w badaniach innych odcinków drzewa tętniczego okazały się odmienne, a największą powtarzalność wykazano dla udowo-kostkowej PWV (faPWV) [114].

Powtarzalność PWV przy użyciu systemu Complior została oceniona u 206 chorych, wśród których 168 chorych stanowiło grupę po przeszczepieniu nerki, 28 chorych z PChN (stadium III-V) oraz 10 osób zdrowych. Współczynnik ICC wynosił 0.89, średnia różnica i SD różnic odpowiednio 0.17 m/s i 0.94 m/s, współczynnik Blanda i Altmana był 7.3%, co zgodnie z przyjętymi kryteriami można określić, jako dobrą/akceptowalną powtarzalność oceny PWV [120].

W niniejszej pracy, podczas wizyty nr 2 obserwowano istotnie statystyczną zależność pomiędzy wartością PWV oraz wielkością różnicy pomiędzy dwoma pomiarami PWV, której nie obserwowano podczas pomiarów na wizycie nr 1. Podobny związek pomiędzy wartością różnicy dwóch pomiarów PWV i uśrednioną wartością PWV ($r=0.41$, $P<0.001$) wykazano u chorych z PChN [120].

Dotychczas przeprowadzone badania powtarzalności oceny PWV różniły się liczebnością osób badanych oraz ich poziomem ryzyka S-N. Należy podkreślić, że znaczne różnice wartości PWV sięgające 5-15% wynikają z zastosowania różnych algorytmów do identyfikacji miejsca na wykresie fali tętna używanego do oznaczania czasu propagacji [117]. Także niejednorodny sposób obliczania długości odcinka szyjno-udowego powodował rozbieżności wartości PWV dochodzące do 30% [121]. Zatem, porównywanie badanych grup na podstawie wartości PWV uzyskiwanych w wyniku ocen dokonywanych w różnych regionach naczyniowych w oparciu o różne algorytmy pomiaru ma ograniczoną wartość [117,122].

Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że największy stopień powtarzalności oceny PWV dotyczy populacji o umiarkowanym i wysokim ryzyku S-N [101,111]. Wyniki badań własnych potwierdzają tę obserwację, gdyż większość badanych chorych charakteryzowała się umiarkowanym i wysokim

ryzkiem S-N. W odróżnieniu, powtarzalność oceniana w populacjach charakteryzujących się ryzykiem wysokim i bardzo wysokim [112,114] jest na poziomie słabym lub akceptowalnym. Jednakże, ze względu na małą liczebność badanych grup obserwacje te wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach, w których konieczne jest zastosowanie ujednoliconej metody pomiaru PWV.

5.5. Powtarzalność badania Alx

Kryteria oceny precyzji badania określone przez *Artery Society* nie dotyczą oceny wartości Alx. Uwzględniając ten fakt powtarzalność badania Alx i porównanie z wynikami badań innych autorów oceniono poprzez określenie średniej różnicy pomiędzy pomiarami (%) i wartość SD dla różnic. W interpretacji ICC zastosowano wcześniej opisane kryteria [110]. Wyniki niniejszej pracy wskazują na doskonałą powtarzalność Alx@75 podczas wizyty nr 1, o czym świadczy (1) średnia różnica pomiędzy pomiarami 0.70% i SD różnicy 2.94%, (2) współczynnik Blanda i Altmana na poziomie 2.96% i (3) ICC 0.975. Analogicznie doskonałą powtarzalność uzyskano podczas wizyty nr 2: (1) średnia różnica pomiędzy badaniami 0.04% i SD różnic 3.28%, (2) współczynnik Blanda i Altmana 2.2%, i (3) ICC 0.965.

Porównywalne do niniejszej pracy wyniki badań za pomocą Sphygmocoru otrzymano w pierwszej opublikowanej w 1998 r. pracy oceniającej powtarzalność badania Alx u 33 chorych (w tym 16 chorych z nadciśnieniem tętniczym, 12 chorych z cukrzycą typu 2), w wieku 24-67 (średni wiek 51 lat) [111]. Średnia różnica pomiędzy dwoma pomiarami wynosiła 0.49% i SD różnic 5.37% [111]. W badaniu tym Alx nie został skorygowany względem HR.

Akceptowalną powtarzalność oceny Alx@75 uzyskano w innym badaniu obejmującym 17 chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) [123]. Średnia różnica wynosiła 2.3% i SD różnic 11.3%, zaś ICC 0.847 [123]. Znacznie gorsze wyniki powtarzalności badania Alx@75 uzyskano w grupie 19 chorych z PChN (stadium II-V). Dla dwóch niezależnych badaczy średnia

różnica i SD różnic wynosiły odpowiednio 3.3% i 18.8% oraz 1.8% i 11.0% [112].

Należy podkreślić, że wyniki opublikowane w powyższych pracach dotyczyły oceny powtarzalności Alx ocenianej w nielicznych grupach chorych o różnym ryzyku S-N. W odróżnieniu, wyniki pracy własnej po raz pierwszy wykazały doskonałą powtarzalność badania Alx skorygowanego pod względem HR za pomocą systemu Sphygmocor w największej dotychczas badanej grupie chorych.

5.6. Odtwarzalność badania PWV i Alx

W niniejszej pracy oceniono odtwarzalność pomiaru PWV i PWA w warunkach wykonywania badania przez tego samego operatora, w odstępie około 4 tygodni. Pomiary przeprowadzono o tej samej porze doby i w porównywalnych warunkach otoczenia, u chorych otrzymujących stałą farmakoterapię. Istotą takiego protokołu było założenie, że przy bardzo dobrej powtarzalności badania potwierdzonej oceną jego precyzji w trakcie pojedynczej wizyty można spodziewać się, że urządzenie badawcze, metodologia badania oraz umiejętności operatora nie będą w sposób istotny wpływały na wyniki oceny PWV i/lub PWA wykonanej powtórnie po 4 tygodniach. Różnice te powinny raczej wynikać z rzeczywistej zmienności PWV i Alx. Dodatkowym celem badania była próba identyfikacji potencjalnych czynników, które mogłyby wpłynąć na zmienność badania.

Dla oceny odtwarzalności metody użyto średnich wartości PWV uzyskanych podczas dwóch wizyt. Współczynnik ICC wynosił 0.851, co klasyfikuje odtwarzalność na poziomie dobrym [110]. Średnia różnica i SD różnic dla średnich wartości PWV z obydwu wizyty wynosiły -0.16 ± 0.91 m/s. Parametry te zgodnie z wytycznymi Artery Society spełniają kryteria doskonałej i akceptowalnej odtwarzalności [116]. Wartość współczynnika Blanda i Altmana wynosiła 2.2%, co pozwala określić stopień odtwarzalności, jako wysoki.

W badanej grupie 74 chorych odtwarzalność $Alx@75$ charakteryzowała się współczynnikiem ICC 0.846, średnią różnicą -0.71%, SD różnic 7.11%, i współczynnikiem Blanda i Altmana 2.2 %. Wartości te wskazują na dobrą odtwarzalność metody badawczej.

W dostępnym piśmiennictwie niewiele jest badań, które były zaprojektowane w celu oceny odtwarzalności PWV i PWA. Część badań oceniła odtwarzalność na podstawie badania precyzji dwóch pomiarów wykonywanych bezpośrednio po sobie przez dwóch różnych badaczy [111-113,124]. Porównywalne do niniejszej pracy wyniki odtwarzalności badań PWV według kryterium ICC (0.963) uzyskano u 17 chorych z POCHP badanych w odstępie 7 dni [123].

Odtwarzalność oceny zarówno aortalnej PWV jak i ramienno-udowej PWV za pomocą systemu ShpygmoCor wykonano u chorych z PChN (okres III-V) w odstępie do 7 dni od badania wstępnego [112]. Zgodnie z kryteriami Artery Society [116] odtwarzalność PWV była słaba (średnia różnica i SD różnic - 0.7 ± 1.9 m/s), jednakże wartość ICC na poziomie 0.943 w tej grupie chorych klasyfikowała precyzję badania na poziomie doskonałym [110], porównywalnie do omawianej wyżej grupy z POCHP [123].

Słabą odtwarzalność oceny szyjno-udowej PWV wykazano także w badaniu, w którym badaną populację rekrutowano z uczestników badania ARIC. Odtwarzalność, nazywana w publikacji opisującej wyniki eksperymentu "powtarzalnością krótkookresową" (ang. *short-term repeatability*) oceniana była dla badań przeprowadzonych w odstępie 4-8 tygodni [114]. Pomimo, że liczebność i charakterystyka badanej populacji była bardzo zbliżona do populacji badanej w niniejszej pracy, średnia różnica i SD różnic 0.11 ± 1.51 m/s i ICC 0.70 wskazują na znacznie gorszą odtwarzalność szyjno-udowej PWV badanej za pomocą systemu VP-1000 Plus OMRON [114]. W komentarzu do tej pracy Papaioannou podkreślił, że źródłem niedostatecznej odtwarzalności badania PWV być może nie jest sama metoda badawcza, tylko naturalna, biologiczna zmienność ocenianych parametrów występująca w odstępie 4-8 tygodni [125].

Odtwarzalność badania PWV i Alx w 4 tygodniowym przedziale czasowym oceniono u 103 chorych z nadciśnieniem tętniczym (średni wiek badanych chorych 69.4 ± 8.3 lat) [126]. W badaniu tym ramiennie-kostkowa PWV (baPWV) została oceniona metodą objętościowo-pletyzmograficzną przy użyciu systemu Colin (Co., Ltd., Komaki). Średnia różnica baPWV pomiędzy wizytami i SD różnic wyniosła 0.29 ± 2.02 m/s, zaś współczynnik Blanda i Altmana wynosił 6.18%. Poziom odtwarzalności uzyskanej w tym badaniu był znacznie gorszy od wyników badań własnych. Należy podkreślić, że w badaniu tym uczestniczyła grupa w starszym wieku, oceniano odmienny region naczyniowy (baPWV) i zastosowano inny system pomiarowy [126].

W tym samym badaniu oceniono również odtwarzalność Alx, dla której średnia różnica pomiędzy wizytami i SD różnic wynosiła $0.5 \pm 5.9\%$ [126]. Współczynnik Blanda i Altmana wyniósł 6.18%. W badaniu tym Alx nie został skorygowany do HR [126], stąd nie można ich porównać z wynikami pracy własnej.

W innym badaniu obejmującym 25 zdrowych osób wskaźniki odtwarzalności oceny Alx dokonywanej w 3 różnych dniach przez tego samego badacza wynosiły odpowiednio: średnia różnica 0.4%, SD 6.4%, współczynnik Blanda i Altmana 6% [127].

Nieprawidłowe nazewnictwo, niezgodne z terminologią VIM zostało użyte w innej pracy oceniającej odtwarzalność metody pomiaru Alx u 50 zdrowych wolontariuszy w odstępie średnio 2,5 tygodnia pomiędzy dwoma oznaczeniami [128]. Ocena zgodności tych pomiarów została niesłusznie nazwana powtarzalnością (ang. *repeatability*). W pracy wykazano, że różnica pomiędzy średnimi arytmetycznymi dwóch badań -1.0%, współczynnik Blanda i Altmana był 6% [128].

O ile wyniki większości cytowanych powyżej prac wykazują dobrą odtwarzalność badania Alx, nie nadają się one jednak do bezpośredniego porównania z wynikami badań własnych ze względu na: (1) znaczne różnice w charakterystyce badanych populacji i (2) brak korekcji Alx względem HR.

W tym miejscu wyraźnie należy podkreślić bardzo ograniczoną ilość badań, które dotychczas oceniły odtwarzalność pomiaru Alx i/lub Alx@75, zwłaszcza wśród chorych, u których jest ona klinicznie najbardziej przydatna (tj. nadciśnienie tętnicze, co najmniej umiarkowane ryzyko S-N). Ponadto brak jest badań, których głównym celem badawczym była ocena odtwarzalności PWA. Dokonując analizy porównawczej wyników badań własnych i mając świadomość opisanych różnic metodologicznych badań wcześniejszych należy stwierdzić, że odtwarzalność oceny PWA uzyskana przez autora niniejszej pracy jest, co najmniej tak dobra jak innych autorów.

