



Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

DZIEDZINA: nauki medyczne i nauki o zdrowiu

DYSCYPLINA: nauki medyczne

ROZPRAWA DOKTORSKA

Ocena sztywności tętnic wśród pacjentów lekarza rodzinnego z kliniczną i subkliniczną miażdżycą
naczyń

Autor: Anna Kamińska

Promotor: prof. dr hab. Sławomir Chłabicz

Zakład: Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. Sławomir Chłabicz

Rozprawa doktorska została zrealizowana w ramach kształcenia w Szkole Doktorskiej UMB

Białystok, 2024

Pragnę złożyć serdeczne podziękowania
Mojemu Promotorowi
Panu Prof. dr. hab. nauk medycznych Sławomirowi Chlabiczowi za prowadzenie przez ścieżkę
rozwoju naukowego oraz wsparcie i wyrozumiałość.

Moim Rodzicom, Przyjaciółom i Rodzinie za motywację do realizowania ambicji.

**Praca została sfinansowana przez
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku w ramach zadania badawczego numer
SUB/1/DN/21/003/3331 oraz SUB/1/DN/22/003/3331 oraz B.SUB.23.160**

Spis treści

Zestawienie publikacji doktoranta	5
Rozprawa Doktorska.....	8
1. Artykuły stanowiące cykl prac włączonych do rozprawy doktorskiej.....	8
2. Wstęp.....	9
(1) Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa.....	9
(2) Miażdżycza tętnic kończyn dolnych.....	9
(3) Sztywność tętnic.....	11
(4) Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego.....	13
(5) Interwencje terapeutyczne, czyli dlaczego diagnoza na wczesnym etapie jest ważna.....	14
3. Cel pracy.....	15
4. Materiały i metody.....	17
(1) Grupa badawcza.....	17
(2) Dane z badania podmiotowego.....	17
(3) Dane z badania przedmiotowego.....	18
(4) Parametry analizowane przy użyciu urządzeń.....	18
(5) Analiza statystyczna.....	19
5. Wyniki i dyskusja w odniesieniu do publikacji stanowiących rozprawę.....	19
(1) Zastosowanie pomiaru sztywności tętnic według literatury.....	19
(2) Charakterystyka grupy badanej.....	20
(3) Parametry sztywności tętnic a wskaźnik kostka-ramię.....	20
(4) Parametry sztywności tętnic a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.....	21
(5) Parametry sztywności tętnic a objawy kliniczne miażdżycy tętnic kończyn dolnych.....	21
(6) Parametry sztywności tętnic a choroby sercowo-naczyniowe.....	22
(7) Parametry sztywności a inne czynniki.....	22
6. Wnioski.....	23
7. Publikacja numer 1.....	25
8. Publikacja numer 2.....	37
9. Streszczenie w języku polskim.....	44
10. Streszczenie w języku angielskim.....	46
11. Oświadczenia współautorów.....	48
12. Uchwała komisji etycznej.....	55
13. Bibliografia.....	56

Zestawienie publikacji doktoranta

Publikacje pierwszy autor:

Kamińska Anna, Danieluk Aleksandra, Niwińska Marta Maria, Chlabicz Sławomir.: Arterial Stiffness and Ankle-Brachial Index - Cross-Sectional study of 259 Primary Care Patients >50 Year-Old. 2024, *Medical Science Monitor* **IF=2.2 MNiSW=140**

Kamińska Anna, Chlabicz Sławomir.: Arterial stiffness - a cardiovascular risk factor to assess among primary care patients. 2022, *Folia Medica Cracoviensia* **MNiSW=70**

Kamińska Anna: Cukrzyca typu 2. Repozytorium medycyny rodzinnej 2023. *ZiZ Centrum Edukacji; Fundacja Zdrowia Publicznego*

Kamińska Anna, Król Monika, Zajkowska Joanna, Tarasów Eugeniusz.: Zespół podciśnienia śródczaszkowego a popunkcyjny ból głowy. 2019, *Neurologia po Dyplomie* **MNiSW=5**

Publikacje współautor:

Danieluk Aleksandra, **Kamińska Anna**, Chlabicz Sławomir.: Assessing automatic plethysmographic ankle-brachial index devices in peripheral artery disease detection: a comparative study with doppler ankle-brachial index measurements. 2023, *Medical Science Monitor* **IF=2.2 MNiSW=140**

Zajkowska Joanna, Król Monika, **Kamińska Anna**.: Postępowanie po ugryzieniu przez psa lub kota. 2018, *Medycyna po Dyplomie* **MNiSW 5**

Zajkowska Joanna, Król Monika, Falkowski Daniel, Syed Norina, **Kamińska Anna**.: Tytuł oryginału: *Capnocytophaga canimorsus* - an underestimated danger after dog or cat bite - review of literature. 2016, *Przegląd Epidemiologiczny* **MNiSW=40**

Streszczenia zjazdowe:

Ileana Gefaell, Marija Zafirovska, Sara Ares-Blanco, Aleksandar Zafirovski, Maria Bakola, Zoltán Lako-Futó, Limor Adler, Laura Calvo-García, Marta Castelo-Jurado, Ana Peñalver-Andrada, Ana Carmen San Martín Luis, Didem Kafadar, Janis Blumfelds, **Anna Kamińska**, Marta Sanz Sanz, Marta Perez Álvarez, Eleni Jelastopulu, Aleksander Stepanović, César Minué Lorenzo, Luiz Miguel Santiago, Joana Sousa, Carla Gouveia, Lourdes Ramos Del Río, Marina Guisado Clavero.: Personality Traits and Demographic Characteristics of General Practitioners: preliminary data from a Cross-Sectional Survey in 10 European countries. 98th EGPRN Meeting. Porto, Portugal, 2024.

Marta Maria Niwińska, Aleksandra Danieluk, **Anna Kamińska**, Sławomir Chlabicz.: Non-invasive cardiovascular risk factors assessment among General Practitioner's patient population-cross sectional study. 98th EGPRN Meeting. Porto, Portugal, 2024.

Kamińska Anna, Danieluk Aleksandra, Niwińska Marta Maria, Chlabicz Sławomir.: Arterial stiffness and lower extremities arterial disease - cross-sectional study of general practice patients. 96th European General Practice Research Network Meeting. Split, Chorwacja, 2023.

Kamińska Anna, Danieluk Aleksandra, Chlabicz Sławomir.: Arterial stiffness measurements for lower extremities arterial disease identification in general practice. 94th European General Practice Research Network Meeting. Stambuł, Turcja, 2022.

Król Monika, Cwalina Izabela, **Kamińska Anna**, Gołąb Mariola, Woźniewska Paulina.: Awareness, attitude and prevention practices of tick-borne encephalitis among patients in endemic region. 12th BIMC Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, Polska, 2017.

Kamińska Anna, Król Monika.: Post-dural puncture headache - a case of rare intracranial hypotension syndrome. 12th BIMC Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, Polska, 2017.

Stogowska Ewa, **Kamińska Anna**, Rydzewska Marta, Cieśluk Klaudia, Zawistowska Anna, Radziwon Anna.: Serum concentration of 17-hydroxyprogesterone in women with polycystic ovary syndrome - retrospective study. 12th BIMC Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, Polska, 2017.

Król Monika, **Kamińska Anna**, Cwalina Izabela, Gołąb Mariola.: Knowledge and practices regarding tick-borne encephalitis and other tick-borne diseases among primary care patients in endemic region. 13th Warsaw International Medical Congress, Warszawa, Polska, 2017.

Król Monika, **Kamińska Anna**, Cwalina Izabela, Gołąb Mariola, Zajkowska Joanna.: Ocena świadomości ryzyka oraz wiedzy mieszkańców regionu endemicznego na temat kleszczowego zapalenia mózgu oraz metod prewencji chorób odkleszczowych. Badania i Rozwój Młodych Naukowców w Polsce 2017. Materiały konferencyjne - wiosna. Część pierwsza - Będlewo. Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa, Będlewo, Polska, 2017.

Kamińska Anna, Król Monika.: Poor outcome Epstein-Barr virus encephalitis in the immunocompromised patient - a case study. 11th BIMC Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, Polska, 2016.

Kamińska Anna, Król Monika, Batte Szymon.: Spondylodiscitis: an underestimated cause of low back pain in elderly. 10th BIMC Białystok International Medical Congress for Young Scientists, Białystok, Polska, 2015.

Zestawienie publikacji

<u>Rodzaj</u>	<u>Liczba</u>	<u>IF</u>	<u>MNiSW</u>
Prace oryginalne włączone do rozprawy	1	2.2	140
Prace przeglądowe włączone do rozprawy	1	-	70
Prace oryginalne niewłączone do rozprawy	1	2.2	140
Prace przeglądowe niewłączone do rozprawy	3	-	50
Streszczenia zjazdowe	11	-	-
Razem	17	4.4	400

Rozprawa doktorska

Ocena sztywności tętnic wśród pacjentów lekarza rodzinnego z kliniczną i subkliniczną miażdżycą naczyń.

Lek . Anna Kamieńska

Promotor pracy: prof. dr hab. n med. Sławomir Chlabicz

1. Artykuły stanowiące cykl prac włączonych do rozprawy doktorskiej

Nazwa czasopisma	Tytuł artykułu	IF	MNiSW	Data publikacji	Rodzaj publikacji
<i>Folia Medica Cracoviensia</i>	Arterial stiffness-a cardiovascular risk factor to assess among primary care patients.	-	70	30.07.2022r.	Praca przeglądowa
<i>Medical Science Monitor</i>	Arterial Stiffness and Ankle-Brachial Index- Cross-Sectional Study of 259 Primary Care Patients \geq 50 Year-Old	2.2	140	06.02.2024r.	Praca oryginalna

2. Wstęp

(1) Miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa

Choroby układu sercowo-naczyniowego stanowią w globalnej, ale też polskiej populacji główną przyczynę zgonów wśród dorosłych pacjentów. Wśród chorób sercowo-naczyniowych istotną część stanowi choroba na podłożu miażdżycy, która przybiera kilka form klinicznych, w tym: choroby niedokrwiennej serca, choroby naczyń mózgowych, wraz z ich powikłaniem w postaci udaru mózgu, miażdżycy aorty, a także miażdżycowej choroby tętnic obwodowych. W roku 2019 na świecie 523 miliony osób żyło z rozpoznaniem miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Od czterech dekad obserwowany jest spadek śmiertelności związanej z chorobą miażdżycową, który można wiązać z rozwojem interwencji terapeutycznych, w tym farmakologicznych, a także z poprawą w zakresie leczenia ostrych stanów sercowo-naczyniowych oraz udoskonaleniem profilaktyki wtórnej tych chorób. Połowę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych stanowią powikłania choroby niedokrwiennej serca. Nie mniej ważnym aspektem jak śmiertelność w kontekście chorób sercowo-naczyniowych są ich powikłania przyczyniające się do niepełnosprawności. Wzrost rozpowszechnienia cukrzycy i otyłości w populacji krajów rozwiniętych, a także starzenie się społeczeństwa sprawia, że skuteczna profilaktyka i wczesne wykrywanie chorób układu sercowo-naczyniowego nadal pozostaje ważnym elementem działań opieki zdrowotnej. [1]

(2) Miażdżycowa choroba tętnic kończyn dolnych

Miażdżycowa choroba tętnic kończyn dolnych (lower extremities arterial disease- LEAD) to jedna z manifestacji klinicznych miażdżycy objawiająca się zwężeniem naczyń tętniczych w kończynach dolnych w następstwie obecności blaszek miażdżycowych w ścianach tych naczyń. Jest to jedna z postaci choroby naczyń obwodowych (peripheral arterial disease- PAD). Częstość występowania PAD w populacji wynosi 3-10%, zaś w populacji >70r.ż. 15-20% [2], częściej chorują mężczyźni [2]. Czynnikiem ryzyka rozwoju tej jednostki chorobowej jest wiek, szczególnie ≥ 65 r.ż. palenie tytoniu, cukrzyca typu 2, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, obecność miażdżycy w innych łożyskach naczyniowych oraz obciążony wywiad rodzinny. [3] Rozwój choroby tętnic obwodowych jest również związany ze współistniejącymi chorobami takimi jak przewlekła choroba nerek, a także wspomniana cukrzyca, które wpływają na stan ściany naczyń tętniczych, powodując wzrost ich sztywności. [4] Wskazaniem do rozważenia diagnostyki w kierunku LEAD jest nieprawidłowy wynik badania fizykalnego, a szczególnie: brak palpacyjnie wyczuwalnego tętna na kończynie dolnej, marmurkowatość, niegojące się rany podudzi, zakażenia tkanki podskórnej

kończyn, asymetria w zakresie owłosienia, asymetria obwodu łydki, asymetryczne zmiany na paznokciach. [3]

LEAD może przybierać postać bezobjawową często przez długi początkowy okres rozwoju choroby. Jednakże również u pacjentów bezobjawowych obecność miażdżycy w łożysku tętniczym naczyń kończyn dolnych upośledza dystrybucję krążenia i fizjologiczną funkcję naczyń tętniczych, a co za tym idzie prowadzi do powikłań. [3] Podstawowym objawem opisywanej choroby jest chromanie przestankowe, czyli ból kończyn podczas aktywności, a jego lokalizacja jest zależna od naczynia zajętego procesem chorobowym. Pozostałe objawy, obserwowane na późniejszych etapach, to ubytki owłosienia, bledność powłok skórnych, ochłodzenie kończyny. [2] Miażdżycowa choroba tętnic obwodowych w stadium bezobjawowym stanowi istotne zagrożenie zdrowotne, ponieważ zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ryzyko wystąpienia innych incydentów sercowo-naczyniowych i zwiększa ogólną śmiertelność. [2,4,5] Pozostałe postaci choroby tętnic obwodowych to przewlekłe niedokrwienie kończyn dolnych oraz ostre niedokrwienie kończyn dolnych. [3]

Pomiar wskaźnika kostka ramię jest najbardziej rozpowszechnionym, a także szeroko rekomendowanym badaniem diagnostycznym do rozpoznawania miażdżycy tętnic kończyn dolnych (klasa I zaleceń). Wytyczne europejskie oraz amerykańskie od wielu lat podkreślają znaczenie tego badania. Przyjmuje się wartość wskaźnika $\leq 0,9$ jako punkt odcięcia do rozpoznania choroby tętnic obwodowych. [3] Niektóre źródła, zwłaszcza wcześniejsze podają wartości $< 0,9$ jako optymalny punkt odcięcia do formułowania rozpoznania LEAD. [6]

Pomiar ABI jest również rekomendowany jako badanie, które należy rozważyć i które może przynieść korzyść u pacjentów z czynnikami ryzyka PAD (klasa II A zaleceń) jako badanie przesiewowe. Jednakże badanie to jest obarczone kilkoma ograniczeniami, między innymi jest czasochłonne i jego wykonanie wymaga wcześniejszego przeszkolenia osoby przeprowadzającej badanie w celu wykonania prawidłowego pomiaru oraz uzyskania adekwatnej czułości i swoistości. Czułość i swoistość pomiaru ABI u pacjentów objawowych wynosi odpowiednio 67-79% oraz 83-98%. [3] Ponadto podkreśla się, że czułość i swoistość badania jest niższa u pacjentów we wczesnym stadium choroby tętnic obwodowych [7,8], a także przy współistnieniu cukrzycy [9,10] oraz przewlekłej choroby nerek [3]. ABI u pacjentów asymptomatycznych może być uważane za wskaźnik o niższej czułości. [11]

(3) Sztywność tętnic

Jedną z podstawowych właściwości naczyń tętniczych jest elastyczność, która odpowiada za ich kurczenie i rozkurczanie pod wpływem przepływającego ciśnienia krwi. Tętnice o zwiększonej sztywności charakteryzują się przyspieszonym przepływem krwi, szybszą propagacją fali tętna. [12,13] W związku z szybszym rozprzestrzenianiem się fali tętna następuje również szybsze odbicie i powrót fali tętna, która trafia na czas skurczu, a nie rozkurczu, jak przy fizjologicznym rozprzestrzenianiu się fali tętna w elastycznym naczyniu. Skutkuje to wzrostem parametru jakim jest ciśnienie tętna, a parametrem opisującym fizyczne właściwości powracającej fali jest ciśnienie wzmocnienia. Współczynnik wzmocnienia/augmentacji (augmentation index- Ax) jest pochodną tej wartości i wylicza się ją jako iloraz ciśnienia wzmocnienia i ciśnienia panującego w aorcie. [4,12,14] Wzrost sztywności tętnic jest istotnie związany z niektórymi czynnikami uszkodzającymi, takimi jak palenie tytoniu, a także z obecnością złogów w ścianie naczynia na skutek odkładania komponentów blaszek miażdżycowych. [15] Równie niekorzystnie na elastyczność ściany naczyń tętniczych oddziałują produkty metabolizmu w przebiegu cukrzycy [16, 17] oraz przewlekłej choroby nerek [16,18]. Podkreśla się proces starzenia naczyń jako przyczynę ich nieuchronnej utraty elastyczności i zwiększenia sztywności. Tę ostatnią koncepcję tłumaczy się spadkiem syntezy tlenu azotu [19] oraz zmianami w proporcji między elastyną i kolagenem w ścianie naczyń na rzecz kolagenu [13,20].

