

Lek. med. Agnieszka Rutkowska

**OCENA ZWIĄZKU POMIĘDZY AMPLIFIKACJĄ
CIŚNIENIA TĘTNA A ZAWARTOŚCIĄ TKANKI
TŁUSZCZOWEJ W POPULACJI OSÓB
ZDROWYCH**

Rozprawa doktorska

Promotor: Prof. dr hab. med. Henryk Wysocki

Poznań 2010

SPIS TREŚCI

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTOW	3
WSTĘP	4
Szywność naczyń a choroby układu sercowo – naczyniowego	9
Ciśnienie tętna.....	11
Zjawisko wzmocnienia ciśnienia tętna i wskaźnik amplifikacji ciśnienia tętna	13
CEL PRACY.....	20
GRUPA BADANA I METODY	21
Charakterystyka grupy badanej	21
Protokół badania.....	22
Metodyka badania	22
Analiza statystyczna	25
WYNIKI	26
DYSKUSJA	44
WNIOSKI.....	56
STRESZCZENIE.....	57
ABSTRACT.....	59
PIŚMIENNICTWO.....	61

WYKAZ NAJCZĘŚCIEJ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AP (Augmentation Pressure) ciśnienie wzmocnienia

BMI (Body Mass Index) wskaźnik masy ciała

AI (Augmentation Index) wskaźnik wzmocnienia

CDBP (Central Diastolic Blood Pressure) rozkurczowe ciśnienie tętnicze w aorcie

CP1 wartość ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna

CPP (Central Pulse Pressure) ciśnienie tętna w aorcie

CSBP (Central Systolic Blood Pressure) skurczowe ciśnienie tętnicze w aorcie

DBP (Diastolic Blood Pressure) rozkurczowe ciśnienie tętnicze

HR (Heart Rate) częstość rytmu serca

MBP (Mean Blood Pressure) średnie ciśnienie tętnicze

PDBP (Peripheral Diastolic Blood Pressure) rozkurczowe ciśnienie w tętnicy ramiennej

PPA (Pulse pressure amplification) wskaźnik amplifikacji (wzmocnienia) ciśnienia tętna

PPP (Peripheral Pulse Pressure) ciśnienie tętna w tętnicy ramiennej

PSBP (Peripheral Systolic Blood Pressure) skurczowe ciśnienie w tętnicy ramiennej

PP (Pulse Pressure) ciśnienie tętna

SBP (Systolic Blood Pressure) skurczowe ciśnienie tętnicze

SV (Stroke Volume) objętość wyrzutowa

WSTĘP

W modelu zbiornika elastycznego tętnicza część układu krążenia składa się z dwóch elementów. Pierwszy z nich to elastyczny, wysokociśnieniowy i niskoobjętościowy rezerwuar krwi składający się z aorty i jej głównych odgałęzień. Drugi element to relatywnie mało elastyczne tętnice obwodowe, dostarczające krew do tkanek [1]. Porcja krwi włączana do aorty przez lewą komorę serca podczas skurczu izotonicznego nie ulega od razu przesunięciu do dalszych odcinków układu krążenia, lecz wypełniając początkowy odcinek aorty rozciąga jej sprężyste ściany i zwiększa jej objętość. W okresie rozkurczu, kiedy serce nie tłoczy krwi, aorta działa na podobieństwo elastycznego zbiornika, oddając przechowywaną krew z powrotem do krążenia ogólnego. Jest to możliwe ponieważ rozciągnięcie aorty zwiększa w jej ścianach napięcie sprężyste, tak że ciśnienie wewnątrz tętnicy głównej osiąga wartość ciśnienia skurczowego. W chwili przerwania tłoczenia krwi przez lewą komorę ciśnienie tętnicze nie spada gwałtownie, inaczej niż w układzie hydraulicznym o sztywnych rurach. Spadek ciśnienia jest powolny w miarę jak zmniejsza się napięcie sprężyste ścian aorty i powraca ona do rozmiaru wyjściowego, a zmagazynowana krew odpływa do naczyń włosowatych. Sprężystość ścian aorty i dużych tętnic umożliwia zatem podtrzymywanie ciśnienia również w okresie przerwy w czynności skurczowej serca [2].

Elastyczność dużych, proksymalnych naczyń wynika z dużej zawartości elastyny i kolagenu w ich ścianie. W miarę zmniejszania się kalibru naczyń zaczynają przeważać komórki mięśni gładkich. Aorta i duże tętnice stanowią pomost pomiędzy sercem a tętniczkami oporowymi, pełniąc funkcje zarówno przewodzące, jak i amortyzujące. Wyrzut krwi ma charakter pulsacyjny, a

prawidłowe funkcjonowanie narządów wymaga przepływu ciągłego. Dzięki opisanym mechanizmom pulsacyjny i nieciągły wyrzut krwi z serca przekształca się w ciągły odpływ krwi ze zbiornika tętniczego, podtrzymywany regularnie opadającym i wzrastającym, ale nigdy nie zanikającym ciśnieniem napędowym. Układ tętniczy stanowi tym samym sieć naczyńową pozwalającą na utrzymanie ciągłego i stabilnego przepływu krwi przez coraz drobniejsze naczynia [3][4].

Podatność tętnic, czyli zdolność do ich odkształcania się w odpowiedzi na panujące we wnętrzu ciśnienie jest zatem istotnym parametrem warunkującym prawidłowe funkcjonowanie układu krążenia [5]. Sztywność tętnicza, będąca odwrotnością podatności, opisuje oporność naczynia na odkształcanie się pod wpływem przepływającego strumienia krwi. Szereg badań dowodzi, że zwiększona sztywność tętnicza jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn ogólnych i sercowo-naczyniowych w grupie pacjentów w podeszłym wieku [6], z nadciśnieniem tętniczym [7], niewydolnością nerek [8] oraz cukrzycą [9]. Hansem i in. wykazali, że nawet w populacji ogólnej zwiększona sztywność tętnicza stanowi niezależny czynnik prognostyczny zdarzeń sercowo-naczyniowych zakończonych zgonem i bez skutku śmiertelnego [10].

Energia sprężysta rozciągniętych ścian aorty akumuluje energię kinetyczną wytwarzaną przez kurczący się mięsień lewej komory. Rozciągnięcie tętnicy i wzrost ciśnienia pojawiające się rytmicznie wraz ze skurczami serca noszą nazwę tętna. Tętno tętnicze rozprzestrzenia się na podobieństwo fali od aorty ku obwodowi, do najmniejszych tętniczek [2]. Falę tętna przemieszczającą się wzdłuż układu tętniczego porównać można do fali akustycznej. Fala tętna analogicznie do fali akustycznej ulega odbiciu i wzmocnieniu, ma określoną

amplitudę i częstotliwość. Możliwe jest analizowanie zmienności tych parametrów w czasie [11].

Odbicie podążającej ku obwodowi fali tętna następuje w wielu miejscach rozgałęzionego układu tętniczego, którego budowa nie jest jednorodna. Poszczególne fragmenty układu tętniczego: aorta i jej główne odgałęzienia, tętnice średniego i małego kalibru oraz naczynia oporowe różnią się stopniem podatności, średnicą i napięciem mięśni gładkich. Fala odbita, powracająca do aorty jest zatem sumą wszystkich fal powstających w wyniku odbicia fali tętna we wszystkich, nawet najdrobniejszych odgałęzieniach układu tętniczego.

Częstotliwość fali tętna warunkowana jest częstością rytmu serca, natomiast jej amplituda jest różna w zależności od miejsca, w którym się ją ocenia. Amplituda fali tętna odpowiada różnicy między ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym, jest zatem równa wartości ciśnienia tętna [11].

Na falę pierwotną podążającą z aorty ku obwodowi układu tętniczego nakłada się fala wsteczna, odbita od łuku aorty, dalszych jej rozgałęzień i oporowych naczyń obwodowych. W przypadku naczyń o dużej podatności propagacja pierwotnej fali tętna z lewej komory na obwód odpowiada za wartość maksymalnego skurczowego ciśnienia tętniczego (P1), a fala odbita (P2) powraca do aorty w okresie rozkurczu, zwiększając wartość ciśnienia rozkurczowego (DBP) i przepływ w tętnicach wieńcowych [12].

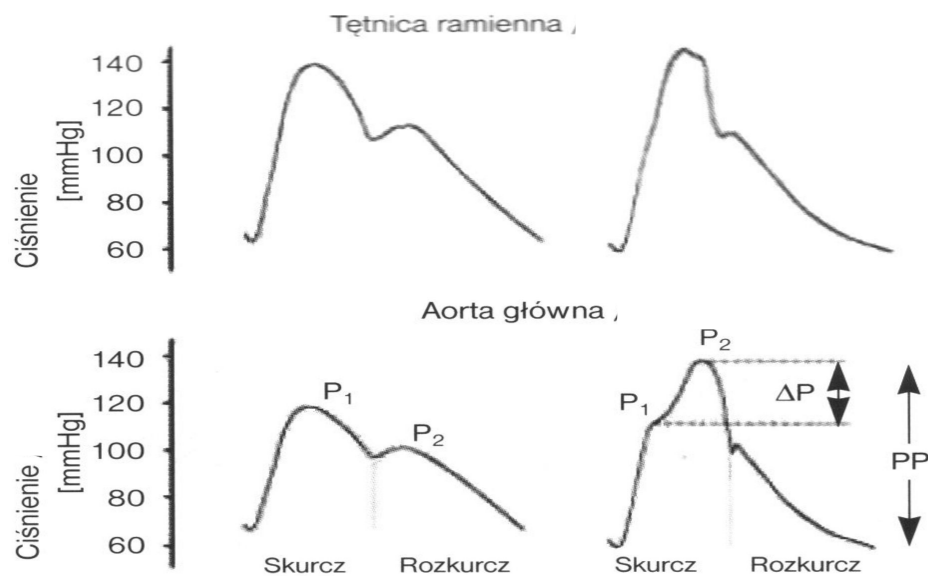
W przypadku zwiększonej sztywności tętnic wzrasta prędkość zarówno pierwotnej fali tętna jak i fali odbitej. Powoduje to wcześniejszy powrót fali odbitej do aorty, a tym samym wzmocnienie ciśnienia w okresie późnego skurczu. Za wartość ciśnienia skurczowego odpowiada wówczas również fala odbita (P2). Wynikiem tego jest wzrost ciśnienia skurczowego i obniżenie

ciśnienia rozkurczowego w aorcie, a zatem zwiększenie się aortalnego ciśnienia tętna. Konsekwencje hemodynamiczne tego zjawiska to między innymi wzrost obciążenia następczego lewej komory i spadek ciśnienia perfuzji w tętnicach wieńcowych w rozkurczu. Spowodowany przez falę odbitą wzrost ciśnienia w końcowym okresie skurczu może być wyrażony jako wartość bezwzględna, czyli ciśnienie wzmocnienia (AP-augmentation pressure) lub względna, jako odsetek ciśnienia tętna – tzw. wskaźnik wzmocnienia (AI – augmentation index). Zgodnie z definicją AP to różnica między drugim i pierwszym szczytem fali tętna ($AP = P_2 - P_1$). Wskaźnik wzmocnienia definiuje się z kolei jako stosunek ciśnienia wzmocnienia do ciśnienia tętna wyrażony odsetkowo ($AI = AP/PP \times 100\%$) (rycina 1). Ciśnienie i wskaźnik wzmocnienia traktuje się jako parametry charakteryzujące falę odbitą, a część badaczy uznaje je również za pośrednie wskaźniki sztywności naczyń. U zdrowych młodych osób wartość AI jest ujemna, wraz z wiekiem, wzrostem obciążenia czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i sztywności tętniczej jego wartość staje się dodatnia [13].

Zjawisko wzmocnienia fali tętna związane jest ze zmianą amplitudy fali w miarę jej przesuwania się na obwód. Im większa odległość od serca, tym większa jest amplituda fali. Tym samym w porównaniu z aortą, w obwodowych częściach układu tętniczego dochodzi do wzrostu wartości ciśnienia tętna, co określa się mianem wzmocnienia, bądź amplifikacji ciśnienia tętna (pulse pressure amplification - PPA) [11].

Nieinwazyjna, powszechnie stosowana metoda oceny fali tętna oparta jest na analizie kształtu fali tętna – PWA (pulse wave analysis). Metoda PWA z użyciem tonometrii aplanacyjnej jest jedną z najnowocześniejszych i w sposób nieinwazyjny pozwala na rejestrację fali tętna na poziomie tętnicy promieniowej.

Dzięki specjalnemu oprogramowaniu, na podstawie analizy obwodowej fali tętna możliwa jest rekonstrukcja fali tętna w aorcie w czasie rzeczywistym. Na podstawie analizy fali tętna wyznaczyć można szereg parametrów opisujących zjawisko odbicia fali oraz sztywność układu tętniczego, takich jak AP, AI, czas powrotu fali, oraz parametrów hemodynamicznych, między innymi skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze na poziomie tętnicy promieniowej i w aorcie [12].



Rycina 1. Wpływ fal odbitych na kształt aortalnej fali tętna. W przypadku naczyń o dużej podatności propagacja fali ciśnienia z lewej komory serca na obwód (P1) odpowiada za wystąpienie skurczowego piku ciśnienia, a fale odbite (P2) zwiększają jego wartość w okresie rozkurczowym. Gdy sztywność naczyń wzrasta, fale odbite powracają do aorty w okresie skurczu, co prowadzi do zwiększenia ciśnienia skurczowego oraz ciśnienia tętna. Stopień przyrostu ciśnienia (wskaźnik wzmocnienia - Augmentation Index) oblicza się jako różnicę między drugim (P2) a pierwszym (P1) szczytem skurczowego ciśnienia fali tętna wyrażoną jako procent ciśnienia tętna tj. $(P2 - P1) / PP$.

Sztywność naczyń a choroby układu sercowo – naczyniowego

Zwiększona sztywność naczyń z towarzyszącym wzrostem ciśnienia tętna uznana została za niezależny czynnik ryzyka chorób układu krążenia i śmiertelności całkowitej tak w grupie pacjentów dużego ryzyka, jak i w populacji ogólnej [10]. Wzrost sztywności tętnic wiąże się też z obecnością wielu klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: wiekiem, paleniem papierosów, nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą i hipercholesterolemią [14].

W badaniu populacyjnym mieszkańców Danii wykazano, że zwiększona sztywność jest czynnikiem prognostycznym śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i incydentów bez skutku śmiertelnego [10]. Zaobserwowano znamiennej i niezależnej korelację między sztywnością tętnic, a ryzykiem choroby niedokrwiennej serca i stopniem jej zaawansowania. Wzrost sztywności tętnic, niezależnie od klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego koreluje z rozległością zmian naczyniowych (choroba jedno-, dwu-, trójnaczyńowa) [15]. Zwiększona sztywność aorty okazała się być ponadto czynnikiem predysponującym do restenozy po zabiegach angioplastyki wieńcowej [16]. Większość pacjentów ze świeżo rozpoznaną chorobą wieńcową charakteryzuje się większą sztywnością tętnic niż osoby w populacji ogólnej. Wśród pacjentów z chorobą niedokrwinną serca, należących do podgrupy o największej sztywności, blisko 40% chorych w ciągu pierwszych dwóch lat wymaga rewaskularyzacji serca sposobem przezskórnej angioplastyki (PCI) lub/i pomostowania aortalno-wieńcowego (CABG) [17].