Podsumowując wszystkie analizy dostępnych badań można stwierdzić, że metoda oceny Alx jest odtwarzalna w stopniu dobrym.

5.7. Czynniki wpływające na średniookresową zmienność oceny PWV

Stopień zmienności oceny PWV można podzielić na (1) krótkoterminową (ocena w odstępie do kilku minut) i (2) średnioterminową (ocena w odstępie kilku dni, kilku miesięcy) i (3) długoterminową (ocena w odstępie powyżej kilku miesięcy).

Zmienność krótkoterminowa wynika ze zmienności spowodowanej niedoskonałą aparaturą badawczą (mała precyzja sprzętu) oraz niedostatecznymi kompetencjami badacza. Zmienność krótkookresowa w ten sposób definiowana, przy założeniu wykonywania badań w warunkach określonych przez obowiązujące standardy metodologii badania PWV, w minimalnym stopniu zależy od obiektywnych zmian badanej cechy biologicznej (PWV).

Zmienność średnioterminowa powodowana jest wszystkimi czynnikami wpływającymi na zmienności krótkookresową oraz dodatkowo zmianą czynników wewnątrzustrojowych (np. zmiany ciśnienia tętniczego, zmiany HR, zmiany aktywności układu autonomicznego, itd.). Przy założeniu wykonywania badań w ściśle określonych warunkach środowiska zewnętrznego wpływ tych warunków na zmienność powinien być nieistotny.

Zmienność długoterminowa jest powodowana wszystkimi czynnikami wpływającymi na zmienność krótkookresową i średniookresową oraz dodatkowo trwałymi zmianami struktury tętnic wpływającymi na stopień ich sztywności. Zmienność długookresowa nie była tematem niniejszej pracy.

Jeżeli zmienność krótkookresowa badań wykonywanych przez tego samego badacza jest bardzo mała (jak to wykazano w niniejszej pracy), to można założyć, że (1) sprzęt używany do badań charakteryzuje się dużą precyzją (np. Sphygmocor) i (2) kompetencje badacza i technika badania są na wysokim poziomie. Zgodnie z VIM tego rodzaju zmienność krótkookresowa nazywana jest powtarzalnością. Zatem, mała zmienność krótkookresowa charakteryzuje się wysoką powtarzalnością.

Jeśli powtarzalność jest wysoka, to przy analizie wyników zmienności średniookresowej można pominąć wpływ precyzji sprzętu i kompetencji badacza. Zatem, w warunkach wysokiej powtarzalności zmienność średniookresowa zależy od opisanej powyżej zmienności określonych czynników wewnątrzustrojowych. Zgodnie z VIM zmienność średniookresowa tak definiowana określana jest odtwarzalnością.

Oprócz badania populacji uczestniczącej w badaniu ARIC w dostępnym piśmiennictwie brak jest obecnie danych odnoszących się do problemu odtwarzalności badań PWV wykonywanymi w odstępie czasowym 4-8 tygodni. Zmiany PWV w tym czasie nie mogą być powodowane zmianą właściwości elastycznych tętnic związanych z samą ich strukturą. Zmian struktury prowadzące do pogorszenia lub poprawy elastyczności ściany naczynia wymagają dłuższego czasu.

Zgodnie z równaniami Moensa-Kortwega oraz Bramwell-Hilla na wartość PWV oprócz modułu sztywności Younga, wpływa także grubość naczynia jak i promień jego światła. Wielkości te zależą zarówno od wartości MAP oraz jego komponenty pulsacyjnej, wolemii, HR, obwodowego oporu naczyniowego (ang. SVR- *systemic vascular resistance*), aktywności układu autonomicznego,

wpływu hormonów, zawartości elektrolitów w przestrzeni zewnątrz- i wewnątrzkomórkowej oraz wieku innych czynników.

W niniejszej pracy próbowano ocenić wpływ potencjalnych czynników hemodynamicznych i wydalenia sodu na odtwarzalność metody badania, a zatem wielkość i kierunek zmian PWV.

5.8. Wpływ czynników hemodynamicznych i dobowego wydalenia sodu na odtwarzalność PWV i Alx

Omówione w niniejszej pracy (Rozdział 1.2, 1.3) mechanizmy patofizjologiczne pozwalają założyć, że:

1. Zwiększona wartość MAP prowadzi do wzrostu PWV,
2. Wartość wolemii poprzez zwiększenie SV i pośrednio pojemności minutowej (ang. CO – *cardiac output*) przy jednoczesnym stałym lub zwiększonym SVR, może prowadzić do wzrostu MAP, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia PWV,
3. Trudno jest przewidzieć zmiany PWV oraz Alx wywołane izolowanymi zmianami SV,
4. Zwiększenie SVR niezależnie od wpływu na MAP powinno prowadzić do wzrostu Alx.

Zwiększenie Alx w wyniku szybszego powrotu fali odbitej od naczyń oporowych (wzrost SVR po zastosowaniu atenololu) był jednym z mechanizmów odpowiadających za wzrost centralnego ciśnienia tętniczego [129] w badaniu CAFE (*The Conduit Artery Functional Endpoint Study*).

Dotychczas bardzo mało prac badawczych poświęcono zagadnieniom zależności pomiędzy SV i PWV. Wpływ krótkookresowych zmian hemodynamicznych na PWV oceniono w grupie 25 chorych poddanych zabiegowi kardiochirurgicznemu [130]. Zaobserwowano, że zmiany wartości ciśnienia tętniczego, HR i SVR istotnie wpływają na zwiększenie wartości PWV, natomiast zależność pomiędzy SV i PWV była ujemna ($P < 0.001$) wskazując, że

wzrostowi SV towarzyszy spadek PWV [131]. Autorzy tej pracy tłumaczą ten efekt zależnością pomiędzy zmianami SV oraz MAP, w których zmniejszenie SV jest prawdopodobnie wtórne do zwiększenia SVR oraz MAP. Zgodnie z tą teorią na PWV wpływa jedynie wartość MAP, natomiast zmiana SV jest tylko hemodynamiczną reakcją na zmiany MAP [131]. Obserwacje te mogą uzasadniać brak związku pomiędzy zmianami SV i PWV u badanych chorych w niniejszej pracy.

Wykorzystując metodę kardiografii impedancyjnej, zależność PWV i Alx od różnych parametrów hemodynamicznych (tj. CO, SVR, SBP, DBP, MAP, HR) zbadano w grupie 77 zdrowych młodych osób w wieku 23-35 lat [132]. Wykazano brak zależności PWV i Alx od CO, podczas gdy istotnie statystycznie zależność wystąpiła pomiędzy wartościami SVR i Alx. Ograniczeniem tego badania był jednak fakt, że autorzy nie badali wpływu zmian badanych parametrów na zmiany wskaźników sztywności tętnic (PWV i Alx) [132].

Praca własna po raz pierwszy oceniła wpływ zmian wartości hemodynamicznych ocenianych metodą kardiografii impedancyjnej, do których należy SV i TFC na zmiany PWV oraz Alx. Wartość SVR wyliczana jest, jako pochodna MAP oraz SV. Z tego względu w ocenie zależności PWV i Alx od parametrów hemodynamicznych ograniczono się jedynie do analizy dotyczącej SV i TFC. Wpływ zmian MAP na PWV oraz PWA jest znany, opisany wyczerpująco w piśmiennictwie [23,68,133,134] i nie jest przedmiotem niniejszej dyskusji.

W niniejszej pracy badani pacjenci stosowali stałą farmakoterapię i obie wizyty odbywały się w jednakowych warunkach. Skutkiem tego były praktycznie niezmiennie wartości ciśnienia tętniczego, HR i parametrów hemodynamicznych (SV, TFC) jak zamieszczono w Tabeli 3, co może tłumaczyć brak zależności pomiędzy zmianami SV i TFC a PWV, i tym samym odtwarzalność badania PWV (Tabela 5). Niemniej, niniejsza praca wykazała istotnie statystycznie dodatnią korelację pomiędzy zmianami SV i Alx@75 (Tabela 8). Przy współistniejącej dodatniej korelacji pomiędzy zmianami ciśnienia tętniczego (MAP, SPB, DBP) i Alx@75 wyjaśnienie tych zależności w świetle obserwacji

innych autorów jest trudne. Na wielkość centralnego wzmocnienia fali tętna wpływa głównie wartość SVR, której wzrost jest w większości przypadków głównym mechanizmem wzrostu MAP. Reakcjom tym towarzyszy wtórnie spadek SV. Przy braku zmian HR i wolemii, wpływającej na obciążenie wstępne lewej komory trudno spodziewać się, iż pierwotnym mechanizmem wzrostu MAP jest odosobniony wzrost SV. Niewątpliwie wyjaśnienie zależności zmian odtwarzalności $Alx@75$ pod wpływem parametrów hemodynamicznych wymaga dalszych badań.

Dobowe wydalenie sodu jest przydatnym klinicznie wskaźnikiem jego dobowego spożycia [135]. Sodobrażliwość to zmienność ciśnienia tętniczego pod wpływem zmiennej ilości sodu w diecie. W populacji chorych na nadciśnienie tętnicze 51% stanowią osoby sodowrażliwe, zaś 33% sodooporne [136]. Omówienie mechanizmów sodowrażliwości wykracza poza zakres niniejszej pracy. Rezultatem sodowrażliwości jest głównie zwiększenie wolemii i obwodowego oporu naczyniowego, które obserwuje się już po krótkotrwałych zmianach w podaży sodu [137]. W badaniach u ludzi, jak i w modelach zwierzęcych wykazano, że nadmierna podaż sodu prowadzi do wzrostu sztywności dużych tętnic. Może to wynikać ze zwiększonej ekspresji polimorfizmu D/I genu dla enzymu konwertującego angiotensynę [138,139]. W badaniu populacji południowej Polski wykazano, że występowanie allelu D dla genu kodującego enzym konwertujący angiotensynę ma wpływ protekcyjny w odniesieniu do sztywności tętnic w przypadku wysokiego spożycia sodu [140].

W dwóch innych badaniach potwierdzono niezależny od wieku i wartości ciśnienia tętniczego wpływ zwiększonego spożycia sodu na sztywność tętnic ocenianą w badaniu PWV. Wykazano, że przebudowa w obrębie układu S-N, której wykładnikiem był LVH, związana była z nieadekwatnie wysokim poziomem angiotensyny II w odpowiedzi na wysokie spożycie sodu [141,142].

Wpływ ilości spożywanego sodu na wartość sercowo-udowej (ang. *heart-femoral*) PWV był przedmiotem badań w grupie 31 chorych z nadciśnieniem tętniczym i 70 zdrowych osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym [143]. Obie grupy zostały poddane niskosodowej diecie przez okres 7 dni (dieta DASH, 100

mmol Na/dzień), po której wszyscy otrzymali dietę wysokosodową (300 mmol Na/dzień) przez okres kolejnych 7 dni. Wykazano, że sercowo-udowa PWV jest zależna od braku lub obecności nadciśnienia tętniczego oraz braku lub obecności sodowrażliwości. Wyniki cytowanej pracy dowodzą, że nawet kilkudniowa interwencja polegająca na zastosowaniu w ściśle określonych warunkach diety niskosodowej i bogatosodowej prowadzi do istotnego wzrostu sercowo-udowej PWV tylko u osób sodowrażliwych.

Badania własne oceniające wpływ dobowego spożycia sodu na wartość zarówno PWV jak i Alx charakteryzują się szeregiem ograniczeń. Jednym z nich jest dobowy zbiórka moczu w warunkach ambulatoryjnych, której chorzy niechętnie się poddają i w niniejszej pracy jedynie 55 chorych (74%) z 74 badanych wyraziło zgodę na jej przeprowadzenie. Dobowe wydalanie kreatyniny z moczem nie jest wiarygodnym wskaźnikiem prawidłowo przeprowadzonej dobowej zbiórki moczu [144,145], stąd też nie zastosowano tego wskaźnika w niniejszej pracy. Mając na uwadze wyniki badania przeprowadzonego w populacji koreańskiej [146], w ocenie dobowego wydalania sodu u badanych chorych zastosowano wskaźnik sól/kreatynina.

