Analiza arterijske elastičnosti na uzorku opće populacije i u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja

Gunjača, Grgo

Doctoral thesis / Disertacija

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:497615

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

GRGO GUNJAČA

ANALIZA ARTERIJSKE ELASTIČNOSTI NA UZORKU OPĆE POPULACIJE I U BOLESNIKA S OPSTRUKCIJSKOM APNEJOM TIJEKOM SPAVANJA

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT
2015.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu,
Katedra za Farmakologiju

Voditelj rada: Prof. dr. sc. Mladen Boban, dr. med.

Zahvale:

Hvala cijelom timu „Dalmatinaca“ bez kojih ne bi bilo moguće izraditi ovu disertaciju. Posebne zahvale mom mentoru prof. Mladenu Bobanu koji me je nesebično vodio od samog početka istraživanja do kraja pisanja disertacije, doc. Ani Jerončić čija je iznimna stručnost u statističkoj analizi omogućila donošenje vrijednih i ispravnih zaključaka, te naposljetku prof. Zoranu Đogašu na njegovom velikom doprinosu u kliničkoj primjeni ove lijepe priče o arterijskoj elastičnosti.

Hvala mojoj obitelji na velikoj podršci, razumijevanju i strpljenju.

SADRŽAJ PREMA POGLAVLJIMA

1. UVOD 5

1.1 Elastičnost arterijske stjenke 5

1.1.1 Arterije i pulsni val 5

1.1.2 Patogeneza smanjene arterijske elastičnosti i čimbenici rizika 12

1.1.3 Procjena elastičnosti arterijske stjenke 14

1.1.4 Pokazatelji elastičnosti arterijske stjenke 15

Brzina pulsnog vala (PWV) 16

Augmentacijski indeks (AIx) 17

Centralni sistolički tlak (cSP) 21

Tlak pulsa (PP) 21

1.2 Arterijska elastičnost u kliničkoj praksi 22

1.3 Opstrukcijska apneja tijekom spavanja i arterijska elastičnost 23

2. PROBLEMATIKA RADA 26

2.1 Usporedba uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph) 26

2.2 Validacija normativnih formula za augmentacijski indeks 27

2.3. Jednogodišnje praćenje arterijske elastičnosti u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja liječenih adaptivnim pozitivnim tlakom zraka u dišnim putovima 28

3. CILJEVI 30

4. HIPOTEZE 30

5. METODE, ISPITANICI (BOLESNICI) I POSTUPCI 31

5.1 Ispitanici i dizajn studije 31

5.1.1 Ispitanici u studiji usporedbe uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph) . 31

5.1.2 Ispitanici u studiji za validaciju normativnih formula 32

5.1.3 Ispitanici s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja 33

5.2 Postupci 33

5.2.1 Antropometrijska mjerenja 33

5.2.2 Mjerenje arterijskog tlaka 34

5.2.3 Mjerenje elastičnosti arterijske stjenke 34

5.2.3.1 SphygmoCor (tonometrija) 35

5.2.3.2 Arteriograph (oscilometrija) 36

5.2.4 Normativne formule za izračun augmentacijskog indeksa 38

5.2.5 Dijagnostički algoritam za utvrđivanje postojanja opstrukcijske apneje tijekom spavanja, kriteriji odabira bolesnika i postupci kontrolnih mjerenja 38

5.3 Uređaji 39

5.4 Protokol / hodogram istraživanja 41

5.5. Statistička obrada podataka 42

5.5.1 Usporedba uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph) 42

5.5.2 Validacija normativnih formula za augmentacijski indeks 42

5.5.3 Jednogodišnje praćenje arterijske elastičnosti u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja liječenih adaptivnim pozitivnim tlakom zraka u dišnim putovima 43

6. REZULTATI 44

6.1 Usporedba uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph) 44

6.1.1 Osnovne karakteristike ispitanika 44

6.1.2 Grafički prikaz i analiza 46

6.1.3 Bland-Altman analiza 49

6.1.4 Diskriminatori klastera 55
6.1.5 Potvrda klastera - MARS analiza 56
6.2 Validacija normativnih formula za augmentacijski indeks 58
6.2.1 Osnovne karakteristike ispitanika iz uzorka populacije 58
6.2.2 Kohorta niskog kardiovaskularnog rizika 59
6.2.3 Podudarnost izmjerenih i predviđenih vrijednosti cAIx-a pomoću normativne formule u hrvatskoj kohorti niskog kardiovaskularnog rizika 62
6.2.4 Utjecaj dobi na nepodudarnost cAIx-a 64
6.3 Rezultati jednogodišnjeg praćenja arterijske elastičnosti u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja liječenih adaptivnim pozitivnim tlakom zraka u dišnim putovima 66
6.3.1 Osnovne karakteristike ispitanika 66
6.3.2 Promjene u arterijskoj elastičnosti i arterijskom tlaku 67
7. RASPRAVA 70
7.1 Usporedba uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph) 70
7.2 Validacija normativnih formula za augmentacijski indeks 76
7.3 Jednogodišnje praćenje arterijske elastičnosti u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja liječenih adaptivnim pozitivnim tlakom zraka u dišnim putovima 79
8. ZAKLJUČCI 82
9. SAŽETAK 83
10. SUMMARY 84
11. LITERATURA 85
12. KRATKI ŽIVOTOPIS 97

POPIS OZNAKA I KRATICA

AHI – apneja hipopneja indeks

AIx – augmentacijski indeks (engl. augmentation index)

AG - Arteriograph

cAIx – centralni augmentacijski indeks (engl. central augmentation index)

pAIx – periferni augmentacijski indeks (engl. peripheral augmentation index)

APAP – adaptivni pozitivni tlak zraka (engl. adaptive positive air pressure)

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak zraka (engl. continuous positive airway pressure)

cSP – centralni sistolički tlak (engl. central systolic pressure)

EKG – elektrokardiogram

ESS – Epworthova skala pospanosti tijekom budnosti (engl. Epworth sleepiness scale)

GTF – generalna transferna funkcija

HDL – lipoproteini visoke gustoće (engl. high density lipoprotein)

BMI – indeks tjelesne mase (engl. body mass index)

LDL – lipoproteini visoke gustoće (engl. low density lipoprotein)

LVET – vrijeme trajanja ejekcije lijevog ventrikula (engl. left vetricular ejection time)

ODI – desaturacijski indeks kisika (engl. oxygen desaturation index)

OSA – opstrukcijska apneja tijekom spavanja (engl. obstructive sleep apnea)

SC – SphygmoCor

SD – standardna devijacija

sur. – suradnici

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

PP – tlak pulsa (engl. pulse pressure)

PWV – brzina pulsnog vala (engl. pulse wave velocity)

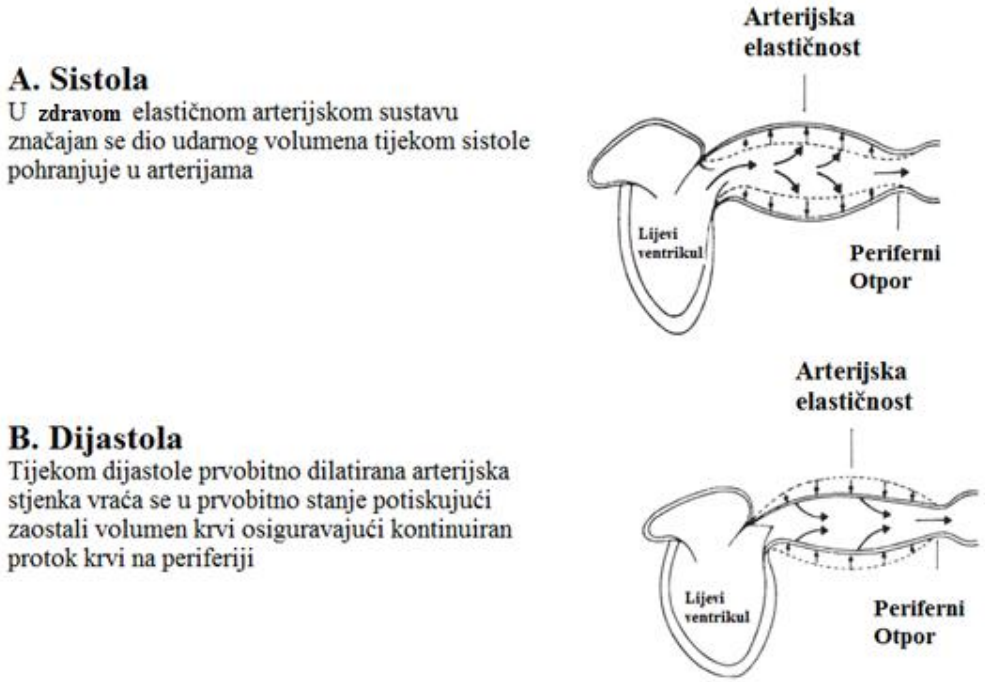
Tr – vrijeme povratka reflektirajućeg vala do točke sumacije s inicijalnim valom (engl. time of return)

1. UVOD

1.1 Elastičnost arterijske stjenke

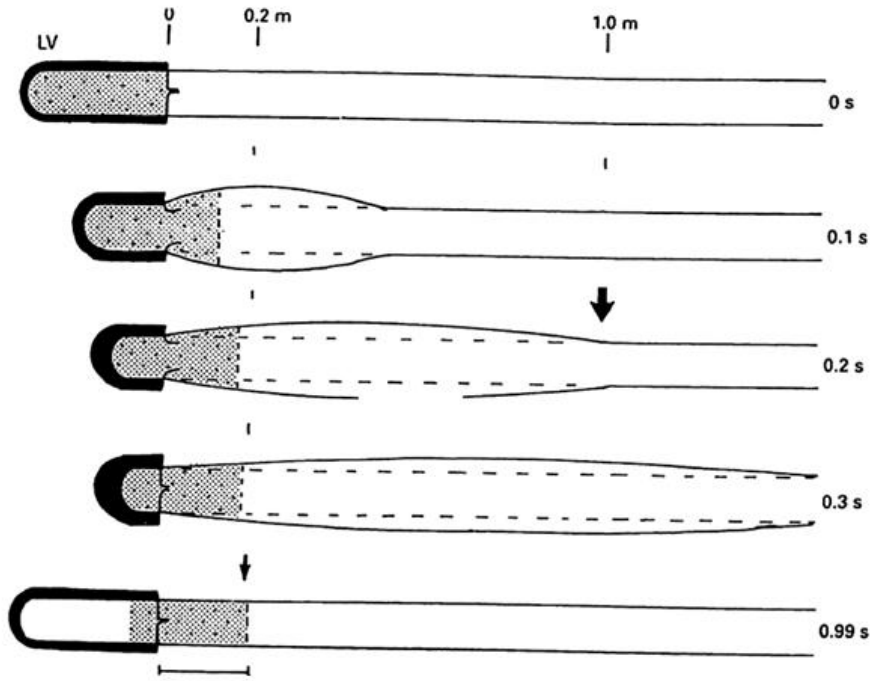
1.1.1 Arterije i pulsni val

Arterije su krvne žile koje prenose krv od srca do perifernih organa i tkiva. Osim funkcije provođenja krvi, zahvaljujući svojoj elastičnoj strukturi, prilagođavaju se oscilacijama tlaka krvi koji nastaje radom srca. Naime, srce kao mehanička pumpa pulsirajući izbacuje krv u arterije koje imaju ključnu ulogu u ublažavanju tog, za periferne organe, potencijalno štetnog fenomena. Aorta, najelastičnija od svih arterija, prva prima udarni volumen krvi iz srca tijekom sistole. Širenjem aorta zadržava i do 60% udarnog volumena tijekom sistole, a u dijastoli, kada nema dotoka krvi iz srca, skupljanjem (vraćanjem u početno stanje) potiskuje nakupljenu krv (1). Na taj način, elastičnost aorte i ostalih arterija omogućuje stalan protok krvi u perifernim tkivima i organima (Slika 1.1.1.1).



Slika 1.1.1.1 – Shematski prikaz uloge arterijske (aortne) elastičnosti u osiguravanju kontinuiranog protoka kroz perifernu cirkulaciju (*Izvor: London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. Nephrol Dial Transpl. 2010;25(12):3815-23.*)

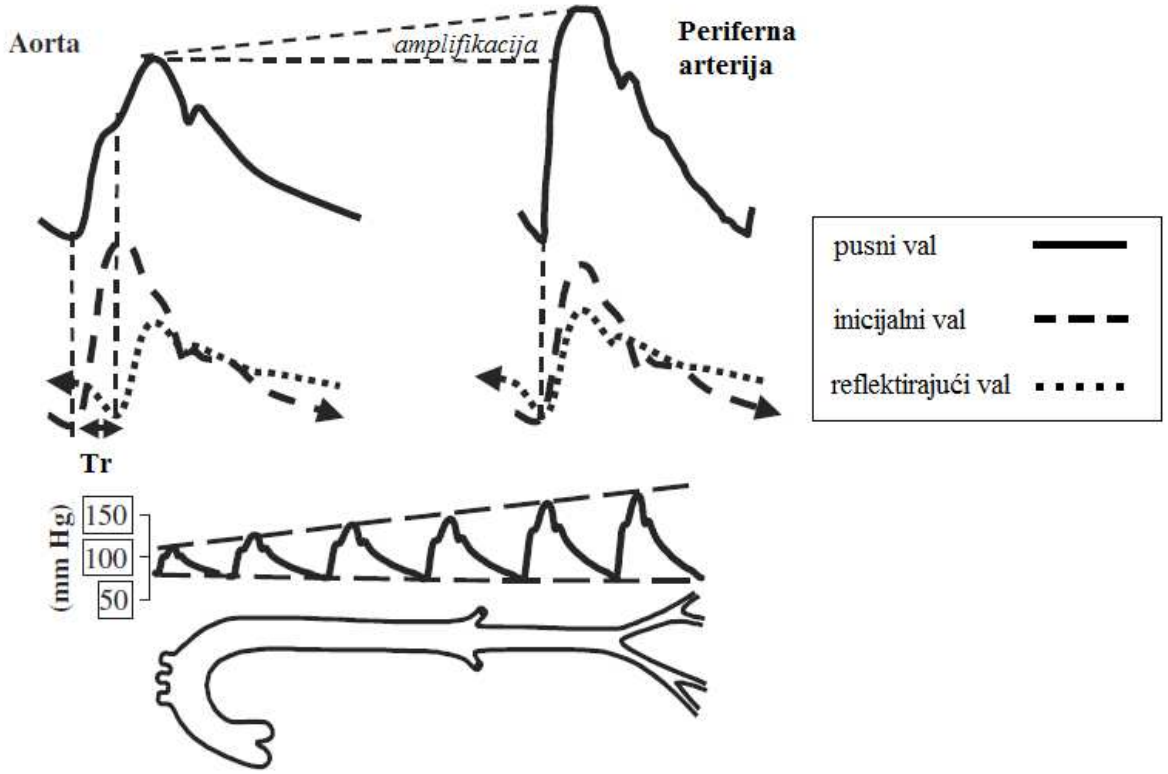
Osim sposobnosti ublažavanja udarnog volumena, aorta i arterijsko stablo ključni su za nastanak jednog drugog fenomena iznimno važnog za njihovu funkciju, a to je hemodinamski **pulsni val**. To je val koji putuje niz arterijsko stablo, a nastaje u trenutku sistole naglim ubacivanjem udarnog volumena krvi u aortu s posljedičnim širenjem promjera stjenke zbog razlike sistoličkog i dijastoličkog tlaka (tlak pulsa) i elastičnih svojstava arterija. Važno je napomenuti da je pulsni val isključivo prijenos energije tlaka pulsa niz arterijsko stablo koji za vrijeme jednog srčanog ciklusa prijeđe put od srca do najdistalnijih arterija omogućavajući protok krvi širenjem promjera arterija (2). Pogrešno bi bilo zamijeniti fenomen širenja pulsnog vala s protokom krvi koja za vrijeme jednog srčanog ciklusa prevali put od tek dvadesetak centimetara distalno u aortu (Slika 1.1.1.2).



Slika 1.1.1.2 – Shematski prikaz transmisije pulsnog vala kroz arterijsko stablo. U jednom srčanom ciklusu pulsni val prevali cijelo arterijsko stablo (debela strelica) dok stupac krvi (točkasta ispuna) izbačen iz lijevog ventrikula samo 20 cm (tanka strelica).
LV – lijevi ventrikul
(*Izvor: London GM, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. Hypertension. 1992;20(1):10-9.*)

Ovisno o veličini srčane ejekcije i fizičkim karakteristikama arterijskog stabla, pulsni val se mijenja dok putuje nizvodno, no bez obzira gdje se nalazi uvijek zadržava svoje glavne odrednice. Sastoji se od inicijalnog (prvog, početnog) pulsnog vala koji putuje kroz provodne arterije i parcijalno se reflektira na mjestima gdje postoji razlika u otporu kao na primjer mjesta grananja arterija, promjena promjera stjenke ili sastava tkiva stjenke niz cijelo arterijsko stablo, a zaključno na prelasku iz provodnih arterija u arteriole gdje srednji tlak snažno opada (3). Pri tome nastaju mnogobrojne male refleksije, stapaju se u jedinstveni reflektirajući val koji putuje obrnutim smjerom natrag prema srcu i susreće se s inicijalnim valom. Ovaj se proces odvija gotovo trenutačno, te se na inicijalni pulsni val nadograđuje (sumira) reflektirajući val. Oni sada zajedno sačinjavaju cjelokupni pulsni val koji možemo detektirati na palpabilnim arterijama kao puls.

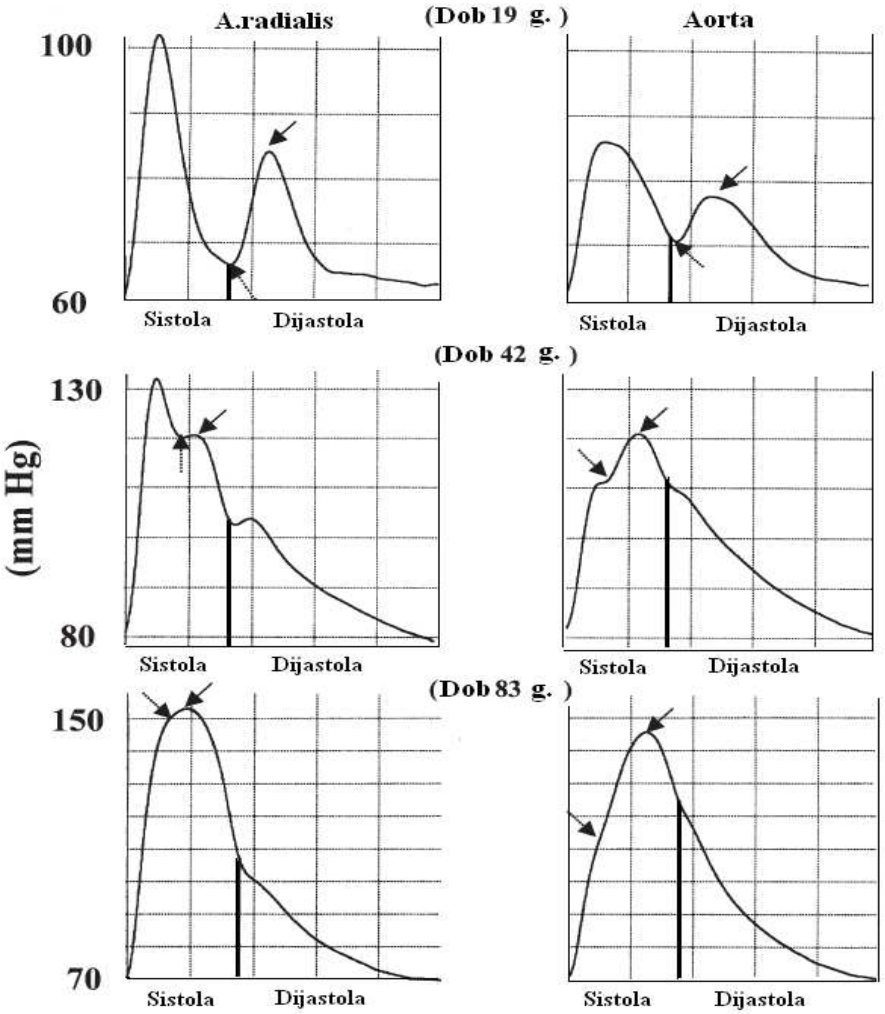
Kod zdrave elastične aorte, inicijalni val ima manju amplitudu (jer se dio krvi zadržava u proširenoj aorti), putuje sporije niz arterijsko stablo, te se zbog vremena potrebnog reflektirajućem valu da prevali put od mjesta refleksije natrag do aorte, preklapanje dvaju valova odvija za vrijeme dijastole. Opisano odgođeno preklapanje inicijalnog i reflektirajućeg vala rezultira povećanjem centralnog (aortnog) tlaka u ranoj dijastoli, što za posljedicu ima koristan učinak na koronarno punjenje. Nasuprot tome, u perifernim arterijama sumacija inicijalnog i reflektirajućeg vala odvija se gotovo istovremeno jer se anatomski periferne arterije nalaze blizu mjestu refleksije. Zbog svega navedenog u elastičnom arterijskom stablu imamo porast sistoličkog tlaka od aorte prema periferiji – tzv. amplifikacija (Slika 1.1.1.3).



Slika 1.1.1.3 – Shematski prikaz pulsnih valova koji putuju od aorte do periferije i natrag u zdravom elastičnom arterijskom stablu. Reflektirajući val se vraća u aortu sa zakašnjenjem ovisno o vremenu putovanja (Tr). Inicijalni i reflektirajući val nisu u fazi te je tlak pulsa i sistolički tlak na aorti niži nego na periferiji. U perifernim arterijama reflektirajući val je u fazi sa inicijalnim valom (Tr=0) i njihova sumacija povisuje sistolički tlak na periferiji. (*Izvor: London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. Nephrol Dial Transpl. 2010;25(12):3815-23.)*

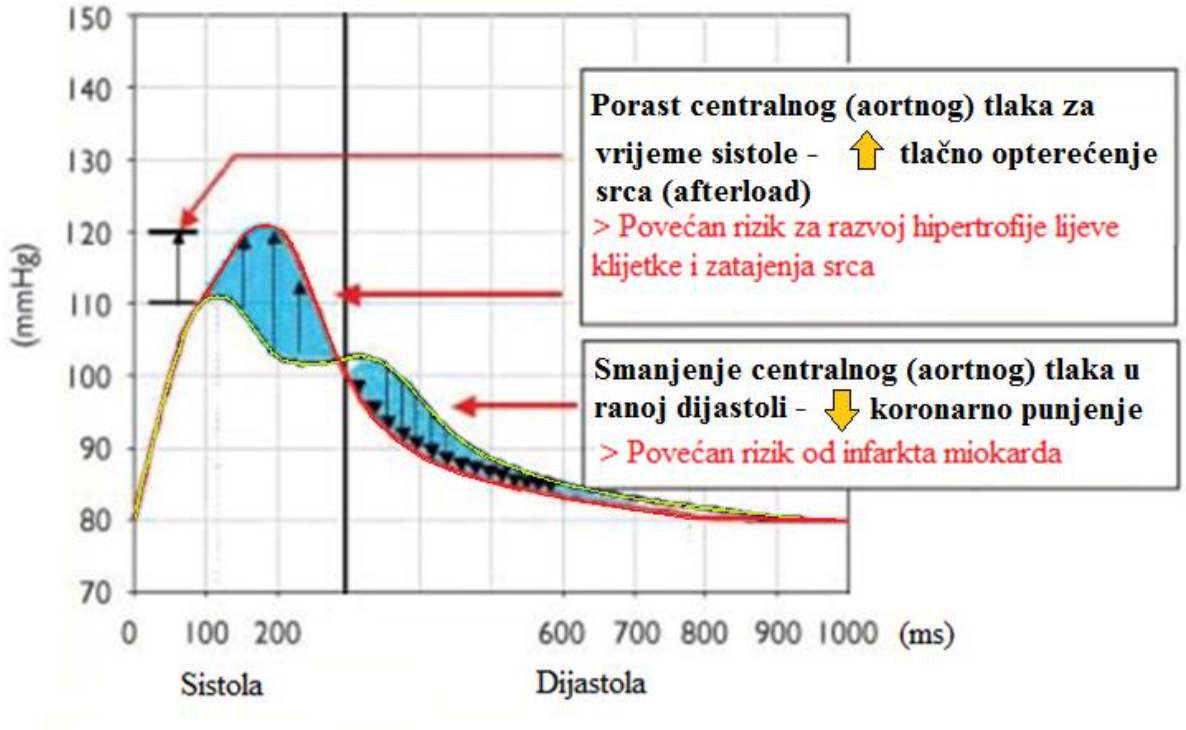
Gubitkom elastičnosti poglavito zbog starenja, arterijsko stablo postaje kruto, a promjene do kojih dolazi kod svih arterija u sustavu najviše zahvaćaju aortu. Posljedica toga je gubitak opisane sposobnosti „amortiziranja“ udarnog volumena krvi u aorti za vrijeme sistole te je zbog nestlačivosti tekućine cijeli volumen krvi tijekom sistole pod većim tlakom. Nadalje, kroz krutu aortu inicijalni pulsni val putuje brže do mjesta refleksije, te se nastali reflektirani val isto tako brže vraća prema srcu. Zbog većih brzina, reflektirani val se već za vrijeme sistole stiže sumirati s inicijalnim valom povećavajući amplitudu cjelokupnog pulsnog vala, tzv. augmentacija (Slika 1.1.1.4 i 1.1.1.5). Tako na aorti nastaje situacija slična kao i kod

perifernih arterija koje su anatomski blizu mjestima refleksije gdje se reflektirani val gotovo istovremeno stiže sumirati s inicijalnim valom. Posljedično dolazi do porasta tlaka u sistoli gubi se ranije opisana amplifikacija tlaka od aorte prema periferiji (zbog porasta tlaka na aorti izjednačava se tlak na aorti s tlakom na periferiji). Klinički važna posljedica porasta sistoličkog tlaka na aorti je povećano tlačno opterećenje srca (engl. afterload). To znači da srce sada mora savladati dodatni otpor za vrijeme sistole što neminovno povećava rizik za razvoj hipertrofije lijeve klijetke i srčanog zatajenja (4). Druga klinički važna posljedica pogoršane arterijske elastičnosti predstavlja smanjenje aortnog tlaka za vrijeme rane dijastole i posljedično slabiju prokrvljenost koronarnih arterija koja sa sobom nosi povećan rizik od infarkta miokarda zbog nedovoljne opskrbe krvlju srčanog mišića (5) (Slika 1.1.1.5).



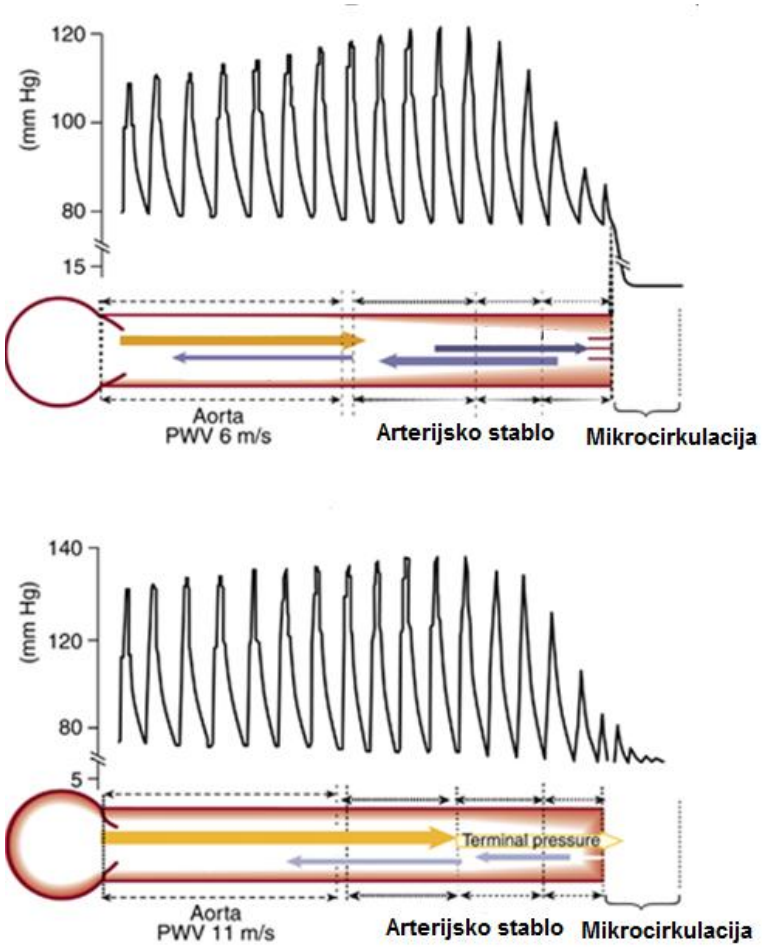
Slika 1.1.1.4 – Prikaz pulsnog vala na radijalnoj arteriji (lijevo) i aorti (desno) u tri dobne skupine zdravih ispitanika (19, 42 i 83 godine starosti). Uočljive su promjene u valnoj

refleksiji i obliku pulsnog vala sa starenjem i time povezanim smanjenjem elastičnosti arterija. Kod osobe od 19 godina, amplituda inicijalnog pulsnog vala je zbog elastične aorte manja, pulsni val putuje sporije pa reflektirani val stiže kasnije u dijastoli ne doprinoseći amplitudi inicijalnog pulsnog vala u sistoli, već povećavajući centralni tlak u ranoj dijastoli. Kod osobe od 42 godine starosti, a još izraženije kod osobe od 83 godine, uslijed smanjene elastičnosti aorte i veće brzine inicijalnog pulsnog vala, reflektirani val ranije stiže već za vrijeme sistole povećavajući amplitudu inicijalnog pulsnog vala i time centralni sistolički tlak. *(Izvor: Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. Am J Hypertens 2005;18(1):3S-10S.)*



Slika 1.1.1.5 – Učinci smanjene arterijske elastičnosti na krivulju tlaka pulsnog vala na aorti: Porast centralnog (aortnog) tlaka za vrijeme sistole - augmentacija, te smanjenje centralnog (aortnog) tlaka u ranoj dijastoli. *(Izvor: Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: Methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. International Journal of Cardiology. 2010;138(2):112-8.)*

Uz sve navedeno, pogoršanje elastičnosti dovodi i do gubitka sposobnosti ublažavanja udarnog volumena u aorti tako da cijeli volumen krvi već tijekom sistole mora biti pod većim tlakom i kao takav putuje prema perifernim tkivima (Slika 1.1.1.6).



