

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО СПЕШНА МЕДИЦИНА**

Д-р Наталия Николаева Спасова

**Изследване на морфологичните и физиологичните промени в
периферни артериални съдове при олиго- и асимптомни болни с
рискови фактори за атеросклероза**

ДИСЕРТАЦИЯ

**за присъждане на образователна и научна степен “доктор”
по научна специалност “Кардиология”, шифър 03.01.47**

Научен ръководител: Проф. д-р Асен Гудев, дмн

София, 2011 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

		Стр.
	ВЪВЕДЕНИЕ	5
	ГЛАВА I	
	ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	7
1.1.	Скринингови модели за оценка на риска от развитието на атеросклероза	7
1.2.	Метаболитен синдром. Патогенеза на съдовите усложнения	9
1.3.	Големи епидемиологични проучвания за оценка на риска и прогресията на ССЗ	11
1.4.	Структурни промени в артериалните съдове с възрастта. Концепция за ранно съдово стареене	12
1.5.	Определяне на ранни морфологични и физиологични съдови промени	12
1.5.1.	Анализ на пулсовата вълна. Артериална ригидност	12
1.5.2.	Интима-медия дебелина на обща каротидна артерия – измерване на морфологични съдови промени	25
1.5.3.	Ендотелна функция - измерване на физиологични съдови промени	31
1.5.4.	Значение на разтворимите биомаркери за определяне на съдовият риск Роля на липопротеин асоциирана фосфолипаза А2	39
1.6.	Нови подходи за идентифициране на високорискови пациенти за настъпване на сърдечно- и мозъчно- съдови усложнения	44
	ГЛАВА II	47
	ЦЕЛ. ЗАДАЧИ	
	ГЛАВА III	
	МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	48
3.1	Клиничен контингент	48
3.2	Методи на изследване	50
3.2.1	Анамнеза и статус	50
3.2.2	Лабораторни изследвания	52
3.2.3	Електрокардиография	52
3.2.4	Измерване на централни хемодинамични параметри, скоростта на разпространение на пулсовата вълна, интима-медия дебелина и ендотелна функция	53
3.2.5.	Ехокардиография	59
3.2.6.	Изследване на биомаркер липопротеин-асоциирана фосфолипаза А2	60

	(Lp-PLA2)	
3.2.7.	Статистически анализ	62
	ГЛАВА IV РЕЗУЛТАТИ	63
4.1	Обща характеристика на пациентите	64
4.2	Сравнение на основни клинични характеристики на пациентите в групите с и без метаболитен синдром	65
4.3	Централно аортно систолно, централно аортно пулсово налягане и параметри на отразяването на вълните (Augmentation Pressure и Augmentation Index)	68
4.4.	Каротидно-феморална скорост на разпространение на пулсовата вълна	72
4.5.	Интима-медия дебелина на обща каротидна артерия и наличие на плаки по каротидните съдове	81
4.6.	Индекс на реактивна хиперемия	88
4.7.	Корелация между показателите, отразяващи структурни и функционални промени в съдовете при всички изследвани пациенти	94
4.8.	Липопротеин-асоциирана фосфолипаза A2	103
	ГЛАВА V ДИСКУСИЯ	109
	ГЛАВА VI ИЗВОДИ	139
	ГЛАВА VII ПРИНОСИ	140
	ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА	141
	СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	166
	СПИСЪК НА УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	167

Използвани съкращения

АН – Артериално налягане	IL-6 - интерлевкин 6
ГМК - гладко-мускулни клетки	JNK – стрес кинази
ДАН – диастолно артериално налягане	KIHD –Kuopio Ishaemic Heart Disease
ДИ – доверителен интервал	LDL - липопротеини с ниска плътност
ЗД – захарен диабет	L-NAME - L нитро аргинин метилестер
ИБС – исхемична болестна сърцето	L-NMMA – L монометиларгинин
ИМД – интима-медия дебелина	Lp-PLA2 –Липопротеин асоциирана фосфолипаза A2
ИРХ –индекс на реактивна хиперемия	Lyso-PC -лизофосфатидилхолин
ПАН – периферно пулсово артериално налягане	MCP-1 – моноцит хемоатрактант протеин-1
ПАТ–периферна артериална тонометрия	MMP – матриксни металопроотеинази
САН – систолно артериално налягане	NADPH – никотин амид аденин динуклеотидфосфатаза
СЗО – Световна Здравна Организация	NCEP ATP III - National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
СО – стандартно отклонение	NFkB – транскрипционен нуклеарен фактор B
СПВ – скорост на разпространение на пулсовата вълна	NO – азотен окис
ССЗ - сърдечно-съдовизаболявания	NOS - NO-синтетаза
ТМВ – тетраметилбензидин	OxFA- свободни мастни киселини
ЦАН – централно аортно систолно налягане	PAI-1 – плазминоген активатор инхибитор–1
ЦПН – централно аортно пулсово налягане	PW – Pulse Wave
ADMA – Асиметичен диметиларгинин	PWV - Pulse Wave Velocity
AGEs – Advanced Glycation End Products	PWA – Pulse Wave Analysis
AiX - Augmentation Index	SCORE - Systematic Coronary Risk Evaluation
AP – Augmentataion Pressure	SHAPE - Screening for Heart Attack Prevention and Education
ARIC - Atherosclerosis Risk in Communities Study	TGF – трансформиращ растежен фактор
ВН4 – тетрахидробиоптерин	TNF-α – тумор некротизиращ фактор α
CaM – калмодулин	VCAM-1 – съдови клетъчни адхезивни молекули
cGMP - цикличен гуанозин монофосфат	WOSCOPS - West of Scotland Coronary Prevention Study
CRP - C реактивен протеин	ZC – импеданс на съда
EDRF –ендотелин релаксиращ фактор	ZL – лонгитудинален импеданс
EVA -Early Vascular Aging	ZT – Транзверзален импеданс
GC - гуанилатциклазата	
GTP - гуанозинтрифосфат	
HDL - липопротеини с висока плътност	
HR – коефициента на риск	
ICAM-1 – интерцелуларни клетъчни адхезивни молекули	

Въведение

Въпреки значителния напредък в диагностиката и лечението сърдечно-съдовите заболявания остават на първо място като причина за смърт в България. Подлежащата патология най-често е атеросклеротичната болест. Тя е водеща причина за преждевременна инвалидност и смъртност в индустриалните страни, а според прогнозата на Световна Здравна Организация (СЗО) към 2020 г. обусловените от атеросклероза заболявания ще бъдат водеща причина за смъртност и в целия свят.

Атеросклеротичната болест е продължителен процес, който се развива скрито в продължение на много години. Въпреки съществуването на ефективна терапия която понижава риска от развитието на коронарната атеросклероза, миокардния инфаркт и внезапната сърдечна смърт остават най-честата и манифестация. Най-важната причина за това е неразпознаването на индивидите, поради асимптомното протичане на заболяването или неправилната им рискова стратификация. Традиционните модели за определяне на риска от възникване на сърдечно- и мозъчно-съдови усложнения са основани на взаимодействието на определени сърдечно-съдови рискови фактори и не оценяват биологичните промени в съдовете. Те с голяма точност могат да идентифицират пациентите с много висок или нисък риск за настъпване на сърдечно- и мозъчно-съдови усложнения, но по-голямата част от пациентите попадат в интермедиерната рискова група, където поведението за редуцията на риска не е ясно. Пациентите с метаболитен синдром се характеризират с висока честота на развитие на сърдечно-съдови инциденти, но често се оценяват като такива с интермедиерен риск въз основа на традиционните рискови модели.

За да се подобри рисковата стратификация в последно време се разработват нови методи, които имат за цел да идентифицират ранни морфологични и физиологични промени в периферните артериални съдове, предшествващи изявата на атеросклеротичната болест. Сред тях са измерване на артериалната ригидност, централното аортно систолно и пулсово налягане, параметрите на отразяването на вълните, дебелината на интима-медия слой на общата каротидна артерия и определяне на ендотелната функция.

Проучва се ролята на разтворимите биомаркери за оценка на сърдечно-съдовият риск. Липопротеин-асоциираната фосфолипаза A2 се утвърждава като полезен биомаркер за по-прецизно определяне на риска, вътреплаково специфичен и възможно патогенетично включен в развитието на атеросклеротичния процес.

Установяването на преклинични увреждания в артериалната функция и структура може да подобри рисковата стратификация и да намали вероятността от погрешна оценка на риска. За да се внедрят тези методи в клинична практика са необходими повече проучвания които да докажат тяхната роля в подобряването на рисковата стратификация на пациентите и да обяснят механизма по който се развиват съответните съдови промени и усложнения.

ГЛАВА I

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1.1. Скринингови модели за оценка на риска от развитието на атеросклероза

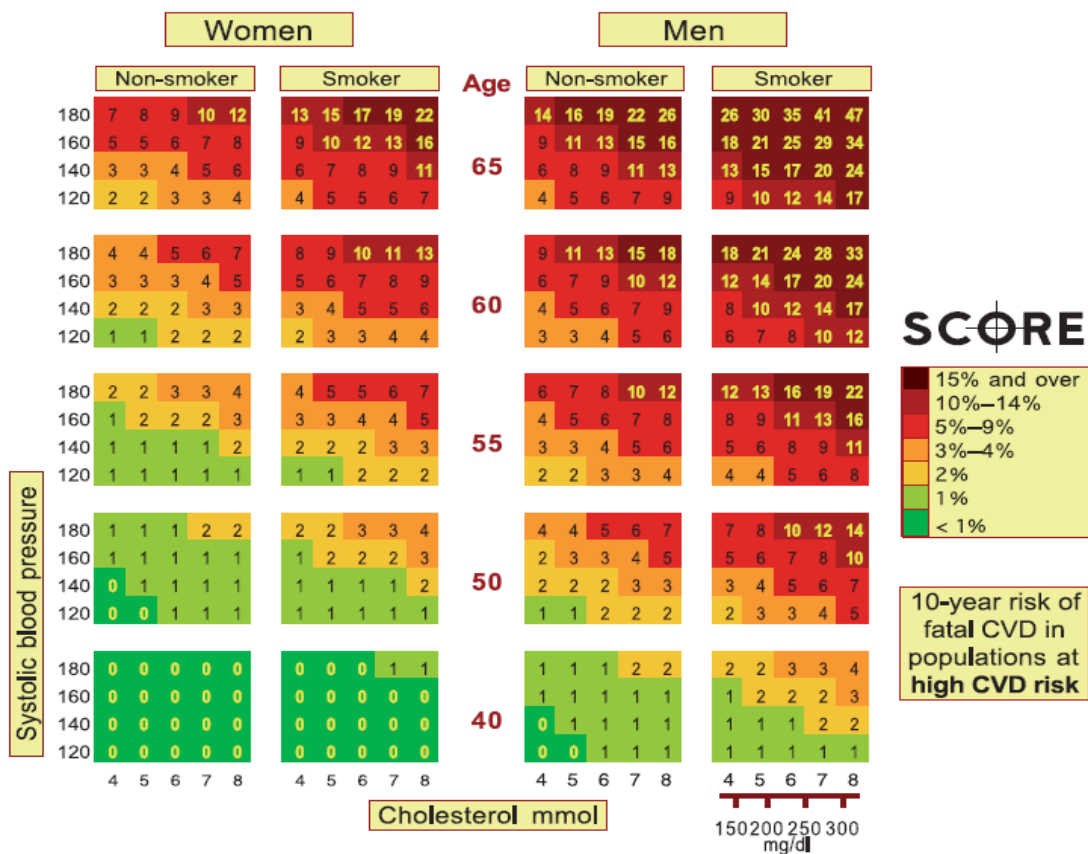
Атеросклерозата е мултифакторно заболяване на големите еластични и средно големите мускулни артерии, характеризиращо се с ендотелна дисфункция, възпаление на съдовата стена, отлагане в интимата на засегнатите съдове на липиди, мононуклеарни клетки, фиброзна тъкан и калций. Това води до ремоделиране на съда - прави го по-ригиден, до остра и хронична обструкция, нарушение на кръвния ток и нарушаване в снабдяването с кислород и хранителни вещества на таргетните органи и тяхната увреда [111,218].

За да се оцени риска от развитието на атеросклероза са разработени няколко мултифакторни рискови модели, основани на големи популационно-базирани проучвания (Framingham risk Score, SCORE System) [70,104]. Най-важното им качество - е тяхната възможност да класифицират индивида в подходяща рискова категория и в съответствие с нея да се предприемат подходящи терапевтични мерки.

Напоследък разработената система SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) е основана на 12 европейски кохортни проучвания и разполага с относително голяма база данни (> 205 000 човека).

Тя позволява да се изчисли 10-годишния абсолютен риск от възникването на фатални сърдечно-съдови инциденти, основан на наличието на следните рискови фактори: систолно артериално налягане, общ серумен холестерол (или отношение общ/HDL холестерол), тютюнопушене, пол и възраст. За целта се използват разработените таблици (Фиг.1).

Индивидите които са с над 5% риск според SCORE таблицата са високорискови. Пациентите с установено сърдечно-съдово заболяване, захарен диабет тип 2 или тип 1 с микроалбинурия, тези със сигнификантно повишен един традиционен рисков фактор са вече с висок риск и не се нуждаят от рискова стратификация с таблицата.



Фигура 1. SCORE система за оценка на 10 годишен абсолютен риск от възникване на фатални сърдечно-съдови събития [70].

Предимствата на метода са много:

- много лесен и удобен за използване в клинична практика
- основан на мултифакторно взаимодействие при развитието на атеросклероза
- позволява оценка на риска от всички атеросклеротични заболявания, а не само от коронарна съдова болест
- позволява оценка на сърдечно-съдовия риск и при по-голяма възраст на индивида
- възможност за определяне на относителния риск

Наред с тези предимства методът има и известни ограничения. Както при всички рисковни модели, рискът, оценен със SCORE, може да бъде надценен в държави с намалена сърдечно-съдова смъртност и подценен в държави с повишена такава. Моделът оценява само взаимодействието на рисковите фактори, а не биологичните

промени в съдовете. Рискът от сърдечно-съдови заболявания (ССЗ), може реално да е по-висок, отколкото е индицирано в таблицата при индивиди с:

- фамилна обремененост за ранна изява на исхемична болест на сърцето (ИБС)
- пациенти със заседнал начин на живот
- затлъстяване
- нарушен въглехидратен толеранс
- при лица със субклинично доказана атеросклероза (например повишена интима-медия дебелина на общата каротидна артерия или намален тибιο-брахиален индекс на артериалното налягане [58,104].

Оценката на риска, основана на традиционните рискови модели, с голяма точност може да идентифицира пациентите с много нисък или много висок риск за развитие на сърдечно-съдови заболявания. Но по-голямата част от популацията попада в интермедиерната рискова група, където предиктивната сила на рисковите фактори е ниска и много от пациентите не са стратифицирани подходящо и съответно неправилно лекувани.

Пациентите с метаболитен синдром се характеризират с висока честота на сърдечно- и мозъчно-съдови усложнения, но често попадат в групата с интермедиерен риск за настъпване на фатални сърдечно- и мозъчно-съдови събития въз основа на традиционните рискови модели.

1.2. Метаболитен синдром. Патогенеза на съдовите усложнения

Понятието метаболитен синдром е въведено през 1988 г. от Reaven [215]. Той установява, че някои рискови фактори, такива като артериална хипертония, дислипидемия и хипергликемия, често се проявяват заедно. Авторът определя това като синдром X, сега известен като метаболитен синдром. Метаболитният синдром представлява съвкупност от определени рискови фактори – абдоминално затлъстяване, дислипидемия (хипертриглицеридемия и ниски нива на HDL холестерол), артериална хипертония и инсулинова резистентност [32,177]. Към момента съществуват няколко дефиниции за определяне на метаболитен синдром. Основната им разлика е в измерване на обиколката на талията или индекса на телесната маса, като определящ фактор за наличие на затлъстяване, както и това

дали инсулиновата резистентност е единствената причина за асоциирането на рисковите фактори [107,195].

Патогенезата на метаболитният синдром не е достатъчно изяснена. Обсъжда се, че инсулиновата резистентност и абдоминалното затлъстяване са ключови механизми в развитието му.

При абдоминално затлъстяване в адипоцитите на коремната мастна тъкан се активират клетъчни сигнални системи, такива като транскрипционен нуклеарен фактор В (NFkB) и стрес-кинази (JNK). Активирането на тези системи води до повишена продукция на цитокини и хемокини от адипоцитите, такива като тумор некротизиращ фактор α (TNF- α), интерлевкин 6 (IL-6), лептин, резистин, моноцит хемоатрактант протеин-1 (MCP-1), плазминоген активатор инхибитор-1 (PAI-1) и други проатерогенни медиатори. Подлежащите ендотелни клетки увеличават експресията на адхезивни молекули (съдови клетъчни адхезивни молекули (VCAM-1), интерцелуларни клетъчни адхезивни молекули (ICAM-1)) и хемоатрактантни молекули, които способстват за прикрепването на моноцитите към техните рецептори на повърхността на ендотела. Моноцитите се диференцират в макрофаги и продуцират инфламаторни цитокини и хемокини, увеличават локалния възпалителен отговор и допринасят за развитие на системен възпалителен отговор в съдовата стена.

Експресираният TNF- α може да има директна роля в развитието на инсулинова резистентност. Също така активираната стрес-киназа от адипоцитите може да фосфорилира сериновите остатъци на инсулиновия рецептор 1 и по този начин да има участие в развитието на инсулиновата резистентност. Инсулиновата резистентност и абдоминалното затлъстяване способстват за развитие на артериална хипертония, увеличаване на нивата на триглицеридите, понижаването на липопротеините с висока плътност (HDL) и увеличаване на количеството на малки, плътни и богати на триглицериди остатъци от липопротеините с ниска плътност (LDL) [237].

Редица проучвания показват, че пациентите с метаболитен синдром са с висок риск за настъпване на атеросклеротична болест, сърдечно- и мозъчно-съдови усложнения и захарен диабет [122,136,147,191]. През последните години се разработват нови терапевтични средства за лечение на абдоминалното

затлъстяване, намаляване на инсулинова резистентност и съответно кардиометаболитният риск [16]. Ранното откриване на инсулиновата резистентност с помощта на количественото и определяне, може да окаже съществено влияние за превенцията на захарния диабет и сърдечно-съдовите инциденти [12].

1.3. Големи епидемиологични проучванията за оценка на риска и прогресията на сърдечно-съдови заболявания.

Традиционните рискови фактори са описани с помощта на големи епидемиологични проучвания, което откри възможността за разработване на успешни здравни програми и интервенции в последните няколко декади. Терминът „рисков фактор“ е въведен след ключовото Фрамингамското проучване. Няколко последващи епидемиологични проучвания потвърждават връзката между традиционните рисковите фактори и развитието на сърдечно-съдови заболявания, сред тях са проучвания MRFIT /Multiple Risk Factor Interventional Trial/, ARIC /Atherosclerotic Risk in Communities Study/ [33,52], MONICA /Multinational MONItoring of trends and determinants in CArdiovasculari disease/, Rotterdam study [72,73,117], Cardiovascular Health study [160], Strong Heart study, MESA study /Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis/ [207]. Повечето от тях оценяват не само разпространението и ефекта на традиционните и новите рискови фактори за развитието на сърдечно и мозъчно-съдови заболявания, но и акцентират вниманието върху промените в съдовата стена и възникването на неблагоприятни събития. Стартираното през 1987 г проучването ARIC включва 15.792 пациенти на възраст от 45 до 64 години [33,52]. Основните параметри за оценка на субклиничната атеросклероза в това проучване е измерване на интима медия дебелина и оценка за наличие на плаки по каротидните съдове. Резултатите от ARIC ни дават съществен поглед за предиктивната стойност на тези параметри за развитие на сърдечно- и мозъчно -съдови инциденти. Проучванията Rotterdam [72,73, 117] и Cardiovascular Health study [160] ни отговарят на въпросите относно кои са детерминантите за наличието и прогресията на атеросклероза както и възникването на сърдечно-съдови инциденти при по- възрастната популация. Стартираното през 2000 г. проучване MESA /Multi Ethnic Study of Atherosclerosis/ [207] има за цел да оцени разпространението и прогресията на субклиничната атеросклероза чрез измерване на коронарен калциев скор, интима-медия дебелина и поток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия при 6500 пациенти с

период на проследяване 7 години. Резултатите от това проучване ни дават съществена информация относно значимостта на измерването на тези параметри при пациенти с рискови фактори за атеросклероза.

1.4. Структурни промени в артериалните съдове с възрастта. Концепция за ранно съдово стареене

Епидемиологичните проучвания показват, че възрастта е доминантен рисков фактор за развитие на сърдечно-съдови заболявания. Честотата на артериалната хипертония, ИБС и инсултите прогресивно се увеличава с възрастта [127]. Една от основните причини за това е съдовото стареене, характеризиращо се с постепенна загуба на адекватна съдова функция, в резултат на характерни структурни и физиологични промени.

Нормалното съдово стареене се асоциира с постепенни промени в съдовете, което води до понижаване на комплайанса и повишаване на тяхната ригидност. Това настъпва в резултат на възрасто-зависимите и биохимичните промени в съдовата стена, например промяна в съдържанието на колагена и еластина. Известно е, че при някои групи пациенти, като тези с фамилна обремененост за ранна изява на ССЗ и други рискови фактори за атеросклероза, индивиди с ниско тегло при раждане, този процес настъпва преждевременно, което може да се детерминира като патологично ранно съдово стареене [199,201]. Патогенетичните механизми на процесите на съдово стареене и атеросклерозата са сходни. Както при стареенето на съдовете, така и при атеросклеротичната болест се установява повишена артериална ригидност, увеличена дебелина на интима-медия слой на съдовата стена и ендотелна дисфункция. Всичките тези морфологични и физиологични промени в съдовете могат да бъдат оценени неинвазивно, с помощта на редица методи [4,7,13,27]. Поради това концепцията за ранно съдово стареене представлява един подходящ модел за бъдещи изследвания на патофизиологичните механизми, които предшестват изявата на атеросклеротичната болест, както и за по-прецизна рискова стратификация на индивидите.

1.5. Определяне на ранни морфологични и физиологични съдови промени

1.5.1. Анализ на пулсовата вълна. Артериална ригидност

Графичната регистрация на артериалния пулс в клиничната диагностика бе използвана още през втората половина на 19 век. През 1872 г. Fredrick Mahomed за първи път описва промените в артериалната пулсова вълна с възрастта и при артериална хипертония [172]. В последните декади интересът към анализа на пулсовата вълна и артериалната ригидност прогресивно нараства. Това зависи от развитите неинвазивни методи, които позволяват лесно и достъпно да се оценят посочените показатели, както и от нарастващи доказателства, че увредената артериална функция се асоциира с повишен сърдечно-съдов риск и прогресия на атеросклеротичната болест.

1.5.1.1. Хемодинамични принципи

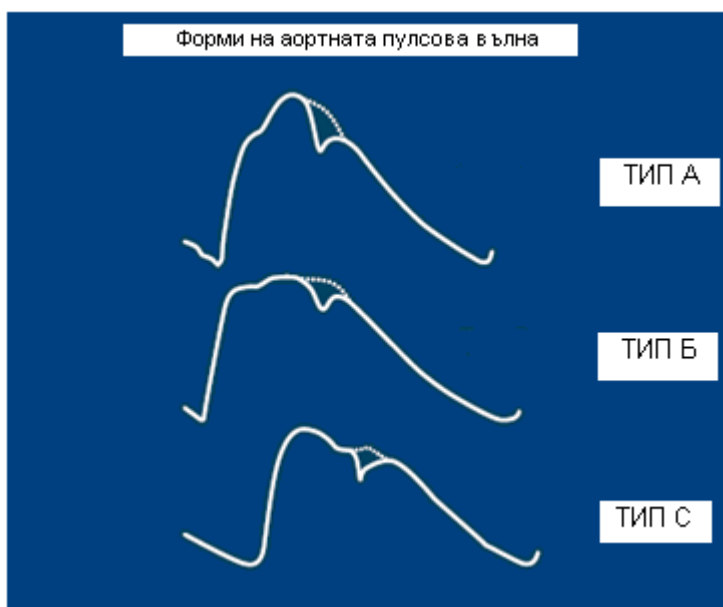
Артериалната система изпълнява две основни функции: проводна и амортизорна, като последната се състои в превръщането на пулсативния кръвен ток, създаден от съкращението на лява камера, в постоянно движение на кръвта в капиллярите. Проводната артериална функция зависи от диаметъра на съдовете, докато амортизорната от еластичните им свойства и геометрията на съдовото дърво. Обединението на тези две функции стои в основата на пътуването и отразяването на пулсовите вълни.

При съкращаването на лява камера се създава вълна на повишено налягане, която се движи от центъра към периферията. Успоредно с това се формира отразена вълна, която пътува в обратна посока. Отразяването на вълните най-често се формира в местата на прехода на артериите с ниска резистентност към високорезистентни артериоли.

При непроменени еластични съдове пулсовата вълна се движи с по-ниска скорост и отразената вълна се слива с идващата от сърцето по време на диастола. Това увеличава диастолното налягане, което подобрява коронарната перфузия. При патологични промени в съдовете и увеличаване на тяхната ригидност скоростта е по-висока, в резултат на което отразените вълни се връщат по-рано по време на систола, когато аортната клапа все още е отворена. Това води до създаване на допълнително налягане, срещу което сърцето изтласква кръв,

известно като Augmentation Pressure (AP), повишаване на централното аортно систолно и пулсово налягане [152,197,198,206].

Аортната пулсова вълна може да има няколко форми в зависимост от ригидността на съдовите стени и скоростта на провеждане [187]. Те могат да са следствие както на възрастови промени, така и на патологични процеси. Тип А: ранно систолично рамо, късен систоличен пик, позитивно Augmentation Pressure (AP). Тип Б: нулево AP. Тип С: пиковото налягане съвпада с пиковия кръвоток, късно систолично рамо, негативно AP (Фиг.2).

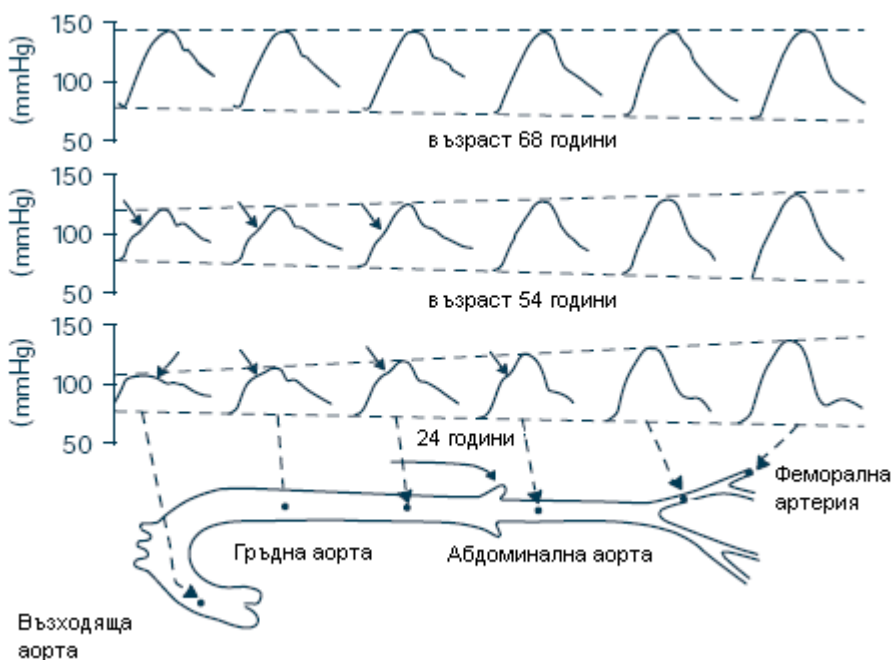


Фигура 2. Форми на аортната пулсова вълна [187].

Augmentation Pressure расте с ригидността на стената. При млади индивиди (15-25 години) обикновено то липсва. Тогава пиковото налягане съвпада с пиковия кръвоток. Отразените вълни се връщат в диастола и повишават диастолното налягане, което подобрява коронарната перфузия.

Еластичните и геометричните свойства на артериите водят до промени на формата на пулсовата вълна по време на пътуването ѝ по артериалното дърво, така че средното налягане е приблизително еднакво между големите артерии, но пулсовото налягане може да варира значително. При преминаването на пулсовата вълна от центъра към периферията, амплитудата ѝ нараства. Това е така наречения феномен на амплификация. При нормална сърдечна честота пулсовото налягане на брахиалната артерия е от 20 до 50% по-високо от аортното пулсово

налягане. Тези разлики в централното и периферното пулсово налягане са характерни за млади индивиди, докато при възрастни, в резултат на повишена артериална ригидност и централно систолно налягане, централното пулсово налягане се увеличава и тази разлика липсва (Фиг.3) [130,132,152]. Поради тези причини измерването на централното аортно систолно и пулсово налягане, както и параметрите на отразяването на вълните са по-точен метод за оценка на взаимодействието на лявата камера с артериалната система, в сравнение с конвенционалното измерване на налягането на брахиалната артерия.