Należy podkreślić, że badania własne nie stanowiły próby interwencyjnej, polegającej na celowej zmianie spożycia sodu, oraz ocenie wpływu tej zmiany na wartość PWV oraz PWA. Szacowano dobowe wydalanie sodu w trakcie rutynowej diety i aktywności pacjentów. Wynikiem tego był brak istotnych statystycznie różnic w dobowym wydalaniu sodu pomiędzy obiema wizytami (stosunek wydalanego Na do wydalanej kreatyniny w mmol/mg 17.07 ± 6.2 vs 17.11 ± 7.4 , $P=0.57$). Zatem, niemożliwe było wykazanie zależności pomiędzy zmianą stosunku Na/kreatynina w moczach a zmianą PWV ($r=0.15$, $P=0.29$) i Alx@75 ($r=-0.007$, $P=0.96$) pomiędzy wizytami. Ponadto dane uzyskane w niniejszej pracy świadczą o względnie stałym poziomie spożycia sodu w badanej grupie.

5.9. Wpływ zmian wartości PWV na ryzyko sercowo-naczyniowe

Nowe modele stratyfikacji ryzyka S-N opierają się na ocenie tzw. SUN. Reklasyfikacja ryzyka to zmiana kategorii ryzyka w stosunku do jego ewaluacji w modelach tradycyjnych. Z klinicznego punktu widzenia najistotniejszą jest zmiana ryzyka w grupach charakteryzujących się umiarkowanym ryzykiem wyjściowym. Reklasyfikacja w kierunku ryzyka wysokiego skutkuje zmianą strategii terapeutycznej. Kliniczną wartość poszerzania tradycyjnych modeli ryzyka o nowe markery SUN wykazano w badaniu Danish MONICA [34]. W badaniu tym, około 2000 zdrowych obywateli Danii w wieku 41-71 lat zostało poddanych ocenie występowania czterech istotnych markerów uszkodzeń narządowych układu S-N (tj. PWV, IMT, albuminuria, LVH). W okresie 13-letniej obserwacji badanej populacji nie wykazano przewagi szacowania ryzyka S-N przy wykorzystaniu tabel ESH/ESC, w których ocena SUN odgrywa istotną rolę w porównaniu do tradycyjnych tabel SCORE. Jednak autorzy badania Danish MONICA poddali badaną populację dokładnej analizie i wyróżnili w niej 4 grupy:

1. Grupa z 10 letnim ryzykiem zgonu S-N ocenianym przy pomocy tabel SCORE <5% bez SUN,
2. Grupa z 10 letnim ryzykiem zgonu S-N ocenianym przy pomocy tabel SCORE <5% z obecnością SUN,
3. Grupa z 10 letnim ryzykiem zgonu S-N ocenianym przy pomocy tabel SCORE ≥5% bez SUN,
4. Grupa z 10 letnim ryzykiem zgonu S-N ocenianym przy pomocy tabel SCORE ≥5% z obecnością SUN.

Dodanie nowoczesnych markerów uszkodzeń narządowych do tabeli ryzyka SCORE spowodowało, że 10 letnie ryzyko zgonu S-N w grupie osób z ryzykiem wyjściowym według tabeli SCORE ≥5% i brakiem SUN wynosiło faktycznie 2-3%, natomiast w grupie z tym samym wyjściowym ryzykiem SCORE ≥5% i obecnością SUN ryzyko znacznie wzrastało do wartości >7%. Dane, te w odniesieniu do badanej populacji duńskiej wskazują, że ocena SUN reklasyfikuje ryzyko zgonu z powodu powikłań S-N w sposób istotny w grupie z

umiarkowanym ryzykiem wyjściowym [34,147] Podobne wyniki uzyskano w analizie danych portugalskiego badania EDIVA (*Estudo de Distensibilidade Vascular*) [53].

Wartość predykcyjną PWV, która jest markerem sztywności naczyń udowodniono w wielu badanych grupach [53,80-82]. Zgodnie z tabelami ryzyka ESH/ESC z 2013 r. pomiar PWV jest badaniem zalecanym w ocenie SUN u chorych z rozpoznaniem nadciśnieniem tętniczym [54]. Wyniki cytowanych badań Danish MONICA i EDIVA stały się podstawą uaktualnienia w 2016 r. wytycznych ESC dotyczących prewencji chorób układu S-N, w których zalecono wykonywanie badania PWV w celu oszacowania ryzyka S-N u pacjentów z ryzykiem wyjściowym umiarkowanym [148]. Z klinicznego punktu widzenia ocena odtwarzalności powtórnego badania PWV powinna opierać się mniej na kryteriach statystycznych, a bardziej na wpływie wyniku odtwarzanego badania na ewentualną reklasyfikację ryzyka S-N w stosunku do ryzyka oszacowanego na podstawie wyniku badania pierwszego. Przyjmując krótki okres pomiędzy badaniami PWV, średnio 4 tygodnie można założyć, że rzeczywiste ryzyko nie powinno różnić się pomiędzy wizytami. W komentarzu do wcześniej omawianego badania ARIC [114], Papaioannou w oparciu o zalecenia *Artery Society* zaznaczył, że 4-8 tygodniowy odstęp pomiędzy badaniami może skutkować gorszą odtwarzalnością badania, bardziej z powodu czynników biologicznych wpływających na aortalną PWV niż aspektów technicznych samego pomiaru [125]. W niniejszej pracy podjęto próbę identyfikacji tych czynników biologicznych. Jednakże, nie wykazano znamiennych zależności pomiędzy wartością PWV a ilością spożytego sodu w dniu poprzedzającym badanie oraz pomiędzy PWV i parametrami hemodynamicznymi ocenianymi metodą kardiografii impedancyjnej. Należy tu jednak zaznaczyć, że zarówno ilość spożytego sodu, jak i wartości SV oraz TFC na obydwu wizytach były względnie stałe. Potwierdzając obserwacje innych autorów, wykazano dodatnią zależność pomiędzy zmianami MAP i PWV podczas dwóch wizyt ($r=0.44$, $P<0.0001$, Tabela 5) [23,68]. W obserwacji krótko- i średniookresowej wpływ MAP na wartość PWV uwarunkowany jest nie zmianą samej sztywności

naczyniowej, tylko czysto fizycznym oddziaływaniem ciśnienia wewnątrz tętnic na stopień rozciągnięcia ich ścian. Można przypuszczać, że w tego typu obserwacjach skorygowanie wartości PWV do aktualnego MAP poprawi odtwarzalność. W niniejszej pracy nie badano wpływu innych czynników wewnątrzzustrojowych oraz innych czynników środowiska zewnętrznego na PWV.

Ryzyko zdarzeń S-N jest wartością zależną od czynników genetycznych jak i dynamicznie zmieniających się czynników środowiskowych. Ryzyko to podlega zmianom w czasie (zmiennosc ta jest dwukierunkowa), jest ciągle i jest w istocie prawdopodobieństwem wystąpienia konkretnego zdarzenia. Stąd też, rzeczywiste oszacowanie ryzyka nie jest możliwe i z punktu widzenia praktyki klinicznej nie jest potrzebne. Jednakże, jak wynika z dotychczasowych badań podejmowanie decyzji terapeutycznych w oparciu o proste podziały ryzyka na odpowiednie jego grupy przynosi w perspektywie długoterminowej oczekiwane rezultaty [16,53,54]. Wartość PWV, jako wykładnika sztywności naczyniowej także zmienia się w czasie. Wpływ zmian PWV na wartość ryzyka S-N ma charakter ciągły, a nie skokowy. Potwierdzają to wyniki ostatnio opublikowanych badań. Metaanaliza 17 badań (15877 chorych) obserwowanych przez średnio 7,7 lat wykazała, że zwiększenie wartości PWV o 1 m/s przekłada się na zwiększenie ryzyka S-N średnio o 14% [51]. Wzrost ten jest nierównomierny w poszczególnych analizowanych grupach, większy w grupie ryzyka wysokiego. W każdej z analizowanych grup wyniósł on >10% [51]. Uzupełnienie tej metaanalizy o kolejne 10 badań w 2014 r. potwierdziło wcześniejsze obserwacje [52]. W ponownej metaanalizie obejmującej 17365 chorych wykazano, że zwiększenie wartości PWV o 1 SD skutkuje, po wykluczeniu wpływu wieku i płci, zwiększeniem ryzyka zdarzeń S-N o 45 % i śmiertelności S-N o 41%. W praktyce oznacza to, że w przypadku 60 letniego mężczyzny, niepalącego, bez obecności cukrzycy, nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii zwiększenie PWV o 1 m/s skutkuje 7% zwiększeniem ryzyka zdarzeń S-N w ciągu 5 lat [50].

Analizując wpływ średniookresowej odtwarzalności badania PWN na ocenę ryzyka S-N należy wziąć pod uwagę omówione wyżej wyniki badań. Z jednej strony zarówno ryzyko S-N jak i wartość PWV są zmienne w czasie i zmienność ta ma charakter ciągły. Z drugiej strony praktyka kliniczna wymaga uproszczeń i łatwych do zastosowania algorytmów. W niniejszej pracy wykazano, zgodnie ze standardami *Artery Society* bardzo dobrą odtwarzalność badania PWV [116]. Pomimo to, funkcjonowanie pojęcia "normy", z różnymi punktami odcięcia wskazującymi wynik nieprawidłowy skutkowało tym, że w zależności od zastosowanej wartości granicznej [18,53,54], różny odsetek badanych ulegał reklasyfikacji ryzyka, po wykonaniu badania powtórnego w odstępie około 4 tygodni. Opierając się na zaleceniach ESC/ESH z 2013 r. (punkt odcięcia dla PWV na poziomie 10 m/s), u 9.5% badanych chorych średnie wartości PWV na obydwu wizytach wykazały niezgodność w odniesieniu do w/w "norm", co może wpływać na ocenę szacowanego ryzyka S-N. Stosując kryterium wartości normalnych skategoryzowanych względem wieku określonych przez *Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration* [18] analogiczną niezgodność obserwowano u 14.9% badanych.

W interpretacji opisanych poniżej danych należy wziąć pod uwagę, że według *Artery Society* dla odtwarzalności doskonałej różnica pomiędzy ocenami PWV powinna być $<0,5$ m/s, dla akceptowalnej $<1,0$ m/s [116].

W niniejszej pracy dla punktu odcięcia PWV 10 m/s, niezgodność uśrednionych wyników PWV (wynik badania na jednej z wizyt >10 m/s, na pozostałej ≤ 10 m/s) na dwóch kolejnych wizytach obserwowano u 86% badanych z różnicą $\geq 0,5$ m/s pomiędzy wizytami, zaś z u 43% z różnicą $\geq 1,0$ m/s. Podczas gdy, uśrednione wartości PWV z obydwu wizyt mieściły się zgodnie w przedziale <10 m/s lub >10 m/s, różnice $\geq 0,5$ m/s i $\geq 1,0$ m/s wystąpiły odpowiednio u 47% i 20% badanych chorych. Obserwacje te sugerują, iż prawidłowa stratyfikacja ryzyka S-N przy zastosowaniu oceny PWV zależy od odtwarzalności tego badania. Należy jednak zaznaczyć, że u jednego z badanych przy wartości granicznej 10 m/s wspomniana niezgodność na obydwu wizytach wystąpiła, pomimo, że bezwzględna różnica pomiędzy

średnimi wartościami z obydwu wizyty wynosiła tylko 0.45 m/s (odtwarzalność doskonała). Wartość 10 m/s dla PWV zastosowano w tej analizie celowo, z pełną świadomością, iż powinna ona być stosowana tylko dla populacji w wieku 50-59 lat. Te same wnioski pojawiają się jednak przy zastosowaniu kryteriów *Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration* [18], czy typowych dla populacji portugalskiej kryteriów z badania EDIVA [53]. Jest to zjawisko typowe dla pomiarów wielkości biologicznych, których zmienność ma charakter ciągły i dla których ustanawia się konkretne wartości graniczne. Dla PWV wartości ustanawiane są dla ściśle określonego przedziału ufności, a więc określony ich odsetek pomimo ich przekroczenia spełnia kryteria wartości prawidłowej. Z drugiej strony w warunkach dynamicznych układów biologicznych nie istnieje idealna powtarzalność i odtwarzalność pomiaru, stąd nawet niewielkie różnice w kolejnych pomiarach mogą skutkować przekroczeniem ściśle wyznaczonej granicy dla "wartości prawidłowej".