Związek między zwiększoną sztywnością naczyń, a zapadalnością na choroby układu krążenia, można próbować wyjaśnić jako szkodliwe następstwa sztywnienia aorty oddziałujące na obie strony tzw. "sprężenia komorowo-naczyniowego". Ze „strony naczyniowej” zmniejszenie podatności aorty powoduje wzrost ciśnienia skurczowego i spadek rozkurczowego, a więc wzrost ciśnienia tętna. Obniżenie ciśnienia rozkurczowego prowadzi do zmniejszenia perfuzji naczyń wieńcowych. Zmniejszenie elastyczności tętnic powoduje bardziej obwodową propagację pulsacyjnego przepływu krwi, co może prowadzić do rozwoju powikłań narządowych związanych z dysfunkcją mikrokrażenia. Fale tętna nadmiernie rozciągają mało elastyczne tętnice. Skutkiem tego może być nasilenie ekspresji wielu genów i wpływ na procesy transdukcji sygnałów w komórkach śródbłonna i mięśni gładkich naczyń. Tym samym zmiany w rozkładzie sił mechanicznych prowadzić mogą do patologicznej przebudowy (remodelingu) ściany naczyniowej [18].

Od „strony komorowej” dochodzi do przerostu lewej komory serca, zmian w mikrokrażeniu i zaburzeń ukrwienia warstwy podwsierdziowej. Przyspiesza to rozwój zmian miażdżycowych w tętnicach nasierdziowych, które doprowadzają do niedokrwienia [19].

Choć zdołano wykazać związek między zwiększoną sztywnością tętnic, a zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i niekorzystnym rokowaniem, nie do końca jasny jest jednak kierunek zależności przyczynowo–skutkowej oraz mechanizmy wiążące sztywność naczyń z miażdżycą. Udokumentowano, że zwiększone ciśnienie tętna wywołuje dysfunkcję śródbłonna, a ta z kolei może poprzedzać powstawanie blaszek miażdżycowych. Wiadomo, że aorta i duże tętnice sztywnieją wraz z wiekiem. W kilku badaniach potwierdzono, że

niezależnie od wieku zjawisko to ulega nasileniu w przypadku występowania uogólnionych zmian miażdżycowych. Wykazano na przykład wzrost parametrów sztywności proksymalnego odcinka aorty u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca. Obserwacje poczynione w ostatnich latach wskazują, że występowanie zdarzeń wieńcowych można lepiej przewidywać na podstawie wartości ciśnienia skurczowego i ciśnienia tętna – czyli parametrów pośrednio charakteryzujących sztywność tętnic. Możliwe, że wzrost sztywności naczyń z powodu zmian zwyrodnieniowych ściany tętnic stanowi jedno ze zdarzeń zapoczątkowujących późniejszy rozwój zmian miażdżycowych [20].

Nie do końca jest jednak jasne czy pierwotne pogorszenie właściwości elastycznych tętnic czyni je bardziej podatnymi na uszkodzenia i rozwój miażdżycy, czy też miażdżycy prowadzi do wzrostu sztywności tętnic. Koncepcja dwukierunkowości zmian zakłada, że zwiększona sztywność stanowić może zarówno przyczynę jak i następstwo miażdżycy [20].

Ciśnienie tętna

Jak wcześniej wspomniano ciśnienie tętna odzwierciedla pulsacyjny charakter pracy serca jako pompy i właściwości krążenia tętniczego. Jego wartość jest wynikiem interakcji pomiędzy objętością krwi wyrzucanej z serca oraz podatnością tętnic.

Z przybliżonej zależności, że podatność tętnic jest proporcjonalna do rzutu serca i odwrotnie proporcjonalna do ciśnienia tętna ($C = SV/PP$; C = podatność, SV = objętość wyrzutowa –stroke volume, PP = ciśnienie tętna-pulse pressure) wynika, że wzrost PP może być spowodowany albo zwiększeniem objętości wyrzutowej, albo spadkiem podatności tętnic. I tak następujący z wiekiem wzrost ciśnienia tętna wynika ze zmniejszającej się

podatności, natomiast zwiększone ciśnienie tętna u młodych zdrowych osób jest skutkiem zwiększonej objętości wyrzutowej.

Model traktujący łożysko tętnicze jako układ złożony z wielu rozgałęzionych naczyń o różnej podatności zakłada, że odbicia fal następują przy każdym rozgałęzieniu tętnic, a część impulsu przemieszczającego się obwodowo zostaje odbita i powraca w stronę serca sumując się z falą przesuwaną się na obwód (zjawisko odbicia fali opisane wcześniej) [20].

Badania populacyjne wykazały, że wartość ciśnienia skurczowego (systolic blood pressure – SBP) mierzona na tętnicy promieniowej rośnie wraz z wiekiem, natomiast wartość ciśnienia rozkurczowego (diastolic blood pressure - DBP) podwyższa się do ok. 60 roku życia, a następnie zaczyna się zmniejszać. Jest to spowodowane postępującym wraz z wiekiem, najwyraźniejszym po 60 roku życia spadkiem podatności naczyń, a w konsekwencji wcześniejszym i bardziej gwałtownym powrotem fali odbitej, nakładającej się na falę pierwotną. W następstwie tego po 60 r. ż rośnie wartość PP [20].

Podwyższona wartość ciśnienia tętna mierzonego na tętnicy ramiennej jest w populacji ogólnej markerem ryzyka sercowo–naczyniowego [21]. Niezależnie od wartości SBP i DBP ciśnienie tętna stanowi uznany czynnik prognostyczny powikłań sercowo–naczyniowych szczególnie u osób starszych [22]. Obserwowano też, że wraz ze wzrostem PP zwiększa się ryzyko ponownych zdarzeń u pacjentów po zawale serca z uszkodzoną lewą komorą [21], ryzyko niewydolności serca u pacjentów w podeszłym wieku, a także śmiertelność całkowita w populacji ogólnej [23]. PP jest pośrednim wskaźnikiem zmian własności sprężystych tętnic, określanym czasami jako surogat sztywności tętniczej [22].

Najnowsze badania wydają się wskazywać, że centralne ciśnienie tętna (CPP – Central Pulse Pressure) mierzone na poziomie aorty wstępującej jest prawdopodobnie bardziej istotnym markerem ryzyka sercowo–naczyniowego, niż PP określane na tętnicy ramiennej (PPP – Peripheral Pulse Pressure). Wydaje się to logiczne, ponieważ ciśnienie w aorcie, a nie na poziomie tętnicy ramiennej determinuje stopień obciążenia lewej komory [24].

Wiele czynników wpływa na wartość aortalnego PP, między innymi sztywność aorty, objętość wyrzutowa lewej komory, częstotliwość rytmu serca, prędkość i amplituda fali odbitej oraz średnica tętnic obwodowych [25]. Analiza kształtu fali tętna w aorcie wykazała, że centralne ciśnienie tętna można rozpatrywać jako parametr złożony z dwóch elementów: CP1 – wartość ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna, oraz AP – wartość aortalnego ciśnienia wzmocnienia powyżej CP1. Składowa CP1 utworzona przez pierwotną, podążającą do przodu aortalną falę tętna zależy głównie od sztywności aorty i SV. Komponenta druga, czyli aortalne ciśnienie wzmocnienia modyfikowana jest głównie przez własności fali odbitej oraz średnicę naczyń obwodowych [26].

Zjawisko wzmocnienia ciśnienia tętna i wskaźnik amplifikacji ciśnienia tętna

Wartości rozkurczowego i średniego ciśnienia tętniczego mają porównywalną wartość niezależnie od tego, czy ich pomiaru dokonuje się na obwodzie, tj. na tętnicy ramiennej, czy w naczyniach centralnych takich jak aorta wstępująca. Ciśnienie skurczowe i ciśnienie tętna, zachowują się inaczej: wartości stwierdzane na tętnicy ramiennej są wyższe, niż w aorcie wstępującej.

Różnica ta wynika z odmiennej charakterystyki poszczególnych segmentów układu tętniczego oraz zjawiska odbicia fali tętna, a efekt ostateczny określa się mianem wzmocnienia ciśnienia skurczowego i wzmocnienia ciśnienia tętna. Krew w czasie skurczu lewej komory wyrzucana jest do aorty powodując jej rozciągnięcie, a odkształcenie to jako fala tętna podąża ku coraz bardziej obwodowym odgałęzieniom układu tętniczego, od których częściowo się odbija. Na proces ten wpływają: wzrost, sztywność aorty i naczyń obwodowych, funkcja śródbłonna, napięcie mięśniowe arterioli, a także częstotliwość rytmu serca. W związku z tym, że w miarę przesuwania się ku obwodowi układu tętniczego rozgałęzienia naczyń mają coraz mniejszą średnicę i coraz grubsza ścianę, spada ich podatność. Konsekwencją tego jest zmiana momentu odbicia i amplitudy fal odbitych od poszczególnych części układu tętniczego. Budowa ściany tętnicy ramiennej jest inna niż aorty. Tętnica ramienna zbudowana jest głównie z włókien mięśniowych, w porównaniu z aortą charakteryzuje się mniejszą zawartością elastyny. Tym samym ma mniejszą podatność, co powoduje wzrost prędkości zarówno pierwotnej fali tętna jak i fali odbitej, a w następstwie ciśnienia skurczowego [11].

Wskaźnik amplifikacji ciśnienia tętna (PPA– pulse pressure amplification) definiuje się jako iloraz ciśnienia tętna obwodowego (na tętnicy ramiennej) i ciśnienia tętna centralnego (na poziomie aorty) [11]. Zjawisko występowania różnic ciśnienia pulsu i kształtu fali tętna w aorcie i tętnicy ramiennej zaobserwowano i udokumentowano w badaniach z wykorzystaniem pomiarów inwazyjnych [27]. Niższa wartość PPA wiąże się z niekorzystnym efektem hemodynamicznym i wynika z wcześniejszego odbicia fali, która wykazuje dodatkowo większą amplitudę. Następstwem tego jest wzmocnienie

fali tętna w aorcie w okresie skurczu, a przez to zwiększenie aortalnego ciśnienia skurczowego i aortalnego ciśnienia tętna. Wskaźnik amplifikacji ciśnienia tętna jest odwrotnie proporcjonalny do sztywności dużych tętnic, obwodowego oporu naczyniowego i wartości parametrów charakteryzujących falę odbitą, takich jak AI [11].

Wiek jest istotnym niemodyfikowalnym czynnikiem determinującym wartość PPA, co wynika z faktu, że procesy starzenia się prowadzą nieuchronnie do wzrostu sztywności naczyń tętniczych [28]. Zmiany związane z procesem starzenia zachodzą na poziomie komórkowym, enzymatycznym i molekularnym prowadzą do migracji komórek mięśni gładkich ściany naczynia do błony wewnętrznej i do pogrubienia kompleksu intima–media. Dochodzi także do zwiększonej produkcji macierzy komórkowej i kolagenu oraz większej utraty włókien elastyny i odkładania się wapnia w ścianach tętnic. Prowadzi to do zwiększenia średnicy naczyń, ścieńczenia ich ściany i wzrostu sztywności. Zwiększona sztywność przekłada się na wzrost prędkości propagacji fali tętna oraz fali odbitej, a ta dodatkowo wcześniej ulega odbiciu. W modelach doświadczalnych wykazano także, że u osób starszych zmniejsza się ilość komórek śródbłonna i ilość wytwarzanego przez nie tlenu azotu. W następstwie tego upośledzona zostaje wazodylatacja naczyń. Postępujący wraz z wiekiem proces przebudowy ściany naczyniowej z towarzyszącym pogrubieniem kompleksu intima–media, dylatacja i utrata właściwości elastycznych dużych tętnic, wydają się być zmianami niezależnymi od progresji miażdżycy [29]. Jak wynika z populacyjnego badania Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) przed 20 rokiem życia wartość PPA wynosi średnio 1,7. U osób starszych, po 80 roku życia wartość ta obniża się do 1,2. W

jednostkach bezwzględnych różnica ciśnienia tętna obwodowego i centralnego wynosi wg autorów cytowanej analizy odpowiednio 20 mm Hg i 7 mm Hg [30].

Wyższa częstotliwość rytmu serca związana jest ze wzrostem PPA [31]. Mechanizm odpowiedzialny za zmiany PPA w zależności od częstotliwości rytmu serca związany jest z synchronizacją czasową nakładania się fali podążającej na obwód i fali odbitej. Przy tej samej amplitudzie fali podążającej w kierunku dystalnym i fali odbitej wydłużenie czasu rozkurczu przy wolniejszej czynności serca skutkuje większym wzmocnieniem ciśnienia skurczowego [11].

Moment, w którym fala pierwotna i odbita ulegają interferencji zależy także od dystansu, jaki pokonać musi fala odbita. A zatem im większy dystans między sercem, a obwodowym odcinkiem układu tętniczego, tym większa wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna. Nie dziwi więc zależność między PPA i wzrostem oraz fakt, że u osób niższych obserwuje się niższe wartości wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna [31].

Płeć jest kolejnym niemodyfikowalnym czynnikiem wpływającym na wartość wzmocnienia ciśnienia tętna. U kobiet obserwuje się niższe wartości PPA niż u mężczyzn [32].

Wyniki badań sugerują, że pacjenci obciążeni tradycyjnymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, hipercholesterolemia czy nikotynizm mają niższe wartości PPA niż osoby bez tych czynników, niezależnie od wieku, płci, wzrostu czy częstotliwości rytmu serca [11]. Wskaźnik wzmocnienia ciśnienia tętna został uznany w ostatnich latach za niezależny od ciśnienia centralnego czy obwodowego czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego. Sugerują to badania dotyczące populacji chorych z niewydolnością nerek [33], nadciśnieniem

tętnicznym [34], jak i ocena przeprowadzona w grupie osób starszych [35]. W ostatnim czasie Bentos i wsp. wykazali, że także w populacji ogólnej PPA jest niezależnym czynnikiem prognostycznym zdarzeń sercowo-naczyniowych. W przeprowadzonym przez tych badaczy dużym badaniu populacyjnym, PPA okazało się być niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, co najmniej tak samo dobrym jak ciśnienie tętna oceniane na poziomie tętnicy ramiennej lub aorty [36].

Wartość PPA koreluje odwrotnie z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Nijdam i wsp. wykazali, że wyższa wartość PPA wiąże się z mniejszym ryzykiem sercowo-naczyniowym [37].