Prędkość fali tętna (pulse wave velocity- PWV) jest jednym z mierzalnych parametrów do oceny sztywności tętnic, zaś jego wartość graniczna opisywana w literaturze to 10m/s, powyżej tej wartości traktujemy prędkość fali tętna jako nieprawidłowo podwyższoną. [15]

Jednakże biorąc pod uwagę szereg czynników ryzyka sercowo- naczyniowego oddziałujących na parametry sztywności tętnic, niektórzy autorzy przedstawiają potrzebę zredefiniowania tego progu. [21]

Sztywność tętnic może być traktowana jako jeden z czynników ryzyka sercowo naczyniowego, wzrost prędkości fali tętna o 1m/s zwiększa o 14% ryzyko incydentu sercowo-naczyniowego. [16, 20, 22]

Pomiar parametrów sztywności tętnic odbywa się metodami inwazyjnymi oraz nieinwazyjnymi. Do metod inwazyjnych zaliczamy arteriografię z cewnikowaniem tętnicy centralnej, które odbywają się w warunkach szpitalnych. [13] Metody nieinwazyjne pomiaru sztywności tętnic to metoda oscylometryczna (wykorzystywaną w opisywanym badaniu) a także metoda tonometrii aplanacyjnej, w której wykorzystujemy analizę fali tętna z dwóch punktów na tętnicy szyjnej i udowej, po uprzednim pomiarze odległości między tymi punktami. Umożliwia to pomiar prędkości fali tętna, poprzez analizę przepływającej fali tętna na tętnicach przy pomocy tonometru i na

podstawie tego pomiaru szacowana jest prędkości fali tętna w aorcie. [4,13,23]. Niezależnie od stosowanej metody, podczas pomiarów sztywności tętnic zaleca się przygotowanie pacjenta, w tym 10-minutowy spoczynek, kilkugodzinny odstęp od posiłku, nie zaleca się również palenia tytoniu i konsumpcji alkoholu przed badaniem. [4,13,14,20]

Ocena sztywności tętnic poprzez pomiar prędkości fali tętna między tętnicą szyjną a udową pozostaje złotym standardem [4,13] jednakże pomiar ten jest czasochłonny, wymaga doświadczenia badającego, a także specjalistycznego sprzętu. [24]

W ocenie sztywności tętnic można również wykorzystywać klasyczne metody radiologiczne jak ultrasonografię oraz rezonans magnetyczny, jednakże są to procedury skomplikowane, wymagające specjalistycznego sprzętu i czasochłonne. [4,13]

Pomiar parametrów sztywności tętnic przy użyciu metody oscylometrycznej polega na umiejscowieniu mankieta na tętnicy ramiennej lub jednocześnie tętnicy ramiennej i piszczelowej. Pod napełnionym powietrzem mankietem dokonywana jest analiza przepływającej w naczyniu tętniczym fali, zaś przy użyciu sensorów zlokalizowanych w urządzeniu przetwarzane są dane fizyczne tego przepływu tętna, dzięki czemu uzyskujemy parametry opisujące falę takie jak: prędkość fali tętna, wyliczony współczynnik wzmocnienia (wszystkie parametry uzyskiwane z pomiaru przedstawiono na Ryc.2.). Urządzenie oszacowuje również centralne ciśnienie w aorcie oraz kreśli krzywą fali tętna tętnicy centralnej. Do analizy parametrów sztywności tętnic przy użyciu nieinwazyjnej metody oscylometrycznej niezbędne jest podanie wieku, płci i wzrostu badanego. [4,13,23,25]

Analiza sztywności tętnic wydaje się być istotnym parametrem w kontekście poszukiwania wczesnych wykładników choroby miażdżycowej, ponieważ patofizjologia obecności zmian miażdżycowych w ścianie naczyń przyczynia się do zwiększenia ich sztywności. [13, 26] Ponadto niektórzy autorzy wskazują, że zwiększona sztywność tętnic koreluje z czynnikami ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, a także incydentami sercowo naczyniowymi i zgonami z ich przyczyn, a właściwie może być traktowana jako odrębny czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Z powodu podwyższonej sztywności dużych tętnic ciśnienie zwiększa się przepływ w mikrokrażeniu, a krew przepływa pod wyższym ciśnieniem, co przyczynia się do uszkodzeń prowadzących do powikłań sercowo-naczyniowych [22,27,28,29], a także upośledzenia przesączania kłębuszkowego i przyspieszenia progresji przewlekłej choroby nerek [18,30].

Udowodniono, że podwyższona prędkość fali tętna zwiększa ryzyko wystąpienia incydentów sercowo naczyniowych [31] oraz zwiększona sztywność tętnic z równoczesną obecnością miażdżycy upośledza przepływ wieńcowy, co skutkuje większym ryzykiem występowania choroby

niedokrwiennej serca [20,32]. Sztywność tętnic była opisywana jako wczesny marker miażdżycy tętnic szyjnych w populacji, mimo braku innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. [25] Zastosowanie pomiarów sztywności tętnic u pacjentów z subkliniczną miażdżycą może przynieść korzyść w postaci wcześniejszego włączenia terapii u dotąd nieleczonych chorych, jako profilaktyki pierwotnej choroby sercowo-naczyniowej. Statyny są opisywane jako substancje redukujące parametry sztywności tętnic. [19,33]

Również nadciśnienie tętnicze [30, 34] oraz cukrzyca [16,17,19] jako klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego tętnic pozostają w korelacji ze sztywnością tętnic.

(4) Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego

W praktyce klinicznej ocena ryzyka sercowo- naczyniowego opiera się na analizie modyfikowalnych i niemodyfikowalnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Do niemodyfikowalnych czynników należą płeć, wiek, rodzinne obciążenie chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy, zaś modyfikowalne czynniki ryzyka to nieprawidłowe żywienie, palenie tytoniu, mała aktywność fizyczna, podwyższone ciśnienie tętnicze, podwyższone stężenie lipoprotein innych niż lipoproteiny o wysokiej gęstości (non-high density lipoprotein, non-HDL), stan przedcukrzycowy lub cukrzyca, nadwaga lub otyłość, nieprawidłowa jakość/ilość snu. [35] Szczególną rolę jako czynnik ryzyka choroby miażdżycowej odgrywają: dyslipidemia, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze oraz otyłość. [35] Obecnie w medycynie prewencyjnej wyróżnia się także elementy, które mogą potencjalnie zmieniać ryzyko sercowo-naczyniowe, są to tak zwane modyfikatory takie jak: status społeczny, badania obrazowe (w tym sztywność tętnic), zespół kruchości, uwarunkowania genetyczne, rodzinne i etniczne, czynnik psychospołeczny, narażenia środowiskowe, budowa ciała, biomarkery z krwi i moczu. [35] Ponadto duże znaczenie w kształtowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego mają choroby towarzyszące, a wśród nich między innymi przewlekła choroba nerek, migotanie przedsionków, niewydolność serca, nowotwory, choroby zapalne, przewlekła obturacyjna choroba płuc, bezdech senny, zaburzenia psychiczne, migrena, stłuszczenie wątroby. Wczesne wykrycie i optymalne leczenie tych jednostek pozwala kontrolować ryzyko sercowo-naczyniowe. [35]

Ponadto w codziennej praktyce wykorzystuje się algorytmy ułatwiające szacowanie ryzyka sercowo-naczyniowego. Zaktualizowany w 2021 r. algorytm SCORE, czyli SCORE 2 pozwala na oszacowanie indywidualnego 10-letniego ryzyka zakończonych i niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów w wieku 40-69 lat. U pacjentów powyżej tego wieku wykorzystywany jest algorytm ryzyka SCORE 2-OP, który szacuje zarówno 5-letnie jak i 10-letnie ryzyko tych incydentów. Dla populacji polskiej stosujemy algorytm przeznaczony dla kraju

wysokiego ryzyka, co zostało ustalone przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organisation- WHO). Powyższych algorytmów nie wykorzystuje się jednak przy wcześniejszym rozpoznaniu cukrzycy oraz przewlekłej choroby nerek, takim chorym przypisuje się określone kategorie ryzyka sercowo-naczyniowego w zależności od zaawansowania i powikłań chorób podstawowych. [35] W 2023 r. pojawił się nowy algorytm SCORE 2 Diabetes przeznaczony do szacowania 10-letniego ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych u osób z cukrzycą. Uwzględnia on dane takie jak: czas trwania cukrzycy, wartość stężenia hemoglobiny glikowanej oraz wartość przesączania kłębuszkowego (glomerular filtration rate- GFR). [36]

5) Interwencje terapeutyczne, czyli dlaczego diagnoza na wczesnym etapie jest ważna

Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania w miażdżycy tętnic kończyn dolnych stanowią, że u pacjentów, u których badania takie jak ABI lub ultrasonografia z funkcją Doppler wykazują obecność miażdżycy w tętnicach kończyn dolnych należy zastosować leczenie, aby zmniejszyć progresję choroby, ryzyko niedokrwienia kończyn, ale też poprawić funkcjonowanie pacjenta oraz zmniejszyć ryzyko innych incydentów sercowo-naczyniowych i związanej z tym śmiertelności i niepełnosprawności. [3,37]

Interwencje terapeutyczne zalecane u bezobjawowych pacjentów to redukcja ryzyka sercowo-naczyniowego (leki hipolipemizujące, hipotensyjne, leczenie cukrzycy), szczepienia ochronne, pielęgnacja stóp, zaprzestanie palenia (rekomendacje klasy I). Do rozważenia pozostaje także włączenie pojedynczej terapii przeciwplatekowej, co oznacza w większości przypadków zastosowanie kwasu acetylosalicylowy w dawce 75mg (rekomendacje amerykańskie podają dawkę 81mg, ze względu na obecność takiego preparatu w Stanach Zjednoczonych).[3]

U pacjentów bez przebytej w ostatnim czasie rewaskularyzacji zaleca się poza wymienionymi wcześniej interwencjami niskie dawki leków przeciwkrzepliwych, tj. rywaroksaban w dawce 2x 2,5 mg/dziennie. Pacjenci po rewaskularyzacji otrzymują podwójne leczenie przeciwplatekowe oraz leczenie przeciwkrzepliwie rywaroksabanem w niskich dawkach. W celu poprawy w zakresie chromania przestankowego rekomenduje się zastosowanie cilostazolu. W celu poprawy funkcjonowania i zmniejszenia objawów rekomenduje się pacjentom objawowym również trening marszowy. [3]

Biorąc pod uwagę, że aż 20-59% pacjentów z PAD nie wykazuje objawów [3] należałoby rozważyć w jaki sposób aktywnie poszukiwać tych pacjentów w populacji, w warunkach ambulatoryjnych, między innymi w poradniach lekarza rodzinnego. Pomiar wskaźnika kostka-ramię wydaje się nie być optymalnym narzędziem do badania przesiewowego, ponieważ udowodniono jego niższą czułość i swoistość w okresie bezobjawowym względem objawowej miażdżycy kończyn dolnych.

Ponadto, jak wcześniej zwrócono uwagę, wymaga doświadczenia wykonującego oraz nie jest wystarczająco czuły i swoisty przy współistnieniu przewlekłej choroby nerek oraz cukrzycy.

Szczegółowa charakterystyka sztywności tętnic jako parametru do oceniania ryzyka sercowo-naczyniowego w tym diagnostyki choroby tętnic obwodowych została przedstawiona w pracy przeglądowej wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: Arterial stiffness-a cardiovascular risk factor to assess among primary care patients. Anna Kamińska, Sławomir Chłabicz.: 2022, *Folia Medica Cracoviensia*.

3. Cel pracy

Rozpowszechnienie miażdżycowej choroby sercowo naczyniowej w polskiej populacji oraz jej wiodąca pozycja jako przyczyna zgonów Polaków skłania badaczy i lekarzy praktyków do rozważania nowych możliwości diagnostycznych. Do praktyki klinicznej włączane są badania profilaktyczne, aby już na etapie subklinicznym stosować interwencje terapeutyczne, a także czujną kontrolę pacjentów w celu uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych, ich powikłań, wydłużenia życia pacjentów z miażdżycą, a także zmniejszenia kosztów społecznych rehabilitacji i niepełnosprawności wywołanej powikłaniami choroby miażdżycowej.

Choroba tętnic obwodowych, będąca jedną z postaci klinicznych miażdżycy, pozostaje bezobjawowa u większości pacjentów w początkowym etapie choroby. Ponadto objawy sugerujące występowanie tej choroby, takie jak bóle kończyn, mogą być trudne do różnicowania z innymi przyczynami bólu kończyn takimi jak przewlekła niewydolność żylna, choroba zwyrodnieniowa stawów kończyn dolnych, a także objawy korzeniowe w przebiegu chorób dolnego odcinka kręgosłupa. Objawy w postaci chromania przestankowego oraz bólu spoczynkowego pojawiają się późno, wtedy gdy pacjent wymaga już interwencji chirurgicznych.

W praktyce klinicznej w celu wykrycia choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych wykorzystywano dotąd pomiary wskaźnika kostka ramię. Ograniczeniem tej metody diagnostycznej w podstawowej opiece zdrowotnej jest mała dostępność do sondy Doppler w gabinetach lekarza rodzinnego. Dodatkowym ograniczeniem w wykorzystywaniu pomiaru wskaźnika kostka-ramię jest opisywana niska czułość tej metody we wczesnych stadiach choroby oraz przy współistnieniu chorób takich jak cukrzyca.

Wprowadzenie nieinwazyjnych metod pomiaru sztywności tętnic jako wskaźnika miażdżycowej choroby tętnic obwodowych a także dostępność kompaktowych urządzeń (między innymi urządzenia Mobil-o-Graph Pulse Wave Analyser- Mobil-o-Graph PWA) (Ryc. 1.), które można stosować w warunkach ambulatoryjnych skłania do rozważenia stosowania tej metody

diagnostycznej w celu wczesnego wykrycia i wprowadzenia interwencji terapeutycznych, co może wpłynąć na wydłużenie życia pacjentów. Dlatego zasadnym wydawało się rozważenie, czy nieinwazyjne pomiary parametrów sztywności tętnic mogą stanowić dodatkowy marker choroby tętnic obwodowych.

W pracach wchodzących w skład rozprawy postawiono następujące cele:

1. Analiza dostępnych w literaturze informacji na temat oceny sztywności tętnic jako parametru do oceny ryzyka sercowo naczyniowego oraz jako parametru diagnostycznego występowania choroby miażdżycowej ze szczególnym uwzględnieniem miażdżycy tętnic kończyn dolnych.
2. Ocena korelacji parametrów sztywności tętnic takich jak prędkość fali tętna o z dotychczas uznanym parametrem używanym w diagnostyce miażdżycowej choroby tętnic obwodowych jakim jest wskaźnik kostka-ramię.
3. Ocena czy indywidualny punkt odcięcia wartości prędkości fali tętna jest bardziej czułym parametrem diagnostycznym subklinicznej miażdżycy tętnic kończyn dolnych niż standardowy punkt odcięcia znany z literatury.
4. Ocena zależności między parametrami sztywności tętnic a klasycznymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego w tym czynnikami choroby naczyń kończyn dolnych.
5. Ocena przydatności pomiarów wykonywanych przy użyciu nieinwazyjnej metody oscylometrycznej w gabinecie lekarza rodzinnego do wczesnego wykrywania miażdżycowej choroby tętnic kończyn dolnych.