Slika 1.1.1.6 – Učinci smanjene arterijske elastičnosti na arterijsko stablo.
Gornji dio: U elastičnom arterijskom stablu, tlakovi inicijalnih pulsnih valova su niži, brzina širenja pulsnog vala manja, te je zahvaljujući zdravim arteriolama u mikrocirkulaciji tlak nizak, a protok krvi kontinuiran. Donji dio: U krutom arterijskom stablu tlakovi i brzine širenja pulsnih valova su veći, te je zbog izostanka atenuacije („ublažavanja") u mikrocirkulaciji tlak je viši, a protok krvi pulzatilni s posljedičnim negativnim učinkom na periferne organe. (*Izvor: London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. Nephrol Dial Transpl. 2010;25(12):3815-23.*)

Kako se u krutom arterijskom stablu gube razlike u popustljivosti, snažni inicijalni pulsni val dolazi do arteriola bez „ublažavanja“. Zbog većeg tlaka i oslabljene elastičnosti samih arteriola pulsni val u krutom arterijskom stablu prolazi arteriole koje čine posljednju barijeru i svojim pulzacijama oštećuje periferna tkiva i organe optimizirane za kontinuirani, a ne pulzatilni protok krvi. Taj pulzatilni stres posebice je štetan za organe koji imaju nizak otpor i veliki protok krvi, poput mozga i bubrega, čime je olalšan nastanak mikrovaskularne bolesti s posljedičnim slabljenjem funkcije tih organa (1). Svi ti procesi zajedno dodatno pogoršavaju elastičnost arterijskog stabla negativnom povratnom spregom, čime se zatvara začarani krug koji potvrđuje pogoršanu arterijsku elastičnost kao rizični čimbenik ne samo za razvoj bolesti kardiovaskularnog sustava (infarkt miokarda, cerebrovaskularni inzult, hipertenzija, renalna disfunkcija), već i za sveukupni mortalitet (6-8).

1.1.2 Patogeneza smanjene arterijske elastičnosti i čimbenici rizika

Arterijska elastičnost ovisi o složenoj interakciji stabilnih i dinamičkih promjena u arterijskoj stjenci. Dva strukturna proteina koja daju stabilnost i elastičnost arterijskoj stjenci su kolagen i elastin. Oni normalno podliježu trajnoj sporoj produkciji, izmjeni i degradaciji. Poremećaji tih procesa karakteristično rezultiraju stvaranjem abnormalnog kolagena ili pucanjem niti elastina što dovodi do gubitka elastičnosti. Uz navedene strukturne poremećaje, elastičnost arterija uvelike ovisi i dinamičkim promjenama u stjenci, odnosno funkciji endotela i tonusu glatkih mišića. Poremećaj bilo koje komponente može rezultirati pogoršanjem arterijske elastičnosti (1). U pravilu, gubitak elastičnosti se najranije zapaža u centralnim arterijama (ascedentna i descendentna aorta), gdje je i najizraženiji, a kasnije se u nešto manjoj mjeri odvija i na perifernim arterijama (karotidna, femoralna, brahijalna, radijalna). Najvažniji čimbenici koji dovode do navedenih poremećaja i pogoršanja elastičnosti arterija mogu se klasificirati u tri glavne skupine. Prvu čine konstitucijski čimbenici poput dobi, spola, visine i genetske predispozicije. Drugi su okolišni čimbenici poput prehrane, pušenja i tjelesne aktivnosti. Posljednja skupina je dugotrajno izlaganje kroničnim bolestima, između ostalih hipertenziji, hiperkolesterolemiji, dijabetesu, opstrukcijskoj apneji tijekom spavanja, renalnoj insuficijenciji i ostalima (9).

Od svih čimbenika koji utječu na arterijsku elastičnost najsnažniji je utjecaj dobi. Starenjem arterije gube elastičnost kao rezultat degeneracije elastinskih niti, nadomjesnim povećanjem količine kolagena i sadržaja kalcija. To potvrđuju i rezultati Framinghamske studije koji su pokazali da se prevalencija narušene arterijske elastičnosti kreće od 5% u dobnoj skupini do 50 godina starosti do čak 70% u dobnoj skupni iznad 70 godina starosti, neovisno o popratnim bolestima i stanjima prisutnim u starijoj populaciji (10). Drugi važni čimbenik koji utječe na arterijsku elastičnost je arterijski tlak. Porastom tlaka i naprezanjem elastinskih niti, te prijenosom tlaka na čvrste kolagenske niti, stjenka postaje kruća, a arterijska elastičnost manja. Dakle smanjena elastičnost izmjerena pri povišenom arterijskom tlaku ne mora predstavljati stvarno smanjenu elastičnost, već može biti i posljedica trenutnog učinka povišenog arterijskog tlaka. Analogno tome, kod sporije frekvencije srca produljeno je vrijeme ejekcije i vjerojatnost preklapanja reflektiranog vala s inicijalnim valom za vrijeme sistole raste, što ne mora značiti stvarno smanjenje arterijske elastičnosti (11). Međutim, ako uz smanjenu elastičnost vrijednosti arterijskog tlaka pri istoj frekvenciji ostanu iste, možemo smatrati da se ona uistinu pogoršala (12). Uz navedene čimbenike, arterijska elastičnost fiziološki ovisi i o spolu. Poznato je da djevojčice imaju manju arterijsku elastičnost u usporedbi s dječacima iste dobi do puberteta dok ne prevladaju pozitivni učinci estrogena (13). To se djelomice može pripisati postojanju genetskih razlika u strukturi i funkciji proteina, ali i ostalih komponenti u arterijskoj stjenci koji mogu pridonijeti različitoj elastičnosti između spolova (14). Dakle, hormonski status ima dokazan učinak na krvne žile dok je ostatak razlike među spolovima samo prividan zbog utjecaja različite prosječne visine (15). Arterijska elastičnost je naime prividno nešto smanjena kod nižih ljudi što se može objasniti kraćim putem koji inicijalni val mora preći do mjesta refleksije i time ranijim nastankom reflektiranog vala i njegovom doprinosu inicijalnom (12). Nadalje, od okolišnih čimbenika, postoje čvrsti dokazi da neprimjerena prehrana, pušenje i smanjena tjelesna aktivnost smanjuju arterijsku elastičnost povećavanjem oksidacijskog stresa, upale i sličnih mehanizama narušavajući endotelnu funkciju i funkciju glatkih mišića (16, 17). Za najvažnije kronične bolesti dobro je poznato da su praćene pogoršanjem arterijske elastičnosti (hipertenzija, dijabetes, hiperlipidemija, renalna insuficijencija), te postoji mnoštvo studija

koje čvrsto dokazuju međusobnu povezanost, dok je kod većine gubitak elastičnosti predložen kao nezavisna odrednica ukupne smrtnosti (18, 19).

1.1.3 Procjena elastičnosti arterijske stjenke

Elastičnost arterijske stjenke može se procijeniti na nekoliko načina: 1) mjerenjem promjera krvnih žila i njegove promjene tijekom srčanog ciklusa, 2) procjenom brzine pulsnog vala u aorti i 3) analizom valne refleksije (20, 21). Prvi način podrazumijeva tehnike koje se temelje na lokalnoj procjeni arterijske elastičnosti na površinskim arterijama. Mjerenjem promjene promjera arterije za vrijeme srčanog ciklusa odnosno trajanja sistole i dijastole moguće je procijeniti arterijsku elastičnost na dotičnom segmentu krvne žile. U usporedbi s ultrazvukom, češće korištenom metodom, magnetska rezonanca ima prednost jer može izravno mjeriti i dublje smještene arterije u tijelu, poput aorte. Prednost navedenih tehnika je mogućnost izravnog određivanja elastičnosti mjerenjem promjena volumena nastalih zbog promjena tlaka, te preciznijim određivanjem udaljenosti kao i mogućnosti mjerenja brzine pulsnog vala za svaki segment, u ovom slučaju aorte, umjesto jedne uprosječene (globalne) mjere brzine pulsnog vala za cijelu aortu. Tehnički i vremenski zahtjevno izvođenje mjerenja, te nedovoljna preciznost ultrazvuka zasada su doveli do ograničene uporabe ovih metoda. Trenutno se primjenjuju samo u farmakološkim i fiziološkim istraživanjima (21, 22).

Mjerenje brzine pulsnog vala u aorti (engl. pulse wave velocity PWV) je po mnogim autorima najprihvatljiviji i najpouzdaniji način procjene arterijske elastičnosti što se objašnjava činjenicom da je aorta najveći spremnik krvi te da sva zbivanja u arterijskom stablu imaju izravan utjecaj na nju. To je potvrđeno i najjačom povezanosti brzine pulsnog vala u aorti s različitim kardiovaskularnim incidentima. Brzina pulsnog vala se računa mjerenjem vremena potrebnim da pulsni val prijeđe udaljenost od mjesta nastanka (korijen aorte) do mjesta mjerenja (primjerice karotidna, radijalna ili femoralna arterija). Trenutno postoji nekoliko tehnika za određivanje brzine pulsnog vala, a to su aplanacijska tonometrija, oscilometrija, ultrazvuk i magnetska rezonancija (21, 22).

U praksi se često koristi analiza pulsnog vala kao metoda procjene arterijske elastičnosti. Za ovu se metodu primjenjuju isti uređaji kojima se mjeri brzina pulsnog vala. Analizom oblika pulsnog vala te izračunavanjem augmentacije, dobiva se uvid u periferne i centralne tlakove te pokazatelje valne refleksije (centralni sistolički tlak, tlak pulsa, augmentacijski indeks). Centralni pokazatelji su potvrđeni kao pouzdanije odrednice krvožilnih incidenata u odnosu na periferne. Iako se široko koristi, nedostatak analize pulsnog vala je nesigurna interpretacija rezultata zbog velikih interindividualnih razlika (21).

Uvažavajući sve navedeno, posljednje smjernice za kliničko ispitivanje smanjene elastičnosti preporučuju procjenu karotidno-femoralne brzine pulsnog vala, mjerene aplanacijskom tonometrijom, kao najpouzdaniju tehniku. Analiza valne refleksije se preporuča kao komplementarna metoda pri interpretaciji arterijske elastičnosti (21). Među najčešće korištenim uređajima koji rade na spomenutim principima aplanacijske tonometrije i oscilometrije su „SphygmoCor“ (AtCor Medical Inc., Sydney, Australija) i „Ateriograph“ (TensioMedTM Kft, Budimpešta, Mađarska). Navedeni uređaji omogućuju brzo i jednostavno određivanje brzine pulsnog vala, augmentacijskog indeksa i centralnog sistoličkog tlaka, najvažnijih pokazatelja arterijske elastičnosti (9, 23), i nezavisnih odrednica kardiovaskularnih incidenata (24-27), a detaljno su opisani u 5. poglavlju.

1.1.4 Pokazatelji elastičnosti arterijske stjenke

Najšire upotrebljavani i najpouzdaniji pokazatelji arterijske elastičnosti su brzina pulsnog vala – engl. pulse wave velocity (PWV), augmentacijski indeks – engl. augmentation index (AIx), centralni sistolički tlak – engl. central systolic pressure (cSP), i tlak pulsa – engl. pulse pressure (PP). Svi navedeni pokazatelji su nezavisne odrednice krvožilnog rizika (18, 24, 28, 29), ali najjači dokazi postoje za brzinu pulsnog vala. Čest problem u kliničkoj praksi predstavlja interpretacija arterijske elastičnosti kada se navedeni pokazatelji koriste kao međusobno zamjenjivi. Nekritična primjena i uzajamna zamjena pojedinačnih pokazatelja arterijske elastičnosti je iz više razloga pogrešna. Naime, ne ovise jednako svi pokazatelji o istim čimbenicima, različita patološka stanja i lijekovi ih ne mijenjaju jednako, a i utjecaj

dobi se različito odražava. Posljednje smjernice Europske mreže za neinvazivna istraživanja velikih arterija iz 2007. godine predlažu karotidno-femoralnu brzinu pulsnog vala kao „zlatni“ standard, uz potpunu interpretaciju pomoću ostalih pokazatelja poput centralnog sistoličkog tlaka ili augmentacijskog indeksa (21).

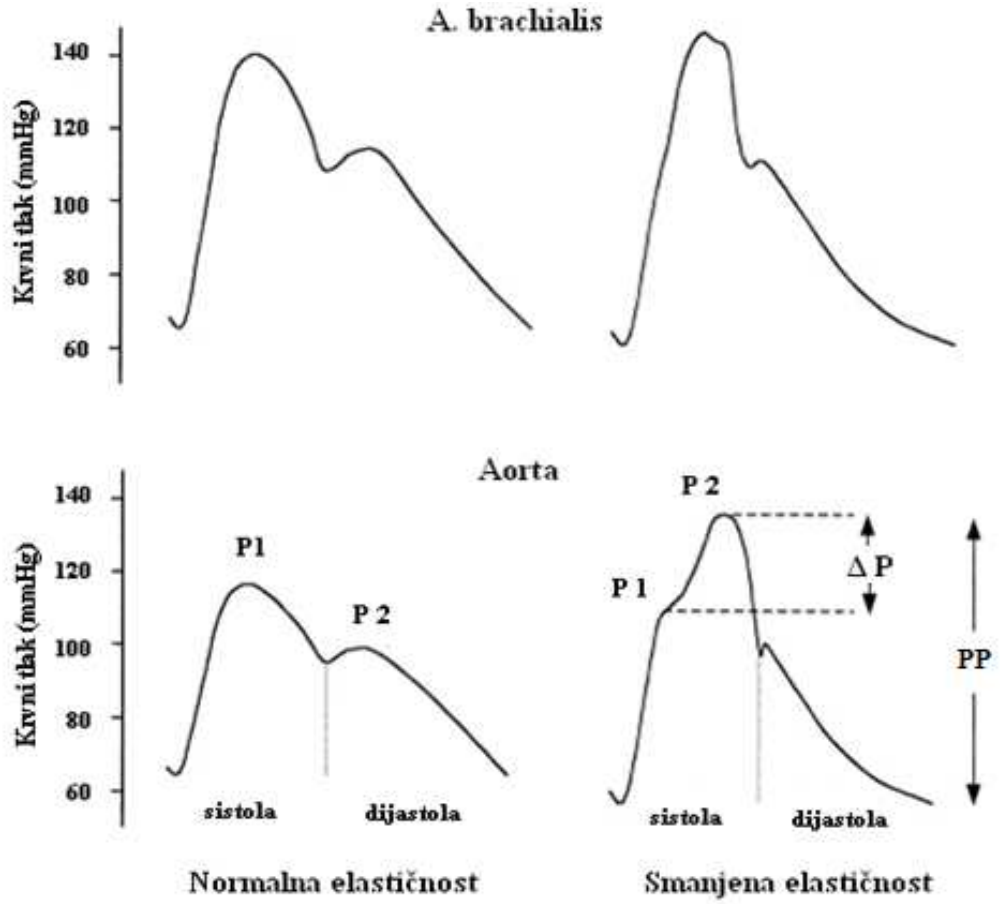
Brzina pulsnog vala (PWV)

Izravni je pokazatelj arterijske elastičnosti i predstavlja prijeđeni put pulsnog vala kroz arteriju u jedinici vremena. Brzina pulsnog vala ustalila se kao primarni pokazatelj arterijske elastičnosti kod svih tehnika / metoda mjerenja, među kojima je, zbog jednostavnosti izvođenja, aplanacijska tonometrija predložena kao zlatni standard. Nadalje, brzina pulsnog vala različita je u različitim dijelovima arterijskog stabla, pa tako brzina u segmentu između karotidne i femoralne arterije odgovara brzini u samoj aorti. Karotidno-femoralna brzina pulsnog vala (cfPWV) klinički je najznačajnija i najsnažnije povezana sa zdravstvenim rizicima u usporedbi s drugim segmentima na kojima se brzina pulsnog vala također mjeri (poput karotidno-radijalne, karotidno-tibijalne itd.) (8, 30). Kako aorta (primarno starenjem) postaje kruća, pulsni val brže putuje kroz nju i pridonosi povećanju brzine pulsnog vala koji je potencijalno vrlo snažan rani biološki pokazatelj, tada još uvijek klinički neprimjetne, ateroskleroze i kasnijeg suženja lumena krvne žile. Postoji cijeli raspon referentnih vrijednosti za brzinu pulsnog vala. Velika multicentrična studija od oko 17.000 ispitanika s izmjerenom karotidno-femoralnom brzinom pulsnog vala (pomoću tonometrije) govori o normalnoj vrijednosti PWV-a od ~6 m/s kod zdravih ispitanika mlađih od 30 godina te do ~10 m/s kod ispitanika starijih od 70 godina bez obzira na vrijednost arterijskog tlaka (31). Utvrđena je i granična vrijednost PWV-a povezana s oštećenjem organa, a to je 12 m/s (32). Dakle, prilikom interpretacije rezultata uvijek se mora uzeti u obzir arterijski tlak, te što je još značajnije, dob ispitanika. Primjerice vrijednost od 9 m/s je normalna za osobu od 60 godina, dok kod osobe od 30 godina označava smanjenu arterijsku elastičnost (31, 33). Prilikom mjerenja brzine pulsnog vala osnovni problem predstavlja procjena udaljenosti kojom pulsni val putuje do mjesta mjerenja. Uređaj SphygmoCor mjeri udaljenost od karotidne do femoralne arterije, i ta udaljenost je još uvijek predmet rasprave (34). Postoje mišljenja da se treba mjeriti ukupna udaljenost između karotidne i femoralne arterije, ili da se od ukupno

izmjerene udaljenosti treba oduzeti duljina između karotide i juguluma, da se od udaljenosti juguluma i femoralne arterije treba oduzeti duljina između karotide i juguluma. Pri upotrebi Arteriograph-a se pak uvijek isključivo rabi udaljenost od juguluma do simfize.

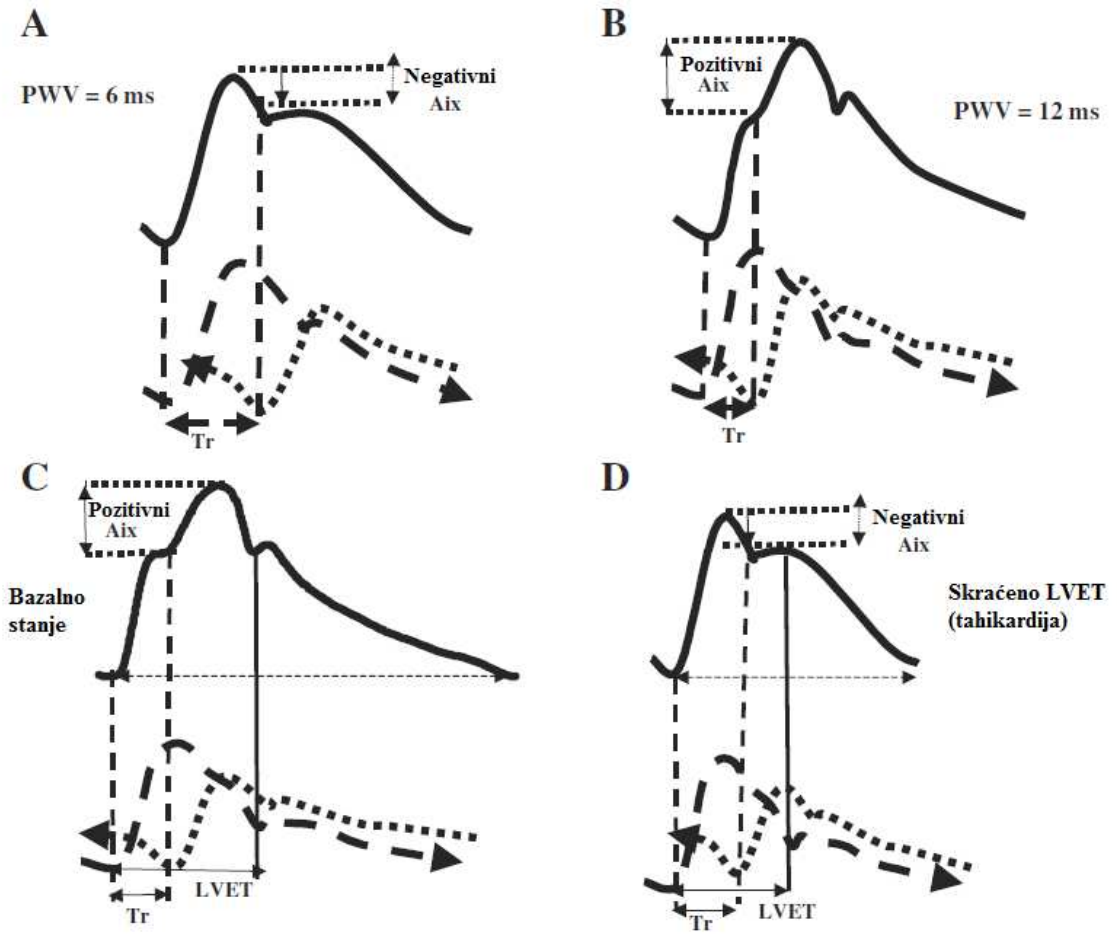
Augmentacijski indeks (AIx)

Označava postotak pulsnog vala kojeg čini reflektirani val. Neizravni je pokazatelj arterijske elastičnosti, a izravni pokazatelj valne refleksije jednu od temeljnih hemodinamskih fenomena koji utječu na opterećenje srca u sistoli (35). AIx se računa kao razlika tlakova između reflektiranog (P2) i inicijalnog (P1) pulsnog vala u odnosu na tlak pulsa (PP) prema slijedećoj formuli: AIx(%)=[(P2-P1)/PP]×100 ili na drugi način još jednostavnije: AIx(%)=P2/P1x100 (12). U elastičnim krvnim žilama reflektirani val se kasnije vraća, manje je amplitude i sukladno tome su vrijednosti AIx-a niske ili negativne. Povećanjem krutosti arterijske stjenke, reflektirani val vraća se ranije, sumira s inicijalnim valom, a nastala augmentacija inicijalnog reflektiranim valom postaje jasno vidljiva, s posljedičnim pozitivnim vrijednostima AIx-a (Slika 1.1.4.1 i 1.1.4.2).



Slika 1.1.4.1 – Prikaz inicijalnog i reflektiranog pulsnog vala u perifernom (brahijalna arterija) i centralnom (aorta) dijelu arterijskog stabla. Kod elastičnih krvnih žila (lijevo) amplifikacija pulsnog vala veća je na periferiji u usporedbi s centralnim dijelom arterijskog stabla. Pri smanjenoj elastičnosti (desno), amplifikacija je smanjena pa se mjere gotovo iste vrijednosti sistoličkog tlaka na obje krvne žile. Uz to, vidi se da je pri smanjenoj elastičnosti periferni sistolički tlak isti u usporedbi s perifernim tlakom pri normalnoj elastičnosti, za razliku od centralnog sistoličkog tlaka koji je veći od tlaka pri normalnoj elastičnosti. Za visinu sistoličkog tlaka pri normalnoj elastičnosti važna je amplituda inicijalnog vala (P1), dok pri smanjenoj elastičnosti važna postaje amplituda reflektiranog vala (P2) koji u ovom slučaju dolazi već tijekom sistole. Augmentacijski indeks (AIx) pri smanjenoj elastičnosti ima veću vrijednost neovisno o lokaciji krvne žile jer reflektirani val čini veći postotak ukupne amplitude pulsnog vala. (*Izvor: Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23(4):554-566.*)

Važno je napomenuti da AIx ne ovisi isključivo o veličini valne refleksije nego i o vremenu povratka (Tr), frekvenciji srca, tjelesnoj visini i različitim hemodinamičkim odrednicama (promjer stjenke, debljina stjenke, viskoznost krvi itd.) koji nisu izravno povezani sa samom refleksijom (36, 37). Najjednostavniji primjer je ovisnost AIx-a o srčanoj frekvenciji. Kod veće frekvencije srca vrijednosti AIx-a su niže zbog skraćenog vremena ejekcije lijevog ventrikula, pa je veća vjerojatnost povratka reflektiranog vala za vrijeme dijastole (Slika 1.1.4.2). Stoga je općenito prihvaćeno da se vrijednosti AIx-a normaliziraju na frekvenciju srca od 75 otkucaja u min (AIx@75). Nadalje, izračun AIx-a ovisi o detekciji izobličenja u pulsnom valu koja zbog velike interindividualne varijabilnosti u karakteristikama pulsnog vala mogu biti nedovoljno precizno prepoznata (38). Klinički važno ograničenje u tumačenju rezultata AIx-a također ovisi i o vrijednostima perifernog otpora, na koje pak snažno utječu bolesti i lijekovi. Pri povišenom perifernom otporu vrijednosti AIx-a su veće i obrnuto. Uz sve navedeno, AIx se nelinearno povećava s dobi. Iako kod mlađih ljudi pokazuje dobru korelaciju s dobi, za razliku od brzine pulsnog vala, nakon 60-te godine doseže plato mjerljivih vrijednosti (brzina pulsnog vala i dalje nastavlja rasti (37). Kad jednom dostigne brzinu vraćanja za vrijeme sistole, reflektirani val u krutom arterijskom stablu ne može više tu brzinu nadmašiti, te se uvijek vraća u sistoli. To ukazuje na ograničenu sposobnost kliničke i prognostičke primjene ovog pokazatelja arterijske elastičnosti kod starijih ljudi i govori u prilog preporukama da se pri procjeni arterijske elastičnosti u praksi uvijek treba uzeti u obzir nekoliko pokazatelja (21). AIx se registrira na periferiji (brahijalna ili radijalna arterija, ovisno o metodi), tzv. periferni, brahijalni ili radijalni AIx (pAIx), a softver uređaja rekonstrukcijom pulsnog vala pomoću generalne transfer funkcije izračunava njegovu vrijednost na korijenu aorte (39, 40), tzv. centralni ili aortni AIx (cAIx). Točnost tih izračuna validirana je invazivnim vaskularnim metodama (vidi 5. poglavlje) (41, 42).



Slika 1.1.4.2 – (A i B) Utjecaj arterijske elastičnosti na karakteristike pulsnog vala u aorti i na vrijeme do povratka reflektiranog vala (Tr). (A) U elastičnoj aorti reflektirani val stiže u kasnoj sistoli i tijekom dijastole (dugi Tr) te je AIx negativan. (B) U krutoj aorti reflektirani val stiže za vrijeme sistole (kraće Tr) i AIx je pozitivan. (C i D) Utjecaj trajanja ejekcije lijevog ventrikula (LVET) na krivulju tlaka pulsnog vala na aorti i na AIx. Kod dugog trajanja ejekcije reflektirani val stiže se vratiti za vrijeme sistole (C); kada se vrijeme trajanja ejekcije skrati (tahikardija) reflektirani val će se vjerojatnije vratiti za vrijeme dijastole (u uvjetima nepromijenjene elastičnosti). (*Izvor: London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. Nephrol Dial Transpl. 2010;25(12):3815-23.*)

Centralni sistolički tlak (cSP)

Centralni sistolički tlak (engl. central systolic pressure - cSP) još je jedan od pokazatelja arterijske elastičnosti. Posebice je važan kod starijih ljudi jer je u toj populaciji potvrđen kao čimbenik kardiovaskularnog rizika (26). U mlađih ljudi sa zdravim arterijama vrijednosti centralnog tlaka su niže od vrijednosti perifernog tlaka što je već opisana posljedica fiziološke amplifikacije pulsnog vala od aorte prema periferiji. Naime, osim porasta krutosti prema periferiji, lumen arterija se ujedno sužava, što je važan fizički razlog fiziološke amplifikacije arterijskog tlaka. Nadalje, kako je već objašnjeno, u elastičnom arterijskom stablu reflektirani val ne doprinosi amplitudi inicijalnog pulsnog vala na aorti niti povisuje vrijednosti centralnog sistoličkog tlaka pa je u zdravih mlađih ljudi cSP uvijek niži od perifernog. Međutim, smanjenjem elastičnosti aorte raste brzina pulsnog vala pa se i reflektirani val brže vraća i doprinosi amplitudi inicijalnog vala u aorti povisujući time centralni sistolički tlak. Također, događa se proporcionalno veći gubitak elastičnosti aorte u odnosu na periferne arterije te porastom tlaka na aorti nestaje razlika između centralnog i perifernog sistoličkog tlaka, odnosno gubi se fiziološka amplifikacija tlaka (Slika 1.1.1.3 i 1.1.1.4). Upravo na temelju tih činjenica, cSP se široko koristi u studijama gdje je pokazao jaču povezanost s krvožilnim rizikom nego periferni tlak (25, 28, 29). Uz to je pokazao i snažnu povezanost s hipertrofijom lijeve klijetke jer njegov porast izravno povećava tlačno opterećenje srca (43).

Tlak pulsa (PP)

Razliku između sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka predstavlja tlak pulsa (engl. pulse pressure - PP). Može se izračunati kako iz perifernih (pPP), tako i centralnih vrijednosti arterijskog tlaka (cPP). Opisano smanjenje arterijske elastičnosti povisuje sistolički tlak, što dovodi do porasta vrijednosti tlaka pulsa. Tlak pulsa pruža neizravnu informaciju o elastičnosti, ali je u mnogim studijama pokazan kao bolja odrednica krvožilnih incidenata nego sistolički ili dijastolički tlak, posebno kod ljudi starijih od 50 godina. Kod ljudi mlađih od 50 godina dijastolički tlak je dokazan kao superiorniji prediktor kardiovaskularnog rizika koji u toj populaciji ne ovisi o smanjenoj elastičnosti već isključivo o povišenom perifernom otporu. Međutim, tlak pulsa često podliježe kritikama da je nepouzdan pokazatelj arterijske

elastičnosti jer znatno ovisi o funkciji srca: frekvenciji (trajanju ejekcije) i udarnom volumenu.

Zbog fiziološke amplifikacije pulsnog vala od centra prema periferiji u mlađih ljudi su vrijednosti perifernog tlaka pulsa više nego centralnog. Starenjem se smanjuje arterijska elastičnost (razmjerno više u aorti i centralnim elastičnim arterijama) pa su vrijednosti centralnog tlaka više, slične perifernima. Stoga, mjerenja isključivo na periferiji nisu uvijek odraz stvarnog stanja na korijenu aorte što potvrđuje i nekoliko studija koje su pokazale da je centralni tlak pulsa bolja odrednica krvožilnih zbivanja od perifernog. Dakle porast centralnog tlaka pulsa, kao i porast centralnog sistoličkog tlaka, dovodi do većeg tlačnog opterećenja srca i razvoja hipertrofije lijeve klijetke što ga čini nezavisnim prediktorom morbiditeta i mortaliteta (25, 29).