Фигура 3. Промяна във формата на пулсовата вълна с възрастта [290].

Пътуването на пулсовата вълна през големите еластични съдове се определя от два основни фактора: преминаването на кръвта по оста на съда, където инерцията играе основна роля, и трансверзалното движение на съдовата стена, където основно значение има съдовата ригидност.

Първата характеристика е наречена лонгитудинален импеданс (ZL), който се изчислява по формулата:

$$ZL = \rho/A$$

Където ρ е плътността на кръвта (приблизително 1050 kg/m^3), а A – радиуса на съда.

Трансверзалният импеданс (ZT) се определя като отношението на промяна в налягането (∂P), което е необходимо за промяна в радиуса на съда (∂A), т.е.

$$ZT = \partial P / \partial A$$

Отношението $\partial P / \partial A$ е обратно пропорционално на съдовия комплайънс и отразява съдовата ригидност.

По-големият лонгитудинален импеданс (ZL) отразява по-голяма инерция и по-ниска скорост на пътуването на пулсовата вълна по съда, докато по-големият трансверзален импеданс (ZT) се свързва с повишена съдова ригидност, т.е. по-малко време ще се загуби за промяната на радиуса на съда и пулсовата вълна ще пътува по-бързо. Скоростта на пулсовата вълна (СПВ) се определя от корен квадратен от отношението на трансверзалния към лонгитудиналния импеданс:

$$СПВ = \sqrt{ZT / ZL} = \sqrt{A \times \partial P / \rho \times \partial A}$$

Това е равенството на **Bramwell-Hill**. В контекста на пътуването и отразяването на вълните, най-важният параметър е типичния характеристичния импеданс на съда (ZC), определящ се като съвкупност на трансверзалния и лонгитудиналния импеданс

$$ZC = \sqrt{ZL \times ZT} = \sqrt{\rho \times \partial P / A \times \partial A} = \rho \text{ СПВ} / A$$

ZC напълно описва характеристиките на пътуването и отразяването на пулсовите вълни през съдовете [153].

1.5.1.2. Молекулни механизми в основата на артериалната ригидност

Артериалната ригидност се развива вследствие на влиянието на генетични, хемодинамични и външни фактори и е резултат от комплексното взаимодействие между структурни и клетъчни елементи на съдовата стена.

Екстрацелуларният матрикс на съдовата стена съдържа колаген, еластин, гликопротеини и протеогликани. Стабилността, еластичността и комплайанса на артериалния съд зависи предимно от съотношението на колагена и еластина в него. Относителното съдържание на тези протеини се поддържа от бавен, но динамичен процес на синтезиране и разграждане. Дисрегулацията на този баланс води до свърхпродукция на абнормален колаген, намалено количество на еластин и повишаване на съдовата ригидност.

Съдържанието на колагена и еластина в съдовата стена се регулира от матриксни металопропротеинази (ММР) - ензими, които имат колагенолитични и еластолитични свойства. ММР разрушават екстрацелуларния матрикс и водят до формиране на абнормни фрагментирани колагенови и еластинови молекули. Тези ензими се синтезират от съдови и възпалителни клетки (макрофаги и полиморфноядрени неутрофили). Тъканните инхибитори на матриксните протеинази противостоят на тези промени [35,123,265,280,288].

Механичните свойства на големите еластични съдове се определят не само от количеството на колагена и еластина в тях, но и от пространствената им организация, както и от механичното взаимодействие между тези компоненти. Тези връзки се осигуряват от екстрацелуларни матриксни адхезивни протеини, наречени интегрини. Дезорганизацията на хондроитин сулфат, хепарин сулфат, протеогликаните и фибронектина могат също да спомагат за задебеляването на екстрацелуларния матрикс и увеличаването на съдовата ригидност. Липсата на десмин може да доведе до значима промяна в екстрацелуларния матрикс с разграждането на нормалната структура и дезорганизация на еластичните ламели и повишена артериална ригидност и пулсово налягане [144].

До повишаване на артериалната ригидност могат да доведат структурни и функционални промени както в медията, така и в интимата на съда. При хистологично изследване на интимата на ригидните съдове се визуализират абнормни ендотелни клетки, повишено количество колаген, разрушен и фрагментиран еластин, инфилтрация на гладко-мускулни клетки (ГМК), макрофаги и моноцити, повишено количество на матриксни металопропротеинази, трансформиращ растежен фактор (TGF), вътреклетъчни адхезивни молекули и цитокини [146,288].

Механизмът на структурни и клетъчни промени, които стоят в основата на артериалната ригидност е комплексен и зависи от подлежащата патология.

Задебелените, разрушени и фрагментирани еластични фибри са резултат най-често на възрастови промени.

Артериалната хипертония води до дезорганизация в структурата на съдовата стена. Повишеното количество на ангиотензин II стимулира синтеза на колаген, увеличава матриксното ремоделиране и съдовата хипертрофия, намалява

продукцията на азотния окис, повишава оксидативния стрес и редуцира синтеза на еластина. В допълнение, ангиотензин II стимулира продукцията на цитокини и растежни фактори, което води до повишен възпалителен отговор [80].

Възпалението в съдовата стена, което се наблюдава при атеросклеротичния процес, се асоциира с разграждането на колагена и еластина от колагеназите, металопротеиназите и еластазите, ендотелна дисфункция и промени в състава на протеогликаните.

При хронична бъбречна недостатъчност артериалната ригидност е повишена в резултат на калциеви отлагания в съдовата стена [288].

Една от основните причини за повишена артериална ригидност при захарен диабет тип 2 е неензимно протеиново гликиране и формиране на необратима връзка с дълго живеещи протеини, такива като колаген, в резултат на увеличени крайни продукти на въглехидратната обмяна (Advanced Glycation End Products - AGEs). Това води до формиране на структурно неадекватни колагенови молекули. Подобно на колагена, молекулите на еластина също са способни да се свързват с крайните продукти на въглехидратната обмяна. AGEs оказват влияние и на ендотелната функция, стимулират възпалителния отговор чрез повишаване на експресията на свободни радикали, растежни фактори и проинфламаторни цитокини [31,156,281].

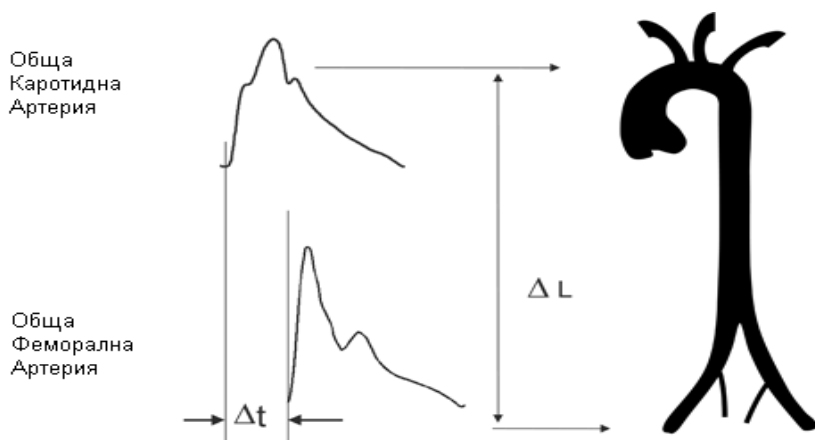
При пациенти с метаболитен синдром повишената артериална ригидност се наблюдава във всички възрастови групи. Основният механизъм изглежда е инсулиновата резистентност. Хроничната хипергликемия и хиперинсулинемия повишават локалната активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система и експресията на ангиотензин рецептор I в съдовата стена, в следствие на което се развива съдова хипертрофия и фиброза [200]. Хиперинсулинемията сама по себе си има пролиферативен ефект [64,217]. Нарушеният въглехидратен толеранс увеличава процесите на неензимното гликиране на протеини, което влошава механичните качества на съдовата стена [10,47]. Впоследствие артериалната ригидност се увеличава от ендотелната дисфункция, причинена от LDL, свободни мастни киселини, ендотелин 1, неадекватния вазодилатативен ефект на инсулина и понижените нива на адипонектина [178,217,243].

Има по-малко данни относно това, дали отлагането на липиди в съдовете и развитието на атеросклеротични лезии сами по себе си са отговорни за развитие на артериалната ригидност. Млади индивиди с изолирана хиперхолестеролемия имат намален комплайанс на съдовете [158]. С увеличаването на възрастта връзката между съдовия комплайънс и LDL става негативна, най-вероятно в резултат на по-силно изразената ендотелна дисфункция [100].

1.5.1.3. Методи за измерване на централно аортно налягане, Augmentation Pressure и артериална ригидност

Регионалната и локалната артериална ригидност могат да бъдат измерени директно, с помощта на неинвазивни техники в различните части на артериалното дърво. Съществуват три основни методологии за оценка на артериалната ригидност: измерване на скоростта на разпространение на пулсовата вълна, анализ на пулсовата вълна и локално измерване на съдовата ригидност [152].

Измерването на каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна (СПВ) е златен стандарт в измерването на артериалната ригидност. Представява достъпен, неинвазивен, с добра повторяемост метод за оценката ѝ. За измерването на СПВ се използва „foot to foot velocity” метод (**Фиг. 4**) от различни пулсови вълни, които могат да бъдат получени с помощта на чувствителни към налягането или разтягането сензори или с помощта на Doppler.



Фигура 4. Измерване на скоростта на разпространение на пулсовата вълна с „foot to foot velocity” метод. Δt – разлика във времето, ΔL – разстояние [168].

Методът е основан на измерване на два параметъра: транзитно време с което пулсовата вълна преминава през определен сегмент на съда и разстоянието между точките на двата записа на пулсовите вълни от повърхността на тялото.

Скоростта на разпространение на пулсовата вълна се изчислява на базата на формулата:

$$\text{СПВ} = D \text{ (m)} / t \text{ (s)},$$

Където СПВ е скоростта на пулсовата вълна; D – разстоянието в метри; t – времето в секунди.

Съществуват различия в начина по който се измерва разстоянието между точките на двата записа на пулсовите вълни. Някои автори препоръчват да се измерва цялото разстояние между каротидната и феморалната артерии, други разликата в разстоянието на цялата дистанция между каротидната и феморалната артерии и дистанцията между каротидната артерия и стерналния ръб, някои разликата в дистанцията между стерналния ръб и феморалната артерия и дистанцията между каротидната артерия и стерналния ръб. Всичките три способа за измерване на разстоянието са приемливи, но трябва да се извършват с висока прецизност [29,152].

За измерване на артериалната ригидност с посочения метод са разработени няколко компютърно-базирани системи (Pulsepen, SphygmoCor, Complior). В системата SphygmoCor за определяне на разликата във времето, с което пулсовата вълна достига до каротидната и феморалната артерии, се осъществява последователен запис на пулсовите вълни, синхронно с ЕКГ запис. В системата Complior за определяне на разликата във времето се осъществява едновременен запис на пулсовите вълни на каротидната и радиалната артерии [152,184,260,261].

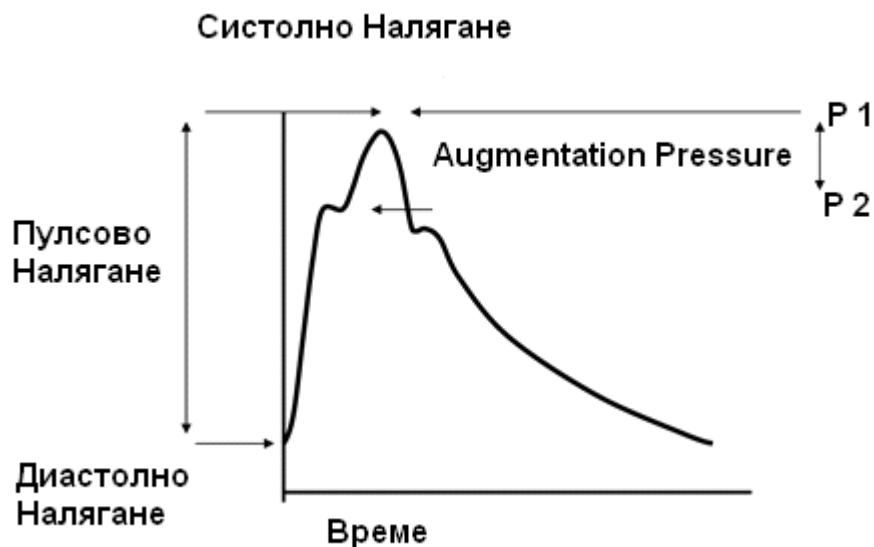
Въз основа на изследване на 18687 пациенти са разработени референтните стойности на СПВ. СПВ се увеличава с възрастта. Артериалната хипертония изглежда е доминантен рисков фактор за увеличаване на скоростта на разпространение на пулсовата вълна [42].

Информацията за централното аортно налягане и анализът на пулсовата вълна могат да бъде получени неинвазивно от каротидната артерия [55], базирайки се на принципа на апланационната тонометрия, и от радиалната артерия, базирайки се

на принципите на апланационната тонометрия и генералната трансферна функция (SphygmoCor, AtCor, Sydney, Australia). Тези показатели са индиректни методи за оценка на съдовата ригидност.

За анализа на пулсовата вълна се използват три основни параметра: централно аортно систолно налягане, централно аортно пулсово налягане, AP и Augmentation Index (AiX) (Фиг.5).

AiX е относителен показател, който се дефинира като отношение на AP към централното пулсово налягане. Централното пулсово налягане се определя като разлика между централното систолно и диастолно налягане [22,54,204,210].



Фигура 5. Вълна на каротидно пулсово налягане, получена с помощта на апланационна тонометрия. P1 – ранен систоличен пик. P2 – късен систоличен пик. Разликата между ранния и късния систоличен пик определя Augmentation pressure (AP), отношението на AP към пулсовото налягане определя Augmentation Index (%) [152].

1.5.1.4. Връзка на артериалната ригидност със сърдечно-съдови рискови фактори. Прогностично значение на артериалната ригидност

Голям брой публикации отразяват връзката на повишената артериална ригидност с различни физиологични и патофизиологични състояния. Настрана от главния фактор – възрастта [180], те включват: сърдечно-съдови рискови фактори, такива като затлъстяване [90], нарушен глюкозен толеранс, захарен диабет тип 1 и 2 [40,233], хиперхолестеролемия [23,275], тютюнопушене [138].

В последното време прогресивно нарастват доказателствата за прогностичното значение на централните хемодинамични параметри и артериална ригидност за сърдечно-съдови събития и смърт (Табл.1).

Таблица 1.

Проспективни проучвания, отразяващи прогностично значение на централното аортно налягане, Augmentation Index и артериалната ригидност, измерена със СПВ.

Автор, година на публикация	Пациенти	Период на проследяване, години	Параметри	Резултат
London [164] 2001	Краен стадий на бъбречно заболяване, n = 180	4.3.	Каротиден AiX, аортна СПВ	И двата параметъра имат независимо прогностично значение за сърдечно-съдова и обща смъртност
Chirinos [56] 2001	С установена коронарна болест, подлежащи на перкутанна интервенция, n = 297	3.2	Аортен AiX, измерен инвазивно	AiX, AP, са предиктори за големи неблагоприятни сърдечно-съдови събития независимо от пулсовото налягане и други рискови фактори.
Weber [271] 2005	С установена коронарна болест, подлежащи на перкутанна интервенция, n = 262	2	AiX, измерен с помощта на радиална тонометрия и генерална трансферна функция	повишен AiX, е независимо свързан с повишен риск от тежки кратко и дългосрочни сърдечно-съдови събития
Blacher [38] 1999	Подлежащи на хемодиализа, n = 241	6	Аортна СПВ	Аортна СПВ има прогностично значение за всички видове и сърдечно-съдова смъртност
Laurent [151] 2001	С есенциална хипертония, n = 1980	9.3	Аортна СПВ	СПВ има прогностично значение за всички видове и сърдечно-съдова смъртност при пациенти с есенциална артериална хипертония
Cruickshank [63] 2002	С захарен диабет, n = 397 С нарушен въглехидратен толеранс, n = 55 Контроли, n = 119	10	Аортна СПВ	СПВ е предиктор за всички видове и сърдечно-съдова смъртност
Willum-Hansen [278] 2006	Обща популация, n = 1678	9.4	Аортна СПВ	Аортна СПВ има прогностично значение за сърдечно-съдова смъртност

Проведеният през 2010 г. мета анализ включва данни от 17 лонгитудинални проучвания (общо 15877 пациенти), които оценяват предиктивната стойност на СПВ [267]. Авторите докладват, че каротидно-феморална скорост на разпространение на пулсовата вълна е независим предиктор за сърдечно-съдови инциденти, сърдечно-съдова и всички видове смъртност. Относителният риск за сърдечно-съдови инциденти се повишава стъпаловидно с увеличаване на скоростта на разпространение на пулсовата вълна. Повишаване на каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна с 1 m/s съответства на 14% увеличаване на риска от сърдечно-съдови инциденти и на 15% от сърдечно-съдова и обща смъртност.

При изследване на 2232 пациенти, участващи в Фрамингамското проучване, с период на проследяване 7.7 години, в мултивариабилния модел, коригиран с традиционните рискови фактори, по високата скорост на разпространение на пулсовата вълна се асоциира с 48 % повишаване на сърдечно-съдовия риск [185]. Добавянето на СПВ към традиционните модели подобрява рисковата стратификацията с 0.7 %.

1.5.1.5. Централно аортно налягане и артериална ригидност - възможности за терапевтично повлияване

Няколко проучвания демонстрират не еднаквият антихипертензивен ефект на различни класове медикаменти по отношение към централното и периферното налягане.

Резултатите от подпроучването CAFÉ демонстрират, че въпреки приблизително еднаквият ефект върху брахиалното налягане, комбинацията амлодипин/периндоприл има по значителен ефект върху редуцията на централно аортно налягане в сравнение с ателолола [276]. В мултицентрово двойно-сляпо рандомизирано проучване REASON се сравнява антихипертензивния ефект на комбинацията периндоприл/индапамид с ателолола [30]. Резултатите показват, че и двата медикамента понижават приблизително в еднаква степен СПВ, но само комбинацията периндоприл/индапамид сигнификантно повлиява отразяването на вълните, резултирайки в понижаване на систолното и пулсовото налягане.

Най-вероятният механизъм за по-слабия ефект на бета-блокери върху централно аортно налягане е увеличаване на AP и AiX - по ранното отразяване на

вълните, в следствие на намаляването на сърдечната честота (СЧ) [274]. Бета-блокери с вазодилатативен ефект могат да имат по-силен ефект върху редуцията на централното налягане в сравнение с другите медикаменти от този клас [43]. Обещаващи данни са получени по отношение на нитратите в редуцията на централно аортно налягане [133]. Различни класове медикаменти могат да намаляват артериалната ригидност (**Табл.2**) [152]. Фармакологичните агенти могат да имат директен, независим от налягането ефект върху артериалната ригидност, и индиректен, зависим от налягането ефект.

Най-широко проучените медикаменти, повлияващи артериалната ригидност са АСЕ инхибиторите. Те имат благоприятен, както кратко- така и дългосрочен ефект. Изглежда, че АСЕ инхибиторите имат и допълнителен, независим от налягането ефект върху артериалната ригидност, което се дължи на благоприятния им ефект върху ендотелната функция, противo-възпалителния ефект и влиянието върху обмяната на колагена.

Таблица 2.

Фармакологично лечение, асоциирано с намаляването на артериална ригидност [152].

Антихипертензивни медикаменти	АСЕ – инхибитори АТ1 блокери Антагонисти на алдостерона Калциеви антагонисти Диуретици Б-блокери
Донори на азотен окис	Нитрати
Фосфодиестеразни инхибитори	Sildenafil
Хиполипидемични агенти	Статини Ezetimibe
Анти-инфламаторни агенти	Антагонисти на TNF- α
Антидиабетични средства	Тиазолидини

При повечето публикувани проучвания за артериалната ригидност, пациентите са били вече на съответното лечение. Това означава, че предиктивното й значение е независимо от общата сърдечно-съдова терапия. Дали намаляването на артериалната ригидност редуцира сърдечно-съдовата смъртност, коронарните инциденти и честотата на инсултите, все още е обект на изследване и това трябва да бъде оценено, особено в популациите с наличие на сърдечно-съдови рискови фактори и умерен сърдечно-съдов риск.

1.5.2. Интима-медия дебелина на общата каротидна артерия – измерване на морфологични съдови промени

1.5.2.1. Определение

Измерването на дебелина интима-медия (ИМД) чрез В mode ултразвук, както и оценка на наличие на плаки по каротидните артерии е сензитивен метод за идентифициране на рисковите пациенти за сърдечно-съдови заболявания, определяне на прогресията и регресията на атеросклеротичната болест, оценка на терапевтичния ефект и прогнозиране на неблагоприятните съдови инциденти.

През 1986 г. Pignoli доказва, че измерването на дебелина интима-медия слой с помощта на ултразвук с висока резолюция тясно корелира със стойностите получени при хистологичното и определяне [207].

Дебелината на интима медия слой се дефинира като двойна паралелна линия между границите, отделящи лумена на съда от интимата и медията от адвентицията. Може да бъде измерена в съдовете от еластичен и смесен тип (феморална, каротидни артерии), но най-много проучвания има с определяне на интима-медия слой в каротидните съдове [67,258].

1.5.2.2. Стойности на ИМД

Задебелената интима-медия е резултат не само на атеросклероза, но може да е следствие на съдова гладко-мускулна хипертрофия или хиперплазия, дължащи се на тензионно обременяване, или възрастово-свързана склероза. Ултразвуковите технологии не позволяват определяне само на интимата на съда, поради това се измерва дебелината на интима-медия комплекс.

Нормалните стойности на ИМД се определят в зависимост от възрастта, пола и расата. Крос-секционалният анализ на 15.800 индивиди на възраст от 45 до 64 години показва, че възрасто-зависимото задебеляване на ИМД е приблизително 0,015 mm/година при жени и 0,018 mm за година при мъже в областта на бифуркацията; 0,01 mm/година при жени и 0,014 mm при мъже в областта на вътрешна каротидна артерия и 0.01 mm/година при двата пола в областта на обща каротидна артерия. ИМД е по-голяма в областта на бифуркацията, отколкото в областта на обща каротидна артерия. Най-варираща стойност има ИМД в областта

на вътрешната каротидна артерия. Стойностите на ИМД са по-високи при мъжете. Африко-американците имат по-голям стойност на ИМД отколкото кавказката раса [94]. Проучени са стойностите на ИМД както при по-възрастната, така и при по-младата популация [126,161].

Въз основа на линейната зависимост между възрастта и ИМД японските автори предлагат следната формула за изчисление на нормалната ИМД [229]:

$$\text{ИМД} = (0,009 \times \text{години}) + 0,016 \text{ mm.}$$

Стойностите на ИМД се увеличават при наличие на рискови фактори за атеросклероза, поради това измерването на ИМД може да се използва както за определяне на нормалното стареене на съдовете така и за оценка на преклиничната атеросклероза [13].

1.5.2.3. ИМД и сърдечно-съдов риск

Редица проучвания показват асоциацията между повишена интима-медия дебелина и традиционните сърдечно-съдови рискови фактори. Задебелената интима-медия корелира с възрастта, мъжкия пол, повишения общ холестерол и LDL-фракцията, нисък HDL, високи триглицериди, наличие на захарен диабет, нарушен въглехидратен толеранс, тютюнопушене, индекс на телесната маса, абдоминално затлъстяване [1,97,139,162,228,285]. Трябва да отбележим, че има известни противоречия относно корелацията на ИМД с някои рискови фактори: повишени триглицериди, индекс на телесната маса, повишени нива на глюкоза.

Най-силният фактор, свързващ се с повишена интима-медия дебелина, изглежда е артериалната хипертония [14,15,139,228,285], което може да се обясни с развитието на медиална хипертрофия при тензионно обременяване. Задебеляването на интима-медия се асоциира с наличие на левокамерна хипертрофия при пациенти с нелекувана артериална хипертония [65]. Повишената ИМД корелира с наличие на микроалбуминурия при пациенти без и с неинсулинозависим захарен диабет тип 2 [188].

Проучена е асоциацията между задебеляването на интима-медия комплекс и коронарен калциев скор с различни видове дислипидемия при пациенти без установени сърдечно-съдови заболявания. Изследвани са 4792 пациенти, разпределени в групи според вида на дислипидемията: комбинирана, хиперхолестеролемия, дислипидемия при метаболитен синдром (определена в

зависимост от стойностите на LDL, HDL холестерола и триглицеридите по National Cholesterol Education Programm Adult Treatment Panel III /NCEP ATP III/ критерии, изолиран нисък HDL-холестерол, високи триглицериди. Авторите докладват, че само при пациенти с комбинирана дислипидемия и хиперхолестеролемиа се установява повишение и на двата параметъра: ИМД и висок калциев скор. При пациенти с комбинирана дислипидемия, хиперхолестеролемиа, както и при тези с изолиран нисък HDL холестерол се установяват сигнификантно повишени стойности на ИМД, докато ИМД при пациенти с дислипидемия при метаболитен синдром не е сигнификантно повишена в сравнение с контролната група без дислипидемия [209].

При изследване на 444 пациенти, разпределени в три групи – пациенти с рискови фактори за ИБС, с установена ИБС и пациенти подлежащи на хронииодиализа е установено, че повишената ИМД е независим предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития при всичките групи пациенти [199]. Авторите не установяват сигнификантна корелация между интима-медия дебелина и ендотелна дисфункция измерена чрез поток-медиирана вазодилатация на брахиална артерия.

Няколко ключови проучвания доказват, че ИМД е независим предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития.

Стартираното през 1990 г. проучване Rotterdam има за цел да определи основните детерминанти на хроничните заболявания при възрастната популация. Интима-медия дебелина, измерена в областта на бифуркацията, вътрешната и общата сънна артерия е независим предиктор за развитие на миокарден инфаркт в изследваната популация, независимо от мястото на измерването. Авторите използват максималните стойности на ИМД [74]. Дебелината на интима-медия комплекс на общата сънна артерия е независим предиктор за развитие на мозъчен инсулт и има допълнително значение за предикцията на риска към традиционните рискови фактори. Авторите намират, че ИМД има по-силна прогностична стойност за развитие на инсулт, отколкото наличието на плаки по каротидните артерии [118].

В проучването ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) авторите оценяват връзката между дебелината на интима-медия и възникване на исхемична болест на сърцето [53]. Кохортата включва 15.792 пациенти на възраст от 45 до 64 години с период на проследяване 4-7 години. За анализа е използвана средната

стойност на ИМД в шест измервания на лява и дясна вътрешна, обща каротидна артерия и бифуркацията. Резултатите показват, че коефициента на риск (Hazard ratio-HR) от възникване на миокарден инфаркт при задебеляване на ИМД над 1 mm е 5,07 за жени и 1.85 за мъже. Връзката е по слаба при отчитане на влиянието на сърдечно-съдовите рискови фактори, но остава сигнификантна за високите стойности на ИМД.

Резултатите от проучването KINH (Kuopio Ischaemic Heart Disease) показват връзката между структурните промени по каротидните съдове и риска от остри коронарни синдроми [227]. Изследвани са 1288 човека, за анализа взета максималната стойност на ИМД. Риска от остър коронарен синдром е увеличен при задебеляването на интима-медия комплекса, по- висок при наличие на малки и най-висок при установяване на големи стенозиращи плаки в сравнение с индивиди без структурни промени по каротидните съдове.

Повишената ИМД се асоциира с повишен риск от миокарден инфаркт и мозъчен инсулт при изследване на 5858 пациенти на възраст над 65 години без сърдечно-съдови заболявания [204].

При изследване на 5056 индивиди на възраст от 19 до 90 години (средна възраст 50,1 години) с период на проследяване 4,2 години, дебелината на интима-медия комплекса (измерена като средна стойност в областта на общата и вътрешната каротидни артерии и бифуркацията) е независим предиктор за развитие на миокарден инфаркт, мозъчен инсулт и внезапна сърдечна смърт независимо от сърдечно-съдовите рискови фактори [165]. Пациентите са разделени в две групи в зависимост от възрастта – под и над 50 години. Авторите установяват, че предиктивното значение на ИМД е високо както в младата, така и в по-възрастна популация.