Ryc.1 Mobil-o-Graph PWA



4. Materiały i metody

W przygotowywaniu pracy przeglądowej uwzględniono wyszukiwania w bazie PubMed dotyczące sztywności tętnic, metod pomiaru sztywności tętnic oraz powiązań sztywności tętnic z chorobami sercowo-naczyniowymi na podłożu miażdżycy, a także innymi chorobami przewlekłymi, które stanowią czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.

Pracę oryginalną przygotowano po przeprowadzeniu badania pacjentów lekarza rodzinnego celem zgromadzenia danych na temat czynników ryzyka, objawów i występowania LEAD oraz pomiarów wskaźnika kostka-ramię i pomiarów parametrów sztywności tętnic metodami nieinwazyjnymi.

(1) Grupa badawcza

Do badania zostało zrekrutowanych 290 pacjentów w wieku co najmniej 50 lat. Pacjenci dobrowolnie zgłosili się do badania na podstawie ogłoszenia dostępnego w placówce Podstawowej Opieki Zdrowotnej w Białymstoku. Pacjenci wyrazili świadomą zgodę na udział w badaniu. Z badania zostali wykluczeni pacjenci niespełniający kryterium wieku oraz tacy, którzy nie wyrazili zgody na udział w badaniu.

(2) Dane z badania podmiotowego

W badaniu uwzględniono dane demograficzne takie jak wiek i płeć pacjentów. Z każdym uczestnikiem badania został przeprowadzony szczegółowy wywiad dotyczący wcześniejszego rozpoznania chorób przewlekłych takich jak: choroba niedokrwienna, migotanie przedsionków, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, przewlekła choroba nerek, przebyty ostry zespół wieńcowy, przebyty udar niedokrwienny mózgu, przebyty przemijający atak niedokrwienny (TIA) oraz choroba tętnic obwodowych. Przeprowadzono analizę zażywanych przez uczestników badania leków ze szczególnym uwzględnieniem leków przeciwpłytkowych i statyn.

U pacjentów z chorobą tętnic obwodowych uwzględniono, czy było podejmowane wcześniej leczenie zachowawcze lub chirurgiczne.

Zebrano wywiad dotyczący aktualnego palenia tytoniu i palenia tytoniu w przeszłości.

Został zebrany wywiad z wykorzystaniem Kwestionariusza Edynburskiego dotyczącego objawów klinicznych choroby tętnic obwodowych. [38]

(3) Dane z badania przedmiotowego

Przeprowadzono badanie palpacyjne tętnic: udowych, piszczelowych i grzbietowych na obu kończynach w celu wykluczenia ubytków tętna w wymienionych lokalizacjach.

(4) Parametry analizowane przy użyciu urządzeń

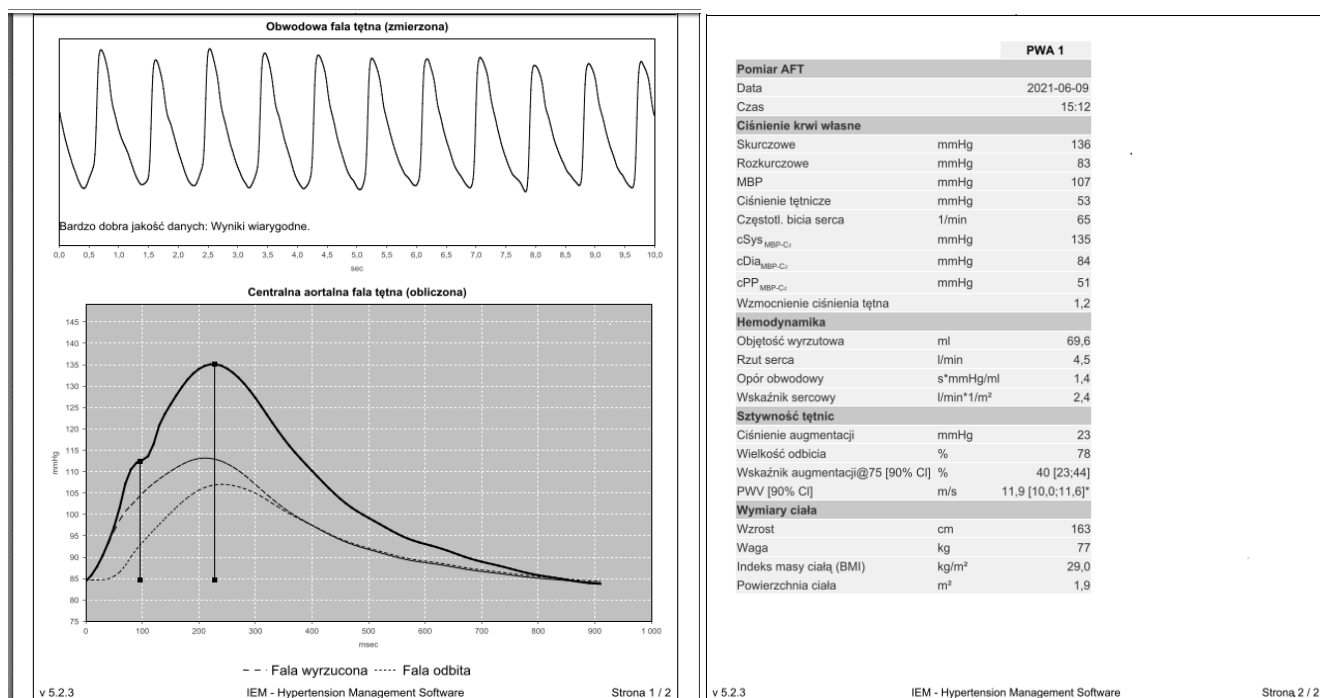
W trakcie badania wykonano pomiary ciśnienia tętniczego na tętnicach ramiennych metodą Korotkowa przy użyciu ręcznego ciśnieniomierza na obu kończynach górnych.

Do wyliczenia wskaźnika ABI użyto sondy Doppler DMX Digital Doppler, Huntleigh Healthcare, przy pomocy, której przeprowadzono pomiar ciśnienia na kończynach dolnych. Wskaźnik ABI wyliczono jako iloraz ciśnienia na kończynie dolnej i ciśnienia, którego pomiaru dokonano metodą Korotkowa na tętnicy ramiennej jak opisano wyżej.

Pacjenci zostali zbadani przy użyciu urządzenia Mobil-O-Graph PWA, działającego na zasadzie oscylometrii ciśnieniowej, co pozwala ocenić prędkość fali tętna w naczyniach tętniczych znajdujących się pod mankietem w trakcie pomiaru. Urządzenie wylicza na podstawie pomiaru wskaźnik wzmocnienia, który jest mierzalnym parametrem wzrostu obciążenia następczego wywołanego przyspieszeniem fali tętna. Techniczne wykonanie pomiaru jest identyczne z metodą mierzenia ciśnienia tętniczego przy pomocy ciśnieniomierza z mankietem, gdzie mankiet umieszcza się na ramieniu badanego. Do wyliczenia norm wartości mierzonych parametrów urządzenie wymaga podania wieku, płci, masy ciała oraz wzrostu badanego. Urządzenie przedstawiono na Ryc. 1.

Do analizy wykorzystano dwie wartości punktu odcięcia prędkości fali tętna, którą uznaje się za nieprawidłową, wartość względem ustalonego punktu odcięcia $>10\text{m/s}$ [15] a także wartość wyliczoną indywidualnie przez Mobil-o-Graph dla danego pacjenta, uwzględniając wiek, płeć, ciśnienie tętnicze. Przykładowy zakres parametrów sztywności tętnic, w tym wartości PWV wyliczonych przez Mobil-o-Graph przedstawiono na Ryc.2

Ryc.2 Pomiar przy użyciu Mobil-o-Graph PWA. Kobieta, 57l.



(5) Analiza statystyczna

Analizy statystyczne wykonano przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 25 z wykorzystaniem analizy korelacji rangowej rho Spearmana. Dane ilościowe przedstawione zostały jako średnia± odchylenie standardowe, zaś dane jakościowe jako wartość wraz z wartością procentową. Wskaźnik rho(r) stanowi o sile korelacji. Za poziom istotności uznano klasyczny próg $\alpha = 0,05$, istotność statystyczna uzyskanych danych przy $p < 0,05$.

5. Wyniki i dyskusja w odniesieniu do publikacji stanowiących rozprawę

(1) Zastosowanie pomiaru sztywności tętnic według literatury

Na podstawie literatury ustalono, że zwiększenie sztywności tętnic jest związane z występowaniem zarówno klasycznych czynników ryzyka sercowo naczyniowego jak i obecnością chorób sercowo-naczyniowych na podłożu miażdżycy, ponadto zwiększenie sztywności tętnic jest obserwowane również w innych chorobach przewlekłych często współistniejących z chorobą miażdżycową. Podwyższone parametry sztywności tętnic, zgodnie z dotychczas opisywanymi danymi, mogą

wiązać się z wyższym ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a także zgonu u pacjentów, którzy nie mieli dotąd rozpoznanej choroby na podłożu miażdżycy.

(2) Charakterystyka grupy badanej

Do badania zakwalifikowano wstępnie 290 pacjentów po 50 roku życia. U 259 osób wykonano pomiary ABI oraz PWV. W tej grupie było 197 kobiet (76,1%) i 62 mężczyzn (23,9%), średnia wieku wyniosła $67,5 \pm 7,5$ lat. Spośród 259 pacjentów 186 (71,8%) było obecnymi, bądź byłymi palaczami, 164 (63,3%) osoby chorowały na nadciśnienie tętnicze, 40 (15,4%) miało zdiagnozowaną cukrzycę, 23 (8,8%) przewlekłe zespoły wieńcowe, 10 (3,9%) przebyło ostry zespół wieńcowy, 5 osób (1,9%) przebyło udar niedokrwienny mózgu, a 3 osoby (1,2%) przemijający atak niedokrwienny. 101 uczestników badania (38,9%) regularnie stosowało statyny, a 50 (19,3%) stosowało leki przeciwplatekcyjne.

Uprzednio postawione rozpoznanie miażdżycy tętnic kończyn dolnych podało jedynie 6 uczestników badania co stanowiło 2,3% wszystkich badanych. W kwestionariuszu Edynburskim 25 (9,6%) uczestników badania uzyskało wynik wskazujący na obecność chromania przestankowego. Średni wynik ABI wyniósł $0,99 \pm 0,14$, zaś 44 uczestników badania miało wartość tego wskaźnika poniżej $<0,9$ (16,9%). Średnia wartość prędkości fali tętna wśród 259 badanych wyniosła $9,99 \pm 1,36$ m/s.

Analizując wszystkich uczestników, którym wykonano pomiary sztywności tętnic ($n=266$), podwyższone wartości $PWV > 10$ m/s odnotowano u 130/266 (48,8%) osób, zaś przy uwzględnieniu indywidualnego punktu odcięcia dla PWV było to 104/266 (39,1%) uczestników. Badanych podzielono również na grupy wiekowe, <65 roku życia, od 65 do 80 roku życia oraz powyżej 80 roku życia. W kolejnych grupach wiekowych odsetek pacjentów z podwyższoną wartością PWV wynosił odpowiednio 5,7%, 68,4% oraz 100% biorąc pod uwagę ustalony punkt odcięcia PWV, zaś dla indywidualnego nieprawidłowego PWV było to odpowiednio 25%, 45,8% oraz 50%.

(3) Parametry sztywności tętnic a wskaźnik kostka-ramię

W celu zbadania zależności pomiędzy występowaniem nieprawidłowości PWV a wskaźnikiem ABI badanych osób, brano pod uwagę dwa punkty odcięcia nieprawidłowej wartości PWV- indywidualny (wyliczony przez aparat z uwzględnieniem wieku i płci, wartości ciśnienia tętniczego) i ustalony według literatury (>10 m/s).

Zbadano korelację pomiędzy wartością ABI a wartościami PWV, wykonując analizę korelacji rangowej Spearmana. Wykonano analizę pomiędzy grupą z nieprawidłowym ABI i grupą nieprawidłowego PWV według indywidualnego pułapu oraz analizę pomiędzy nieprawidłowym

ABI oraz nieprawidłowym PWV według ustalonego punktu odcięcia (odpowiednio $r = 0,18$, $p = 0,003$ oraz $r = 0,12$, $p = 0,057$). Oznacza to, że wykazano zależność między nieprawidłowym ABI a nieprawidłowym PWV jedynie dla indywidualnego zakresu nieprawidłowego PWV.

Ponadto w populacji badanej stwierdzono, że nieprawidłowe, obniżone wartości ABI występowały u 16,9% badanych, podczas gdy nieprawidłowe wartości PWV według indywidualnego punktu odcięcia zaobserwowano u 37,5% badanych. Jednocześnie wielu pacjentów z obniżonym ABI miało prawidłowe wartości PWV według indywidualnego punktu odcięcia (43,2%).

Istotne zależności między występowaniem nieprawidłowości w zakresie ABI a PWV u badanych przedstawiono w Tab 4. w pracy oryginalnej włączonej w skład rozprawy doktorskiej: *Arterial Stiffness and Ankle-Brachial Index- Cross-Sectional Study of 259 Primary Care Patients ≥ 50 Year- Old*. Kamieńska Anna, Danieluk Aleksandra, Niwińska Marta Maria, Chlabicz Sławomir.: 2023; *Medical Science Monitor*

(4) Parametry sztywności tętnic a czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Analizowano korelację między paleniem (kiedykolwiek) a wskaźnikami sztywności tętnic, nie uzyskując istotności statystycznej. W analizie Spearmana nie uzyskano istotnych zależności między paleniem (kiedykolwiek) a wskaźnikami PWV dla obu punktów odcięcia (odpowiednio: $r = -0,09$, $p = 0,134$; $r = -0,06$, $p = 0,366$).

Osoby z nadciśnieniem tętniczym częściej uzyskiwały wartość PWV powyżej 10m/s i miały częściej nieprawidłowe PWV względem normy indywidualnej ($r = 0,16$; $p = 0,009$ oraz $r = 0,16$; $p = 0,009$).

Odnotowano korelację między częstością występowania $PWV > 10m/s$ a rozpoznaniem cukrzycy ($r = 0,18$; $p = 0,004$). Nie potwierdzono korelacji występowania cukrzycy z nieprawidłowym indywidualnym PWV ($r = 0,12$; $p = 0,052$).

(5) Parametry sztywności tętnic a objawy kliniczne miażdżycy tętnic kończyn dolnych

Nie stwierdzono korelacji pomiędzy nieprawidłowymi wskaźnikami sztywności tętnic, a dodatnim wynikiem kwestionariusza Edynburskiego. W korelacji Spearmana uzyskano dla $PWV > 10m/s$ ($r = 0,09$, $p = 0,131$), dla indywidualnego pułapu nieprawidłowego PWV ($r = 0,06$; $p = 0,336$).

Wykonano analizę korelacji Spearmana dla ubytku tętna na tętnicach piszczelowych i nieprawidłowości w zakresie PWV. Dla tętnic piszczelowych tylnych w analizie Spearmana nie wykazano zależności między $PWV > 10\text{m/s}$ a brakiem tętna na tętnicy piszczelowej tylnej prawej ($r = -0,12$, $p = 0,05$), zaś wykazano zależność między indywidualnym nieprawidłowym PWV a brakiem tętna na tętnicy piszczelowej tylnej prawej ($r = -0,17$, $p = 0,005$). W przypadku tętnicy piszczelowej tylnej lewej wykazano zależność między $PWV > 10\text{m/s}$ a brakiem tętna ($r = -0,17$, $p = 0,004$), nie wykazano takiej zależności dla indywidualnego pułapu wartości PWV ($r = -0,09$, $p = 0,153$).

(6) Parametry sztywności tętnic a choroby sercowo-naczyniowe

Nie odnotowano zależności między występowaniem choroby niedokrwiennej serca a $PWV > 10\text{m/s}$ ($p = 0,108$), ani indywidualnie określonym nieprawidłowym PWV ($p = 0,066$).

Nie odnotowano zależności między przebytymi incydentami ostrego zespołu wieńcowego a $PWV > 10\text{m/s}$ ($p = 0,82$), ani indywidualnie nieprawidłowym PWV ($p = 0,56$).

Nie odnotowano zależności między przebyłym udarem a nieprawidłowościami w mierzonych parametrach (odpowiednio $p = 0,159$; $p = 0,332$).

Nie odnotowano zależności między przebyłym incydem TIA a nieprawidłowościami w mierzonych parametrach (odpowiednio $p = 0,074$; $p = 0,324$).