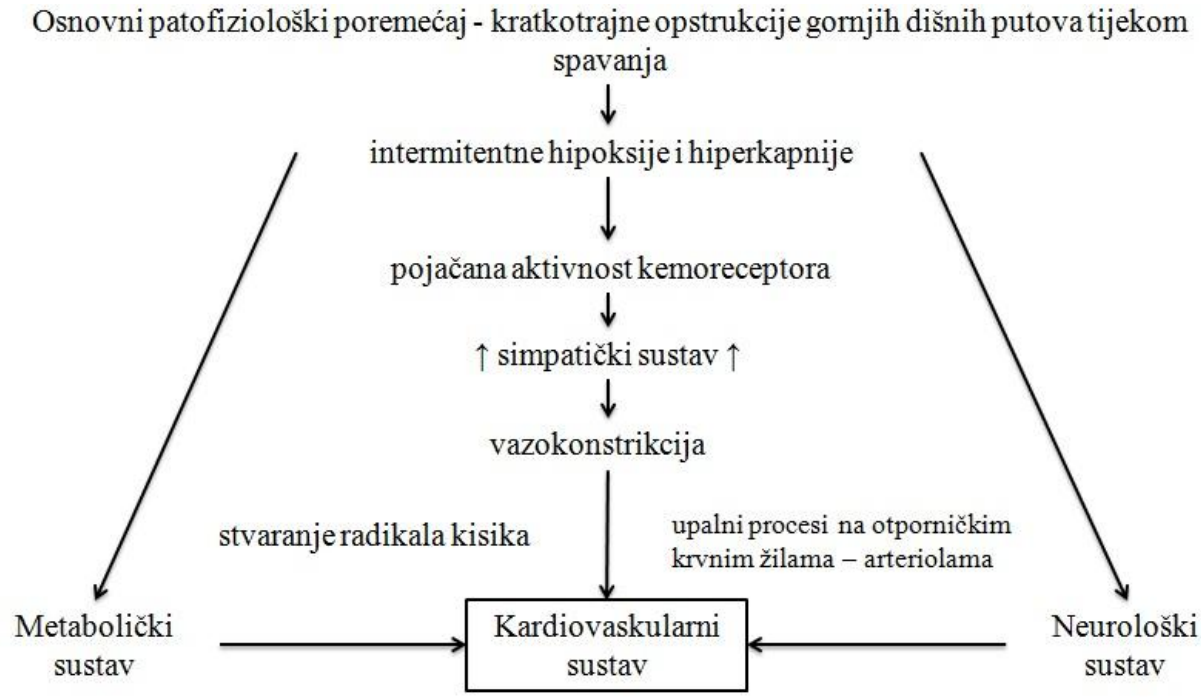
1.2 Arterijska elastičnost u kliničkoj praksi

Posljednje smjernice prihvaćene konsenzusom stručnjaka za arterijsku elastičnost, te različitih grana kardiologije preporučuju neinvazivnu procjenu brzine pulsnog vala u aorti i analizu valne refleksije kao najpouzdanije i komplementarne metode u interpretaciji arterijske elastičnosti (27). Uređaji koji se naviše koriste su SphygmoCor (radi na principu aplanacijske tonometrije) i Arteriograph (radi na principu oscilometrije). Premda se procjena elastičnosti arterijske stjenke dva desetljeća široko rabi u različitim fiziološkim, patofiziološkim i farmakološkim istraživanjima, zadnjih godina sve se više uvodi i u kliničku praksu. Procjena arterijske elastičnosti je uvedena i u smjernice za liječenje arterijske hipertenzije Europskog društva za hipertenziju i Europskog kardiološkog društva iz 2007. godine s ciljem otkrivanja oštećenja organa i izračunavanja krvožilnog rizika kod pacijenata s hipertenzijom (32). Liječenje pogoršane elastičnost arterija još uvijek je predmet rasprave. Istraživači se slažu da su strukturne promjene (elastina i kolagena) kod centralnih elastičnih arterija uglavnom nepovratne, dok se smanjena elastičnost u perifernim arterijama može izravno modificirati vazodilatatorima kao što su antagonisti kalcija, nitrovazodilatatori, inhibitori angiotenzin konvertaze, inhibitori fosfodiesteraze i ostali (9). Unatoč prividno poželjnom učinku,

potreban je oprez kod upotrebe lijekova koji snižavaju periferni otpor djelovanjem na periferne arterije i arteriole. Naime, oni ne mogu poboljšati arterijsku elastičnosti nego samo smanjiti, prvenstveno dijastolički tlak, i time posljedično punjenje koronarnih arterija krvlju. Poboljšanje arterijske elastičnosti velikih arterija, prvenstveno aorte primarni je cilj koji se može postići ne-farmakološkim mjerama, ponajprije zdravim načinom života (nepušenjem, pravilnom ishranom, povećanjem tjelesne aktivnosti i dr.) (27, 44) te liječenjem bolesti i stanja koje dovode do upalnih procesa i endotelne disfunkcije.

1.3 Opstrukcijska apneja tijekom spavanja i arterijska elastičnost

Za više bolesti i patofizioloških procesa pokazano je da utječu na parametre arterijske elastičnosti. Među takvima su i poremećaji disanja tijekom spavanja. Zajednički je to naziv za različite sindrome obilježene patološkim obrascima disanja tijekom spavanja među kojima je najznačajnija opstrukcijska apneja tijekom spavanja (engl. Obstructive Sleep Apnea, OSA) za koju je poznato da zahvaća 2-4% odrasle populacije, a po posljednjim podacima učestalost raste i do čak 20% u odraslih muškaraca (45-47). Obilježena je ponavljajućim opstrukcijama gornjih dišnih putova tijekom spavanja koje dovode do smetnji spavanja u smislu čestih prekida spavanja, te što je još važnije, uzrokuju smanjenje zasićenosti hemoglobina kisikom. Takve promjene u izmjeni plinova pogoduju nastajanju hipoksemije i hiperkapnije s nepoželjnim učincima na kardiovaskularni, metabolički i neurološki sustav (47). Zbog svega navedenog, OSA je, slično kao i smanjena arterijska elastičnost, dokazani neovisni čimbenik rizika za kardiovaskularne bolesti (infarkt miokarda, moždani udar i hipertrofiju lijeve klijetke) (48-52). Precizni mehanizmi koji stoje u pozadini povezanosti nepoželjnih učinaka apneje i kardiovaskularne bolesti još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni i ne moraju nužno biti uzročno-posljedično povezani (53). Međutim, u apneji je dokazana prisutnost mnogobrojnih čimbenika koji mogu oštetiti stjenke krvnih žila i ubrzati stvaranje aterosklerotskih plakova uključujući refleksnu simpatičku aktivaciju, uzastopna povišenja arterijskog tlaka, endotelnu disfunkciju, sistemsku upalu i povećanu koncentraciju reaktivnih spojeva kisika (Slika 1.3.1) (54-56).



Slika 1.3.1 – Predloženi algoritam patofizioloških poremećaja pri opstrukcijskoj apneji tijekom spavanja s posljedičnim negativnim utjecajem na kardiovaskularni sustav (*Izvor: Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet. 2014;383(9918):736-47.*)

Najjasnije ustanovljena kardiovaskularna posljedica OSA-e je hipertenzija, iako ni u tom slučaju ne postoje jasne i nedvosmislene uzročno-posljedične poveznice. Međutim, najzastupljenija stajališta većine istraživanja idu u smjeru simpatičke hiperreaktivnosti tijekom koje dolazi do prekida spavanja noću, ali i dugoročno negativnog učinka na budno stanje tijekom dana (57). Štoviše, ponavljajući hipoksično hiperkapnični periodi dovode do povećanja napora potrebnog za otvaranje kolabiranog gornjeg dišnog puta povećavajući tlačno opterećenje (afterload) lijevog ventrikula (slično kao i pogoršanje arterijske elastičnosti), dok nastala vazokonstrikcija u plućima povećava tlačno opterećenje desnog ventrikla (57). Unatoč svemu navedenom, još uvijek postoje vrlo ograničena saznanja o međusobnom odnosu arterijske elastičnosti i apneje tijekom spavanja (58, 59). Pokazano je da opstrukcijska apneja tijekom spavanja negativno utječe na pokazatelje arterijske elastičnosti (53, 60), te je stupanj težine apneje izravno povezan sa stupnjem smanjenja

arterijske elastičnosti (61). Nadalje, od svih pokazatelja arterijske elastičnosti, povišeni AIx do sada je najsnažnije povezan sa stupnjem težine OSA-e. U usporedbi sa zdravim kontrolnim ispitanicima, AIx je povišen već u normotenzivnih bolesnika koji boluju od blagog oblika OSA-e, a koji nemaju simptome dnevne pospanosti, što sve ukazuje na rani, klinički neprepoznati, nastup kardiovaskularnih bolesti u OSA-i (62).

2. PROBLEMATIKA RADA

Problematika disertacije je trojaka, sukladno ciljevima i hipotezama istraživanja

2.1 Usporedba uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph)

Korištenjem uređaja za mjerenje arterijske elastičnosti otkriveno je da različite metode rada uređaja imaju neka ograničenja i posebnosti. Osim izravne mjere elastičnosti arterijske stjenke, na vrijednosti augmentacijskog indeksa kao neizravnog pokazatelja arterijske elastičnosti u značajnoj mjeri utječu i antropometrijske i ostale osobine ispitanika kao što su dob, spol, visina, srčana frekvencija, pa čak i rasa (9). Tek je nekoliko studija pokušalo međusobno usporediti metode mjerenja arterijske elastičnosti. Navedene studije su provedene na bolesnicima sa hipertenzijom ili probranim ambulantnim bolesnicima s različitim kardiovaskularnim stanjima te su ustanovile dobru opću podudarnost među uređajima (63-65). Međutim, unatoč dobroj podudarnosti metode nisu bile međusobno izravno zamjenjive, štoviše posljednje studije potvrđuju nepodudarnost metoda u određenim grupama ispitanika. Za brzinu pulsnog vala u zdravih ispitanika dobra podudarnost je pokazana samo na nižim vrijednostima odnosno kod mlađih ispitanika (66). Dvije nedavne studije analizirale su pokazatelje arterijske elastičnosti zasebno kod starijih ispitanika s pogoršanom arterijskom elastičnosti (67), te kod djece (68). Rezultati upućuju na bolju povezanost različitih metoda u studiji s djecom između ostaloga i zbog malog dobnog raspona od samo 2 godine za razliku od studije na starijim ispitanicima s puno širim dobnim rasponom te posljedično većim rasapom rezultata. Sukladno tome može se zaključiti da su dosadašnje analize rađene isključivo na odabranim skupinama bolesnika i/ili ispitanika, te takvi rezultati vjerojatno ne odražavaju pravu sliku podudarnosti dviju najčešće korištenih metoda u općoj populaciji. Nadalje, donedavno uopće nisu korišteni svi pokazatelji arterijske elastičnosti poput centralnog sistoličkog tlaka (69) i tlaka pulsa (67) koji su također dokazani neovisni čimbenici kardiovaskularnog rizika (25). Također, prijašnje studije često nisu raščlanile i odvojeno analizirale centralne i periferne pokazatelje elastičnosti poput augmentacijskog indeksa (63, 65). Stoga je cilj ove studije i prvog dijela disertacije bio na velikom uzorku

opće populacije napraviti temeljitu analizu i usporedbu rezultata najčešće korištenih uređaja za mjerenje arterijske elastičnosti – SphygmoCor-a i Arteriograph-a, sa zasebnim analizama perifernih i centralnih augmentacijskih indeksa te centralnog sistoličkog tlaka.

2.2 Validacija normativnih formula za augmentacijski indeks

Od svih pokazatelja arterijske elastičnosti najpogodniji za mjerenje je augmentacijski indeks. Unatoč sve većoj važnosti u kardiologiji i učestalijoj primjeni augmentacijskog indeksa u kliničkoj praksi, još uvijek nedostaju referentne vrijednosti za precizno identificiranje bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom. Osobito je važna dostupnost referentnih, odnosno normativnih vrijednosti različitih hemodinamskih mjerenja kod pojedinaca implementacijom epidemioloških saznanja iz populacije. Međutim, zbog prisutnosti velikih varijacija u vrijednostima AIx-a, te nepostojanja graničnih vrijednosti, njegova korist u identifikaciji bolesnika koji su pod povećanim rizikom za neželjene kardiovaskularne događaje u mnogome je ograničena. U tu su svrhu za poboljšanja kliničke iskoristivosti mjerenja, predlagane tablice s referentnim vrijednostima augmentacijskog indeksa prilagođene za spol i dob (37, 70-72). Međutim, zbog postojanja značajnih varijacija čak i među pojedincima s podjednakim tjelesnim karakteristikama, navedene tablice s referentnim vrijednostima bile su od ograničene koristi. Kao slijedeći pokušaj u rješenju ovog problema nedavne su studije predložile nove spolno (73) i etnički-specifične (74) normativne formule koje omogućuju izračun i standardiziranu usporedbu između individualnog i predviđenog (referentnog) augmentacijskog indeksa uračunavajući ispitanikovu dob, spol, visinu i frekvenciju srca. Osnovni cilj normativnih formula je da pomoću očekivane srednje vrijednosti iz zdrave populacije olakšaju interpretaciju stvarno izmjerenih vrijednosti augmentacijskog indeksa kao pokazatelja arterijske elastičnosti kod pojedinca. U studiji *Chirinosa i sur*. pokazano je da osim spomenutih fizioloških odrednica i etnička pripadnost također izgledna neovisna odrednica AIx-a (74). *Janner i sur*. predložili su i interno validirali spolno – specifičnu formulu za izračun referentnih vrijednosti cAIx-a kojoj je cilj pomoći interpretaciji individualnih hemodinamskih mjerenja u danskoj populaciji niskog kardiovaskularnog rizika prilagođenog za dob, visinu i frekvenciju srca (73). Prediktivne

formule iz ove dvije studije, nažalost ne mogu se izravno usporediti zbog razlika u metodama izračuna augmentacijskog indeksa i kriterija odabira referentne skupine. Obje studije, međutim, otvaraju raspravu o potencijalnim utjecajima okoliša na referentne vrijednosti cAIx-a u populaciji. Ostaje pitanje jesu li predložene formule utemeljene na podacima iz danske populacije jednako primjenjive na populaciju sličnog etničkog profila, ali iz druge geografske lokacije, drugačijeg načina života i kulturnog naslijeđa. U ovoj studiji, koja čini drugi dio disertacije, usredotočili smo se na danske normativne formule s obzirom da smo koristili isti uređaj za mjerenje, metodu računanja cAIx-a kao i slične kriterije probira opće populacije, a kasnije i odabira referentne skupine ispitanika niskog kardiovaskularnog rizika. Prvi cilj studije bio je validacija primjenjivosti predložene normativne formule s danske populacije na odgovarajuću hrvatsku populaciju iz mediteranskog dijela Hrvatske. Drugi cilj bio je ispitati jesu li formule jednako primjenjive kroz različite dobne skupine. Naime, predložena danska formula dopušta poprilično širok raspon referentnih vrijednosti cAIx-a. Imajući na umu dob, kao najvažniju odrednicu cAIx-a, te da hemodinamske promjene s obzirom na dob različito utječu na pokazatelje arterijske elastičnosti (75, 76), ispitali smo primjenjivost formula u različitim dobnim dekadama odgovarajuće populacije.

2.3. Jednogodišnje praćenje arterijske elastičnosti u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja liječenih adaptivnim pozitivnim tlakom zraka u dišnim putovima

Liječenje kontinuiranim pozitivnim tlakom zraka u dišnim putovima (engl. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja dovodi do poboljšanja parametara arterijske funkcije (47, 77, 78). Međutim, većina dosadašnjih studija nije uključivala sve pokazatelje arterijske elastičnosti, te su analize učinka terapije izuzev jedne studije (79), rađene nakon relativno kratkog trajanja liječenja (od jednog dana do nekoliko tjedana) (80). Trenutno se u liječenju OSA-e uglavnom koriste uređaji s adaptivnim pozitivnim tlakom zraka (engl. Adaptive Positive Airway Pressure, APAP) umjesto kontinuiranoga fiksnoga tlaka (klasični uređaji, CPAP) (81). Adaptivni pozitivni tlak zraka u dišnim putovima znači u prosjeku niži tlak u sustavu uređaja i u dišnim putovima

bolesnika, te se tijekom terapije očekuju bolji učinci u smislu suradljivosti, neželjenih učinaka i zadovoljstva samog bolesnika. Dosadašnja literatura ne ukazuje na značajne razlike između uređaja APAP i CPAP u smislu smanjenja indeksa apneja i hipopneja (AHI), arhitekture spavanja, učinkovitosti spavanja, subjektivne pospanosti i suradljivosti. Unatoč dobrim temeljnim pretpostavkama, uređaji APAP do sada su se pokazali jednako učinkoviti ili tek nešto bolji u liječenju OSA-e nasuprot klasičnim uređajima CPAP (81, 82). Pregledom literature ustanovili smo da je samo jedna studija koristila isključivo uređaje APAP za praćenje učinka terapije na parametre arterijske elastičnosti (83), no bez mjerenja brzine pulsnog vala i u vrlo kratkom trajanju liječenja od tek nekoliko dana. Pretpostavlja se da brzina pulsnog vala kao izravni pokazatelj elastičnosti stjenke aorte najvjerojatnije nije podložna mjerljivim promjenama u kratkom vremenskom periodu, te smo odabrali minimalno trajanje liječenja za koje smo pretpostavili da je dovoljno dugo za postizanje zadovoljavajućeg kliničkog odgovora. Zanimljivo, još jedna novija studija pokazala je da relativno zdravi bolesnici s OSA-om bez znakova kardiovaskularnih bolesti, ne pokazuju statistički značajna poboljšanja pokazatelja arterijske elastičnosti u kratkom trajanju terapije od 12 tjedana liječenja CPAP-om (69).

Sve navedeno govori u prilog potrebe za dugotrajnijom studijom s kvalitetnom analizom učinka liječenja adaptivnim povišenim tlakom zraka na arterijsku elastičnost. Zahvaljujući praćenju bolesnika pod terapijom u trajanju od 12 mjeseci nastojali smo prikazati realnu sliku učinka terapije na najvažnije pojedinačne pokazatelje arterijske elastičnosti. Budući da se uređaj APAP široko koristi u praksi te načelno smatra jednako učinkovitim kao klasični uređaj CPAP za terapiju OSA-e, cilj nam je bio istražiti dugotrajne učinke te novije metode liječenja na arterijsku elastičnost.

3. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su trojaki, sukladno problematici i hipotezama istraživanja:

1. Sveobuhvatna usporedba i analiza podudarnosti između oscilometrijske i tonometrijske metode za mjerenje glavnih pokazatelja arterijske elastičnosti na uzorku opće populacije. Utvrditi najvažnije kliničke osobine ispitanika, te njihov utjecaj na podudarnost metoda.
2. Usporedba i analiza stvarno izmjerenih vrijednosti pokazatelja arterijske elastičnosti s predviđenim vrijednostima primjenom normativnih formula napravljenih na drugoj bjelačkoj europskoj populaciji.
3. Praćenje pokazatelja arterijske elastičnosti tijekom godine dana na odabranoj skupini bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja teškog stupnja koji su bili podvrgnuti liječenju uređajem s adaptivnim pozitivnim tlakom zraka. Utvrditi kretanje pokazatelja arterijske elastičnosti u pet vremenskih točaka u promatranom razdoblju od godine dana.

4. HIPOTEZE

U istraživanju smo testirali sljedeće **hipoteze**:

1. Uređaji SphygmoCor i Arteriograph nisu jednako podudarni u mjerenju pokazatelja arterijske elastičnosti u različitim dobnim skupinama.
2. Normativne formule za predviđanje vrijednosti pokazatelja arterijske elastičnosti izrađene na danskom populacijskom uzorku nemaju jednaku prediktivnu vrijednost u različitim dobnim skupinama na populacijskom uzorku zdravih ljudi iz Dalmacije.
3. Primjenom tehnike adaptivnog pozitivnog tlaka zraka u dišnim putovima u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja značajno se poboljšavaju svi parametri arterijske funkcije, a najveći dio kliničkog odgovora postiže se unutar 6 mjeseci od početka liječenja.

5. METODE, ISPITANICI (BOLESNICI) I POSTUPCI

5.1 Ispitanici i dizajn studije

5.1.1 Ispitanici u studiji usporedbe uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph)

Istraživanja iz kojeg su proizašli rezultati doktorske disertacije osmišljeni su u sklopu znanstveno-istraživačkog projekta „10001 Dalmatinac“ i „Neuralna kontrola disanja u budnosti i spavanju“ čije provođenje je u tijeku na Medicinskom fakultetu u Splitu i Kliničkom bolničkom centru Split. Svrha Projekta „10001 Dalmatinac“ prikupljanje je genetskih, biokemijskih, antropometrijskih i drugih podataka stanovnika Dalmacije i na temelju njih istraživanje povezanosti genoma, okoliša i fenotipskih obilježja. Projektom je planirano uključiti oko deset tisuća ispitanika s cijelog područja Dalmacije, a od toga broja već je iz Splita i okolice prikupljeno nekoliko tisuća ispitanika. U sklopu Projekta na području Splita u vremenskom razdoblju od dvije godine (2009. i 2010. godine) uključeni su u studiju svi ispitanici koji su zadovoljili kriterije uključenja u istraživanje (neplaćeni punoljetni dobrovoljci, odabrani slučajnim uzorkom). Obuhvaćeno je 1012 ispitanika s podjednakim udjelom muškaraca i žena, dobi između 20 i 80 godina. Ispitanike se prethodno obavijestilo o datumu sudjelovanja u studiji. Nakon predstavljanja ciljeva, postupaka i rizika istraživanja, ispitanici su odlučivali žele li potpisati informirani pristanak za sudjelovanje u studiji. Oni koji su potpisali informirani pristanak pristupili su jutarnjem vađenju krvi i urina, detaljnoj anamnezi o životnom stilu i navikama, te kliničkom pregledu s ciljem utvrđivanja fenotipskih obilježja kako je predviđeno Projektom (84, 85). Cijeli postupak s ispitanicima trajao je nekoliko sati i vršio se u prostorijama Medicinskog fakulteta u Splitu. Svaki radni dan je po nekoliko ispitanika dolazilo natašte ujutro u 8 sati. Pregled i potrebna mjerenja su se odvijala u tihim prostorijama s kontroliranom sobnom temperaturom od 24°C. Sam pregled je izvodio tim od nekoliko prethodno educiranih liječnika i medicinskih sestara. Anamnestički podaci detaljno su obrađeni što je uključivalo standardizirano uzimanje podataka o prethodnim i trenutnim zdravstvenim tegobama te uvid u postojeću medicinsku dokumentaciju. Uz to, ispitanici su ispunili opsežni upitnik o socioekonomskom statusu, stilu

života, prehrambenim navikama i navikama pijenja, dali podatke o obrazovanju i trenutnom zanimanju, razini tjelesne aktivnosti nadopunjenu još nekolicinom drugih podataka. Klinički pregled je uključivao mjerenje arterijskog tlaka, snimanje EKG-a, procjenu plućne funkcije, ispitivanje vida i sluha, procjene gustoće kostiju, klasična antropometrijska mjerenja poput tjelesne visine, mase i procjene masnog tkiva, te analizu uzoraka krvi i urina. Arterijski tlak je mjeren živinim tlakomjerom. Ispitanicima je snimljen EKG (Mortara ELI 150, Winsconsin, SAD) i rađena spirometrija (Microlab, Micro Medical Limited, Kent, Ujedinjeno Kraljevstvo). Analiza urina obavljena je test-trakicama (Urignost reagens trakice za brzu analizu urina, Biognost d.o.o, Hrvatska). U uzorcima krvi mjereni su rutinski biokemijski laboratorijski parametri: razina glukoze, lipida (ukupni, LDL i HDL kolesterol te trigliceridi), uree i kreatinina, mokraćne kiseline, jetrenih enzima (AST, ALT, GGT), albumina, natrija, kalcija, kalija te kompletna krvna slika. Na ispitanicima su izmjereni antropometrijski i pokazatelji arterijske elastičnosti pomoću odgovarajućih uređaja i metoda mjerenja (vidi poglavlje 5.2). Konačno, prema rezultatima mjerenja svih pokazatelja arterijske elastičnosti ispitanike smo podijelili u odgovarajuće skupine ovisno o potrebama tijekom analize rezultata svakog pojedinog dijela disertacije.

5.1.2 Ispitanici u studiji za validaciju normativnih formula

U drugom dijelu istraživanja koji se odnosi na validaciju normativnih formula, izdvojili smo zasebnu referentnu skupinu iz iste populacije od 1012 nasumice odabranih punoljetnih osoba iz prethodne studije. Koristeći kriterije probira kako je opisano u studiji *Janner i sur.* od ukupne populacije ispitanika iz prvog dijela disertacije njih 538 (53%) je uključeno u referentnu skupinu (73). Postupak odabira ispitanika za referentnu skupinu bio je kako slijedi: najprije, isključeno je 89 ispitanika kojima je u anamnezi, rutinskom sistematskom kliničkom pregledu i/ili pretragama krvi i urina dokazan dijabetes, kardiovaskularna i/ili cerebrovaskularna bolest. Nadalje, preostalim ispitanicima procijenjen je rizik razvoja kardiovaskularne bolesti pomoću sustava bodovanja „HeartScore“ – elektroničke verzije SCORE tablica procjena rizika izdanih u sklopu europskih direktiva za kardiovaskularnu prevenciju (86). HeartScore procjenjuje i rizik od kardiovaskularnog incidenta tijekom idućih 10 godina koristeći kao ulazne parametre dob, spol, ukupni kolesterol, sistolički tlak i navike

pušenja. Zbog nepotpunih podataka u ovom dijelu postupka odabira isključeno je 15 ispitanika. Preostale ispitanike (n=904) podijelili smo obzirom na spol i razvrstali u dobne dekade od 20 do 80+ godina starosti. Za svaku dekadu odvojili smo muškarce i žene te prema HeartScore sustavu bodovanja podijelili u tercile s niskim, srednjim i visokim rizikom. Tako smo od ukupne populacije izabrali referentnu skupinu od 554 naizgled zdravih ispitanika s najnižim rizikom od razvoja kardiovaskularnih bolesti zadržavši pri tome široki raspon populacije s obzirom na dob i spol.

5.1.3 Ispitanici s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja

Longitudinalno opservacijsko istraživanje pokazatelja arterijske elastičnosti proveli smo u bolesnika s teškim oblikom opstrukcijske apneje tijekom spavanja podvrgnutih terapiji adaptivnim pozitivnim tlakom zraka. Od prvotno odabrana 124 bolesnika iz registra Centra za medicinu spavanja Split pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu kojima je izmjerena arterijska elastičnost, AHI i desaturacijski indeks (engl. Oxygen Desaturation Index, ODI), za njih 50 odobreno je trajno korištenje i liječenje APAP uređajem (vidi poglavlje 5.3). Bolesnici su na terapiji bili godinu dana, te obavili četiri kontrolna mjerenja nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci liječenja (vidi hodogram u poglavlju 5.4). Prilikom svakog kontrolnog mjerenja učinjeno je mjerenje arterijske elastičnosti (vidi poglavlje 5.2.2). Ukupno 12 bolesnika odustalo je tijekom trajanja studije, tako da je od 50 bolesnika koji su nakon odobrenja terapijskih uređaja uključeni u studiju, njih 38 uspješno završilo studiju u trajanju od godinu dana.

5.2 Postupci

5.2.1 Antropometrijska mjerenja

Sva antropometrijska mjerenja izvodila je jedna osoba, za tu svrhu posebno educirana viša medicinska sestra, a mjerenjima je prethodila višetjedna edukacija. Ispitanici su svim antropometrijskim mjerenjima pristupili skinuti do pojasa i u laganoj odjeći. Tijekom mjerenja stajali su uspravno na ravnoj podlozi s rukama opuštenim uz tijelo i relaksiranih mišića. Visina i težina mjerena je digitalnim mjeračem (SECA 789 Bionetics, Canada) s

preciznošću od 0,1 cm i 0,1 kg. Kalibracija mjerača tjelesne mase je izvođena prema preporukama proizvođača svaki dan prije početka mjerenja. Ispitanici su prilikom mjerenja visine stajali uspravno okrenuti leđima visinometru s težinom raspoređenom jednako na obje noge, peta skupljenih i naslonjenih na visinometar te glave postavljene u položaj tzv. frankfurtske horizontale, što znači da je zamišljena linija koja spaja donji rub lijeve orbite i tragus heliksa lijevog uha bila u vodoravnom položaju. Uz pete, bokovi, lopatice i glava također su dodirivali visinometar. Vodoravni krak antropometra se spušta do tjemena glave (točka vertex) tako da prianja nakon čega se očitava visina. Indeks tjelesne mase (ITM) je izračunat dijeljenjem tjelesne mase (kg) s kvadratom tjelesne visine (m^2) i izražen je u kg/m^2.

5.2.2 Mjerenje arterijskog tlaka

Arterijski tlak osim svog kliničkog značaja neophodan je ulazni parametar za uređaje koji mjere arterijsku elastičnost. Korišten je zračni sfingomanometar (Accoson model AC0332, UK) na standardnom mjestu za mjerenje perifernog arterijskog tlaka tj. na brahijalnoj arteriji u ležećem položaju nakon najmanje 10 minuta odmora. Kod svakog ispitanika su napravljena dva odvojena mjerenja sistoličkog i dijastoličkog tlaka u razmaku od 5 minuta te njihova srednja vrijednost korištena za kalibriranje uređaja SphygmoCor. SphygmoCor naime zahtjeva prethodno kalibriranje arterijskim tlakom izmjerenim na brahijalnoj arteriji (vidi poglavlje 5.2.3.1) što se temelji na činjenici da su brahijalna i radijalna arterija blisko smještene arterije i da je razlika u tlaku između njih minimalna (87), dok Arteriograph sam mjeri arterijski tlak automatski (vidi poglavlje 5.2.3.2).

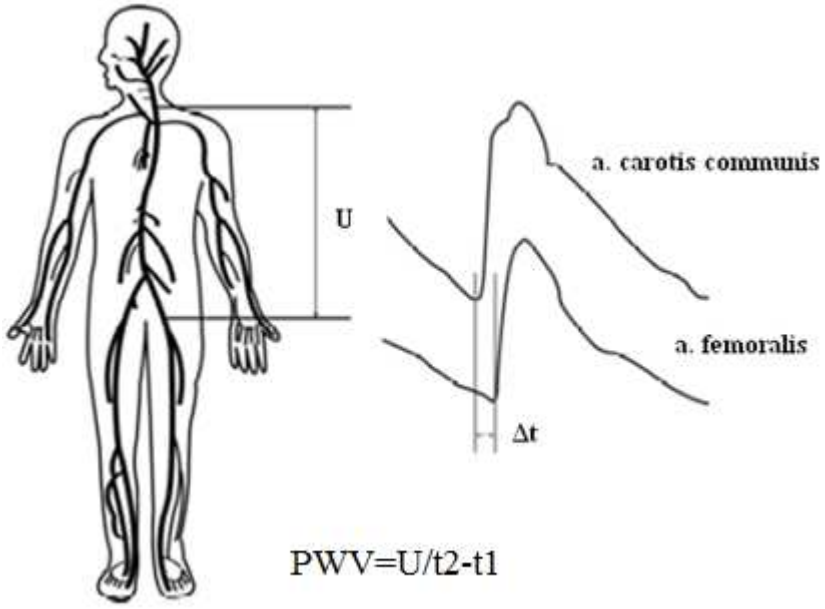
5.2.3 Mjerenje elastičnosti arterijske stjenke

Mjerenja arterijske elastičnosti kao i ostala klinička mjerenja izvodilo je dvoje liječnika posebno obučenih za rukovanje uređajima SphygmoCor i Ateriograph. Obje tehnike i uređaji su validirani s invazivnim mjerenjima (41, 42) i međusobno (63, 64). Postupak mjerenja je sljedeći. Ispitanici su na pregled dolazili natašte, nakon čega su se 10-15 minuta relaksirali u ležećem položaju u tihoj i temperiranoj prostoriji (88). Cijeli postupak mjerenja trajao je nekoliko minuta, a ispitanik je kroz to vrijeme morao mirovati. Mjerenje je ponovljeno najmanje dva puta s razmakom od 5 min između mjerenja. U analizi su korištene srednje

vrijednosti dvaju mjerenja na oba uređaja koja su zadovoljila softversku kontrolu kvalitete. Od pokazatelja arterijske elastičnosti mjerili smo cAIx, pAIx (%), cSP (mmHg), PWV (m/s), pPP i cPP (mmHg).