U 19 badanych (26.7%) różnica pomiędzy uśrednionymi wartościami PWV uzyskanych na dwóch różnych wizytach wynosiła $>\pm 1$ m/s. Zgodnie z wynikami wcześniejszej metaanalizy wartość taka zwiększa ryzyko zgonu z powodów schorzeń układu S-N o 15% [51]. Różnica taka, zgodnie z zaleceniami *Artery Society Guidelines for Validation of Non-invasive Haemodynamic Measurement Devices* świadczy także o słabej (ang. *poor*) odtwarzalności badania PWV. Analizując charakterystykę tej grupy nie znaleziono istotnych różnic w stosunku do pozostałych badanych. Zatem, na podstawie badań własnych niemożliwa jest identyfikacja pacjentów, u których ocena PWV charakteryzuje się niedostateczną odtwarzalnością. Mnogość czynników wpływających na stopień odtwarzalności (m. in. cechy konstytucjonalne badanego, bezwzględna wartość PWV, wartość ciśnienia tętniczego, częstotliwość rytmu serca, wpływ czynników środowiska zewnętrznego, schorzenia współistniejące, metoda pomiaru, inne) sugeruje, że możliwe byłoby to po zbadaniu znacznie większej populacji.

W badaniach własnych na poszczególnych wizytach wykonano jedynie dwa pomiary PWV. Jest to niezgodne z obowiązującymi zaleceniami [10].

Protokół taki zastosowano świadomie, gdyż głównym celem pracy była ocena odtwarzalności PWV, jako takiej. Zwiększenie ilości badań wykonywanych na poszczególnych wizytach, mogłoby odtwarzalność poprawić. Niemniej, wyniki wcześniej omawianego badania jednoznacznie wykazały, że wykonanie trzech pomiarów PWV podczas jednej wizyty nie poprawia klasyfikacji ryzyka S-N oraz, że średnia z dwóch pomiarów PWV dostarcza takich samych informacji jak średnia z trzech pomiarów [101].

Podsumowując, na podstawie badań własnych można stwierdzić, że wykorzystując system Sphygmocor, przy dużym doświadczeniu badającego można uzyskać doskonałą powtarzalność oceny PWV. Powtórna ocena po upływie około 4 tygodni, przy założeniu stałych warunków badania i farmakoterapii charakteryzuje się zadowalającą odtwarzalnością, która pozwala wykorzystać ocenę PWV przy pomocy tej metody do wiarygodnej oceny sztywności naczyniowej, będącej jednym z głównych markerów SUN u chorych z nadciśnieniem tętniczym. Mając na uwadze wpływ zmian wartości ciśnienia tętniczego i HR na odtwarzalność badania PWV, przeprowadzenie badania PWV w celu oceny SUN i tym samym oszacowania ryzyka S-N wydaje się uzasadnione u chorych z ustabilizowanymi wartościami ciśnienia tętniczego, pozostających na stałym niezmiennym leczeniu hipotensyjnym. Należy podkreślić, że przy ocenie ryzyka S-N należy brać pod uwagę także inne wykładniki SUN, które odzwierciedlają różne mechanizmy patogenetyczne uszkodzenia serca i naczyń. Ma to szczególne znaczenie w przypadku stwierdzenia wartości granicznych PWV. W praktyce klinicznej, dołączenie PWV do danych zebranych z prawidłowo przeprowadzonego wywiadu lekarskiego, badania przedmiotowego i badań dodatkowych stwarza warunki do podejmowania prawidłowych decyzji terapeutycznych.

6. Podsumowanie wyników

1. Powtarzalność badania PWV i Alx skorygowanego względem HR na obydwu wizytach określono zgodnie z kryteriami Artery Society [116] i Brytyjskiego Instytutu Standaryzacji [119] na poziomie doskonałym.
2. Odtwarzalność badania PWV określono zgodnie z zaleceniami Artery Society [116] na poziomie akceptowalnym. Według kryteriów Brytyjskiego Instytutu Standaryzacji odtwarzalność PWV była doskonała [101]
3. Wartości ciśnienia tętniczego, HR, SV i TFC nie różniły się statystycznie na obydwu wizytach.
4. Wielkości dobowego wydalania sodu nie różniły się istotnie na obydwu wizytach.
5. Zmiany PWV pomiędzy dwoma wizytami wykazały istotną statystycznie dodatnią zależność od zmian wartości ciśnienia tętniczego, zarówno centralnego jak i obwodowego
6. W badanej grupie chorych, u 19 z 74 badanych zmiany PWV wyniosły $>\pm 1,0$ m/s pomiędzy uśrednionymi wartościami PWV z obydwu wizyt. Grupa ta nie różniła się od pozostałych chorych.
7. Odtwarzalność oceny Alx skorygowanego względem HR określono zgodnie z zaleceniami Brytyjskiego Instytutu Standaryzacji na poziomie dobrym [119].
8. Zmiany wartości MAP, centralnego SBP i SV istotnie korelowały ze zmianami Alx skorygowanego względem HR na obydwu wizytach.

7. Wnioski

1. Powtarzalność badania PWV i Alx przeprowadzanego przy użyciu systemu SphygmoCor przez doświadczonego badacza jest na poziomie doskonałym. Jest ona porównywalna z wynikami prac Wilkinsons i wsp [111] oraz Papaioannou i wsp. [125]. Pozostali autorzy w swoich pracach uzyskali wyniki powtarzalności oceny PWV na poziomie zdecydowanie niższym.
2. Różny stopień doświadczenia i umiejętności badacza determinuje różnice w uzyskiwanych poziomach powtarzalności. Warunki badania przy ocenie powtarzalności są praktycznie niezmiennie.
3. Powtarzalność oceny PWV jest najwyższa w populacjach o relatywnie niskim ryzyku S-N. Zgodnie z ostatnimi zaleceniami Szóstej Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. prewencji S-N ocena PWV w takich grupach ma największą wartość kliniczną [148].
4. Odtwarzalność badania PWV oraz Alx przeprowadzanego przy użyciu systemu SphygmoCor przez doświadczonego badacza w odstępie około 4 tygodni jest na poziomie doskonałym/akceptowalnym.
5. Przy spełnieniu wszystkich opisanych powyżej warunków determinujących doskonały poziom powtarzalności, stopień odtwarzalności badania PWV i Alx uwarunkowany jest naturalną średniookresową zmiennością badanych parametrów.
6. Z badanych czynników wpływających na średniookresową zmienność PWV i Alx, zmiany wartości ciśnienia tętniczego istotnie wpływają na zmiany zarówno PWV jak i Alx.
7. Zmiany wartości ciśnienia tętniczego i HR mają w obserwacji średniookresowej bezpośredni, niezależny od oddziaływania na sztywność tętnic wpływ na wartości PWV i Alx. Zatem, u chorych ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym badanie PWV i Alx

powinno być wykonywane w okresie ustabilizowanych wartości ciśnienia tętniczego i częstotliwości rytmu serca, po co najmniej kilkutygodniowym okresie niezmienionej farmakoterapii.

8. U pacjentów ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym wykonywanie oceny PWV w celu stratyfikacji ryzyka S-N przed włączeniem farmakoterapii jest niecelowe. Wartość PWV przy nieprawidłowo wysokich wartościach ciśnienia tętniczego determinowana jest zarówno przez właściwości elastyczne ścian ocenianych tętnic, co jest w istocie miarą uszkodzenia, jak bezpośredni wpływ ciśnienia krwi wewnątrz tętnicy.
9. Na zmienność długookresową PWV i Alx oprócz wartości ciśnienia tętniczego wpływają czynniki związane specyficznym ze sztywnością ścian tętnic. Wpływ długookresowych zmian PWV i Alx na ryzyko chorobowości S-N, ryzyko zgonu z powodów S-N i zgonów z przyczyn ogólnych jest nieznany i wymaga dalszych badań.
10. Wysoki poziom odtwarzalności badania PWV wskazuje na dużą wartość i przydatność badania PWV w stratyfikacji ryzyka S-N.

8. Streszczenie w języku polskim

Aktualne wytyczne dotyczące prewencji schorzeń układu sercowo-naczyniowego (S-N) podkreślają rolę oceny ryzyka zdarzeń S-N i zgonu, jako kluczowego czynnika warunkującego podejmowanie określonych interwencji prewencyjnych i/lub terapeutycznych. Dowody z badań epidemiologicznych jednoznacznie wskazują, że wiek, płeć, wartość ciśnienia tętniczego krwi, stężenie cholesterolu i glukozy oraz palenie tytoniu istotnie zwiększają ryzyko S-N. Czynniki te stały się podstawą utworzenia powszechnie używanych modeli ryzyka, m. in. *Framingham Risk Score* (FRS) i *Systemic Coronary Risk Evaluation* (SCORE).

Subkliniczne uszkodzenie narządowe (SUN) to bezobjawowe, wczesne postaci patologii serca i naczyń. Chorzy z porównywalnym poziomem tradycyjnych czynników ryzyka, ale z obecnością SUN charakteryzują się zdecydowanie większym poziomem ryzyka zgonu i zdarzeń S-N w porównaniu do osób, u których te powikłania nie występują. Obserwacje te stały się podstawą do opracowania nowych modeli ryzyka opartych zarówno na tradycyjnych czynnikach ryzyka jak i na ocenie SUN. W obowiązujących obecnie wytycznych dotyczących prewencji schorzeń układu S-N oraz leczenia nadciśnienia tętniczego istotną rolę w ocenie SUN odgrywa badanie sztywności dużych tętnic. W praktyce klinicznej ogranicza się to do pomiaru tzw. sztywności odcinkowej, czyli pomiaru prędkości fali tętna (PWV) w określonym fragmencie układu tętniczego. Najwięcej danych z badań klinicznych i epidemiologicznych, które wykazały ścisły związek pomiędzy wartościami charakteryzującymi właściwości elastyczne dużych tętnic i ryzykiem zdarzeń S-N dokonano za pomocą pomiaru szyjno-udowej PWV, będącej wykładnikiem sztywności aorty. Rola ciśnienia centralnego w praktyce klinicznej wymaga dalszych badań. Wysoka powtarzalność i odtwarzalność badania PWV oraz wskaźnika wzmocnienia (AIx) są warunkiem uzyskania wiarygodnych i obiektywnych wyników.

Stopień zmienności oceny PWV można podzielić na (1) zmienność krótkoterminową (ocena w odstępie do kilku minut), (2) zmienność średnioterminową (ocena w odstępie kilku dni, kilku miesięcy) i (3) długoterminową (ocena w odstępie powyżej kilku miesięcy).

Zmienność krótkoterminowa wynika ze zmienności spowodowanej niedoskonałą aparaturą badawczą (mała precyzja sprzętu) oraz niedostatecznymi kompetencjami badacza. Zmienność krótkoterminowa w ten sposób definiowana, przy założeniu wykonywania badań w warunkach określonych przez obowiązujące standardy metodologiczne, w minimalnym stopniu zależy od obiektywnych zmian badanej cechy biologicznej.

Zmienność średniookresowa powodowana jest wszystkimi czynnikami wpływającymi na zmienność krótkookresową oraz dodatkowo zmianą czynników wewnątrzustrojowych (np. zmiany ciśnienia tętniczego, zmiany akcji serca, zmiany aktywności układu autonomicznego, itd.). Przy założeniu wykonywania badań w ściśle określonych warunkach środowiska zewnętrznego, wpływ tych warunków na zmienność powinien być nieistotny.