(7) Parametry sztywności tętnic a inne czynniki

U osób o przekroczonym wskaźniku $PWV > 10\text{m/s}$ częściej notowano stosowanie statyn ($r = 0,16$; $p = 0,009$), oraz częściej notowano stosowanie leków przeciwplatek ($r = 0,14$; $p = 0,027$).

Nie znaleziono istotnej korelacji między płcią badanych a wartościami PWV, dla ustalonego punktu odcięcia ($r = -0,06$; $p = 0,775$), dla indywidualnego nieprawidłowego PWV ($r = -0,09$ $p = 0,515$).

Wyniki uzyskanych badań wskazują, że nieprawidłowe wartości prędkości fali tętna występują z dużą częstotliwością u pacjentów powyżej 50. roku życia uwzględniając ogólną normę 48,9% pacjentów prezentowało zwiększoną sztywność tętnic, zaś przy rozpatrywaniu norm indywidualnych, odsetek był nieco niższy i wynosił 37,1%.

W naszych analizach uwzględniliśmy dwa punkty odcięcia nieprawidłowej wartości PWV. Okazuje się, że podejście indywidualne może być bardziej wiarygodnym i różnicującym, ponieważ wiek istotnie wpływa na sztywność tętnic, co wspomniano we wstępie. Podczas analiz okazało się, że wartość graniczną 10m/s przekroczyli wszyscy uczestnicy badania powyżej 80. roku życia, podczas gdy indywidualnie ustaloną nieprawidłową wartość PWV przekroczyło jedynie 50% z nich.

Podczas analizowania korelacji pomiędzy ABI i PWV odnotowaliśmy, że częstość nieprawidłowego PWV była dwukrotnie wyższa niż obniżonego ABI (37,5% vs 16,9%). Ponadto część badanych miało nieprawidłowe parametry sztywności tętnic, mając prawidłowe wartości ABI. Te dwie zależności sugerują, że parametry sztywności tętnic mogą być przydatne do diagnostyki miażdżycowej choroby tętnic na wcześniejszych etapach. Ponadto aż 43,2% pacjentów z nieprawidłowym ABI miało prawidłowe wartości prędkości fali tętna. Może to sugerować pewne ograniczenia pomiarów oscylometrycznych sztywności tętnic.

Udowodnienie w naszym badaniu zależności między parametrami sztywności tętnic a występowaniem cukrzycy sugeruje, że ocena sztywności tętnic może być wykorzystywana do wykrywania choroby tętnic obwodowych u pacjentów, gdzie ABI jest parametrem o ograniczonej czułości.

W naszych analizach nie znaleźliśmy istotnych powiązań między objawem choroby tętnic obwodowych w postaci chromania przestankowego, a nieprawidłową sztywnością tętnic. Jak opisano wcześniej chromanie przestankowe nie jest wczesnym ani rozpowszechnionym objawem u pacjentów z LEAD. To potwierdza istotną potrzebę poszukiwania wczesnych i łatwych do wykrycia wskaźników tej choroby.

Jednym z ograniczeń naszego badania jest wielkość grupy, co przekłada się na ograniczone możliwości w pełni wiarygodnego zbadania wybranych korelacji i przedstawienia wniosków. Dodatkowo uczestnictwo w badaniu było dobrowolne, na podstawie zgłoszenia, grupa nie była wybierana losowo. Ponadto wiele ze stosowanych przez pacjentów leków oddziałuje na właściwości naczyń krwionośnych, co może zmieniać wartości parametrów dotyczących sztywności tętnic.

6. Wnioski

Z przeprowadzonych badań oraz analizy dostępnej literatury wynika, iż:

1. Parametry sztywności tętnic stanowią łatwy do wykonania i wiarygodny sposób oceny klinicznej pacjentów z podejrzeniem miażdżycy w tym postaci subklinicznej miażdżycy tętnic kończyn dolnych.
2. Parametry sztywności tętnic takie jak prędkość fali tętna korelują z uznanym parametrem diagnostyki choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych, jakim jest wskaźnik kostka-ramię

3. Nieprawidłowe parametry sztywności tętnic w populacji badanej były związane z obecnością niektórych klasycznych czynników ryzyka sercowo naczyniowego takich jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca.

4. Indywidualny punkt odcięcia dla oceny prędkości fali tętna wydaje się być bardziej wiarygodny do oceny sztywności tętnic, szczególnie, u pacjentów starszych.

5. Częstość występowania nieprawidłowości w zakresie parametrów sztywności tętnic jest prawie dwukrotnie wyższa od częstotliwości obniżonego wskaźnika ABI, co wraz z ograniczeniami dotyczącymi wskaźnika kostka- ramię jako parametru diagnostycznego może stanowić istotną sugestię co do możliwości szerszego wykorzystywania nowych nieinwazyjnych pomiarów w diagnostyce subklinicznego stadium choroby tętnic obwodowych.

FOLIA MEDICA CRACOVIENSIA

Vol. LXII, 2, 2022: 109–120

PL ISSN 0015-5616

DOI: 10.24425/fmc.2022.141704

Arterial stiffness — a cardiovascular risk factor to assess among primary care patients

ANNA KAMIEŃSKA, SŁAWOMIR CHLABICZ

Department of Family Medicine, Medical University of Białystok, Poland

Corresponding author: Anna Kamińska, M.D.

Department of Family Medicine, Medical University of Białystok

ul. Mieszka I 4b, 15-054 Białystok

Phone: +48 857 326 820; E-mail: anna.kaminska@onet.eu

Abstract: Arterial stiffness is a characteristic of the arterial wall strongly associated with ageing and hypertension. It has been confirmed as a significant cardio-vascular risk factor. Despite available non-invasive measurement methods of central artery stiffening, it has not become a prevalent diagnostic marker in primary care so far. This article provides an overview of pathophysiology of arterial stiffness, possible diagnostic techniques, association with cardiovascular conditions and potential perspective of primary care to implement an additional distinctive parameter to evaluate cardiac risk.

Keywords: arterial stiffness, cardiovascular risk, atherosclerosis, primary care.

Submitted: 13-Nov-2021; **Accepted in the final form:** 15-Jun-2022; **Published:** 30-Jul-2022.

Introduction

Assessment of cardiovascular risk in primary care is limited by available diagnostic methods and established classical cardiovascular risk factors. There are several cardiovascular risk calculators such as Framingham Risk Score, American College of Cardiology/American Heart Association Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ACC/AHA ASCVD) Risk Calculator, and The Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) and QRISK which are valuable tools to improve detection, evaluation and management of cardiovascular risk among primary care patients [1–3]. Unfortunately those scales may not estimate the risk adequately. Moreover SCORE indicates risk of cardiovascular death, not general cardiovascular risk [4]. Therefore a search for additional parameters to establish cardiovascular risk more precisely is needed.



Copyright: © 2022 by the authors. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Arterial elasticity is a characteristic of arterial vessel which describes the potential to contract and expand in response to change of the pressure [5, 6]. The opposite of elasticity is arterial stiffness. Stiffened vessels are less susceptible to volume changes and therefore an increased propagation velocity of the pressure wave is observed along the stiffened arteries [6]. Progressively with age and comorbidities the function of arterial wall worsens.

Arterial stiffness can be measured with the use of invasive and non-invasive methods [7]. Aortic stiffness is determined by pulse wave velocity (PWV), an indicative parameter of arterial stiffness [8]. An increase by 1 m/s in PWV implicates increase of the cardiovascular event risk by 14% [9]. A 10–15% elevation in PWV is observed every 10 years. Women present 5–10% lower arterial stiffness parameters comparing to male contemporaries [10]. Aortic PWV over 10 m/s is a marker of hypertension mediated organ damage [4]. Arterial stiffness is an established cardiovascular risk factor possible to implement in clinical practice.

It was observed that aortic and arterial stiffness illustrate cardiovascular risk comprehensively, over longer period of time, while biochemical factors tend to vary in time [11].

The objective of this review is to demonstrate the applicability and utility of assessing measures of arterial stiffness in primary care to improve risk stratification among patients with subclinical cardiovascular disease.

Pathophysiology

Arterial distensibility presents as capability of arterial volume change (expanding and contracting) during a heartbeat when the blood pressure affects the arterial wall. Based on arterial wall structure, arteries can be categorized as muscular and elastic ones. In elastic arteries, as aorta and carotid arteries, the contain of elastic fibers in the wall structure is higher in proximal parts [7]. Because of the difference in the arterial wall structure between elastic central arteries and distal muscular arteries, a physiological stiffness gradient is observed in healthy individuals. This protects microcirculation from high amplitude pressure waves [12]. With the increase of stiffness in elastic arteries, the gradient is reduced, and as a consequence, the more pulsation pressure is transmitted peripherally [11]. Subsequently the velocity of propagation of the pressure pulse is increased in stiffened arteries. The pulse wave reflection in stiff arteries occurs more proximally than in normal arteries which causes amplification phenomenon. The reflection of the pulse wave during systole increases systolic and reduces diastolic pressure which leads to increased pulse pressure (PP). Augmentation pressure is the difference between the second (P2) and first (P1) pressure peaks in the pulse wave where P1 corresponds to peak systolic ejection and P2 corresponds to the peak caused by arrival of the reflected pulse wave. Augmentation index (Aix) is derived from

the difference between the second (P2) and first (P1) systolic peaks, expressed as a percentage of PP. It reflects the intensity of pulse wave reflection [6, 7]. Pulse wave velocity is a direct determinant of arterial stiffness and central pressure while Aix remains an indirect additional measure for describing pulse wave reflection [13].

There are several conceptions based on pathophysiology which explain why arterial stiffness increases in elderly. The most common one is concerning elastin- collagen ratio in the arterial wall structure which decreases progressively [5, 11]. With the process of ageing the deterioration of elastin fibers and consequently increase of the collagen results in increase of the stiffness [14], whereas the muscular vessels do not stiffen in the course of time [11].

Other possible causes of the arterial structure ageing include: smooth muscle necrosis, calcification of the arterial wall, change in the extracellular matrix and vascular smooth muscles cells interactions [11, 15]. Calcification is related to atherosclerotic plaques collection and to calcium infiltration into smooth muscle cells in the course of dysregulation of bone metabolism in chronic kidney disease (CKD) [16]. Authors emphasize that the production of vasodilating agents such as nitric oxide decreases with age, while the effect of the vasoconstrictors is increased among elderly [15]. In patients with CKD also uremic toxins such as *p*-cresyl sulfate and indoxyl sulfate affect the arterial wall stiffness [15]. Also atherosclerosis itself increases the stiffness by affecting the structure and function of the arterial walls by the presence of plaques [4].

The second strong factor impacting arterial stiffening except ageing is high blood pressure [12].

Age and classical cardiovascular risk factors are not the only parameters related to arterial stiffness. Some physiological features such as low birth weight, menopausal status, lack of physical activity, genetic background, and primarily non-cardiovascular comorbidities such as end stage renal disease, moderate CKD, rheumatoid arthritis, systemic vasculitis and systemic lupus erythematosus are associated with vascular stiffness [13].

It has been shown that physical activity, weight loss, reduction in salt intake, hormone replacement therapy is correlated with lower arterial stiffness among elderly [17].

Methods of measurement

In clinical practice to access arterial stiffness both invasive and non-invasive utilities and procedures can be used. To determine central aortic pressure invasively a pressure sensing wire is inserted into the vessel. For practical reasons invasive methods are limited to scheduled arteriography procedures [5].

Arterial stiffness measurement, similarly to blood pressure measurement procedure, should be performed under certain conditions. Depending on the method the patient should be seated or supine, the procedure is performed after or at least 10 min of resting

in a dry cool place. Most relevantly last meal should be consumed 3–4 hours before the measurement, alcoholic beverages should not be consumed for 10 hours before measure. A patient should neither speak nor sleep during the procedure [7, 13, 18]. Every measurement should be repeated, second test performed after at least 5 minutes [5, 11].

Assessment of aortic stiffness can be performed with the use methods of oscillometry or applanation tonometry or with mechanotransducer [5, 13, 19]. In tonometric devices the pulse wave latency and the distance between carotid and femoral artery are measured. Those two points, with easily detected pulse, are where the pulse wave is simultaneously recorded to calculate the pulse wave velocity of the aorta [5, 7, 18]. The measure of carotid-femoral pulse wave velocity is a 'gold standard' method of the non-invasive arterial stiffness measurement [5, 11].

With the use of applanation tonometry we can analyze central aortic pressure by analyzing central artery pressure curves, sequentially from different sites, with correlation to electrocardiography (ECG). The distance between two peaks of the curve presents the augmentation pressure [7]. Radial artery tonometry with the use of transduction and calculating aorta waveform from the measured peripheral waveform is also performed [11]. Main disadvantage of tonometry method is being time consuming and demanding of trained medical staff [20].

Methods such as ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI) enable to assess local arterial stiffness [7]. With the use of bi-dimensional ultrasounds the vessel distention can be assessed. The most favorable sites for the measure are femoral and carotid arteries [5, 13]. Moreover ultrasonography is the only technique measuring intima-media thickness (IMT) and elastic properties of the arterial wall [13]. While MRI enables to determine distention and PWV with more accuracy the procedure is limited by financial and spatial issues [5].

Oscillometric methods performed with the use of cuffs detect waveforms (Fig. 1, Fig. 2) and blood pressure under the inflated cuffs which are usually placed on both

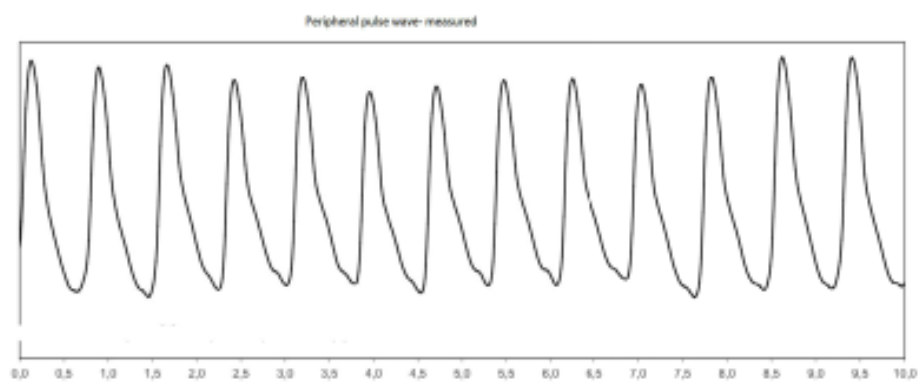


Fig. 1. Peripheral pulse wave; female, 62 years old; Mobil-O-Graph PWA.

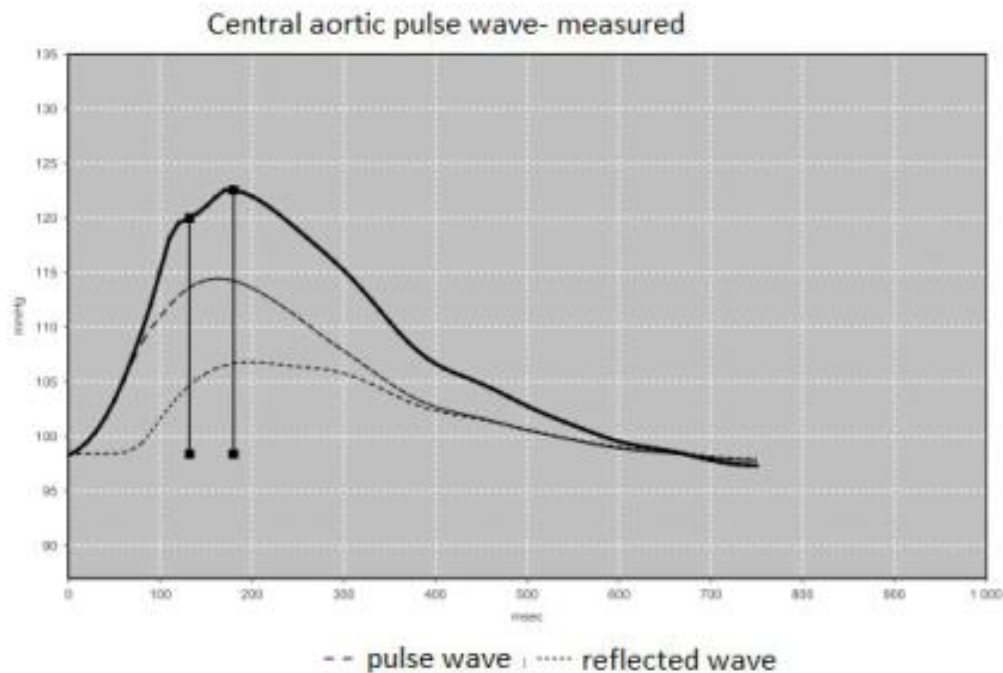


Fig. 2. Aortal pulse wave, calculated; female, 62 years old; Mobil-O-Graph PWA.

arms and ankles (measurement of brachial-ankle PWV) or one arm. Cuffs simultaneously detecting waveforms are connected to plethysmography sensor and oscillometric pressure sensor. The distance between the sites, based on the patient's height, is automatically calculated [11]. The PWV measurement is performed when the cuff pressure exceeds the systolic pressure by 35–40 mmHg [21]. During this occlusion early and late systolic wave peaks are detected [20]. The data collected by the oscillometric device with the use of transduction function enable to estimate central aortic pressure and draw a central pressure curve [5, 19]. For oscillometric PWV measurement additional data such as age, height and gender need to be combined and analyzed in mathematical model. The oscillometric devices also enable a 24-hour PWV analysis [19] which could be strong advantage of this type of arterial stiffness measure. An example of one-cuff device is Mobil-O-Graph Pulse Wave Analyzer (PWA; Fig. 3, Fig. 4).