Istotnych z punktu widzenia praktyki klinicznej danych dotyczących aortalnego ciśnienia tętna i pośrednio wskaźnika wzmocnienia ciśnienia tętna dostarczyło duże prospektywne badanie CAFE [38]. Oceniano w nim skutki leczenia hipotensyjnego z zastosowaniem dwóch strategii terapeutycznych: amlodypina ± perindopril i atenolol ± tiazydowy lek moczopędny. Badano też wpływ tych leków na ciśnienie centralne. Okazało się, że mimo podobnej redukcji ciśnienia tętniczego mierzonego na tętnicy ramiennej, w grupie pacjentów leczonych według strategii amlodypina ± perindopril uzyskano większą redukcję ciśnienia na poziomie aorty. Co ważne, właśnie w tej grupie wykazano istotną redukcję zdarzeń wieńcowych, zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych i udarów w porównaniu z grupą leczoną beta-adrenolitykiem ± tiazydowym lekiem moczopędnym. Wyższe ciśnienie skurczowe i ciśnienie tętna na poziomie aorty w przypadku terapii beta-adrenolitykiem ± diuretykiem tiazydowym mogłoby wynikać ze zwiększenia prędkości aortalnej fali tętna lub amplitudy fali odbitej. Ponieważ w cytowanym badaniu wartość CP1

odpowiadająca wartości ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna nie różniła się istotnie między grupami, jego autorzy stwierdzili, że za wzrost aortalnego ciśnienia tętna i skurczowego ciśnienia tętniczego odpowiada zwiększenie amplitudy fali odbitej. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem odpowiedzialnym za odmienne ciśnienia skurczowe na poziomie aorty, wydaje się być wpływ beta-adrenolityku na to, w którym momencie cyklu pracy serca nakładają się na siebie fala pierwotna i odbita. Powoduje to różne wzmocnienie pierwotnej fali tętna i modyfikuje wartości aortalnego ciśnienia skurczowego, aortalnego ciśnienia tętna i wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna. Zwolnienie czynności serca w przypadku terapii beta-adrenolitykiem wydłuża okres rozkurczu i powoduje, że fala odbita interferuje z falą pierwotną w okresie skurczu, generując wzrost ciśnienia skurczowego w aorcie [38].

Wskaźnik amplifikacji ciśnienia tętna nie jest jedynie matematycznie wyliczoną wartością. Jest zjawiskiem fizjologicznym modulowanym przez właściwości układu tętniczego.

Istnieje coraz więcej dowodów na kliniczne implikacje wynikające z wartości wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna. Klasyczne niemodyfikowalne (np. wiek, płeć) jak i modyfikowalne (np. nadciśnienie, hipercholesterolemia, cukrzyca) czynniki ryzyka sercowo- naczyniowego wiążą się z redukcją jego wartości. Modyfikowalne czynniki niejako „przyspieszają” proces fizjologicznego „starzenia” się tętnic, który w normalnych warunkach wpływa na sztywność dużych tętnic i własności fali odbitej. Wskaźnik amplifikacji ciśnienia tętna można zatem prawdopodobnie traktować jako marker ryzyka sercowo- naczyniowego, dostarczającego dodatkowych informacji o ciśnieniach na poziomie centralnym [34].

W ostatnich latach udowodniono, że otyłość związana jest ze zwiększoną sztywnością naczyń będącą istotnym czynnikiem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. Nadmiar tkanki tłuszczowej w ustroju towarzyszy wielu stanom patologicznym związanym z chorobami układu krążenia takim jak nadciśnienie, hiperlipidemia, zespół metaboliczny czy cukrzyca typu 2. Otyłość zwiększa ryzyko udaru mózgu, zdarzeń wieńcowych, śmiertelności z przyczyn ogólnych oraz sercowo-naczyniowych [39].

Wykazano, że im większa ilość trzewnej tkanki tłuszczowej tym większa sztywność aorty [40]. Istnieją też prace, w których udowodniono, że wartości centralnego i obwodowego ciśnienia tętna, które to zmienne warunkują wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna, korelują z wielkością BMI i zawartością tłuszczu w ustroju [42]. Dotychczas nie badano natomiast bezpośredniego związku między procentową zawartością tkanki tłuszczowej w ustroju, a wartością wskaźnika wzmocnienia ciśnienia tętna.

CEL PRACY

Celem pracy było zweryfikowanie hipotezy, zakładającej istnienie związku między względną (procentową) zawartością tkanki tłuszczowej w organizmie ludzkim, a parametrami charakteryzującymi zjawisko odbicia fali tętna i sztywności naczyń, takimi jak współczynnik amplifikacji ciśnienia tętna (PPA), wartość ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna (CP1) oraz aortalne ciśnienie wzmocnienia (CAP).

GRUPA BADANA I METODY

Charakterystyka grupy badanej

Badanie przeprowadzono w z udziałem 367 zdrowych ochotników, których rekrutowano dzięki ogłoszeniu zamieszczonemu w prasie lokalnej. Informowano w nim o możliwości przeprowadzenia badań profilaktycznych w kierunku obecności czynników ryzyka chorób układu krążenia. Wśród badanych było 231 kobiet. Średnia wieku ochotników wynosiła 49 lat (18-85). Od każdego z nich zebrano szczegółowy wywiad dotyczący ewentualnych dolegliwości i chorób.

Żaden z badanych nie podawał w wywiadzie chorób przewlekłych, nie przyjmował żadnych leków. W przeprowadzonym badaniu przedmiotowym u nikogo nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy ze strony jakiegokolwiek układu bądź narządu. Wszyscy chorzy w dniu badania i poprzedzającym nie spożywali napojów zawierających kofeinę czy alkohol, nie palili też tego dnia papierosów, mieli prawidłowe wartości ciśnienia tętniczego.

Badania zostały przeprowadzone zgodnie z zasadami Good Clinical Practice. Każdy uczestnik po zapoznaniu się z celem i przebiegiem badania podpisał zgodę na wzięcie w nim udziału. Na przeprowadzenie badań otrzymano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

Protokół badania

Pomiary przeprowadzono w godzinach rannych. Pacjenci byli na czczo co najmniej na 2 godziny przed badaniem. Badanie odbywało się w pozycji leżącej, w cichym, skąpo oświetlonym pomieszczeniu. W celu oceny obwodowego i centralnego ciśnienia tętniczego za pomocą urządzeń Colin BMP (Colin Japonia) i Sphygmocor Mx (AtCor Medical Australia), w sposób nieinwazyjny oraz ciągle rejestrowano kształt fali tętna na poziomie tętnicy promieniowej. Na podstawie uzyskanych danych przy wykorzystaniu funkcji transferowej rekonstruowano kształt centralnej fali tętna. Pierwsze 15 minut badania przeznaczano na okres stabilizacji (tzw. rejestracja spoczynkowa) w celu adaptacji układu krążenia.

Ponadto, u każdej osoby za pomocą urządzenia Bodystat (Bodystat 1500, Bodystat Ltd, UK) określano procentową zawartość tłuszczu w ustroju.

Metodyka badania

Ocena kształtu fali tętna, sztywności tętniczej i ciśnienia w aorcie i tętnicy promieniowej

Do oceny obwodowego i centralnego ciśnienia tętniczego wykorzystano metodę opartą na analizie fali tętna (Pulse Wave Analysis - PWA). Czujnik (COLIN BMP 7000, Colin Japonia) umieszczano na nadgarstku pacjenta, nad tętnicą promieniową, w miejscu najlepiej wyczuwalnego tętna. Zasada działania czujnika oparta jest na metodzie tonometrii aplanacyjnej,

wykorzystującej zjawisko piezoelektryczne. Urządzenie w sposób ciągły i nieinwazyjny rejestruje falę tętna na poziomie tętnicy promieniowej [42]. Na podstawie uzyskanego sygnału mierzono następujące parametry:

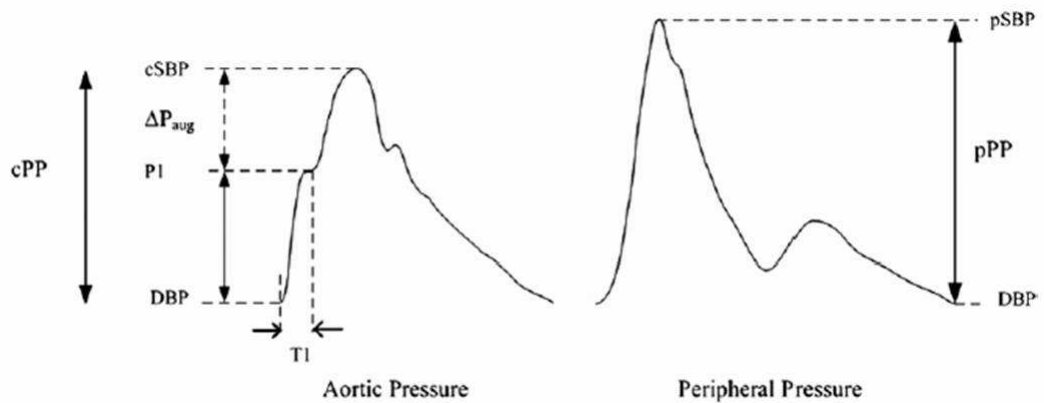
- skurczowe ciśnienie tętnicze na poziomie tętnicy promieniowej (PSBP),
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze na poziomie tętnicy promieniowej (PDBP),
- średnie ciśnienie na poziomie tętnicy promieniowej (PMBP),
- ciśnienie tętna na poziomie tętnicy promieniowej (PPP)
- częstotliwość rytmu serca (HR)

Wykorzystując ogólną funkcję transferową (general transfer function) Sphygmocor Mx (AtCor Medical Australia) na podstawie danych zarejestrowanych na poziomie tętnicy promieniowej rekonstruowano kształt aortalnej fali tętna [43]. Umożliwiło to pomiary następujących parametrów:

- skurczowe ciśnienie tętnicze na poziomie aorty (CSBP),
- rozkurczowe ciśnienie tętnicze na poziomie aorty (CDBP),
- średnie ciśnienie na poziomie aorty (CMBP),
- ciśnienie tętna na poziomie aorty (CPP).

Ponadto, na podstawie zrekonstruowanej centralnej fali tętna oceniono:

- wartość CP1 – wartość ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna
- ciśnienie wzmocnienia (AP) określone jako różnica wysokości między drugim, a pierwszym szczytem fali tętna
- centralne ciśnienie tętna traktowano jako sumę wartości CP1 i AP (rycina 2).



Rycina 2. *cPP*- ciśnienie tętna na poziomie aorty, *pPP*- ciśnienie tętna na poziomie tętnicy obwodowej, *pSBP*- ciśnienie skurczowe na poziomie tętnicy obwodowej, *cSBP*- ciśnienie skurczowe na poziomie aorty; *P1*- ciśnienie pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna (*CPI*); ΔP_{aug} - ciśnienie wzmocnienia (*AP*)

Wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna (*PPA*) określano jako iloraz ciśnienia tętna na obwodzie i ciśnienia tętna centralnego :

$$PPA = PPP / CPP$$

Ocena zawartości tkanki tłuszczowej

Zawartość tkanki tłuszczowej mierzono za pomocą urządzenia Bodystat 1500 (Bodystat Ltd, UK), którego działanie oparte jest na zjawisku bioimpedancji. Ciało człowieka jako materiał biologiczny charakteryzuje się określonym oporem tj. impedancją. Wartość oporu zmienia się w zależności od rodzaju tkanki przez którą przepływa prąd elektryczny. Każda z tkanek wykazuje indywidualną charakterystykę składowych oporności podczas przepływu prądu zmiennego o określonym napięciu. Na grzbietowej powierzchni dłoni i stopy po dokładnym oczyszczeniu skóry przyklejano

elektrody, które łączono z urządzeniem pomiarowym. W czasie dokonywania pomiaru, przez tkanki przepływał prąd zmienny o bardzo niskich wartościach napięcia i natężenia. Przed każdym pomiarem do pamięci urządzenia wprowadzano następujące dane: wiek, płeć, wagę, wzrost, oraz poziom aktywności fizycznej pacjenta. U każdego badanego rejestrowano wyliczoną zawartość tkanki tłuszczowej, wody i suchej masy. Wszystkie parametry wyrażane były w jednostkach bezwzględnych (kilogramach) oraz odsetkowych (procent całkowitej masy ciała) [44].

Analiza statystyczna

Wartości zmiennych ciągłych przedstawiono jako średnią \pm SEM. Oceny wzajemnych zależności dokonano wykorzystując test parametrycznej korelacji Pearsona. Do analizy związku między PPA a parametrami klinicznymi użyto metody wielowymiarowej regresji. Zastosowano testy dwustronne, przyjmując wartość $p=0,05$ za granicę istotności statystycznej. Analizę statystyczną przeprowadzono wykorzystując pakiet Statistica 8.0, a do wykonania grafiki pakiet GraphPad InStat version 3.05 for Windows (GraphPad Software, San Diego, CA, USA).

WYNIKI

Charakterystyka kliniczna grupy badanej

Średni wiek 367 osób włączonych do badania wyniósł 49 lat, było wśród nich 231 kobiet. Dane antropometryczne, hemodynamiczne i parametry charakteryzujące sztywność tętniczą badanej populacji zamieszczono w tabeli 1.

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanej grupy (n=367).

Cecha	
Kobiety (n)	231
Mężczyźni (n)	136
Wiek (lata)	49±13
BP śr (mm Hg)	88±11
Wzrost (cm)	168±9
Waga (kg)	72±14
Zawartość tłuszczu(%)	30±8
HR (uderzeń/min)	68±9
CP1(mm Hg)	99±12
AP (mm Hg)	9±6
PPA	1,33±0,18

Na podstawie wieku badaną populację podzielono na dwie grupy: osoby do 49 i od 50 roku życia. Grupy te nie różniły się pod względem masy ciała i częstości rytmu serca. W grupie osób starszych znamienne niższy okazał się wzrost ($p < 0,0001$), większa była zawartość tkanki tłuszczowej

($p < 0.0001$) i wyższe średnie ciśnienie tętnicze ($p < 0.0001$). Ponadto wśród osób w wieku powyżej 50 lat stwierdzono wyższe wartości AP ($p < 0.0001$) i CP1 ($p < 0.0001$) oraz mniejsze wartości PPA ($p < 0.0001$) w porównaniu z osobami poniżej 49 roku życia (tabela 2).

Tabela 2. Charakterystyka kliniczna badanej populacji z podziałem na grupy w zależności od wieku.

Cecha	≤ 49 lat	≥ 50 lat	p
Kobiety (n)	91	140	
Mężczyźni (n)	63	73	
Wiek (lata)	37±9	59±7	<0,0001
Waga (kg)	73±15	72±13	NS
Wzrost (cm)	172±9	166±8	<0,0001
Zawartość tk. tłuszczowej (%)	26±8	33±7	<0,0001
HR (uderzeń /min)	68±8	68±10	NS
BP śr (mm Hg)	85±9	92±13	<0,0001
CP1 (mm Hg)	96±10	102±13	<0,0001
AP (mm Hg)	6±5	10±6	<0,0001
PPA	1,44±0,2	1,25±0,1	<0,0001

Kobiety uczestniczące w badaniu były niższego wzrostu, miały mniejszą masę ciała, ale większą zawartość tkanki tłuszczowej w ustroju, miały szybszą czynność serca. Grupa mężczyzn charakteryzowała się wyższą

wartością CP1, ale niższym ciśnieniem wzmocnienia. Istotnie statystycznie wyższe były też u nich wartości PPA. Nie stwierdzano istotnej różnicy średniego ciśnienia tętniczego u mężczyzn i u kobiet (tabela 3).

Tabela 3. Charakterystyka populacji badanej w zależności od płci.

Cecha	Kobiety	Mężczyźni	p
Wiek (lata)	49±13	49± 14	NS
Waga (kg)	67±13	82±10	<0,0001
Wzrost (cm)	164±6	176±6	<0,0001
Tkanka tłuszczowa (%)	33±7	24±7	<0,0001
HR (uderzeń/ min)	69±10	66±9	0,02
BP śr (mm Hg)	90±11	88±12	NS
CP1 (mm Hg)	98±13	102±11	0,002
AP (mm Hg)	11±6	6±5	<0,0001
PPA	1,29±0,17	1,41±0,18	<0,0001

Analizując związek między wartością PPA, a zmiennymi antropometrycznymi zaobserwowano, że jego wartość koreluje ujemnie z wiekiem ($r=-0,62$, $p<0,0001$), zawartością tkanki tłuszczowej ($r=-0,53$, $p<0,0001$) i średnim ciśnieniem tętniczym ($r=-0,29$, $p<0,0001$). Wyższy wzrost i szybsza czynność serca korelowały z wyższym PPA (odpowiednio $r=0,43$, $p<0,0001$ i $r=0,28$, $p<0,0001$) (tabela 4).