Основните различия в проучванията с измерване на интима-медия комплекса включват мястото на измерване, различно дефиниране на сегментите на каротидната артерия, автоматично или ръчно определяне, интерпретация на резултатите като средна или максимално измерена дебелина. Разработените консенсуси [258,241] строго дефинират определението за наличие на каротидна плака и до определена степен стандартизират методите за измерване на дебелината на интима-медия комплекса.

Разработеният през 2011 г. в България консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология регламентира неинвазивната ултразвукова диагностика и принципите на поведение в зависимост от нейната локализация, вид, тежест и функционална характеристика [18].

Проведения през 2007 г. мета анализ [166] позволява по-точно да се оцени предиктивната стойност на дебелината на интима-медия комплекса за развитие на миокарден инфаркт и мозъчен инсулт. Анализът включва данните от 8 лонгитудинални проучвания, като сравнява дизайна на проучванията и протоколите за измерване на ИМД. Общият брой пациенти е 31197, със среден период на проследяване 5,5 години. Авторите стигат до извода, че ИМД е строг предиктор за бъдещи съдови инциденти. Относителният риск при повишена ИМД е малко по-висок за развитие на инсулт, отколкото за миокарден инфаркт. Проучванията върху младата популация са ограничени, необходими са повече изследвания в тази насока.

1.5.2.4. Оценка на наличие на плаки по каротидните съдове

Наличие на плака се дефинира като фокална структура, която проминава на най-малко 0,5 mm в съдовият лумен или на 50% от околния интима-медия слой, или представлява задебеление 1,5 mm и повече измерено от медия-адвентиция към интима-лумен границата [241,258].

В проучването EVA (Early Vascular Aging) 1010 пациенти на възраст от 59 до 71 години са проследявани в продължение на четири години [289]. ИМД е независим предиктор за развитието на плаки по каротидните съдове. Авторите стигат до извода, че задебеляването на интима-медия слой може да бъде начален етап на атеросклерозата. Трябва да отбележим, че повечето плаки се формират в областта на булбуса и вътрешната каротидна артерия, а ИМД е измерена в областта на общата каротидна артерия, което може да означава, че задебелената интима-медия и каротидните плаки са различни фенотипи на атеросклерозата. Задебеляването на интима-медия дебелина е следствие не само на атеросклероза, но и резултат на неатеросклеротични промени в съдовата стена, такива като интимална хиперплазия, фиброзно-клетъчна и гладко-мускулна хипертрофия, в следствие на възрастови промени или повишено артериално налягане, докато наличието на плаки е следствие предимно на атеросклеротични промени.

Редица проучвания показват, че наличието на плаки е независим предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития [106]. Наличието на плаки се асоциира с повишен сърдечно-съдов риск, независимо от стойностите на интима-медия дебелина [120]. ИМД и наличие на плаки по каротидните съдове корелират помежду си, но по различен начин се асоциират със сърдечно-съдовите рискови фактори и развитие на болест. ИМД на общата каротидна артерия се асоциира с рискови фактори и развитие на мозъчен инсулт, докато ИМД на бифуркацията и плаки по каротидните съдове се асоциират в по-голяма степен с рискови фактори и развитие на исхемична болест на сърцето [81].

ИМД и наличие на плаки по каротидните артерии подобряват предикцията на риска за сърдечно-съдови събития [193].

1.5.2.5. ИМД възможности за терапевтично повлияване

Много проучвания оценяват ефекта на терапията със статини върху редукцията на ИМД [61,85]. Мета-анализът, включващ девет проучвания (общо 2272 пациенти) показва сигнификантна корелация между намаляването на нивата на LDL холестерола със статини и редукцията на интима медия дебелина ($r = 0.65$, $p = 0.004$) [24]. Намаляването с 10% на LDL холестерол редуцира прогресията на ИМД с 0,73% за година.

Друг мета анализ включващ десет проучвания (3433 пациенти) също показва, че терапията със статини сигнификантно редуцира прогресията на интима медия дебелина [24,128].

Проведения през 2010 г. мета анализ има за цел да оцени дали регресията на ИМД в резултат на терапия се асоциира с намаляване на сърдечно-съдовите инциденти [60]. Анализът включва данни от 41 проучвания (18307 пациенти). Авторите докладват, че въпреки сигнификантната редукция на сърдечно-съдови инциденти и смъртност, в резултат на терапия за редукция на сърдечно-съдовия риск няма сигнификантна корелация между регресията на интима-медия дебелина и сърдечно-съдовите инциденти.

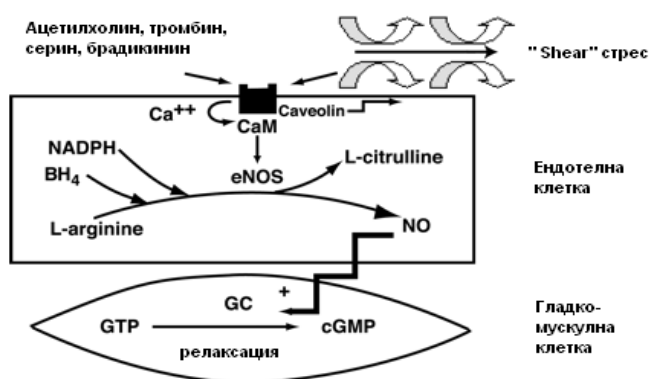
Въпреки това, данните от проучванията показват, че измерването на дебелината на интима-медия слой и оценката за наличие или отсъствие на плаки по каротидните съдове подобряват предикцията на риска за сърдечно-съдови заболявания, когато се прибавят към традиционните рискови фактори [193].

Измерването на дебелината на интима-медия на каротидните артерии се препоръчва от Американска Сърдечна Асоциация като полезен метод за рисковата стратификация при пациенти над 45 годишна възраст с интермедиерен риск [21].

1.5.3. Ендотелна функция - измерване на физиологични съдови промени

1.5.3.1. Ендотелна функция и дисфункция. Синтез на азотния оксид

Съдовите ендотелни клетки образуват непрекъснат еднопластен слой, покриващ цялата вътрешна повърхност на всички кръвоносни съдове и сърцето. В последните две декади нараснаха доказателствата, че съдовият ендотел е активен паракринен, ендокринен и аутокринен орган, необходим за регулацията на сърдечно-съдовият тонус и поддържане на съдовата хомеостаза. Ендотелът упражнява огромен брой съдово-протективни ефекти, такива като вазодилатация, инхибиране на гладко-мускулната пролиферация и възпалителния отговор [230,40,69,160]. Повечето от тях са медирано от азотен оксид (NO) – най-важният ендогенен вазодилататор, описан първоначално като ендотелин релаксиращ фактор (EDRF) от Robert Furchgott през 1980 г. [93]. Той представлява неорганичен газ, синтезиран от ендотелните клетки от ензима NO-синтетаза (NOS), със субстрат L-аргинин (Фиг.6).



Фигура 6. Синтезиране на азотния оксид от ендотелни клетки. Реакцията изисква кофактори, включващи тетрахидробиоптерин (BH₄) и никотинамид аденин динуклеотид фосфатаза (NADPH). Повишаването на концентрацията на калциевите йони измества инхибиращия NO-синтетазата (eNOS) белтък кавеолин (caveolin) от калмодулина (CaM) и активира ензима. Азотният оксид се разпространява в съдовите гладко-мускулни клетки и води до вазодилатация чрез активиране на гуанилат циклазата (GC) и повишаване на цикличния гуаносинмонофосфат(cGMP). GTP – гуанозин трифосфат [34].

Азотният окис има противоположен ефект на ендотел-произхождащите вазоконстриктори, инхибира тромбоцитна адхезия и агрегация, експресията на адхезивни молекули, пролиферацията на съдови гладко-мускулни клетки и предотвратява оксидативната модификация на LDL. Антиинфламаторният, антипролиферативният и антитромботичният ефект на азотния оксид се дължи в най-голяма степен на s-нитролизацията на цистеиновите остатъци на съответните протеини.

“Shear” стрес повишава експресията на ензима NO-синтезата и съответно увеличава продукцията му. Ензимът може да бъде активиран от брадикинина, серотонина и съдовия ендотелен растежен фактор. Фармакологични инхибитори на NOS включват аналози на L-аргинина: L-монометил аргинин (L-NMMA) и L нитроаргининметилестер (L-NAME). Асиметичният диметиларгинин (ADMA) инхибира азотния оксид и повишените му нива се асоциират с ендотелна дисфункция при атеросклероза [57,167,221].

Ендотелната регулация на съдовия тонус е резултат на освобождаването на ред вазодилатативни и вазоконстрикторни субстанции.

Други вазодилататори, освобождавани от ендотела са брадикинин, простациклин и ендотелен хиперполяризиращ фактор. Простациклинът участва в инхибирането на тромбоцитната агрегация. Брадикинина стимулира освобождаването на азотния оксид, простациклина, иницира продукцията на тъканния плазминоген активатор (t-PA), като по този начин играе важна роля в процеса на фибринолизата. Ендотел-зависимия хиперполяризиращ фактор не е достатъчно проучен, но може да има важно значение за вазодилатацията при намаляване на бионаличността на азотния окис.

Ендотелът продуцира и вазоконстрикторни субстанции, най-важни от тях са ендотелин и ангиотензин II, като последният притежава и прооксидантни свойства. Тези вазоконстрикторни агенти имат роля в съдовото ремоделиране. Те са промотори на гладко-мускулна пролиферация и по този начин допринасят за формиране на атеросклеротична плака [78,135,167,240].

Увреждането на ендотела, дефект на продукцията или активността на NO, води до ендотелна дисфункция, която може да бъде определена като дисбаланс между процесите на вазоконстрикция и вазодилатация, между инхибирането и

стимулацията на гладко–мускулната пролиферация и миграция и между процесите на тромбогенеза и фибринолиза. Ендотелната дисфункция е доказан ранен маркер за развитие на атеросклеротичната болест и нейните усложнения. Намалената продукция на азотния оксид, може би е един от ранните етапи на атеросклерозата [8,9,40,69,220].

Ендотелната дисфункция се характеризира с ендотелна активация. Това е характеристика на ендотела, характеризираща се с преминаването му от статично в активно състояние, което резултира в експресия на хемокини, цитокини и адхезивни молекули. Ендотелната активация може да е както физиологично, така и патофизиологично състояние, специално при наличие на сърдечно-съдови рискови фактори. В резултат на ендотелната активация се образуват реактивни кислородни частици. Наличието на супероксиддисмутаза води до формиране на хидрогенпероксид, който подобно на азотния оксид реагира с цистеиновите групи на протеините, но уврежда тяхната функция. Интересно е, че NO синтазата, която нормално способства за статичното състояние на ендотела и поддържане на съдовата хомеостаза, при определени условия също може да генерира реактивни кислородни частици, като част от ендотелната активация. Възможността на ензима да регулира както статичното състояние на ендотела така и да взема участие в ендотелната активация, го прави ключов за поддържане на съдовата хомеостаза [71,103].

1.5.3.2. Ендотелна функция и сърдечно-съдов риск

Връзката между сърдечно-съдови рискови фактори и исхемичната болест е доказана, но механизмът, по който рисковите фактори индуцират лезията и водят до неблагоприятни сърдечно-съдови събития все още не е напълно изяснен. Ендотелът може да служи за връзка между даден рисков фактор и определен съдов ефект. Много от традиционните рискови фактори - дислипидемия, артериална хипертония, захарен диабет, тютюнопушене, фамилна обремененост, се асоциират с ендотелна дисфункция [124,230,266]. Те водят до свърхпродукция на реактивни оксигенови частици, повишен оксидативен стрес, намаляване на продукцията на азотният оксид и инициране на клетъчна увреда. Повишеният оксидативен стрес е обсъден като основен патогенетичен механизъм на действието на повечето рискови фактори върху ендотела [48,256,286]. Броят на рисковите фактори е независим

предиктор за ендотелна дисфункция, измерена чрез поток-медираната вазодилатация или ацетолхолинов тест [50,266].

Дългото или многократно въздействие на рисковите фактори може да доведе до загуба на ендотелния интегритет, който зависи не само от степента на увреждане на ендотела, но и от способността му за възстановяване. Известни са два основни механизма за възстановяване на ендотела – локална репликация на зрелите ендотелни клетки и синтезиране от костния мозък на циркулаторни прогениторни клетки, които в последствие могат да се диференцират в зрели. Мобилизирането им е частично зависимо от азотния окис. Важен е баланса между действието на рисковите фактори и способността на ендотела за възстановяване - това определя клиничния фенотип на ендотела. Демонстрирано е, че при хора с повишено количество на ендотелни прогениторни клетки, въпреки наличието на сърдечно-съдови рискови фактори ендотелната функция се запазва [71,116].

Първите доказателства за наличие на ендотелна дисфункция при пациенти с атеросклероза са получени от проучването, осъществено от Ludmer [168]. Изследователите наблюдават парадоксална вазоконстрикция на коронарните съдове след инфузия на ацетилхолин при пациенти както с лека, така и със сигнификантна коронарна болест, което подсказва че ендотелната дисфункция е налице още в ранният етап от развитието на атеросклерозата. Влошената коронарна ендотел-зависима вазодилатация се асоциира с индуцирани миокардни перфузионни дефекти при тест с натоварване, при пациенти без хемодинамично значими стенози на коронарните артерии [287].

Много проучвания доказват, че ендотелната дисфункция е независим предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития (**Табл. 3**).

1.5.3.3. Ендотелна функция – методи за измерване

Ендотелната функция може да бъде оценена инвазивно чрез интравенозна инфузия на ацетилхолин, който посредством активиране на мускариновите рецептори индуцира ендотел-зависимата вазодилатация и констрикция на гладкомускулните клетки. При здрави индивиди преобладава ендотел-зависимата вазодилатация, при наличие на ендотелна увреда доминира вазоконстрикцията [168].

Таблица 3.

Проучвания, демонстриращи прогностичния ефект на коронарна и периферна ендотелна дисфункция.

Автор	Пациенти	Метод за оценка	Период на проследяване, месеци	Резултат
Schächinger et al [231]	Без сигнификантни стенози по коронарните съдове	Ендотелна функция на коронарна микроваскулатура	80	Ендотелна дисфункция е независим предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития
Halcox et al [108]	Пациенти с и без коронарна съдова болест	Ендотелна функция на коронарна микроваскулатура и големи коронарни артерии	46	Ендотелна дисфункция е независим предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития
Perticone et al [211]	Пациенти с нелекувана аретриална хипертония	Оценка на периферна ендотелна функция	32	Ендотелна дисфункция е независим предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития
Gokce [101]	Пациенти подлежащи на съдова хирургия	Поток индуцирана вазодилатация на брахиална артерия	1	Ендотелна дисфункция е независим предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития
Heitzer [115]	Пациенти с коронарна съдова болест	Оценка на периферна ендотелна функция	54	Ендотелна дисфункция е предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови събития

Функционалният статус на микросъдовата коронарна система може да бъде оценен и с помощта на интракоронарен Doppler за оценка на кръвния ток в резистентни съдове в отговор на субстанции, които индуцират ендотел-зависима или ендотел-независима вазодилатация [52].

Друг метод за оценка на ендотелната функция е венозна оклузивна плетизмография – измерва се вазомоторния отговор на дисталните резистентни съдове по време на инфузия на ацетилхолин в брахиалната артерия [27].

Посочените методи за изследване на ендотелна функция са добре проучени и приети, но имат и недостатъци, свързани основно с инвазивната им същност, което не позволява широкото им приложение. Това налага въвеждането на нови, неинвазивни методи за оценка, основани на факта, че ендотелната дисфункция не се ограничава в коронарните артерии, а по-скоро представлява системно

увреждане, със засягане на кондюитетните и най-малките резистентни периферни съдове. Неинвазивните методи за измерване на ендотелната функция могат да се използват както за оценка на сърдечно-съдовия риск, така и за проследяване на терапевтичния ефект.

Оценка на ендотелната функция чрез поток-медираната вазодилатация е златен стандарт за неинвазивното и измерване. С помощта на ултразвук с висока резолюция се измерва диаметъра на брахиалната артерия в отговор на стимули, предизвикващи реактивна хиперемия [17, 27,59]. Данните от проучванията показват, че ендотелната дисфункция, оценена чрез поток-медираната вазодилатация тясно корелира с коронарна ендотелна дисфункция, измерена инвазивно [28,248]. Измерване на ендотелната функция с този метод осигурява информация относно сърдечно-съдовия риск. Отсъствие на ендотелна дисфункция, оценена с поток-индуцирана вазодилатация на брахиална артерия е предиктор за липса на коронарна артериална болест. Степента на ендотелна дисфункция измерена с този метод корелира с работна ЕКГ-проба с натоварване [141,196,245]. Патологичната поток-индуцирана вазодилатация при високорикови пациенти, подлежащи на съдова хирургия е независим рисков фактор за кратко- и дългосрочни неблагоприятни сърдечно-съдови инциденти [108]. Влошената периферна ендотелна функция, измерена чрез поток-медирана вазодилатация е предиктор за неблагоприятна прогноза при пациенти със сърдечна недостатъчност [114]. В проспективно проучване при постменопаузални жени е измервана ендотелна функция чрез поток индуцирана вазодилатация преди и след шест месечна антихипертензивна терапия. 150 от изследваните пациенти останаха с нарушена вазодилатация на брахиалната артерия, докато при останалите 250 се наблюдава подобряване на ендотелната функция. След пет годишен период на проследяване, пациентите с ендотелна дисфункция имаха сигнификанто повече неблагоприятни сърдечно-съдови инциденти, отколкото пациентите с подобрена ендотелна функция [95,186]. Това показва, че измерването на ендотелната функция може да осигури допълнителна информация относно ползите на пациентите от терапевтични интервенции.

Друг нов неинвазивен метод за оценка на ендотелната функция е периферната артериална тонометрия (ПАТ). Той е основан на промените в дигиталния обем,

синхронен с пулсовата вълна след индукция на реактивна хиперемия. Представява физиологична оценка на ендотелната функция, т.е. отговор към стимули, които предизвикват NO-зависимата вазодилатация, медирана от ендотела [202].

Валидността на този метод е демонстрирана в няколко ключови проучвания, ръководени независимо в различни водещи центрове. Ендотелната функция, измерена с метода периферна артериална тонометрия, осигурява висока степен на сензитивност и специфичност при сравнение с коронарна артериална ендотелна функция, оценена инвазивно с измерване на диаметъра и кръвния ток на коронарната артерия след интра-коронарна инфузия на ацетилхолин. В проучването, осъществено от Bonneti и сътрудници 94 пациенти са изследвани с коронарна ангиография и ПАТ-тест за оценка на ендотелната функция [39]. В сравнение с коронарния отговор, резултатите от ПАТ-тест дават 82 % сензитивност и 77 % специфичност.

Kuvip и сътрудници демонстрират сигнификантна корелация между ендотелната функция, измерена с ПАТ и поток-медираната вазодилатация на брахиалната артерия, оценена с ултразвук с висока резолюция. И двата метода корелират обратно-пропорционално с броя на сърдечно-съдовите рискови фактори [143].

От 2003 г. ендотелната дисфункция, измерена чрез периферна артериална тонометрия е успешно включена в Фрамингамското проучване (Framingham Heart Study). Проучването демонстрира сигнификантна обратно-пропорционална връзка между ендотелната дисфункция, измерена с периферна артериална тонометрия и сърдечно-съдовите рискови фактори, включващи пол, индекс на телесна маса, общ/HDL холестерол, захарен диабет и тютюнопушене [194].

1.5.3.4. Ендотелна функция – възможности за терапевтично повлияване

Ендотелната дисфункция е обратим процес и интервенциите, водещи до модифициране на сърдечно-съдовите рискови фактори, такива като антихиперлипидемична, антихипертензивна терапия, спиране на тютюнопушенето и увеличаване на физическата активност водят до подобряване на функцията на ендотела, което подсказва за връзката между ендотелната дисфункция и рисковите фактори [51,109,247,268]. Още повече данните от фармацевтичните проучвания

показват, че подобряването на ендотелната функция намалява сърдечно-съдовите инциденти, независимо от модифицирането на рисковите фактори, което подсказва, че те могат да имат общ патогенетичен механизъм за развитие на ендотелна увреда (оксидативен стрес). Понижаването на стойностите на холестерола със статини има както липидозависим, така и липидонезависим благоприятен ефект върху ендотела, вероятно свързан с антиоксидантните и антиинфламаторните им свойства [69,79,82,150]. ACE инхибиторите повишават бионаличността на азотния окис чрез понижаване на синтеза на ангиотензин II и повишаване на нивата на брадикинина [26]. Прилагането на антиоксиданти, такива като глутатион, N – ацетилцистеин и витамин С, има благоприятен ефект върху ендотелната функция при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори и/или установена атеросклероза. Данните относно ефекта на витамин Е на ендотелната вазодилатация са противоречиви [59,214,262].

1.5.4. Значение на разтворимите биомаркери за определяне на съдовият риск . Роля на липопротеин асоциирана фосфолипаза А2

В последните години се проучва ролята на разтворимите биомаркери за оценка на сърдечно-съдовия риск. Сред тях са измерване на С-реактивен протеин (CRP), серумен амилоид А, фибриноген, матриксни металопротеинази, миелопероксидази, оксидиран LDL, асиметричен диметиларгинин, липопротеин асоциирана фосфолипаза А2.

Най-много доказателства има относно значението на С-реактивния протеин (CRP), като полезен биомаркер за по-прецизна рисковата стратификация на пациентите и независим предиктор за сърдечно-съдови инциденти. Пациентите с метаболитен синдром и повишен CRP имат по висок риск за развитие на коронарна болест [5]. С-реактивният протеин представлява остро-фазов белтък, който се продуцира предимно от хепатоцитите под транскрипционен контрол на няколко цитокина, специално на интерлевкин 6. Дали CRP е само маркер за атеросклерозата или е патофизиологично включен в развитието и, все още е обект на дискусия. Установено е, че терапията със статини при пациенти с повишен CRP и без хиперлипидемия сигнификантно редуцира честотата на неблагоприятни големи сърдечно-съдови събития [190,216].

1.5.4.1. Липопротен-асоцирана фосфолипаза A2 (Lp-PLA2) - механизъм на действие

Липопротен-асоцираната фосфолипаза A2 (Lp-PLA2) се утвърждава като полезен биомаркер за по прецизна рискова стратификация на пациенти с умерен и висок сърдечно-съдов риск или доказана субклинична атеросклероза [183].

Липопротен-асоцираната фосфолипаза A2 представлява ензим от семейството на вътреклетъчни секреторни фосфолипази, които са способни да хидролизират сериновите естери на фосфолипидите в клетъчните мембрани и липопротенините. Тя се различава от другите фосфолипази, тъй като е калций независима и няма активност срещу нативните фосфолипидите на клетъчната мембрана.

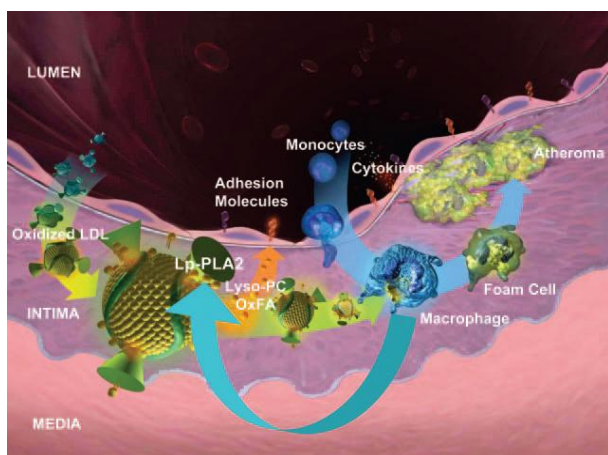
Lp-PLA2 хидролизира оксидираните фосфолипиди на повърхността на LDL холестерола, но няма активност срещу неоксидирани фосфолипиди. 80% от Lp-PLA2 циркулира в кръвта свързана към LDL, 20% от ензима е свързан към HDL холестерола и остатъчни липопротенинови частици [159,171,179,182,255]. Функцията ѝ също е свързана с хидролиза на оксидираните фосфолипиди и на повърхността на HDL, където тя може да играе роля в антиоксидантната функция на тези липопротенини. Интересно е, че при мишки, където най-важният компонент на холестерола е HDL, фосфолипазата има протективна роля срещу развитие на атеросклеротична болест и е свързана предимно с HDL частиците [175].

Активността на ензима се повишава в малки, плътни електронегативни LDL частици. В проучването, осъществено от Gazi и сътрудници [96], авторите намират, че липопротен-асоцираната фосфолипаза A2 се свързва в отношение 1/100 към малки плътни LDL частици и само 1 на 4000 към големи LDL частици. Електронегативните LDL са токсични за ендотелните клетки (в следствие на тяхната оксидирана липидна компонента) и повишените нива на електронегативните LDL се асоциират с висок риск от атеросклероза. Оксидираните LDL също се свързват с атеросклероза. Тъй като оксидираните LDL, или по скоро оксидираните фосфолипиди в тях са субстрат за липопротен-асоцирана фосфолипаза A2, логично е да очакваме, че повишените нива на ензима ще се асоциират с повишен сърдечно-съдов риск [117,129,282]. Това е потвърдено в проучване на 765 пациенти на възраст от 40 до 79 години с период

на проследяване 10 години. Авторите докладват, че повишената активност на фосфолипаза A2 и оксидираните фосфолипиди се асоциират с повишен риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития [134].

При проникването на LDL в съдовата стена, те могат да бъдат оксидирани от няколко ензима, такива като миелопероксидази, никотин амид динуклеотид фосфат оксидази. Фосфолипаза A2 хидролизира оксидираните фосфолипиди на повърхността на LDL до лизофосфотидилхолин и свободни мастни киселини. Тези молекули са много атерогенни и стимулират експресията на адхезивни молекули, цитокини и хемокини от ендотелните клетки и макрофаги и други левкоцити. С помощта на хемокините (MCP-1) моноцитите се привличат и прикрепват към съдовата интима и се диференцират в субинтималния слой в макрофаги. Основната роля на макрофагите е да фагоцитират LDL, с афинитет към оксидирания LDL. По този начин се формират пенести клетки. Данните от проучвания показват, че макрофагите и пенести клетки в интимата на съда са главен източник на продукцията на фосфолипаза A2.

Самият факт, че фосфолипаза A2 се продуцира локално в атеросклеротичната плака, прави този ензим уникален и високо специфичен за съдово възпаление, в опозиция на други маркери, които са неспецифични (например CRP). Механизмът на действието на LP-PLA2 е представен на **Фиг. 7** [159].



Фигура 7. Механизъм на действието на липопротеин асоциирана фосфолипаза A2. Липопротеин-асоциираната фосфолипаза A2 хидролизира оксидираните фосфолипиди на повърхността на LDL в съдовата интима до лизофосфатидил холин (Lyso-PC) и свободни мастни киселини (OxFA) [159].

1.5.4.2. Lp-PLA2 и сърдечно-съдов риск.

Няколко проучвания показват, че повишените нива на липопротеин асоциирана фосфолипаза A2 са предиктор за неблагоприятни сърдечно-съдови инциденти [25].

Първото голямо проучване, оценяващо Lp-PLA2 като рисков маркер е WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) [208], което оценява ролята на правастатин в превенция на коронарни събития. Авторите осигуряват първите доказателства, че измерването на фосфолипаза A2 може да бъде потенциален биомаркер за оценка на сърдечно-съдовия риск, независимо от традиционните рискови фактори. Нивата на Lp-PLA2 сигнификантно корелират с LDL холестерола, но са независими от възрастта, индекса на телесната маса, систолното и диастолното артериално налягане и тютюнопушене.

Другото голямо проспективно проучване показва, че нивата на липопротеин-асоциираната фосфолипаза A2 са по-високи при пациенти, които впоследствие развиват коронарна болест, отколкото при тези, които не развиват такава. Нивата на фосфолипаза A2 имат умерено изразена корелация с липидите – позитивна с общия и LDL-холестерол и негативна с HDL холестерола. Демонстрирана е слаба корелация между фосфолипаза A2 и нивата на триглицеридите. Авторите не намират сигнификантна корелация между Lp-PLA2 и индекса на телесната маса. Това може да подсказва за предимство на фосфолипазата в нейната специфичност над C реактивния протеин, тъй като при абдоминално затлъстяване адипоцитите освобождават цитокини, които стимулират експресията на CRP и ред други инфламаторни маркери, което потенциално може да окаже влияние на връзката между съдовото възпаление и тези маркери. В допълнение, нивата на фосфолипаза A2 са независими от други традиционни рискови фактори, такива като систолно и диастолно артериално налягане. Нивата на ензима също бяха независими от CRP. Авторите на проучването стигат до извода, че измерването на фосфолипаза A2 може да бъде полезен метод за по-прецизна рискова стратификация на пациенти с интермедиерен риск.