Among patients with ambulatory blood pressure monitoring, an ambulatory arterial stiffness index (AASI) can be accessed. It is calculated as 1 minus to the regression slope of the diastolic to systolic pressure in 24-h monitoring. AASI is described to have correlation with PWV and PP [22].



Fig. 3. Mobil-O-Graph PWA measurement of arterial stiffness with one-cuff device, wireless data transmission.



Fig. 4. Mobil-O-Graph Pulse Wave Analyzer (PWA).

Arterial stiffness and arteriosclerosis

Atherosclerosis is an endothelium pathology which is characterized by accumulation of lipids, inflammatory cells, connective tissue fibers and calcium, simultaneously with migration of muscle smooth cells [6]. This abnormality of arterial wall cause increasing of the IMT. Atherosclerosis is the main cause of death worldwide [2]. Atherosclerosis, depending on location and progression, can be subclinical or symptomatic in the form of peripheral artery disease (PAD), carotid artery disease and coronary artery disease (CAD).

Arterial stiffness is associated with atherosclerosis as well as correlates with presence of other cardiovascular risk factors [5]. Other publications reveal that atherosclerotic abnormalities are not always associated with increased arterial stiffness [6].

In the medical literature positive correlation between increased arterial stiffness measured by PWV and occurrence of other cardiovascular risk factors, a cardiovascular event and death because of a cardiovascular incident was described [1, 14]. An association between high PWV and high cardiovascular risk in SCORE $\geq 5\%$, and Framingham Score has been proved for both male and female individuals [2]. Moreover it was claimed that arterial stiffness can predict the risk of fatal and non-fatal cardiovascular events as well as all-cause mortality [9]. Central PP correlates with mortality and risk of cardiovascular event while Aix correlates with mortality of cardiovascular and other causes, incidence of cardiovascular and severe cardiovascular events [13].

Peripheral artery disease is a condition where atherosclerotic plaques are found in lower limbs arteries causing stenosis or occlusion in arteries of lower limbs. The evidence of which is defined by a decreased ankle-brachial pressure index [23, 24]. Classical cardiovascular risk factors as smoking, increased blood pressure, elevated low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level and older age are associated with higher risk of PAD. Patients with the diagnosis of PAD are of higher risk of cardiovascular disease and mortality and the risk correlates with impaired small arteries elasticity. It has been confirmed that high aortic stiffness parameters correlate with subclinical PAD, predict progression and improve cardiovascular risk discrimination among those patients.

Coronary artery disease is defined as reduced blood flow to the heart muscle due to the presence of atherosclerotic plaques in coronary arteries. The symptomatic CAD is defined as chronic ischemic heart disease, an acute myocardial infarction or a need of revascularization by percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting [27]. Premature CAD occurs before 55 years in men and before 60 years in woman [21]. A study has shown that PWV is increased in patients with premature CAD and in their first-degree relatives without evidence of CAD. Moreover increase of PWV above 15 m/s in previously healthy person could play essential role in premature CAD occurrence [21]. It was shown that increased PWV is predictive of

coronary artery disease, but not of early atherosclerosis [25]. Moreover increased aortic PWV was associated with 48% higher risk of first major cardiovascular risk event (myocardial infarction, unstable angina, heart failure, ischemic or hemorrhagic stroke) [26]. Additionally, an increased diastolic pressure, being a result of arterial stiffness, impaired coronary blood flow and, combined with atherosclerotic narrowing, escalates the ischemic heart disease incidence [11, 27].

Also PWV measured with oscillometric method has been shown to be an early and independent factor to assess the risk of asymptomatic carotid atherosclerosis especially among middle-aged population which are classified to low or moderate risk of cardiovascular disease because of the age [20].

Dyslipidemia is defined as high total cholesterol (TC) level, LDL-C, triglyceride (TG) with low high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) level. The research shows that increased arterial stiffness is associated with dyslipidemic measures of cholesterol fractions [28]. It was previously shown that statins reduce arterial stiffness measured as PWV by nearly 7% as well as reduce Aix [13, 15]. Statins have been known for their pleiotropic effect on arterial wall affected by atherosclerotic process and have a settled position in primary and secondary prevention therapy.

Arterial stiffness and other related conditions

Aortic stiffening may influence microcirculation by impairing blood flow and increased pulsation pressure [5, 9]. The explanation of this phenomenon is in the fact that when the left ventricle contracts a part of the stroke volume moves to the peripheral tissues (brain, kidneys circulation and coronary arteries) while the rest remains stored in the stretched central arteries. In central arteries of higher stiffness, in hypertensive individuals, a larger part of stroke volume flows to the peripheral circulation causing damage [11]. This effect has consequences in cardiovascular function and explains why stiffness is a predictive factor for cardiovascular risk [5]. An observation has been made that arterial stiffness is a significant cardiovascular risk factor, exceeding the classical risk factors and 24-hours blood pressure measurement [29].

Arterial stiffness has an established association with hypertension, it is suggested that aortic stiffness may rather be a cause not a consequence of this condition. In hypertensive adults the arterial stiffness parameters were two times higher comparing to the normotensive group [30]. Other authors claim that hypertension and arterial stiffness coexist together as a vicious cycle, not directly a cause and effect [31]. In stiffened vessels the regulation of the blood flow is impaired [5, 17]. Central artery stiffness in hypertensive patients causes elevated PP which damages small arterioles [11]. Persistent elevation of carotid-femoral PWV (cfPWV) in hypertensive patients being treated leads to poorer treatment response [5]. It was confirmed in studies that from all hypotensive medications, angiotensin convertase enzyme (ACE) inhibitors,

angiotensin receptor blockers (ARBs), calcium channel antagonists, beta-blockers and diuretics improve arterial stiffness by reducing PWV and arterial wave reflection [5, 11]. On the other hand, calcium blockers play a role in dilatation of the vessels [5]. Authors claim that reduction of the arterial stiffness parameters and blood pressure lowering are closely related [32]. Another study revealed that even in patients with well-controlled hypertension, the PWV remains elevated which means no reduction of cardiovascular risk in adequately treated patients [31]. In one study an interesting claim was presented, that adult normotensive children of hypertensive parents have statistically higher value of PWV comparing to normotensive adult children of normotensive parents [30]. This conclusion may indicate a need for early screening for individuals with genetic background of cardiovascular diseases.

It has been shown that high PWV is associated with higher incidence of stroke [27]. Pathophysiological explanation is an increased PP, remodeling of intracranial circulation and therefore defects of brain tissues and atherosclerosis impairing upward flow [11]. Pulse pressure elevated by 10% was proved to correlate with 11% higher risk of stroke [33].

Increased aortic stiffness is associated with high diastolic pressure, impaired left-ventricle diastolic function and, as a consequence, a diastolic heart failure. Increased wave reflexion amplitude, determined as Aix, correlates with myocardial fibrosis and predicts heart failure development [5]. Moreover, medications used in congestive heart failure treatment, such as ACE inhibitors and aldosterone antagonists, reduce arterial stiffness [13].

As a result of increased pressure and flow in microvascular areas of eye and brain, those microcirculation regions are vulnerable to the hemodynamic consequences of arterial stiffness [5].

Concerning laboratory findings elevated serum glucose level (in diabetic and pre-diabetic conditions) and insulin level are risk factors for increased arterial stiffness [10, 17]. Impaired glucose tolerance is associated with central arterial stiffness, decreased arterial compliance and increased Aix [15]. In type 2 diabetes increased arterial stiffness parameters were observed in many studies. Also increased PWV was related to duration of the illness and presence of macrovascular complications [15]. Among type 1 diabetic patients distensibility of arteries was decreased, with correlation to diabetes duration [10]. Also metabolic syndrome and central obesity are correlated with arterial stiffness development [15].

Chronic kidney disease is a condition of high incidence ($\geq 10\%$) among European and Northern-American population. Patients with CKD are group of high risk of cardiovascular events, but the accuracy of grading the cardiovascular risk among those is limited [34]. There is pathophysiological correlation between increased blood flow in microvascular structures of kidneys and glomerular damage, demonstrable as proteinuria and reduced glomerular filtration rate (GFR) [5, 32, 34]. Another factor deterior-

ating renal function is an increased peripheral blood pressure in elderly diagnosed with hypertension, which disrupt the renal circulation affecting autoregulation [11]. The increased arterial stiffness in this disorder results from calcification and lower elastin content in arterial wall structure. It was proved that cfPWV is a valuable predictive factor for survival and occurrence of fatal and non-fatal cardiovascular events among 2–5 stage CKD patients while risk-prediction in Framingham score were not accurate [34]. Moreover, elevated PWV correlate with renal function decline [16].

Conclusions

Primary care is instrumental in preventive medicine and for this reason assessment of cardiovascular risk among patients is important.

There is a noticeable demand of easy, approachable and reliable techniques to improve cardiovascular risk stratification among primary care patients.

According to recent studies arterial stiffness is an important cardiovascular risk factor which correlates with incidence of cardiovascular diseases and increases the risk of cardiovascular events in patients.

Non-invasive arterial stiffness measurement could be a promising method in primary care for detection of subclinical cardiovascular disease.

Authors' contribution

Anna Kamińska — conception of the work, drafting the article, photographs Fig. 3 and Fig. 4.

Sławomir Chlabicz — revision of the article, final acceptance of the version.

Funding

None declared.

Conflict of interest

None declared.

References

1. Tandon R., Bansal M., Bansal M., et al.: Comparison of Traditional and Novel Marker of Subclinical Atherosclerosis for Evaluating Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. *J Indian Acad Echocardiogr Cardiovasc Imaging*. 2020; 4 (1): 1–6.
2. Mitu O., Crisan A., Redwood S., et al.: The Relationship between Cardiovascular Risk Score and Several Markers of Clinical Atherosclerosis in a Asymptomatic Population. *J Clin Med*. 2021; 10: 955. doi.org/10.3390/jcm10050955.

3. Conroy R.M., Pyörälä K., Fitzgerald A.P., et al.: Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003; 24: 987–1003.
4. Woźniacka-Leśkiewicz L., Posadzy-Malaczyńska A., Ruszkat R.: The impact of ankle brachial index and pulse wave velocity on cardiovascular risk according to SCORE and Framingham scales and sex differences. *J Hum Hypertens.* 2015; 29: 502–510.
5. Townsend R.R., Wilkinson L.B., Schiffrin E.R., 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.
6. Cecelja M., Chowienczyk P.: Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012; 1 (4): cvd.2012.012016.
7. Cieślak-Guerra U.: Metody pomiaru sztywności tętnic. *Nadciśnienie Tętnicze.* 2011; 15: 42–48.
8. García-Hermoso A., Martínez-Vizcaino V., Gomez-Marcos M.Á.: Ideal Cardiovascular Health and Arterial Stiffness in Spanish Adults—The EVIDENT Study *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018; 27 (5): 1386–1394.
9. Vlachopoulos Ch., Aznaouridis K., Stefanadis Ch.: Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55 (13): 1318–1327.
10. Benetos A., Waeber B., Izzo J., Mitchell G., Resnick L., Asmar R., Safar M.: Influence of Age, Risk Factors, and Cardiovascular and Renal Disease on Arterial Stiffness: Clinical Applications. *Am J Hypertens.* 2002; 15: 1101–1108.
11. Laurent S., Boutouyrie P.: Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
12. Boutouyrie P., Bruno R.-M.: The Clinical Significance and Application of Vascular Stiffness Measurement. *Am J Hypertens.* 2019; 32 (1): 4–11.
13. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al.: Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
14. Oliver J.J., Webb D.J.: Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 23 (4): 554–566.
15. Tsai J.P., Hsu B.G.: Arterial stiffness: A brief review. *Tzu Chi Med J.* 2021; 33 (2): 115–121.
16. Voicnehovska J.G., Bormane E., Grigane A., et al.: Association of Arterial Stiffness With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality. *Heart Lung Circ.* 2021; 30 (11): 1694–1701.
17. Tyrrell-Sutton K., Najjar S.S., Boudreau R.M., 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.
18. Logan J.G., Suk-Sun Kim S.S.: Resting Heart Rate and Aortic Stiffness in Normotensive Adults. *Korean Circ J.* 2016; 46 (6): 834–840.
19. Grillo A., Parati G., Rovina M., et al.: Short-Term Repeatability of Noninvasive Aortic Pulse Wave Velocity Assessment: Comparison Between Methods and Devices. *Am J Hypertens.* 2018; 31 (1): 80–88.
20. Böcskei R.M., Benczúr B., Müller V., et al.: Oscillometrically Measured Aortic Pulse Wave Velocity Reveals Asymptomatic Carotid Atherosclerosis in a Middle-Aged, Apparently Healthy Population. *Biomed Res Int.* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8571062>.
21. Mulders T.A., van den Bogaard B., Bakker A., et al.: Arterial stiffness is increased in families with premature coronary artery disease. *Heart.* 2012; 98: 490–494.
22. Boosa J.C., Thiri-Toona L., Steadman C.D., Khambekara S., Jordana A., Carpenter J.P.: The Relationship Between Ambulatory Arterial Stiffness Index and Cardiovascular Outcomes in Women. *Cardiol Res.* 2021; 12 (3): 161–168.
23. Takemoto R., Uchida H.A., Toda H., et al.: Total vascular resistance, augmentation index, and augmentation pressure increase in patients with peripheral artery disease. *Medicine.* 2021; 100 (32). doi: 10.1097/MD.00000000000026931.
24. Tomiyama H., Ohkuma T., Ninomiya T., et al.: Steno-Stiffness Approach for Cardiovascular Disease Risk Assessment in Primary Prevention. *Hypertension.* 2019; 73 (3): 508–513.

25. Zhang Y., Yin P., Xu Z., et al.: Non-Invasive Assessment of Early Atherosclerosis Based on New Arterial Stiffness Indices Measured with an Upper-Arm Oscillometric Device. *Tohoku J Exp Med.* 2017; 241 (4): 263–270.
26. Mitchel G.F., Hwang S.H., Vasan R.S., et al.: Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010; 121 (4): 505–511.
27. Mattace-Raso F., van der Cammen T.J.M., Hofman A., et al.: Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke The Rotterdam Study. *Circulation.* 2006; 113: 657–663.
28. Kilic A., Baydar O., Elcik D., Apaydin Z., Can M.M.: Role of dyslipidemia in early vascular aging syndrome. *Turk J Med Sci.* 2021; 51 (2): 727–734.
29. Hansen T.W., Staessen J.A., Torp-Pedersen Ch., et al.: Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. 2006; 113: 664–670.
30. Youssef G., El Tebi I., Osama D., et al.: Familial history of hypertension as a predictor of increased arterial stiffness in normotensive offspring. *Egypt Heart J.* 2017; 69 (1): 37–44.
31. Niiranen T.J., Kalesan B., Hamburg N.M., Benjamin E.J., Mitchell G.F., Vasan R.S.: Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5 (11). doi: 10.1161/JAHA.116.004271.
32. Ben-Shlomo J., Spears M., Boustred C., et al.: Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction An Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data From 17,635 Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63 (7): 636–646.
33. Domanski M., Davis B.R., Pfeffer M.A., Kastantin M., Mitchell G.F.: Isolated Systolic Hypertension Prognostic Information Provided by Pulse Pressure. 1999; 34: 375–380.
34. Karras A., Hayman J.P., Bozec E., et al.: Large Artery Stiffening and Remodeling Are Independently Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Chronic Kidney Disease. 2012; 60: 1451–1457.