Tabela 4. Jednoczynnikowa korelacja pomiędzy PPA a parametrami antropometrycznymi.

Charakterystyka	r	p
Wiek (lata)	-0,62	<0,0001
Wzrost (cm)	0,43	<0,0001
Tkanka tłuszczowa (%)	-0,53	<0,0001
HR (uderzeń/min)	0,28	<0,0001
BP śr (mm Hg)	-0,29	<0,0001

Analizując korelację między procentową zawartością tkanki tłuszczowej a parametrami antropometrycznymi i hemodynamicznymi u mężczyzn i kobiet w całej grupie badanej stwierdzono, że zarówno u kobiet jak i mężczyzn zawartość tłuszczu koreluje dodatnio z wiekiem (kobiety $r=0,64$, $p<0,05$; mężczyźni $r=0,46$, $p<0,05$), średnim ciśnieniem tętniczym (kobiety $r=0,33$, $p<0,05$; mężczyźni $r=0,24$, $p<0,05$), centralnym P1 (kobiety $r=0,32$, $p<0,05$; mężczyźni $r=0,18$, $p<0,05$) i centralnym ciśnieniem wzmocnienia (kobiety $r=0,5$, $p<0,05$; mężczyźni $r=0,46$, $p<0,05$). W obu grupach wyższy wzrost związany był z mniejszą zawartością tłuszczu w organizmie (kobiety $r=-0,46$, $p<0,05$, mężczyźni $r=-0,18$, $p<0,05$). Z mniejszą zawartością tłuszczu korelowały także wyższe wartości PPA (kobiety $r=-0,48$, $p<0,05$, mężczyźni $r=-0,4$, $p<0,05$) (tabela 5).

Tabela 5. Wyniki analizy korelacji jednoczynnikowej między procentową zawartością tkanki tłuszczowej a parametrami antropometrycznymi i hemodynamicznymi u mężczyzn i kobiet w badanej populacji.

Charakterystyka	Kobiety		Mężczyźni	
	r	p	r	p
Wiek (lata)	0,64	<0,05	0,46	<0,05
Wzrost (cm)	-0,46	<0,05	-0,18	<0,05
BP śr (mm Hg)	0,33	<0,05	0,24	<0,05
CP1 (mm Hg)	0,32	<0,05	0,18	<0,05
AP (mm Hg)	0,5	<0,05	0,46	<0,05
PPA	-0,48	<0,05	-0,4	<0,05

Oceniono też zależność między procentową zawartością tkanki tłuszczowej, a parametrami antropometrycznymi i hemodynamicznymi u kobiet w zależności od wieku tj. w grupie do 49 roku życia i po 50 roku życia.

U kobiet młodszych wiek i AP korelowały dodatnio z zawartością tkanki tłuszczowej ($r=0,61$, $p<0,05$ i $r=0,42$, $p<0,05$). W grupie tej nie stwierdzono znamiennej korelacji między zawartością tłuszczu, a średnim ciśnieniem tętniczym i wartością CP1 ($r=0,2$, $p= NS$ i $r=0,14$, $p= NS$). Wzrost i PPA korelowały ujemnie z odsetkową zawartością tłuszczu (odpowiednio $r=-0,25$, $p<0,05$ i $r=-0,44$, $p=0,05$).

U kobiet starszych, po 50 roku życia dodatnią korelację z zawartością tkanki tłuszczowej obserwowano dla wieku ($r=0,27$, $p<0,05$), średniego ciśnienia tętniczego ($r=0,27$, $p<0,05$), wskaźnika wzmocnienia AP ($r=0,31$,

$p < 0,05$) i CP1 ($r = 0,28$, $p < 0,05$). Podobnie jak w grupie kobiet młodszych wzrost korelował ujemnie z odsetkową zawartością tłuszczu ($r = -0,36$, $p < 0,05$). Zawartość tłuszczu nie korelowała z PPA ($r = -0,12$, $p = \text{NS}$) (tabela 6).

Tabela 6. Wyniki analizy korelacji jednoczynnikowej między odsetkową zawartością tkanki tłuszczowej a parametrami antropometrycznymi i hemodynamicznymi u kobiet w rozbiciu na grupy wiekowe do 49 i po 50 roku życia.

Charakterystyka	Kobiety do 49 r. ż		Kobiety po 50 r.ż.	
	r	p	r	p
Wiek (lata)	0,61	<0,05	0,27	<0,05
Wzrost (cm)	-0,25	<0,05	-0,36	<0,05
BP śr (mm Hg)	0,2	NS	0,27	<0,05
CP1 (mm Hg)	0,14	NS	0,28	<0,05
AP (mm Hg)	0,42	<0,05	0,31	<0,05
PPA	-0,44	<0,05	-0,12	NS

Podobnie również u mężczyzn oceniono zależność między odsetkową zawartością tkanki tłuszczowej a parametrami antropometrycznymi i hemodynamicznymi w rozbiciu na grupy wiekowe do 49 roku życia i po 50 roku życia.

U młodszych mężczyzn tylko wiek i AP korelowały dodatnio z zawartością tkanki tłuszczowej ($r = 0,36$, $p < 0,05$ i $r = 0,3$, $p < 0,05$). Dla pozostałych parametrów nie potwierdzono istotnej zależności statystycznej z zawartością

tkanki tłuszczowej (średnie ciśnienie tętnicze: $r=0,14$, $p=NS$; CP1: $r=0,5$, $p=NS$; wzrost: $r=0,05$, $p=NS$; PPA: $r=-0,24$, $p=NS$).

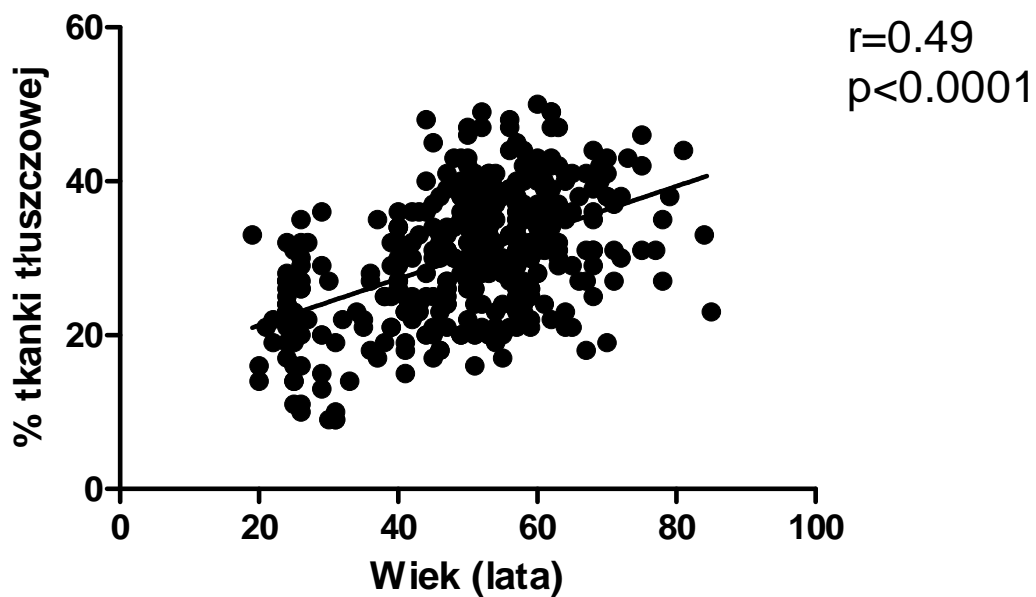
Wśród mężczyzn starszych, po 50 roku życia dodatnią korelację z odsetkową zawartością tkanki tłuszczowej obserwowano tylko dla AP ($r=0,37$, $p=0,05$). Nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między zawartością tkanki tłuszczowej, a wiekiem, wzrostem, średnim ciśnieniem tętniczym, wartością CP1. W przeciwieństwie do grupy mężczyzn młodszych PPA wykazywał ujemną korelację z zawartością tkanki tłuszczowej ($r=-0,31$, $p<0,05$) (tabela 7).

Tabela 7. Wyniki analizy korelacji jednoczynnikowej między procentową zawartością tkanki tłuszczowej a parametrami antropometrycznymi i hemodynamicznymi u mężczyzn w rozbiciu na grupy wiekowe do 49 roku życia i po 50 roku życia.

Charakterystyka	Mężczyźni do 49 r. ż		Mężczyźni po 50 r. ż	
	r	p	r	p
Wiek (lata)	0,36	<0,05	0,21	NS
Wzrost (cm)	0,05	NS	-0,2	NS
BP śr (mm Hg)	0,14	NS	0,15	NS
CP1 (mm Hg)	0,05	NS	0,14	NS
AP (mm Hg)	0,3	<0,05	0,37	<0,05
PPA	-0,24	NS	-0,31	<0,05

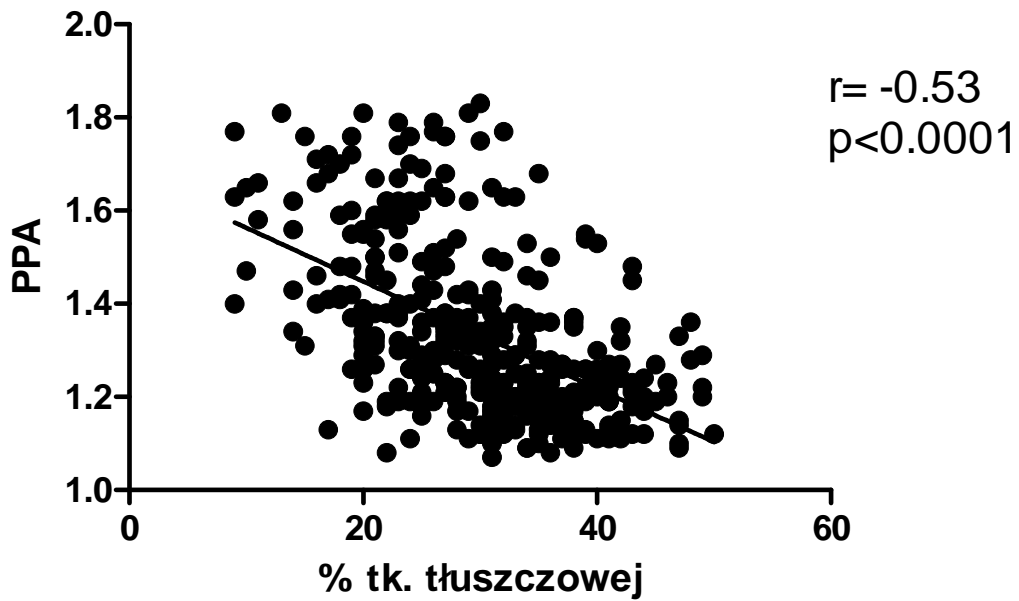
Procentowa zawartość tłuszczu, a charakterystyka fali odbitej i wiek w populacji badanej

W ocenianej populacji osób zdrowych wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację między procentową zawartością tłuszczu, a wiekiem ($r=0,49$, $p<0,001$; rycina 3).



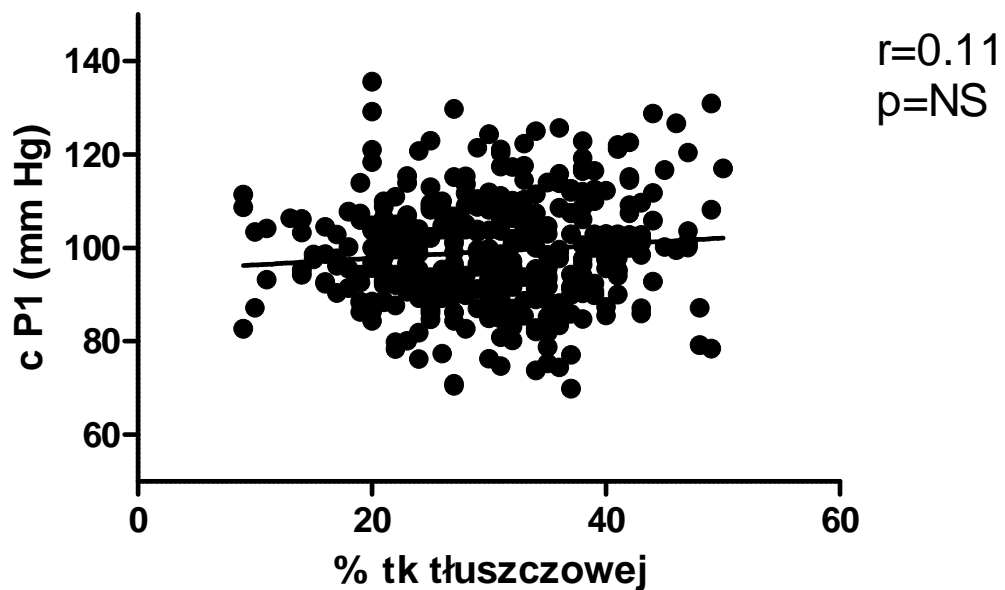
Rycina 3. Korelacja pomiędzy wiekiem badanej populacji a procentową zawartością tłuszczu.

Potwierdzono też znamiennej statystycznie ujemną korelację między procentową zawartością tkanki tłuszczowej a wskaźnikiem amplifikacji ciśnienia tętna – PPA ($r= -0,53$, $p<0,0001$; rycina 4).



Rycina 4. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu a wskaźnikiem amplifikacji ciśnienia tętna (PPA – pulse pressure amplification).

W przeprowadzonej analizie nie wykazano związku pomiędzy procentową zawartością tłuszczu, a wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna -CP1 ($r=0,11$, $p=NS$; rycina 5).



Rycina 5. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu a wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna (CP1)

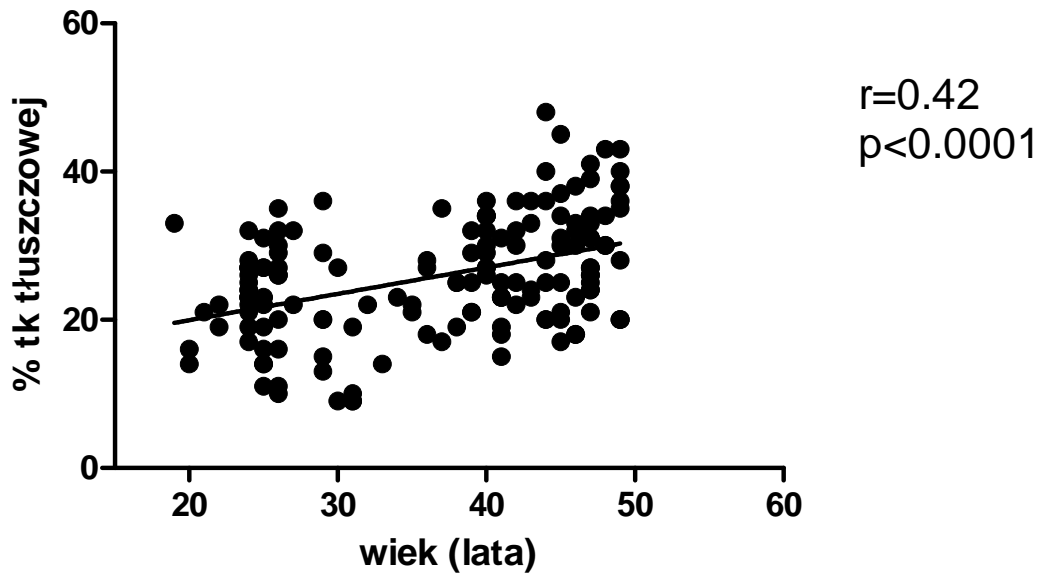
W populacji badanej procentowa zawartość tłuszczu korelowała dodatnio z centralnym ciśnieniem wzmocnienia ($r=0,59$ $p<0,0001$; rycina 6).