5.2.3.1 SphygmoCor (tonometrija)

SphygmoCor (AtCor Medical, Sidney, Australija) je uređaj za neinvazivno mjerenje arterijske elastičnosti koji radi na principu aplanacijske tonometrije. Koristi se na način da se senzor (tonometar) položi na periferne arterije na kojima je moguće palpirati puls, najčešće radijalna, karotidna ili femoralna arterija koje se zatim pritisnu (aplaniraju) te se registrira pulsni val. Iz vala registriranog nad perifernim arterijama softver uređaj preko generalizirane transferne funkcije (GTF) rekonstruira (centralni) pulsni val na aorti (39, 40). Pokazatelji arterijske elastičnosti koji proizlaze iz analize pulsnog vala (AIx, cSP, PP) dobivaju se iz krivulja centralnih i perifernih pulsnih valova. Mjerenja su se vršila snimanjem pulsnog vala izravno na radijalnoj arteriji na zapešću ruke ispitanika pomoću visokopreciznog senzora (tonometra koji je dio samog uređaja) dok se ne naprave najmanje dvije snimke pulsnih valova u trajanju od 10 sekundi koje zadovoljavaju ugrađenu kontrolu kvalitete. Uređaj analizom uprosječenog pulsnog vala razlučuje inicijalni (P1), reflektirani (P2) i dijastolički (P3) val, određuje početak i vršak svakog vala, te izračunava centralne i periferne vrijednosti pokazatelja arterijske elastičnosti. AIx se računa prema razlici tlakova između inicijalnog (P1) i reflektiranog pulsnog vala (P2) u odnosu na tlak pulsa prema formuli: AIx(%)=[(P2-P1)/PP]×100 ili još jednostavnije: AIx(%)=P2/P1 (12). U ovoj disertaciji korišten je prvi način računanja AIx-a. Brzinu pulsnog vala (PWV) SphygmoCor računa mjerenjem vremena potrebnog da pulsni val prijeđe udaljenost od karotidne do femoralne arterije (približna dužina aorte) u m/sek. Karotidni i femoralni pulsni val registrira se također preko senzora (tonometar) postavljenog u ovom slučaju iznad karotidne i femoralne arterije. Vrijeme putovanja pulsnog vala se mjeri od početka karotidnog (t1) do početka femoralnog pulsnog vala (t2) i računa kao udaljenost (U) koju pulsni val pređe kroz aortu od karotidne do femoralne arterije u jedinici vremena (Δt) prema formuli: $U/\Delta t$ (Slika 5.2.3.1).

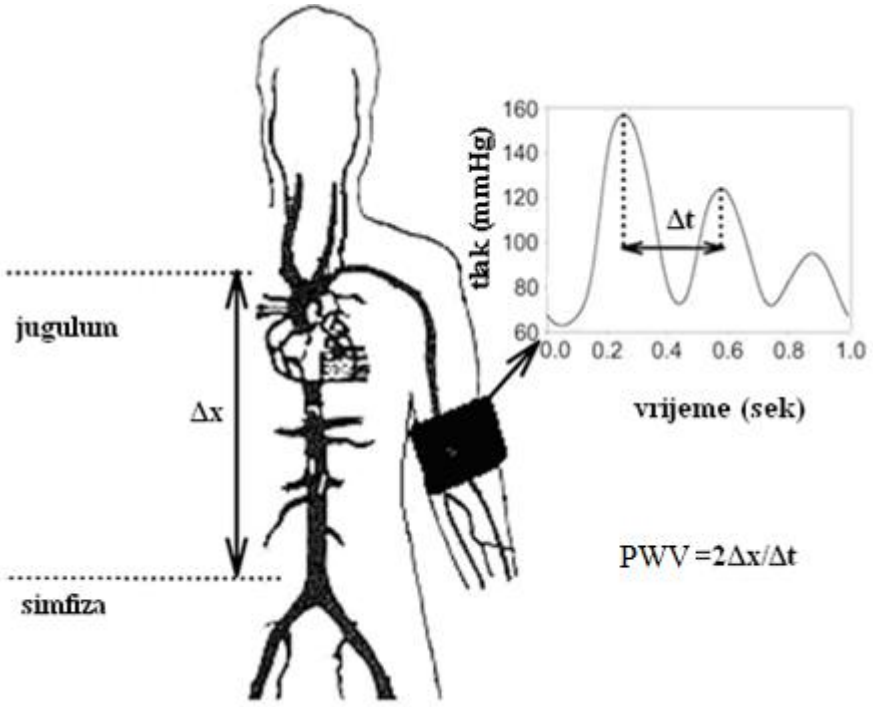


Slika 5.2.3.1 – Karotidno-femoralna brzina pulsnog vala (PWV) procijenjena SphygmoCor-om. (*Izvor: Rhee MY, Lee HY, Park JB. Measurements of Arterial Stiffness: Methodological Aspects. Korean Circ J 2008;38:343-350.*)

5.2.3.2 Arteriograph (oscilometrija)

Arteriograph (TensioMed TM Kft, Budimpešta, Mađarska) je noviji i sve šire korišten uređaj koji za neinvazivno mjerenje arterijske elastičnosti odnosno brzine pulsnog vala i analize valne refleksije radi na principu oscilometrije. Oscilometrija se temelji na pletizmografiji, odnosno činjenici da fluktuacije tlaka u okludiranoj arteriji ispod napuhnute manžete induciraju promjene (oscilacije) tlaka u manžeti, koje se prenose u uređaj gdje se bilježe i analiziraju kao krivulje tlaka pulsa na brahijalnoj arteriji. Prije početka mjeri se udaljenost od jugulума do simfize, koja predstavlja približnu mjeru dužine aorte, te se dobivena vrijednost koja služi za kalibriranje unosi u softverski sustav uređaja. Na desnu nadlakticu ispitanika postavlja se manžeta spojena na uređaj prethodno povezan s računalom i započinje s mjerenjem. Arteriograph najprije oscilometrijski mjeri sistolički i dijastolički arterijski tlak na brahijalnoj arteriji nakon čega napuše manžetu na razinu tlaka od 35 mmHg iznad izmjerenog sistoličkog arterijskog tlaka. Suprasistolički napuhana manžeta služi kao senzor

koji registrira pulzatilne promjene (oscilacije) na okludiranoj brahijalnoj arteriji i prenosi ih u uređaj gdje se očitavaju kao pulsni val, te ih potom analizira kao uprosječeni pulsni val cijele snimke mjerenja (42). Postupak mjerenja traje oko 2 minute i ponavlja se dva puta, s razmakom između mjerenja od najmanje 5 minuta. Softver iz izmjerenih perifernih (brahijalnih) vrijednosti AIx-a i sistoličkog tlaka računa centralni (aortni) AIx i centralni sistolički tlak bez primjene transferne funkcije. Brzinu pulsnog vala računa uz pomoć udaljenosti jugulum-simfiza i vremena do detekcije valne refleksije nastale na bifurkaciji aorte (Slika 5.2.3.2). Osim navedenih parametara, uređaj daje podatke o trajanju ejekcije, srednjem arterijskom tlaku, frekvenciji srca i nekolicinu drugih.



Slika 5.2.3.2 – Aortna brzina pulsnog vala (PWV) procijenjena oscilometrijskim uređajem Arteriograph-om. Na okludiranoj brahijalnoj arteriji se mjere promjene tlaka (oscilacije). Uređaj mjeri razmak između dva vrška vala kao vrijeme kojim pulsni val putuje aortnim stablom od srca do mjesta refleksije (Δx) prema formuli: PWV=2×Δx/Δt. (*Izvor: Segers P, Kips J, Trachet B, Swillens A, Vermeersch S, Mahieu D, Rietzschel E, Buyzere M, Van Bortel L. Limitations and pitfalls of non-invasive measurement of arterial pressure wave reflections and pulse wave velocity. Artery Res 2009;3:79e88*)

5.2.4 Normativne formule za izračun augmentacijskog indeksa

Normativne formule izrađene na danskoj populaciji niskog kardiovaskularnog rizika opisane su u studiji *Janner i sur.* i upotrijebljene za izračun očekivane vrijednosti centralnog augmentacijskog indeksa (cAIx) u odgovarajućoj referentnoj skupini naše populacije:

Za muškarce: cAIx = 79,20 + 0,63 (dob) –0,002 (dob^2) –0,28 (frekvencija srca) –0,39 (visina)
Za žene: cAIx = 56,28 + 0,90 (dob) –0,005 (dob^2) –0,34 (frekvencija srca) –0,24 (visina)

Normativne formule omogućuju standardiziranu usporedbu individualnih i očekivanih prosječnih vrijednosti augmentacijskog indeksa za populaciju i prilagođene su ispitanikovoj dobi, visini i frekvenciji srca.

5.2.5 Dijagnostički algoritam za utvrđivanje postojanja opstrukcijske apneje tijekom spavanja, kriteriji odabira bolesnika i postupci kontrolnih mjerenja

Svi ispitanici uključeni u ovaj dio istraživanja su iz registra Centra za medicinu spavanja Medicinskog fakulteta i KBC-a Split, a bili su podvrgnuti dijagnostičkom algoritmu za utvrđivanje OSA-e. To uključuje poligrafiju i polisomnografiju koja se izvodila u Centru za medicinu spavanja na odgovarajućim uređajima (vidi poglavlje 5.3). Određivanje indeksa apneja/hipopneja (AHI) izvršeno je prema standardnim kriterijima kao zbroj apneja i hipopneja po satu spavanja (89, 90). Nadalje svakom je bolesniku napravljena analiza saturacije kisikom gdje su ustanovljene prosječne i najniže saturacije tijekom spavanja te desaturacijski indeks (ODI) koji pokazuje koliko puta tijekom jednog sata spavanja dolazi do smanjenja zasićenosti kisikom krvi za 3 ili više posto od prosječne vrijednosti. Stupanj dnevne pospanosti određen je na način da je svaki bolesnik samostalno odgovorio na pitanja u Epworthovoj ljestvici pospanosti (engl. Epworth Sleepiness Scale, ESS). ESS se sastoji od 8 pitanja o razini pospanosti u osam uobičajenih svakodnevnih situacija. Svaki ispitanik je na ljestvici od 0-3 procijenio razinu pospanosti na način da 0 znači da nije pospan, 1 znači

laganu pospanost, 2 umjerenu i 3 izrazitu pospanost. Zbroj odgovora na svako pojedino pitanje služi za procjenu prekomjerne dnevne pospanosti tako da je svaki ispitanik koji je imao zbroj veći od 9, imao prekomjernu dnevnu pospanost (47). Težina OSA-e stupnjevana je sukladno kriterijima American Academy of Sleep Medicine, *Fischer i sur.* (89) i *Bassetti i sur.* (90). Svi ispitanici uključeni u istraživanje imali su dijagnozu teškog oblika OSA-e s AHI≥30. U liječenju su korišteni uređaji APAP (vidi poglavlje 5.3), a bolesnici su nakon mjerenja arterijske elastičnosti na početku studije dolazili na još četiri kontrolna mjerenja nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci liječenja (vidi poglavlje 5.4).

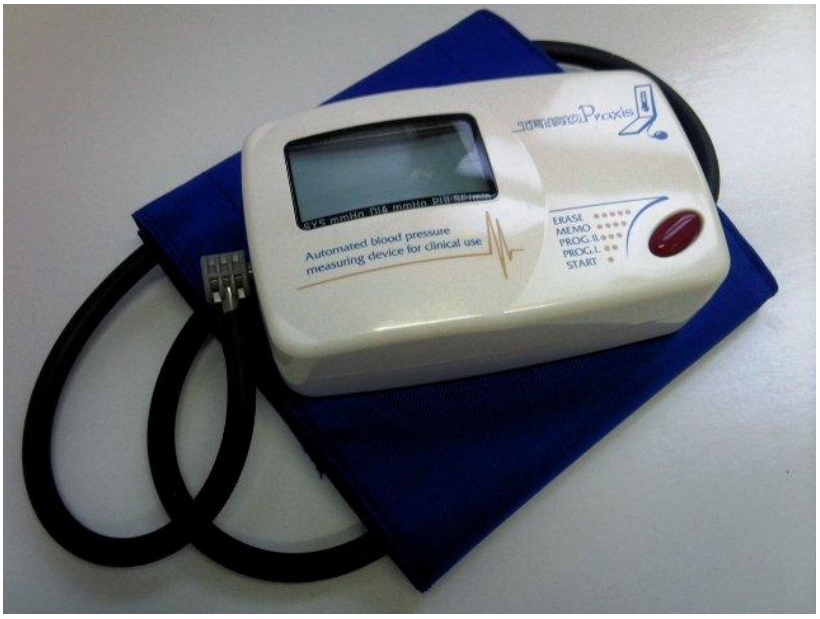
5.3 Uređaji

1. Digitalni mjerač za antropometrijske vrijednosti (SECA 789 Bionetics, Canada)
2. Neinvazivni tonometrijski uređaj za mjerenje / procjenu arterijske elastičnosti „SphygmoCor“ (Version 8.1; AtCor Meical Inc., Sydney, Australija) (Slika 5.3.1). Princip rada je opisan u poglavlju 5.2.3.1



(Slika 5.3.1) – SphygmoCor

3. Neinvazivni oscilometrijski uređaj za mjerenje / procjenu arterijske elastičnosti „Arteriograph“ (TensioMed TM Kft, Budimpešta, Mađarska) (Slika 5.3.2). Princip rada je opisan u poglavlju 5.2.3.2

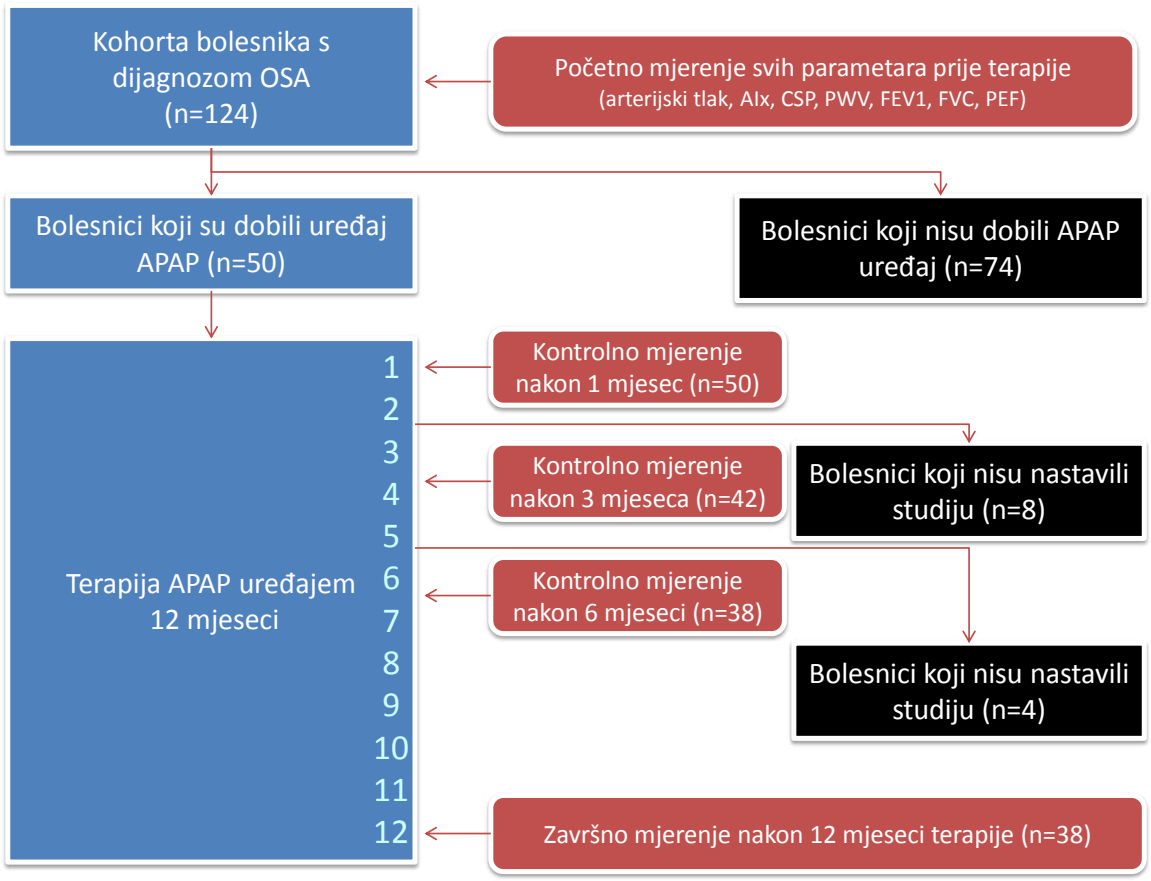


(Slika 5.3.2) – Arteriograph

4. Uređaj za adaptivni pozitivni tlak zraka u dišnim putovima: System One REMStar 60 Series APAP Machine (Philips Respironics, Eindhoven, Nizozemska)
5. Uređaj za adaptivni pozitivni tlak zraka u dišnim putovima: SOMNO balance E (Weinmann, Hamburg, Njemačka)
6. Uređaj za snimanje polisomnografije: Somnocheck 2 (Weinmann; Hamburg, Njemačka)
7. Uređaj za snimanje polisomnografije: Alice 4 i Alice 5LE Sleep System (Philips, Respironics, Eindhoven, Nizozemska)

5.4 Protokol / hodogram istraživanja

Prikazan je protokol trećeg dijela istraživanja koji se odnosi na jednogodišnje praćenje pokazatelja arterijske elastičnosti u bolesnika s teškim oblikom opstrukcijske apneje tijekom spavanja (OSA) liječenih adaptivnim pozitivnim tlakom zraka.



OSA – opstrukcijska apneja tijekom spavanja

APAP – terapijski uređaj s pozitivnim adaptivnim tlakom zraka

pAIx – periferni augmentacijski indeks

cAIx – centralni augmentacijski indeks

cSP – centralni sistolički tlak

PWV – brzina pulsnog vala

5.5. Statistička obrada podataka

5.5.1 Usporedba uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph)

Analiza podudarnosti uređaja SphygmoCor i Arteriograph kao i analiza podudarnosti izračunatih (prema normativnoj formuli razvijenoj na danskoj populaciji) i izmjerenih vrijednosti pokazatelja arterijske elastičnosti provodila se primjenom Pearsonove korelacije te Bland-Altman metodom. Višestruka regresijska analiza (linearni i/ili nelinearni modeli) koristila se pri identifikaciji čimbenika koji značajno doprinose razlici između uređaja, odnosno razlici izmjerenih i normativnih vrijednosti. Inicijalni skup potencijalnih čimbenika za koje se do sada pokazalo u literaturi da su značajno povezani s arterijskom elastičnosti, a koje smo razmatrali u analizi, uključuje dob, spol, sistolički tlak, dijastolički tlak, srednji arterijski tlak, periferni tlak pulsa, indeks tjelesne mase, te pušenje (65, 91). Za te su analize, u uzorku od 1012 ispitanika identificirani i odstranjeni ispitanici s ekstremnim vrijednostima (tzv. „outlieri“). Zbog specifičnog obrasca grupiranja podataka na pAIx Arteriograph-pAIx Sphygmocor grafu provedena je klaster-analiza te diskriminantna analiza. Prvotno raščlanjivanje ispitanika u klastere koje je bilo provedeno na temelju vizualne metode matematički je validirano uz pomoć sume kvadrata pogreške koja je bila jedini kriterij za određivanje broja klastera i graničnih vrijednosti u klaster analizi. Pri tome su optimalne definicije klastera bile utemeljene na rezultatima iterativne procedure odnosno provjere pripada li neka točka ravnine grafu realne funkcije). Očiti „outlieri“ su izbačeni iz svakog klastera za potrebe diskriminantne analize.

5.5.2 Validacija normativnih formula za augmentacijski indeks

U drugom su dijelu istraživanja u svrhu procjene sličnosti selekcijskih kriterija između dviju kohorti te njihove usporedivosti, stvarno izmjerene vrijednosti individualnog cAIx-a prikazane na posebnom grafu cAIx-dob i uspoređene s krivuljama predviđenih raspona danske kohorte. Krivulje su ekstrahirane iz originalne publikacije s danskom kohortom (73) pomoću algoritma WebPlotDigitizer koji je u stanju iz slika ekstrahirati veliku količinu

pojedinačnih podataka (program je dostupan na slijedećem linku: http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/app/). Slaganje između vrijednosti cAIx-a predviđenih normativnim formulama i stvarno izmjerenih vrijednosti u hrvatskoj populaciji je vizualizirano pomoću Bland-Altman grafova, posebno za muškarce i za žene. Krivulje s najboljim slaganjem su utvrđene na slijedeći način: a) provedena je linearna i nelinearna regresija razlike između očekivanih i stvarnih vrijednosti nasuprot njihovim prosječnim vrijednostima; b) temeljem regresijske statistike za procjenu krivulja utvrđen je optimalan model i njemu pripadajuće 95%-tne krivulje granice slaganja. Analiza rezidua je iskorištena za ustanovljavanje homoskadastičnosti sa značajnošću veze između standardne devijacije i razlika cAIx-a testiranom pomoću F-testa. Za procjenu doprinosa svake determinante cAIx-a (dob, dob^2, frekvencija srca i visina) pravim vrijednostima cAIx-a izmjerenim u hrvatskoj populaciji replicirani su višestruki regresijski modeli koji su koristili *Janner i sur* (73). Razlike u doprinosu svake pojedinačne determinante cAIx-a u promatranim uzorcima populacija procijenjene su iz 95%-tnih raspona pouzdanosti za nestandardizirani koeficijent B. Razlike u srednjim vrijednostima kvantitativnih varijabli između uzoraka iz dvije populacije testirane su pomoću ne-sparenih t-testova, dok je chi-kvadrat test korišten za razlike u razdiobi učestalosti kategorijskih varijabli.

5.5.3 Jednogodišnje praćenje arterijske elastičnosti u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja liječenih adaptivnim pozitivnim tlakom zraka u dišnim putovima

U trećem dijelu istraživanja u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja, za utvrđivanje razlika među pokazateljima arterijske elastičnosti koristili smo podatke dobivene pomoću uređaja SphygmoCor izmjerenima prije početka terapije adaptivnim pozitivnim tlakom zraka te nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci terapije. Korištena je analiza varijance za ponovljena mjerenja s post-hoc Bonferroni testom. Analize su izvedene u programu Statistica verzija 7 za Windows-e (Statsoft, Tulsa, OK, USA) i programskom sustavu SPSS verzija 13 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). U svim analizama vrijednost $p<0,05$ predstavljala je granicu statističke značajnosti.

6. REZULTATI

6.1 Usporedba uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph)

6.1.1 Osnovne karakteristike ispitanika

U prvu je studiju bilo uključeno je 1012 ispitanika; 616 žena (60,9%), i 396 muškaraca (39,1%). Prosječna dob ispitanika je bila 50,3±14,41 godine (Tablica 6.1.1.1). Najmlađi ispitanik imao je 20, a najstariji 80 godina. Prosječni indeks tjelesne mase bio je 27,0±4,5 kg/m^2, te je prema njemu 50,7% ispitanika imalo normalu tjelesnu masu, 35,9% je imalo prekomjernu masu, a 13,3% su bili pretili. Arterijski tlak, glukoza i lipidi (ukupni, LDL i HDL kolesterol te trigliceridi) bili su u očekivanim rasponima za opću populaciju s obuhvaćenog područja. Od ukupnog broja ispitanika 29,4% bili su hipertoničari (postojeći i novootkriveni sa tlakom ≥140/90 mmHg u nekoliko mjerenja u ležećem položaju nakon prethodnog mirovanja) te 31,8% ispitanika s hiperkolesterolemijom (koncentracija kolesterola u krvi ≥6,5 mmol/l). Gotovo polovica ispitanika bili su nepušači (46,1%), a ostatak su činili pušači (26,3%) ili bivši pušači (27,6%).

Tijekom analize, na temelju grupiranja vrijednosti AIx-a izmjerenih na oba uređaja na grafu $pAIx_{Arteriograph}$ - $pAIx_{SphygmoCor}$ (vidi poglavlje 6.2) ispitanici su bili razvrstani u tri skupine ili klastera. Dob je bila glavna odrednica tako definiranih klastera: ispitanici mlađi od 40 godina uglavnom su činili klaster-1, ispitanici 40-60 godina starosti klaster-2, te naposljetku ispitanici stariji od 60 godina klaster-3. Mlađi ispitanici iz klastera-1 su očekivano imali niže vrijednosti svih parametara arterijske elastičnosti u usporedbi s ispitanicima srednje životne dobi, odnosno klastera-2 ($P<0,001$) i starijima, odnosno klastera 3 ($P<0,001$). Očekivano, ispitanici srednje životne dobi su imali niže vrijednosti navedenih parametara u usporedbi sa starijima (klaster-2 nasuprot klastera-3) ($P<0,001$) (Tablica 6.1.1.2).

Tablica 6.1.1.1 – Osnovne karakteristike ispitanika opće populacije (n=1012).

[a] – Hipertenzija (≥140/90 mmHg ili na terapiji)

[b] – Hiperkolesterolemija (≥6.5mmol/l)

AG – Arteriograph

SC – SphygmoCor

	Svi ispitanici (n=1.012)	Klaster-1 (n=215)	Klaster-2 (n=590)	Klaster-3 (n=207)	Statistika ANOVA
	n (%); prosjek±SD				
Dob (godine)	50.28±14.41	33.95±10.52	53.38±11.63	60.59±8.46	p<0.001
Spol (muški)	396 (39.1)	126 (58.6)	215 (36.4)	55 (26.6)	p<0.001
Hipertenzija [a]	297 (29.4)	8 (3.7)	192 (32.5)	97 (46.9)	p<0.001
Hiperkolesterolemija [b]	316 (31.8)	31 (14.5)	195 (33.8)	90 (44.3)	p<0.001
Dijabetes	45 (4.44)	5 (2.3)	31 (5.3)	9 (4.3)	p=0.202
Pušači	266 (26.3)	69 (32.1)	140 (23.8)	57 (27.5)	p=0.134
Nepušači	466 (46.1)	97 (45.1)	275 (46.7)	94 (45.4)	/
Bivši pušači	279 (27.6)	49 (22.8)	174 (29.5)	56 (27.1)	/
BMI (kg/m^2)	27.00±4.45	25.58±4.31	27.32±4.45	27.20±3.70	p<0.001
Visina (cm)	172.22±9.36	178.39±9.16	171.50±8.44	167.38±8.30	p<0.001
Težina (kg)	80.44±16.47	81.95±17.35	80.73±16.45	76.38±12.76	p<0.001
Frekvencija srca (min^{-1})	66.19±9.52	67.44±8.86	67.25±9.05	60.91±7.60	p=0.005
Sistolički tlak (mmHg)	128.02±18.00	120.69±11.84	127.37±17.94	137.79±19.33	p<0.001
Dijastolički tlak (mmHg)	76.65±10.41	70.42±7.41	77.36±10.16	82.56±9.48	p<0.001
pPP (mmHg)	50.33±11.37	49.85±8.24	49.11±11.52	53.67±13.55	p<0.001
pAIx, AG (%)	-12.42±31.83	-54.70±10.39	-10.35±17.22	29.45±12.30	p<0.001
pAIx, SC (%)	-26.16±19.50	-52.82±10.29	-24.26±8.80	-1.77±10.20	p<0.001
cAIx, AG (%)	27.22±13.40	9.52±4.57	28.11±7.36	44.74±5.28	p<0.001
cAIx, SC (%)	21.80±14.35	1.34±8.58	24.14±6.81	38.60±5.43	p<0.001
cSP (mmHg), AG	124.63±21.86	107.39±10.69	124.13±19.34	143.80±21.36	p<0.001
cSP (mmHg), SC	115.52±18.43	101.42±9.60	115.85±16.45	130.59±19.48	p<0.001
cPP (mmHg), AG	47.65±14.29	36.97±5.96	46.77±12.66	61.24±14.10	p<0.001
cPP (mmHg), SC	37.71±10.57	30.31±4.96	37.30±9.35	46.87±12.04	p<0.001
PWV (m/s), AG	8,86±2,55	6.57±1.00	8.96±2.43	10.55±2.19	p<0.001

Tablica 6.1.1.2 – Usporedba klastera. Značajna razlika u srednjim vrijednostima navedenih varijabli između parova klastera utvrđena je ANOVA post-hoc analizom i označena znakom '+'.