Received: 2023.09.28
Accepted: 2023.11.27
Available online: 2023.12.20
Published: 2024.02.06

e-ISSN 1643-3750
© Med Sci Monit, 2024; 30: e942718
DOI: 10.12659/MSM.942718

Arterial Stiffness and Ankle-Brachial Index – Cross-Sectional Study of 259 Primary Care Patients ≥ 50 Year-Old

Authors' Contribution:
Study Design: A
Data Collection: B
Statistical Analysis: C
Data Interpretation: D
Manuscript Preparation: E
Literature Search: F
Funds Collection: G

ABCDEFG **Anna Kamińska** 
BCD **Aleksandra Danieluk** 
BC **Marta Maria Niwińska** 
ADE **Sławomir Chłabcz** 

Department of Family Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland

Corresponding Author: Anna Kamińska, e-mail: anna.kaminska@onet.eu
Financial support: The work was financially supported by a research grant from the university where it was conducted
Conflict of interest: None declared

Background: Lower-extremity arterial disease (LEAD) is the most common form of peripheral artery disease (PAD), and diagnosis relies on the ankle-brachial index (ABI). The objective of our study was to evaluate the correlation between ABI and arterial stiffness parameters, specifically focusing on PWV. Additionally, we aimed to assess the correlation between PWV and established LEAD risk factors.





Material/Methods: The study included primary care patients aged ≥ 50 years. Pulse wave velocity was measured with a Mobil-o-Graph Pulse Wave Analyzer (I.E.M. Germany). Two criteria defined abnormal PWV: 1) universal PWV threshold exceeding 10 m/s (μ PWVt) and 2) surpassing an individualized threshold calculated by the device, accounting for sex, age, and blood pressure (iPWVt).

Results: We assessed PWV in 266 individuals and both PWV and ABI in 259. Overall, 6/259 (2.3%) had a diagnosis of LEAD, 44/259 (16.9%) had ABI < 0.9 , and 97/259 (37.5%) had PWV values above iPWVt. Among patients with Doppler ABI < 0.9 , 25/44 (56.8%) exhibited elevated iPWVt versus 72/215 (33.5%) in those with ABI ≥ 0.9 ($P=0.003$, $r=0.18$ Spearman's correlation). Among patients with ABI < 0.9 19/44 (43.2%) had PWV $> iPWVt$ ($P=0.003$, $r=0.18$). We observed significant correlation between elevated PWV (both cutoffs) and hypertension (in both $P=0.009$, $r=0.16$) and PWV $> \mu$ PWVt correlated with the presence of diabetes ($P=0.004$, $r=0.18$).

Conclusions: Elevated PWV correlates with abnormal ABI and some cardiovascular risk factors in primary care patients aged 50 and above. Use of individualized PWV thresholds, factoring in age, appears to be a preferable approach for assessment of arterial stiffness and early diagnosis of LEAD.

Keywords: Ankle Brachial Index • Peripheral Arterial Disease • Primary Health Care

Full-text PDF: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/942718>

 2520  4  —  25



Publisher's note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Background

Peripheral artery disease (PAD) is a common clinical manifestation of atherosclerosis, acting more than 230 million adults globally [1]. Despite its significant health implications, PAD often remains underrecognized, even though it has a higher mortality rate compared to coronary heart disease [2]. Notably, in its early stages, PAD is frequently clinically asymptomatic, underscoring the need for accessible and reliable diagnostic methods [2].

Lower-extremity arterial disease (LEAD) is the most common form of PAD, and the ankle-brachial index (ABI) measurement with a Doppler probe is the primary non-invasive diagnostic approach [1]. The literature consistently defines an ABI of less than 0.9 as the accepted threshold for diagnosing LEAD [3]. However, the reliability and accuracy of this test hinge on various factors, including the experience of the examiner, patient positioning during the examination, and other procedural considerations [4].

Arterial stiffness, characterized by an impaired ability of arterial walls to accommodate volume changes, worsens with age and certain comorbidities [5,6]. Research has shown that arterial stiffness parameters are correlated with subclinical PAD and are predictors of disease progression [7-9].

Pulse wave velocity (PWV) measurement is the preferred method for assessing increased arterial stiffness, with both invasive and non-invasive techniques available [10,11]. Among the non-invasive options, oscillometric devices offer a practical and ambulatory solution for primary care settings [12,13].

The objective of our study was to evaluate the correlation between ABI and arterial stiffness parameters, specifically focusing on PWV. Additionally, we aimed to assess the correlation between PWV and established LEAD risk factors, determining whether PWV could serve as a valuable additional parameter for detecting LEAD.

Material and Methods

Our study was approved by the Bioethics Committee at the Medical University of Białystok. Every study participant completed an informed consent form, which was a mandatory requirement for their participation in the study.

The Study Group

The study cohort was recruited by convenience sampling from primary care facility. Patients aged 50 years or older who voluntarily agreed to participate in the study were eligible. Exclusion criteria were a history of limb amputation, the presence of skin

lesions or edema at the cuff placement site, and an inability to maintain the required examination position. We performed a sample size calculation before initiating the study using the formula designed for cross-sectional studies [14]. This calculation estimated the required number of participants to be 253.

Methods of Examination

The initial phase of patient assessment involved obtaining a medical history, which included information on previously diagnosed cardiovascular conditions such as coronary artery disease, PAD, past cardiovascular events, diabetes mellitus, hypertension, atrial fibrillation, and chronic kidney disease. Additionally, we recorded the medications patients were currently taking and their smoking history. The Edinburgh Claudication Questionnaire was administered to all participants to assess the presence of claudication [5].

Physical examination entailed the palpation of lower-limb arteries, including the femoral, posterior tibial, and dorsalis pedis arteries, to assess the presence of palpable pulses. We also performed auscultation of the carotid and femoral arteries and abdominal aorta for detection of murmurs. Auscultatory blood pressure measurements were taken from both upper limbs, and the higher reading was recorded. Elevated blood pressure was defined as systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg [3].

All participants underwent a body mass index (BMI) assessment using the Tanita MC780-MA device.

Arterial Stiffness Measurement

The primary method of arterial stiffness measurement involved PWV assessment using the oscillometric device Mobil-o-Graph Pulse Wave Analyzer (Mobil-o-Graph PWA, IEM, Germany). PWV measurements were taken at the brachial artery. This involved inflating a cuff placed on the arm above the elbow to diastolic pressure for 10 s, capturing the pulse wave [15].

Abnormal PWV levels were defined in 2 ways: (1) as PWV values exceeding universal fixed PWV threshold of 10 m/s (μ PWVt) [15], and (2) based on individual patient characteristics, with Mobil-o-Graph PWA calculating PWV ranges according to sex, age, and blood pressure – individualized PWV threshold (i PWVt) as indicated by the manufacturer.

Ankle-Brachial Index Measurement

Ankle-brachial index (ABI) measurements were conducted using a Doppler probe (Dopplex DMX Digital Doppler, Huntleigh Healthcare). An ABI below <0.9 was considered abnormal, and for subsequent analysis served as evidence of LEAD [3,16].

Table 1. Group characteristics, descriptive data, and LEAD-associated features.

Characteristics		N=259 N (%)
Sex	Males	62 (23.9)
	Females	197 (76.1)
Age (in years)	Mean	67.5
	Median	68.0
	SD	7.5
Current/former smokers		186 (71.8)
BMI ≥ 25 kg/m ²		190 (73.4)
Hypertension		164 (63.3)
Diabetes mellitus		40 (15.4)
Atrial fibrillation		24 (9.3)
Chronic kidney disease		3 (1.2)
History of atherosclerotic disease	Acute coronary syndrome	10 (3.9)
	Stroke	5 (1.9)
	Transient ischemic attack (TIA)	3 (1.2)
	Coronary heart disease	23 (8.8)
Pharmacotherapy	blood pressure medications	155 (59.8)
	statins	101 (38.9)
	antiplatelets medications	50 (19.3)
	Glucose-lowering medications	44 (16.9)
LEAD-associated features	Previous LEAD diagnosis/treatment	6 (2.3)
	Positive Edinburgh Claudication Questionnaire	25 (9.6)
	PWV >10 m/s (uPWVt)	125 (48.3)
	Elevated PWV according to Mobil-o- Graph (iPWVt)	97 (37.5)
	Abnormal Doppler ABI	44 (16.9)

SD – standard deviation; BMI – body mass index; LEAD – lower-extremity arterial disease; PWV – pulse wave velocity; uPWVt – universal fixed PWV threshold >10 m/s; iPWVt – individualized PWV threshold calculated by the device; ABI – ankle-brachial index.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using IBM SPSS Statistics 25 software (USA). Quantitative parameters are shown as the mean \pm standard deviation, and qualitative parameters are presented as numbers with percentages.

To explore the relationships between nominal data, we performed Spearman's correlation test. We studied correlations between PWV values and Doppler ABI measurements. We also determined correlations between PWV values and various demographic and clinical factors, including age, sex, BMI, blood pressure measurements, previously diagnosed cardiovascular disease (CVD), smoking history, claudication presence, medication intake, absence of palpable pulse, hypertension, and

diabetes. Associations between age groups and PWV were tested with the chi-square test.

A significance level of $\alpha=0.05$ was established, with *P* values less than 0.05 considered statistically significant. Spearman's rho was calculated to determine strength of the correlation.

Results

Demographic Data

The demographic characteristics of the study participants are summarized in **Table 1**. The study comprised 259 participants with a mean age of 67.5 ± 7.5 years, including 197 (76.1%)

Table 2. Mean values of ABI, PWV, and BP of the study group (N=259).

Study parameter	Mean±SD	Range
ABI	0.99±0.14	0.46-1.42
PWV (m/s)	9.99±1.36	6.60-14.20
BP (mmHg)	131.00±14.55	82-180

SD – standard deviation; ABI – ankle-brachial index; PWV – pulse wave velocity; BP – blood pressure.

women and 62 (23.9%) men. Among the entire cohort, most were either current or former smokers, accounting for 186 (71.8%), while 190 (73.4%) had an abnormal body mass index of ≥ 25 kg/m², and mean BMI 27.9 ± 4.4 . Hypertension was the most prevalent comorbidity, affecting 164 (63.3%) participants, followed by diabetes mellitus in 40 (15.4%). A history of coronary heart disease was noted in 23 (8.8%) individuals, and 10 (3.9%) reported past acute coronary syndrome, 5 (1.9%) experienced strokes, and 3 (1.2%) had a history of transient ischemic attacks (TIAs). Hypotensive medications were being taken by 155 (59.8%) patients, while 101 (38.9%) were on statin therapy. Furthermore, 50 (19.3%) participants were regularly using antiplatelet agents, and 44 (16.9%) were taking medications to lower blood glucose levels.

Regarding established evidence of PAD, 6/259 (2.3%) patients had previously received a diagnosis and treatment for LEAD. The Edinburgh Claudication Questionnaire was administered to the entire study group, with 25/259 cases (9.6%) yielding positive results.

Measurements of ABI and PWV

The measurements of both PWV and Doppler ABI were obtained in 259 patients, with a mean ABI result of 0.99 ± 0.14 . Results below < 0.9 were observed in 44/259 (16.9%) of the reported measurements.

Oscillometric measurements of arterial stiffness parameters using the Mobil-o-Graph PWA were successfully conducted in 266 patients. The mean PWV for the examined group was 9.99 ± 1.36 m/s. Overall, elevated PWV was recorded in 130/266 (48.8%) and 104/266 (39.1%) according to uPWVt and iPWVt, respectively.

Stratifying by age groups, 5 of 88 participants (5.7%) under 65 years had PWV > 10 m/s (uPWVt), 115 of 168 (68.4%) between 65 and 80 years fell into this category, and all 10 participants over 80 years exhibited PWV > 10 m/s (χ^2 test, $P < 0.001$, $V = 0.62$). When considering iPWVt, elevated PWV measurements were found in 25% of those aged 50-65, 45.8% of individuals aged 66-80, and 50% of those over 80 years (χ^2 test, $P = 0.004$, $V = 0.20$).

Table 2 presents mean values of PWV, ABI, and blood pressure of the study group.

Correlations Between PWV and ABI

To assess possible correlation between PWV values and ABI, we exclusively analyzed data from patients who underwent successful examinations for both variables (N=259). Among patients with Doppler ABI < 0.9 , 25/44 (56.8%) cases exhibited elevated PWV according to iPWVt versus 72/215 (33.5%) in those with ABI ≥ 0.9 (**Table 3**). Remarkably, among 44 patients with ABI < 0.9 , 19/44 (43.2%) had PWV in the normal range according to iPWVt.

Spearman's correlation test showed a statistically significant correlation between abnormal PWV measurements for the individual threshold and abnormal ABI ($P = 0.03$, $r = 0.18$), while there was no significant correlation for the threshold of PWV measurements ($P = 0.057$, $r = 0.12$).

Pulse Wave Velocity and Cardiovascular Risk Factors

The correlations between PWV values and LEAD risk factors, clinical symptoms, and signs are presented in **Table 4**. No

Table 3. Pulse wave velocity (PWV) and Doppler ankle-brachial index (ABI) correlations (N=259).

PWV	Doppler ABI < 0.9 n (%) N=44	Doppler ABI ≥ 0.9 n (%) N=215	Spearman's correlation (ρ , r)
$> uPWVt$	27 (61.4%)	98 (45.6%)	0.057, 0.12
$\leq uPWVt$	17 (38.6%)	117 (54.4%)	
$> iPWVt$	25 (56.8%)	72 (33.5%)	0.003, 0.18
$\leq iPWVt$	19 (43.2%)	143 (66.5%)	

PWV – pulse wave velocity; uPWVt – universal fixed PWV > 10 m/s; iPWVt – individualized PWV threshold calculated by the device; ABI – ankle-brachial index; r – Spearman's rho correlation value.

Table 4. LEAD risk factors, clinical symptoms, signs, and pulse wave velocity (PWV) measurements.

LEAD risk factor or clinical symptom or sign or symptom N-266 N (%)	PWV		Spearman's (p, r)	PWV		Spearman's (p, r)
	>uPWVt	≤uPWVt		>iPWVt	≤iPWVt	
Hypertension	94 (54.7)	78 (45.3)	0.009, r=0.16	77 (44.8)	95 (55.2)	0.009, r=0.16
Diabetes mellitus	29 (69.1)	13 (30.9)	0.004, r=0.18	22 (52.4)	20 (57.6)	0.052, r=0.12
Elevated blood pressure	56 (64.4)	31 (35.6)	0.001, r=0.21	61 (70.1)	26 (29.9)	0.161, r=0.16
Current/former smoking	93 (48.2)	100 (51.8)	0.134, r=-0.09	73 (37.8)	120 (62.2)	0.366, r=-0.06
Edinburgh Claudication Questionnaire positive result	15 (57.7)	11 (42.3)	0.131, r=0.09	10 (38.5)	16 (61.5)	0.336, r=0.06
Absence of right posterior tibial pulse	11 (73.3)	4 (26.7)	0.050, r=-0.12	11 (73.3)	4 (26.7)	0.005, r=-0.17
Absence of left posterior tibial pulse	12 (85.7)	2 (14.3)	0.004, r=-0.17	8 (57.1)	6 (42.9)	0.153, r=-0.09

uPWVt – universal fixed PWV threshold >10 m/s; iPWVt – individualized PWV threshold calculated by the device; LEAD – lower-extremities arterial disease; r – Spearman's rho correlation value.

noticeable correlation was found between PWV values and the sex of the participants ($P=0.515$ and $P=0.775$, for both uPWVt and iPWVt). A significant positive correlation was observed between increased PWV over 10 m/s and the presence of diabetes ($P=0.04$, $r=0.18$). Furthermore, a significant correlation was established between PWV (both cutoffs) and diagnosis of hypertension ($P=0.009$, $r=0.16$).