Повишените нива на фосфолипаза A2 се асоциират с повишен риск от мозъчен инсулт [33].

Публикувания през 2010 г. мета анализ показва че измерените на активност на липопротеин асоциираната фосфолипаза A2 и маса сигнификантно корелират с

риска от коронарна артериална болест [252]. Анализът включва данни от 32 проспективни проучвания (общо 79.036 пациенти). Измерването на активността и масата на ензима корелират един с друг ($r=0.51$). Активността на фосфолипазата е по висока при мъже отколкото при жени и позитивно корелира с LDL холестерола, триглицеридите, аполипопротеин В и негативно с HDL холестерола и аполипопротеин А. Демонстрирана е слаба връзка или несигнификантна корелация на активността на ензима с възрастта, систолното артериално налягане, индекса на телесната маса, тютюнопушенето и нивата на CRP и фибриноген. Подобни бяха резултатите с измерването на масата на фосфолипаза А2, като масата на ензима по силно корелира с тютюнопушенето и по слабо с липидния статус, отколкото ензимната активност. Нивата на липидите влияят на силата на връзката между липопротеин асоциираната фосфолипаза А2 и сърдечно-съдовият риск.

1.5.4.3. Lp-PLA2 - маркер за активността на атеросклерозата

Острите коронарни синдроми се развиват най често в резултат на тромбоза на плаки, които са склонни към руптура, поради богато съдържание на липиди и тънка фиброзна шапка [88]. Данните от хистопатологичното проучване показват, че липопротеин асоциираната фосфолипаза А2 в най голяма степен се експресира в некротичното ядро и макрофагите на руптурирали или склонни към руптура плаки и има относително по малко съдържание в малки стабилни плаки [137]. Тези находки подсказват, че измерването на фосфолипаза А2 може да е маркер за активността на плаката и атеросклеротичния процес.

Активността на атеросклерозата може да бъде оценена и с помощта на показателите за ендотелна функция. В клинично проучване, осъществено от Yang и сътрудници [283] са изследвани 172 пациенти с <30 % стеноза на коронарните съдове. Авторите докладват, че ендотелната дисфункция, оценена с интракоронарна инфузия на ацетилхолин, сигнификантно корелира с високите нива на фосфолипаза А2, и нивата на фосфолипаза А2 са строг предиктор за ендотелна дисфункция.

В друго проучване авторите имат за цел да оценят дали локалната продукция на фосфолипаза А2 от коронарните съдове е повишена при пациенти с ранна коронарна атеросклероза и дали ензимът е свързан с ендотелната дисфункция. Изследвани са 15 пациенти с несигнификантна коронарна атеросклероза и 15

контроли. За измерване на фосфолипаза A2 и лизофосфатидилхолин едновременно, е взета плазма от лява коронарна артерия и коронарния синус. Продукцията на фосфолипаза A2 и лизофосфатидилхолин е сигнификантно по висока при пациентите с атероклеротични промени по коронарните съдове и се асоциира с ендотелна дисфункция. Тези резултати подсказват, че фосфолипаза A2 може да играе важна роля в механизма на съдовото възпаление и атеросклерозата [155].

Възможните механизми, чрез които лизофосфатидилхолин може да индуцира ендотелната дисфункция включват дисрегулация на синтезирането на азотен оксид, продукция на реактивни кислородни частици и оксидативен стрес.

Фосфолипаза A2 има висока специфичност и ниска биологична вариабилност. Нивата ѝ не се повишават при системни възпалителни заболявания, тя е повишена в много малък процент при здрава популация. Тези качества позволяват определянето на ензима като полезен биомаркер за атеросклеротична болест [159].

Данните от проучванията показват, че азетидинона инхибира фосфолипаза A2 ензима [125]. Статините нямат директен ефект върху фосфолипазата, те индиректно могат да повлияят количеството на ензима чрез намаляването на нивата на LDL-холестерола.

В момента се провеждат проучвания с цел да оценят дали инхибирането на ензима се свързва с намаляване на сърдечно-съдови инциденти при пациенти със стабилна коронарна болест и остри коронарни синдроми.

Данните от проучванията относно механизма на действието на липопротеин-асоциираната фосфолипаза и връзката ѝ с неблагоприятни сърдечно- и мозъчно-съдови инциденти, подсказват че фосфолипаза A2 може да не е само рисков маркер, но и рисков фактор, причинно свързан с развитието и активността на атеросклеротичния процес. Необходими са повече изследвания в тази насока.

1.6. Нови подходи за идентифициране на високорискови пациенти за настъпване на сърдечно- и мозъчно-съдови усложнения

Проведения анализ на 136905 пациенти хоспитализирани в кардиологични клиники с диагноза остър коронарен синдром, или доказана преди коронарна болест подлежаща на реваскуларизация показва, че 77% от пациентите с установена атеросклероза имат нормални нива на LDL, 45.4% нормални нива на

HDL холестерол, 61.8% нормални нива на триглицеридите [222]. Това налага търсенето на допълнителни методи и нови подходи към идентифициране на високорисковите пациенти за атеросклеротичната болест [6].

Разработената програма SHAPE (Screening for Heart Attack Prevention and Education) има за цел да идентифицира високорискови пациенти за настъпване на остри сърдечно- и мозъчно-съдови инциденти въз основа на скрининг за субклинична атеросклероза [189]. Авторите разработват ръководство за скрининг на асимптомна популация в риск въз основа на оценка на рисковите фактори и атеросклеротичен тест, включващ измерване на интима-медия дебелина и оценка за наличие на плаки или коронарен калциев скор. Подходящи за скрининга са пациенти на възраст от 45 до 75 години за мъже и от 55 до 75 години за жени. Пациентите с много висок риск (тези с установена атеросклероза) или с много нисък риск (които нямат нито един традиционен рисков фактор), не са подходящи за скрининг, тъй като терапевтичното поведение при тях е ясно. Останалите пациенти въз основа на наличните рискови фактори и резултати от теста се разпределят в съответните рискови групи и в съответствие с това се препоръчва терапевтичното поведение.

От други автори е предложен алгоритъм за неинвазивна артериална оценка на базата на измерване на интима-медия слой на общата каротидна артерия, определяне на ендотелната дисфункция, и параметрите на артериална ригидност при индивиди с интермедиерен риск, който селектира ниско-рисковите индивиди [140], **Табл. 5.**

Таблица 5.

Връзка на промените в артериалната структура и функция с развитието на ССЗ [140].



Абнормните резултати от единия или двата теста, променя рисковата категория при конкретния пациент и с това определя поведението и терапевтичните цели. Данните от тези изследвания могат да бъдат използвани също за проследяване на прогресията на съдовите промени, както и на ефекта от терапията.

Изводи от литературния обзор

- Въпреки значителния напредък в диагностиката и лечението обусловените от атеросклероза сърдечно-съдови заболявания остават на първо място като причина за смърт в България. Това се дължи на неразпознаването на пациентите поради продължително асимптомно протичане на заболяването и неправилната им рискова стратификация.
- Традиционните модели за оценка на риска от неблагоприятни сърдечно-съдови събития с голяма точност идентифицират пациентите с много висок или нисък риск за настъпване на сърдечно- и мозъчно-съдови усложнения, но по-голямата част от пациентите попадат в интермедиерната рискова група, където поведението за редукцията на риска не е ясно.
- За подобряване на рисковата стратификация през последното време се развиват нови методи, основани на оценка на субклиничната атеросклероза. Измерването на артериалната ригидност, ендотелната функция и интима-медия дебелината на каротидната артерия, както и нивата на разтворимите биомаркери са методиките, на които се разчита за тази цел.
- Много проучвания показват, че повишената интима-медия дебелина, съдова ригидност, ендотелна дисфункция, централно аортно и пулсово налягане и нивата на Lp-PLA2 имат прогностична стойност за възникване на неблагоприятни сърдечно-съдови събития.
- Данните относно допълнителното значение на тези методи за предикцията на риска от атеросклеротични усложнения както и относно механизмите по които се развиват съдовите промени са недостатъчни.
- Установяването и мониторирането на ранните морфологични и функционални артериални промени, предшестващи клиничната изява на атеросклеротичната болест, и започването на ранно медикаментозно лечение, биха могли да предотвратят усложненията при рисковите индивиди и да запазят качеството на живот.

ГЛАВА II

ЦЕЛ, ЗАДАЧИ

ЦЕЛ:

Установяване на ранните морфологични и физиологични промени в периферните артериални съдове при олиго- и асимптомни болни с рискови фактори за атеросклероза чрез определяне на параметрите на съдовата ригидност, интима-медия дебелина на обща каротидна артерия, ендотелната функция и нивата на биомаркер фосфолипаза А2.

С оглед на така формулирана цел поставихме следните **ЗАДАЧИ**:

1. Разпределение на пациентите в две групи според рисковия профил – със и без метаболитен синдром.
2. Определяне на морфологичните и физиологичните съдови промени, чрез измерване на централно аортно и пулсово налягане, параметрите на съдова ригидност, измерване на интима-медия дебелина на обща каротидна артерия и оценка на наличие на плаки по каротидните артерии, ендотелна функция и нивата на биомаркер липопротеин-асоциирана фосфолипаза А2.
3. Сравняване на получените резултати при двете групи пациенти.
4. Определяне на връзката между параметрите на съдовата ригидност, интима-медия дебелина на обща каротидна артерия, ендотелна функция с рисковите фактори.
5. Определяне на корелация между скоростта на пулсовата вълна, интима-медия дебелина на обща каротидна артерия, ендотелна функция, наличие на плаки, централно аортно налягане и параметри на отразяване на вълните.

ГЛАВА III

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Клиничен контингент

За периода от септември 2009 г. до декември 2010 г. в кабинета по ранна диагностика и превенция на сърдечно- и мозъчно-съдови заболявания към Кардиологична и Неврологична клиника на УМБАЛ „ Царица Йоанна – ИСУЛ ” са изследвани 99 пациенти на възраст от 45 до 59 г. По голямата част от пациентите са били хоспитализирани в Клиника по терапия, метаболитни заболявания и диететика към УМБАЛ „ Царица Йоанна – ИСУЛ“ в рамките на посочения период. Останалата част от изследваните са били пациенти, идващи на амбулаторни прегледи през същия период. Доброволното участие на всички изследвани лица е удостоверено с писмено информирано съгласие. Спазени са следните включващи и изключващи критерии:

Критерии за включване:

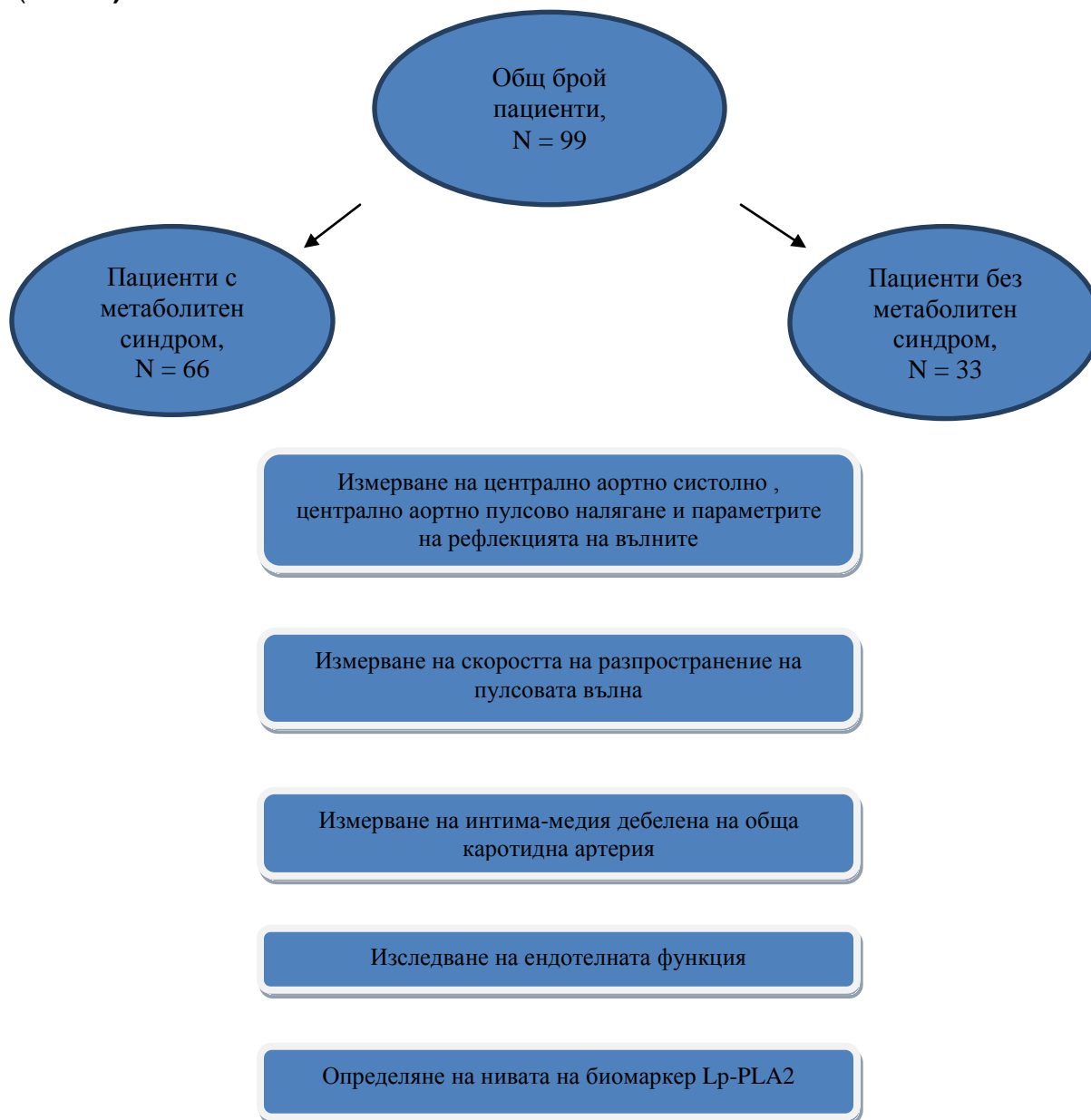
- Пациенти на възраст 45-59 г.
- Пациенти без установени сърдечно- съдови и мозъчно-съдови заболявания

Критерии за изключване:

- Установена исхемична болест на сърцето (ИБС)
- Наличие на стенокардна симптоматика
- Патологични промени в електрокардиограмата
- Преживян мозъчен инсулт
- Периферна артериална болест
- Хемодинамично значими клапни лезии
- Левокамерна систолна дисфункция (фракция на изтласкване под 50 %)
- Бъбречна недостатъчност
- Чернодробна недостатъчност
- Неопластични процеси
- Възпалителни заболявания

- Зависимост от алкохол и наркотични средства

Пациентите са разпределени в две подгрупи: със и без метаболитен синдром (Фиг. 8).



Фигура 8. Разпределение на пациентите в подгрупи и проведени изследвания.

Наличието на метаболитен синдром е определено по National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III /NCEP ATP III/ критерии (Табл. 5) [107].

Таблица 5.
Наличие на метаболитен синдром - NCEP-ATP III критерии [107].

Метаболитен синдром – наличие на три или повече от следните критерии:	
Абдоминално затлъстяване, определено като коремна обиколка	
>88 cm за жени	
>102 cm за мъже	
Артериално налягане $\geq 130/85$ mm/Hg, или наличие на антихипертензивна терапия	
Нива на HDL холестерол	≤ 1.29 mmol/l за жени
	≤ 1.02 mmol/l за мъже,
Нива на триглицериди ≥ 1.7 mmol/l	
Нива на серумна глюкоза на гладно ≥ 5.6 mmol/l, или наличие на терапия понижаваща нивата на глюкозата, или наличие на захарен диабет.	

3.2. Методи на изследване

3.2.1. Анамнеза и статус

При всички пациенти е снета подробна анамнеза за наличие на рискови фактори за ИБС, придружаващи заболявания и съпътстваща терапия. Проведен е анализ на медицинската документация на пациентите: история на заболяването, епикризи от болнични пролежавания, резултати от провежданите изследвания. При всички пациенти е проведен стандартен физикален преглед. Данните за всеки пациент са отразени в лична карта на пациентите създадена специално за целта.

Етапите за снемане на анамнеза и физикалния преглед на пациентите са следните:

- Установява се наличие на субективни оплаквания.
- Установява се наличие на артериална хипертония, давност, максималните и обичайните стойности на артериалното налягане, провеждано системно лечение за артериална хипертония, контрол на артериалното налягане. За диагноза и класификация на артериалната хипертония бяха следвани препоръки на Европейската Асоциация по Хипертония [173]. Артериалното налягане (АН) е измервано според препоръките на Европейската Асоциация по Хипертония. Пациентът е в покой в седнало положение няколко минути преди началото на измерването. Измерването е проведено със стандартен ръчен сфигмоманометър. Направени са 3 измервания на АН с 1-2 минути интервал между тях. За референтна

е взета средната стойност. Измерванията са направени и на двете ръце, като за референтна се приема по-високата стойност

- Установява се наличието на захарен диабет: тип на захарния диабет, давност, провеждано лечение, наличие на субективни оплаквания, контрол на кръвната захар, наличие на усложнения свързани с диабета. Наличието на захарен диабет е определено по критериите на Световна Здравна Организация (СЗО) от 2006 г [73].

- Индексът на телесната (ИТМ) маса е определен по формула : $ИТМ = \text{тегло на пациента (kg)} / (\text{телесна повърхност}) \text{ m}^2$. Наличието на наднормено тегло или затлъстяване е определено по критериите на СЗО [279]:

При ИТМ 18.5-24.9 kg/ m² - пациенти с нормално тегло

При ИТМ 25-29.9 kg/ m² - пациенти с наднормено тегло

При ИТМ 30-34.9 kg/ m² – пациенти с I ст. на затлъстяване

При ИТМ 35.0 – 39.9 kg/ m² - пациенти с II ст. на затлъстяване

При ИТМ > 40 kg/ m² - пациенти с III ст. на затлъстяване

При пациенти с наднормено тегло и затлъстяване се сема анамнеза за давността на затлъстяването, провокиращи фактори за увеличаване на теглото и спазване на диета.

- При всички пациенти е измерена обиколка на талията със стандартен сантиметър (обиколката е измерена като хоризонтална линия, съединяваща средните точки между долното ребро и криста илиака).

- Установява се наличие на дислипидемия, давност, максимално установяваните стойности на липидните показатели, провеждано лечение. За наличие на дислипидемия съдим по един или повече от следните лабораторни показатели:

- Стойности на общ холестерол $\geq 5.5 \text{ mmol/l}$

- Стойности на LDL холестерол $\geq 3.5 \text{ mmol/l}$

- Стойности на HDL холестерол $\leq 1.29 \text{ mmol/l}$ за жени, $\leq 1.02 \text{ mmol/l}$ за мъже

- Стойности на триглицеридите $\geq 1.7 \text{ mmol/l}$,

или провеждане на терапия по отношение на този рисков фактор.

- Тютюнопушене – сема се анамнеза за давността на тютюнопушенето, количество цигари дневно, преустановяване на тютюнопушенето. За целите на проучването пациентите са разпределени в две групи: пушачи и непушачи.

- Установява се наличие на фамилна обремененост. Като фамилно обременени са определени пациентите с наличие на роднини по първа линия с доказана ИБС преди навършване на 55 г. при мъжете и 65 г. при жените.
- При всички пациенти е снета подробна анамнеза за наличие на придружаващи заболявания.
- При пациенти, провеждащи терапия по отношение на рисковите фактори и др. е снета анамнеза за вида на медикаментите, дозата, начина на приложение, продължителността на приемане на дадения медикамент. Снета е и анамнеза за миналата терапия на пациентите.

3.2.2. Лабораторни изследвания

Стандартните лабораторни изследвания са извършени в Клинична Лаборатория на „УМБАЛ Царица Йоанна – ИСУЛ“, като резултатите са отчитани според актуалните референтни стойности за лабораторията по следните показатели: серумна глюкоза, общ холестерол, HDL холестерол, LDL холестерол, триглицериди. Кръвните проби са взети в деня на изследването, сутрин на гладно. При пациенти със захарен диабет тип 2 са изследвани нивата на гликирания хемоглобин.

Нивата на non-HDL холестерола са определени по формула (общ холестерол (mmol/l) - HDL холестерол (mmol/l)) [37].

3.2.3. Електрокардиография

При пациентите е проведено 12 канално ЕКГ изследване при скорост на хартията 25 mm/s и волтаж 10 mm/mV. Използвани са апарати Schiller-CARDIOVIT AT-2 plus и MortaraELI 250 Rx. Изследвано е наличието на ритъмно-проводни нарушения, данни за наличие на ИБС. Пациенти с налични нарушения са изключени от проучването.

3.2.4. Измерване на скоростта на разпространение на пулсовата вълна, централно аортно и пулсово налягане, Augmentation Pressure, Augmentation Index и ендотелна функция

3.2.4.1. Общи принципи

Измерването на посочените показатели е проведено по едно и също време между 9 и 11 ч. сутринта. Изследванията са проведени в тиха стая с оптимална температура 20-21°. Изследваните пациентите са на гладно, без употреба на

напитки съдържащи кофеин и без цигари или излагане на цигарен дим 12 часа преди изследването.

Пациентите са в покой 10-15 минути преди началото на изследванията. Пациентите са инструктирани да не говорят и да не заспват по време на провеждането на изследванията. Непосредствено преди започване на изследването се измерват стойностите на артериално налягане с ръчен стандартен сфигмоманометър.

3.2.4.2. Измерване на централно аортно, централно пулсово налягане и показателите на отразяването на вълните - Augmentation Pressure и Augmentation Index

Измерването на централно аортно и пулсово налягане, AP и AiX е проведено с апарат SphygmoCor (AtCor, Sydney, Australia).

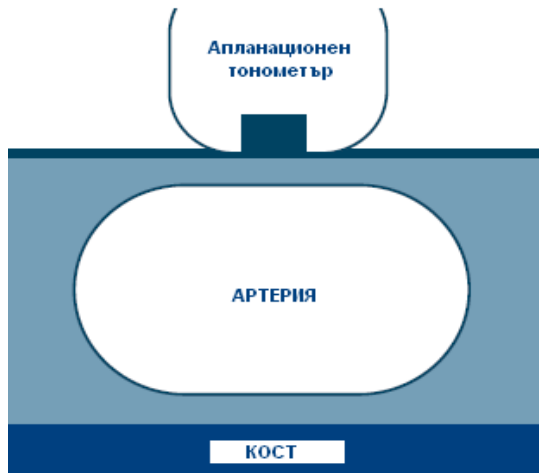
В апарата са заложили два основни метода, с помощта на които се измерват посочените показатели – апланационна тонометрия и генерална трансферна функция. Методите са добре валидирани и приети [152]. Това е най-широко използвания апарат за неинвазивно измерване на посочените показатели. За целта следваме следните етапи:

Въвеждаме данните на пациента (име, пол, дата на раждане) в съответното меню на компютъра. Активираме бутоните „ PWA” (Pulse Wave Analysis) и “study” в съответното меню. Появява се страница на която нанасяме стойностите на измереното артериално налягане на брахиалната артерия, ръста и теглото на пациента – автоматично се изчислява индекса на телесната маса на пациента. Активираме съответния бутон за непосредствено започване на измерването.

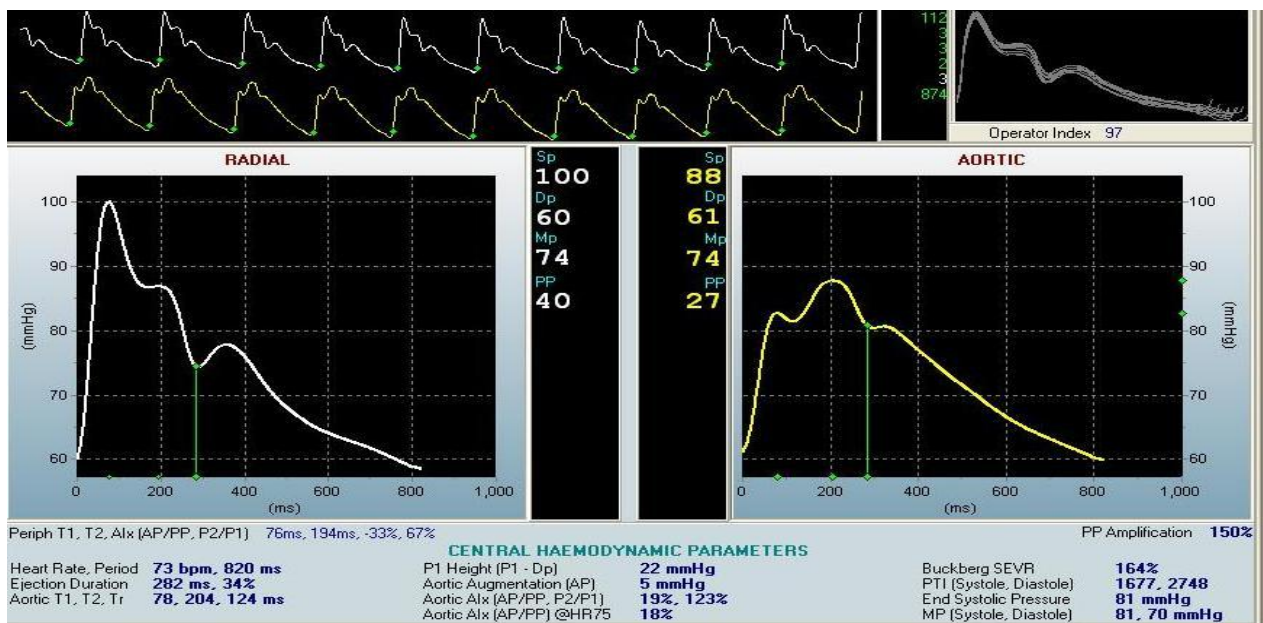
Пациентът е в седнало положение по време на изследването. С помощта на метода апланационна тонометрия с апланационен тонометър на Millar се прави запис на пулсовата вълна на радиалната артерия, до получаване на приблизително еднакви пулсови криви в продължение минимум на 10 секунди. Показателите се изчисляват автоматично.

С помощта на генерална трансферна функция апарата автоматично генерира кривата на налягането в аортата, която се калибрира спрямо предварително въведените стойности на артериалното налягане, измерено на брахиалната артерия. Системата автоматично изчислява централно аортно систолно налягане,

централно аортно пулсово налягане, Augmentation pressure и AiX. (Фиг. 9 А, В, С). За качеството на проведеното изследване съдим по автоматично изчисления индекс на оператора, като изследването се повтаря при индекс под 90.



Фигура 9 А. Апланационна тонометрия. При притискане на артерията от апланационния тонометър към твърда повърхност (кост), трансмуралното налягане е равно на ендоваскуларното налягане.



Фигура 9 В. Генерална трансферна функция. С помощта на математически модел апаратът позволява автоматично генериране на кривата на налягането в аортата (вдясно) от кривата на налягането в артерия радиалис (вляво) и калибриране със стойностите на периферно артериално налягане.



Фигура 9 С. Автоматично измерване на централно аортно и пулсово налягане, Augmentation Pressure, Aix (дефиниран като отношение на AP към централно пулсово налягане).

3.2.4.3. Измерване на каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна (СПВ)

Измерване на каротидно-феморалната скорост на пулсовата вълна е основния метод за оценка на артериалната ригидност. Измерването е направено с апарат SphygmoCor (AtCor, Sydney, Australia), като оценката на СПВ е основанна на “foot to foot velocity” метод.

СПВ се определя по формула :

$$D (m) / \Delta t (s),$$

Където D е разстоянието, Δt - разлика във времето с което пулсовата вълна достига до каротидната и феморалната артерии.

За целта следваме следните етапи:

След приключване на измерването на показателите на отразяването на вълните, пациентът се инструктира да заеме легнало положение.

Активираме бутоните “PWV” (Pulse Wave Velocity) и “study” за започване на изследването.

Пациентът е свързан с електродите на апарата, предназначени за синхронен ЕКГ запис по време на измерването.