AG – Arteriograph

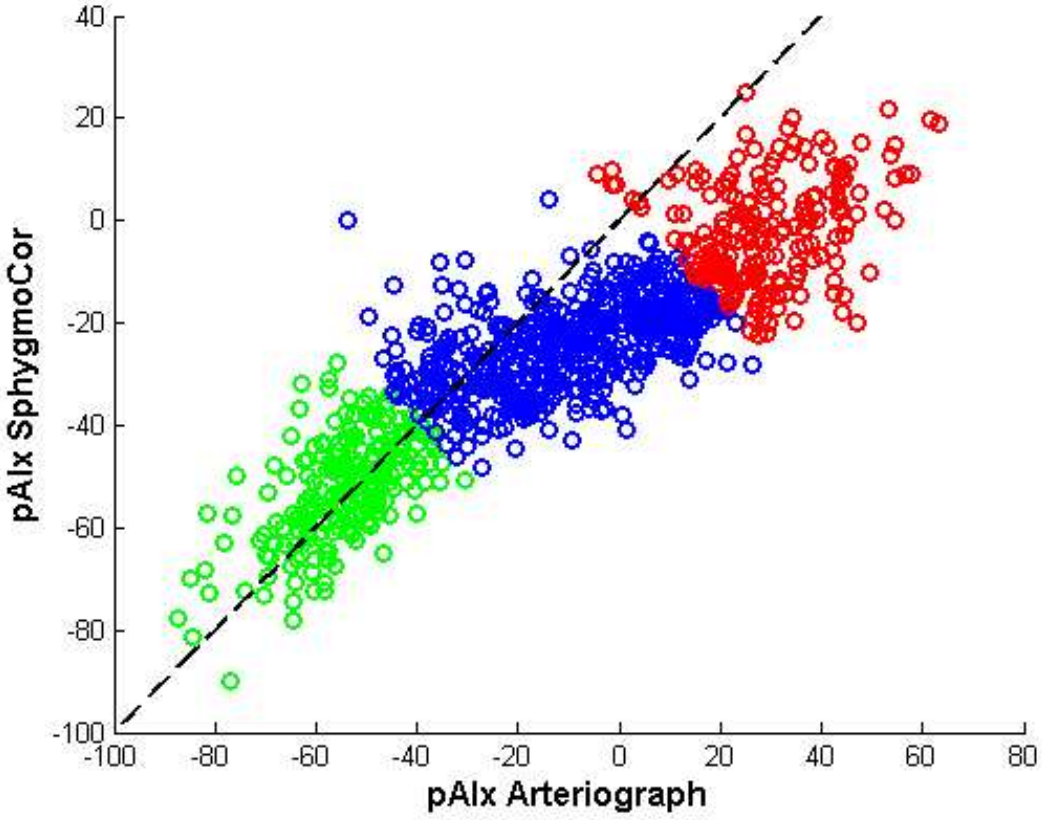
SC – SphygmoCor

	ANOVA post-hoc analiza		
	Klaster 1,2	Klaster 1,3	Klaster 2,3
Dob (godine)	+	+	+
BMI (kg/m^2)	+	+	/
Visina (cm)	+	+	+
Težina (kg)	/	+	+
Frekvencija srca (min^{-1})	+	+	+
Sistolički tlak (mmHg)	+	+	+
Dijastolički tlak (mmHg)	/	+	+
pPP (mmHg)	+	+	+
pAIx, AG (%)	+	+	+
pAIx, SC (%)	+	+	+
cAIx, AG(%)	+	+	+
cAIx, SC (%)	+	+	+
cSP (mmHg), AG	+	+	+
cSP (mmHg), SC	+	+	+
cPP (mmHg), AG	+	+	+
cPP (mmHg), SC	+	+	+
PWV (m/s), AG	+	+	+

6.1.2 Grafički prikaz i analiza

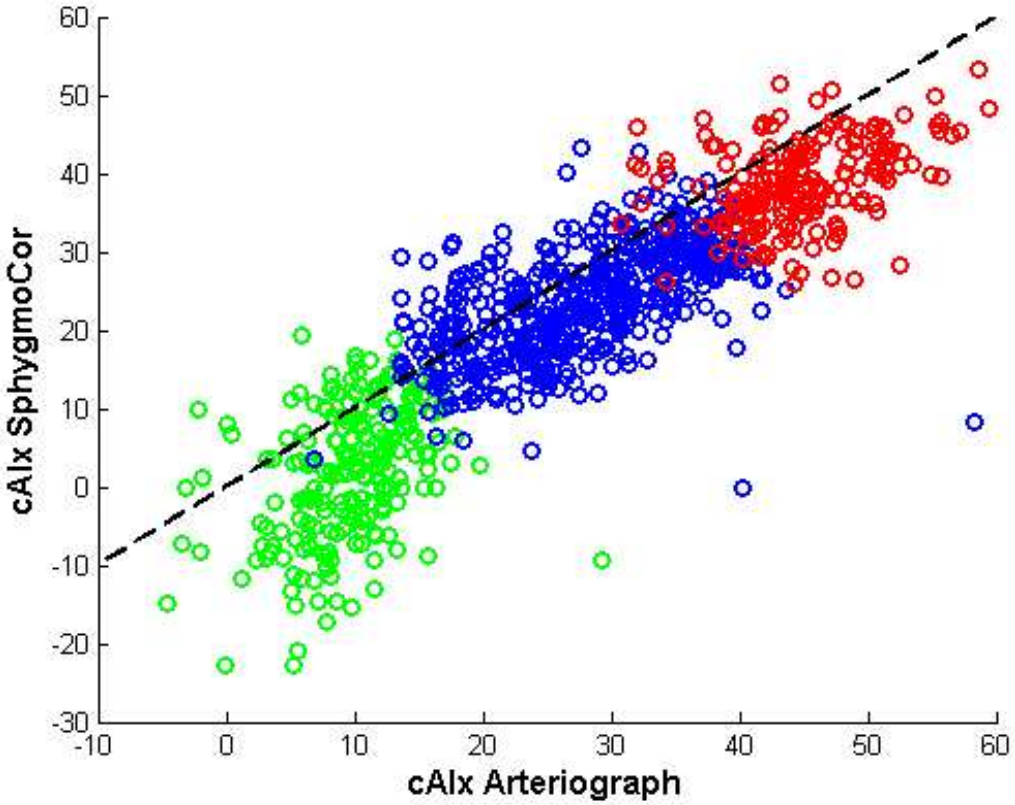
Inicijalna usporedba pokazatelja arterijske elastičnosti (augmentacijskog indeksa i centralnih tlakova) pokazala je visoku korelaciju rezultata mjerenja na uređajima SphygmoCor i Arteriograph (r=0.87 za pAIx, r=0.88 za cAIx i r=0.95 za cSP uz značajnost za sve korelacije

na razini P<0.001). Međutim, vizualna procjena podudarnosti pAIx-a izmjerenog s oba uređaja na Bland-Altman grafu pokazala je nelinearnost odstupanja mjerenja i pomak od referentne linije slaganja uređaja te time ukazala na postojanje podskupina (odnosno klastera) ispitanika u populaciji (Slika 6.1.2.1).



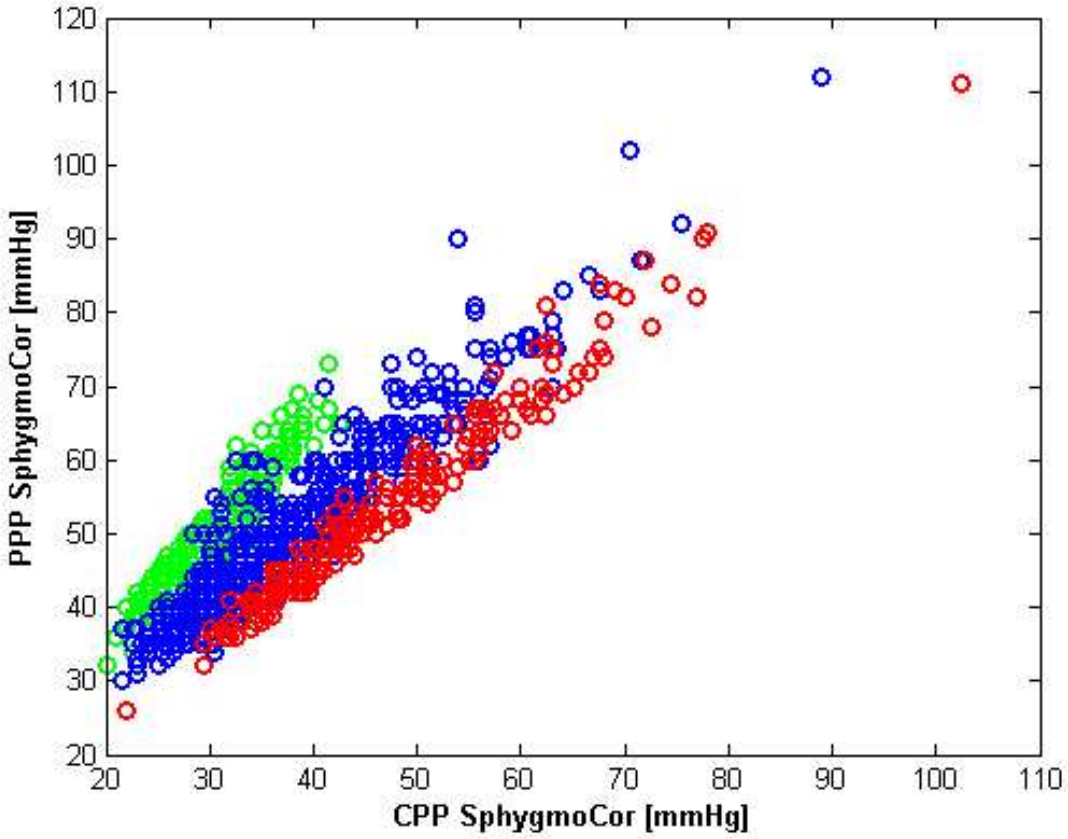
Slika 6.1.2.1 – Usporedba SphygmoCor-a i Arteriograph-a koristeći kao pokazatelj arterijske elastičnosti periferni augmentacijski indeks [pAIx], (%). Valja primijetiti postojanje i visoku očuvanost tri različiti podskupine (klastera) ispitanika koji imaju različit otklon od referentne linije slaganja uređaja (crna isprekidana linija). Boje označavaju kako slijedi: zeleno – klaster-1, plavo – klaster-2 i crveno – klaster-3.

Klasteri određeni na $pAIx_{Arteriograph}$ - $pAIx_{SphygmoCor}$ visoko su očuvani budući da su prilikom usporedbe drugih pokazatelja arterijske elastičnosti mjerenih dvama uređajima ispitanici i dalje ostali u istom klasteru (Slika 6.1.2.2).



Slika 6.1.2.2 – Usporedba SphygmoCor-a i Arteriograph-a koristeći kao pokazatelj arterijske elastičnosti centralni augmentacijski indeks [cAIx] (%). Valja primijetiti postojanje i visoku očuvanost tri različite podskupine (klastera) ispitanika koji imaju različit otklon od referentne linije slaganja uređaja (crna isprekidana linija). Boje označavaju kako slijedi: zeleno – klaster-1, plavo – klaster-2 i crveno – klaster-3.

Nadalje, klasteri su ostali očuvani čak i kada je napravljena grafička usporedba ostalih pokazatelja arterijske elastičnosti kao što su centralni i periferni tlak pulsa (pPP i cPP). Koristeći u ovom slučaju mjerenja samo jednog uređaja (SphygmoCor) vrlo jasno vizualno raščlanjivanje klastera definitivno ukazuje da oni nisu artefakt analize već imaju strukturnu/funkcionalnu podlogu (Slika 6.1.2.3).



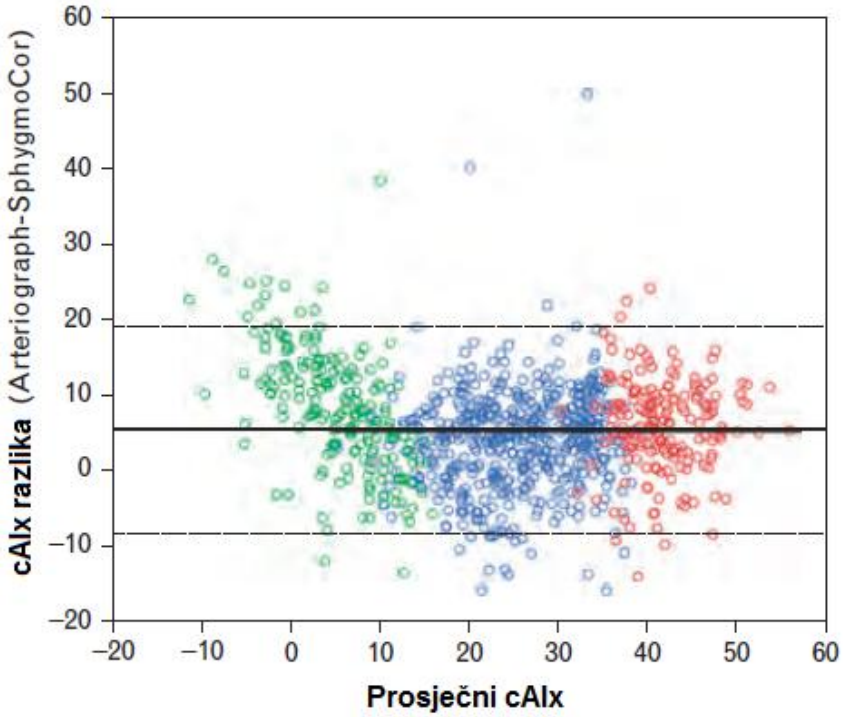
Slika 6.1.2.3 – Grafički prikaz rezultata mjerenja perifernog tlaka pulsa (pPP) s centralnim tlakom pulsa (cPP) na SphygmoCor-u. Uočljiva je visoka očuvanost klastera. Boje označavaju kako slijedi: zeleno – klaster-1, plavo – klaster-2 i crveno – klaster-3.

6.1.3 Bland-Altman analiza

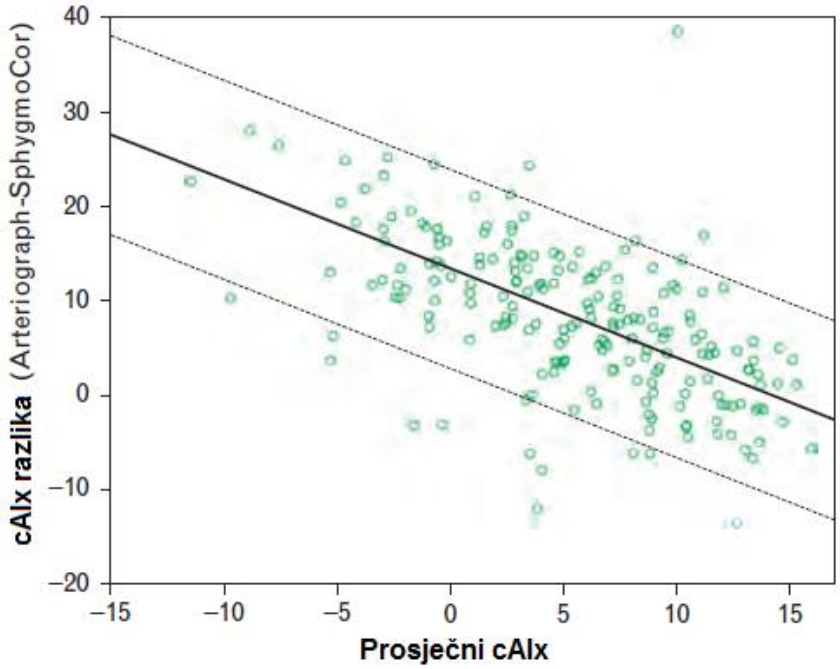
Inicijalni rezultati Bland–Altman analize ukazali su na prihvatljivu podudarnost uređaja za mjerenja cAIx-a (prosječna razlika 5,4% uz 95% granice podudarnosti od -8,4 do 19,2). Međutim, postojanje „repa“ na lijevoj strani Bland–Altman prikaza rezultata ukazalo je na nejednako slaganje uređaja kroz cijeli spektar mjerenja (Slika 6.1.3.1A). Identična analiza usporedbe mjerenja za pAIx otkriva nešto slabiju podudarnost (prosječna razlika 13,8%; uz 95% granice podudarnosti od -20,8 do 48,3), s gotovo sigmoidnim oblikom krivulje linije podudarnosti (Slika 6.1.3.2 A).

Navedeni rezultati Bland–Altman analize cAIx-a jasnije su prikazani na odgovarajućim slikama za svaki klaster zasebno (Slika 6.1.3.1 B-D). Ustanovljen je snažan negativan otklon u klasteru 1 (nagib -0,94; P<0.001 za oba koeficijenta) (Slika 6.1.3.1 B), dok u ostala dva klastera otklon nije pronađen (Slika 6.1.3.1 C i D). Nadalje, u klasteru 1 vrijednosti SphygmoCor-a su bile značajno manje od vrijednosti Arteriograph-a, dok su u klasterima 2 i 3 bile prosječno manje za 4,1% (95% granice podudarnosti od -8,8 do 16,9, P<0.001) u klasteru 2, odnosno 6,1% (95% granice podudarnosti od -5,8 do 18,1; P<0.001) u klasteru 3.

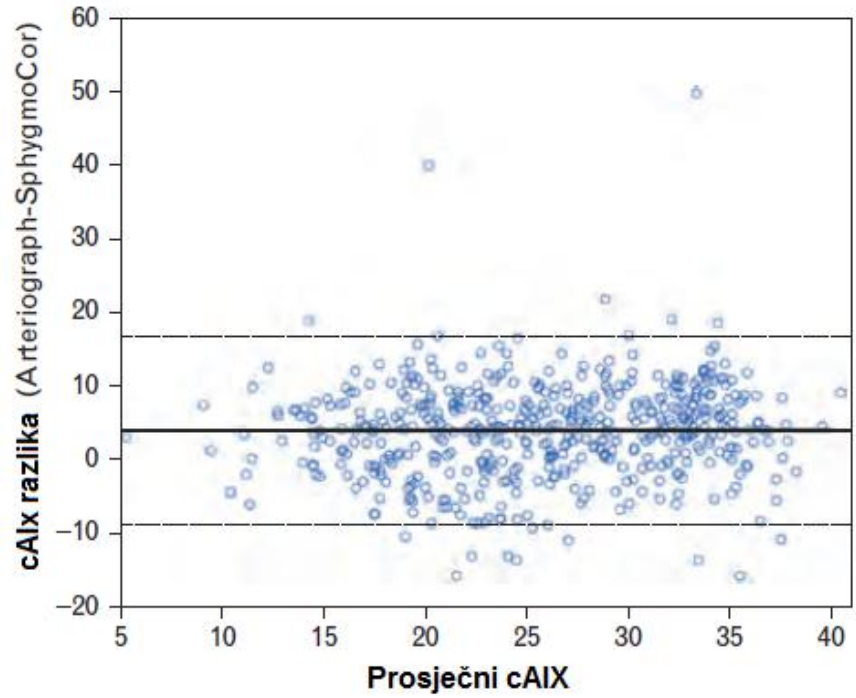
A)



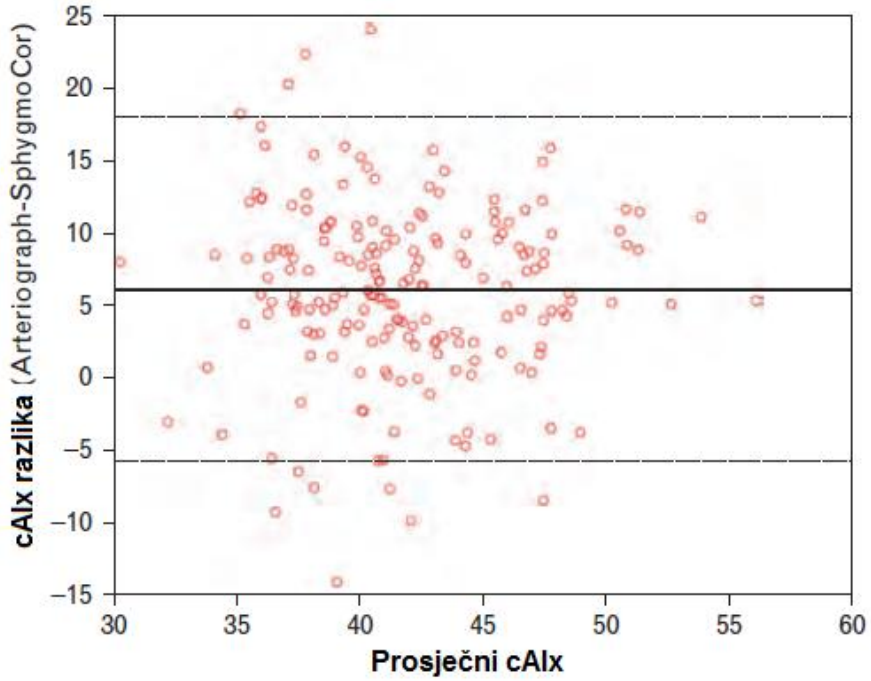
B)


cAIx razlika (ArteriographSphygmoCor)
40
30
20
10
0
−10
−20
−15
−10
−5
0
5
10
15
Prosječni cAIx

C)


cAIx razlika (ArteriographSphygmoCor)
60
50
40
30
20
10
0
−10
−20
5
10
15
20
25
30
35
40
Prosječni cAIX

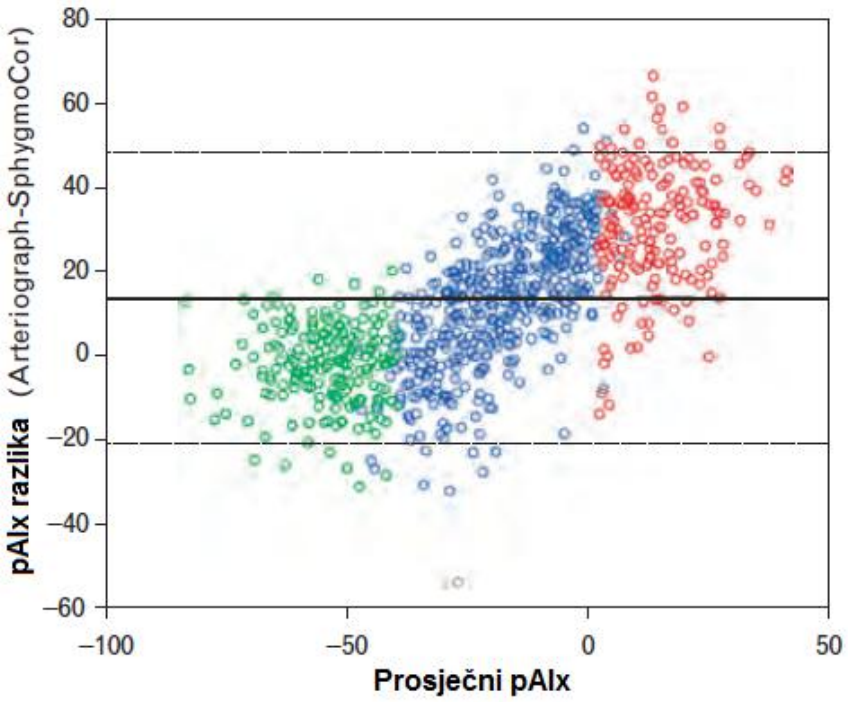
D)



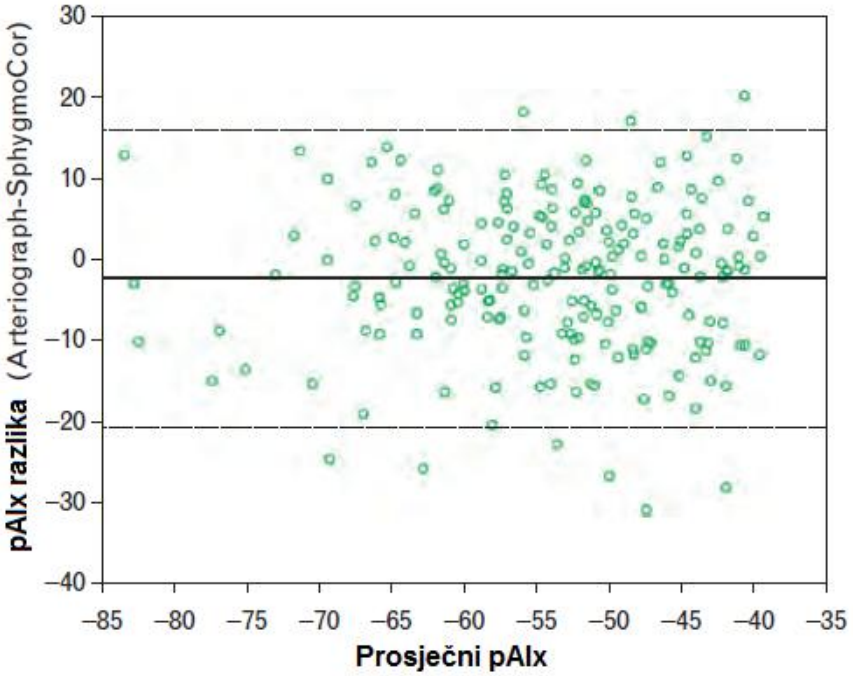
Slika 6.1.3.1 – Bland-Altman usporedba uređaja SphygmoCor i Arteriograph za vrijednosti cAIx. A) svi ispitanici, B) klaster-1, C) klaster-2 i D) klaster-3. Prikazane su prosječne razlike (puna crta) i 95%-tne granice podudarnosti (isprekidana linija).

Nasuprot tome Bland–Altman usporedba pokazatelja pAIx je pokazala manje vrijednosti Arteriograph-a u klasteru 1 za -2,2% uz 95% granice podudarnosti od -20,7 do 16,2 (Slika 6.1.3.2B), dok je pozitivan otklon i heteroskadastičnost (promjena varijabilnosti u razlikama pAIx-a kroz rastuće vrijednosti pAIx-a) ustanovljena u klasteru 2 (nagib 0,83; odsječak 28,70; P<0.001 za oba koeficijenta) i klasteru 3 (nagib 0,22; odsječak 28,26; P<0.001 za oba koeficijenta) (Slika 6.1.3.2C i D).

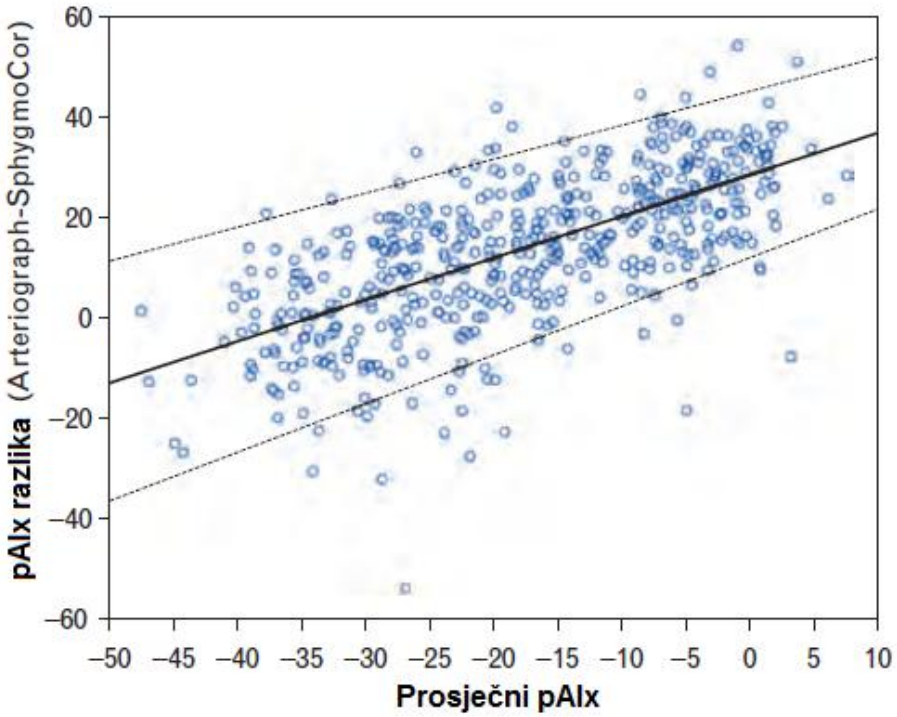
A)


80
60
40
20
0
−20
−40
−60
−100
−50
0
50
pAIx razlika (Arteriograph-SphygmoCor)
Prosječni pAIx

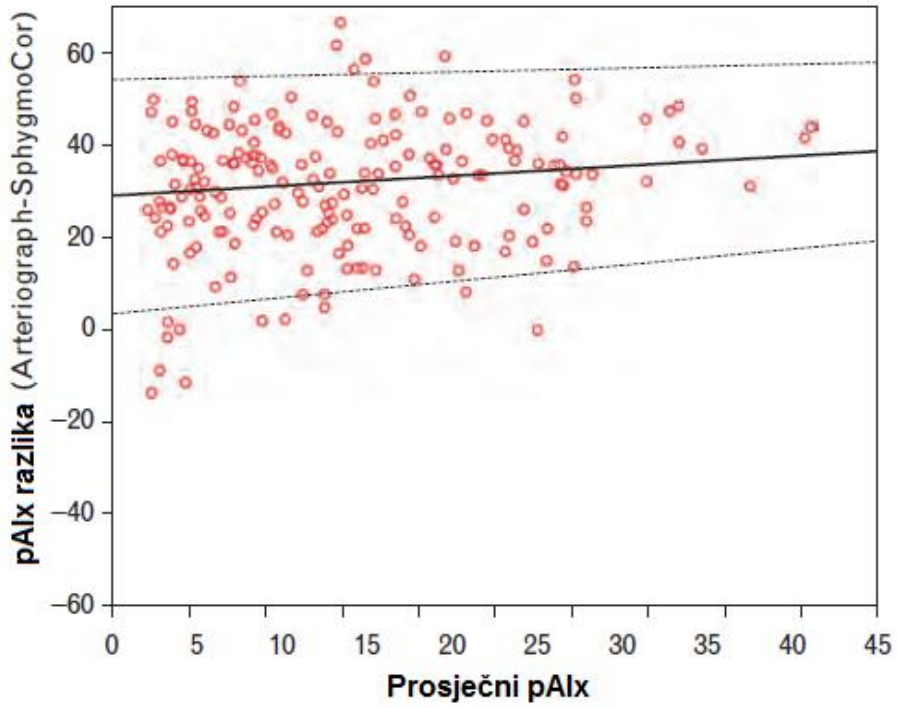
B)


30
20
10
0
−10
−20
−30
−40
−85
−80
−75
−70
−65
−60
−55
−50
−45
−40
−35
pAIx razlika (Arteriograph-SphygmoCor)
Prosječni pAIx

C)


pAIx razlika (Arteriograph-SphygmoCor)
60
40
20
0
−20
−40
−60
−50 −45 −40 −35 −30 −25 −20 −15 −10 −5 0 5 10
Prosječni pAIx

D)


pAIx razlika (Arteriograph-SphygmoCor)
60
40
20
0
−20
−40
−60
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45
Prosječni pAIx

Slika 6.1.3.2 – Bland-Altman usporedba uređaja SphygmoCor i Arteriograph za vrijednosti pAIx. A) svi ispitanici, B) klaster 1, C) klaster 2 i D) klaster 3. Prikazane su prosječne razlike (puna crta) i 95%-tne granice podudarnosti (isprekidana linija).

Identičan analitički pristup podudarnosti vrijednosti cSP-a otkrio je manje izražene razlike među uređajima i njihovu bolju podudarnost s prosječnom razlikom od 8,8 mmHg između mjerenja (95% granice podudarnosti -5,7 do 23,3 podaci su dostupni na poveznici: http://links.lww.com/HJH/A176). Treba naglasiti da je varijabilnost ovog pokazatelja arterijske elastičnosti mnogo manja, naime omjer standardne devijacije (SD) i raspona izmjerenih vrijednosti bio je 2-3 puta manji za cSP (0,058) u usporedbi s ostalim pokazateljima arterijske elastičnosti: 0,146 za pAIx i 0,107 za cAIx.

6.1.4 Diskriminatori klastera

Diskriminatornom analizom podataka svrstanih u klastere utvrdili smo diskriminatore za svaki par klastera (1 vs. 2; 2 vs. 3; 1 vs. 3) (Tablica 6.1.4.1). Svi diskriminatorni modeli su imali iznimno dobre performanse: od 86,7% do 95,7% ispravno klasificiranih pojedinačnih mjerenja. Dob i dijastolički tlak bili su najsnažniji diskriminatori koji su u svim slučajevima najviše doprinijeli razlučivanju klastera.