Rycina 6. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu a centralnym ciśnieniem wzmocnienia (AP)

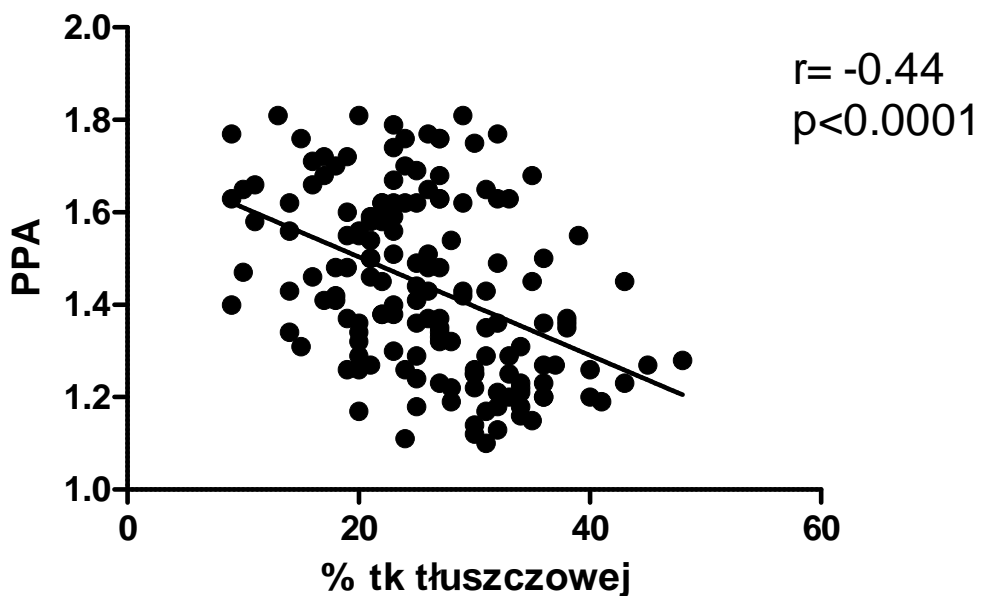
Procentowa zawartość tłuszczu a charakterystyka fali odbitej i wybrane parametry kliniczne w populacji osób do 49 roku życia

W przeprowadzonej analizie związku pomiędzy procentową zawartością tłuszczu a wiekiem w populacji osób do 49 roku życia wykazano obecność istotnej statystycznie, dodatniej korelacji pomiędzy ocenianymi parametrami ($r=0,42$, $p<0,0001$; rycina 7).



Rycina 7. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu a wiekiem w populacji osób do 49 roku życia

Istotna statycznie okazała się też ujemna korelacja między odsetkową zawartością tkanki tłuszczowej a wskaźnikiem amplifikacji ciśnienia tętna – PPA ($r= -0,44$, $p<0,0001$; rycina 8).



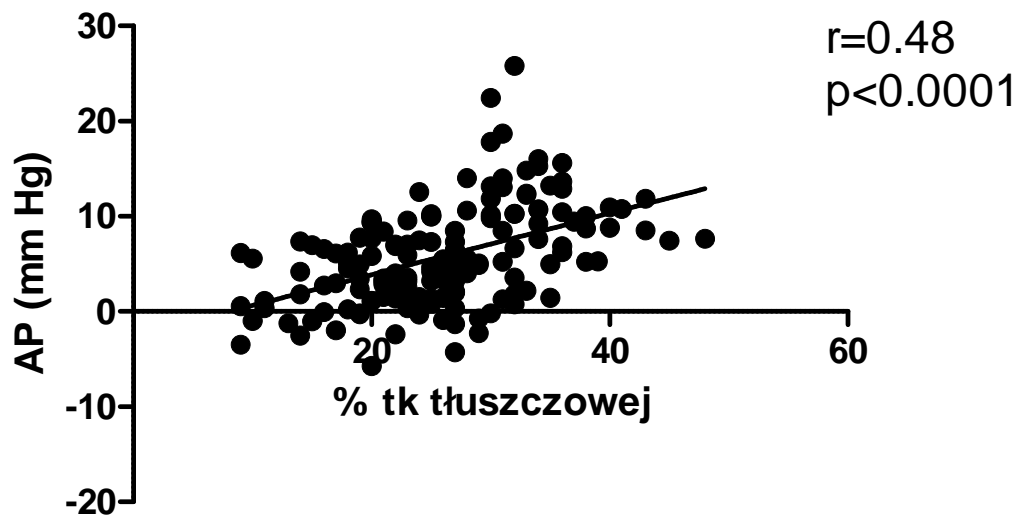
Rycina 8. Korelacja między procentową zawartością tkanki tłuszczowej a wskaźnikiem amplifikacji ciśnienia tętna – PPA w populacji osób do 49 roku życia

W populacji osób zdrowych do 49 roku życia nie wykazano zależności między procentową zawartością tłuszczu a wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna - CP1 ($r = -0,05$, $p = \text{NS}$; rycina 9).



Rycina 9. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu, a wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna - CPI

Istotna statystycznie okazała się dodatnia korelacja między odsetkową zawartością tłuszczu a centralnym ciśnieniem wzmocnienia ($r = 0,48$, $p < 0,0001$; rycina 10).

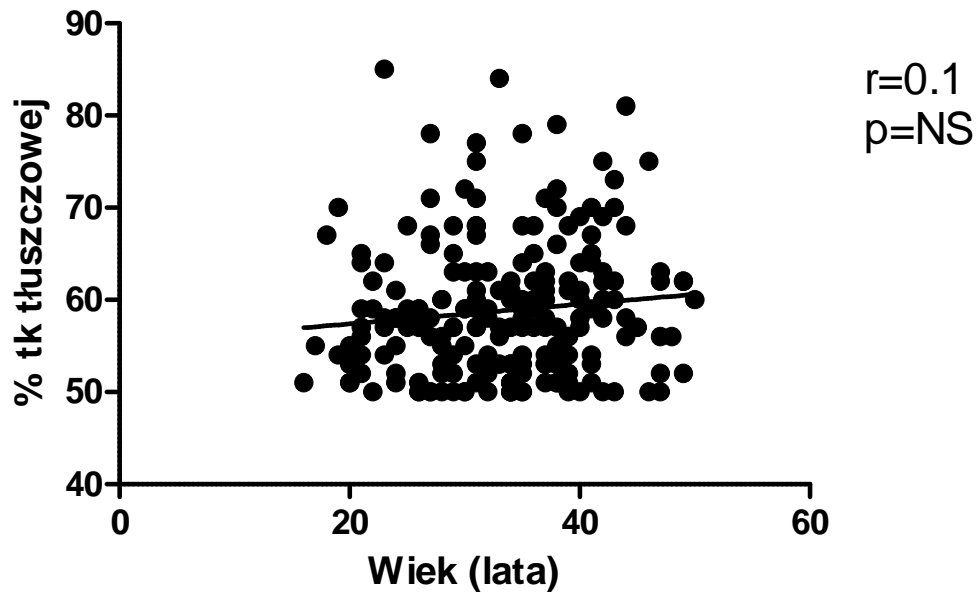


Rycina 10. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu w populacji osób do 49 roku życia a centralnym ciśnieniem wzmacnienia – AP

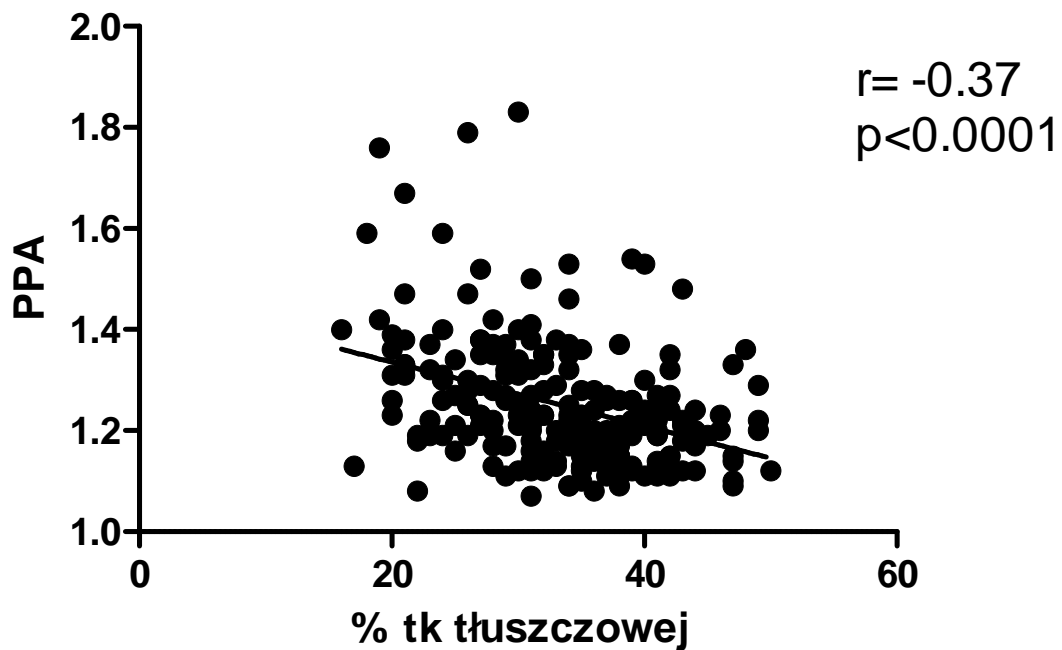
Procentowa zawartość tłuszczu a charakterystyka fali odbitej i wybrane parametry kliniczne w populacji osób powyżej 50 roku życia

Analiza zależności między odsetkową zawartością tłuszczu w masie ciała a wiekiem w populacji osób badanych powyżej 50 roku życia nie wykazała obecności istotnej statystycznie korelacji pomiędzy powyższymi parametrami ($r=0,1$, $p=NS$; rycina 11).

W grupie osób powyżej 50 roku życia istotna statycznie okazała się ujemna korelacja między procentową zawartością tkanki tłuszczowej a wskaźnikiem amplifikacji ciśnienia tętna – PPA ($r= -0,37$, $p < 0,0001$; rycina 12).

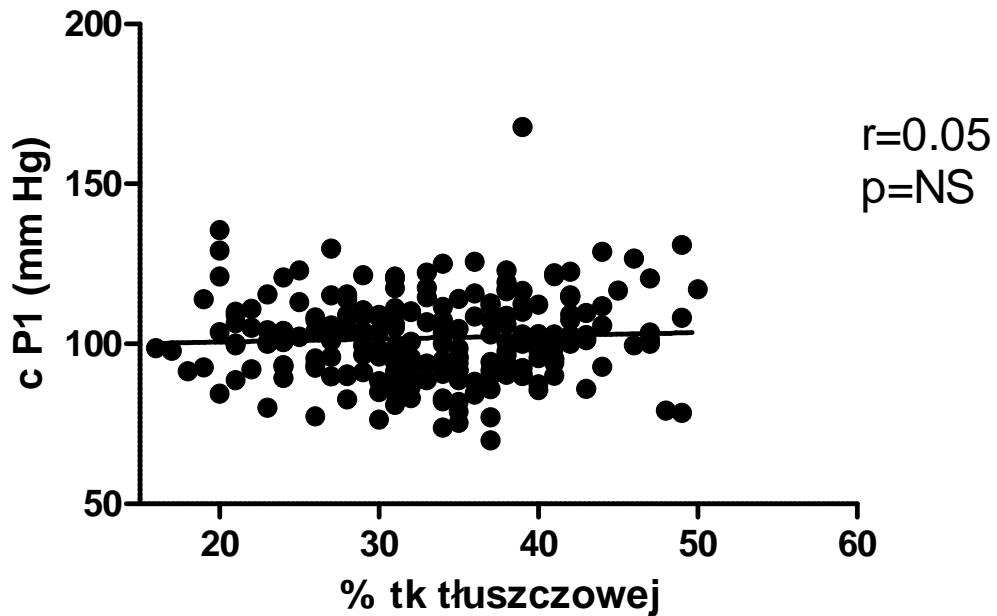


Rycina 11. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu a wiekiem w populacji osób powyżej 50 roku życia



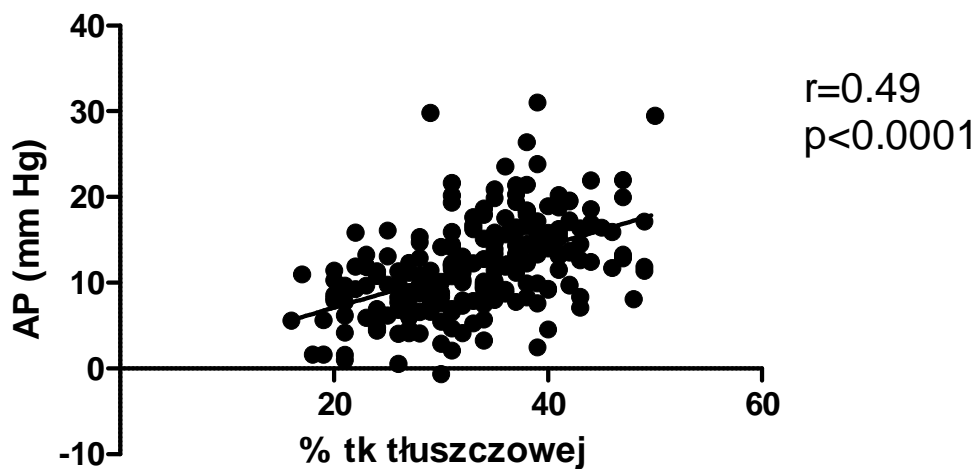
Rycina 12. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tkanki tłuszczowej a wskaźnikiem amplifikacji ciśnienia tętna – PPA w populacji osób powyżej 50 roku życia

Odsetkowa zawartość tłuszczu nie korelowała w analizowanej podgrupie z wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna - CP1 ($r=0,05$, $p=NS$; rycina 13).