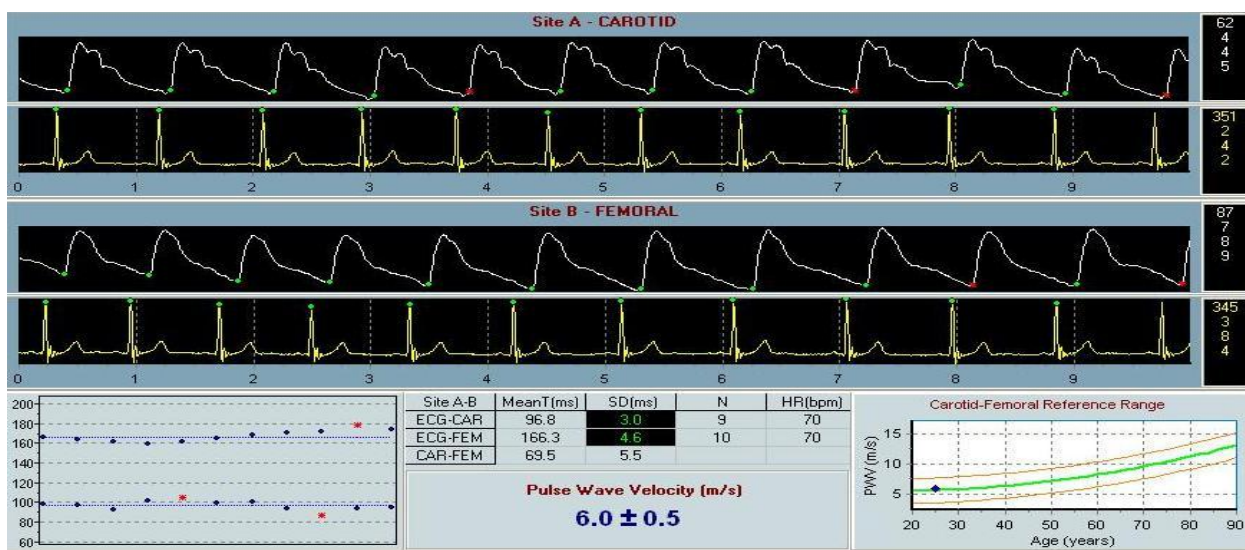
С помощта на стандартен сантиметър се измерва разстоянието от мястото на пулсацията на дясна обща каротидна артерия на повърхността на тялото до горния стернален ръб (това е проксималното разстояние) и разстоянието от горния стернален ръб до мястото на пулсацията на дясната феморална артерия (това е дисталното разстояние). Получените данни и стойностите на предварително измереното артериално налягане се нанасят в съответното меню. Апаратът автоматично изчислява дистанцията, необходима за получаване на скоростта (като изважда проксималното от дисталното разстояние). Активираме бутона „ capture data” за непосредствено започване на изследването.

С помощта на високочувствителен апланационен тонометър на Millar се прави последователен запис на пулсовите вълни на каротидна и феморална артерия, синхронно с ЕКГ запис. Това позволява определяне на разликата във времето (Δt), в което пулсовата вълна достига до каротидната и феморална артерия:

$$\Delta t = \Delta t_2 - \Delta t_1,$$

където Δt_2 е времето от R зъбец на ЕКГ до началото на пулсовата вълна на феморалната артерия, Δt_1 е времето от R зъбец на ЕКГ до началото на пулсовата вълна на каротидната артерия, а Δt е разликата във времето.

Записът се прави докато не получим поне 10 секунди запис на приблизително еднакви пулсови криви. СПВ се изчислява автоматично (**Фиг. 10**). За качеството на процедурата съдим по съответните индекси, като при ниско качество изследването се повтаря.



Фигура 10. Измерване на каротида-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна.

3.2.4.4. Измерване на ендотелна функция

Ендотелната функция е измерена с одобрен от „Food and Drug Administration – FDA” и валидиран апарат Endo PAT 2000 (Itamar Medical, Israel).

Пациента е в легнало положение. На повърхността на показалците на двете ръце се слагат специални биосензори (сонди), които отчитат промяната в съдовия обем след индукция на реактивна хиперемия (предизвикана със стандартна оклузия на артерия брахиалис). Сондите се фиксират много прецизно за да не докосват други повърхности. Последователно се активират бутоните “deflate” и “inflate” за окончателно фиксиране на сондите.

Чрез активиране на бутона “Go” се започва изследването. Изследването продължава общо 15 минути, като 5 минути се прави базален запис на пулсовите криви, след което запис на 5-минутна оклузия на кръвотока със стандартна маншета предварително сложена на артерия брахиалис, и 5 минути запис на пулсовите криви след оклузията.

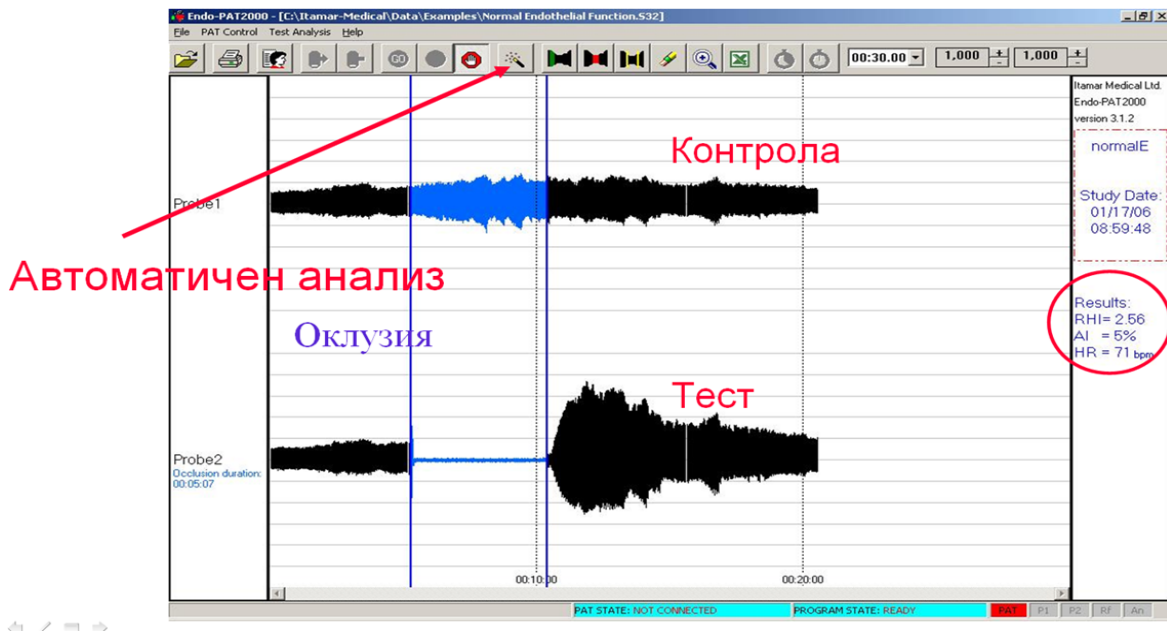
При нормална синтеза на азотния окис, след оклузията на кръвотока като физиологичен отговор следва вазодилатация. Апаратът автоматично изчислява степента на вазодилатацията с помощта на индекса на реактивната хиперемия (РХИ), който представлява отношение на постоклузивните към преоклузивните сигнали, коригирани с основния съдов тонус на контролната ръка (**Фиг.11**).

3.2.4.5. Измерване на интима-медия дебелина на общата каротидна артерия (ИМД) и оценка за наличие на плаки.

ИМД на общата каротидна артерия е измерена с апарат Philips iE33, който има възможност за автоматично измерване на интима-медия слой с помощта на програма QLAB-IMT. Измерванията са проведени със специален съдов трансдюсер (3 – 11 MHz).

Пациентът е в легнало положение в тиха, с оптимална температура стая, с отведена назад и завъртяна контралатерално глава.

Endo-PAT2000



Фигура 11.Измерване на ендотелна функция с апарат EndoPat 2000 (Itamar Medical, Israel). RHI – индекс на реактивна хиперемия. AI – Augmentation Index, HR – сърдечна честота.

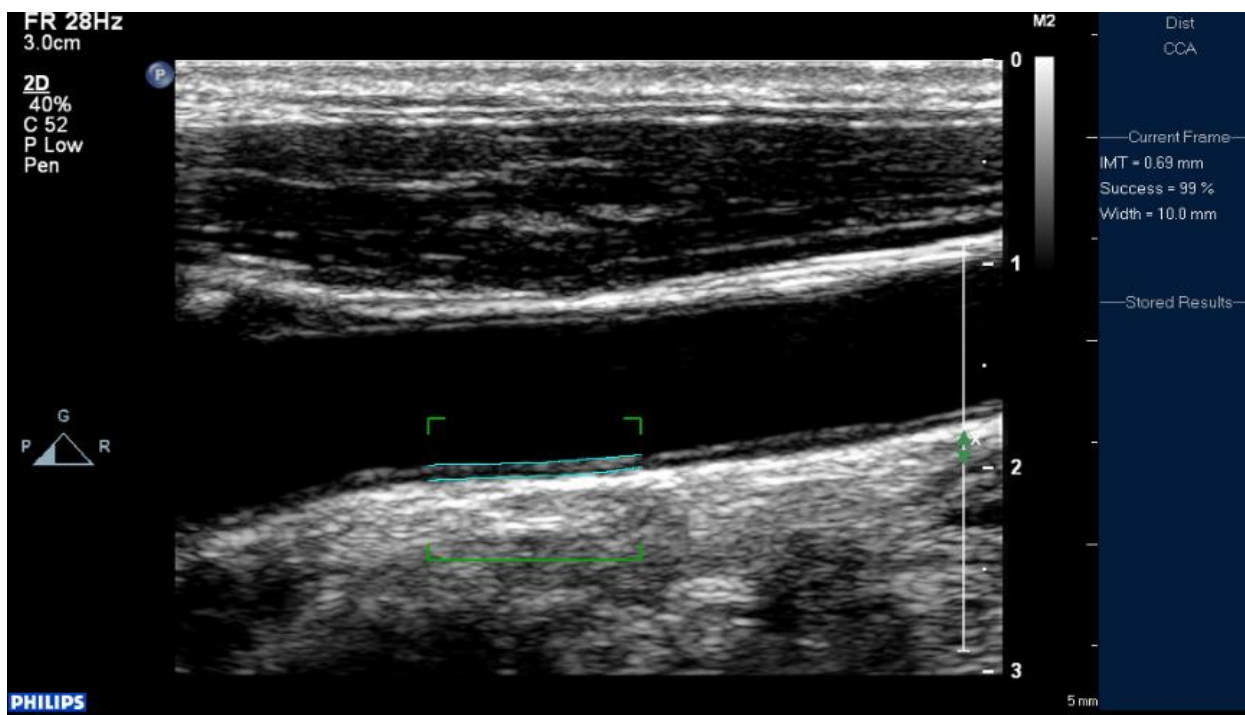
Започва се последователно изобразяване на общата, външната и вътрешната дясна и лява каротидни артерии първо в трансверзална, след това в лонгитудинална позиции чрез B-mode ултразвук. Синхронно с това се прави ЕКГ запис. Използва се възможно най-малкото увеличение (gain), необходимо за ясно визуализиране на образа. Отразява се наличието, локализацията, броя, размера и структурата на плаките. Наличие на плака се дефинира според препоръките на Манхаймския консенсус [258].

В продължение на няколко секунди се записва образа на общата каротидна артерия в предно коса, странично коса и задна проекции на дълбочина най-често 4 cm.

ИМД се измерва с помощта на автоматична програма на далечната стена на общата каротидна артерия, на разстояние от 1 до 2 cm проксимално от бифуркацията в участък без плаки по каротидните артерии (**Фиг. 12**). Изследванията се провеждат в диастола. Определят се размерите на адвентиция-адвентиция и лумена на съда. За качеството на измерването съдим по автоматично

изчисления индекс на качество (%), като за окончателния анализ използваме стойности на интима медия дебелина с индекс на качество над 85%.

За целите на проучването използваме средната стойност на ИМД получена от автоматично изчислените стойности на лява и дясна каротидна артерии в трите проекции.



Фигура 12. Измерване на ИМД на общата каротидна артерия.

3.2.5. Ехокардиография

За оценка на систолна и диастолна функция на ЛК, наличие на ЛК хипертрофия и хемодинамично значими клапни лезии бе проведена Ехокардиография на апарат Philips iE33 (с трансдюсер 3.5 MHz). Изследването включва определяне на сърдечните размери, оценка на левокамерната систолна функция, оценка за наличие на хемодинамично значими клапни лезии с Doppler ехокардиография и оценка на диастолната функция с Pulse Wave (PW) Doppler. Проведена е и пулсова тъканна Доплер ехокардиография на медиалния митрален анулус.

Фракцията на изтласкване е изследвана по метода на Simpson от четирикухинен апикален образ с опеределяне на крайните диастолни и систолни обеми.

Митралният кръвоток е регистриран с PW-Doppler с пробен обем при върха на митралните клапни платна от четирикухинен апикален образ, като са измерени пиковите скорости на ранния (Е-пик, cm/s) и късния (А-пик, cm/s) диастолен кръвоток и времето на децелерация на ранното диастолно пълнене. За наличие на диастолна дисфункция и левокамерна хипертрофия се съди по препоръките на Европейското Дружество по Ехокардиография [87,191]. При стойностите на междукламерен септум над 12 mm се приема наличие на ЛК хипертрофия [233]. За целта на изследването диастолната дисфункция е оценявана качествено като нормална или абнормна. Като за нормална се приема диастолна функция, при спазване на следните критерии:

1. отношение Е-пик към А-пик $1,28 \pm 0,25$ (0.78 – 1.78)
2. време на децелерация на ранното диастолно пълнене 181 ± 19 ms (от 143 до 219 ms)
3. отношение на пиковата скорост на ранния митрален диастолен кръвоток (Е-пик) към скоростта на движението на медиалния митрален анулус в ранна диастола, измерена чрез пулсова тъканна Doppler ехокардиография (Е', cm) < 15 .

Пулсовата тъканна Doppler ехокардиография на медиалния митрален анулус се осъществи с пробен обем в базалните сегменти на междукламерния септум. Регистрирани са скоростите на движение на митралния анулус в ранната диастола – (Е'). Диастолната дисфункция е дефинирана за такава при отношение на $E/E' > 15$.

Всеки Doppler-показател е измерен в три последователни сърдечни цикъла, с изчисляване на средна аритметична стойност.

3.2.6. Изследване на биомаркер липопротеин-асоцирана фосфолипаза А2 (Lp-PLA2).

При 40 пациенти са изследвани нивата на биомаркера липопротеин-асоцирана фосфолипаза А2. Нивата на Lp-PLA2 са изследвани с diaDexus PLAC тест ELISA кит. На този етап това е единствения одобрен от FDA тест за измерване на посочения биомаркер. Изследването се проведе в Института по Биология и Имунология на Размножаването към Българската Академия на Науките (ИБИР-БАН).

За целта взетата при стайна температура венозна кръв е центрифугирана за 15 мин. при 10 000 оборота. Полученият серум е отпепитиран в пластмасова туба и е замразен при минус -20° до момента на изследването. Специално внимание е обръщано да няма хемолиза и външна контаминация. Непосредствено преди момента на изследването, кръвта е била еднократно размразена.

В теста се използва анти-Lp-PLA2 моноклонално антитяло (2C10), което е имобилизирано върху микротитърните стрипове, към които се добавя пробата от изследваните пациентски серуми. Инкубацията на серумите протича при стайна температура за 10 минути, след което се добавя друго анти-Lp-PLA2 моноклонално антитяло (4B4), конюгирано с ензима пероксидаза (HRP). Инкубацията на антитялото с имобилизирания антиген протича за три часа на стайна температура. През това време се формират комплекси между Lp-PLA2, съдържащ се в пациентските серуми, и двете различни моноклонални антитела. Несвързаният антиген се отмива чрез трикратно промиване с приложения миещ буфер. Субстрата на ензимната реакция тетраметилбензидин (ТМВ) се добавя и се инкубира за 20 минути на стайна температура, в следствие реакцията придобива син цвят. Добавя се стопиращ разтвор – цвета се променя до жълт. Абсорбцията на получения вследствие на ензимното действие продукт се отчита спектрофотометрично при 450 nm и е прякопропорционално на наличната концентрация на Lp-PLA2 в тестираните серуми.

В теста са приложени набор от Lp-PLA2 калибратори с известна концентрация. От получените от тях стойности на абсорбция спрямо известната концентрация се построява стандартна крива, на базата на която получените от теста стойности на абсорбция за всяка проба се превръщат в Lp-PLA2 концентрация. В теста са приложени и две контроли – с високо съдържание на Lp-PLA2 и с ниско съдържание на Lp-PLA2, който служат за мониторинг на изпълнението на теста.

3.2.7. Статистически анализ

Използван е статистически пакет SPSS 13.0 for windows.

За целта на настоящото проучване са използвани следните статистически методи:

3.2.7.1. Описателни методи и методи за оценка:

- Описателна статистика на количествени променливи (средна стойност, стандартно отклонение (СО), доверителен интервал на средната (ДИ)).

- Честотен анализ на качествените променливи, който включва абсолютни, относителни и кумулативни относителни честоти (в проценти).
- Графични изображения, подходящи за количествени и качествени променливи.

3.2.7.2. Методи за проверка на хипотези:

Параметрични:

- t-тест за две независими извадки - за сравняване на средни стойности в две групи на една количествена променлива, когато разпределението е нормално
- еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA) за повече от две независими групи, Post Hoc анализ

Непараметрични:

- Методи на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk – за проверка на нормалност на разпределението на количествена променлива
- Метод на Mann-Witney – за сравняване на средни стойности в две групи на една количествена променлива, когато разпределението не е нормално
- Метод χ^2 – за определяне на връзка между две качествени променливи

3.2.7.3. Корелационен анализ

- Коефициент на линейна корелация на (Pearson correlation coefficient r) – проверка на съществуването на статистически значима зависимост между две количествени променливи с нормално разпределение
- Коефициент на линейна корелация (Spearman rho correlation coefficient) - проверка на съществуването на статистически значима зависимост между две количествени променливи, когато разпределението не е нормално

3.2.7.4. Множествен линеарен регресионен анализ – за определяне на зависимостта между една зависима променлива и няколко независими променливи, установява се индивидуалното действие на всеки фактор.

ГЛАВА IV

РЕЗУЛТАТИ

4.1. Обща характеристика на пациентите

4.1.1. Рисков профил на цялата изследвана група

Изследвани са 99 пациенти отговарящи на включващите критерии. Средната възраст на пациентите е $53,05 \pm 4,72$ години. 39,4% (39) пациенти са от мъжки пол. 78,8% (78) от изследваната група са с артериална хипертония, 30,3% (30) със захарен диабет тип 2 и 81,8% (81) са с дислипидемия. Затлъстяване имат 63,6% (63) от изследваните пациенти. 22,2% (22) са настоящи пушачи, 9,1% (9) имат фамилна обремененост за ИБС. При двама от пациентите (2,02%) не се установява нито един от изброените рискови фактори. Всичките пациенти с артериална хипертония знаят за наличие на такава. Шестдесет и осем процента (55) от пациентите с дислипидемия не знаят за наличие на този рисков фактор и съответно 32% (26) от пациентите с дислипидемия имат съответната анамнеза. Пет от пациентите (16,6%) са с новооткрит захарен диабет, останалите 83,3% (25) знаят за наличие на захарен диабет. От изследваните пациенти със захарен диабет, всички са със захарен диабет тип 2.

Рисковия профил на цялата група пациенти е представен на **Таблица 6**.

Таблица 6.

Рисков профил на изследваните пациенти (N*=99).

Рисков фактор	% (брой пациенти с даден рисков фактор)
Мъжки пол	39,4 % (39)
Артериална хипертония	78,8 % (78)
Захарен диабет тип 2	30,3 % (30)
Дислипидемия	81,8 % (81)
Фамилна обремененост	9,1 % (9)
Затлъстяване	63,6 % (63)
Тютюнопушене	22,2 % (22)
Без рискови фактори	2,02 % (2)

* N - общ брой изследвани пациенти.

4.1.2. Клинични показатели на изследваните пациенти.

Стойностите на периферното систолно, диастолно и пулсово налягане, индекса на телесната маса, обиколката на талията, нивата на общия холестерол, триглицеридите, LDL, HDL, non-HDL холестерола, серумната глюкоза и гликирания хемоглобин (при пациенти със захарен диабет) са представени на **Таблица 7**.

Таблица 7.

Клинични показатели на изследваните пациенти (N* = 99)

Параметър	Минимална стойност на изследвания параметър	Максимална стойност на изследвания параметър	Средна стойност ± стандартно отклонение
ИТМ (kg/m ²)	18,9	51,00	32,27 ± 6,67
Обиколка на талията (cm)	60,00	141,00	105,76±9,49
Периферно САН** (mm Hg)	90,00	170,00	130,43±13,1
Периферно ДАН*** (mm Hg)	60,00	100,00	81,67 ± 9,90
ПАН**** (mm Hg)	20,00	73,00	48,01 ± 8,50
Общ холестерол (mmol/l)	3,43	8,13	5,43 ± 0,95
HDL холестерол (mmol/l)	0,69	2,01	1,12 ± 0,27
LDL холестерол (mmol/l)	1,18	5,72	3,44 ± 0,88
Non-HDL холестерол (mmol/l)	2,46	7,31	4,30 ± 0,97
Триглицериди (mmol/l)	0,28	11,11	1,81 ± 1,42
Серумна глюкоза (mmol/l)	3,69	17,18	6,04 ± 1,86
Гликиран хемоглобин (%), N *=30	4,9	11,4	6,78 ± 1,53

* N- брой изследвани пациенти, ** САН – систолно артериално налягане, *** ДАН – диастолно артериално налягане, **** ПАН – периферно пулсово артериално налягане.

4.1.3. Терапевтично лечение на пациентите

79,4% (62) от пациентите с артериална хипертония провеждат антихипертензивно лечение, 31,3% (20) от тях са с лош контрол на артериалното налягане, определен като стойности на систолно артериално налягане ≥140 mm Hg и/или диастолно артериално налягане ≥ 90 mm Hg. 20,6 % (13) от пациентите с артериална хипертония знаят за повишени стойности на артериално налягане, но не провеждат лечение. 19,7% (16) пациенти с дислипидемия са на терапия със статин. 70% (21) от пациентите с захарен диабет са на перорална терапия, 13,3 %

(4 пациенти) са на лечение с инсулин. Процентът на пациентите, провеждащи терапия по отношение на рисковите фактори е представен на **таблица 8**.

Таблица 8.
Терапевтично лечение на пациентите.

Вид терапия	% (брой) на пациентите провеждащи съответната терапия
Антихипертензивна терапия	79,4 % (62)
Антилипемична терапия	19,7 % (16)
Перорална терапия за лечение на ЗД*	70 % (21)
Инсулиново лечение на ЗД*	13,3 (4)

* ЗД – захарен диабет тип 2.

4.2. Сравнение на основни клинични характеристики на пациентите в групите със и без метаболитен синдром

4.2.1. Рискъв профил на групите

Метаболитен синдром имат 66,7 % (66) от пациентите, останалите 33,3 % (33) са без метаболитен синдром.

Няма статистически значима разлика по отношение на пола при пациенти със и без метаболитен синдром – от мъжки пол са 43,9% (29) от пациентите с метаболитен синдром и 30,3% (10) от пациентите без метаболитен синдром, $p=0.14$.

93,9% (62) от пациентите с метаболитен синдром имат артериална хипертония в сравнение с 48,5% (16) пациенти без метаболитен синдром и артериална хипертония, $p < 0.0001$.

Статистически сигнификантна разлика при двете групи има и по отношение на захарния диабет: 42,4% (28) от пациентите с метаболитен синдром са със захарен диабет, в сравнение с 6,1% (2) пациенти със захарен диабет без метаболитен синдром, $p<0.0001$. Общо 65% от изследваните пациенти с метаболитен синдром имат нарушена въглехидратна обмяна (22,6% (15) от цялата група с метаболитен синдром са без захарен диабет, но с повишена серумна глюкоза на гладно ≥ 6.1 mmol/.

Установява се статистически сигнификантна разлика по отношение на затлъстяването (определено като ИТМ ≥ 30 kg/m²) при двете групи пациенти – 83,3 % (55) от пациентите с метаболитен синдром са със затлъстяване и 24,2 % (8) от пациентите без метаболитен синдром са с този рисков фактор, $p<0.0001$.

93,9 % (63) от пациентите с метаболитен синдром имат абдоминално затлъстяване (определено с обиколка на талията > 88 см при жени и > 102 см при мъже).

Не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на наличието на дислипидемия при двете групи пациенти ($p=0.25$). Няма статистически значима разлика и по отношение на тютюнопушене ($p=0.54$) и фамилна обремененост ($p=0.36$) при двете групи пациенти. Рисковия профил на групите е представен на

Таблица 9.

Таблица 9.

Рисков профил на пациентите със и без метаболитен синдром.

Рисков фактор	Пациенти с метаболитен синдром, N*=66	Пациенти без митаболитен синдром, N*=33	p
Мъжки пол	43,9 % (29)	30,3 % (10)	0.14
Артериална хипертония	93,9 % (62)	48,5% (16)	<0.0001
Захарен Диабет	42,4 % (28)	6,1 % (2)	<0.0001
Затлъстяване	83,3 % (55)	24,2 % (8)	<0.0001
Дислипидемия	86,4 % (57)	75 % (24)	0.25
Тютюнопушене	22,7 % (15)	21,2 % (7)	0.54
Фамилна обремененост	10,6 % (7)	6,1 % (2)	0.36

* N-общ брой пациенти

4.2.2. Сравнение на клиничните показатели при двете групи пациенти

Няма статистическа значима разлика по отношение на възрастта, нивата на общия, LDL и non-HDL холестерол, периферно диастолно и пулсово налягане при двете групи пациенти. Сравнението на клиничните показатели при двете групи пациенти са представени на **Таблица 10.**

Таблица 10.

Сравнение на клиничните показатели при пациенти със и без метаболитен синдром.

Показател	Пациенти с метаболитен синдром(средна стойност \pm CO*)	Пациенти без метаболитен синдром (средна стойност \pm CO*)	p
Възраст (години)	53,2 \pm 4,73	52,61 \pm 4,73	0.47
ИТМ (kg/m ²)	35,05 \pm 5,63	26,7 \pm 4,91	<0.0001
Обиколка на талията (cm)	114,24 \pm 13,66	88,79 \pm 18,41	<0.0001
Периферно САН ¹ (mm Hg)	132,85 \pm 12,55	125,61 \pm 13,05	0.02
Периферно ДАН ² (mm Hg)	83,55 \pm 8,94	78,69 \pm 11,12	0.053
ПАН ³ (mm Hg)	48,61 \pm 9,10	46,78 \pm 7,11	0.39
Серумна глюкоза (mmol/l)	6,48 \pm 2,06	5,14 \pm 0,82	<0.0001
Общ холестерол (mmol/l)	5,38 \pm 0,89	5,45 \pm 0,98	0.82
LDL холестерол (mmol/l)	3,35 \pm 0,90	3,63 \pm 0,3	0.14
Non-HDL холестерол	4,39 \pm 1,00	4,13 \pm 0,88	0.21
HDL холестерол (mmol/l)	1,05 \pm 0,23	1,26 \pm 0,28	<0.0001
Триглицериди (mmol/l)	2,17 \pm 1,61	1,1 \pm 0,35	<0.0001

*CO – стандартно отклонение, ¹ САН – систолна артериално налягане, ² ДАН – диастолно артериално налягане, ³ ПАН – пулсово артериално налягане.

4.2.3. Терапевтично лечение при пациентите с метаболитен синдром

83,8% (52) от пациентите с метаболитен синдром и артериална хипертония са на антихипертензивна терапия. 31,6% от пациенти с дислипидемия и метаболитен синдром са на терапия със статин. 85,7% (24) от пациентите с метаболитен синдром и захарен диабет провеждат съответната терапия. Резултатите относно терапевтичното лечение на пациентите с метаболитен синдром са представени на

Таблица 11.

Таблица 11.

Процент на пациентите с метаболитен синдром, провеждащи терапия за редукция на съответните рискови фактори.