Tablica 6.1.4.1 – Učinkovitost diskriminativnih modela i doprinos pojedinih diskriminatora razlučivanju klastera izražen kao korelacijski koeficijent diskriminatora i diskriminativnog modela.

Diskriminativni modeli

Klaster 1 vs. 2		Klaster 1 vs. 3		Klaster 2 vs. 3	
Odrednica	Korelacijski koeficijent	Odrednica	Korelacijski koeficijent	Odrednica	Korelacijski koeficijent
dob	0.84	dob	0.81	dob	0.61
dijastolički tlak	0.35	dijastolički tlak	0.42	dijastolički tlak	0.55
spol	0.31	spol	0.24	sistolički tlak	0.43
LDL	0.28	sistolički tlak	0.24	HDL	0.38
BMI	0.27	LDL	0.21	spol	0.32
HbA1c	0.24	HDL	0.20	trigliceridi	0.25
HDL	0.20	HbA1c	0.19	LDL	0.25
sistolički tlak	0.18	BMI	0.14	HbA1c	0.13
trigliceridi	0.12	trigliceridi	0.12	BMI	-0.06
Učinkovitost modela: 89.1%		95.7%		86.7%	

* korigirano za frekvenciju srca 75/min

6.1.5 Potvrda klastera - MARS analiza

Postojanje klastera dodatno je potvrđeno hibridnom regresijskom analizom MARS koja je utvrdila granične vrijednosti pojedinih odrednica u ukupnom uzorku koje ga dijele na homogene skupine (Tablica 6.1.5.1). Napravljene su posebne MARS analize za pAIx, cAIx i cSP da bi utvrdili o kojim odrednicama i na koji način ovisi razlika u vrijednostima mjerenja između uređaja SphygmoCor i Arteriograph. U modelima za pAIx i cAIx prepoznata su 3 klastera na temelju odrednice (dob) u kojoj su utvrđene 2 granične vrijednosti (dob do 34 godine; dob između 34 i 60, te za dob iznad 60 godina u modelima za pAIx). Rezultati za cSP su bili manje uvjerljivi, jer za taj pokazatelj dob nije bila dovoljno snažna odrednica.

Tablica 6.1.5.1 – Utjecaji različitih odrednica na veličinu razlike u mjerenju pAIx, cAIx i cSP između Arteriograph-a i SphygmoCor-a, evaluirane MARS metodom. Dob – za koju su vidljive dvije granične vrijednosti koje dijele uzorak na 3 skupine označena je tamnije kao najznačajnija odrednica klastera (varijable su poredane po značajnosti / prediktivnoj snazi).

Odrednica	Koeficijent regresije	Raspon vrijednosti odrednice*
Periferni augmentacijski indeks, $\chi 2$ (9, N=826)=72, p=0.230		
Frekvencija srca	-0.62	>41 bpm
Dob	0.50	>34 godina
Dob	-0.44	>60 godina
BMI	-0.54	>18 kg/m^2
Dijastolički tlak	0.51	>54 mmHg
Visina	-0.42	>149 cm
Spol	-4.46	=muško
Sistolički tlak	0.19	>92 mmHg
Centralni augmentacijski indeks, $\chi 2$ (5, N=831)=15, p=0.241		
Dob	0.70	>41 godina
Dob	-0.66	>30 godina
Dijastolički tlak	0.23	>72 mmHg
Frekvencija srca	-0.09	>41 bpm
Pušenje	-1.61	=da
Centralni sistolički tlak, $\chi 2$ (17, N=910)=193, p=0.228		
Sistolički tlak	0.18	>92 mmHg
Visina	-0.18	>172 cm
Frekvencija srca	0.06	>41 bpm
Dob	0.05	>38 godina

* Raspon vrijednosti za koje se primjenjuje regresijski koeficijent. Izvan raspona koeficijent je jednak 0.

6.2 Validacija normativnih formula za augmentacijski indeks

6.2.1 Osnovne karakteristike ispitanika iz uzorka populacije

Osnovne karakteristike inicijalnog uzorka hrvatske populacije (394, 39% muškaraca i 614, 61% žena) istovjetne su karakteristikama prikazanima u prvom dijelu disertacije. Usporedba uzorka s uzorkom danske populacije prikazana je u Tablici 6.2.1. U usporedbi s danskim uzrokom, hrvatski muškarci i žene su bili mlađi, viši i teži. Posljedično tome, varijable koje su snažno ovisne o dobi, kao što je cAIx, razlikovale su se prema sličnom obrascu. Vrijednosti cAIx-a u hrvatskom uzorku su bile 5% manje nego u danskom uzorku (16,8% nasuprot 21,8% kod muškaraca i 25,0% naspram 30.0% kod žena). Također, slično kao i u danskim podacima, žene su imale vrijednosti cAIx-a više od muškaraca za prosječno 8% (prosječna razlika 8,2%; uz 95%-tni raspon pouzdanosti 6,4% – 9,9%).

Tablica 6.2.1 – Osnovne karakteristike hrvatske (n=1012) i danske (n=3432) populacije ispitanika

	Muškarci, prosjek±SD ili n(%)		
	Hrvatski, n=394	Danski, n=1490	Prosjek ili postotak razlike (95% raspon pouzdanosti)
Dob (godina)	49.3±15.4	57.7±15.8	-8.4 (-10.1, -6.7)*
Visina (cm)	180.8±6.4	176.9±7.4	3.9 (3.1, 4.7)*
Težina (kg)	92.1±14.2	82.7±12.6	9.4 (8.0, 10.8)*
Sistolički tlak (mmHg)	130.3±15.6	139.1±20.5	-8.8 (-11.0, -6.6)*
Dijastolički tlak (mmHg)	78.2±12.3	80.6±11.7	-2.4 (-3.7, -1.1)*
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5.8±1.3	5.4±1.2	0.4 (0.2, 0.5)*
LDL (mmol/L)	3.8±1.1	3.5±1.0	0.3 (0.2, 0.4)*
HDL (mmol/L)	1.2±0.3	1.3±0.4	-0.1 (-0.14, -0.06)*
Triglicerid (mmol/L)	1.8±1.3	1.7±1.8	0.1 (-0.01, 0.3)
Pušači	95 (24.1)	514 (34.5)	-10.4% (-15.0, -0.1)*
Ne-pušači	158 (40.1)	389 (26.1)	13.9% (8.8, 19.3)*
Bivši pušači	141 (35.8)	558 (37.5)	-1.6% (-2.6, 1.1)
Moždani udar	9 (2.3)	50 (3.4)	-1.1% (-1.5, 2.5)

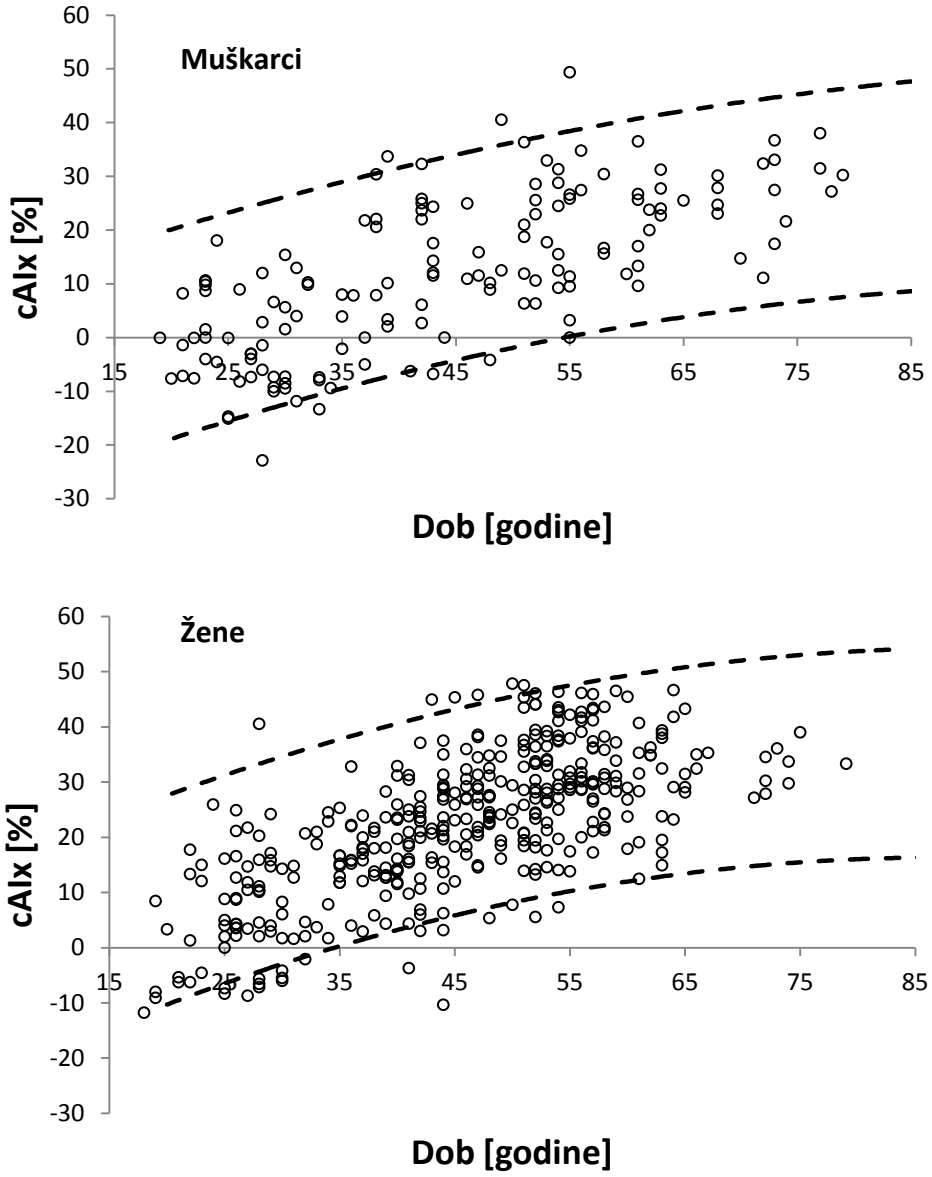
Dijabetes	22 (5.6)	94 (6.3)	-0.7% (-3.0, 2.2)
Kardiovaskularna bolest	19 (4.8)	124 (8.3)	-3.5% (-5.8, -0.6)*
cAIx (%)	16.82±14.25	21.80±12.50	-5.00 (-6.4, -3.6)*

Žene, prosjek±SD ili N(%)			
	Hrvatske, n=614	Danske, n=1942	Prosjek ili postotak razlike (95% raspon pouzdanosti)
Dob (godina)	51.0±13.7	59.7±16.4	-8.7 (-10.1, -7.3)*
Visina (cm)	166.7±6.3	163.8±7.0	2.9 (2.3, 3.5)*
Težina (kg)	73.0±13.2	68.5±12.7	4.5 (3.3, 5.7)*
Sistolički tlak (mmHg)	122.8±17.6	138.8±24.4	-16.0 (-18.1, -13.9)*
Dijastolički tlak (mmHg)	73.2±12.1	77.9±11.7	-4.7 (-5.8, -3.6)*
Ukupni kolesterol (mmol/L)	5.9±1.2	5.6±1.2	0.3 (0.2, 0.4)*
LDL (mmol/L)	3.9±1.1	3.5±1.1	0.4 (0.3, 0.5)*
HDL (mmol/L)	1.5±0.3	1.6±0.5	-0.1 (-0.14, -0.06)*
Triglicerid (mmol/L)	1.3±0.67	1.4±0.8	-0.1 (-0.17, -0.03)
Pušači	170 (27.7)	727 (37.0)	-9.7% (-13.8, -5.5)*
Ne-pušači	306 (49.8)	609 (31.0)	18.5% (14.0, 23.0)*
Bivši pušači	138 (22.5)	585 (30.1)	-7.6% (-11.4, -3.6)*
Moždani udar	7 (1.1)	37 (1.9)	-0.8% (-1.7, 0.5)
Dijabetes	23 (3.7)	71 (3.7)	<0.1% (-1.5, 2.1)
Kardiovaskularna bolest	21 (3.4)	98 (5.1)	-1.6% (-3.2, 0.3)
cAIx (%)	25.01±13.48	30.00±11.80	-5.0 (-6.1, -3.9)*

6.2.2 Kohorta niskog kardiovaskularnog rizika

Kohorta niskog kardiovaskularnog rizika je iz populacije prvog dijela disertacije uključila 538 (54%) ispitanika u potpunosti u skladu s metodologijom odabira danske referentne skupine niskog kardiovaskularnog rizika: 148 muškaraca i 390 žena. Razdioba cAIx-a nasuprot dobi u hrvatskoj kohorti niskog rizika bila je visoko usporediva s danskom referentnom kohortom (Slika 6.2.2). Naime, više od 95% pojedinačnih vrijednosti iz hrvatske referentne skupine niskog rizika nalazilo se unutar krivulja predviđenog raspona dobivenih iz

danske referentne skupine. Visoka usporedivost ove dvije skupine podataka, također potvrđuje uspješnu replikaciju zadanih danskih kriterija za odabir ispitanika uključenih u referentnu skupinu.



Slika 6.2.2 – Odnos između cAIx-a i dobi u hrvatskoj referentnoj skupini niskoga rizika. Krivulje koje označavaju predviđeni raspon za dansku referentnu skupinu, superponirane su na individualne vrijednosti hrvatske referentne skupine (kružići).

Kada smo danski normativni model aplicirali na vrijednosti podataka iz hrvatske referentne skupine nije bilo značajnih razlika u regresijskim koeficijentima za cAIx između izvornih i formula izvedenih na hrvatskom uzorku na temelju istog normativnog modela ukazujući na sličnost cAIx-a između ove dvije referentne populacije (Tablica 6.2.2). Štoviše, izmjerena je snažna korelacija između stvarno izmjerenih vrijednosti i predviđenih vrijednosti za cAIx dobivenih uz pomoć danskih normativnih formula (r=0,73 kod muškaraca i 0,76 kod žena, P<0.001).

Tablica 6.2.2 – Danska normativna formula za cAIx aplicirana na hrvatsku kohortu niskoga CVD rizika. Regresijski koeficijenti između izvornih formula i formula izvedenih na hrvatskom uzorku uz repliciranje danskog modela uspoređeni su na temelju 95% raspona pouzdanosti za nestandardizirani koeficijent B.

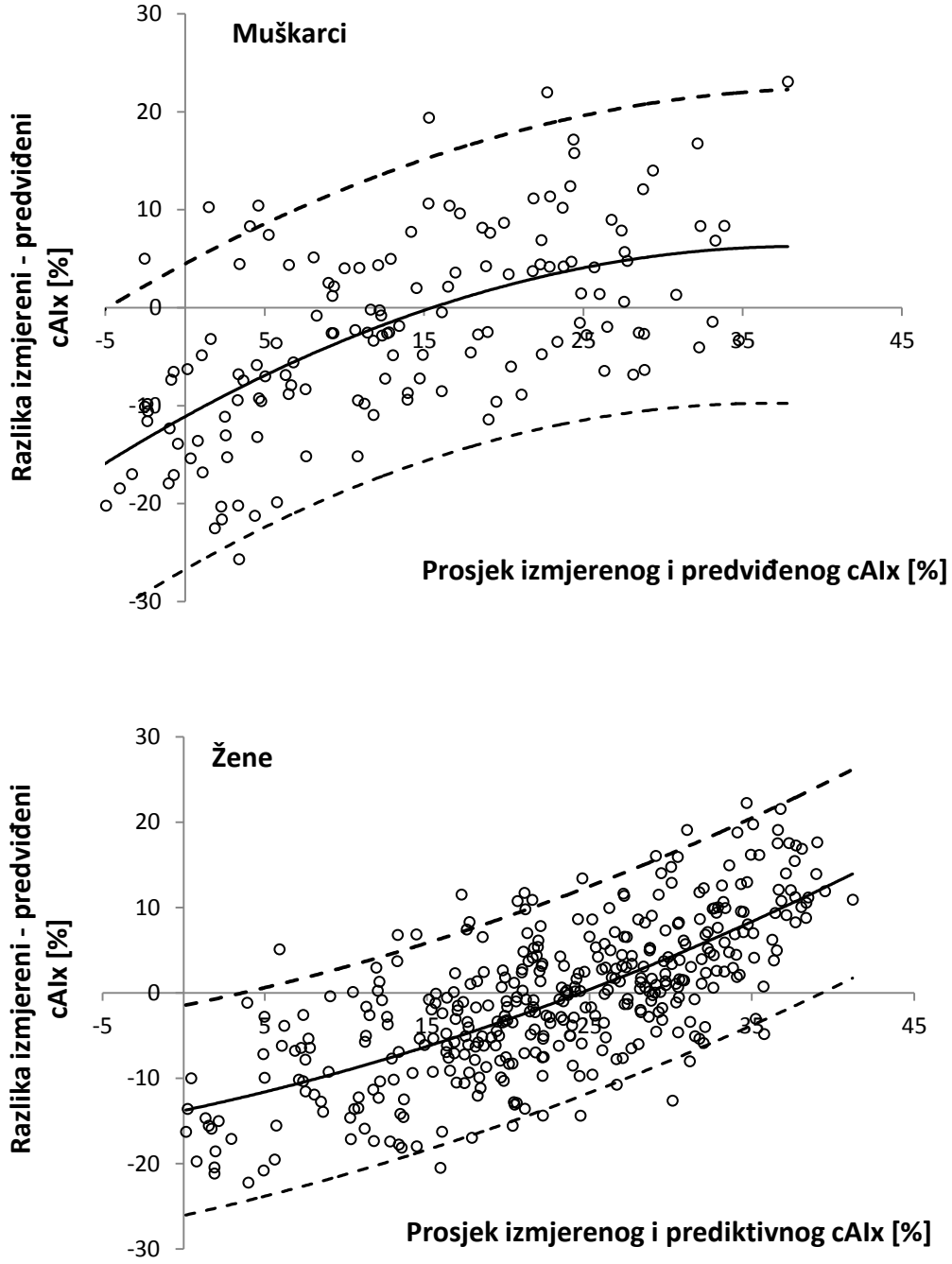
	Danska normativna formula			
	bazirana na danskoj populaciji	aplicirana na vrijednosti hrvatske kohorte		
Determinanta cAix-a	B koeficijent (95% raspon pouzdanosti)	B koeficijent (95% raspon pouzdanosti)	p-vrijednost	R^2
Muškarci				
Dob [godine]	0,63 (0,34 do 0,92)	0,64 (0,53 do 0,75)	<0.001	
Dob^2 [godine]	-0,002 (-0,005 do-0,0004)	-0,008 (-0,014 do-0,001)	<0.001	
Frekvencija srca [min^{-1}]	-0,28 (-0,36 do -0,19)	-0,38 (-0,55 do -0,20)	<0.001	
Visina [cm]	-0,39 (-0,52 do -0,26)	-0,23 (-0,51 do 0,01)	<0.001	0.56
Žene				
Dob [godine]	0,90 (0,64 do 1,16)	0,70 (0,63 do 0,77)	<0.001	
Dob^2 [godine]	-0,005 (-0,007 do-0,003)	-0,009 (-0,014 do-0,004)	<0.001	
Frekvencija srca [min^{-1}]	-0,34 (-0,42 do -0,26)	-0,40 (-0,50 do -0,30)	<0.001	
Visina [cm]	-0,24 (-0,36 do -0,12)	-0,37 (-0,50 do -0,23)	<0.001	0.59

6.2.3 Podudarnost izmjerenih i predviđenih vrijednosti cAIx-a pomoću normativne formule u hrvatskoj kohorti niskog kardiovaskularnog rizika

Kada je naizgled dobra podudarnost referentnih vrijednosti za cAIx između hrvatske i danske populacije niskog rizika grafički prikazana na Bland-Altman grafovima, na površinu su izbile zanimljive razlike. Grafičkim prikazom razlike vrijednosti cAIx-a nasuprot prosječnim vrijednostima cAIx-a izmjerenih u hrvatskoj referentnoj skupini i vrijednosti predviđenima uz pomoć danske normativne formule, pronašli smo ne-linearno odstupanje točaka od linije apsolutnog slaganja vrijednosti (Slika 6.2.3).

Pri niskim prosječnim vrijednostima cAIx-a neslaganje je bilo izraženo na način da su stvarne izmjerene vrijednosti bile niže nego one predviđene formulom, dok je kod visokih prosječnih vrijednosti vrijedilo suprotno i to kako za muškarce tako i za žene. Pri tome je promjena razlike cAIx-a u odnosu na njegovu prosječnu vrijednost bila veća u žena nego u muškaraca. Nadalje, Bland-Altman analiza je identificirala ne-linearne regresije kao optimalne modele za opisivanje ovisnosti razlika cAIx-a prema prosječnim vrijednostima (R^2 od 0,398 kod muškaraca i 0,514 kod žena, $P \leq 0.035$).

Premda je varijabilnost točaka oko regresijske krivulje bila konstantna za oba spola (homoskedastičnost, F-test na rezidue, p=1,000), 95% granice podudarnosti su bile široke: ±15,5% cAIx kod muškaraca i±12,1% kod žena.

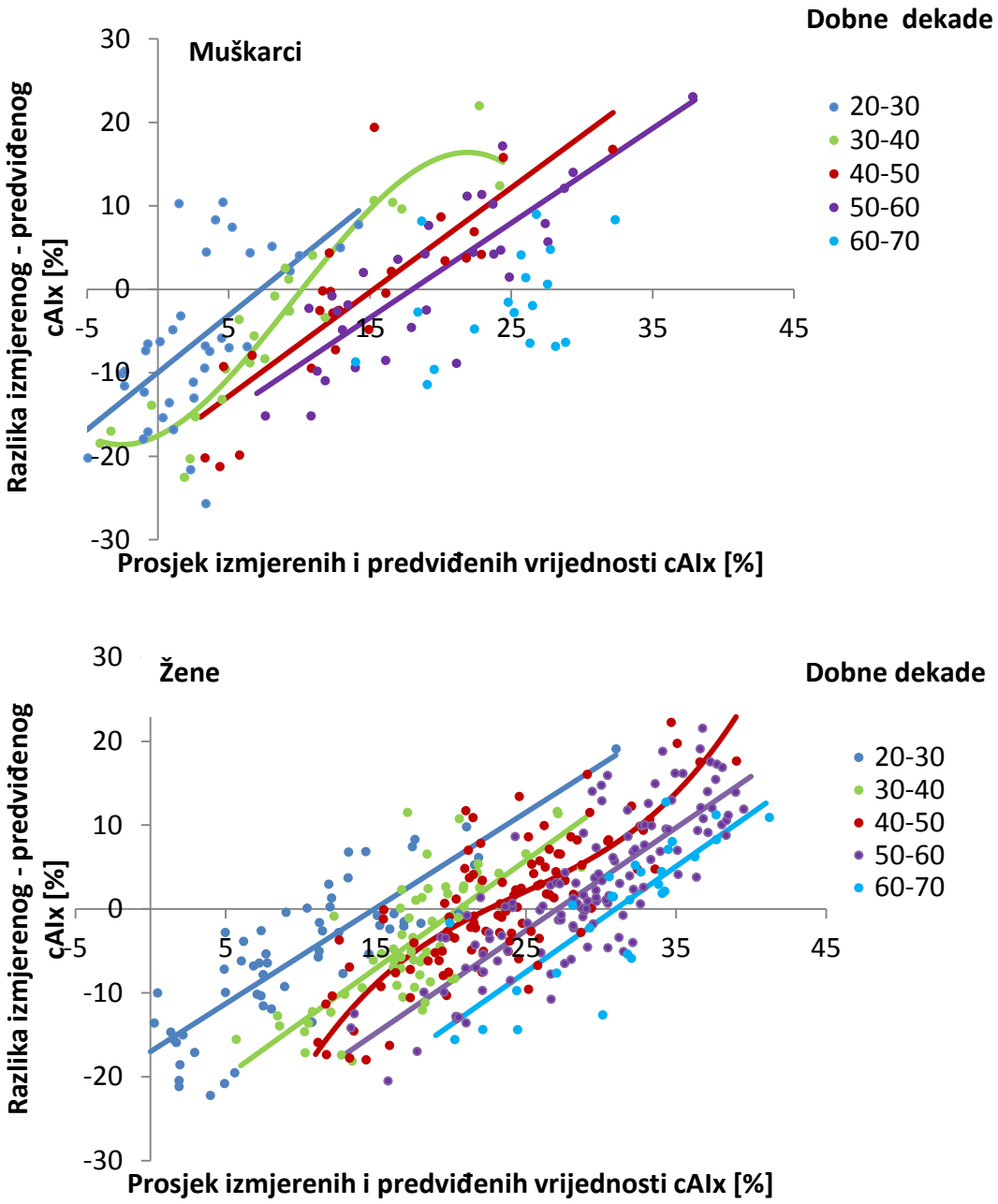


Slika 6.2.3 – Bland-Altman graf prikazuje podudarnost između vrijednosti AIx izmjerenih u hrvatskoj referentnoj skupini i vrijednosti predviđenih danskom formulom u ovisnosti o prosječnim vrijednostima cAIx-a, i to u muškarca i žena. Prikazane su individualne vrijednosti iz hrvatske referentne skupine (kružići), optimalne regresijske krivulje (puna crna linija) i 95% granice podudarnosti (isprekidana crna linija).

6.2.4 Utjecaj dobi na nepodudarnost cAIx-a

Nelinearnost ovisnosti razlika stvarno izmjerenih i predviđenih vrijednosti cAIx-a (u daljnjem tekstu nepodudarnost cAIx-a) o prosječnim vrijednostima cAIx-a u Bland-Altman grafovima ukazuje na to da predložene normativne formule za cAIx nisu jednako primjenjive za sve dobne skupine. Stoga smo ponovili ovu analizu nakon raščlanjivanja pojedinačnih podataka na dobne dekade. Na takav način, u muškarca i žena smo za sve osim dvije dekade dobili po jednu linearnu vezu razlika cAix-a i prosječnih vrijednosti cAIx-a s paralelnim pomakom između različitih dobnih dekada (Slika 6.2.4).

To ukazuje da je utjecaj dobi na prikazanu nepodudarnost između izmjerenih i predviđenih vrijednost cAIx-a generalno homogen. Štoviše nakon analize ovisnosti nepodudarnosti cAIx-a u različitim dobnim dekadama, ustanovili smo neznačajan utjecaj dobi (ANOVA za regresije, p od 0,156 do 0,808). Samo u dekadama od 30 do 39 godina starih muškaraca i 40 do 49 godina starih žena, ustanovljena je značajna nelinearna povezanost razlika cAIx-a i dobi (ANOVA za regresije, p od 0,031 do 0,043). Sukladno Bland-Altman grafovima samo je u ove dvije dekade utvrđena nelinearna povezanost između nepodudarnosti cAIx-a i prosječnog cAIx-a (R^2 od 0,902 do 0,642, $P \leq 0.046$).



Slika 6.2.4 Bland-Altman graf prikazuje podudarnost između vrijednosti cAIx izmjerenih u hrvatskoj referentnoj skupini i vrijednosti predviđenih danskom formulom, u ovisnosti o prosječnim vrijednostima cAIx-a nakon stratifikacije podataka po dobnim dekadama. Boje odgovaraju različitim dobnim dekadama. Točke iste boje se odnose na pojedinačne vrijednosti dok podebljane linije u odgovarajućoj boji prikazuju najprikladniju regresijski pravac za odgovarajuću dobnu skupinu.

6.3 Rezultati jednogodišnjeg praćenja arterijske elastičnosti u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja liječenih adaptivnim pozitivnim tlakom zraka u dišnim putovima

6.3.1 Osnovne karakteristike ispitanika

U trećem dijelu istraživanja uključeni su bolesnici s teškim oblikom OSA (n=38). Bilo je 36 muškaraca te 2 žene s prosjekom godina od 57.84 ± 11.04 koji su uspješno završili studiju u trajanju od 12 mjeseci. Osnovne demografske i kliničke značajke ispitanika prikazane su u tablici 6.3.1. Svima je dijagnosticirana opstrukcijska apneja tijekom spavanja teškog stupnja s prosječnim indeksima AHI 55,3 ± 19,99, te ODI 52±21,10. U studiji nije bilo aktivnih pušača i bolesnika na kućnoj terapiji kisikom. Premda nije bilo dijagnoze kronične opstruktivne bolesti pluća, ne možemo sa sigurnošću isključiti postojanje iste u svih ispitanika.