Zmienność średniookresowa PWV i Alx, której miarą jest odtwarzalność nie była dotychczas badana za pomocą systemu ShpygmoCor.

Celem niniejszej pracy była ocena powtarzalności i odtwarzalności badania PWV i Alx oraz identyfikacja wybranych parametrów hemodynamicznych i klinicznych mogących wpływać na średniookresową zmienność oceny sztywności naczyń.

Podczas dwóch oddzielnych wizyt w odstępie około 4 tygodni, u 74 chorych z dobrze kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym (wiek: 56.8 ± 11.6 lat, $\text{mean} \pm \text{SD}$) wykonano pomiary skurczowego (SBP) i rozkurczowego (DBP) ciśnienia tętniczego, akcji serca (HR), PWV i Alx (SphygmoCor), objętości wyrzutowej lewej komory (SV), zawartości płynu w klatce piersiowej (TFC) metodą kardiografii impedancyjnej (HOTMAN system) i oceny dobowego wydalania sodu, będącego miarą jego spożycia.

Ocena PWV, ciśnienia centralnego i Alx została wykonana zgodnie ze standardami przeprowadzenia badania ustalonymi przez grupę ekspertów w 2006 r. i uaktualnionymi w 2012 r. W związku z tym, że celem niniejszej pracy była ocena powtarzalności i odtwarzalności metody pomiaru PWV i Alx, u każdego chorego pomiar wykonywano dwukrotnie, jeden bezpośrednio po drugim, odpowiednio podczas wizyty nr 1 dla PWV (PWV 1a, PWV 1b) i Alx (Alx 1a, Alx 1b). Analogicznie oceniono powtarzalność pomiarów na wizycie nr 2. W związku z tym, że wartość Alx zależy od HR, w niniejszej pracy Alx został skorygowany względem HR na poziomie 75 uderzeń/min (Alx@75). Dodatkowym powodem odstąpienia od wykonania trzeciego pomiaru były wyniki badania opublikowanego w 2012 r., które wykazało zgodność pomiędzy wartością PWV uzyskaną z dwóch pomiarów i wartością z trzech pomiarów PWV w ocenie ryzyka S-N.

Powtarzalność i odtwarzalność badania oceniono za pomocą metody Blanda i Altmana (średnia różnica pomiędzy badaniami, odchylenie standardowe (SD), współczynnik Blanda i Altmana), i współczynnika korelacji wewnątrzklasowej (ICC). Zależność pomiędzy badanymi zmiennymi oceniono za pomocą współczynnika korelacji liniowej Pearsona, porównanie badanych parametrów za pomocą testu t-Studenta. $P < 0.05$ przyjęto za wartość znamienne statystyczną.

W interpretacji wyników zastosowano terminologię zalecaną przez Międzynarodowy Słownik Metrologii (ang. *International Vocabulary of Metrology - Basic and General Concept and Associated Terms*, fr. *Vocabulaire International de Metrologie - VIM*).

Powtarzalność (ang. *repeatability*) to precyzja uzyskana przez tego samego badacza, przy użyciu tego samego narzędzia pomiarowego, w tych samych warunkach badania, w krótkim (minimalnym) odstępie czasu. Odtwarzalność (ang. *reproducibility*) to precyzja badania przeprowadzonego w odmiennych warunkach i/lub przez różnych badaczy i/lub w odmiennym czasie.

Stopień zgodności pomiarów i precyzja pomiarów wykonywanych przez tego samego badacza, przy użyciu tego samego narzędzia pomiarowego, ale w różnym czasie (co najmniej >24 godzin) spełnia kryteria definicji odtwarzalności.

Zgodnie z zasadami VIM w niniejszej pracy zastosowano następujące terminy:

- ✓ Powtarzalność (ang. *repeatability*) dla oceny precyzji pomiarów PWV oraz Alx wykonanych w trakcie tej samej wizyty badawczej (wizyta nr 1, wizyta nr 2)
- ✓ Odtwarzalność (ang. *reproducibility*) dla oceny precyzji pomiarów PWV oraz Alx wykonanych pomiędzy dwoma różnymi wizytami badawczymi.

Wyniki niniejszej pracy wykazały, że powtarzalność badania PWV i Alx zarówno na wizycie pierwszej jak i drugiej była na poziomie doskonałym.

Dla PWV w trakcie wizyty nr 1 średnia różnica pomiędzy pomiarami wynosiła 0.02 m/s, SD 0.31 m/s, ICC 0.981, współczynnik Blanda i Altmana 1.48 %. Dla wizyty nr 2 wartości te wynosiły odpowiednio: średnia różnica 0.02 m/s, SD 0.42 m/s, ICC 0.975, współczynnik Blanda i Altmana 1.48 %. Tak wysoki poziom powtarzalności świadczy zarówno o dużej precyzji przyrządu pomiarowego, jak i doświadczeniu i umiejętnościach badacza.

Odtwarzalność badania PWV według zaleceń *Artery Society* była na poziomie akceptowalnym (średnia różnica pomiędzy wizytami: -0.16 m/s, SD±0.91 m/s, ICC 0.851), zaś według kryteriów Brytyjskiego Instytutu Standaryzacji odtwarzalność PWV była doskonała (współczynnik Blanda i Altmana 2.2%).

Odtwarzalność oceny Alx@75 zgodnie z zaleceniami Brytyjskiego Instytutu Standaryzacji była na poziomie dobrym (średnia różnica pomiędzy wizytami: -0.71%, SD 7.11%, współczynnik Blanda i Altmana 2.2 %, ICC 0,846).

Zmniejszona wartość wskaźników odtwarzalności badania PWV i Alx pomiędzy dwoma wizytami w porównaniu do powtarzalności ocenionej podczas jednej wizyty sugeruje, że istnieje średniookresowa naturalna zmienność w/w parametrów.

W niniejszej pracy podjęto także próbę identyfikacji czynników, które mogłyby mieć wpływ na badaną zmienność. Wartości ciśnienia tętniczego, HR, SV, TFC i wielkość dobowego wydalania sodu nie różniły się istotnie na obydwu wizytach.

Zmiany PWV pomiędzy dwoma wizytami wykazały istotną statystycznie dodatnią zależność ze zmianami wartości ciśnienia tętniczego, zarówno centralnego SBP ($r=0.35$, $P=0.001$) i DBP ($r=0.44$, $P<0.0001$), jak i obwodowego SBP ($r=0.35$, $P=0.002$) i DBP ($r=0.43$, $P<0.001$).

Zmiany HR pomiędzy wizytami mogły mieć wpływ na odtwarzalność badania PWV ($P=0.07$), jednakże w mniejszym stopniu.

Zmiany wartości średniego ciśnienia tętniczego (MAP) ($r=0.33$, $P=0.004$), centralnego SBP ($r=0.37$, $P<0.01$) i SV ($r=0.29$, $P<0.05$) istotnie korelowały ze zmianami $Alx@75$ pomiędzy dwoma wizytami.

W niniejszej pracy nie podjęto interwencji, polegającej na celowej zmianie spożycia sodu oraz ocenie wpływu tej zmiany na wartość PWV oraz PWA. Szacowano dobowe wydalanie sodu w trakcie rutynowej diety i aktywności badanych chorych. Wynikiem tego był brak istotnych statystycznie różnic w dobowym wydalaniu sodu pomiędzy obiema wizytami (stosunek wydalanego Na do wydalanej kreatyniny 17.07 ± 6.2 vs 17.11 ± 7.4 mmol/mg, $P=0.57$). Wobec braku w/w różnic niemożliwe było wykazanie zależności pomiędzy zmianą wydalonego Na/kreatyniny a zmianą wartości zarówno PWV ($r=0.15$, $P=0.29$) jak i $Alx@75$ ($r=-0.007$, $P=0.96$) pomiędzy wizytami. Uzyskane wyniki świadczą o względnie stałym poziomie spożycia sodu w badanej grupie.

W niniejszej pracy badani pacjenci stosowali stałą farmakoterapię i obie wizyty odbywały się w jednakowych warunkach badania. Nie obserwowano statystycznie istotnych zmian wartości ciśnienia tętniczego, HR i parametrów hemodynamicznych (SV, TFC) pomiędzy wizytami, co może wpływać na brak zależności pomiędzy zmianami SV i PWV oraz TFC i PWV, i w konsekwencji na odtwarzalność badania PWV. Niemniej, praca niniejsza wykazała istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy zmianami SV i

Alx@75. Przy współistniejącej dodatniej korelacji pomiędzy zmianami ciśnienia tętniczego (MAP, SPB, DBP) i Alx@75 wyjaśnienie tych zależności w świetle obserwacji innych autorów jest trudne.

Na wielkość centralnego wzmocnienia fali tętna wpływa głównie wartość systemowego oporu naczyniowego, którego wzrost jest w większości przypadków głównym mechanizmem prowadzącym do wzrostu MAP. Reakcjom tym towarzyszy wtórnie spadek SV. Przy braku zmian HR i wolemii, wpływającej na obciążenie wstępne lewej komory trudno spodziewać się, iż pierwotnym mechanizmem wzrostu MAP jest odosobniony wzrost SV. Niewątpliwie wyjaśnienie zależności zmian odtwarzalności Alx@75 pod wpływem parametrów hemodynamicznych wymaga dalszych badań.

Zmienność średniookresowa wskaźników sztywności tętnic oraz wynikająca z niej odtwarzalność ich oceny odgrywają kluczową rolę w interpretacji wyników badań PWV, oraz w mniejszym stopniu Alx w kontekście wykorzystania ich w stratyfikacji ryzyka S-N. Potencjalne wykorzystanie parametrów sztywności tętnic, jako zastępczego punktu końcowego w prospektywnych badaniach obserwacyjnych i interwencyjnych także wiąże się z problematyką odtwarzalności PWV i Alx.

Wyniki niniejszej pracy wykazują, że odtwarzalność badania PWV i Alx przy użyciu systemu SphygmoCor wykonana przez doświadczonego badacza w odstępie około 4 tygodni jest na poziomie doskonałym/akceptowalnym, zaś stopień odtwarzalności determinowany jest naturalną średniookresową zmiennością badanych parametrów.

W niniejszej pracy uzyskano precyzję wyników porównywalną z wynikami prac Wilkinsona i wsp. oraz Papaioannou i wsp. Pozostali autorzy w swoich pracach uzyskali wyniki na poziomie zdecydowanie niższym. Z badanych czynników wpływających na średniookresową zmienność PWV i Alx zmiany wartości ciśnienia tętniczego istotnie wpływają na zmiany zarówno PWV jak i Alx. Należy zaznaczyć, że w niniejszej pracy własnej, po raz pierwszy zbadano odtwarzalność pomiaru PWV i Alx. Odtwarzalność PWV oceniana była także w

badaniu ARIC, jednak w badaniu tym do oceny parametrów sztywności tętnic posłużono się innymi metodami detekcji fali tętna (oscylometryczną i doplerowską). Obiektem zainteresowań pozostałych autorów była tylko ocena powtarzalności zarówno badania PWV i Alx.

Podsumowując, u pacjentów ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym wykonywanie oceny PWV w celu stratyfikacji ryzyka S-N przed włączeniem farmakoterapii jest niecelowe. Zmiany wartości ciśnienia tętniczego i HR mają wpływ na parametry sztywności tętnic. Wartość PWV przy nieprawidłowo wysokich wartościach ciśnienia tętniczego determinowana jest zarówno przez właściwości elastyczne ścian ocenianych tętnic, co jest w istocie miarą uszkodzenia, jak i bezpośrednim wpływem ciśnienia krwi wewnątrz tętnicy. Zatem, u chorych ze świeżo rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym badanie PWV i Alx powinno być wykonywane w okresie ustabilizowanych wartości ciśnienia tętniczego i częstotliwości rytmu serca, po co najmniej kilkutygodniowym okresie niezminionej farmakoterapii.