Rycina 13. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu, a wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna -CP1 w grupie osób po 50 roku życia

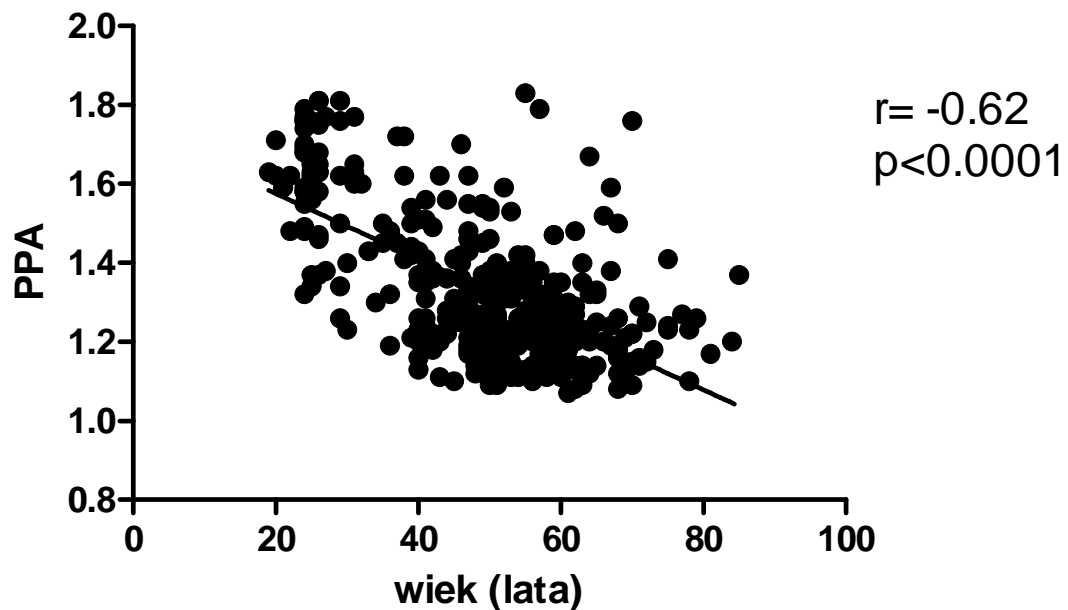
Dodatnią korelację odsetkowej zawartości tłuszczu odnotowano natomiast z centralnym ciśnieniem wzmocnienia ($r=0,49$ $p<0,0001$; rycina 14).



Rycina 14. Korelacja pomiędzy procentową zawartością tłuszczu a centralnym ciśnieniem wzmocnienia – AP w populacji osób powyżej 50 roku życia

Analiza zależności między wiekiem a amplifikacją ciśnienia tętna

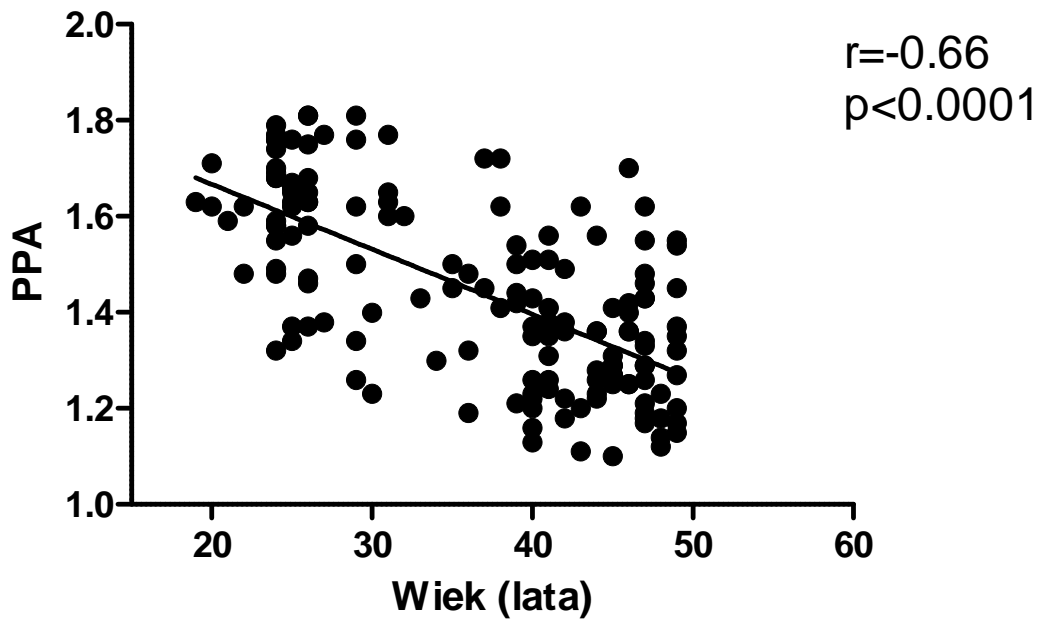
Analiza całej populacji badanej ujawniła obecność istotnej statystycznie, ujemnej korelacji między amplifikacją ciśnienia tętna a wiekiem ($r = -0,62$, $p < 0,0001$; rycina 15).



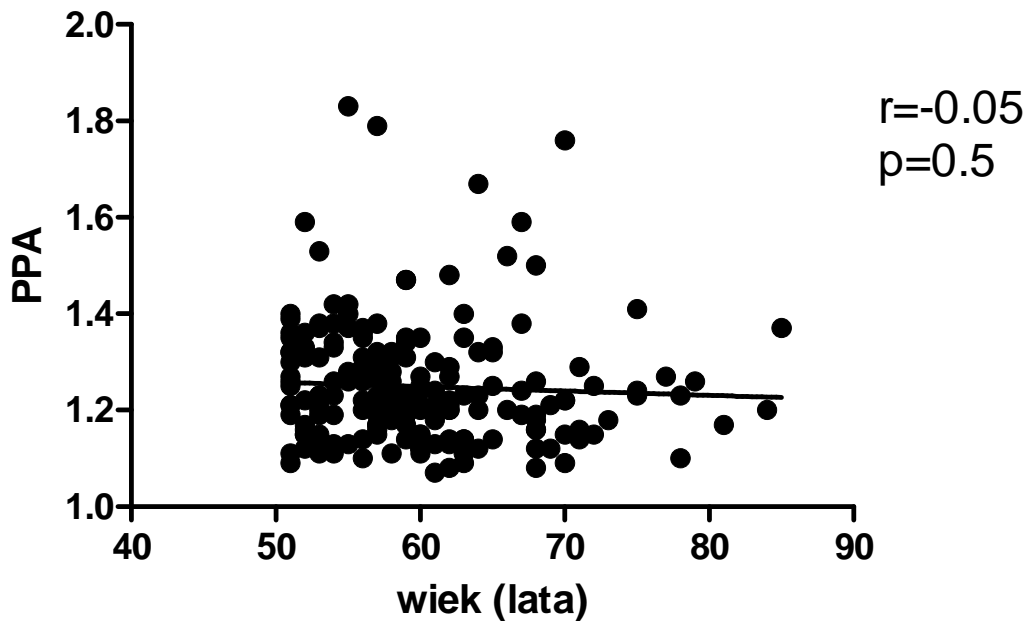
Rycina 15. Korelacja pomiędzy amplifikacją ciśnienia tętna (PPA) a wiekiem badanych

Również w grupie osób do 49 roku życia potwierdzono obecność istotnej statystycznie, ujemnej korelacji między amplifikacją ciśnienia tętna a wiekiem ($r = -0,66$ $p < 0,0001$; rycina 16).

Natomiast w grupie osób po 50 roku życia amplifikacja ciśnienia tętna nie korelowała z wiekiem ($r = -0,05$ $p = 0,5$; rycina 17).



Rycina 16. Korelacja pomiędzy amplifikacją ciśnienia tętna (PPA) a wiekiem badanych osób do 49 roku życia



Rycina 17. Korelacja pomiędzy amplifikacją ciśnienia tętna (PPA) a wiekiem badanych osobników po 50 roku życia

Analiza wieloczynnikowa zależności między parametrami antropometrycznymi (wiek, wzrost, częstotliwość rytmu serca, płeć, % tkanki tłuszczowej) a wskaźnikiem amplifikacji ciśnienia tętna (PPA)

W celu oceny powiązania poszczególnych parametrów klinicznych ze wskaźnikiem PPA skonstruowano model regresji wieloczynnikowej. Jako zmiennej zależnej użyto wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna, jako zmienne niezależne w modelu zastosowano: wiek, częstotliwość rytmu serca, wzrost, płeć i procentowa zawartość tkanki tłuszczowej. Przeprowadzona analiza statystyczna (tabela 8) wykazała, że przedstawiony model wyjaśnia ok. 62% zmienności dotyczącej PPA. Udokumentowano istotny statystycznie, niezależny związek między wiekiem, płcią, wzrostem, częstością rytmu serca oraz odsetkową zawartością tkanki tłuszczowej a wartością wskaźnika sztywności tętnic (PPA).

Tabela 8. Standaryzowane współczynniki regresji wieloczynnikowej dla zależności między PPA a wiekiem, wzrostem, częstością rytmu serca, płcią i procentową zawartością tkanki tłuszczowej.

Zmienna	Standaryzowany współczynnik Poziom istotności (p)	
Wiek (lata)	-0,52	<0,0001
HR (uderzenia/min)	0,36	<0,0001
Wzrost (cm)	0,11	0,02
Płeć męska	0,19	<0,0001
% tk tłuszczowej	-0,16	0,001

$R^2=0.62$ $p<0.0001$, HR – częstość rytmu serca

DYSKUSJA

Otyłość uważa się za pandemię XXI wieku. Polega ona na nadmiernym nagromadzeniu tkanki tłuszczowej w organizmie (>15 % masy ciała u mężczyzn i >25 % masy ciała u kobiet) i prowadzi do wzrostu wskaźnika masy ciała (BMI - body mass index) ≥ 30 kg/m². Częstość występowania otyłości na świecie gwałtownie wzrasta. W USA osoby otyłe stanowią 25 % społeczeństwa, w Polsce otyłych jest 19 % populacji [45].

Otyłość zwiększa ryzyko udaru mózgu i incydentów sercowych. Wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych i zgonu niezależnie od przyczyny [46].

Bardzo istotny wpływ na rozwój schorzeń układu krążenia ma nie tylko sam fakt otyłości, ale też dystrybucja tkanki tłuszczowej. Wykazano, że tkanka tłuszczowa nagromadzona w jamie brzusznej, w sposób niezależny od otyłości ogólnej wiąże się z ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Wskaźnik talia/biodro (WHR - waist-hip ratio) okazuje się być lepszym markerem ryzyka zawału serca, nagłej śmierci sercowej i udaru mózgu niż BMI [47]. Trzewna tkanka tłuszczowa stanowi nie tylko substrat energetyczny, ale uważana jest za bardzo aktywny metabolicznie gruczoł parakryny i endokryny. Adipocyty wydzielają szereg adipocytokin biorących udział w wielu procesach metabolicznych. Związane z otyłością zwiększone stężenie leptyny oraz cytokin prozapalnych, takich jak interleukina 6, interleukina 18, selektyna P i czynnik martwicy guza alfa (TNF α – tumor necrosis factor alfa), wydzielanych przez adipocyty mogą być ogniwami łączącymi otyłość ze zmianami własności sprężystych tętnic [48].

Otyłość stanowi podstawowy element zespołu metabolicznego i główny czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. W porównaniu z optymalną masą ciała otyłość patologiczna ($BMI > 35 \text{ kg/m}^2$) zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 trzydziestokrotnie u kobiet i czterdziestokrotnie u mężczyzn [49]. W licznych badaniach epidemiologicznych wykazano, że cukrzyca typu 2 zwiększa zagrożenie chorobą niedokrwienną serca 2-3-krotnie [50]. Cukrzyca typu 2 jest niezależnym od innych czynnikami zwiększającym śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca, u mężczyzn 2 – 3-krotnie, u kobiet 3 – 4-krotnie [50].

Otyłość i cukrzyca typu 2 związane są ze zjawiskiem insulinooporności. Tkanka tłuszczowa trzewna zawiera większą liczbę adipocytów opornych na działanie insuliny, z dużą gęstością receptorów adrenergicznych. Wyniki licznych badań epidemiologicznych wskazują, że insulinooporność towarzysząca otyłości wiąże się ze wzrostem ryzyka miażdżycy tętnic wieńcowych. Hiperinsulinemię będącą konsekwencją insulinooporności stwierdza się często u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą typu 2, nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią [50].

Mechanizmem odpowiedzialnym za zwiększone ryzyko miażdżycy i rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u ludzi otyłych może być wzrost sztywności naczyń. Wykazano, że nadmiar tkanki tłuszczowej, zwiększone nagromadzenie tłuszczu w jamie brzusznej i zwiększony wskaźnik WHR są czynnikami ryzyka zwiększonej sztywności naczyń zarówno w grupie osób starszych [51], jak i w średnim wieku. Wildman i wsp. wykazali, że nawet w grupie młodych osób dorosłych w wieku 20 – 30 lat zwiększona masa ciała

wiąże się ze wzrostem sztywności tętniczej [53]. Podobne obserwacje dotyczące populacji pediatrycznej poczynili Sakuragi i wsp. [54].

W przeprowadzonych badaniach własnych zaobserwowano, że istnieje ujemna korelacja między procentową zawartością tłuszczu w organizmie, a wartością wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna. Wykazano też, że zawartość tłuszczu korelowała dodatnio z wiekiem i aortalnym ciśnieniem wzmocnienia w całej badanej populacji.

Zanotowana ujemna korelacja między zawartością tkanki tłuszczowej, a wskaźnikiem wzmocnienia ciśnienia tętna, była niezależna od innych czynników wpływających na PPA takich jak wiek, średnie ciśnienie tętnicze, wzrost, płeć i częstość pracy serca.

Wiele potencjalnych mechanizmów może odpowiadać za związek między zwiększoną zawartością tłuszczu, a obserwowanymi niższymi wartościami wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna.

Częstym zjawiskiem towarzyszącym otyłości jest insulinoporność [55]. Efekt działania zwiększonej ilości insuliny na układ tętniczy nie jest do końca poznany. Postuluje się, że hiperinsulinemia prowadzi może do wzmożonej resorpcji sodu, stymulacji układu współczulnego, pobudzenia wzrostu komórek mięśni gładkich [58]. Podwyższony poziom glukozy, obserwowany często u osób z insulinopornością może powodować glikację cząsteczek białek w ścianie naczyniowej i stymulować syntezę kolagenu. Insulina poza swoimi działaniami metabolicznymi jest wazodylatatorem, który działa poprzez aktywację syntazy tlenu azotu obecnej w komórkach śródbłonna [59]. W przypadku insulinoporności działanie wazodylatacyjne insuliny może być upośledzone [60].

Następstwa metaboliczne otyłości wiążą się głównie z nagromadzeniem trzewnej tkanki tłuszczowej. Wydzielane przez nią cytokiny i hormony mogą wywoływać dysfunkcję komórek śródbłonna, upośledzenie wazodylatacji i wzrost sztywności tętnic [48].

Leptyna substancja wydzielana przez komórki tłuszczowe stymuluje wzrost mięśni gładkich i angiogenezę [61]. Wysokie poziomy leptyny, niezależnie od wielkości masy ciała związane były ze zmniejszoną podatnością tętnic w grupie zdrowych osób [61]. W tkance tłuszczowej wytwarzany jest także angiotensynogen, który może być ogniwem łączącym otyłość z nadciśnieniem tętniczym. Adipocyty wydzielają również angiotensynę II, peptyd stymulujący resorpcję sodu. Retencja sodu prowadzi do zwiększenia objętości krwi krążącej, wpływa na zmiany sił tarcia w naczyniach i wpływać może na zmiany własności tętnic [62].

Cytokiny prozapalne odgrywają istotną rolę w patogenezie choroby niedokrwiennej serca i niewydolności serca. Zwiększone ich stężenie związane jest z przyspieszonym rozwojem miażdżycy, jest też uznanym niekorzystnym czynnikiem rokowniczym w zawale serca i w niewydolności serca [63]. Dysfunkcja śródbłonna, opisywana w wielu stanach patologicznych, między innymi w otyłości, cukrzycy, miażdżycy, insulinooporności związana jest ze zwiększoną sztywnością tętnic [68]. Dysfunkcja śródbłonna występuje we wczesnych stadiach miażdżycy, nawet w młodym wieku. Może być mechanizmem łączącym otyłość, brak aktywności fizycznej i zwiększoną sztywność tętnic [63].