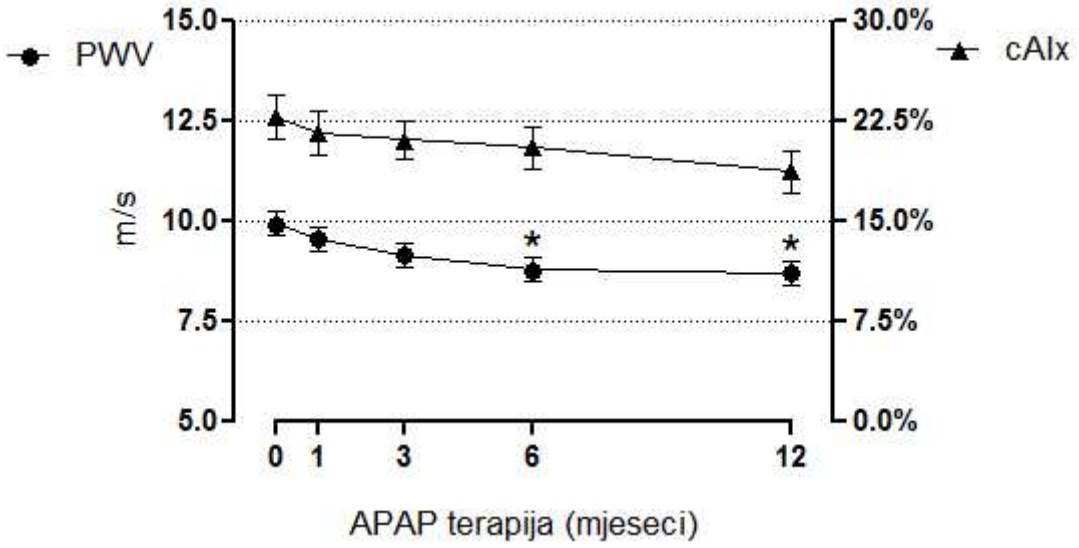
Tablica 6.3.1 Početne demografske, kliničke i polisomnografske značajke bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja koji su uspješno završili studiju (n=38)

	OSA
	Prosječna vrijednost±SD ili n / %
Dob (godina)	56.84
Spol (muški)	35 / 92%
BMI (kg/m^2)	32.88±4.15
Visina (cm)	177.92±8.98
Težina (kg)	104.10±14.78
Kolesterol (mmol/l)	5.60±1.38
LDL (mmol/l)	3.49±1.40
HDL (mmol/l)	1.25±0.33

Trigliceridi (mmol/l)	2.47±1.63
Pušači (aktivni)	0 / 0%
Sistolički tlak (mmHg)	136.05±16.41
Dijastolički tlak (mmHg)	80.65±9.21
cAIx (%)	22.71±10.07
PWV (m/s)	9.93±1.80
cSBP (mmHg)	128.57±16.72
AHI (h^{-1})	55.31±19.99
Prosječna saturacija (%)	90.34±3.67
Najniža saturacija (%)	65.28±9.30
Desaturacijski indeks (h^{-1})	52±21.10

6.3.2 Promjene u arterijskoj elastičnosti i arterijskom tlaku

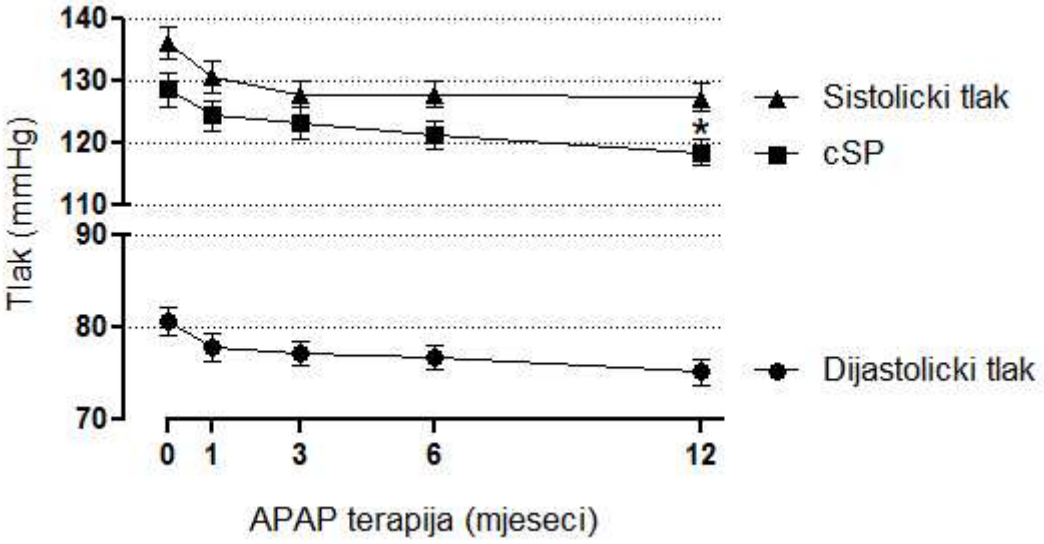
Tijekom ove studije u trajanju od 12 mjeseci uočene su slijedeće promjene u arterijskoj elastičnosti. Nakon 6 mjeseci terapije došlo je do smanjenja brzine pulsnog vala s 9,93±1,8 m/s na 8,77±1,83 m/s ili za 11,7%, koja se još dodatno smanjila na 8,69±1,81 m/s odnosno za 12,6% nakon 12 mjeseci terapije u usporedbi s početnim vrijednostima ($p < 0,01$). Također je došlo do smanjenja vrijednosti centralnog augmentacijskog indeksa, s 22,71±10,07 na 20,10±13,38 ili za 7,1% tijekom 12 mjeseci terapije. Međutim, zbog razmjerno malog broja bolesnika u studiji uočeno poboljšanje za pokazatelj cAIx nije doseglo razinu statističke značajnosti ($p=0,057$) (Slika 6.3.2.1).



Slika 6.3.2.1 – Promjene arterijske elastičnosti kroz pokazatelje brzinu pulsnog vala (PWV) i centralni augmentacijski indeks (cAIx) prije i nakon uvođenja terapije uređajem APAP u trajanju od 12 mjeseci. Pokazatelji arterijske elastičnosti mjereni su prije početka terapije (točka 0) te uspoređeni s mjerenjima nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci trajanja terapije. Podaci su prosječne vrijednosti±SD, n = 38.

* $p<0,05$ početna vrijednost vs. kontrolna mjerenja (dvosmjerna ANOVA za ponovljena mjerenja).

Nadalje, i sistolički i dijastolički arterijski tlak za vrijeme trajanja studije bili su smanjeni, s 136,05±16,41 na 127,23±14,02 mmHg za sistolički, te s 80,65±9,20 mmHg na 75,13±8,3 mmHg za dijastolički tlak (Slika 6.3.2.2). Nadalje, centralni sistolički tlak (cSP), koji je i značajan pokazatelj arterijske elastičnosti nakon godinu dana trajanja terapije smanjen je statistički značajno (p=0,045) u odnosu na početne vrijednosti, s 128,57±16,72 mmHg na 118,42±12,82 mmHg, odnosno za 8%.



Slika 6.3.2.2 – Promjene u arterijskim tlakovima (SP, cSP i DP) prije i nakon uvođenja terapije uređajem APAP u trajanju od 12 mjeseci. Tlakovi su mjereni prije početka terapije (točka 0) s kontrolnim mjerenjima nakon 1, 3, 6 i 12 mjeseci trajanja terapije. Podaci su prosječne vrijednosti±SD, n = 38.

* $p<0.05$ početna vrijednost vs. kontrolna mjerenja (dvosmjerna ANOVA za ponovljena mjerenja).

7. RASPRAVA

7.1 Usporedba uređaja za procjenu arterijske elastičnosti koji rade na principu aplanacijske tonometrije (SphygmoCor) i oscilometrije (Arteriograph)

Istraživanje koje je činilo osnovu i bilo poticaj daljnjim istraživanjima u sklopu ove disertacije je studija u kojoj smo usporedili i istražili osobitosti dvaju neinvazivnih uređaja za mjerenje arterijske elastičnosti na velikoj skupinu ispitanika iz opće populacije. Korišteni uređaji mjere iste pokazatelje arterijske elastičnosti, a primjenjuju različite metode rada. Popularnu metodu aplanacijske tonometrije koristi SphygmoCor, dok drugu, noviju i za uporabu jednostavniju metodu oscilometrije, koristi Arteriograph. Nakon sakupljanja svih podataka mjerenja izvršena je detaljna i slojevita obrada podudarnosti njihovih rezultata korištenjem primjerenih statističkih alata. Na prvotnoj analizi korelacija potvrdili smo ishode nekoliko prijašnjih studija koje su pokazale snažnu povezanost rezultata mjerenja među uređajima (63, 65). Štoviše, kako su naša mjerenja napravljena na općoj populaciji, pokazala su čak i snažniju povezanost u odnosu na prijašnje studije koje su izvedene na ambulantnim ili bolničkim pacijentima, ukazujući time na kvalitetu mjerenja u našoj studiji. Međutim, nakon detaljne analize rezultata ustanovili smo da postoji složen uzorak podudarnosti među uređajima koji je neravnomjerno raspoređen kroz cijelu populaciju. Time smo pokazali da postoji snažan utjecaj vanjskih čimbenika na smjer i jačinu povezanosti u mjerenjima arterijske elastičnosti. Gore navedeno upućuje na potrebu za kritičkim pristupom rezultatima nekoliko spomenutih studija koje se bave usporedbom uređaja za mjerenje arterijske elastičnosti. Naime, dosadašnje studije u svojim ispitivanjima nisu obuhvatile široku (raznovrsnu) populaciju (pretežno su to bili ambulanti pacijenti), te nisu obradile podatke na prikladan način uzimajući u obzir sve čimbenike koji bi mogli utjecati na međusobni odnos uređaja. Primjerice, koristeći samo korelacije nultog reda, i u našem istraživanju smo dobili rezultate gotovo identične prijašnjim studijama. Međutim, tek je detaljna analiza pokazala da povezanost među uređajima najviše ovisi o drugim čimbenicima (dob ispitanika i dijastolički tlak) koji su u našem istraživanju na širokoj populaciji značajno mijenjali smjer i jačinu povezanosti. Naime, grafičkim prikazom augmentacijskog indeksa kao pokazatelja arterijske

elastičnosti na način da su rezultati jednog uređaja prikazani na apscisi, a drugog na ordinati, primijetili smo neravnomjerno odstupanje od referentne linije podudarnosti (Slika 6.1.1 i 6.1.2). Vrlo uočljivo grupiranje rezultata ukazuje na postojanje podskupina (klastera) ispitanika unutar populacije čija je očuvanost poduprta i analizom drugih pokazatelja arterijske elastičnosti (perifernih i centralnih tlakova pulsa), odnosno njihovom usporedbom na samo jednom uređaju (Slika 6.1.3). Prema tome, klasteriranje ispitanika nije bilo rezultat sistemske razlike među uređajima, već reflektira promjene u amplifikaciji tlaka pulsa (omjer centralnog i perifernog tlaka pulsa) koje se normalno odvijaju u arterijama tijekom starenja. Premda to nije bio primarni cilj disertacije, važno je dodatno objasniti povezanost ostalih čimbenika sa smanjenjem elastičnosti u našem uzorku populacije. Dob je najznačajniji čimbenik o kojem snažno ovisi svaki od navedenih pokazatelja elastičnosti. Gubitak arterijske elastičnosti starenjem dobro je poznat i istražen proces u kojem dolazi do pucanja niti elastina, povećanja kalcifikacija u arterijskoj stjenci, te poremećaja u pregradnji kolagena s njegovim nakupljanjem u stjenci (33, 92). Sukladno navedenom, naši rezultati su potvrdili dob kao najznačajniju, a arterijski tlak koji je također povezan s pojačanom valnom refleksijom (93) kao drugu najznačajniju odrednicu svih pokazatelja arterijske elastičnosti u sva tri klastera ispitanika. Arterijski tlak mijenja vrijednosti arterijske elastičnosti na slijedeći način: kod mlađih osoba važniji je dijastolički, a kod starijih sistolički tlak (92). Naime, dobro je poznato da rizik oštećenja krvožilnog sustava kod mlađih ljudi ovisi prvenstveno o dijastoličkom tlaku (94) jer se porastom dijastoličkog tlaka kod mladih amplifikacija tlaka smanjuje. Dakle kod mlađih zdravih ljudi, kao u većem dijelu našeg uzorka populacije, dijastolički tlak je bio važnija odrednica arterijske elastičnosti nego sistolički, te je u potpunosti predvidio kretanje augmentacijskog indeksa. Centralni sistolički tlak je s druge strane ovisio o perifernom sistoličkom i dijastoličkom tlaku. Nasuprot tome, kod starijih ljudi zbog pogoršanja elastičnosti aorte u usporedbi s perifernim arterijama dolazi do smanjenja gradijenta amplifikacije. To uzrokuje veću i raniju refleksiju pulsnih valova koji se s periferije vraćaju prema srcu povećavajući vrijednosti cSP-a, cPP-a i cAIx-a. Arterijski tlak gubi ulogu prediktora te sada predstavlja posljedicu pogoršane arterijske elastičnosti. (1, 95). Štoviše, nakon analize cijelog spektra pokazatelja arterijske elastičnosti, glavne odrednice (dob i dijastolički tlak) su najsnažnije odredile diskriminaciju klastera, (Tablica 6.1.2) što je

također prikazano opadanjem omjera perifernog i centralnog tlaka pulsa (amplifikacija tlaka pulsa) u klasterima sa starijim ispitanicima (Slika 6.1.2).
Uz dob i arterijski tlak, visina i frekvencija srca su također u svih ispitanika bile odrednice AIx-a i cSP-a. Kod visine je to bilo očekivano jer kod nižih ljudi dolazi do ranije refleksije vala, što izravno utječe na vrijednosti cSP-a i AIx-a (1). Također, sporijom frekvencijom srca sistola duže traje, te reflektirani val ima veću šansu vratiti se u sistoli povećavajući time cST i AIx (1). Od ostalih čimbenika, analiziran je i utjecaj lipida (ukupnog, LDL i HDL kolesterola) i pušenja na pAIx, cAIx i cST. Pušenje je dobro poznati čimbenik kardiovaskularnog rizika, a samim time i arterijske elastičnosti. Jedan od mehanizama kojima pušenje pridonosi smanjenju arterijske elastičnosti je izravno oksidativno oštećenje arterijske stjenke sa posljedičnim smanjenjem produkcije NO-a (96). Nadalje, koncentracija upravo LDL kolesterola je najsnažnije povezana sa smanjenjem elastičnosti i ukupnim kardiovaskularnim rizikom (97). U našem istraživanju nije dokazano postojanje povezanosti navedenih rizika s razlikama u mjerenju arterijske elastičnosti među uređajima.

Bland–Altman analiza svakog zasebnog klastera preciznije je razotkrila razlike u podudarnosti među uređajima za cAIx i pAIx. Općenito SphygmoCor je davao niže vrijednosti za cAIx kroz cijelu populaciju. Najveća nepodudarnost za vrijednosti cAIx-a, uočena je u klasteru 1 kod mladih ispitanika, što nije bio slučaj u ostala dva klastera (Slika 6.1.3). Nasuprot tome, usporedba podataka za pAIx pokazala je najbolju podudarnost u klasteru 1, sa višim (pozitivnijim) vrijednostima za SphygmoCor. Međutim, kod starijih ispitanika u klasterima 2 i 3, više (pozitivnije) vrijednosti za pAIx daje Arteriograph, te je nepodudarnost sve izraženija (uz veći otklon) sa rastućim vrijednostima pAIx-a. To govori u prilog tome da pri višim vrijednostima pAIx-a Arteriograph daje više (pozitivnije) vrijednosti u odnosu na SphygmoCor. Ukupna razina podudarnosti između SphygmoCor-a i Arteriograph-a bila je bolja za cAIx, što jednostavno može biti zbog fiziološki užeg raspona vrijednosti cAIx-a (uobičajeno od -10 do 50%) nasuprot vrijednosti za pAIx (uobičajeno od -60 do 40%). Dodatni razlog za veći raspon vrijednosti pAIx-a može biti podcijenjena važnost različitih mjesta snimanja (brahijalna nasuprot radijalne arterija) kao razlike u metodama rada uređaja (aplanacijska tonometrija nasuprot oscilometriji). Naime, SphygmoCor snima pulsne valove na radijalnoj arteriji koja se nalazi vrlo blizu mjestu periferne refleksije na šaci,

te se dolaskom inicijalnog pulsnog vala, valovi reflektirani s periferije stižu sumirati s inicijalnim valom stvarajući aditivni učinak. To ukazuje na faznu povezanost različitih sastavnica valova ovisnu o mjestu snimanja u arterijskom stablu (1). Nasuprot tome, Arteriograph snima pulsne valove u „stop-flow“ uvjetima na brahijalnoj arteriji i sukladno tvrdnjama izumitelja metode, Arteriograph „hvata“ refleksiju pulsnog vala nastalu odbijanjem od donjeg dijela tijela isporučujući mjerenja za cSP, cAIx i PWV istovremeno. Zbog udaljenijeg mjesta refleksije, u mlađih ispitanika s očuvanom elastičnosti centralnih arterija (aorte), te posljedično niskom brzinom pulsnog vala, kod ovog načina mjerenja reflektirani val stiže do mjesta snimanja s većim zakašnjenjem rezultirajući manjim preklapanjem s inicijalnim valom. Sve navedeno rezultira nižim (negativnijim) vrijednostima pAIx-a u usporedbi s mjerenjima na SphygmoCor-u napravljenim na radijalnoj arteriji. Slično, rezultati za pAIx u klasteru-1 u skladu su sa navedenom argumentacijom jer su mjerenja na Arteriograph-u bila niža u usporedbi sa SphygmoCor-om (Tablica 6.1.1). Također, to može objasniti dramatične promjene do kojih dolazi u mjerenjima pAIx-a na SphygmoCor-u i Arteriograph-u kod starijih ispitanika u klasteru-2 i 3. Naime, promjene nastale na aorti tijekom starenja, koje su puno veće i opsežnije nego promjene na perifernim arterijama trebale bi imati snažniji utjecaj na vrijednosti pAIx-a na Arteriograph-u nego na SphygmoCor-u. Dakle, u skladu sa predloženim osnovnim principima rada Arteriograph-a, vrijeme dolaska reflektiranog pulsnog vala prvenstveno bi trebalo biti podložno utjecajima promjena arterijske elastičnosti na centralnim arterijama. Pretpostavka je da bi ovaj fenomen uvelike objasnio uočene razlike između klastera, te naposljetku između uređaja. Međutim, potrebna je doza opreza na što je ukazano od strane grupe istraživača *Trachet i sur.* (98) koji su matematičkim modelima pretpostavili da reflektirani val koji stvara drugi najviši vrh amplitude krivulje pulsnog vala na Arteriograph-u uopće ne dolazi iz donjeg dijela tijela ispitanika (refleksija sa bifurkacije aorte), već je vjerojatnije rezultat re-refleksije inicijalnog vala koji putuje naprijed-natrag između okluzije na brahijalnoj arteriji uzrokovane manžetom i račvišta brahijalne arterije i aorte, tumačeći uočeni fenomen kao brahijalnu elastičnost.

Bez uplitanja u otvorene i opravdane kontroverze o načinu rada samog Arteriograph-a (99), naši podaci govore u prilog postulatima predloženim od strane proizvođača Arteriograph-a. Skloni smo uvjerenju da su velike promjene u vrijednostima pAIx-a mjerenim Arteriograph-

om (od -54% u klasteru-1 do +29% u klasteru-3) vjerojatnije povezane sa aortnom nego brahijalnom elastičnosti, ponajprije zbog manje podložnosti brahijalne arterije promjenama elastičnosti koje nastaju starenjem. Posljedično, manje promjene u vrijednostima mjerenim SphygmoCor-om na radijalnoj arteriji (od -52% u klasteru-1 do -1% u klasteru-3) uglavnom odgovaraju mogućim promjenama arterijske elastičnosti zbog utjecaja starenja na velikim arterijama ruke. S druge strane, preciznost mjerenja centralnih tlakova i augmentacijskog indeksa pomoću SphygmoCor-a i Arteriograph-a također je bila predmetom rasprave. Za SphygmoCor je utvrđeno da njegova generalna transferna funkcija (GTF) uspješno rekonstruira pulsne valove i tlakove na aorti temeljem valova i tlakova snimljenih na radijalnoj arteriji (100, 101). Međutim, kalibracija radijalnog pulsnog vala uz pomoć standardnog sfingomanometra općenito rezultira nižim vrijednostima u usporedbi s invazivno mjerenim tlakom na aorti tj. cSP-om (102-104). Premda je upotreba GTF za predviđanje cSP-a dobro utvrđena i uspostavljena, njezina upotreba za predviđanje cAIx-a mnogo je slabije razjašnjena (105, 106). Nasuprot tome, Arteriograph koji ne koristi GTF, određuje cSP iz brahijalnog arterijskog tlaka i cAIx-a, temeljenog na snažnoj linearnoj vezi sa brahijalnim AIx-om (42). U prilog takvom pristupu govori studija *Hickson i sur* (106) koji su pokazali snažnu povezanost između cSP-a izračunatog pomoću kasnog sistoličkog vrška na krivulji perifernog tlaka pulsa i invazivno mjerenog cSP-a. Ako je takav princip stvaran i istinit tada bi cSP i cAIx izmjereni Arteriograph-om bili također snažnije izravno povezani sa promjenama u elastičnosti centralnih arterija. To bi, barem djelomično objasnilo naše rezultate u kojima je Arteriograph izmjerio više (pozitivnije) vrijednosti i za cSP i za cAIx u sva tri klastera u usporedbi sa SphygmoCor-om (Tablica 6.1.1, Slika 6.1.2 te grafovi dostupni na poveznici: http://links.lww.com/HJH/A176).

Zbog ograničenog broja studija koje su validirale Arteriograph za centralne pokazatelje arterijske elastičnosti, nismo u mogućnosti utvrditi precjenjuje li Arteriograph ili pak podcjenjuje li SphygmoCor vrijednosti cSP-a i cAIx-a u odnosu na stvarno stanje. Međutim, bez obzira na stvarnu pozadinu problema, otkrića naše studije nedvojbeno ukazuju na to da mjerenja arterijske elastičnosti pomoću SphygmoCor-a i Arteriograph-a ne mogu biti međusobno zamjenjiva, niti se uređaji mogu nadopunjavati zbog toga jer su na različite načine zahvaćeni odrednicama arterijske elastičnosti među kojima prednjači dob.

Identifikacija različitih uzoraka u načinu podudarnosti rezultata uređaja u populaciji kroz različite (prvenstveno o dobi ovisne) klastere ključno je otkriće ove studije. Štoviše, otkriće bolje podudarnosti među uređajima za pAIx kod mlađih ispitanika (do 40 godina starosti, klaster-1) i za cAIx kod starijih ispitanika (od 40 godina starosti, klaster-2 i 3) pokazuje koliko je važno razlučiti periferne od centralnih pokazatelja arterijske elastičnosti, ponajprije augmentacijskog indeksa. Rezultati također postavljaju mogući temelj za razjašnjenje nesuglasica između studija koje istražuju pokazatelje arterijske elastičnosti, osobito u slučajevima u kojima uzorak ispitanika nije bio homogen za dob. Kako hemodinamske promjene ovise o starenju, te različito interferiraju s principima rada uređaja, predlažemo da se buduće validacije za oba uređaja izvedu kod ispitanika širokog raspona dobi, ali na način da se ispitanici stratificiraju u uže dobne skupne npr. dekade. Uzimajući u obzir cjelokupnu sliku, rezultati ove studije disertacije su relevantni za kliničku upotrebu SphygmoCor-a i Arteriograph-a u svakodnevnoj praksi za mjerenja arterijske elastičnosti.

Ograničenja i nedostaci studije

Istraživanje prvog dijela disertacije ima nekoliko ograničenja. Presječno istraživanje ne pruža čvrst dokaz o povezanosti klastera i arterijske elastičnosti odnosno dokaz o prijelazu ispitanika iz jednog klastera u drugi koji bi se dogodio starenjem. Nadalje, rutinski sistematski pregled nije dovoljan za točnu procjenu zdravstvenog stanja ispitanika. Naime, oko 50% ispitanika uključenih u studiju imalo je prekomjernu tjelesnu masu ili je bilo pretilo (prema indeksu tjelesne mase) što se također djelomično može pripisati urođenim karakteristikama naše populacije, ali može i utjecati na arterijsku elastičnost. Iako su njihovi rutinski klinički i laboratorijski nalazi bili uredni, ne možemo sa sigurnošću isključiti nepostojanje metaboličkih poremećaja ili čak metaboličkog sindroma, jer znamo da su stanja povećane količine masnog tkiva praćena poremećenim lučenjem i funkcijom inzulina posebice u pretilih ispitanika. Također, povećana količina masnog tkiva potiče razvoj upale niskog stupnja, a mi nismo laboratorijskim parametrima kvantificirali stupanj upale. Na arterijsku elastičnost može utjecati fizička aktivnost. Iako smo imali kratki upitnik o razini fizičke aktivnosti, on nije uzet u obzir tijekom analize. Upitnik, naime, nije bio validiran, a uz to su stariji i mlađi ispitanici prijavili sličnu razinu tjelesne aktivnosti, što smo smatrali nepouzdanim i nismo uvrstili u analizu.

Nadalje, normalizacija rezultata na veliki broj čimbenika koji mogu utjecati na analizu nije preporučljiva pa smo odlučili uzeti u obzir samo one za koje je dokazan najjači utjecaj, poput dobi, arterijskog tlaka, visine, frekvencije srca. Još jedno ograničenje studije može predstavljati nedostatak mjerenja simpatičke aktivnosti. Razina simpatičke aktivnosti utječe na arterijsku elastičnost i različita je kod muškaraca i žena, a uz to se mijenja tijekom dana i ovisno o vanjskim stimulusnima. Također, nismo mjerili ženske spolne hormone niti periferni otpor, iako neki pokazatelji arterijske elastičnosti, poput augmentacijskog indeksa, ovise i o njima. Preciznije tehnike procjene endotelne funkcije, poput dilatacije posredovane protokom (engl. flow-mediated dilatation, FMD) nismo bili u mogućnosti primijeniti premda bi bile korisne za razlikovanje doprinosa isključivo endotelne funkcije kod promjena na pokazateljima arterijske elastičnosti.

7.2 Validacija normativnih formula za augmentacijski indeks

U ovoj studiji, koja čini drugi dio disertacije, napravili smo evaluaciju normativnih formula za izračun cAIx-a izvedenih iz danske populacije niskog kardiovaskularnog rizika na način da smo ih primijenili na odgovarajuću hrvatsku populaciju iz mediteranskog dijela Hrvatske. Iako je pokazano da okolišni čimbenici mogu imati važnu ulogu u određivanju vaskularnog fenotipa među pripadnicima iste etničke skupine (107, 108), do sada nitko nije istraživao primjenjivost normativnih formula izrađenih na jednoj populaciji na drugu populaciju iste etničke skupine koja živi pod drugačijim utjecajem okolišnih čimbenika i stila života, replicirajući isti normativni model, iste kriterije probira te iste mjerne uređaje.

Hrvatska i danska kohorta niskog kardiovaskularnog rizika, (u daljnjem tekstu referentna skupina), naizgled su bile usporedive u odnosu na povezanost cAIx-a i dobi ispitanika jer su se pojedinačni podaci hrvatske referentne skupine nalazili gotovo u potpunosti unutar 95% granica podudarnosti danske referentne skupine (Slika 6.2.2). Štoviše, distribucija pojedinačnih podataka hrvatske skupine bila je konzistentna sa rezultatima prijašnjih studija koje su analizirale vezu cAIx-a i dobi, te pokazale da cAIx s godinama nelinearno raste

dosežući plato otprilike nakon šezdesete godina života (37, 72, 73). Ovo implicira da cAIx nije izrazito osjetljiv indikator arterijske elastičnosti kod starijih. Replikacija danskog normativnog modela na pojedinačne podatke iz hrvatske populacije potvrdila je općenitu primjenjivost predloženih danskih normativnih formula jer se izvorni i izvedeni regresijski koeficijenti nisu značajno razlikovali (Tablica 6.2.2). Temeljem toga može se zaključiti da je referentni cAIx između dvije populacije bio vrlo sličan. Ovakva razina sličnosti čini se zadovoljavajuća za istraživanja koja predlažu i uspoređuju referente vrijednosti augmentacijskog indeksa među različitim populacijama. Međutim, zaustavljanjem na toj razini analize, prema našem mišljenju, mogu se prikriti važni aspekti iskorištenja normativnih formula.

Naime, predložene normativne formule iskazuju kao fiziološki prihvatljiv poprilično širok raspon individualnih varijabilnosti u vrijednostima cAIx-a, što smanjuje njihovu diskriminativnu snagu prilikom procjene kardiovaskularnog rizika. Naši rezultati podupiru ovu tvrdnju prikazujući nejednaku vjerodostojnost predloženih normativnih formula kroz različite dobne skupine. To je najočitije u Bland-Altman analizi koja prikazuje razlike između stvarno izmjerenog cAIx-a u hrvatskoj populaciji sa predviđenim cAIx-om dobivenim pomoću danske normativne formule, koje nelinearno odstupaju od pravca potpune podudarnosti (Slika 6.2.3). Analizirajući nepodudarnost izmjerenih i predviđenih vrijednosti cAIx-a na razini dobnih skupina (dekada) smanjili smo utjecaj dobi kao najvažnije determinante cAIx-a u najvećoj mogućoj mjeri, ali je unatoč tome, nepodudarnost na intrigantan način i dalje ostala očuvana. Činjenica da je nepodudarnost cAIx-a ostala prisutna bez obzira na uklanjanje utjecaja dobi i da je cAIx nepodudarnost linearno povezana sa prosječnim cAIx-om govori u prilog tome da postoje drugi čimbenici, osim dobi, koji nisu kompenzirani ili predviđeni u sadašnjim normativnim formulama. Iako je predlaganje novih formula van okvira ove disertacije, vjerujemo da normativne formule za cAIx osim dobi, visine i frekvencije srca, trebaju uključivati i druge dokazane odrednice valne refleksije kao što je dijastolički ili srednji arterijski tlak (37, 93, 109). Približno paralelan pomak opisane linearne nepodudarnosti među dobnim dekadama ukazuje da je utjecaj drugog čimbenika (ili više njih) uglavnom očuvan. Nasuprot ostalim dobnim skupinama, u dekadama od 30 do 39 godina kod muškaraca i od 40 do 49 godina kod žena, utjecaj dobi je ostao značajan

rezultirajući zakrivljeno-nelinearnom vezom cAIx nepodudarnosti i prosječne vrijednosti cAIx-a. Iako možemo samo spekulirati o fiziološkoj podlozi ovog otkrića, ono ukazuje na višestruke dinamičke, strukturalne ili funkcionalne promjene u arterijskom stablu prisutne u tim dobnim skupinama. Važno je međutim primijetiti, da bez obzira na oblik veze nepodudarnosti cAIx-a prema prosječnom cAIx-u u različitim dobnim dekadama, čini se da se varijabilnost nepodudarnosti smanjuje u zasebnim dobnim klasterima i da su pojedinačne vrijednosti bliže odgovarajućem regresijskom pravcu. To znači da se osjetljivost normativne formule u detektiranju rizičnog vaskularnog fenotipa može poboljšati ako bi se dizajnirala za uže skupine opće populacije u smislu raspona dobi, kao najvažnije odrednice cAIx-a. Posljedično, usporedivost takvih normativnih formula među različitim populacijama bila bi olakšana i pouzdanija.

Predloženi koncept bio bi dodatno osnažen da je broj ispitanika u nekim skupinama bio veći, što je očiti nedostatak ove studije. Unatoč svemu rezultati su interno konzistentni budući da su nagibi regresijskih pravaca između dobnih skupina koje nisu uključivale 30-39 godina stare muškarce i 40-49 godina stare žene bili usporedivi, uz dobru kvalitetu slaganja modela (R^2 od 0.44 do 0.70) i uz značajne regresijske koeficijente ($P \leq 0.001$). Rezultati ove studije moraju se razmatrati kao strogo specifični za uređaj (SphygmoCor). Naime, u više navrata pokazano je kako podaci dobiveni pomoću različitih uređaja koji koriste različite metode rada i mjerenja, ne mogu biti zamjena jedni drugima (65, 110, 111). Unatoč dostupnim statističkim alatima i preporukama za optimalne načine usporedbe vrijednosti dobivenih pomoću različitih uređaja, takva praksa može rezultirati rastom broja pogrešaka i krivim zaključcima (112).

Uzimajući sve u obzir može se zaključiti da predložene danske normativne formule za cAIx nisu strogo populacijski specifične jer se mogu uspješno primijeniti i na druge odgovarajuće europske populacije. Posljedično, čini se da utjecaj razlika između sjevernjačkog i mediteranskog okoliša na vaskularni fenotip populacija niskog kardiovaskularnog rizika nije značajan. Predložene normativne formule dopuštaju velike interindividualne varijabilnosti u vrijednostima cAIx-a kroz različite dobne skupine. Stoga predlažemo da se formule dizajniraju za uže dobne skupine uključujući dodatne odrednice cAIx-a uz postojeću dob,

spol, visinu i frekvenciju srca. To bi osnažilo osjetljivost formula u otkrivanju rizičnih vaskularnih fenotipova olakšavajući usporedbu različitih populacija te praktički uklanjajući utjecaj razlika u odabiru referentnih skupina s obzirom na dobnu raspodjelu.