Na zmienność długookresową PWV i Alx oprócz wartości ciśnienia tętniczego wpływają czynniki związane specyficznie ze sztywnością ścian tętnic. Wpływ długookresowych zmian PWV i Alx na ryzyko chorobowości S-N, ryzyko zgonu z powodów S-N i zgonów z przyczyn ogólnych jest nieznanym i wymaga dalszych badań.

Precyzja oceny PWV jest najwyższa w populacjach o relatywnie niskim ryzyku sercowo-naczyniowym. Zgodnie z ostatnimi zaleceniami Szóstej Grupy Roboczej Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego ds. prewencji S-N ocena PWV właśnie w takich grupach ma największą wartość kliniczną. Wysoki poziom odtwarzalności badania PWV wskazuje na dużą wartość i przydatność badania PWV w stratyfikacji ryzyka S-N.

9. Streszczenie w języku angielskim

Current guidelines on cardiovascular (CV) disease prevention highlights the role of the assessment of CV risk and death as a key factor in determining further preventive and therapeutic action. Evidence from epidemiological studies indicates that age, gender, blood pressure (BP), plasma cholesterol and glucose levels, and smoking importantly contribute to the increased CV risk. Based on these clinical determinants, various risk models have been proposed including *Framingham Risk Score* (FRS) and *Systemic Coronary Risk Evaluation* (SCORE).

Subclinical organ damage are asymptomatic early indications of heart and vascular pathology. Patients with comparable levels of traditional risk factors but the presence of subclinical organ damage are characterized by a significantly higher risk of death and CV events when compared to those without the evidence of target organ damage. This observation has helped to establish new risk models based on traditional risk factors and the assessment of subclinical organ damage. In the current guidelines for the CV disease prevention and hypertension management, the assessment of arterial stiffness is considered an important marker of asymptomatic organ damage. In clinical practise, this however is limited to the measurement of the so-called segmental stiffness through the assessment of pulse wave velocity (PWV) in a particular segment of the arterial system. The vast majority of data from clinical and epidemiological studies that demonstrated a close relationship between large elastic arteries and the risk of developing future CV events were performed with the use of carotid-femoral PWV, an indicator of stiffness of the aorta and carotid arteries. The role of central BP still needs to be determined in clinical practice. Notably, high repeatability and reproducibility of PWV, and augmentation index (AIx) are required to obtain reliable and unbiased results.

The degree of variability in the assessment of PWV can be divided into (1) short-term variability (evaluation within a few minutes), (2) medium-term

variability (within several days/months) and (3) long-term variability (>several months).

Short-term variability occurs as a result of variation caused by an imprecise device or insufficiently experienced operator. Accordingly, the short-term variability if performed under standardised methodological conditions for the assessment of PWV, it minimally depends on objective changes of the examined biological characteristic.

Medium-term variability is influenced by all factors related to the short-term variability and alterations of internal factors including changes in BP, heart rate (HR), the sympathetic nervous system activity, and others. However, their impact should be minimal if all studies are conducted under defined and standardised condition.

Medium-term variability of PWV and Alx which reflects reproducibility has not yet been determined with the use of the Sphygmocor device.

Therefore, this study aimed to determine repeatability and reproducibility of PWV and Alx, and to define selected hemodynamic and clinical parameters that may influence the medium-term variability of arterial stiffness. This included the measurements of BP, HR, stroke volume (SV), total fluid conductivity (TFC) and urinary sodium excretion.

During the two separate study visits within approximately four weeks apart, a total of 74 patients with controlled hypertension (mean age 56.8 ± 11.6 years, mean $\pm$ SD) underwent the measurement of systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP), HR, PWV and Alx (SphygmoCor), SV and TFC with the use of impedance cardiography (HOTMAN system), and 24-hour urinary sodium excretion, a measure of its intake.

The assessment of PWV and Alx was performed under standardized methodological conditions as per the 2006 and updated in 2012 Experts' guidelines. Given that the aim of this study was to assess repeatability and reproducibility of PWV and Alx, for each subject the measurement of PWV and Alx were performed twice, one immediately after the other, respectively during

visit 1 (PWV 1a, PWV 1b) and Alx (Alx 1a, Alx 1b). Similarly, repeatability of PWV and Alx was determined at visit 2. Since Alx depends on the HR levels, for the study analysis Alx was corrected for HR at the level of 74 beats per minute (Alx@75). Furthermore, a lack of the third PWV measurement of PWV in the present study is justified by the results from a study published in 2012 which found that the average of two PWV measurements provides similar results with the average of three PWV in terms of the extrapolated CV risk and the classification.

Repeatability and reproducibility was assessed with the use of Bland-Altman method (mean difference between the two measurements, standard deviation (SD) Bland-Altman index and interclass correlation coefficient (ICC). The relationship between variables was assessed with the Pearson's correlation, and the comparison between the tested parameters with the Student's t-test. A value of $P < 0.05$ was considered significant.

In the interpretation of the results, the terminology recommended by the International Vocabulary of Metrology (*Basic and General Concept and Associated Terms, fr. Vocabulaire International de Metrologie - VIM*) was used.

Repeatability is the precision obtained by the same investigator using the same measuring tool, under the same study conditions and within a short (minimum) time interval. Reproducibility is the precision of the test performed under different conditions and/or by different researches, and/or at different times.

The degree of consistency between the measurements, and measurement precision, performed by the same investigator using the same measuring device but at different times (>24 hours at least) meet the definition criteria of reproducibility.

According to the VIM terminology, the following terms has been used:

- ✓ Repeatability for the assessment of the precision of PWV and Alx performed during the same study visit (visit 1, visit 2).

- ✓ Reproducibility for the assessment of the precision of PWV and Alx performed between two different study visits.

This study found an excellent repeatability of PWV and Alx at both study visits.

At visit 1, mean difference between two PWV measurements was 0.02 m/s, SD 0.31 m/s, ICC 0.981 and Bland-Altman index 1.48 %. At visit 2, mean difference between two PWV measurements was 0.02 m/s, SD 0.42 m/s, ICC 0.975 and Bland-Altman index 1.48 %. The high degree of repeatability indicates both a high precision and accuracy of the measuring device, and also a highly skilled and experienced operator.

The reproducibility of PWV was acceptable according to the Artery Society (mean difference between visits: -0.16 m/s, SD±0.91 m/s, ICC 0.851), and excellent as per criteria of the British Institute of Standardization reproducibility (Bland-Altman index 2.2%).

Reproducibility of Alx@75 was good (mean difference between visits -0.71%, SD 7.11%, ICC 0.846, Bland-Altman index 2.2 %).

The reduced value of reproducibility of PWV and Alx between separate visits when compared to repeatability performed during one visit suggests there is a medium-term natural variability of these parameters.

This study also sought to identify parameters which could influence the variability of PWV and Alx. There were no significant changes in BP, HR, SV, TFC and urinary sodium excretion between both visits. However, changes in PWV were significantly related to BP changes including both central SBP ($r=0.35$, $P=0.001$) and DBP ($r=0.44$, $P<0.0001$), and brachial SBP ($r=0.35$, $P=0.002$) and DBP ($r=0.43$, $P<0.001$) between both visits.

Changes in HR between visits could impact on reproducibility of PWV ($P=0.07$), however, to a lesser extent.

Changes in mean arterial pressure (MAP) ($r=0.33$, $P=0.004$), central SBP ($r=0.37$, $P<0.01$) and SV ($r=0.29$, $P<0.05$) were significantly associated with Alx@75 changes between both visits.

This study was not interventional and planned to modify salt intake and its impact on PWV and PWA. Daily urinary sodium excretion was estimated during the routine diet and physical activity of examined patients. This resulted in a lack of significant differences in 24-hour urinary sodium excretion (Na/creatinine ratio 17.07 ± 6.2 vs 17.11 ± 7.4 mmol/mg, $P=0.57$) between both visits. In the absence of these differences, it was impossible to demonstrate the relationship between the change of Na/creatinine ratio and changes in PWV ($r=0.15$, $P=0.29$) and Alx@75 ($r=-0.007$, $P=0.96$) between the visits. This indicates a relatively constant level of sodium intake in the study cohort.

In this study, patients remained on stable unchanged medication over the study duration and both visits were conducted under similar conditions. There were no significant changes in BP, HR and hemodynamics (SV, TFC) between the visits which could explain a lack of association between changes in SV and PWV, TFC and PWV, thereby their impact on reproducibility of PWV. However, this study found a strong relationship between SV and Alx@75 . Given the positive association between BP values (MAP, SPB, DBP) and Alx@75 , explaining these findings in view of previous studies becomes difficult.

The magnitude of central pulse pressure augmentation is influenced by systemic vascular resistance which is the main mechanism leading to the increase in MAP. These alterations are accompanied by a fall in SV. In the absence of HR and volumetric changes which influence the preload of the left ventricle, it is difficult to expect that the primary mechanism of MAP rise would be a selective increase in SV. Undoubtedly, further studies are needed to investigate the correlation between changes in hemodynamics and reproducibility of Alx@75 .

The medium-term variability of arterial stiffness indices and the resultant reproducibility plays a key role in the interpretation of PWV findings and to a lesser extent of Alx in the context of their use in CV risk stratification. The

potential use of arterial stiffness parameters as a surrogate endpoint in prospective observational and intervention studies is influenced by the degree of reproducibility of both PWV and Alx.

The results of this study indicate that the reproducibility of PWV and Alx using the SphygmoCor device performed by an experienced investigator at approximately four weeks interval is at satisfactory/acceptable levels and the degree of reproducibility is determined by the natural medium-term variability of the tested parameters.

The results obtained in this study are comparable to the findings of Wilkinson et al. and Papaioannou et al. The other authors in their studies achieved significantly lower results. The factors influencing the medium-term variability of PWV and Alx include changes in BP which significantly influence both PWV and Alx changes. It should be noted that this study is the first to examine the reproducibility of PWV and Alx, which was the main research objective. The reproducibility of the PWV was also evaluated in the ARIC study. However, the ARIC study used a different automated method for pulse wave detection (oscylometric and Doppler) and arterial stiffness assessment. Other authors focused on the repeatability of both PWV and AIX measurements.

In conclusion, in patients with newly diagnosed hypertension, the assessment of PWV in CV risk stratification prior to initiation of pharmacotherapy is unnecessary. Changes in BP and HR affect arterial stiffness. The PWV value at abnormally high BP levels is determined by the elastic properties of arterial walls which is actually a measure of the arterial damage and the direct effect of intra-arterial BP. Thus, in patients with newly diagnosed hypertension, the assessment of PWV and Alx should be performed during stabilized BP and HR levels following at least a few weeks of unchanged pharmacotherapy.

In addition to BP levels, the long-term variability of PWV and Alx is influenced by factors specific to arterial wall stiffness. The long-term effects of

PWV and Alx on the risk of CV morbidity, the risk of death from CV events and all-cause mortality are unknown, and require further investigation.

The precision and accuracy of PWV measurement is the highest in populations with relatively low CV risk. According to the recent recommendations of the Sixth Working Group of the European Society for Cardiovascular Disease Prevention, PWV has the highest clinical value in such a subject cohort. The high reproducibility of PWV indicates its high value and usefulness in CV risk stratification.

10. Spis rycin

- Rycina 1.** Elementy krzywej kardiografii impedancyjnej ICG. Zmodyfikowana za zgodą Firmy Medis (Niccomo, Niemcy).
- Rycina 2.** Elektrody wykorzystywane w badaniu metodą kardiografii impedancyjnej HOTMAN System w/EXT-TEBCO.
- Rycina 3.** Przykładowy wynik pomiaru parametrów hemodynamicznych metodą kardiografii impedancyjnej HOTMAN System w/EXT-TEBCO.
- Rycina 4.** Przykładowy zapis oceny PWV za pomocą systemu Sphygmocor.
- Rycina 5.** Przykładowy zapis oceny ciśnienia centralnego i Alx za pomocą systemu Sphygmocor.
- Rycina 6.** Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami PWV a średnią wartością PWV na wizycie pierwszej.
- Rycina 7.** Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami PWV a średnią wartością PWV na wizycie drugiej.
- Rycina 8.** Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami uśrednionej wartości PWV na wizycie pierwszej i drugiej a średnią wartością PWV na obu wizytach.
- Rycina 9.** Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami Alx@75 a średnią wartością Alx@75 na wizycie pierwszej.
- Rycina 10.** Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami Alx@75 a średnią wartością Alx@75 na wizycie drugiej.
- Rycina 11.** Zależność pomiędzy różnicą między dwoma pomiarami uśrednionej wartości Alx@75 na wizycie pierwszej i drugiej a średnią wartością Alx@75 na obu wizytach.