Wszystkie wymienione czynniki mogą modyfikować właściwości układu tętniczego wpływając na sztywność dużych tętnic, opór naczyń

obwodowych i własności fali odbitej. Tym samym wpływać mogą na wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna.

Obserwacje w prezentowanej pracy własnej są odmienne niż poczynione przez Vergnaud i wsp. [39]. Badacze ci wykazali, że wartość PPA rośnie wraz ze wzrostem BMI. Badania swoje przeprowadzili jednak nie wśród osób zdrowych, ale w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i zespołem metabolicznym. W porównaniu z grupą zdrowych osób prezentowaną w pracy własnej, pacjenci badani przez wspomnianych autorów byli starsi, mieli wyższe BMI, szybszą spoczynkową częstość pracy serca, zażywali leki hipotensyjne [39].

W przedstawianej pracy własnej zaobserwowano również, że w całej populacji istnieje ujemna korelacja między wiekiem, a wskaźnikiem amplifikacji ciśnienia tętna. Wartości PPA u zdrowych osób modyfikowane są przez wiele czynników, takich jak wiek, płeć, wzrost czy częstość pracy serca. Ostatnie analizy danych z badania Framingham sugerują, że u osób młodych rozkurczowe ciśnienie tętnicze jest lepszym czynnikiem prognostycznym wystąpienia w przyszłości choroby niedokrwiennej serca niż ciśnienie tętna [35]. Wilkinson i wsp. wykazali, że różna wartość rokownicza ciśnienia tętna dla różnych przedziałów wiekowych wynika z modyfikowanej wiekiem różnicy wartości wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna [36].

W związku z opisaną powyżej różną wartością prognostyczną ciśnienia tętna grupę badaną podzielono na dwie podgrupy: osób młodszych do 49 roku życia i osób starszych po 50 roku życia. Zaobserwowano, że wiek koreluje ujemnie ze wskaźnikiem wzmocnienia ciśnienia tętna tak w całej populacji badanej jak i w grupie osób młodszych do 49 roku życia. Obserwacja

ta jest zgodna z obserwacjami wielu badaczy. Wiek jest bowiem jednym z głównych niemodyfikowalnych czynników związanych ze zmniejszeniem wartości PPA. Wynika to z naturalnego procesu starzenia się dużych naczyń i zwiększeniem centralnego ciśnienia skurczowego oraz centralnego PP [30].

Na szczególną uwagę zasługuje fakt, że w badaniach własnych wykazano, że w grupie osób starszych (po 50 roku życia), z wartością wskaźnika wzmocnienia ciśnienia tętna nie koreluje wiek, przy zachowanej ujemnej korelacji z zawartością tłuszczu. Sugeruje to być może, że w tej grupie wiekowej zmiany właściwości tętnic, a tym samym wartość wskaźnika wzmocnienia ciśnienia tętna są bardziej zależne od ilości tkanki tłuszczowej niż wieku.

W prezentowanej pracy zaobserwowano, że zawartość tłuszczu w ustroju nie koreluje z wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna (CP1). Drugi parametr wpływający na wartość centralnego ciśnienia tętna, czyli aortalne ciśnienie wzmocnienia (AP) było natomiast istotnie dodatnio związane z procentową zawartością tłuszczu, zarówno w całej populacji jak i w obu podgrupach wiekowych. Obserwacje te sugerują, że procentowa zawartość tłuszczu może wpływać na wartość centralnego ciśnienia tętna także przez modyfikacje wartości aortalnego ciśnienia wzmocnienia. Jego wielkość, podobnie jak wartości wskaźnika amplifikacji tętna modyfikowane są przez własności fali odbitej. Spostrzeżenia te są zgodne z obserwacjami Cecelja i wsp., którzy podjęli w swojej pracy próbę wyjaśnienia, który z parametrów tj. AP czy CP1 w przeważającym stopniu determinuje wartość centralnego ciśnienia tętna [26]. Wykazali, że wartość centralnego ciśnienia tętna zależy głównie od wartości ciśnienia wzmocnienia. Parametr ten w ponad

70% odpowiada za zmiany CPP. Cecelia i wsp. wykazali ponadto, że wartość aortalnego ciśnienia wzmocnienia nie wykazuje żadnego związku z prędkością fali tętna, w przeciwieństwie do wartości ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna (CP1), która korelowała dodatnio z prędkością fali tętna. Tym samym Cecelja i wsp. udowodnili, że wartość centralnego ciśnienia tętna zależy głównie od AP, które podobnie jak PPA zależy głównie od oporu obwodowego i własności fali odbitej [26].

Wykazano, że wartość PPA koreluje z ujemnie z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Nijdman i wsp. zaobserwowali, że duża wartość PPA charakteryzuje osoby o niskim ryzyku sercowo naczyniowym ocenianym skalą ryzyka Framingham, grubością kompleksu intima-media czy prędkością fali tętna [37].

Wiele danych wskazuje na to, że bardziej centralne niż obwodowe ciśnienie jest związane z uszkodzeniem mięśnia sercowego i potencjalnie z ryzykiem sercowo-naczyniowym. Przy tej samej średniej wartości ciśnienia tętniczego, niższa wartość PPA może powodować bardziej niekorzystny efekty hemodynamiczne oddziałujące na centralne tętnice i serce. Przy takiej samej wartości ciśnienia tętna ocenianej na tętnicy promieniowej czy ramiennej, osoby z niższą wartością PPA będą wykazywały większe obciążenie następcze mięśnia sercowego, bowiem wartości centralnego PP będą u nich wyższe. Sugestie te potwierdzono w praktyce. Wśród chorych z niewydolnością nerek, nie wartość ramiennego PP, ale niska wartość PPA była niezależnym czynnikiem ryzyka wszystkich zgonów i zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych [24]. W grupie pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, którzy przyjmowali leki hipotensyjne oceniano regresję masy lewej komory w wyniku

leczenia. Po roku obserwacji okazało się, że stopień regresji był niezależnie związany ze zwiększeniem wartości PPA, nie korelował natomiast z wartością ramiennej PP [33].

Wyniki badań prowadzonych w ostatnich latach sugerują, że wartość centralnego ciśnienia w aorcie może być niezależnym czynnikiem ryzyka uszkodzeń narządowych w obrębie układu sercowo-naczyniowego i niekorzystnych zdarzeń klinicznych. Biorąc pod uwagę opisane wcześniej implikacje kliniczne wynikające z wartości ciśnień na poziomie aorty i PPA, pojawia się pytanie czy istnieją interwencje terapeutyczne, których stosowanie mogłoby modyfikować te parametry.

W badaniach własnych wykazano, że PPA koreluje ujemnie z zawartością tłuszczu w ustroju. Wydaje się zatem, że redukcja ilości tkanki tłuszczowej wpływać może na zwiększenie wartości PPA. Potwierdzenie takiej hipotezy wymaga przeprowadzenia odpowiednich obserwacji klinicznych.

Otyłość może wpływać na układ krążenia poprzez zwiększenie sztywności naczyń, co prawdopodobnie predysponuje do rozwoju nadciśnienia i przedwczesnego starzenia się układu tętniczego. Zwiększona zawartość tkanki tłuszczowej i zwiększony obwód pasa uznane zostały za czynniki ryzyka przyspieszonego sztywnienia naczyń u osób starszych i w średnim wieku [53]. Zebekakis i wsp. wykazali, że w szerokim przedziale wiekowym od 10 do 86 lat zarówno sztywność, jak i średnica obwodowych tętnic mięśniowych udowej i ramiennej zwiększają się wraz ze wzrostem wartości BMI. W przypadku dużych tętnic elastycznych, zależność między sztywnością, a BMI okazała się bardziej złożona i modyfikowana przez płeć i wiek [65]. W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach oraz u ludzi stwierdzono, że wzrost masy

ciała prowadzi do zwiększenia objętości płynu pozakomórkowego, rzutu serca i przepływu obwodowego zarówno w tkance tłuszczowej jak i pozostałych tkankach [66]. Zwiększenie masy ciała wiąże się z koniecznością dostarczenia większej ilości energii. Lokalne stężenie wazoaktywnych metabolitów także się zwiększa, konieczne staje się zatem usunięcie większej ilości produktów przemiany materii. Zwiększony przepływ obwodowy wydaje się być procesem adaptacyjnym, a mechanizmy do niego prowadzące są złożone. Zmiany hemodynamiczne, zjawisko „naprężeń ścinających” (shear stress) oraz aktywacja układów neurohormonalnych mogą częściowo wyjaśniać zależność między otyłością, a krótkoterminową zmianą reaktywności naczyń, która w wieloletniej perspektywie prowadzić może do adaptacyjnych zmian strukturalnych [67].

Ferreira i wsp. wykazali, że akumulacja trzewnej tkanki tłuszczowej jest niezależnym czynnikiem zwiększonej sztywności naczyń już po 36 roku życia [67]. Wildman i wsp. wykazali natomiast, że sztywność naczyń koreluje z otyłością u osób starszych i młodszych między 20-30 rokiem życia. Zależność ta jest bardzo istotna ze względów klinicznych i dowodzi, że niekorzystny wpływ nadmiaru tkanki tłuszczowej pojawia się bardzo wcześnie i nawet w młodym wieku wpływa na podatność tętnic [53].

Kolejnym interesującym zagadnieniem jest ustalenie na ile wpływ otyłości na właściwości tętnic jest odwracalny i jaka jest dynamika tego procesu. Wydaje się, że gdyby zależność między otyłością, a zmianą właściwości tętnic obserwowano tylko w grupie osób starszych, byłoby to równoznaczne z tym, że otyłość musi być obecna wiele lat, zanim spowoduje zmiany komórkowe i strukturalne w układzie tętnicznym. Tymczasem obserwacje Wildmana i wsp.

sugerują, że skoro zmiany podatności naczyń pojawiają się już u młodych otyłych, tym samym dla powstania zmian naczyniowych nie jest konieczny długotrwały przewlekły wpływ nadmiaru tkanki tłuszczowej [53].

Niesłuchanie ważna z punktu widzenia epidemiologii jest odpowiedź na pytanie czy wpływ otyłości na własności tętnic jest odwracalny.

Sakuragi i wsp. oceniali wśród dzieci wpływ otyłości i aktywności fizycznej na prędkość fali tętna. Wykazali, że zwiększona masa ciała, otyłość i mała aktywność fizyczna związane są ze zwiększoną sztywnością tętnic [54].

Wildman i wsp wykazali, że przyrost wagi w ciągu roku wiąże się ze zwiększeniem sztywności naczyń, utrata wagi natomiast prowadzi do zmniejszenia prędkości fali tętna. Zależność tą obserwowano nawet po uwzględnieniu wpływu rasy, wieku, płci czy zmian ciśnienia tętniczego. Zmniejszenie podatności tętnic w ciągu zaledwie roku przybierania na wadze i to niezależnie od wyjściowego BMI, sugeruje bardzo dynamiczny charakter wpływu tkanki tłuszczowej na naczynia. Fakt, że zwiększenie sztywności naczyń autorzy pracy obserwowali niezależnie od wagi wyjściowej sugeruje, że nawet niewielkie zwiększenie masy ciała u osób z pierwotnie prawidłowym BMI nie pozostaje bez wpływu na układ tętniczy. Dane te wskazują na silną zależność między zmianami masy ciała, a regresją bądź progresją sztywności tętnic [53].

Podsumowując wyniki przeprowadzonych badań własnych można stwierdzić, że w badanej populacji wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna koreluje ujemnie z wiekiem w całej grupie badanej. Ponadto wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna koreluje ujemnie z zawartością tłuszczu w ustroju, a korelacja ta jest niezależna od innych czynników determinujących

wartość PPA, takich jak wiek, wzrost, płeć i częstość pracy serca. W grupie osób starszych wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna nie koreluje z wiekiem przy zachowanej ujemnej korelacji z zawartością tłuszczu. Ponadto zawartość tłuszczu w ustroju koreluje dodatnio z wartością aortalnego ciśnienia wzmocnienia, nie wykazuje związku z wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna (CP1). Brak korelacji PPA z wiekiem wśród osób po 50 roku życia, z jednocześnie istniejącą w tej grupie wiekowej dodatnią korelacją między zawartością tłuszczu a wiekiem sugeruje, że w tej grupie wiekowej zmiany właściwości tętnic są być może bardziej zależne od ilości tkanki tłuszczowej niż wieku. Odpowiedź na pytanie czy redukcja ilości tkanki tłuszczowej może wpłynąć na zmiany wartości wskaźnika wzmocnienia ciśnienia tętna wymaga dalszych badań. Nie do końca poznane są mechanizmy, jakie odpowiedzialne są za zmiany wartości wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna w zależności od zawartości tkanki tłuszczowej w ustroju. Lepsze poznanie tych mechanizmów, pozwoli być może opracować interwencje terapeutyczne, które poprzez wpływ na zawartość tłuszczu w ustroju pozwolą na modyfikację wartości wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna, a tym samym wpłyną na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Interpretując wyniki pracy pamiętać trzeba o jej ograniczeniach metodologicznych. Zawartości i rozmieszczenia tkanki tłuszczowej nie oceniano metodą tomografii komputerowej czy metodą oznaczenia pochłaniania promieniowania rentgenowskiego [68], a więc technikami pozwalającymi bardzo precyzyjnie określić ilości podskórnej i trzewnej tkanki tłuszczowej. Wykorzystując metodę bioimpedancji nie narażano jednak badanych osób na

promieniowanie rentgenowskie, koszt badania był niski, a dane uzyskiwano w ciągu kilkunastu sekund.

Osobnym zagadnieniem jest sposób oceny ciśnień na poziomie aorty. Wartości te określane były w sposób pośredni i nieinwazyjny za pomocą tonometrii aplanacyjnej i analizy fali tętna rejestrowanej na poziomie tętnicy promieniowej. Jednym z ograniczeń badania może być wykorzystanie algorytmu ogólnej funkcji transferowej do rekonstrukcji aortalnej fali tętna i wyliczenia ciśnień w aorcie. Jest to metoda powszechnie stosowana w wielu pracach badawczych, wyniki pomiarów pośrednich są porównywalne z otrzymywanymi przy pomocy metod inwazyjnych [36].

Wykorzystując opisane powyżej proste i nieinwazyjne metody oceny ciśnień na poziomie aorty i zawartości tłuszczu w organizmie możliwe było poddanie ocenie dużej liczby osób w szerokim przedziale wiekowym.

WNIOSKI

1. Wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna koreluje ujemnie z wiekiem w całej grupie badanej.
2. Wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna koreluje ujemnie z zawartością tłuszczu w ustroju. Korelacja ta jest niezależna od innych czynników determinujących wartość PPA, takich jak wiek, wzrost, płeć i częstość pracy serca.
3. Wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienie tętna nie koreluje z wiekiem w grupie osób starszych (po 50 roku życia), przy zachowanej ujemnej korelacji z zawartością tłuszczu.
4. Zawartość tłuszczu w ustroju koreluje dodatnio z wartością aortalnego ciśnienia wzmocnienia, nie wykazuje związku z wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna (CP1).