Вид на терапия, N- брой пациенти с даден рисков фактор	Процент на пациентите провеждащи терапия за редукция на рисковия фактор
Антихипертензивна терапия, N*=62	83,8 % (52)
Антилипемична терапия, N*=57	31,6 % (18)
Антидиабетна терапия, N*=28	85,7 % (24)

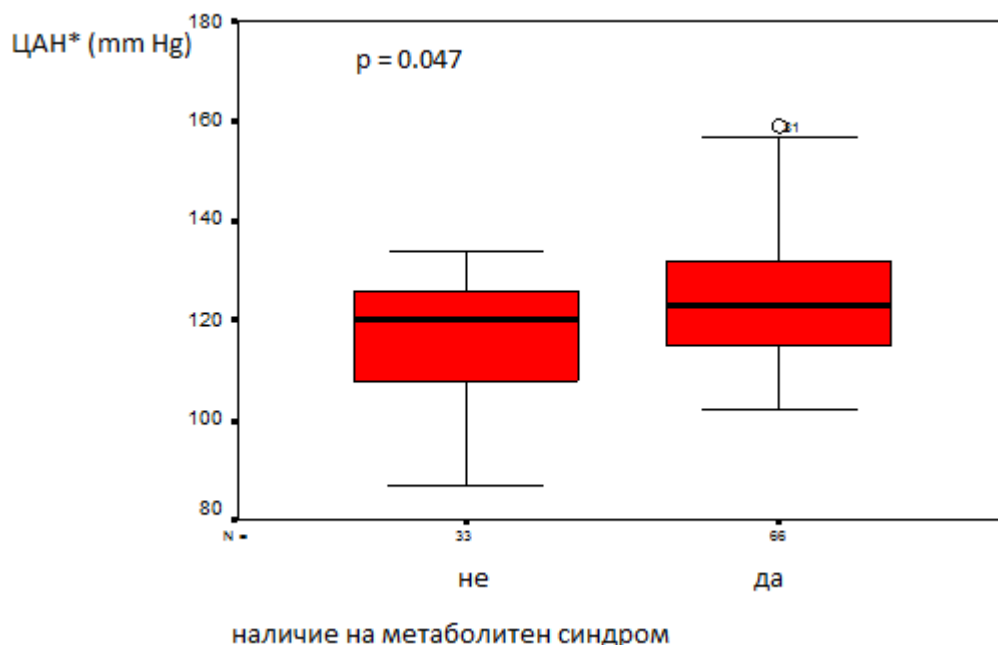
* N – брой пациенти, провеждащи съответна терапия.

4.3. Централно аортно систолно, централно аортно пулсово налягане и параметри на отразяването на вълните (Augmentation Pressure и Augmentation Index)

Централното аортно, пулсовото налягане и параметрите на отразяването на вълните са оценени при всички 99 пациенти.

4.3.1. Централни хемодинамични параметри при пациенти с метаболитен синдром

Пациентите с метаболитен синдром имат статистически значима по-висока стойност на централно аортно систолно налягане ($123,74 \pm 13,39$ mm Hg), в сравнение с пациентите без метаболитен синдром ($117,09 \pm 12,47$ mm Hg), $p=0.047$ (Фиг.13).



Фигура 13. Централно аортно систолно налягане при пациенти със и без метаболитен синдром. * ЦАН – централно аортно систолно налягане.

Няма статистически значима разлика в централното пулсово налягане при двете групи пациенти (съответно $38,9 \pm 10,29$ срещу $37,21 \pm 6,77$ mm Hg, $p=0.565$).

Ние не откриваме статистически значима разлика и в параметрите на отразяването на вълните при пациенти със и без метаболитен синдром, като стойностите на Augmentation Pressure са съответно $11,9 \pm 6,16$ спрямо $11,3 \pm 4,27$

mm Hg, $p = 0.908$. Стойностите на Augmentation Index са $29,04 \pm 9,68\%$ при пациенти с метаболитен синдром и $27,61 \pm 6,36\%$ при пациенти без метаболитен синдром, $p=0.501$.

Сравнението на централното аортно, централното систолно налягане, Augmentation Pressure и Augmentation Index при двете групи пациенти са представени на Таблица 12.

Таблица 12.

Централно аортно и пулсово налягане, Augmentation Pressure и Augmentation index при пациенти със и без метаболитен синдром.

параметър	Пациенти с метаболитен синдром (средна стойност \pm стандартно отклонение)	Пациенти без метаболитен синдром (средна стойност \pm стандартно отклонение)	p
Централно систолно аортно налягане (mm Hg)	$123,74 \pm 13,39$	$117,09 \pm 12,47$	0.047
Централно пулсово аортно налягане (mm Hg)	$38,9 \pm 10,29$	$37,21 \pm 6,77$	0.565
Augmentation Pressure (mm Hg)	$11,9 \pm 6,16$	$11,3 \pm 4,27$	0.908
Augmentation Index (%)	$29,04 \pm 9,68$	$27,61 \pm 6,36$	0.501

4.3.2. Централни хемодинамични параметри и рискови фактори

4.3.2.1. Централни хемодинамични параметри и пол

Не се установява сигнификантна разлика в стойностите на централно аортно систолно налягане в зависимост от пола ($122,58 \pm 12,01$ спрямо $120,83 \pm 14,29$ mm Hg, $p = 0.527$). При пациентите от женски пол стойностите на централно аортно пулсово налягане ($39,9 \pm 9,46$ спрямо $35,9 \pm 8,52$ mm/Hg, $p = 0.036$), Augmentation Pressure ($12,96 \pm 5,22$ спрямо $9,76 \pm 5,64$ mm/Hg, $p = 0.005$) и Augmentation Index ($30,04 \pm 8,04$ спрямо $26,29 \pm 9,31$ %, $p = 0.001$) са сигнификантно по-високи.

4.3.2.2. Централни хемодинамични параметри и възраст

Няма сигнификантна корелация на ЦАН ($r = 0,05$, $p = 0.618$), ЦПН ($r = 0,13$, $p = 0.187$), AP ($r = 0,11$, $p = 0.277$), AiX ($r = 0,10$, $p = 0,301$) при изследваните пациенти с възрастта.

4.3.2.3. Централни хемодинамични параметри и дислипидемия

Централното аортно систолно налягане ($122,65 \pm 12,52$ спрямо $115,57 \pm 16,19$ mm Hg, $p = 0.044$) и Augmentation Index ($29,46 \pm 8,70$ срещу $24,29 \pm 7,91\%$, $p = 0.026$) са сигнификантно по високи при пациенти с дислипидемия в сравнение с пациентите без този рисков фактор. Не се установява сигнификантна разлика в стойностите на централно пулсово артериално налягане ($38,6 \pm 8,5$ спрямо $36,1 \pm 12,3$ mm/Hg, $p = 0,140$) и Augmentation Pressure ($12,08 \pm 5,4$ спрямо $9,64 \pm 5,94$ mm/Hg, $p = 0.056$) при пациентите със и без дислипидемия.

4.3.2.4. Централни хемодинамични параметри и захарен диабет

Няма статистически значима разлика в стойностите на централните хемодинамични параметри в зависимост от наличието на захарен диабет при всички изследвани пациенти (Табл. 13).

Таблица 13.

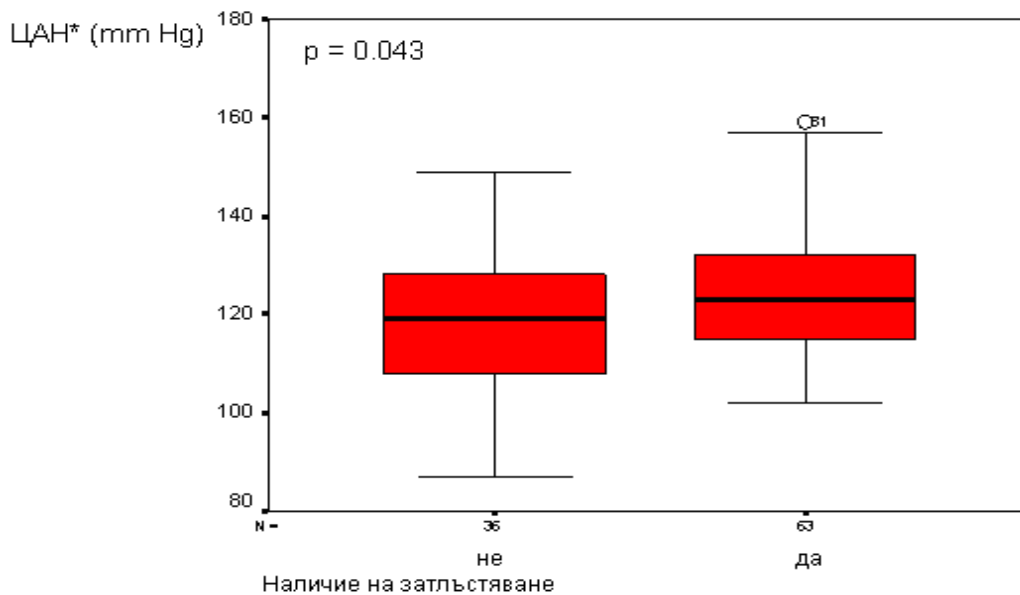
Централни хемодинамични параметри и захарен диабет тип 2.

параметър	Пациенти със захарен диабет, N ¹ = 30	Пациенти без захарен диабет, N ¹ = 69	p
Централно аортно систолно налягане, mm Hg	$121,43 \pm 14,5$	$121,56 \pm 13,1$	0.639
Централно аортно пулсово налягане, mm Hg	$39,76 \pm 10,97$	$37,72 \pm 8,44$	0.140
Augmentation Pressure, mm Hg	$11,3 \pm 5,74$	$11,88 \pm 5,55$	0.450
Augmentation Index %	$26,26 \pm 8,25$	$29,56 \pm 8,78$	0.153

¹N – общ брой пациенти.

4.3.2.5. Централни хемодинамични параметри и затлъстяване

При изследваните пациенти има сигнификантна разлика единствено в стойностите на централното аортно налягане в зависимост от наличие затлъстяване ($p = 0.043$) (Фиг. 14). ЦАН корелира и с обиколката на талията ($r = 0,29$, $p = 0.004$), но връзката между тези параметри е слаба.



Фигура 14. Централно аортно налягане и затлъстяване. *ЦАН – централно аортно систолно артериално налягане.

Резултатите, отразяващи разликата в централните хемодинамични параметри в зависимост от наличие на затлъстяване са представени на **Таблица 14.**

Таблица 14.

Централни хемодинамични параметри и затлъстяване

параметър	Пациенти със затлъстяване, N ¹ = 63	Пациенти без затлъстяване, N ¹ = 36	р
Централно аортно систолно налягане, mm Hg	123,58 ± 13,16	117,91 ± 13,23	0.043
Централно аортно пулсово налягане, mm Hg	38,34 ± 9,83	38,33 ± 8,32	0,993
Augmentation Pressure, mm Hg	11,19 ± 5,74	12,61 ± 5,28	0.216
Augmentation Index %	27,7 ± 9,07	29,94 ± 7,98	0.221

¹N – общ брой пациенти.

4.3.2.6. Централни хемодинамични параметри, фамилна обремененост и тютюпушене.

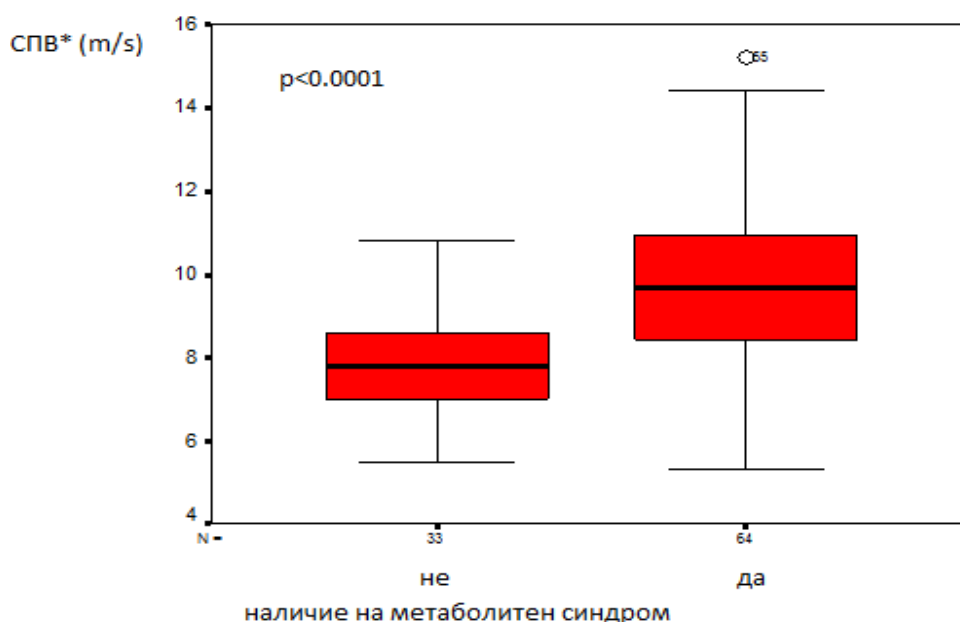
Не се открива статистическа сигнификантна разлика в стойностите на централните хемодинамични параметри в зависимост от наличие на фамилна обремененост (р = 0.654) и тютюпушене (р = 0.421).

4.4. Каротидно-феморална скорост на разпространение на пулсовата вълна

За окончателния анализ на скоростта на разпространение на пулсовата вълна са включени 97 пациенти (от тях с метаболитен синдром са 64 пациенти).

4.4.1. СПВ при пациенти със и без метаболитен синдром

Каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна е сигнификантно по висока при пациенти с метаболитен синдром в сравнение с пациентите без метаболитен синдром (съответно $9,71 \pm 1,92$ срещу $7,75 \pm 1,10$ m/s, $p < 0.0001$) (Фиг.15).

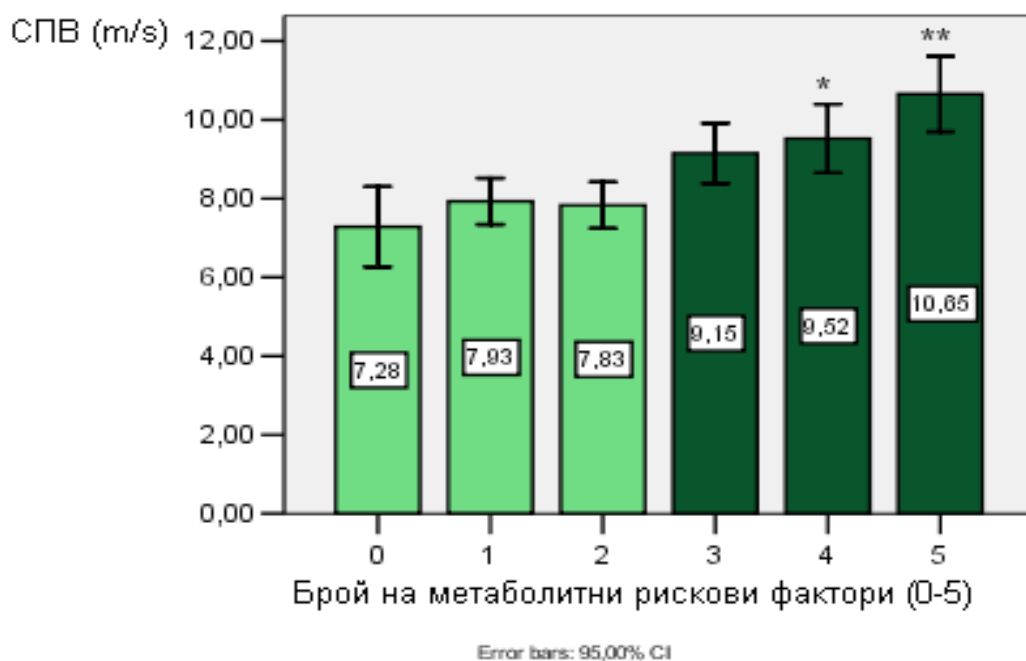


Фигура 15. Скорост на разпространение на пулсовата вълна при пациенти със и без метаболитен синдром. * СПВ – скорост на пулсовата вълна.

4.4.2. СПВ и брой метаболитни рискови фактори

При изследване на всички пациенти се установява статистически значима зависимост между скоростта на разпространение на пулсовата вълна и броя на метаболитни рискови фактори ($p < 0.0001$). След проведения Post Hoc анализ се наблюдава статистически сигнификантна разлика в стойностите на СПВ между пациентите с нула ($p = 0.001$), един ($p = 0.005$), два ($p = 0.03$) и пет метаболитните рискови фактори, като при пациентите с пет метаболитни рискови фактора СПВ е по-висока. Също така наблюдаваме статистически сигнификантна разлика в стойностите на СПВ между пациентите с два и пациентите с четири

($p = 0.04$) метаболитни рискови фактори. Няма статистически значима зависимост в стойностите на СПВ между останалите групи ($p=NS$). (Фиг. 16).



Фигура 16. Скоростта на пулсовата вълна (СПВ) и брой на метаболитните рискови фактори. * $p = 0.04$ при сравнение с пациентите с два метаболитни рискови фактора, ** $p = 0.001$ при сравнение с пациентите без метаболитни рискови фактори, $p = 0.005$ при сравнение с пациентите с 1 метаболитен рисков фактор, $p = 0.03$ при сравнение с пациентите с два метаболитни рискови фактори.

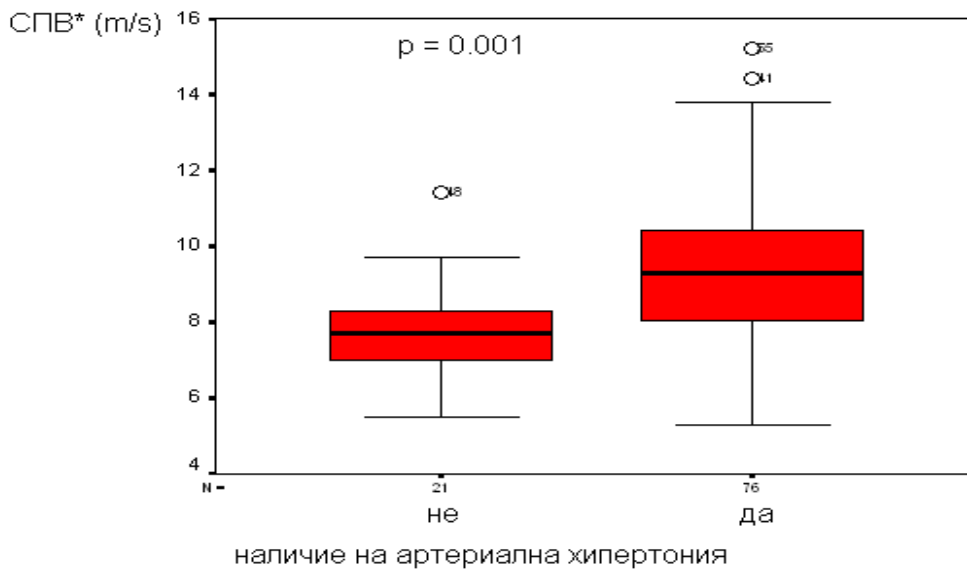
4.4.3. СПВ и рискови фактори

4.4.3.1. СПВ и пол

Няма сигнификантна разлика в стойностите на скоростта на пулсовата вълна ($9,42 \pm 1,85$ срещу $8,81 \pm 1,94$ m/s $p = 0.126$) в зависимост от пола.

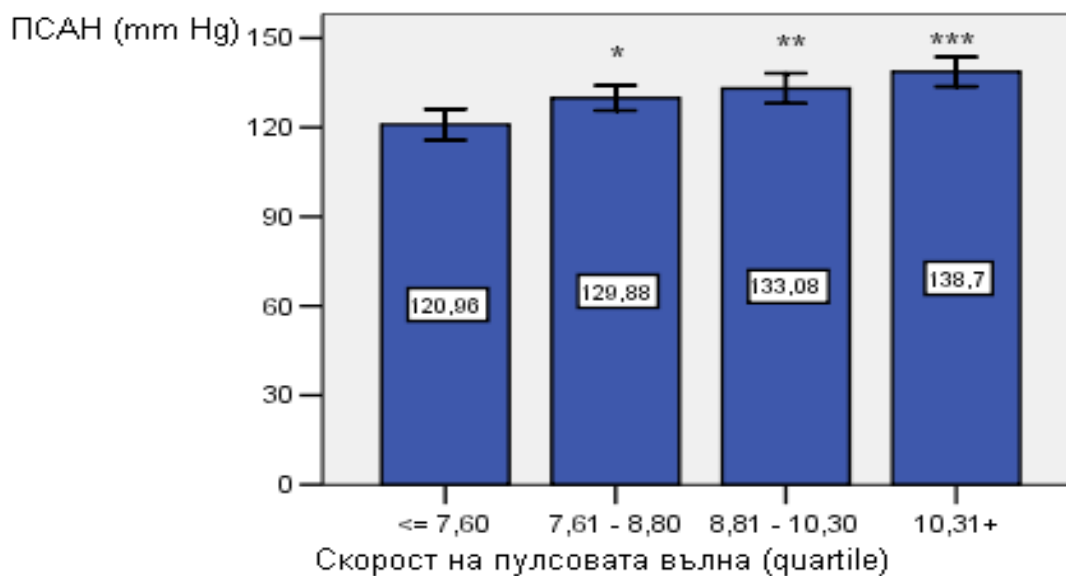
4.4.3.2. СПВ и артериална хипертония.

Каротидно - феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна е сигнификантно по висока при пациенти с артериална хипертония (съответно $9,39 \pm 1,91$ срещу $7,78 \pm 1,38$ m/s, $p = 0.001$) (Фиг. 17).



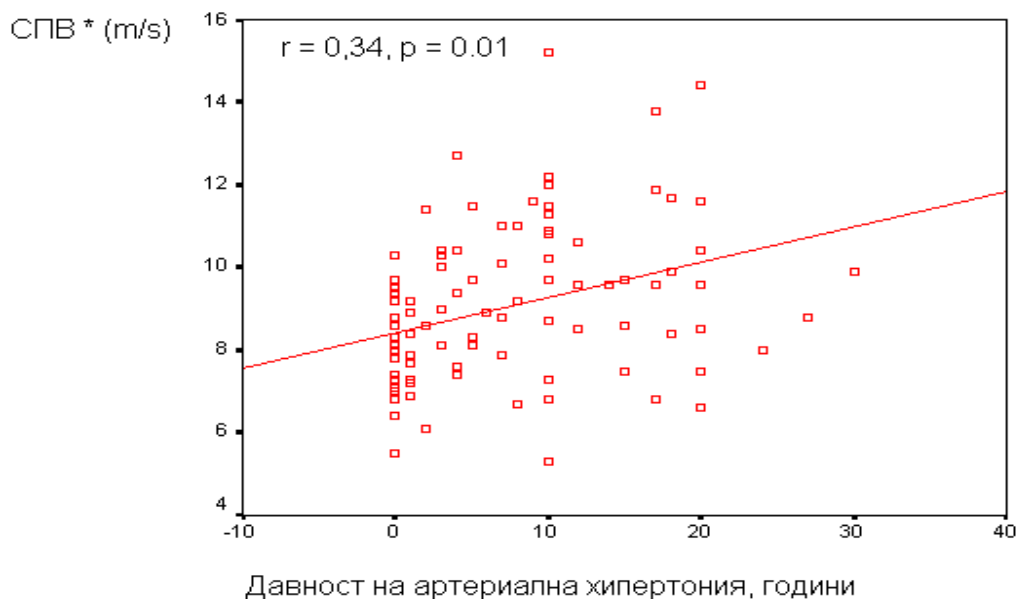
Фигура 17. Скорост на пулсовата вълна при пациенти със и без артериална хипертония. *СПВ – каротидно-феморална скорост на разпространение на пулсовата вълна.

Пациентите със стойности на СПВ в първи quartile ($\leq 7,60$ m/s) имат статистически сигнификантно по-ниски стойности на периферното систолно артериално налягане в сравнение с пациентите във втори ($7,60 - 8,80$ m/s, $p = 0.04$), трети ($8,81 - 10,30$ m/s, $p = 0.003$) и четвърти ($>10,31$ m/s, $p < 0.0001$) quartile (Фиг. 18).



Фигура 18. Разлика в стойностите на периферното систолно артериално налягане (ПСАН) при пациентите със стойности на СПВ в първи, втори, трети и четвърти quartile. * $p = 0.04$, ** $p = 0.003$, *** $p < 0.001$ при сравнение на пациентите със стойности на СПВ в първи quartile.

Скоростта на разпространение на пулсовата вълна корелира и с давността на артериалната хипертония ($r = 0,34$, $p = 0.01$), връзката е умерена (Фиг. 19).



Фигура 19. Корелация на скоростта на разпространение на пулсовата вълна с давността на артериална хипертония. * СПВ – скорост на пулсовата вълна.

4.4.3.3. СПВ и дислипидемия

Не се установява сигнификантна разлика в стойностите на скоростта на пулсовата вълна при пациенти със и без дислипидемия ($9,06 \pm 1,89$ m/s спрямо $9,05 \pm 2,13$ m/s, $p = 0.980$).

4.4.3.4. СПВ и захарен диабет

При изследване на всички пациенти стойностите на пулсовата вълна са сигнификантно по-високи при пациенти със захарен диабет тип 2 в сравнение с пациентите без диабет ($9,93 \pm 2,07$ спрямо $8,67 \pm 1,74$ m/s, $p = 0.007$). Но при пациенти с метаболитен синдром ($N = 64$) няма статистически значима разлика в стойностите на СПВ в зависимост от наличие на захарен диабет ($p = 0.629$) (Табл.15 А,В).

Таблица 15 А.
СПВ и Захарен Диабет тип 2 при всички изследвани пациенти.

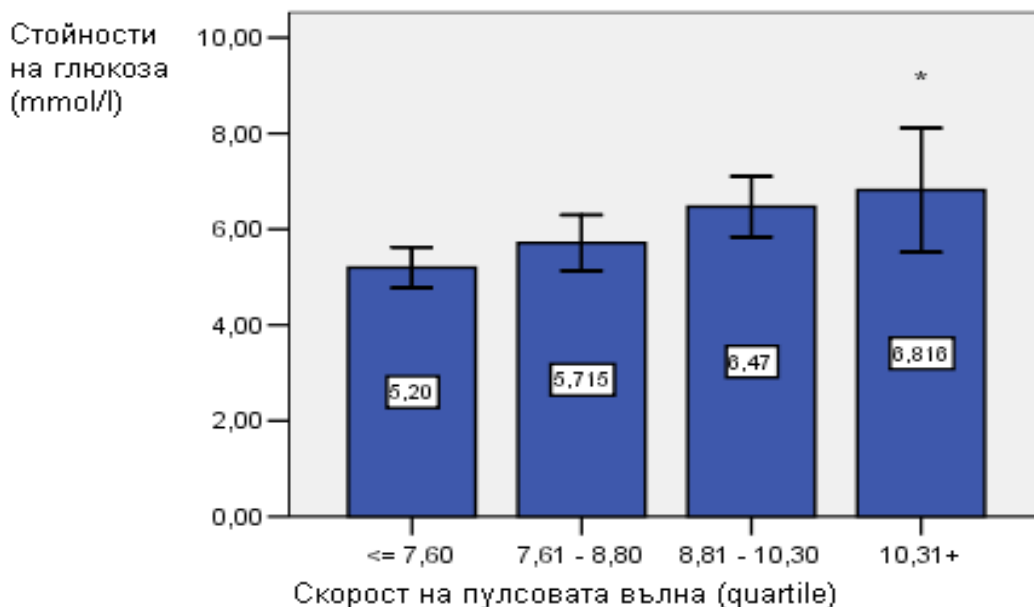
параметър	Пациенти със захарен диабет	Пациенти без захарен диабет	р
Скорост на пулсовата вълна (m/s)	9,93 ± 2,07 N ¹ = 30	8,67 ± 1,74 N ¹ = 68	0.007

Таблица 15 В.
СПВ и Захарен Диабет тип 2 при пациенти с метаболитен синдром.

параметър	Пациенти със захарен диабет	Пациенти без захарен диабет	р
Скорост на пулсовата вълна (m/s)	10,04 ± 2,08 N ¹ = 28	9,48 ± 1,78 N ¹ = 37	0.629

¹N – общ брой пациенти.

Стойностите на серумната глюкоза са сигнификантно по високи при пациенти със стойности на СПВ в четвърти quartile (>10,31 m/s) в сравнение с пациентите със стойности на СПВ в първи quartile (≤7,60 m/s, **p = 0.019**), **фигура 20**. Няма сигнификантна разлика в останалите групи.