We found no correlation between positive Edinburgh Claudication Questionnaire results and elevated PWV ($P=0.131$ and $P=0.336$, respectively, for both PWV cutoffs). No correlation in arterial stiffness parameters and current or former smoking was found for uPWVt or iPWVt ($P=0.134$ and $P=0.366$).

We found correlations between medication intake and arterial stiffness parameters. Among those with PWV over 10 m/s, antiplatelet agents (0.027 , $r=0.014$) and statins ($P=0.009$, $r=0.16$) were more frequently used.

There were no significant correlations between PWV and past TIA incidents ($P=0.074$, $P=0.324$), past strokes ($P=0.159$, $P=0.332$), past acute coronary syndrome ($P=0.82$, $p=0.56$), or a history of coronary heart disease ($P=0.108$; $P=0.066$).

Discussion

Our study validated a correlation between reduced ABI, a recognized diagnostic parameter for LEAD according to AHA/ACC guidelines [1,16], and heightened arterial stiffness, particularly in the form of PWV. Furthermore, our research affirmed a correlation between elevated PWV and certain well-established risk factors for PAD.

Some other authors have studied the correlation between arterial PWV and ankle-brachial index, as well as arterial stiffness parameters and established cardiovascular risk factors. A study by Piko et al [17] of patients with previously diagnosed ischemic heart disease concluded that lower ABI was correlated with higher PWV, and that PWV was positively correlated with age, BMI, and mean arterial pressure [17]. However, we are not aware of any research similar to ours, in which PWV and ABI relations were determined among unselected primary care patients.

Our study findings illuminate the high prevalence of arterial stiffness in primary care patients aged 50 and above, particularly when accompanied by other cardiovascular risk factors. Specifically, 48.9% and 37.1% of our study participants exhibited elevated arterial stiffness, defined by PWV values above uPWVt and iPWVt, respectively.

We present 2 interpretations of abnormal PWV values: a fixed universal threshold of PWV >10 m/s, and individualized thresholds computed by the measurement device considering patient-specific factors. Notably, the use of individualized thresholds, which take into account age, appears to be a better approach, given the significant influence of age on PWV. For instance, all patients aged over 80 years had PWV >10 m/s, while only 50% surpassed the individualized threshold. This suggests that individualized thresholds may better distinguish varying levels of stiffness and cardiovascular risk. An alternative approach, as suggested by Diaz et al [18], proposes separate normal ranges for each decade of life, emphasizing the lack of a universally applicable PWV threshold.

While an elevated PWV was associated with an abnormal ABI, it is worth noting that many patients with low ABI exhibited normal PWV according to iPWVt. In total, elevated arterial stiffness in our study population, as indicated by iPWVt, was more than twice more prevalent than decreased ABI 37.5% vs 16.9%, and much more prevalent than earlier recognized LEAD (2.3%). Intriguingly, among patients with an ABI <0.9, a substantial proportion (43.2%) still demonstrated PWV within the normal range. This suggests that not all cases of atherosclerosis present with elevated PWV, or alternatively, that our method of assessing arterial stiffness may have limitations. Some authors have highlighted drawbacks in the PWV oscillometric method and identified valvular heart disease and blood flow impairment as potential sources of overestimation or underestimation of results [19]. Notably, we did not account for these factors in the past medical histories of our participants.

Pulse wave velocity may offer additional value beyond ABI index measurements, particularly in LEAD prevention, as stiffness parameters serve as early indicators of arterial wall alterations, and reducing arterial stiffness is a target in cardiovascular disease prevention [3,20].

We found a significant correlation between increased arterial stiffness parameters and high blood pressure. This has been confirmed by Diaz et al [18], who found that patients with hypertension exhibited increased arterial stiffness parameters across all age groups, with hypertension being a predominant cause of arterial stiffness in those aged over 50 years.

Additionally, patients with diabetes in our study also demonstrated a higher prevalence of elevated PWV (with statistical significance observed for the universal threshold only). Notably, among patients with diabetes, the combination of PWV and ABI measurements has been previously shown have superior in predictive ability for mortality in higher-risk individuals compared to isolated ABI measurements. Moreover, in patients with diabetes, ABI may not be a sensitive factor for the early diagnosis of peripheral artery disease [21,22].

In our attempt to explore the association between clinical symptoms, measured by the Edinburgh Claudication Questionnaire, we found no significant correlation between questionnaire results and elevated arterial stiffness. This aligns with previous findings that claudication is not a common symptom among PAD patients, despite its specificity as a symptom. Claudication symptoms are only present in 10-30% of PAD cases, making the Edinburgh Claudication Questionnaire a tool with good specificity but poor sensitivity [5].

The absence of peripheral pulses may not be highly sensitive as a sign of LEAD, particularly in the early stages of the

disease [23]. However, our study did identify a correlation between the absence of the right posterior tibial artery pulse and abnormal PWV values in both interpretations, while on the left posterior tibial artery, only a correlation with PWV >10 m/s reached statistical significance. To sum up, our findings underscore the potential value of PWV measurements as an additional tool for assessing cardiovascular risk profiles, offering insights into vascular health.

It is crucial to acknowledge and address potential limitations of our study. Firstly, the size of our participant group may have been insufficient to capture all significant correlations, potentially limiting the generalizability of our findings. Additionally, our study group may not fully represent the broader population of primary care patients, as it consisted of individuals who responded to an office invitation, thus constituting a convenience sample.

Another limitation of our research was that ABI measurements, which we regarded as the diagnostic method of choice for non-invasive LEAD detection [24], have inherent limitations. ABI may not be sensitive enough for detecting early-stage disease or in patients with comorbidities such as diabetes mellitus [21].

An important consideration is the extensive use of medications among our study participants. Some of these medications have vasoactive properties and can influence arterial stiffness parameters. This introduces the possibility of medication-related biases in our results, which should be considered when interpreting our findings.

Finally, it should be noted that the Rho-values for Spearman's correlations in our study were relatively low, reaching a maximum of 0.21. Those values represent a weak correlation according to the literature [25].

Conclusions

1. Elevated PWV is a prevalent feature in primary care patients aged 50 and over, especially when accompanied by other cardiovascular risk factors.
2. Individualized PWV thresholds, factoring in age, appear to be a preferable approach for assessment of increased arterial stiffness.
3. Elevated PWV correlates with abnormal ABI, but many people with reduced ABI have normal individualized PWV.
4. Increased individualized PWV is linked to some LEAD risk factors, including age, diabetes mellitus, and hypertension.
5. PWV measurements can serve as an additional indicator in assessing cardiovascular risk profiles and selecting patients for more intensive preventive interventions.

References:

1. Criqui MH, Matsushita K, Abomvans V, et al. Lower extremity peripheral artery disease: Contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;144:e171-e91
2. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-605
3. Ankle Brachial Index Collaboration; Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: A meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:197-208
4. Casey S, Lanting S, Oldmeadow Ch, Chuter V. The reliability of the ankle brachial index: A systematic review. *J Foot Ankle Res*. 2019;12:39
5. Boylan L, Nesbitt C, Wilson L, et al. Reliability of the Edinburgh claudication questionnaire for identifying symptomatic PAD in general practice. *Angiology*. 2021;72:474-79
6. Cecelja M, Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2012;1(4):cvi.2012.012016
7. Takemoto R, Uchida HA, Toda H, et al. Total vascular resistance, augmentation index, and augmentation pressure increase in patients with peripheral artery disease. *Medicine*. 2021;13:100
8. Yoav BS, Spears M, Boustedt Ch, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: An individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:636-46
9. Tomiyama H, Ohkuma T, Ninomiya T, et al. Steno-stiffness approach for cardiovascular disease risk assessment in primary prevention. *Hypertension*. 2019;73:508-13
10. Garcia-Hermoso A, Martinez-Vizcaino V, Gomez-Marcos MA, et al. Ideal cardiovascular health and arterial stiffness in Spanish adults – the EVIDENT study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27:1386-94
11. Cieślak-Guerra U. Metody pomiaru sztywności tętnic. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011;15:42-48. [in Polish]
12. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and hypertension in the elderly. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:544302
13. Mulders TA, van den Bogaard B, Bakker A, et al. Arterial stiffness is increased in families with premature coronary artery disease. *Heart*. 2012;98:490-94
14. Charan J, Biswas T. How to calculate sample size for different study designs in medical research? *Indian J Psychol Med*. 2013;35:121-26
15. Woźniacka-Leśkiewicz L, Posadzki-Malaczyńska A, Ruszkat R. The impact of ankle brachial index and pulse wave velocity on cardiovascular risk according to SCORE and Framingham scales and sex differences. *J Hum Hypertens*. 2015;29:502-10
16. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: Executive summary. [published erratum appears in *Circulation*. 2017;135(12):e790] *Circulation*. 2017;135:e686-e725
17. Piko N, Berc S, Hojs R, et al. The association between pulse wave analysis, carotid-femoral pulse wave velocity and peripheral arterial disease in patients with ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21:33
18. Diaz A, Tringler M, Wray S, et al. The effects of age on pulse wave velocity in untreated hypertension. *J Clin Hypertens*. 2018;20:258-65
19. Ato D. Pitfalls in the ankle-brachial index and brachial-ankle pulse wave velocity. *Vasc Health and Risk Manag*. 2018;14:41-62
20. Chrysant GS. Peripheral vascular disease is associated with increased pulse wave velocity and augmentation index: Clinical implication. *J Clin Hypertens*. 2014;16:788-89
21. Lin CC, Li CI, Liu CS, et al. Prediction of all cause and cardiovascular mortality using ankle brachial index and brachial ankle pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2022;12:11053
22. Pei Y, Shu Y, Deng B, Liu Y. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2023;23:98
23. Panwani D, Ahmed MA, Mahawar A, Gorantla VR. Peripheral arterial disease: A narrative review. *Cureus*. 2023;15:e40267
24. Firnhaber JM, Powell CS. Lower extremity peripheral artery disease: Diagnosis and treatment. [published erratum appears in *Am Fam Physician* 2019;100:74]. *Am Fam Physician*. 2019;99:362-69
25. Schober P, Boer C, Schwarte LA. Correlation coefficients: Appropriate use and interpretation. *Anesth Analg*. 2018;126:1763-68

9. Streszczenie w języku polskim

Miażdżycowa choroba sercowo naczyniowa występuje w kilku wariantach klinicznych, w tym jako choroba tętnic obwodowych kończyn dolnych (LEAD). Wspólnym elementem wszystkich postaci choroby sercowo- naczyniowej na podłożu miażdżycy są zdefiniowane czynniki ryzyka oraz obecność etapu choroby, gdy pacjent nie prezentuje objawów, które mogłyby skłonić do podjęcia diagnostyki, a następnie interwencji terapeutycznych. W diagnostyce choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych wykorzystuje się wskaźnik kostka-ramię, którego ograniczenie stanowi niska czułość w okresie subklinicznym, ograniczona wiarygodność w obecności chorób współistniejących oraz zależność wyniku od umiejętności badającego. Jednym z obiecujących wczesnych parametrów ryzyka choroby miażdżycowej jest sztywność tętnic, którą opisuje się przy pomocy fizycznych właściwości jak prędkość fali tętna (PWV).

W celu oceny przydatności sztywności tętnic jako wczesnego parametru diagnostycznego choroby tętnic obwodowych na etapie subklinicznym przeprowadzono badanie wśród 290 pacjentów lekarza rodzinnego w wieku ≥ 50 lat. Analizowano klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, choroby przewlekłe, wykonywano pomiary wskaźnika kostka ramię (ABI) przy użyciu sondy Doppler, a także pomiary sztywności tętnic przy użyciu oscylometrycznej nieinwazyjnej metody z użyciem urządzenia Mobil-o-Graph Pulse Wave Analyser (Mobil-o-Graph PWA). Do analizy wykorzystano dwie wartości punktu odcięcia prędkości fali tętna, którą uznaje się za nieprawidłową, wartość względem ustalonego punkt odcięcia $>10\text{m/s}$, a także wartość wyliczoną indywidualnie przez Mobil-o-Graph dla danego pacjenta, uwzględniając wiek, płeć, ciśnienie tętnicze.

Wśród 259 pacjentów u których dokonano pomiarów zarówno ABI jak i PWV średni wynik ABI wyniósł $0,99 \pm 0,14$, zaś u 44/259 (16,9%) uczestników badania wartość tego wskaźnika wynosiła $<0,9$, zaś średnia wartość prędkości fali tętna wyniosła $9,99 \pm 1,36$ m/s. Analizując wszystkich uczestników, którym wykonano pomiary sztywności tętnic ($n=266$), podwyższone wartości $\text{PWV} > 10\text{m/s}$ odnotowano u 130/266 (48,8%) osób, zaś przy uwzględnieniu indywidualnego punktu odcięcia dla PWV było to 104/266 (39,1%) uczestników. Badanie wykazało, że podwyższenie parametrów sztywności tętnic takich jak prędkość fali tętna koreluje z obniżonym wskaźnikiem kostka ramię dla indywidualnego punktu odcięcia nieprawidłowego PWV ($r = 0,18$, $p = 0,003$), zaś dla ustalonego nieprawidłowego $\text{PWV} > 10\text{m/s}$ nie wykazano tej zależności ($r = 0,12$, $p = 0,057$). Ponadto wykazano iż nieprawidłowe wartości parametrów sztywności tętnic występują dwukrotnie częściej w badanej populacji, niż obniżone wartości ABI (37,5% vs 16,9%). Dodatkowo stwierdzono, że u 43,2% pacjentów z nieprawidłowym ABI wartości prędkości fali tętna były prawidłowe.

Na podstawie przeprowadzonych badań można wnioskować, że parametry sztywności tętnic pozwalają na dodatkową ocenę kliniczną pacjentów z podejrzeniem miażdżycy, w tym z postacią subklinicznej miażdżycy tętnic kończyn dolnych. Parametry sztywności tętnic, takie jak prędkość fali tętna, korelują z uznanym parametrem diagnostyki choroby tętnic obwodowych kończyn dolnych, jakim jest wskaźnik kostka-ramię. Nieprawidłowe parametry sztywności tętnic w populacji badanej były związane z obecnością niektórych klasycznych czynników ryzyka sercowo naczyniowego takich jak nadciśnienie tętnicze czy cukrzyca. Indywidualny punkt odcięcia dla oceny prędkości fali tętna wydaje się być bardziej wiarygodny do oceny sztywności tętnic, szczególnie, u pacjentów starszych. Częstość występowania nieprawidłowości w zakresie parametrów sztywności tętnic była prawie dwukrotnie wyższa od częstotliwości obniżonego wskaźnika ABI, co wraz z ograniczeniami dotyczącymi wskaźnika kostka- ramię jako parametru diagnostycznego może stanowić istotną sugestię co do możliwości szerszego wykorzystywania nowych nieinwazyjnych pomiarów w diagnostyce subklinicznego stadium choroby tętnic obwodowych.

Wydaje się, że badania te będą stanowiły sugestię do rozpowszechnienia nieinwazyjnych metod badania parametrów sztywności tętnic w populacji dorosłej.

10. Streszczenie w języku angielskim

Atherosclerotic cardiovascular disease occurs in several clinical variants, including lower extremities arterial disease (LEAD). A common element in all forms of cardiovascular disease based on atherosclerosis is the presence of defined risk factors and the stage of the disease where the patient does not exhibit symptoms that would prompt diagnostic action and subsequent therapeutic interventions. In the diagnosis of LEAD, the ankle-brachial index (ABI) is used, but its limitations include low sensitivity during the subclinical phase, limited reliability in the presence of comorbidities, and the dependency of the result on the examiner's skill. One of the promising early risk parameters for atherosclerotic disease is arterial stiffness, which is described by physical properties such as pulse wave velocity (PWV).

To assess the usefulness of arterial stiffness as an early diagnostic parameter for peripheral arterial disease in the subclinical phase, a study was conducted among 290 general practice patients aged ≥ 50 years. Classical cardiovascular risk factors and chronic diseases were analyzed, ABI measurements were performed using a Doppler probe, and arterial stiffness was measured using an oscillometric non-invasive method with the Mobil-o-Graph Pulse Wave Analyzer (Mobil-o-Graph PWA). Two cutoff values for pulse wave velocity, considered abnormal, were used in the analysis: a fixed cutoff value >10 m/s, and an individualized value calculated by the Mobil-o-Graph for each patient, taking into account age, gender, and blood pressure.