Ograničenja i nedostaci studije

Za ograničenja i nedostatke u studiji validacije normativnih formula vrijede ista ograničenja kao i za prvi dio disertacije. Potrebno je, međutim, spomenuti moguće razlike u načinu odabira ispitanika u odnosu na raspodjelu dobi između hrvatske i danske referentne skupine. Kako je s punim pravom ukazano u studiji od *Chirinos i sur.* (113) te u nadovezanom komentaru od *Chowienczyk* (114), različite metode odabira referentne skupine ispitanika mogu utjecati na izvedene normativne formule. U prvom dijelu disertacije prepoznali smo i ukazali na značaj homogenosti populacijskog uzorka s obzirom na dob koji bi morao biti uzet u obzir prilikom interpretacije rezultata u studijama koje se bave istraživanjem pokazatelja arterijske elastičnosti (75). Premda nam podaci o raspodjeli dobi danske referentne skupine nisu bili dostupni, ne možemo potpuno isključiti razlike dviju referentnih skupina proizašle iz načina njihovog odabira. Međutim, izgledno je da relevantnih razlika ipak nije bilo jer se regresijski koeficijenti originalnih formula i formula interpoliranih na hrvatsku referentnu skupinu nisu razlikovali (Tablica 6.2.2).

7.3 Jednogodišnje praćenje arterijske elastičnosti u bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja liječenih adaptivnim pozitivnim tlakom zraka u dišnim putovima

Treći dio disertacije predstavlja nadogradnju prva dva dijela disertacije u smislu praćenja kretanja pokazatelja arterijske elastičnosti kroz duži vremenski period. Kao dio opsežnijeg istraživanja o poremećajima disanja tijekom spavanja, u ovom smo dijelu disertacije pokazali povoljan učinak terapije uređajem s adaptivnim pozitivnim tlakom zraka (APAP) na arterijsku elastičnost u bolesnika s teškim oblikom opstrukcijske apneje tijekom spavanja

(OSA) u vremenskom razdoblju od 12 mjeseci. Ova je studija među prvima s relativno dugim vremenskim razdobljem praćenja utjecaja navedene terapije na pokazatelje arterijske elastičnosti. Osim toga, u terapiji smo koristili novije uređaje s adaptivnim pozitivnim tlakom zraka koji još uvijek nisu dovoljno istraženi. Zbog svega navedenog vjerujemo da će studija pripomoći boljem razumijevanju te razjašnjavanju još uvijek velikih nepoznanica o dugotrajnom učinku navedene terapije na arterijsku elastičnost. Navedeni uređaji koji koriste tehnologiju adaptivnog tlaka (što u praksi zapravo predstavlja niži prosječni tlak zraka u dišnim putovima nasuprot klasičnih uređaja CPAP) su noviji, sve više se koriste u liječenju OSA-e te su se do sada uglavnom pokazali jednako učinkovitima u liječenju kao i CPAP uređaji (115). Povoljni učinak koji smo prikazali u rezultatima ove studije u skladu je s jedinom do sada u literaturi opisanom dugotrajnom studijom (79). Naime velika većina dosadašnjih studija opisanih u literaturi vremenski je znatno ograničena na najviše 3 mjeseca praćenja učinaka, uglavnom u trajanju od jednog dana do nekoliko tjedana (80, 81). Zanimljivo, i u našoj se studiji najveći dio pozitivnih učinaka terapije dogodio tijekom prvih 6 mjeseci liječenja što je također u skladu s navedenom studijom *Saito i sur*. (79) u kojoj su korišteni uređaji CPAP. Kako nismo uspoređivali različite uređaje, ne možemo izravno odgovoriti na pitanje je li učinak terapije APAP-om bolji izbor za bolesnike negoli CPAP-om. Međutim, prikazan je jasan povoljan učinak terapije APAP-om na sve pokazatelje arterijske elastičnosti (PWV, cAIx i cSP) iako razlike u vrijednostima cAIx-a nisu dosegle statističku značajnost. To je u skladu sa studijom koja govori u prilog blažem učinku terapije pozitivnim tlakom zraka u bolesnika neopterećenih kardiovaskularnim bolestima (116). Imajući u vidu postupke kontrolnih mjerenja primijenjene u prethodnim studijama (117), u našoj smo ih studiji nastojali na nekoliko načina optimizirati. Uvršteno je više kontrolnih mjerenja za jasniji prikaz trenda, odnosno 4 kontrole tijekom godine dana. Nadalje, naši bolesnici su uvijek obavljali kontrolne preglede nakon prethodne noći prospavane kod kuće umjesto nakon noći provedene u kliničkom laboratoriju. Zbog male udaljenosti našeg Centra i domova samih bolesnika, zasebno su dolazili na kontrole arterijske elastičnosti bez prethodne polisomnografije što bi moglo predstavljati dodatni zbunjujući čimbenik prilikom interpretacije rezultata naših mjerenja s ostalim studijama. Kroz više kontrolnih točaka mogli smo bolje prikazati relativno blagi, ali stabilan povoljni učinak terapije APAP uređajem na arterijsku elastičnost kroz čitavo promatrano razdoblje. Treba naglasiti da povoljan učinak

terapije na smanjenje arterijskog tlaka nije dosegao statističku značajnost kao što je bio slučaj s pokazateljima arterijske elastičnosti, ukazujući da terapijski učinak APAP-a vjerojatno pospješuje elastičnost krvnih žila nekim drugim još neutvrđenim načinima, nepovezanim s izravnim sniženjem arterijskog tlaka. Pretpostavljamo da uzrok vjerojatno leži u kombiniranom poboljšanju endotelne funkcije, smanjenju arterijskog tlaka i/ili simpatičkog tonusa (118), međutim, zbog istih razloga koji vrijede i za prvi dio disertacije, nismo bili u mogućnosti analizirati taj segment arterijske funkcije. Prema našim saznanjima ovo je prvo istraživanje dugotrajnih učinaka liječenja teške OSA-e s pomoću APAP uređaja u trajanju od 12 mjeseci s 4 kontrolna mjerenja. Istraživanje po prvi puta predlaže minimalni vremenski rok od 6 mjeseci liječenja s pomoću uređaja APAP tijekom kojeg je u bolesnika došlo do najvećeg poboljšanja u arterijskoj elastičnosti.

Ograničenja i nedostaci studije

Nedostatak ovog dijela doktorske disertacije predstavlja relativno mali uzorak ispitanika, s mogućim, neobjektivnim ili ograničeno objektivnim tumačenjem rezultata. Međutim, zbog prirode istraživanja (vremenski dugotrajno) broj ispitanika koji su u potpunosti dovršili protokol je zbog objektivnih razloga (nemogućnosti financiranja uređaja) značajno manji u odnosu na prvotni plan studije. Kao što je navedeno i u prvom dijelu disertacije, analiza endotelne funkcije kao i mjerenje simpatičke aktivnosti dalo bi sveobuhvatniji uvid u nastale promjene tijekom trajanja terapije. Ograničenje studije predstavlja nemogućnost usporedbe sa uređajima CPAP. Međutim današnje liječenje i suvremeni trendovi, potiču uporabu uređaja APAP zbog njihovih prednosti u suradljivosti bolesnika.

8. ZAKLJUČCI

Ovim trojakim istraživanjem proširili smo znanje o arterijskoj elastičnosti otkrivajući nove spoznaje o međusobnim razlikama uređaja za mjerenje, primjenjivosti normativnih formula, te promjenama u arterijskoj elastičnosti pri dugotrajnom praćenju bolesnika na terapiji.

Usporedbom pokazatelja arterijske elastičnosti izmjerenih pomoću najpoznatijih uređaja koji se trenutno koriste u praksi (SphygmoCor i Arteriograph) pokazali smo da arterijska elastičnost u najvećoj mjeri ovisi o odrednicama među kojima glavnu ulogu imaju dob i arterijski tlak. Statističkom analizom smo ustanovili da su rezultati mjerenja uređaja usporedivi, međutim nisu međusobno zamjenjivi zbog različitog utjecaja navedenih konstitucijskih čimbenika na principe rada samih uređaja. Nadalje, adekvatno razvrstavanje pokazatelja arterijske elastičnosti na periferne i centralne vrijednosti otkriva različit način slaganja rezultata arterijske elastičnosti kroz cijelu populaciju i govori u prilog važnosti homogeniziranja populacije koja se istražuje s obzirom na dob.

Predložene normativne formule za cAIx nisu strogo specifične za jednu populaciju i mogu se uspješno aplicirati i na druge odgovarajuće europske populacije. Međutim, zbog velikih interindividualnih varijabilnosti u vrijednostima cAIx-a te formule nisu jednako primjenjive za sve dobne skupine. Unatoč tome, predviđene vrijednosti u usporedbi sa stvarno izmjerenim vrijednostima sadrže vrijedne informacije o statusu ispitanika s obzirom na vaskularni fenotip i rizike nastanka kardiovaskularnih bolesti. Stoga predlažemo dizajniranje formula za uže dobne skupine uz uključivanje dodatnih odrednica arterijske elastičnosti. Time bi se osnažila osjetljivost formula u otkrivanju rizičnih vaskularnih fenotipova te ujedno olakšala usporedba različitih populacija.

U bolesnika s opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja vrijednosti arterijske elastičnost je značajno pogoršana. Liječenjem adaptivnim pozitivnim tlakom zraka taj se proces može obrnuti te nakon 12 mjeseci terapije rezultira značajnim poboljšanjem u pokazateljima arterijske elastičnosti poglavito brzini pulsnog vala i centralnom sistoličkom tlaku.

9. SAŽETAK

Arterijska elastičnost neovisan je pokazatelj kardiovaskularnog rizika koji se lako mjeri neinvazivnim metodama.

U uzorku opće populacije (n=1012) napravili smo usporedbu podudarnosti pokazatelja arterijske elastičnosti izmjerenih metodama tonometrije i oscilometrije. Analizirani su augmentacijski indeksi i centralni tlakovi. Unatoč dobroj inicijalnoj korelaciji među uređajima SphygmoCor (tonometrija) i Arteriograph (oscilometrija), grafičkom usporedbom rezultata augmentacijskog indeksa prikazali smo neravnomjerno odstupanje od pravca podudarnosti. Detaljnom analizom podataka utvrdili smo da uređaji nisu međusobno zamjenjivi jer na njih različito utječu odrednice arterijske elastičnosti, pretežito dobi.

Nadalje, ispitana je primjenjivost normativnih formula za centralni augmentacijski indeks (cAIx) izvedenih iz danske populacije niskog kardiovaskularnog rizika koristeći odgovarajuću hrvatsku populaciju iz mediteranskog područja. Raspodjela stvarno izmjerenog cAIx-a, dobi i predviđenih vrijednosti cAIx-a hrvatske populacije bila je visoko usporediva sa danskim uzorkom. Međutim, predviđene vrijednosti dobivene pomoću normativnih formula pokazuju poprilično velike raspone u interindividualnim vrijednostima, te stoga nisu jednako primjenjive za sve dobne skupine. Dizajniranjem za uže dobne skupine, poboljšala bi se osjetljivost formula u otkrivanju rizičnih vaskularnih fenotipova, smanjilo utjecaj neujednačene dobne distribucije između populacija te uopće olakšala interpopulacijska usporedba.

Naposljetku smo, na odabranoj skupini bolesnika (n=38) sa opstrukcijskom apnejom tijekom spavanja pratili dugoročne promjene arterijske elastičnosti primjenom terapije adaptivnim pozitivnim tlakom zraka u trajanju od godine dana. Rezultat je značajno sniženje brzine pulsnog vala i centralnog sistoličkog tlaka u usporedbi s početnim vrijednostima, s najvećim poboljšanjem postignutim tijekom prvih 6 mjeseci terapije.

10. SUMMARY

Arterial stiffness is an independent predictor of cardivascular risk easily assesed with non-invasive methods.

In a general population sample (n=1012) we compared the agreement of arterial stiffness indices measured by the methods of tonometry and oscillometry. Augmentation index and central systolic pressure were analysed. Despite a good inital corelation between the devices (SphygmoCor – tonometry and Arteriograph – oscilometry), a graphic comparison of the augmentation index reaveald an uneven deviation from the referent line of agreement. A detailed analisys of this finding confirmed the devices as not interchangeble because they seem to be differently influenced by predictors of arterial stiffness, predominately by age.

Secondly, examined was aplicability of normative equations for central augmentation index (cAIx) derived from Danish population with low cardiovascular risk on the corresponding Croatian population from the Mediterranean area. Both, cAIx-age distribution and normative equation fitted on Croatian data were highly comparable to Danish sample. However, the equations do not equally hold true across age ranges and tolerate rather wide range of individual variability in cAIx values. If designed for narrower age groups, the equations' sensitivity in detecting vascular phenotypes at risk could be improved, the impact of difference in sampling frame largely reduced and applicability on different populations facilitated.

Finally, on a selected cohort of obstructive sleep apnea patients (n=38) we evaluated effects of a long term adaptive positive air presseure therapy on arterial stiffness during one year follow-up. Relative to the inital values a significant reduction in pulse wave velocity and central systolic pressure was observed. Majority of the effects occured during the first 6 months of therapy.

11. LITERATURA

1. London GM, Pannier B. Arterial functions: how to interpret the complex physiology. Nephrol Dial Transpl. 2010;25(12):3815-23.
2. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. Hypertension. 1992;20(1):10-9.
3. Chirinos JA, Segers P. Noninvasive evaluation of left ventricular afterload: part 2: arterial pressure-flow and pressure-volume relations in humans. Hypertension. 2010;56(4):563-70.
4. Demir S, Akpinar O, Akkus O, Nas K, Unal I, Molnar F, et al. The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure. Cardiology journal. 2013;20(6):665-71.
5. Cusma-Piccione M, Zito C, Khandheria BK, Pizzino F, Di Bella G, Antonini-Canterin F, et al. How arterial stiffness may affect coronary blood flow: a challenging pathophysiological link. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014;15(11):797-802.
6. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001;37(5):1236-41.
7. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2003;34(5):1203-6.
8. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. Circulation. 2010;121(4):505-11.
9. Sakuragi S, Abhayaratna WP. Arterial stiffness: Methods of measurement, physiologic determinants and prediction of cardiovascular outcomes. International Journal of Cardiology. 2010;138(2):112-8.
10. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2007;115(20):2628-36.

11. Papaioannou TG, Vlachopoulos CV, Alexopoulos NA, Dima I, Pietri PG, Protogerou AD, et al. The effect of heart rate on wave reflections may be determined by the level of aortic stiffness: clinical and technical implications. Am J Hypertens. 2008;21(3):334-40.
12. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. Curr Probl Cardiol. 2000;25(5):303-67.
13. Rossi P, Frances Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. Journal of hypertension. 2011;29(6):1023-33.
14. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension. 2005;45(6):1050-5.
15. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. The Canadian journal of cardiology. 2014;30(7):756-64.
16. Mahmud A, Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. Hypertension. 2003;41(1):183-7.
17. Pase MP, Grima NA, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. Am J Clin Nutr. 2011;93(2):446-54.
18. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? Circulation. 2002;106(16):2085-90.
19. Shokawa T, Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, Tasaki N, Okimoto T, et al. Pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality: findings from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima study. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society. 2005;69(3):259-64.
20. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2002;95(2):67-74.
21. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. European heart journal. 2006;27(21):2588-605.
22. Wentland AL, Grist TM, Wieben O. Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness. Cardiovascular diagnosis and therapy. 2014;4(2):193-206.

23. Boutouyrie P. New techniques for assessing arterial stiffness. Diabetes Metab. 2008;34 Suppl 1:S21-6.
24. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. Journal of hypertension. 2002;20(12):2407-14.
25. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, et al. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: ICARe Dicomano Study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(25):2432-9.
26. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. European heart journal. 2010;31(15):1865-71.
27. 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.
28. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. J Am Coll Cardiol. 2009;54(18):1730-4.
29. Wang KL, Cheng HM, Sung SH, Chuang SY, Li CH, Spurgeon HA, et al. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. Hypertension. 2010;55(3):799-805.
30. Song BG, Park JB, Cho SJ, Lee SY, Kim JH, Choi SM, et al. Pulse wave velocity is more closely associated with cardiovascular risk than augmentation index in the relatively low-risk population. Heart and vessels. 2009;24(6):413-8.
31. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. European heart journal. 2010;31(19):2338-50.
32. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2007;28(12):1462-536.

33. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. Hypertension. 2009;54(6):1328-36.
34. Sugawara J, Tanaka H. Arterial path length measurements required for the pulse wave velocity. Journal of hypertension. 2009;27(5):1102; author reply -4.
35. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. Journal of hypertension. 1995;13(9):943-52.
36. Hope SA, Tay DB, Meredith IT, Cameron JD. Waveform dispersion, not reflection, may be the major determinant of aortic pressure wave morphology. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2005;289(6):H2497-502.
37. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol. 2005;46(9):1753-60.
38. Segers P, Carlier S, Pasquet A, Rabben SI, Hellevik LR, Remme E, et al. Individualizing the aorto-radial pressure transfer function: feasibility of a model-based approach. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2000;279(2):H542-9.
39. Hope SA, Meredith IT, Tay D, Cameron JD. 'Generalizability' of a radial-aortic transfer function for the derivation of central aortic waveform parameters. Journal of hypertension. 2007;25(9):1812-20.
40. Segers P, Mahieu D, Kips J, Van Bortel LM. The use of a generalized transfer function: different processing, different results! Journal of hypertension. 2007;25(9):1783-7.
41. Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer S, et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. Journal of hypertension. 2009;27(8):1624-30.
42. Horvath IG, Nemeth A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. Journal of hypertension. 2010;28(10):2068-75.

43. Schillaci G, Grassi G. Central blood pressure: getting to the heart of the matter. Journal of hypertension. 2010;28(2):237-9.

44. Laurent S, Kingwell B, Bank A, Weber M, Struijker-Boudier H. Clinical applications of arterial stiffness: therapeutics and pharmacology. Am J Hypertens. 2002;15(5):453-8.

45. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. The New England journal of medicine. 1993;328(17):1230-5.

46. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. American journal of epidemiology. 2013;177(9):1006-14.

47. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. Lancet. 2014;383(9918):736-47.

48. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365(9464):1046-53.

49. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). Circulation. 2008;118(10):1080-111.

50. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. Sleep. 2008;31(8):1071-8.

51. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. Circulation. 2010;122(4):352-60.

52. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(2):269-77.

53. Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJ, Stradling JR. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. American journal of respiratory and critical care medicine. 2008;178(9):984-8.

54. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. American journal of respiratory and critical care medicine. 2004;169(3):348-53.

55. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation. 2002;105(21):2462-4.

56. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. The Journal of clinical investigation. 1995;96(4):1897-904.

57. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet. 2009;373(9657):82-93.

58. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. American journal of respiratory and critical care medicine. 2005;172(5):613-8.

59. Phillips CL, Butlin M, Wong KK, Avolio AP. Is obstructive sleep apnoea causally related to arterial stiffness? A critical review of the experimental evidence. Sleep medicine reviews. 2013;17(1):7-18.

60. Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tousoulis D, Alchanatis M, et al. The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. Journal of hypertension. 2007;25(1):141-6.

61. Chung S, Yoon IY, Lee CH, Kim JW. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. Respiration; international review of thoracic diseases. 2010;79(5):363-9.

62. Phillips C, Hedner J, Berend N, Grunstein R. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. Sleep. 2005;28(5):604-9.

63. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Dusing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. Journal of hypertension. 2008;26(3):523-8.

64. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. Journal of hypertension. 2008;26(10):2001-7.

65. Jatoi NA, Mahmud A, Bennett K, Feely J. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), piezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques*. Journal of hypertension. 2009;27:2186-91.

66. Ring M, Eriksson MJ, Zierath JR, Caidahl K. Arterial stiffness estimation in healthy subjects: a validation of oscillometric (Arteriograph) and tonometric (SphygmoCor) techniques. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2014.

67. van Dijk SC, Enneman AW, Swart KM, van Schoor NM, Uitterlinden AG, Smulders YM, et al. Oscillometry and applanation tonometry measurements in older individuals with elevated levels of arterial stiffness. Blood pressure monitoring. 2013;18(6):332-8.

68. Stoner L, Lambrick DM, Westrupp N, Young J, Faulkner J. Validation of oscillometric pulse wave analysis measurements in children. Am J Hypertens. 2014;27(6):865-72.

69. Rezai MR, Goudot G, Winters C, Finn JD, Wu FC, Cruickshank JK. Calibration mode influences central blood pressure differences between SphygmoCor and two newer devices, the Arteriograph and Omron HEM-9000. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2011;34(9):1046-51.

70. Li Y, Staessen JA, Li LH, Huang QF, Lu L, Wang JG. Reference values for the arterial pulse wave in Chinese. Am J Hypertens. 2008;21(6):668-73.

71. Shiburi CP, Staessen JA, Maseko M, Wojciechowska W, Thijs L, Van Bortel LM, et al. Reference values for SphygmoCor measurements in South Africans of African ancestry. Am J Hypertens. 2006;19(1):40-6.

72. Wojciechowska W, Staessen JA, Nawrot T, Cwynar M, Seidlerova J, Stolarz K, et al. Reference values in white Europeans for the arterial pulse wave recorded by means of the SphygmoCor device. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2006;29(7):475-83.

73. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. Am J Hypertens. 2010;23(2):180-5.
74. Chirinos JA, Kips JG, Roman MJ, Medina-Lezama J, Li Y, Woodiwiss AJ, et al. Ethnic differences in arterial wave reflections and normative equations for augmentation index. Hypertension. 2012;57(6):1108-16.
75. Gunjaca G, Jeroncic A, Budimir D, Mudnic I, Kolcic I, Polasek O, et al. A complex pattern of agreement between oscillometric and tonometric measurement of arterial stiffness in a population-based sample. Journal of Hypertension. 2012;30(7):1444-52.
76. Herbert A, Cruickshank JK, Laurent S, Boutouyrie P. Establishing reference values for central blood pressure and its amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk factors. Eur Heart J. 2014;35(44):3122-33.
77. Phillips CL, Yee B, Yang Q, Villaneuva AT, Hedner J, Berend N, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central BP. Chest. 2008;134(1):94-100.
78. Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Yoshida M, Kato K, Saruhara H, et al. Effects of CPAP therapy on the sympathovagal balance and arterial stiffness in obstructive sleep apnea. Respiratory medicine. 2010;104(6):911-6.
79. Saito T, Sugiyama S, Asai K, Yasutake M, Mizuno K. Effects of long-term treatment for obstructive sleep apnea on pulse wave velocity. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2010;33(8):844-9.
80. Doonan RJ, Scheffler P, Lalli M, Kimoff RJ, Petridou ET, Daskalopoulos ME, et al. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. 2011;34(1):23-32.
81. Ip S, D'Ambrosio C, Patel K, Obadan N, Kitsios GD, Chung M, et al. Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. Systematic reviews. 2012;1:20.
82. Hussain SF, Love L, Burt H, Fleetham JA. A randomized trial of auto-titrating CPAP and fixed CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea. Respiratory medicine. 2004;98(4):330-3.

83. Bakker JP, Campbell AJ, Neill AM. Pulse wave analysis in a pilot randomised controlled trial of auto-adjusting and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. Sleep & breathing = Schlaf & Atmung. 2011;15(3):325-32.

84. Rudan I, Campbell H, Rudan P. Genetic epidemiological studies of eastern Adriatic Island isolates, Croatia: objective and strategies. Coll Antropol. 1999;23(2):531-46.

85. Rudan I, Marusic A, Jankovic S, Rotim K, Boban M, Lauc G, et al. "10001 Dalmatians:" Croatia launches its national biobank. Croat Med J. 2009;50(1):4-6.

86. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. European heart journal. 2003;24(11):987-1003.

87. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. Br J Clin Pharmacol. 2001;51(6):507-22.

88. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, Safar ME, Giannattasio C, Cockcroft J, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. Am J Hypertens. 2002;15(5):445-52.

89. Fischer J, Dogas Z, Bassetti CL, Berg S, Grote L, Jennum P, et al. Standard procedures for adults in accredited sleep medicine centres in Europe. Journal of sleep research. 2012;21(4):357-68.

90. Bassetti. Sleep Medicine Textbook Regensburg, Germany: European Sleep Research Society (ESRS) 2014.

91. Hae Guen Song EJK, Hong Seog Seo, Seong Hwan Kim, Chang Gyu Park, Seong Woo Han and Kyu-Hyung Ryu Relative contributions of different cardiovascular risk factors to significant arterial stiffness International Journal of cardiology. 2010;139(3):263-8.

92. London GM, Guerin AP. Influence of arterial pulse and reflected waves on blood pressure and cardiac function. American heart journal. 1999;138(3 Pt 2):220-4.

93. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. Hypertension. 2001;38(6):1461-6.

94. Franklin SS. Arterial stiffness and diastolic blood pressure: what is the connection? Artery Research. 2006;1 (S1):S1–S6.

95. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. J Am Coll Cardiol. 2010;55(10):1032-7.

96. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of Smoking and Smoking Cessation on Arterial Stiffness and Aortic Wave Reflection in Hypertension. Hypertension. 2007;49:981-5.

97. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Qi L, Bian S, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. Eur J Clin Invest. 2011;41(9):929-36.

98. Trachet B, Reymond P, Kips J, Swillens A, De Buyzere M, Suys B, et al. Numerical validation of a new method to assess aortic pulse wave velocity from a single recording of a brachial artery waveform with an occluding cuff. Annals of biomedical engineering. 2010;38(3):876-88.

99. Parati G, De Buyzere M. Evaluating aortic stiffness through an arm cuff oscillometric device: is validation against invasive measurements enough? Journal of hypertension. 2010;28(10):2003-6.

100. Shih YT, Cheng HM, Sung SH, Hu WC, Chen CH. Quantification of the Calibration Error in the Transfer Function-Derived Central Aortic Blood Pressures. Am J Hypertens. 2011;24(12):1312-7.

101. Hope SA, Meredith IT, Cameron JD. Effect of non-invasive calibration of radial waveforms on error in transfer-function-derived central aortic waveform characteristics. Clin Sci. 2004;107(2):205-11.

102. Davies JI, Band MM, Pringle S, Ogston S, Struthers AD. Peripheral blood pressure measurement is as good as applanation tonometry at predicting ascending aortic blood pressure. Journal of hypertension. 2003;21(3):571-6.

103. Smulyan H, Siddiqui DS, Carlson RJ, London GM, Safar ME. Clinical utility of aortic pulses and pressures calculated from applanated radial-artery pulses. Hypertension. 2003;42(2):150-5.

104. Cloud GC, Rajkumar C, Kooner J, Cooke J, Bulpitt CJ. Estimation of central aortic pressure by SphygmoCor((R)) requires intra-arterial peripheral pressures. Clin Sci. 2003;105(2):219-25.

105. Hope SA, Meredith IT, Cameron JD. Arterial transfer functions and the reconstruction of central aortic waveforms: myths, controversies and misconceptions. Journal of hypertension. 2008;26(1):4-7.
106. Hickson SS, Butlin M, Mir F, Cheriyan J, Graggaber J, Khan F, et al. The Accuracy of Central Systolic Blood Pressure Determined from the Second Systolic Peak of the Peripheral Pressure Waveform. Journal of hypertension. 2009;27:S328-S.
107. Kalra L, Rambaran C, Iveson E, Chowienczyk PJ, Hambleton I, Ritter JM, et al. The role of inheritance and environment in predisposition to vascular disease in people of African descent. J Am Coll Cardiol. 2006;47(6):1126-33.
108. Kalra L, Iveson E, Rambaran C, Sherwood R, Chowienczyk P, Ritter J, et al. An international matched cohort study of the contribution of metabolic impairments to subclinical atherosclerosis in United Kingdom and Jamaican African-Caribbeans. Atherosclerosis. 2008;199(1):95-101.
109. Nurnberger J, Dammer S, Saez AO, Philipp T, Schafers RF. Diastolic blood pressure is an important determinant of augmentation index and pulse wave velocity in young, healthy males. Journal of human hypertension. 2003;17(3):153-8.
110. Narayan O, Davies JE, Hughes AD, Dart AM, Parker KH, Reid C, et al. Central aortic reservoir-wave analysis improves prediction of cardiovascular events in elderly hypertensives. Hypertension. 2015;65(3):629-35.
111. Gunjaca G, Jeroncic A, Budimir D, Mudnic I, Kolcic I, Polasek O, et al. A complex pattern of agreement between oscillometric and tonometric measurement of arterial stiffness in a population-based sample. Journal of hypertension. 2012;30(7):1444-52.
112. Gillebert TC. Central blood pressure and its amplification: a final breakthrough or do we need more? Eur Heart J. 2014;35(44):3088-90.
113. Chirinos JA, Kips JG, Roman MJ, Medina-Lezama J, Li Y, Woodiwiss AJ, et al. Ethnic differences in arterial wave reflections and normative equations for augmentation index. Hypertension. 2011;57(6):1108-16.
114. Chowienczyk P. Pulse wave analysis: what do the numbers mean? Hypertension. 2011;57(6):1051-2.
115. Vennelle M, White S, Riha RL, Mackay TW, Engleman HM, Douglas NJ. Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive

airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). Sleep. 2010;33(2):267-71.

116. Jones A, Vennelle M, Connell M, McKillop G, Newby DE, Douglas NJ, et al. The effect of continuous positive airway pressure therapy on arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial in patients without cardiovascular disease. Sleep medicine. 2013;14(12):1260-5.

117. Buchner NJ, Quack I, Stegbauer J, Woznowski M, Kaufmann A, Rump LC. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. Sleep & breathing = Schlaf & Atmung. 2012;16(1):123-33.

118. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova AV, Galitsin PV, Rogoza AN, et al. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. Vascular health and risk management. 2013;9:229-35.

12. KRATKI ŽIVOTOPIS

Datum i mjesto rođenja:	02.11.1982, Split, Hrvatska
Obrazovanje:	Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu 2001-2007: doktor medicine (prosječna ocjena 4,29)
Radno iskustvo:	pripravnik za KBC Split 2007-2008 znanstveni novak na Medicinskom fakultetu u Splitu 2008-2014
Znanstvena aktivnost:	znanstveno-istraživački **projekti**: „Kardiovaskularni učinci vina i njegovih sastojaka“ i „10 001 Dalmatinac“ **16 publikacija** indeksiranih u Current Contents-u **4 postera i prezentacija** na međunarodnim skupovima
Nastavna aktivnost:	sudjelovanje u nastavi iz predmeta Farmakologija na Medicinskom fakultetu, studiju Medicine, Dentalne medicine i Farmacije te Odjelu zdravstvenih studija u Splitu
Znanstvene i strukovne organizacije:	Hrvatsko društvo farmakologa 2008- ~, član Hrvatska liječnička komora 2009- ~, član
Vještine:	Strani jezici (razine znanja) – švedski materinji, engleski (C1), njemački (B1), španjolski (B1), portugalski (A2)
Ostalo:	koautor na **prijevodu udžbenika** s engleskog jezika „Temeljna i klinička farmakologija“, ur. Katzung, Masters, Trevor; 11.izdanje; Medicinska naklada, Zagreb, 2011.