11. Spis tabel

- Tabela 1.** Charakterystyka badanej grupy.
- Tabela 2.** Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ICC) z 95% przedziałem ufności pomiędzy dwoma pomiarami PWV na wizycie 1 (PWV 1a, PWV 1b), wizycie drugiej (PWV 2a, PWV 2b) i pomiędzy średnią wartością PWV pomiędzy dwoma wizytami (PWV 1, PWV 2).
- Tabela 3.** Średnia wartość ciśnienia tętniczego, akcji serca, objętości wyrzutowej i zawartości płynu w klatce piersiowej podczas dwóch wizyt.
- Tabela 4.** Wydalanie sodu i kreatyniny pomiędzy dwoma wizytami.
- Tabela 5.** Porównanie współczynników korelacji średniej wartości PWV na wizycie 1 (PWV1), wizycie 2 (PWV 2), różnicy PWV (Δ PWV) pomiędzy wizytami ze zmiennymi klinicznymi.
- Tabela 6.** Charakterystyka chorych z różnicą PWV >1 m/s pomiędzy wizytami.
- Tabela 7.** Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ICC) z 95% przedziałem ufności pomiędzy dwoma pomiarami Alx@75 na wizycie 1 (Alx@75 1a, Alx@75 1b), wizycie drugiej (Alx@75 2a, Alx@75 2b) i pomiędzy średnią wartością Alx@75 pomiędzy dwoma wizytami (Alx@75 1, Alx@75 2).
- Tabela 8.** Porównanie współczynników korelacji średniej wartości Alx@75 na wizycie 1 (Alx@75 1), wizycie 2 (Alx@75 2), różnicy Alx@75 (Δ Alx@75) pomiędzy wizytami ze zmiennymi klinicznymi.

12. Piśmiennictwo

1. Mahomed F. The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Medical Times Gazette* 1872; 1:62 1872.
2. Bramwell JC, Hill AJ. Velocity of transmission of the pulse-wave and elasticity of arteries. *Lancet* 1922; 199:1891–1892.
3. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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). *Journal of hypertension* 2007; 25 (6):1105-1187.
4. Encyklopedia PWN, Fogra Oficyna Wydawnicza Kraków 2002.
5. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American journal of hypertension* 2002; 15 (5):426-444.
6. Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K. Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego. *Nadciśnienie tętnicze* 2002; 6(1):61-70.
7. Kubalski P, Manitius J. Sztywność tętnic, ciśnienie centralne, współczynnik wzmocnienia - kompendium nie tylko dla hipertensjologa. *Choroby Serca i Naczyń* 2008, tom 5, nr 2, 61–67.
8. Kopec G, Podolec M, Dziedzic H, Sobien B. Koncepcja sztywności tętnic w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych. *Kardiologia Polska* 2010; 68:364-368.
9. Gomułka S. Gomułka S, Mizia-Stec K, Mizia M, Gąsior Z. Wybrane nieinwazyjne metody oceny sztywności tętnic Część I - metodyka pomiaru *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2005; 7,5: 445-449.
10. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European heart journal* 2006; 27 (21):2588-2605.

11. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al., on behalf of the European Network for non invasive investigation of large arteries. Abridged version of the expert consensus document on arterial stiffness. *Artery Res* 2007; 1:2–12.
12. Jaroch J, Łoboz-Grudzien K, Kowalska A, Baciąga Z, Wojszwillo A, Kruszynska E, Woda M. Echo tracking i wave intensity - nowe , nieinwazyjne metody w ocenie funkcji naczyn. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2008; 10,2, 137-143.
13. Cieślik-Guerra U. Metody pomiaru sztywności tetnic. *Nadciśnienie Tetnicze* 2011; tom 15 nr 1, 42-48.
14. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, Girerd XJ, Hoeks APG, Safar ME. Opposing Effects of Aging on Distal and Proximal Large Arteries in Hypertensives. *Journal of hypertension* 1992; 10:S87-S91.
15. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37 (5):1236-1241.
16. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43 (6):1239-1245.
17. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45 (4):592-596.
18. Reference Values for Arterial Stiffness C. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *European heart journal* 2010; 31 (19):2338-2350.
19. Millasseau SC, Stewart AD, Patel SJ, Redwood SR, Chowienczyk PJ. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension* 2005; 45 (2):222-226.

20. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C. Aortic stiffness: prime time for integration into clinical practice? *Hellenic J Cardiol* 2010; 51 (5):385-390.
21. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *Journal of hypertension* 2009; 27 (8):1624-1630.
22. Sugawara J, Tanaka H. Arterial path length measurements required for the pulse wave velocity. *Journal of hypertension* 2009; 27 (5):1102; author reply 1102-1104.
23. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2015; 66 (3):698-722.
24. Lantelme P, Mestre C, Lievre M, Gressard A, Milon H. Heart rate: an important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002; 39 (6):1083-1087.
25. Giannattasio C, Vincenti A, Failla M, Capra A, Ciro A, De Ceglia S, et al. Effects of heart rate changes on arterial distensibility in humans. *Hypertension* 2003; 42 (3):253-256.
26. Haesler E, Lyon X, Pruvot E, Kappenberger L, Hayoz D. Confounding effects of heart rate on pulse wave velocity in paced patients with a low degree of atherosclerosis. *Journal of hypertension* 2004; 22 (7):1317-1322.
27. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, Laloux B, Declere AD, Smulyan H, et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension* 2001; 38 (4):949-952.
28. Albaladejo P, Challande P, Kakou A, Benetos A, Labat C, Louis H, et al. Selective reduction of heart rate by ivabradine: effect on the visco-elastic arterial properties in rats. *Journal of hypertension* 2004; 22 (9):1739-1745.

29. Stefanadis C, Dernellis J, Vavuranakis M, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Toutouzas K, et al. Effects of ventricular pacing-induced tachycardia on aortic mechanics in man. *Cardiovasc Res* 1998; 39 (2):506-514.
30. Tan I, Butlin M, Liu YY, Ng K, Avolio AP. Heart rate dependence of aortic pulse wave velocity at different arterial pressures in rats. *Hypertension* 2012; 60 (2):528-533.
31. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care - The Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117 (6):743-753.
32. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *European heart journal* 2003; 24 (11):987-1003.
33. Pepe MS, Janes H, Longton G, Leisenring W, Newcomb P. Limitations of the odds ratio in gauging the performance of a diagnostic, prognostic, or screening marker. *Am J Epidemiol* 2004; 159 (9):882-890.
34. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *European heart journal* 2010; 31 (7):883-891.
35. Greve SV, Blicher MK, Blyme A, Sehestedt T, Hansen TW, Rasmussen S, et al. Association between albuminuria, atherosclerotic plaques, elevated pulse wave velocity, age, risk category and prognosis in apparently healthy individuals. *Journal of hypertension* 2014; 32 (5):1034-1041; discussion 1041.
36. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33 (5):1111-1117.
37. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34 (5):1203-1206.
38. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and

- glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106 (16):2085-2090.
39. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99 (18):2434-2439.
 40. Meaume S, Benetos A, Henry OF, Rudnichi A, Safar ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 (12):2046-2050.
 41. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111 (25):3384-3390.
 42. Hansen TW, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113 (5):664-670.
 43. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113 (5):657-663.
 44. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension* 2009; 54 (6):1328-1336.
 45. Boutouyrie P, Vermeersch S, Laurent S, Briet M. Cardiovascular risk assessment through target organ damage: Role of carotid to femoral pulse wave velocity. *Clin Exp Pharmacol P* 2008; 35 (4):530-533.
 46. Ghiadoni L, Bruno RM, Stea F, Virdis A, Taddei S. Central blood pressure, arterial stiffness, and wave reflection: new targets of treatment in essential hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2009; 11 (3):190-196.
 47. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121 (4):505-511.

48. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., D'Agostino RB, Jr., Vasan RS. Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 2008; 27 (2):157-172; discussion 207-112.
49. Kavousi M, Elias-Smale S, Rutten JH, Leening MJ, Vliegenthart R, Verwoert GC, et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156 (6):438-444.
50. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Aortic stiffness for cardiovascular risk prediction: just measure it, just do it! *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63 (7):647-649.
51. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 55 (13):1318-1327.
52. 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63 (7):636-646.
53. Pereira T, Maldonado J, Polonia J, Silva JA, Morais J, Rodrigues T, et al. Aortic pulse wave velocity and HeartSCORE: improving cardiovascular risk stratification. a sub-analysis of the EDIVA (Estudo de Distensibilidade VAscular) project. *Blood pressure* 2014; 23 (2):109-115.
54. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension* 2013; 31 (7):1281-1357.
55. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European

- Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal* 2012; 33 (13):1635-1701.
56. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; 122 (25):e584-636.
 57. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69 (3):89-95.
 58. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial Stiffness as Surrogate End Point Needed Clinical Trials. *Hypertension* 2012; 60 (2):518-522.
 59. Safar M. *Tętnice w nadciśnieniu tętniczym*. Lippincott-Raven Publishers 1997; 1-48.
 60. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011; 218 (2):263-271.
 61. Shimizu M, Kario K. Role of the augmentation index in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2 (1):25-35.
 62. Gomułka S, Mizia-Stec K, Mizia M, Gąsior Z. Wybrane nieinwazyjne metody oceny sztywności tętnic. Część II - implikacje kliniczne. *Polski Przegląd Kardiologiczny* 2005;7,6: 535-539.
 63. Siebert J, Molisz A. Centralne ciśnienie tętnicze - tonometria aplanacyjna. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2010; vol. 4, nr 2: 141-148.
 64. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *The Journal of physiology* 2000; 525 Pt 1:263-270.
 65. Sakurai M, Yamakado T, Kurachi H, Kato T, Kuroda K, Ishisu R, et al. The relationship between aortic augmentation index and pulse wave velocity: an invasive study. *Journal of hypertension* 2007; 25 (2):391-397.

66. Protogerou AD, Safar ME. Dissociation between central augmentation index and carotid-femoral pulse-wave velocity: When and why? *American journal of hypertension* 2007; 20 (6):648-649.
67. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. *Nephrol Dial Transpl* 2010; 25 (12):3815-3823.
68. Wilkinson IB, MacCallum H, Hupperetz PC, van Thoor CJ, Cockcroft JR, Webb DJ. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man. *The Journal of physiology* 2001; 530 (Pt 3):541-550.
69. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *Journal of hypertension* 2004; 22 (3):511-517.
70. Hayward CS, Kelly RP. Gender-related differences in the central arterial pressure waveform. *Journal of the American College of Cardiology* 1997; 30 (7):1863-1871.
71. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, Safar ME. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 37 (5):1374-1380.
72. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, Berry KL, Liang YL, Dewar EM, et al. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. *Journal of hypertension* 2001; 19 (12):2197-2203.
73. Gatzka CD, Cameron JD, Dart AM, Berry KL, Kingwell BA, Dewar EM, et al. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives. ANBP2 Investigators. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly. *American journal of hypertension* 2001; 14 (6 Pt 1):573-577.
74. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rakumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age Ageing* 2007; 36 (1):43-48.

75. Vyas M, Izzo JL, Jr., Lacourciere Y, Arnold JM, Dunlap ME, Amato JL, et al. Augmentation index and central aortic stiffness in middle-aged to elderly individuals. *American journal of hypertension* 2007; 20 (6):642-647.
76. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR, et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *Journal of the American College of Cardiology* 2005; 46 (9):1753-1760.
77. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population. *Journal of human hypertension* 2012; 26 (8):476-484.
78. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K. Rola pulsacyjnej komponenty ciśnienia tętniczego w patogenezie miażdżycy i jej powikłań. *Kardiologia* 2007; 2:1-6.
79. Stepień M, Banach M, Jankowski P, Rysz J. Clinical implications of non-invasive measurement of central aortic blood pressure. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8 (6):747-752.
80. Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness and wave reflections (augmentation index) as cardiovascular risk factors in hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2 (1):13-24.
81. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39 (3):735-738.
82. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *European heart journal* 2005; 26 (24):2657-2663.
83. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113 (9):1213-1225.

84. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *American journal of hypertension* 2010; 23 (2):180-185.
85. Kubicek WG, Karnegis JN, Patterson RP, Witsoe DA, Mattson RH. Development and evaluation of an impedance cardiac output system. *Aerosp Med* 1966; 37 (12):1208-1212.
86. Stodolski T, Kutarski A. Kardiografia impedancyjna — metoda szybkiej oceny i monitorowania stanu hemodynamicznego. *Cardiology Journal* 2007; 14: 115–126.
87. Strobeck JE, Silver MA. Beyond the four quadrants: the critical and emerging role of impedance cardiography in heart failure. *Congest Heart Fail* 2004; 10 (2 Suppl 2):1-6.
88. Piechota M, Irzmanski R, Kowalski J, Pawlicki L. Kardiografia impedancyjna. *Folia Cardiol.* 2005, tom 12, nr 1: 7-12.
90. Faini A, Omboni S, Tifrea M, Bubenek S, Lazar O, Parati G. Cardiac index assessment: Validation of a new non-invasive very low current thoracic bioimpedance device by thermodilution. *Blood pressure* 2014; 23 (2):102-108.
91. Elmula FEMF, Rebora P, Talvik A, Salerno S, Miskowska-Nagorna E, Liu XQ, et al. A randomized and controlled study of noninvasive hemodynamic monitoring as a guide to drug treatment of uncontrolled hypertensive patients. *Journal of hypertension* 2015; 33 (12):2534-2545.
92. <https://medis.company/cms/index.php?page=icg-impedance-cardiography>.
93. Peacock WI, Albert NM, Kies P, White RD, Emerman CL. Bioimpedance monitoring: better than chest x-ray for predicting abnormal pulmonary fluid? *Congest Heart Fail* 2000; 6 (2):86-89.
94. De Maria AN, Raisinghani A. Comparative overview of cardiac output measurement methods: has impedance cardiography come of age? *Congest Heart Fail* 2000; 6 (2):60-73.

95. Abdelhammed AI, Smith RD, Levy P, Smits GJ, Ferrario CM. Noninvasive hemodynamic profiles in hypertensive subjects. *American journal of hypertension* 2005; 18 (2):51s-59s.
96. Sanford T, Treister N, Peters C. Use of noninvasive hemodynamics in hypertension management. *American journal of hypertension* 2005; 18 (2):87s-91s.
97. Smith RD, Levy P, Ferrario CM, Consideration of Noninvasive Hemodynamic Monitoring to Target Reduction of Blood Pressure Levels Study G. Value of noninvasive hemodynamics to achieve blood pressure control in hypertensive subjects. *Hypertension* 2006; 47 (4):771-777.
98. International vocabulary of metrology - basic and general concept and associated terms (VIM) 3 rd edition, JGGM 2000;2012.
99. Smulyan H, Safar ME. Blood pressure measurement: retrospective and prospective views. *American journal of hypertension* 2011; 24 (6):628-634.
100. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension* 2012; 30 (3):445-448.
101. Papaioannou TG, Protogerou AD, Nasothimiou EG, Tzamouranis D, Skliros N, Achimastos A, et al. Assessment of differences between repeated pulse wave velocity measurements in terms of 'bias' in the extrapolated cardiovascular risk and the classification of aortic stiffness: is a single PWV measurement enough? *Journal of human hypertension* 2012; 26 (10):594-602.
102. Bur A, Herkner H, Vlcek M, Woisetschlager C, Derhaschnig U, Hirschl MM. Classification of blood pressure levels by ambulatory blood pressure in hypertension. *Hypertension* 2002; 40 (6):817-822.
103. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *American journal of hypertension* 2002; 15 (5):445-452.

104. Frimodt-Moller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Pulse-wave morphology and pulse-wave velocity in healthy human volunteers: examination conditions. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66 (5):385-394.
105. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2007; 49 (5):981-985.
106. Tillin T, Chambers J, Malik I, Coady E, Byrd S, Mayet J, et al. Measurement of pulse wave velocity: site matters. *Journal of hypertension* 2007; 25 (2):383-389.
107. Vermeersch SJ, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Van Bortel LM, Gillebert TC, Verdonck PR, et al. Distance measurements for the assessment of carotid to femoral pulse wave velocity. *Journal of hypertension* 2009; 27 (12):2377-2385.
108. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, Hall IR, Webb DJ, Paul VE, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *American journal of hypertension* 2002; 15 (1 Pt 1):24-30.
109. Bland JM, Altman DG. Statistical Methods for Assessing Agreement between Two Methods of Clinical Measurement. *Lancet* 1986; 1 (8476):307-310.
110. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med* 2016; 15 (2):155-163.
111. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *Journal of hypertension* 1998; 16 (12 Pt 2):2079-2084.
112. Frimodt-Moller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (2):594-600.
113. Laugesen E, Rossen NB, Hoyem P, Christiansen JS, Knudsen ST, Hansen KW, et al. Reproducibility of pulse wave analysis and pulse wave

- velocity in patients with type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Inv* 2013; 73 (5):428-435.
114. Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Patel MD, Camplain R, Couper D, et al. Repeatability of Central and Peripheral Pulse Wave Velocity Measures: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American journal of hypertension* 2016; 29 (4):470-475.
 115. Meyer ML, Tanaka H, Palta P, Patel MD, Camplain R, Couper D, et al. Response to "Repeatability of Different Segmental Pulse Wave Velocity Measurements". *American journal of hypertension* 2016; 29 (7):890.
 116. Ian B. Wilkinson a, a CMM, GS, b PB, PSc, ADd, et al. Artery Society guidelines for validation of non-invasive haemodynamic measurement devices : Part 1, arterial pulse velocity. *Artery Research* (2010) 4, 34-40. *Artery Research* 2010.
 117. Papaioannou TG, Vardoulis O, Protogerou A, Konstantonis G, Sfrikakis PP, Stefanadis C, et al. In vivo evaluation of a novel 'diastole-patching' algorithm for the estimation of pulse transit time: advancing the precision in pulse wave velocity measurement. *Physiol Meas* 2015; 36 (1):149-161.
 118. Rajzer MW, Wojciechowska W, Kłoczek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *Journal of hypertension* 2008; 26 (10):2001-2007.
 119. British Standards Institution. Precision of test methods 1. Guide for the determination and reproducibility for a research test method (BS 5497, part1). BSI, London 1979.
 120. Stróżecki P, Manitius J. Ocena powtarzalności pomiarów prędkości fali tętna. *Arterial Hypertension* 2009, vol 13 (5), 327-335.
 121. Molisz A, Faściszewska M, Wożakowska-Kapłon B, Siebert J. Prędkość fali tętna — wartości referencyjne i zastosowanie. *Folia Cardiologica* 2015, 10 (4), 268–274.
 122. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P, Reference Values for Arterial Measurements C. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and

- according to cardiovascular risk factors. *European heart journal* 2014; 35 (44):3122-3133.
123. Rodriguez-Miguel P, Seigler N, Bass L, Dillard TA, Harris RA. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10:1977-1986.
 124. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26 (3):485-490.
 125. Papaioannou TG, Stamatelopoulos K, Tousoulis D. Repeatability of Different Segmental Pulse Wave Velocity Measurements. *American journal of hypertension* 2016; 29 (7):889.
 126. Matsui Y, Kario K, Ishikawa J, Eguchi K, Hoshida S, Shimada K. Reproducibility of arterial stiffness indices (pulse wave velocity and augmentation index) simultaneously assessed by automated pulse wave analysis and their associated risk factors in essential hypertensive patients. *Hypertens Res* 2004; 27 (11):851-857.
 127. Siebenhofer A, Kemp CRW, Sutton AJ, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *Journal of human hypertension* 1999; 13 (9):625-629.
 128. Liang YL, Teede H, Kotsopoulos D, Shiel L, Cameron JD, Dart AM, et al. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95 (6):669-679.
 129. Tykarski A, Grajek S. Badanie CAFE - komentarz. *Nadciśnienie tętnicze* 2006; 10(5), 411-415.
 130. Obata Y, Mizogami M, Singh S, Nyhan D, Berkowitz DE, Steppan J, et al. The Effects of Hemodynamic Changes on Pulse Wave Velocity in Cardiothoracic Surgical Patients. *Biomed Res Int* 2016; 2016:9640457.

131. Cannesson M, Jian Z, Chen G, Vu TQ, Hatib F. Effects of phenylephrine on cardiac output and venous return depend on the position of the heart on the Frank-Starling relationship. *J Appl Physiol* (1985) 2012; 113 (2):281-289.
132. Nurnberger J, Dammer S, Saez AO, Philipp T, Schafers RF. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. *Journal of human hypertension* 2003; 17 (3):153-158.
133. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25 (5):932-943.
134. Kim EJ, Park CG, Park JS, Suh SY, Choi CU, Kim JW, et al. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: invasive study. *Journal of human hypertension* 2007; 21 (2):141-148.
135. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; 371 (7):612-623.
136. Delahaye F. Should we eat less salt? *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106 (5):324-332.
137. Weinberger MH, Miller JZ, Luft FC, Grim CE, Fineberg NS. Definitions and characteristics of sodium sensitivity and blood pressure resistance. *Hypertension* 1986; 8 (6 Pt 2):II127-134.
138. Barlassina C, Lanzani C, Manunta P, Bianchi G. Genetics of essential hypertension: from families to genes. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 Suppl 3:S155-164.
139. Staessen JA, Wang J, Bianchi G, Birkenhager WH. Essential hypertension. *Lancet* 2003; 361 (9369):1629-1641.
140. Cwynar M, Wojciechowska W, Stolarz K, Wizner B, Kawecka-Jaszcz K, Staessen JA, Grodzicki T. Wpływ wybranych polimorfizmów genów angiotensynogenu, konwertazy angiotensyny I oraz receptora typu 1 dla angiotensyny II na ciśnienie tętnicze oraz parametry usztywnienia dużych

- tętnic — zależność od spożycia sodu. *Nadciśnienie Tętnicze* 2006; 10 (2): 99–110.
141. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. 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; 71 (2):202-210.
 142. Avolio AP, Clyde KM, Beard TC, Cooke HM, Ho KKL, O'Rourke MF. Improved Arterial Distensibility in Normotensive Subjects on a Low Salt Diet. *Arteriosclerosis* 1986; 6 (2):166-169.
 143. Rhee MY, Kim JH, Na SH, Chung JW, Bae JH, Nah DY, et al. Elevation of heart-femoral pulse wave velocity by short-term low sodium diet followed by high sodium diet in hypertensive patients with sodium sensitivity. *Nutr Res Pract* 2016; 10 (3):288-293.
 144. Greenblatt DJ, Ransil BJ, Harmatz JS, Smith TW, Duhme DW, Koch-Weser J. Variability of 24-hour urinary creatinine excretion by normal subjects. *J Clin Pharmacol* 1976; 16 (7):321-328.
 145. Bingham SA, Cummings JH. The Use of Creatinine Output as a Check on the Completeness of 24-Hour Urine Collections. *Hum Nutr-Clin Nutr* 1985; 39c (5):343-353.
 146. Lee SG, Lee W, Kwon OH, Kim JH. Association of urinary sodium/creatinine ratio and urinary sodium/specific gravity unit ratio with blood pressure and hypertension: KNHANES 2009-2010. *Clin Chim Acta* 2013; 424:168-173.
 147. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Risk stratification with the risk chart from the European Society of Hypertension compared with SCORE in the general population. *Journal of hypertension* 2009; 27 (12):2351-2357.
 148. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. [2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice]. *Kardiol Pol* 2016; 74 (9):821-936.