Among the 259 patients who had both ABI and PWV measurements, the mean ABI result was 0.99 ± 0.14 , while 44/259 (16.9%) of the study participants had an ABI value <0.9 . The mean pulse wave velocity was 9.99 ± 1.36 m/s. Among all participants with arterial stiffness measurements ($n=266$), elevated PWV values >10 m/s were observed in 130/266 (48.8%) individuals, while considering the individualized cutoff for PWV, this applied to 104/266 (39.1%) participants. The study showed that increased arterial stiffness parameters, such as pulse wave velocity, correlated with a lower ankle-brachial index for the individualized abnormal PWV cutoff ($r = 0.18$, $p = 0.003$), but this correlation was not observed for the fixed abnormal PWV >10 m/s ($r = 0.12$, $p = 0.057$). Furthermore, it was shown that abnormal arterial stiffness parameters occurred twice as often in the studied population as reduced ABI values (37.5% vs 16.9%). Additionally, in 43.2% of patients with abnormal ABI, pulse wave velocity values were normal.

Based on the conducted study, it can be concluded that arterial stiffness parameters allow for additional clinical assessment of patients suspected of atherosclerosis, including subclinical atherosclerosis of the lower limb arteries. Arterial stiffness parameters, such as pulse wave velocity, correlate with the recognized diagnostic parameter for peripheral arterial disease of the lower

extremities, the ankle-brachial index. In the studied population, abnormal arterial stiffness parameters were associated with the presence of some classical cardiovascular risk factors, such as hypertension and diabetes. The individualized cutoff for pulse wave velocity appears to be more reliable for assessing arterial stiffness, especially in older patients. The prevalence of abnormalities in arterial stiffness parameters was nearly twice as high as the frequency of reduced ABI, which, along with the limitations of ABI as a diagnostic parameter, may provide a significant suggestion for the broader use of new non-invasive measurements in the diagnosis of subclinical stages of peripheral arterial disease.

These studies seem to suggest the potential for the wider adoption of non-invasive methods for measuring arterial stiffness parameters in the adult population.

11. Oświadczenia współautorów

<i>Arterial stiffness-a cardiovascular risk factor to assess among primary care patients.</i>		
Autor	Udział w przygotowaniu publikacji	Udział (%)
Anna Kamińska	Opracowanie koncepcji pracy, zebranie i analiza piśmiennictwa, pisanie manuskryptu.	70%
Sławomir Chlabcz	Opracowanie koncepcji pracy, ocena merytoryczna i korekta manuskryptu.	30%

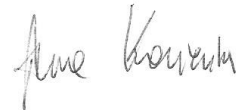
<i>Arterial Stiffness and Akle-Brachial Index- Cross-Sectional Study of 259 Primary Care Patients ≥ 50 Year- Old</i>		
Autor	Udział w przygotowaniu publikacji	Udział (%)
Anna Kamińska	Opracowanie koncepcji pracy, zebranie danych, analiza statystyczna, zebranie piśmiennictwa, interpretacja danych, przygotowanie manuskryptu, pozyskanie środków na publikację.	70%
Aleksandra Danieluk	Zebranie danych, analiza statystyczna, interpretacja danych.	10%
Marta Maria Niwińska	Zebranie danych, analiza statystyczna	5%
Sławomir Chlabcz	Opracowanie koncepcji pracy, interpretacja danych, korekta manuskryptu.	15%

Białystok, 15.08.2024r.

Lek.
Anna Kamińska
Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji *Arterial stiffness-a cardiovascular risk factor to assess among primary care patients*. autorów: Anna Kamińska, Sławomir Chlabicz opublikowanej w *Folia Medica Cracoviensia* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: Ocena sztywności tętnic wśród pacjentów lekarza rodzinnego z kliniczną i subkliniczną miażdżycą naczyń wynosił 70% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu i analizie piśmiennictwa, pisanie manuskryptu.



Białystok, 15.08.2024r.

Prof. dr hab. n. med.
Sławomir Chłabicz
Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji *Arterial stiffness-a cardiovascular risk factor to assess among primary care patients*. autorów: Anna Kamińska, Sławomir Chłabicz opublikowanej w *Folia Medica Cracoviensia* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej: Ocena sztywności tętnic wśród pacjentów lekarza rodzinnego z kliniczną i subkliniczną miażdżycą naczyń wynosił 30% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, ocenie merytorycznej i korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Annę Kamińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.

Chłabicz

Białystok, 15.08.2024r.

Lek.
Anna Kamieńska
Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji *Arterial Stiffness and Ankle-Brachial Index- Cross-Sectional Study of 259 Primary Care Patients ≥50 Year- Old* autorów: Anna Kamieńska, Aleksandra Danieluk, Marta Maria Niwińska, Sławomir Chlabicz opublikowanej w *Medical Science Monitor* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej **Ocena sztywności tętnic wśród pacjentów lekarza rodzinnego z kliniczną i subkliniczną miażdżycą naczyń**, wynosił 70% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, zebraniu danych, analizie statystycznej, zebraniu piśmiennictwa, interpretacji danych, przygotowaniu manuskryptu, pozyskanie środków na publikację.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Annę Kamieńską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.



Białystok, 15.08.2024r.

Prof. dr hab. n. med.
Sławomir Chłabicz
Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji *Arterial Stiffness and Ankle-Brachial Index- Cross-Sectional Study of 259 Primary Care Patients ≥50 Year-Old* autorów: Anna Kamieńska, Aleksandra Danieluk, Marta Maria Niwińska, Sławomir Chłabicz opublikowanej w *Medical Science Monitor* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Ocena sztywności tętnic wśród pacjentów lekarza rodzinnego z kliniczną i subkliniczną miażdżycą naczyń wynosił 15% i polegał na opracowaniu koncepcji pracy, interpretacji danych, korekcie manuskryptu.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Annę Kamieńską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.



Białystok, 15.08.2024r.

Dr n. med.
Aleksandra Danieluk
Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji *Arterial Stiffness and Ankle-Brachial Index-Cross-Sectional Study of 259 Primary Care Patients \geq 50 Year- Old* autorów: Anna Kamińska, Aleksandra Danieluk, Marta Maria Niwińska, Sławomir Chlabicz opublikowanej w *Medical Science Monitor* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej Ocena sztywności tętnic wśród pacjentów lekarza rodzinnego z kliniczną i subkliniczną miażdżycą naczyń. wynosił 10% i polegał na zebraniu danych, analizie statystycznej, interpretacji danych.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Annę Kamińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.

A. Danieluk

Białystok, 15.08.2024r.

Lek.
Marta Maria Niwińska
Zakład Medycyny Rodzinnej
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

OŚWIADCZENIE

Oświadczam, iż mój udział w przygotowaniu publikacji *Arterial Stiffness and Ankle-Brachial Index- Cross-Sectional Study of 259 Primary Care Patients ≥50 Year- Old* autorów: Anna Kamińska, Aleksandra Danieluk, Marta Maria Niwińska, Sławomir Chlabicz opublikowanej w *Medical Science Monitor* wchodzącej w skład rozprawy doktorskiej **Ocena sztywności tętnic wśród pacjentów lekarza rodzinnego z kliniczną i subkliniczną miażdżycą naczyń**, wynosił 5% i polegał na zebraniu danych, analizie statystycznej.

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie przez lek. Annę Kamińską publikacji w postępowaniu o nadanie stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauk medycznych.

*Niwińska Marta
15.08.2024 Białystok*

12. Uchwała komisji etycznej

**KOMISJA BIOETYCZNA
PRZY UNIWERSYTECIE MEDYCZNYM W BIAŁYMSTOKU**
ul. Jana Kilińskiego 1
15-089 Białystok
tel. 85 748 54 07, fax 85 748 55 08
komisjabioetyczna@umb.edu.pl

Białystok, 25.02.2021 r.

Uchwała nr: APK.002.147.2021

Na podstawie art. 29 ust. 2 i 14 ustawy dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (t.j. Dz. U z 2020, poz. 514 ze zm.), Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym w Białymstoku, po zapoznaniu się z projektem badania zgodnie z zasadami GCP/ Guidelines for Good Clinical Practice /- **w y r a ż a z g o d ę** na prowadzenie tematu badawczego: „Porównanie różnych metod oceny sztywności naczyń w populacji dorosłych pacjentów lekarza rodzinnego” przez prof. dr hab. Sławomira Chlabicza wraz z zespołem badawczym z UMB.

Planowany okres realizacji od 25.02.2021 r. do 31.12.2022 r.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej przy UMB

prof. dr hab.  Otylia Kowal-Bielecka

Pouczenie:

1. Odwołanie od uchwały komisji bioetycznej wyrażającej opinię może wnieść:
 - 1) wnioskodawca;
 - 2) kierownik podmiotu, w którym eksperyment medyczny ma być przeprowadzony;
 - 3) komisja bioetyczna właściwa dla ośrodka, który ma uczestniczyć w wieloośrodkowym eksperymencie medycznym.
2. Odwołanie, o którym mowa w ust. 1, wnosi się za pośrednictwem komisji bioetycznej, która podjęła uchwałę, do Odwoławczej Komisji Bioetycznej w terminie 14 dni od dnia doręczenia uchwały wyrażającej opinię.

13. Bibliografia

1. Nedkoff L., Briffa T., Zemedikun D., Herrington S., Wright F.L. Global Trends in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Clin Ther.* 2023; 45(11):1087-1091. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.09.020.
2. Krasinski K., Gaciong Z.A., Szymanski F.M., Kowalewski R., Urbanek T. The position of Polish experts on conservative management in patients with artery diseases of lower limbs. *Acta Angiologica* 2019; 25 (2): 41–76.
3. Gornik H.L., Aronow H.D., Goodney P.P. ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2024;149(24):e1313-e1410.
4. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L., et al.: European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006; 27(21):2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
5. Horváth L., Németh N., Fehér G., Kívés Z., Endrei D., Boncz I. Epidemiology of Peripheral Artery Disease: Narrative Review. *Life (Basel).* 2022;12(7):1041. doi: 10.3390/life12071041.
6. Fowkes F.G., Rudan D., Rudan I., et al.: Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382(9901):1329-40.
7. Nexøe J., Damsbo B., Lund J.O., Munck A. Measurement of blood pressure, ankle blood pressure and calculation of ankle brachial index in general practice. *Fam Pract.* 2012; 29(3):345-51. doi: 10.1093/fampra/cmr094. Epub 2011 Oct 23. PMID: 22024665.
8. Yap Kannan R., Dattani N., Sayers R.D., Bown M.J. Survey of ankle-brachial pressure index use and its perceived barriers by general practitioners in the UK. *Postgrad Med J.* 2016;92(1088):322-7. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133375.
9. Lin C.C., Li C.I., Liu C.S., Lin C.H., Yang S.Y., Li T.C. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality using ankle-brachial index and brachial-ankle pulse wave velocity in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep* 2022;12:11053.
10. Pei Y., Shu Y., Deng B., Liu Y. Association between brachial-ankle pulse wave velocity and microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord.* 2023; 23:98.
11. Wassel C.L., Ellis A.M., Suder N.C., et.al.: Femoral Artery Atherosclerosis Is Associated With Physical Function Across the Spectrum of the Ankle-Brachial Index: The San Diego Population Study. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7):e005777. doi: 10.1161/JAHA.117.005777.
12. Cecelja M., Chowienczyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012; 1(4):cvd.2012.012016. doi: 10.1258/cvd.2012.012016.
13. Townsend R.R., Wilkinson I.B., Schiffrin E.L., et.al.: American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension.* 2015; 66(3):698-722.

14. Cieślík-Guerra U.: Metody pomiaru sztywności tętnic. *Nadciśnienie Tętnicze*. 2011; 15: 42–48.
15. Woźniacka-Leśkiewicz L., Posadzy-Małaczyńska A., Ruszkat R. The impact of ankle brachial index and pulse wave velocity on cardiovascular risk according to SCORE and Framingham scales and sex differences. *J Hum Hypertens*. 2015; 29:502-510.
16. Benetos A., Waeber B., Izzo J., Mitchell G., Resnick L., Asmar R., Safar M. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: clinical applications. *Am J Hypertens*. 2002; 15(12):1101-8. doi: 10.1016/s0895-7061(02)03029-7.
17. Sutton-Tyrrell K., Najjar S.S., Boudreau R.M., et al.: Health ABC Study. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111(25):3384-90.
18. Voicehovska J.G., Bormane E., Grigane A., Moisejevs G., Moreino E., Trumpika D., Voicehovskis V.V. Association of Arterial Stiffness With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality. *Heart Lung Circ*. 2021; 30(11):1694-1701. doi: 10.1016/j.hlc.2021.08.011.
19. Tsai J.P., Hsu B.G.: Arterial stiffness: A brief review. *Tzu Chi Med J*. 2021; 33(2): 115-121.
20. Laurent S.; Boutouyrie P. Arterial Stiffness and Hypertension in the Elderly. *Front Cardiovasc Med* 2020; 7:544302. doi: 10.3389/fcvm.2020.544302.
21. An D. W., Cheng Y. B., Aparicio L. S., Wang J.G., Li Y., Staessen J.A. the International Database of Central Arterial Properties for Risk Stratification (IDCARS) Investigators. Outcome-based threshold for carotid-femoral pulse wave velocity: the IDCARS study. *Blood Pressure Monitoring* 27 2022; e6-e7. DOI: 10.1097/01.mbp.0000905212.90683.62.
22. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*; 2010 55(13):1318-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061.
23. Grillo A., Parati G., Rovina M., et al.: Short-Term Repeatability of Noninvasive Aortic Pulse Wave Velocity Assessment: Comparison Between Methods and Devices. *Am J Hypertens* 2017; 31:80-88. doi: 10.1093/ajh/hpx140.
24. Park J.B., Sharman J. E., Li Y., et at.: Expert Consensus on the Clinical Use of Pulse Wave Velocity in Asia. *Pulse* 2022; 10:1-18. doi: 10.1159/000528208.
25. Böcskei R.M., Benczúr B., Müller V. et al. Oscillometrically Measured Aortic Pulse Wave Velocity Reveals Asymptomatic Carotid Atherosclerosis in a Middle-Aged, Apparently Healthy Population. *Biomed Res Int*. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8571062>.
26. Piko N., Bevc S., Hojs R., Naji F.H., Ekart R. The association between pulse wave analysis, carotid-femoral pulse wave velocity and peripheral arterial disease in patients with ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21:33. doi: 10.1186/s12872-021-01859-0.
27. Tandon R., Bansal M., Bansal N., et al.: Comparison of Traditional and Novel Markers of Subclinical Atherosclerosis for Evaluating Cardiovascular Risk in Asymptomatic Population. *Journal of The Indian Academy of Echocardiography & Cardiovascular Imaging* 2020; 4:1-6.

28. Mitu O., Crisan A., Redwood S. et.al.: The Relationship between Cardiovascular Risk Scores and Several Markers of Subclinical Atherosclerosis in an Asymptomatic Population. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(5):955. doi: 10.3390/jcm10050955.
29. Oliver J.J., Webb D.J.: Noninvasive Assessment of Arterial Stiffness and Risk of Atherosclerotic Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013; 23(4): 554-566.
30. Ben-Shlomo J., Spears M., Boustred C. et al. Aortic Pulse Wave Velocity Improves Cardiovascular Event Prediction An Individual Participant Meta-Analysis of Prospective Observational Data From 17,635 Subjects. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 63(7): 636-646.
31. Mitchel G.F., Hwang SH., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010; 121(4): 505-511.
32. Mattace- Raso F., van der Cammen T.J.M., Hofman A. et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke The Rotterdam Study. *Circulation.* 2006; 113: 657-663.
33. Criqui M.H., Matsushita K., Aboyans V., et al. Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;144:e171-e191.
34. Niiranen T.J., Kalesan B., Hamburg N.M., Benjamin E.J., Mitchell G.F., Vasan R.S.: Relative Contributions of Arterial Stiffness and Hypertension to Cardiovascular Disease: The Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(11). doi:10.1161/JAHA.116.004271.
35. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et.al.: ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021; 42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022; 43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458.
36. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *European Heart Journal* 2023; 44:2544-2556.
37. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., et al.: ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J.* 2018; 39(9):763-816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095. PMID: 28886620.
38. Leng G.C., Fowkes F.G. The Edinburgh Claudication Questionnaire: an improved version of the WHO/Rose Questionnaire for use in epidemiological surveys. *J Clin Epidemiol.* 1992; 45(10):1101-1009.