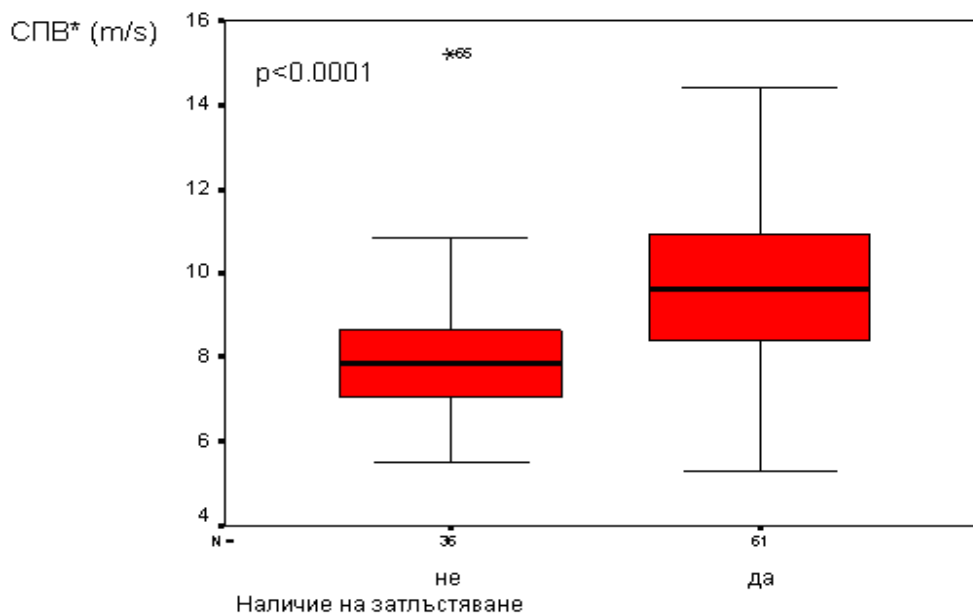


Фигура 20. Разлика в стойностите на серумната глюкоза при пациентите със стойности на СПВ в първи, втори, трети и четвърти quartile. *p = 0.019 при сравнение на пациентите със стойности на СПВ в първи quartile.

Каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна сигнификантно корелира с давността на захарния диабет (години), силата на корелацията е умерена ($r = 0,49$; $p = 0.007$).

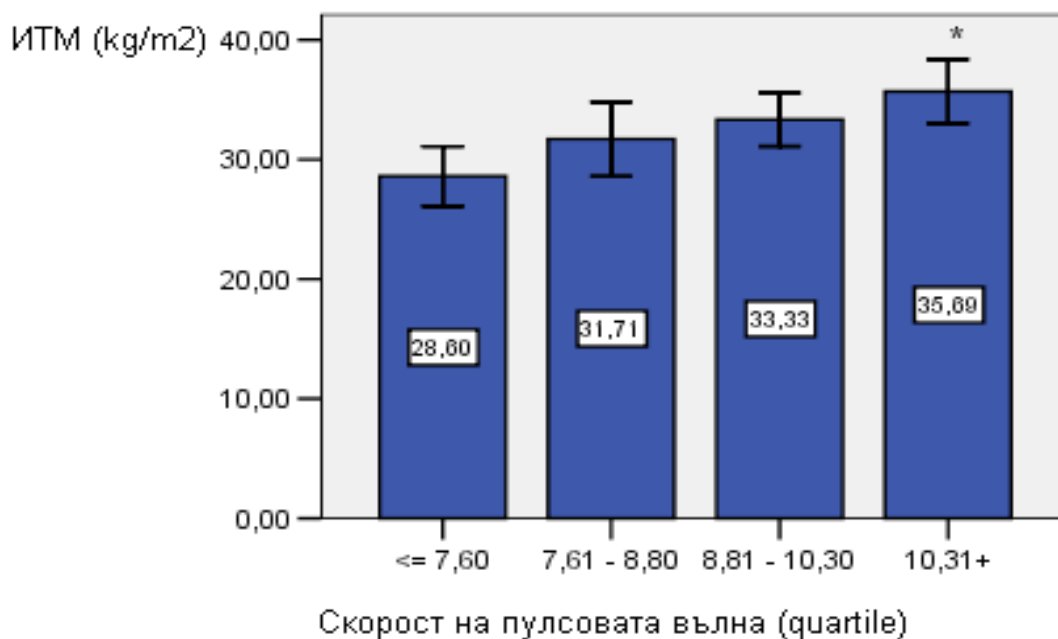
4.4.3.5. СПВ и затлъстяване

СПВ е сигнификантно по висока при пациенти със затлъстяване ($9,59 \pm 1,85$ m/s) в сравнение с пациентите без този рисков фактор ($8,12 \pm 1,69$ m/s), $p < 0.0001$ (Фиг. 21).



Фиг. 21. Скорост на пулсовата вълна и затлъстяване *СПВ - скорост на пулсовата вълна.

Индексът на телесната маса е сигнификантно по-висок при пациенти със стойности на СПВ в четвърти quartile ($>10,31$ m/s) в сравнение с пациентите със стойности на СПВ в първи quartile ($\leq 7,60$ m/s, $p = 0.001$), **фигура 22**. Няма сигнификантна разлика в останалите групи.



Фигура 22. Разлика в стойностите на индекса на телесната маса при пациентите със стойности на СПВ в първи, втори, трети и четвърти quartile. * $p = 0.001$ при сравнение на пациентите със стойности на СПВ в първи quartile.

4.4.3.6. СПВ, фамилна обремененост и тютюнопушене

Не се открива статистическа сигнификантна разлика в стойностите на СПВ в зависимост от наличие на фамилна обремененост ($p = 0.905$) и тютюнопушене ($p = 0.424$).

4.4.4. СПВ и левокамерна (ЛК) хипертрофия

Пациентите с левокамерна хипертрофия имат сигнификантно по-високи стойности на СПВ, в сравнение с пациентите без ЛК хипертрофия (като за наличие на ЛК хипертрофия съдим по $MKS \geq 12$ мм) (Табл. 16).

Таблица 16.

СПВ и ЛК хипертрофия

параметър	Пациенти с ЛК хипертрофия	Пациенти без ЛК хипертрофия	p
Скорост на пулсовата вълна (m/s)	$9,30 \pm 1,54$ N ¹ = 47	$8,07 \pm 1,76$ N ¹ = 52	0.003

¹N – общ брой пациенти.

4.4.5. СПВ и диастолна дисфункция

Няма статистически сигнификантна разлика в стойностите на СПВ при пациенти със и без диастолна дисфункция, съответно ($9,29 \pm 1,96$ спрямо $8,61 \pm 1,37$ m/s, $p =$

0.085), но след проведения корелационен анализ се установи слаба, но статистически сигнификантна корелация на СПВ с E/E' на медиалния митрален анулус ($r = 0,29$; $p = 0.026$).

4.4.6. СПВ и рисков профил на изследваните пациенти.

За определяне на асоциацията между СПВ и рисковия профил на изследваните пациенти проведехме корелационен анализ. Резултатите са представени на таблица 17.

Таблица 17 .

Корелационен анализ за определяне на зависимостта между СПВ и рисковия профил на изследваните пациенти

Параметър	Скорост на пулсовата вълна ($9,04 \pm 1.92$ m/s)
Възраст (53.05 ± 4.72 години)	$r = 0.25$ $p = 0.015$
Индекс на телесната маса (32.27 ± 6.67 kg/m ²)	$r = 0.35$ $p < 0.0001$
Обиколка на талията (105.76 ± 9.79 cm)	$r = 0.42$ $p < 0.0001$
Периферно систолно артериално налягане (130.43 ± 13.11 mm Hg)	$r = 0.49$ $p = 0.<0.001$
Периферно диастолно артериално налягане (81.67 ± 9.90 mm Hg)	$r = 0.26$ $p = 0.01$
Периферно пулсово артериално налягане (48.01 ± 8.50 mm Hg)	$r = 0.27$ $p = 0.013$
Серумна глюкоза (6.04 ± 1.86 mmol/l)	$r = 0.49$ $p < 0.0001$
Гликиран хемоглобин (6.78 ± 1.51 %)	$r = 0.38$ $p = 0.05$
Общ холестерол (5.43 ± 0.95 mmol/l)	$r = 0.02$ $p = 0.850$
HDL (1.12 ± 0.27 mmol/l)	$r = -0.16$ $p = 0.116$
LDL (3.44 ± 0.88 mmol/l)	$r = -0.11$ $p = 0.299$
Non-HDL холестерол (4.13 ± 0.88 mmol/l)	$r = 0.55$ $p = 0.59$
Триглицериди (1.81 ± 1.42 mmol/l)	$r = 0.25$ $p = 0.017$

От представената таблица видно, че СПВ корелира сигнификантно с възрастта, индекса на телесната маса и обиколката на талията, периферното систолно, диастолно и пулсово артериално налягане, стойностите на триглицеридите и гликирания хемоглобин. Корелацията на СПВ с периферните артериални налягания, възрастта и триглицеридите е сигнификантна, но силата на връзката е слаба. Трябва да отбележим, че при пациентите, които не провеждат антихипертензивно лечение корелацията на скоростта на пулсовата вълна с периферното систолно артериално налягане е значително по-изразена ($r = 0,68$; $p < 0.0001$, $N = 35$).

За определяне на най силните предиктори за СПВ проведохме множествен стъпков линеарен регресионен анализ. Регресионният модел включва скоростта на пулсовата вълна като зависима променлива и възрастта, тютюнопушенето, фамилната обремененост, стойностите на общия, LDL, non-HDL холестерол и определящи фактори за наличието на метабилитен синдром (периферно систолно и диастолно артериално налягане, нивата на HDL холестерола и триглицеридите, стойности на глюкозата и обиколка на талията) като независими променливи. Избрахме модел с най-висока стойност на R^2 . Резултатите показват, че основните определящи фактори за скоростта на пулсовата вълна са стойностите на периферното систолно артериално налягане и серумната глюкоза ($R^2 = 0,379$, $F=25,6$, $p<0.0001$) (Таблица 18).

Таблица 18.

Предиктори за СПВ в множествен стъпков линеарен регресионен анализ.

Модел	β коэффициент на регресия	Доверителен интервал на β	t	p
constant	-0.151	-0.48 – 1.84	-0.89	0.037
Периферно сistolно АН (mm Hg)	0.063	0.038-0.088	5.07	<0.0001
Стойности на серумна глюкоза (mmol/l)	0.404	0.229-0.578	4.59	<0.0001

Показани са само показатели имащи статистически сигнификантна стойност. Моделът включва следните независими променливи: възрастта, тютюнопушенето, фамилна обремененост, стойностите на общия и LDL холестерол и определящите фактори за наличието на метаболитен синдром.

Получихме следното уравнение на регресията:

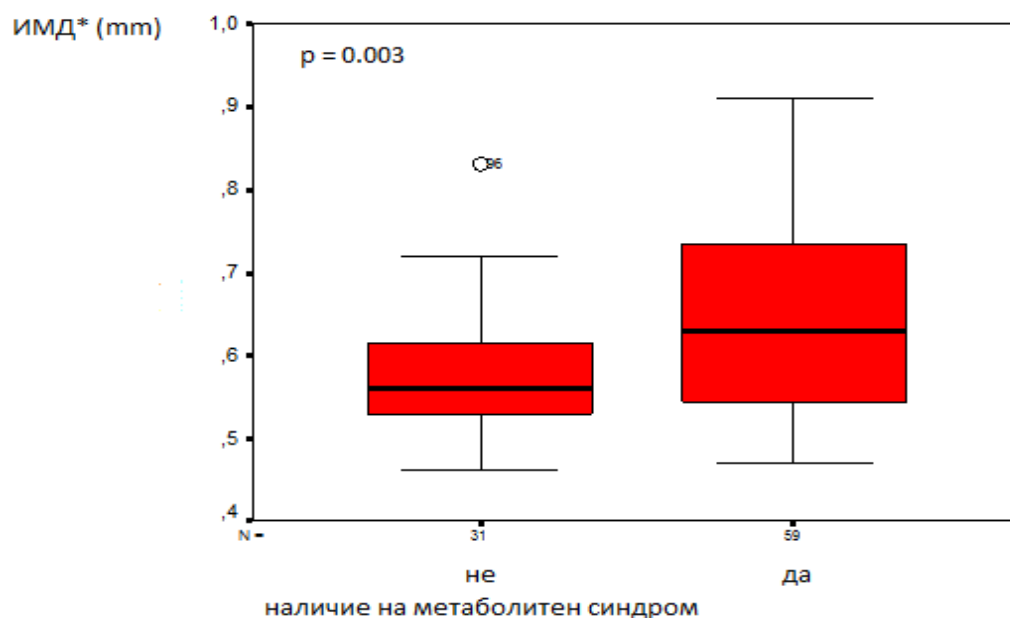
$$\text{СПВ} = -0.151 + 0.063 \times \text{стойности на периферното систолно артериално налягане} + 0.404 \times \text{стойности на серумната глюкоза.}$$

4.5. Интима-медия дебелина на общата каротидна артерия и наличие на плаки по каротидните съдове

За окончателния анализ на стойностите на интима-медия дебелина бяха включени 90 пациенти (от тях 59 метаболитен синдром).

4.5.1. ИМД при пациенти с метаболитен синдром

Пациентите с метаболитен синдром имат сигнификантно по-висока стойност на дебелината на интима медия слой на обща каротидна артерия ($0,65 \pm 0,12$ mm) в сравнение с пациентите без метаболитен синдром ($0,57 \pm 0,08$ mm), $p=0.003$ (Фиг. 23).



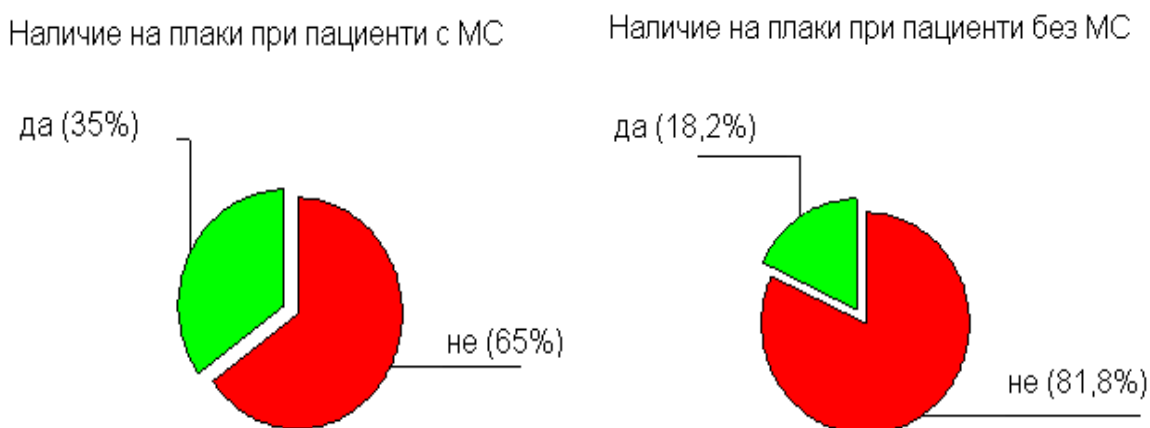
Фигура 23. Интима-медия дебелина на обща каротидна артерия при пациенти със и без метаболитен синдром. * ИМД – интима-медия дебелина.

Наблюдава се статистически сигнификантна разлика в средните стойности на външния диаметър на каротидната артерия при изследваните групи, като в групата с метаболитен синдром стойностите на външния диаметър са сигнификантно по-високи ($p = 0.02$). Не се наблюдава статистически сигнификантна разлика във вътрешния диаметър на каротидна артерия между двете групи пациенти ($p = 0.374$).

4.5.2. Наличие на плаки по каротидните артерии при пациенти без и със метаболитен синдром

За окончателния анализ за оценка на наличие на плаки по каротидните артерии бяха включени 93 пациенти (60 с метаболитен и 33 без метаболитен синдром). Всичките плаки са оценени чрез PSV индекса [] като хемодинамично незначими.

Тридесет и пет процента (21) от пациентите с метаболитен синдром имат плаки по каротидните съдове. От 33 пациенти без метаболитен синдром наличие на плаки наблюдаваме при 18,3% (6) от тях. (Фиг. 24).

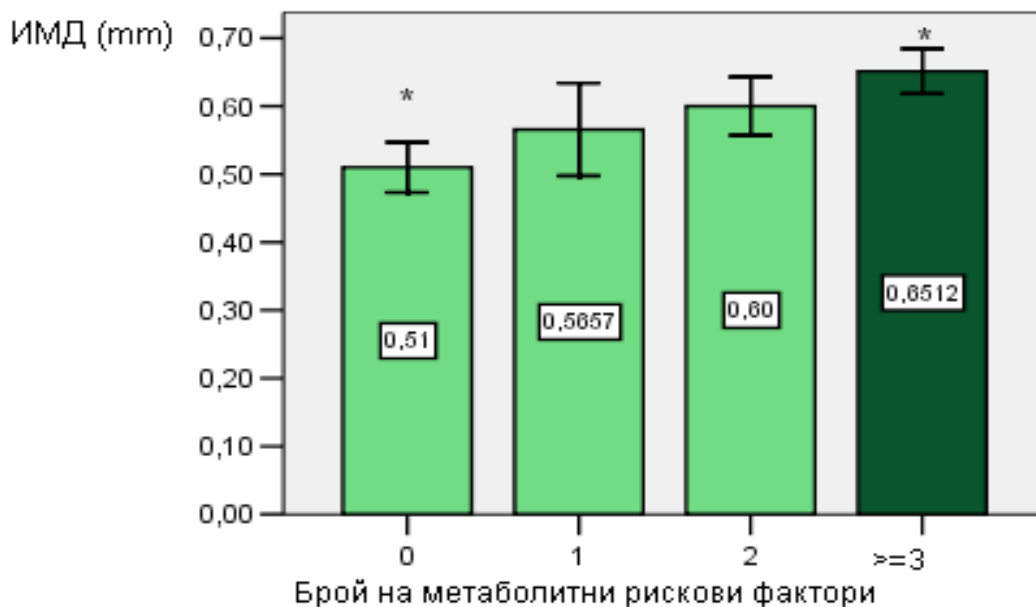


$p=0.18$

Фигура 24. Наличие на плаки при пациенти с и без метаболитен синдром. МС – метаболитен синдром.

4.5.3. ИМД и брой метаболитни рискови фактори

При изследване на всички пациенти се установява статистически значима зависимост между интима медия дебелина и броя на метаболитни рискови фактори ($p = 0.05$). След проведения Post Hoc анализ се наблюдава статистически сигнификантна разлика в стойностите на ИМД между пациентите с нула и пациентите с три или повече метаболитни рискови фактора ($p = 0.03$), като при пациентите с три или повече метаболитни рискови фактора ИМД е по-висока. Няма статистически значима зависимост в стойностите на ИМД между останалите групи ($p=NS$) (Фиг. 25).



Фигура 25. Интима-медия дебелина (ИМД) и брой на метаболитните рискови фактори. * $p = 0.02$ при сравнение на пациентите с нула и \geq три метаболитни рискови фактора.

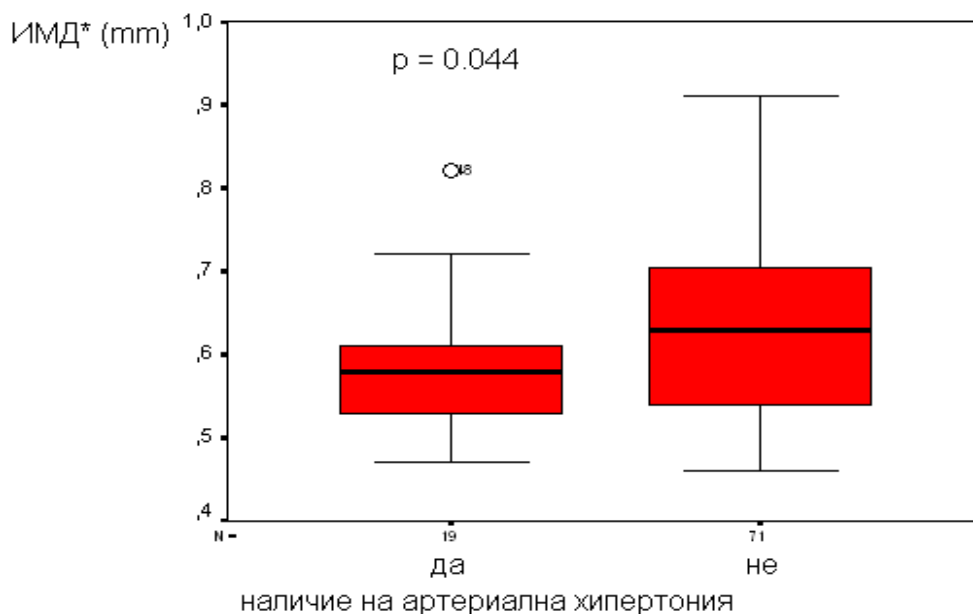
4.5.4. ИМД и рискови фактори

4.5.4.1. ИМД и пол.

Няма сигнификантна разлика в стойностите на интима-медия дебелина ($0,60 \pm 0,95$ mm спрямо $0,63 \pm 0,12$ mm, $p = 0.868$) между женски и мъжки пол съответно.

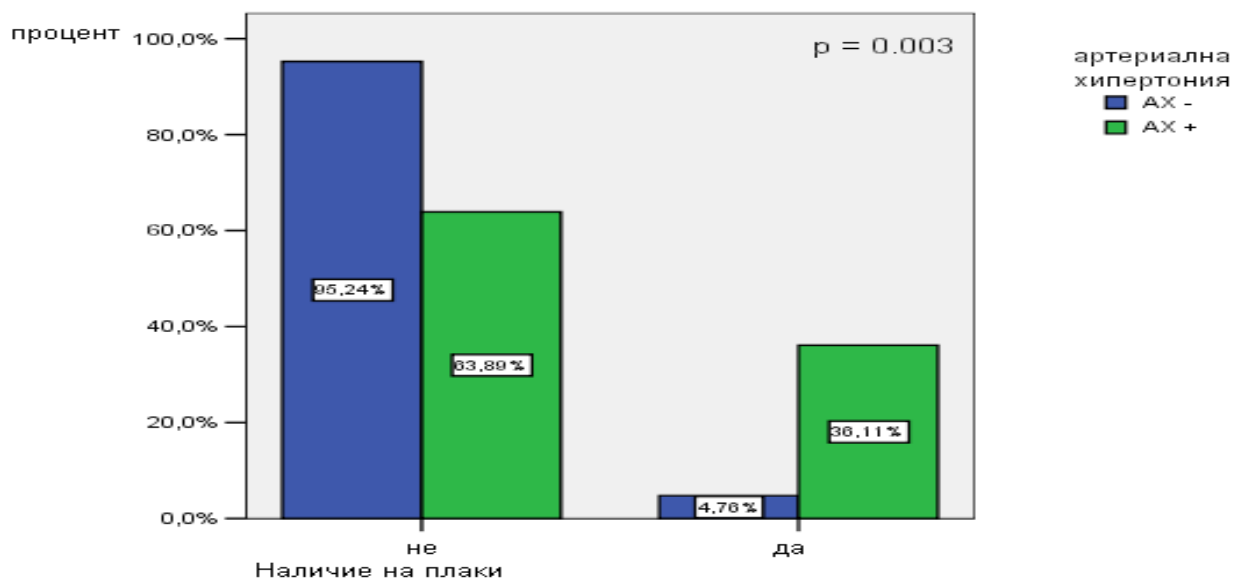
4.5.4.2. ИМД и артериална хипертония

При изследваните пациенти дебелината на интима-медия слой на общата каротидна артерия е сигнификантно по-висока при пациентите с артериална хипертония (съответно $0,63 \pm 0,11$ mm спрямо $0,58 \pm 0,87$ mm, $p = 0.044$), в сравнение с пациентите без артериална хипертония (**Фиг.26**).



Фигура 26. Интима-медия дебелина при пациенти със и без артериална хипертония.
 *ИМД – интима-медия дебелина на обща каротидна артерия.

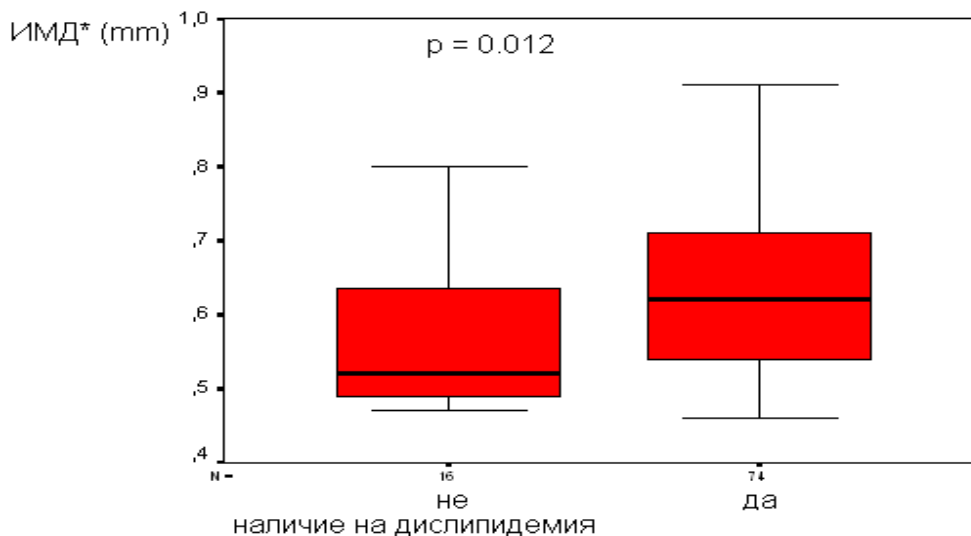
Пациентите с артериална хипертония имат статистически сигнификантно по-висок процент на наличие на плаки по каротидните съдове, в сравнение с пациентите без артериална хипертония ($p = 0.003$), **Фигура 27.**



Фигура 27. Наличие на плаки по каротидните артерии и артериална хипертония.

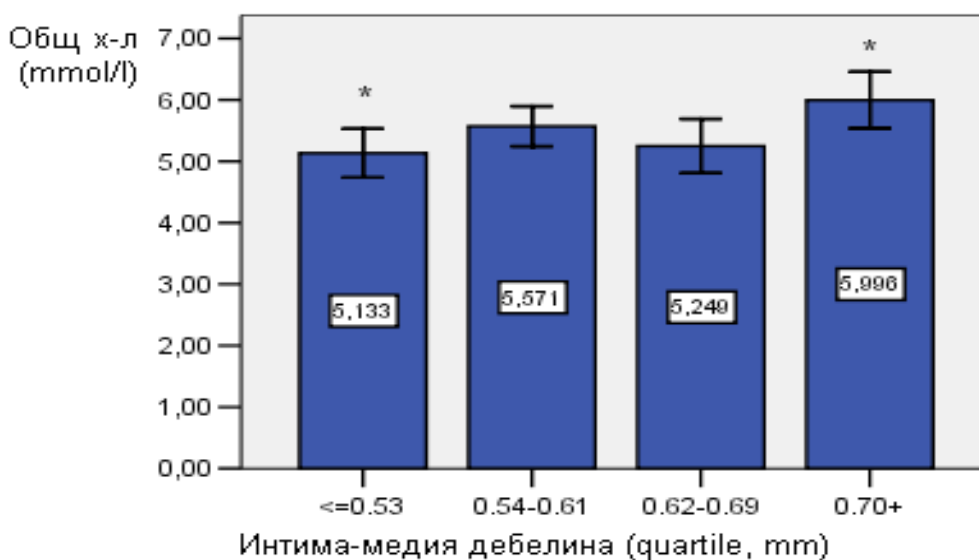
4.5.4.3. ИМД и дислипидемия

Дебелината на интима-медия слой на общата каротидна артерия е сигнификантно по висока при пациенти с дислипидемия ($0,63 \pm 0,11$ срещу $0,56 \pm 0,08$, $p = 0.012$), в сравнение с пациентите без този рисков фактор (Фиг. 28).



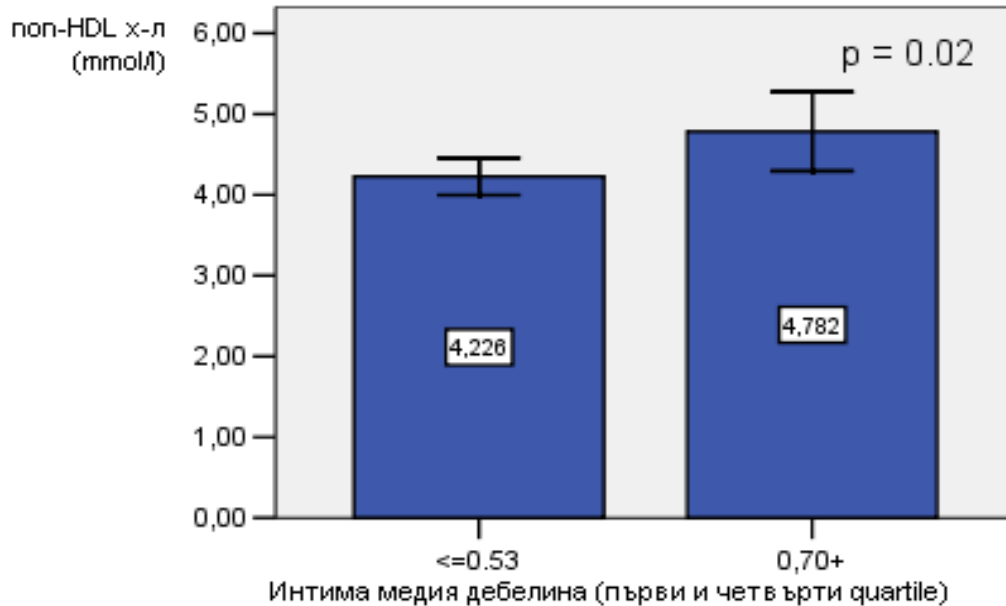
Фигура 28. Дебелина на интима-медия слой на общата каротидна артерия при пациенти със и без дислипидемия. * ИМД – интима-медия дебелина.