STRESZCZENIE

Zwiększone ciśnienie tętna powszechnie uznaje się za czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Wzrastająca wraz wiekiem sztywność naczyń przyczynia się do zwiększenia ciśnienia skurczowego, zwiększa się tym samym ciśnienie tętna. Uważa się, że ciśnienie tętna można traktować jako pośrednią miarę sztywności naczyń. Wartości ciśnienia tętna mierzone na poziomie aorty są niższe od mierzonych na obwodzie, a iloraz obwodowego do centralnego ciśnienia tętna określa się jako wskaźnik amplifikacji (wzmocnienia) ciśnienia tętna (PPA). Wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna uznana została w ostatnich latach za czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego niezależny od ciśnienia centralnego czy obwodowego.

Celem pracy było sprawdzenie czy istnieje związek między względną (procentową) zawartością tkanki tłuszczowej w ustroju, a parametrami odbicia fali tętna i sztywności naczyń, takimi jak: wskaźnik amplifikacji ciśnienia tętna (PPA) oraz aortalne ciśnienie wzmocnienia (CAP).

Badanie przeprowadzono w grupie 367 zdrowych ochotników. Od każdego z nich zebrano szczegółowy wywiad dotyczący ewentualnych dolegliwości i schorzeń. Żaden z badanych ochotników nie podawał w wywiadzie chorób przewlekłych oraz nie przyjmował leków.

W celu oceny obwodowego i centralnego ciśnienia tętniczego rejestrowano w sposób nieinwazyjny oraz ciągły kształt fali tętna na poziomie tętnicy promieniowej przy pomocy urządzeń Colin BMP i Sphygmocor Mx. Na podstawie uzyskanych danych przy wykorzystaniu funkcji transferowej rekonstruowano kształt centralnej fali tętna. Wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia pulsu (PPA) określano jako iloraz ciśnienia tętna na obwodzie i

ciśnienia tętna centralnego: $PPA = PPP / CPP$. Ponadto, u każdej osoby przy pomocy urządzenia BODYSTAT określano procentową zawartość tłuszczu w ustroju.

W przeprowadzonej pracy wykazano, że wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna koreluje ujemnie z wiekiem w całej grupie badanej. Zaobserwowano ponadto, że wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna koreluje ujemnie z zawartością tłuszczu w ustroju. Korelacja ta jest niezależna od innych czynników determinujących wartość PPA, takich jak wiek, wzrost, płeć i częstość pracy serca. Wykazano również, że wartość wskaźnika amplifikacji ciśnienia tętna nie koreluje z wiekiem w grupie osób starszych (po 50 roku życia), przy zachowanej ujemnej korelacji z zawartością tłuszczu. Zaobserwowano, że zawartość tłuszczu w ustroju koreluje dodatnio z wartością aortalnego ciśnienia wzmocnienia, nie wykazuje związku z wartością ciśnienia pierwszego szczytu skurczowego aortalnej fali tętna (CP1).

ABSTRACT

Pulse pressure (PP) is considered a surrogate measure of arterial stiffness and an important risk factor for cardiovascular outcomes. Peripheral PP measured at the brachial artery does not equal that obtained at a central artery like the aorta or the carotid arteries - this difference contributes to a physiological phenomenon of pulse pressure amplification (PPA) between central and peripheral arteries. Recent data indicates that a lower PPA may be associated with higher risk of cardiovascular outcomes.

The aim of this study was to evaluate the relation between body fatness and pulse pressure amplification in healthy subjects. In addition, we have analyzed the association between body fatness and peripheral and central pressure waveform descriptors which contribute to PPA.

Three hundred and sixty seven healthy volunteers were recruited. Their health status was evaluated by detailed history and physical examination. All subjects were normotensive and none was taking any medications. We used a continuous pulse wave recording of the radial pulse (Colin BPN). A central arterial waveform was reconstructed live (Sphygmocor) on the basis of the appreciated radial pulse. Both the recorded radial and the reconstructed aortic pressure waveforms were transferred to a PC for pulse wave analysis and data storage. The value of PPA was defined as the ratio of peripheral PP to central PP

A bio-impedance analyzer (Bodystat 1500) was used to measure body composition, i.e. the amount of water, lean tissue and fat.

Pearson correlations and multiple linear regressions were used for the analysis of the association between PPA and clinical variables.

Our analysis has shown that PPA is negatively associated with age and inversely associated with body fatness over a wide age range. The association PPA with body fatness turned out to be independent of gender, age, body height, heart rate and MBP. Body fatness was found to be inversely associated with PPA in the whole population and in both age categories even though the PPA did not correlate with age in individuals older than 50 years. Percentage body fat was shown to be significantly positively associated with augmentation pressure, a component of central pulse pressure, but not with pressure at P1.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Rajzer M., Kawecka – Jaszcz K. Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego. *Via Medica* 2002, Nadciśnienie tętnicze 2002, tom 6, nr 1, 61-73
- [2] Trzebski A. Fizjologia człowieka z elementami fizjologii stosowanej i klinicznej pod red. W.Z. Traczyka i A.Trzebskiego; Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich 1989, tom I
- [3] Oliver J.J., Webb D.J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arteriocler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2003, 23, 554-556
- [4] O`Rurke M., Hayward C.S., Lehman E.D. Arterial stiffness in hypertension : a Companion to *Brunner & Rectors the Kidney ed. by S. Oparil A Weber*. Wyd. 5. 1996: 134 -135
- [5] Izzo J.L., Shykoff B.E. Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Reviews in cardiovascular medicine* 2001; 2: 29-40
- [6] Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R i wsp. Aortic stiffness is independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241
- [7] Meaume S., Rudnichi A., Lynch A. i wsp. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old. *J. Hypertens.* 2001; 19: 871-877
- [8] Blacher J., Safar M.E., Guerin AP i wsp. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003; 63: 1852-1860
- [9] Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G. i wsp. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function ? *Circulation* 2002; 106: 2085- 2090
- [10] Willum Hansem T., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. i wsp. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-670

- [11] Avolio A. P., Van Bortel L., M., Boutouyrie P. i wsp. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 375-383
- [12] O` Rourke M.F., Pauca A., Jiang X. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51: 507-522
- [13] O` Rourke M.F., Kelly R.P. Wave reflection in the systemic circulation and its implication in ventricular function. *J Hypertension* 1993; 11: 327-337.
- [14] Cohn J.N., Quyyumi A.A., Hollenberg N.K. i wsp. Surrogate markers for cardiovascular disease. Functional markers. *Circulation* 2004; 109: IV-31-IV-46
- [15] Weber T., Auer J., O`Rourke M.F. i wsp. Arterial stiffness, wave reflection and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184-189
- [16] Nakayama Y., Tsumura K., Yamashita N. i wsp. Pulsatility of ascending aortic pressure waveform is a powerful predictor of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 2000; 101: 470-472
- [17] Gatzka C.D., Cameron J.D., Kingwell B.A. i wsp. Relation between coronary disease aortic stiffness and left ventricular structure in a population sample. *Hypertension* 1998; 32: 575-578
- [18] Boutouyrie P., Bussy C., Lacolley P. i wsp. Association between local pulse pressure mean blood pressure and large artery remodeling. *Circulation* 1999; 100: 1087- 1093
- [19] Kelly R., Tunin R., Kass D. Effect of reduced aortic compliance on left ventricular contractile function and energetics in vivo. *Circ Res.* 1992; 71: 490-502
- [20] Dart A.M., Kingwell B.A. Pulse Pressure - A Review of Mechanisms and Clinical Relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 975-984
- [21] Kannel W., Gordon T., Schwartz M. Systolic versus diastolic blood pressure and the risc of coronary heart disease. *Am J Cardiology* 1971; 27: 335-346
- [22] Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D. i wsp. The relation of blood pressure to coronary artery disease risk as a function of age : the

- Framingham Heart Study (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 35 (Suppl. A): 291
- [23] Van der Giezen A.M., Schopmann-Geurts van Kessel J.G. Schouten E.G. i wsp. Systolic blood pressure and cardiovascular mortality among 13.740 Dutch women. *Prev Med* 1990; 19:456-65
- [24] Safar M., Blacher J., Pannier B. i wsp. Central pulse pressure and mortality in end stage renal disease. *Hypertension* 2002;39:735-738
- [25] Camron J., Mc Grath B., Dart A. Use of radial artery aplanation tonometry and a generalized transfer function to determine aortic pressure augmentation in subjects with treated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32: 1214-1220.
- [26] Cecelja M., Jiang B. McNeill K. i wsp. Increased wave reflection rather than central arterial stiffness is the main determinant of raised pulse pressure in women and relates to mismatch in arterial dimensions. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 695-703
- [27] Remington J., Wood E. Formation of the peripheral pulse contour in man. *J Appl Physiol.* 1956; 9: 433-442
- [28] McEniery C.M., Yasmin, Hall I.R., Qasem A. i wsp. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and pulse wave velocity. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 1753-1760
- [29] Lakatta E. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: Cellular and molecules to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107: 490
- [30] McEniery C.M., Yasmin, McDonnell B. i wsp. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension.* 2008; 51: 1476-1482
- [31] Williams B., Lacy P.S., for the CAFÉ and ASCOT Investigators. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 705-713
- [32] Gatzka C. D., Kingwell B.A., Cameron J.D., i wsp. The ANBP2 investigators. Gender differences in the timing of arterial wave reflections beyond body high *J Hypertension* 2001; 19: 2197 -2203

- [33] Agabiti –Rosei E., Mancia G., O' Rourke M.F. i wsp. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007; 50: 154-60.
- [34] Benethos A., Thomas F., Joly L., i wsp. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiology* 2010; 55: 1032-1037
- [35] Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A. i wsp. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-1249
- [36] Wilkinson I., Franklin S., Hall I. i wsp. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001; 38: 1461-1466
- [37] Nijdman M., Plantinga Y., Hulsen H. Pulse pressure amplification and risc of cardiovascular disease. *Am J of Hypert* 2008; 21: 388-392
- [38] The CAFE Investigators for the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the conduit artery function evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006;113:1213-1225.
- [39] Vergnaud A., Protogerou A., Li Y. i wsp. Pulse pressure amplification, adiposity and metabolic syndrome in subjects under chronic antihypertensive therapy: The role of heart rate. *Atherosclerosis* 2007; 199: 222-229.
- [40] Tokita A, Ishigakia Y, Okimotoa H, Hasegawac H, Koiwad Y, Katoe M et al. Carotid arterial elasticity is a sensitive atherosclerosis value reflecting visceral fat accumulation in obese subjects. *Atherosclerosis* 2009; 206: 168–172
- [41] Wykretowicz A, Adamska K, Guzik P, Krauze T, Wysocki H. Indices of vascular stiffness and wave reflection in relation to body mass index or body fat in healthy subjects. *Clin and Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 1005–1009
- [42] Chen Ch., Nevo E., Fetics B. Estimation of Central Aortic Pressure Waveform by Mathematical Transformation of Radial Tonometry Pressure. *Circulation* 1997

- [43] SphygmoCor Guide, AtCor Medical Pty Ltd. West Ryde (Sydney), Australia
- [44] Roubenoff R. Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1996 Sep; 64 (3 Suppl): 459S-462S
- [45] Szczeklik A. Choroby Wewnętrzne, Medycyna Praktyczna 2005, tom I
- [46] Stevens J., Cai J., Evenson K.R i wsp. Fitness and fatness as predictors of mortality from all causes and from cardiovascular disease in men and women in the lipid research clinics study. *Am J Epidemiol.* 2002;156: 832-841
- [47] Despres J.P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risc. *Eur Heart J* 2006; suppl. B: B4-B12
- [48] Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A. i wsp. Metabolic syndrome. A comprehensive perspective based on interaction between obesity, diabetes and inflammation. *Circulation* 2005; 111: 1448-1454
- [49] Field A.E., Coacley E.H., Must A. i ws. Impact of overweight on the risc of developing common chronic disease during a 10 – year period. *Arch Intern. Med.* 2001; 161: 1581-1586
- [50] Tatoń J., Czech A., Bernas M. *Kardiodiabetologia. Wydawnictwo medyczne Via Medica* 2002; część I, rozdz 2
- [51] Sutton-Tyrrell K., Newman A., Simonsick E.M. i wsp. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study on health aging, and body composition. *Hypertension* 2001; 38: 429-433.
- [52] Taquet A., Bonithon-Kopp C., Simon A. i wsp. Relations of cardiovascular risk factors to aortic pulse wave velocity in asymptomatic middle-aged women *Eur J Epidemiol.* 1993; 9: 298-306
- [53] Wildman P., Farhat G.N, Patel A.S. i wsp. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension* 2005; 45: 187-192
- [54] Sakuragi S., Abhayaratna K., Gravenmaker K.J. i wsp. Influence of adiposity and physical activity on arterial stiffness in healthy children. *Hypertension* 2009; 53: 611-616.

- [55] Bonadonna R., Groop L., Kraemer N. i wsp. Obesity and insulin resistance in humans: a dose response study. *Metabolism* 1990.; 39: 452-459
- [56] Stenvinkel P., Bolinder J., Alvestrand A. i wsp. Effects of insulin on renal hemodynamics and the proximal and distal tubular sodium handling in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 35: 1042-1048
- [57] Landsberg L. Aktywacja współczulna zależna od insuliny: rola w patogenezie nadciśnienia związanego z otyłością (czyli jak i dlaczego insulina wpływa na ciśnienie tętnicze). *Juornal of Hypertension- wydanie polskie* 2002 tom 1 nr 4
- [58] Ulrich P., Cerami A. Protein glycation, diabetes and aging. *Recent Prog Horm Res.* 2001; 56: 1-21
- [59] Yki – Järvinen H. Nonglycemic effects of insulin. *Clinical Cornerstone Supl. 4* 2003 Excerpta Medica, Inc.
- [60] Montagnani M, Quon M. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension. *Diabetes Obes Metab.* 2000; 2: 285-292
- [61] Singhal A., Farroqi I.S., Cole T.J. i wsp. Influence of leptin on arterial distensibility: a novel link between obesity and cardiovascular disease ? *Circulation* 2002 ; 106: 1919-1924
- [62] Engeli S. Sharma A. Role of adipose tissue for cardiovascular –renal regulation in health and disease. *Horm Metab Res.* 2000; 32: 485-499
- [63] Bouloumie A., Drexler H., Lafontan M. i wsp. Leptin the produkt of OB. Gene promotes angiogenesis. *Circ Res.* 1998; 83: 1059 – 1066
- [64] Creager M.A, Luscher T.F. Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences and medical therapy. *Circulation* 2003;108: 1527 -1532
- [65] Zebekakis P., Nawrot T. Thijs L. Obesity is associated with increased arterial stiffness from adolescence until old age. *J. Hypert.* 2005; 23: 1839- 1846
- [66] Hall J.E. the kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41 :625-633
- [67] Ferreira I., Twisk J., van Machelen W. i wsp. Current and adolescent body fatness and fat distribution: relationship with carotid intima media

thickness and large artery stiffness at the age of 36 years. *J Hypertens* 2004; 22: 145-155

- [68] Sutton – Tyrrell K., Newman A., Simonisc E.M i wsp. Aortic Stiffness is associated with visceral obesity in older adults enrolled in the study of Health, Aging and Body Composition *MHypertension* 2001; 38: 429-433
- [69] Hagazi R., Sutton- Tyrrell K., Ewans R. i wsp. Relationship of adiposity to subclinical atherosclerosis in obese patients with typ 2 diabetes. *Obes. Res.* 2003; 11: 1597-1605