Стойностите на общия холестерол са сигнификантно по високи при пациенти със стойности на ИМД в четвърти quartile (>0.70 mm) в сравнение с пациентите със стойности на ИМД в първи quartile (≤ 0.53 mm, $p = 0.011$), Фигура 29.



Фигура 29. Разлика в стойностите на общия холестерол при пациентите със стойности на ИМД в първи, втори, трети и четвърти quartile. * $p = 0.011$ при сравнение на пациентите със стойности на ИМД в първи и четвърти quartile.

Резултатите от проучването показват статистически сигнификантна разлика в стойностите на non-HDL холестерола при пациенти със стойности на ИМД в първи и четвърти quartile ($p = 0.02$, Фиг. 30).



Фигура 30. Разлика в стойностите на non-HDL холестерола при пациентите със стойности на ИМД в първи и четвърти quartile.

Няма статистически сигнификантна разлика в стойностите на другите параметри от липидния профил (LDL, HDL холестерол и триглицеридите) в зависимост от ИМД quartile ($p = ns$).

4.5.4.4. ИМД и захарен диабет

Няма сигнификантна разлика в стойностите на ИМД при пациентите в зависимост от наличие на захарен диабет тип 2 при изследване на всички пациенти и при изследване само на пациенти с метаболитен синдром (Табл. 19 а,б)

Таблица 19 А.

ИМД и Захарен диабет тип 2 при всички изследвани пациенти.

параметър	Пациенти с захарен диабет, N ¹ = 26	Пациенти без захарен диабет, N ¹ = 64	p
Интима-медия дебелина (mm)	0,64 ± 0,12	0,61 ± 0,11	0.289

¹N – общ брой пациенти.

Таблица 19 В.

ИМД и Захарен диабет тип 2 при пациенти с метаболитен синдром.

параметър	Пациенти с захарен диабет, N ¹ = 24	Пациенти без захарен диабет, N ¹ = 35	p
Интима-медия дебелина (mm)	0,65 ± 0,12	0,61 ± 0,11	0.865

¹N – общ брой пациенти.

При изследване на всички пациенти, ИМД е сигнификантно по-висока при пациенти с нарушена въглехидратна обмяна (включени пациентите с хипергликемия на гладно и захарен диабет тип 2) (Табл. 20).

Таблица 20.

ИМД при пациенти с нарушена въглехидратна обмяна

параметър	Пациенти с нарушена въглехидратна обмяна, N ¹ = 46	Пациенти без нарушена въглехидратна обмяна, N ¹ = 44	p
Интима-медия дебелина (mm)	0,65 ± 0,11	0,60 ± 0,11	0.045

¹N – общ брой пациенти.

4.5.4.5. ИМД и затлъстяване

Няма статистически сигнификантна разлика в стойностите на ИМД в зависимост от наличие на затлъстяване (0,63 ± 0.12 при пациенти със спрямо 0,60 ± 0.10 mm при пациенти без този рисков фактор, p = 0.213).

4.5.4.6. ИМД, фамилна обремененост и тютюнопушене

Не се открива статистическа сигнификантна разлика в стойностите на ИМД в зависимост от наличие на фамилна обремененост (p = 0.803) и тютюнопушене (p = 0.940).

4.5.5. ИМД и ЛК хипертрофия

Няма статистически значима разлика в стойностите на ИМД при пациенти със (0,63 ± 0,11 mm) и без ЛК хипертрофия (0,59 ± 0,11mm), p = 0.160.

ИМД и рисков профил на изследваните пациенти

За определяне на асоциацията между ИМД и рисковия профил на изследваните пациенти проведехме корелационен анализ. Резултатите са представени на **Таблица 21.**

Таблица 21.

Корелационен анализ за определяне на зависимостта между ИМД и рисковия профил на изследваните пациенти.

Параметър	Интима-медия дебелина (0.62 ± 0.11 mm)
Възраст (53.05 ± 4.72 години)	r = 0.26 p = 0.011
Индекс на телесната маса (32.27 ± 6.67 kg/m ²)	r = 0.17 p = 0.09
Обиколка на талията (105.76 ± 9.79 cm)	r = 0.18 p = 0.98
Периферно систолно артериално налягане (130.43 ± 13.11 mm/Hg)	r = 0.2 p = 0.06
Периферно диастолно артериално налягане (81.67 ± 9.90 mm/Hg)	r = 0.12 p = 0.247
Периферно пулсово артериално налягане (48.01 ± 8.50 mm/Hg)	r = 0.04 p = 0.74
Серумна глюкоза (6.04 ± 1.86 mmol/l)	r = 0.29 p = 0.01
Гликиран хемоглобин (6.78 ± 1.51 %)	r = 0.56 p = 0.004
Общ холестерол (5.43 ± 0.95 mmol/l)	r = 0.28 p = 0.01
HDL холестерол (1.12 ± 0.27 mmol/l)	r = -0.03 p = 0.759
LDL холестерол (3.44 ± 0.88 mmol/l)	r = 0.141 p = 0.200
Non-HDL холестерол (4,30 ± 0,97 mmol/l)	r = 0.28 p = 0.009
Триглицериди (1.81 ± 1.42 mmol/l)	r = 0.26 p = 0.011

От представената таблица видно, че ИМД корелира сигнификантно с възрастта, триглицеридите, серумната глюкоза, общия и non-HDL холестерол, но силата на връзката е слаба. Наблюдаваме силна корелация на ИМД с гликирания хемоглобин. При изследване на пациентите които не провеждат антихипертензивна терапия (N=35), интима медия дебелина сигнификантно корелира със стойностите на периферното систолно ($r = 0,46$; $p = 0.008$) и диастолно налягане ($r = 0,37$; $p = 0.037$), като силата на връзката е умерена по интензитет.

За определяне на най-силните предиктори за ИМД, проведехме множествен стъпаловиден линеарен регресионен анализ. Регресионният модел включва интима-медия дебелина като зависима променлива и възрастта, тютюнопушенето, фамилна обремененост, стойностите на общия, LDL и non-HDL холестерол, и определящи фактори за наличието на метабилтен синдром (периферно систолно и диастолно артериално налягане, нивата на HDL холестерола и триглицеридите, стойности на глюкозата и обиколка на талията) като независими променливи. Избрахме модел с най-висока стойност на R². Резултатите показват, че интима-медия дебелина най-силно корелира с възрастта, стойностите на общия холестерол и серумната глюкоза (R² = 0,232, F=7.57, p<0.0001), **таблица 22.**

Таблица 22.

Предиктори за СПВ в множествен стъпков линеарен регресионен анализ.

Модел	β коэффициент на регресия	Доверителен интервал на β	t	p
Constant	-0.001	-0.306 – 0.303	-0.008	0.03
Общ холестерол (mmol/l)	0.038	0.003-0.13	3.03	0.003
Стойности на серумна глюкоза (mmol/l)	0.019	0.006-0.032	2.88	0.005
Възраст (години)	0.006	0.001-0.011	2.33	0.022

Показани са само показатели имащи статистически сигнификантна стойност. Моделът включва следните независими променливи: възрастта, тютюнопушенето, фамилна обремененост, стойностите на общия и LDL холестерол и определящите фактори за наличието на метаболитен синдром.

Получихме следното уравнение на регресията:

$$\text{ИМД} = -0.001 + 0.038 \times \text{стойности на общия холестерол} + 0.019 \times \text{стойности на серумната глюкоза} + 0.006 \times \text{възраст.}$$

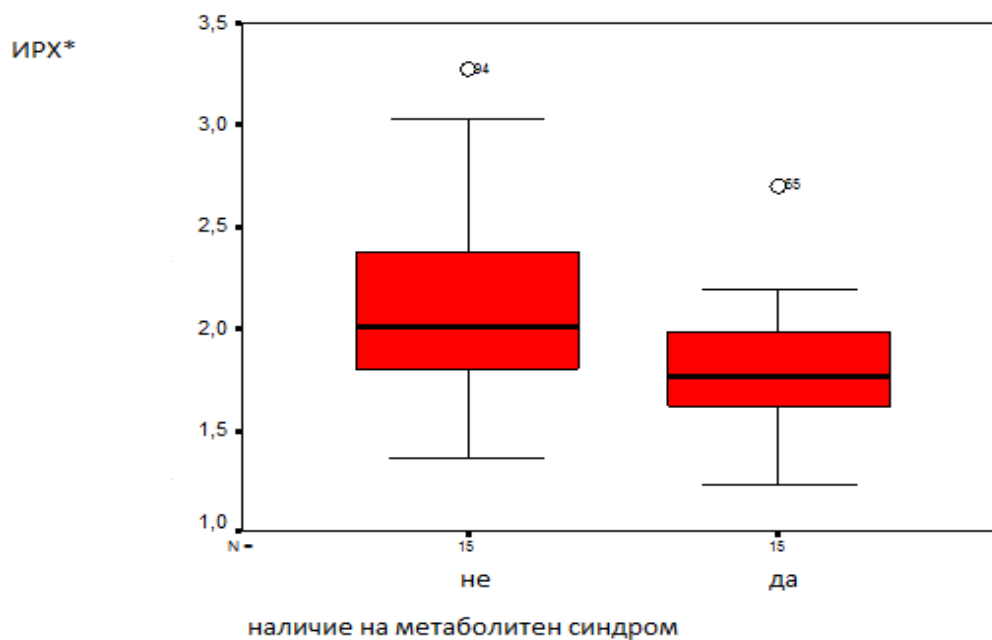
Не се наблюдава статистически сигнификантна разлика в стойностите на ИМД при пациентите в зависимост от наличието на антилипемична терапия (0,60 ± 0,84 mm при пациенти на терапия със статин спрямо 0,62 ± 1,24 mm при пациенти не провеждащи лечение, p = 0.333).

4.6. Индекс на реактивна хиперемия

Ендотелната функция бе оценена при 30 пациенти (15 с метаболитен синдром и 15 контроли).

4.6.1. Ендотелна функция и метаболитен синдром

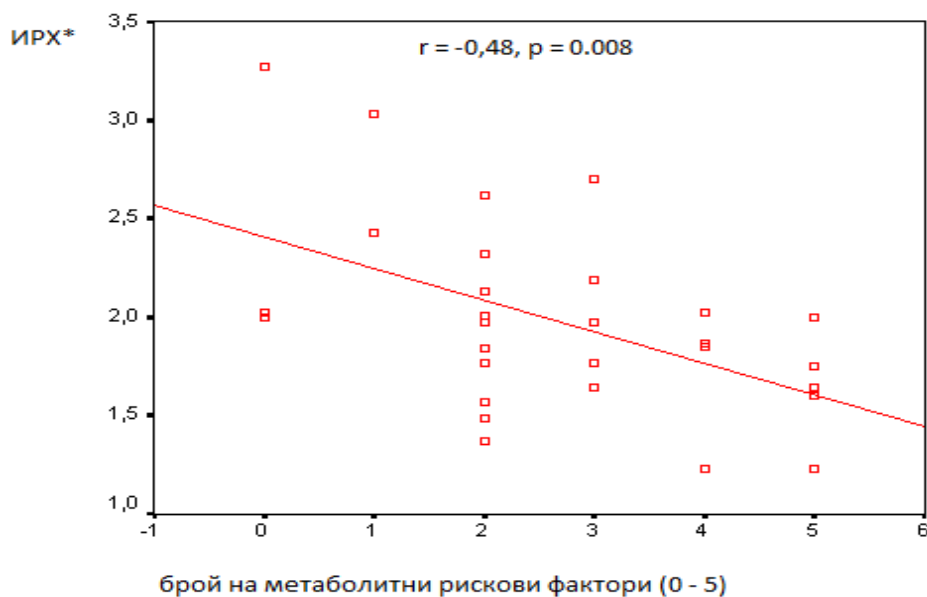
Пациентите с метаболитен синдром имат по ниска стойност на индекса на реактивната хиперемия (ИРХ), в сравнение с пациентите без метаболитен синдром (съответно $1,79 \pm 0,37$ срещу $2,12 \pm 0,53$), но тези резултати не са статистически значими, $p=0.065$ (Фиг.30).



Фигура 30. Индекс на реактивна хиперемия и метаболитен синдром. * ИРХ – индекс на реактивна хиперемия.

4.6.2. Ендотелна функция и брой метаболитни рискови фактори

Има сигнификантна корелация на индекса на реактивна хиперемия с броя на метаболитните рискови фактори ($r = -0,48$, $p = 0.008$), като с увеличаване на броя на метаболитни рисковите фактори, индексът намалява. Силата на връзката е умерена (Фиг.31).



Фигура 31. Корелация на индекса на реактивна хиперемия с броя на метаболитни рискови фактори. * ИРХ – индекс на реактивна хиперемия.

4.6.3. Ендотелна функция и рискови фактори

4.6.3.1. Ендотелна функция пол и възраст

Няма сигнификантна разлика в стойностите на индекса на реактивна хиперемия в зависимост от пола ($1,79 \pm 0,27$ срещу $2,03 \pm 0,53$, $p = 0.216$). Не се установява сигнификантна корелация на ИРХ с възрастта ($r = 0,05$, $p = 0.981$).

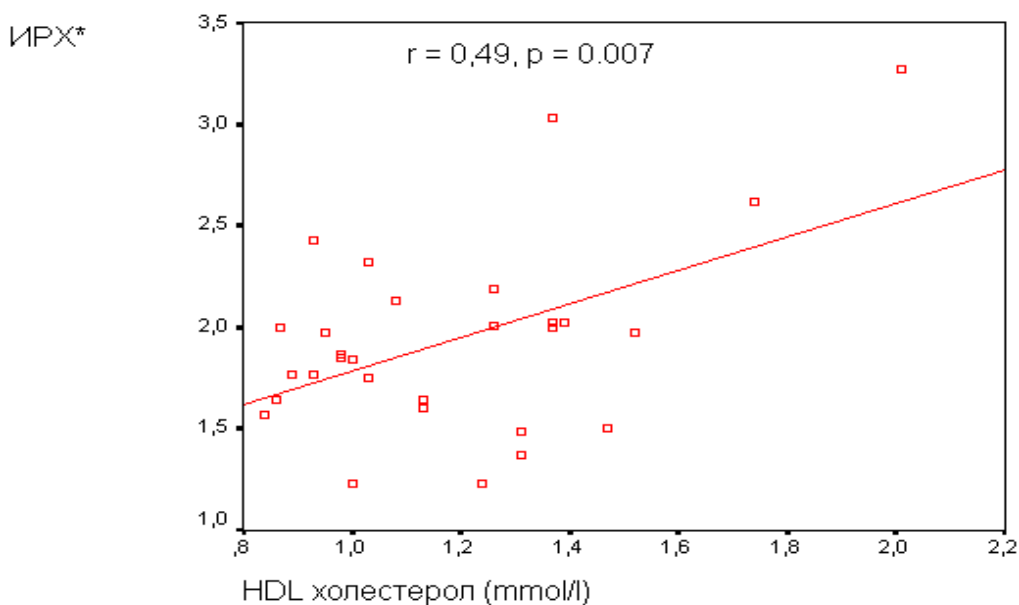
4.6.3.2. Ендотелна функция и артериална хипертония

Няма сигнификантна разлика в стойностите на индекса на реактивна хиперемия при пациенти със и без артериална хипертония (съответно $1,89 \pm 0,42$ срещу $2,23 \pm 0,62$, $p = 0.121$). При проведения корелационен анализ няма сигнификантна корелация на ИРХ с периферното систолно ($r = -0,15$; $p = 0.428$), пулсово ($r = -0,21$; $p = 0.428$) и диастолно ($r = -0,06$, $p = 0.743$) артериално налягане при всички изследвани пациенти. Стойностите на ИРХ сигнификантно корелират с периферното систолно ($r = -0,7$, $p = 0.008$) и диастолно артериално налягане ($r = -0,686$, $p = 0.010$) при пациенти непровеждащи антихипертензивно лечение ($n = 13$), като връзката е негативна и силна.

4.6.3.3. Ендотелна функция и дислипидемия

Не се установява сигнификантна разлика в индекса на реактивна хиперемия ($1,91 \pm 0,45$ срещу $2,14 \pm 0,59$, $p = 0.121$) при пациенти със и без дислипидемия.

При изследваните пациенти има сигнификантна корелация на индекса на реактивна хиперемия с нивата на HDL холестерола ($r = 0,49$, $p = 0.007$), силата на връзката е умерена (Фиг. 32).



Фигура 32. Корелация на индекса на реактивна хиперемия с HDL холестерола. *ИРХ – индекс на реактивна хиперемия.

Няма сигнификантна корелация на индекса на реактивна хиперемия с нивата на общия холестерол ($r = 0,10$, $p = 0.590$), LDL-холестерол ($r = 0,067$; $p = 0.741$) холестерол и триглицеридите ($r = 0,067$; $p = 0.741$).

4.6.3.4. Ендотелна функция и захарен диабет

Няма сигнификантна разлика в стойностите на ИРХ в зависимост от наличието на захарен диабет при пациенти в цялата група изследвани пациенти и при пациентите с метаболитен синдром (Табл. 23 А, В)

Таблица 23 А.

Индекс на реактивна хиперемия и захарен диабет при всички изследвани пациенти.

параметър	Пациенти с захарен диабет	Пациенти без захарен диабет	p
Индекс на реактивна хиперемия	1,78 ± 0,52 N ¹ = 6	2,01 ± 0,50 N ¹ = 24	0.288

¹N – общ брой пациенти.

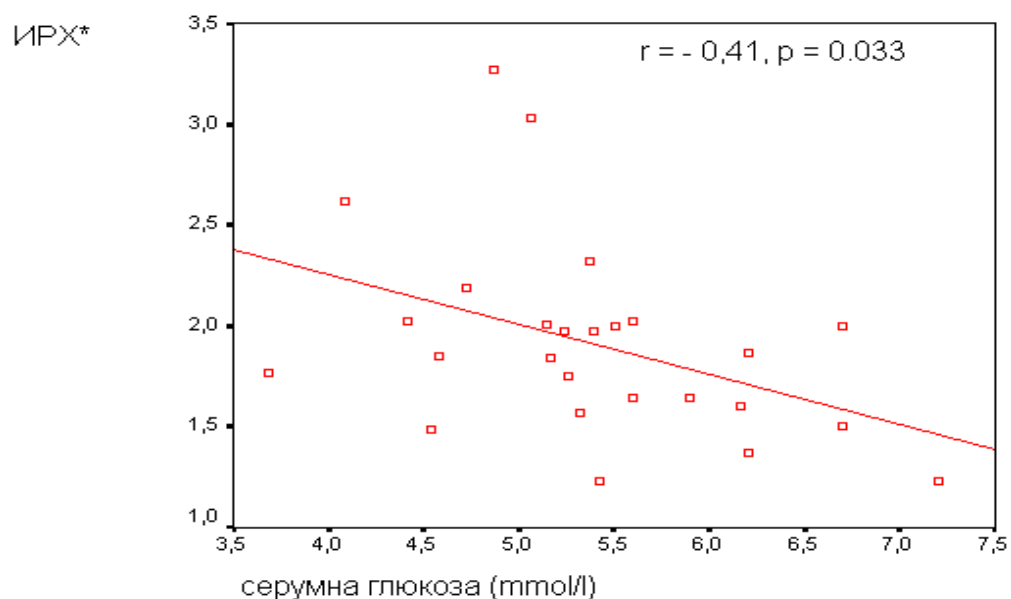
Таблица 23 В.

Индекс на реактивна хиперемия и захарен диабет тип 2 при пациенти с метаболитен синдром.

параметър	Пациенти с захарен диабет	Пациенти без захарен диабет	p
Индекс на реактивна хиперемия	1,76 ± 0,27 N ¹ = 5	2,01 ± 0,59 N ¹ = 10	0.859

¹N – общ брой пациенти.

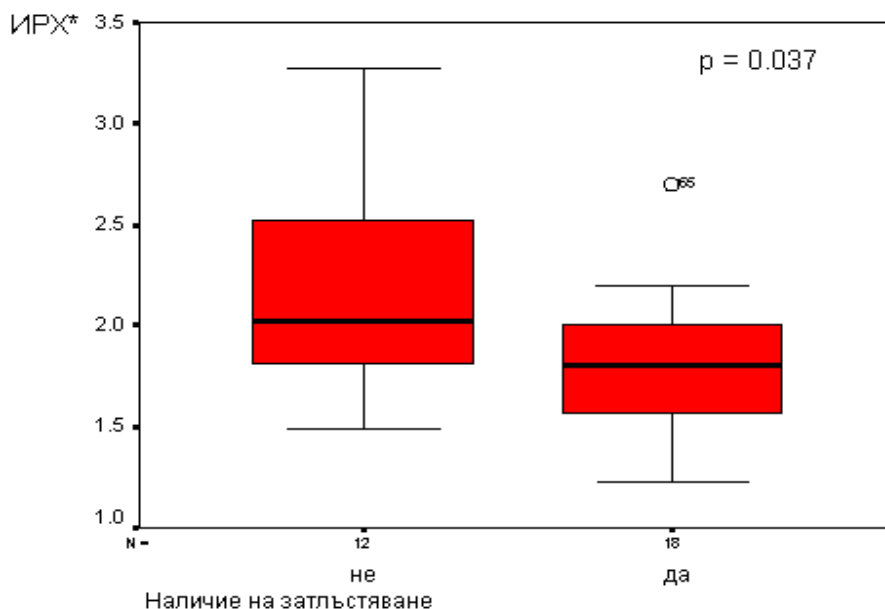
След проведения корелационен анализ наблюдаваме сигнификантна корелация на индекса на реактивна хиперемия със стойностите на серумната глюкоза ($r = -0,41$, $p = 0.033$). (Фиг. 33).



Фигура 33. Корелация на индекса на реактивна хиперемия със стойностите на серумната глюкоза. *ИРХ – индекс на реактивна хиперемия.

4.6.3.5. Ендотелна функция и затлъстяване

Има сигнификантна разлика в стойностите на индекса на реактивната хиперемия в зависимост от наличие на затлъстяване ($1,79 \pm 0.36$ при пациенти със спрямо $2,20 \pm 0,54$ при пациенти без този рисков фактор, $p = 0.037$) (Фиг. 34). ИРХ сигнификантно корелира и с обиколката на талията ($r = -0.49$, $p = 0.006$), силата на връзката е обратна и умерена.



Фигура 34. Ендотелна функция и затлъстяване. *IPX – индекс на реактивна хиперемия.

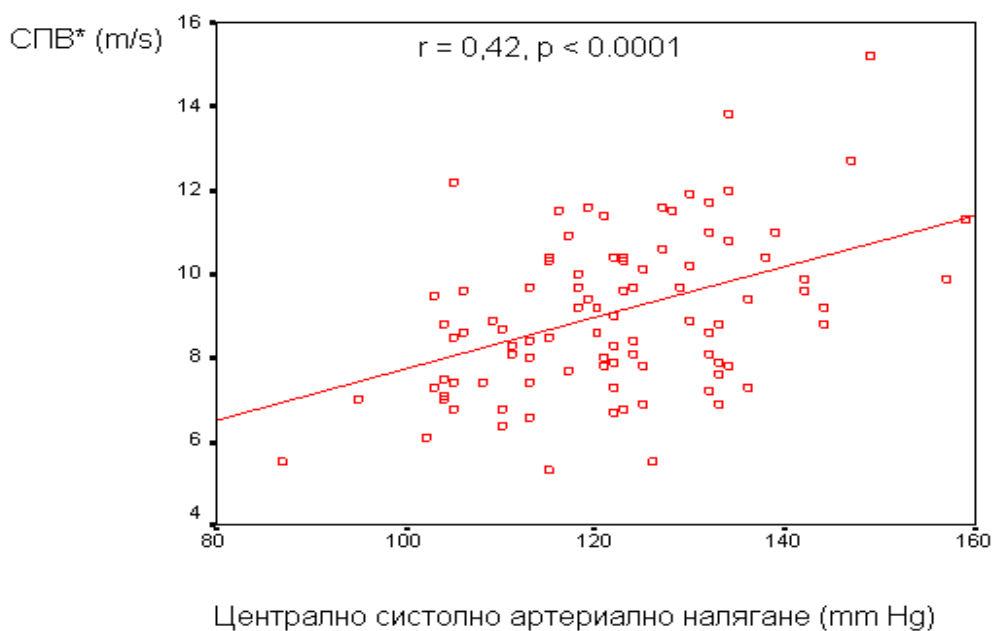
4.6.3.6. IPX, фамилна обремененост и тютюнопушене

Не се открива статистическа сигнификантна разлика в стойностите на IPX в зависимост от наличие на фамилна обремененост ($p = 0.101$) и тютюнопушене ($p = 0.470$).

4.7. Корелация между показателите, отразяващи структурни и функционални промени в съдовете при всички изследвани пациенти

4.7.1. Централно аортно налягане и каротидно-феморална скорост на разпространение на пулсовата вълна.

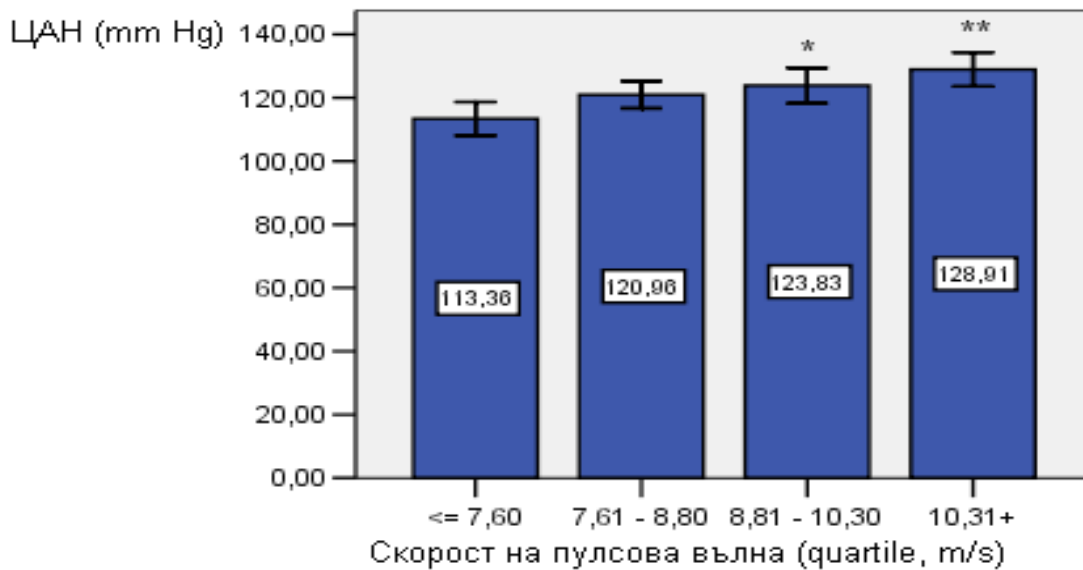
Установява се сигнификантна корелация между централното аортно налягане и каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна при изследваните пациенти, като връзката е умерена по интензитет ($r=0,42$; $p<0.0001$) (Фиг. 35).



Фигура 35. Корелация между централно аортно систолно налягане и скоростта на разпространение на пулсовата вълна. СПВ* - скорост на разпространение на пулсовата вълна.

Корелацията между посочените параметри остава статистически сигнификантна при отчитане на влиянието на пола ($r = 0.38, p=0.08$), наличието на затлъстяване ($r=0.49, p = 0.005$), захарен диабет ($r = 0.48, p = 0.022$), метаболитен синдром ($r = 0.42, p = 0.005$) и дислипидемия ($r = 0.45, p = 0.03$). При отчитане на влиянието на възрастта ($r=0.33, p = 0.132$) и артериалната хипертония ($r = 0.28, p=0.209$), корелацията между централно систолно артериално налягане и скоростта на пулсовата вълна става несигнификантна.

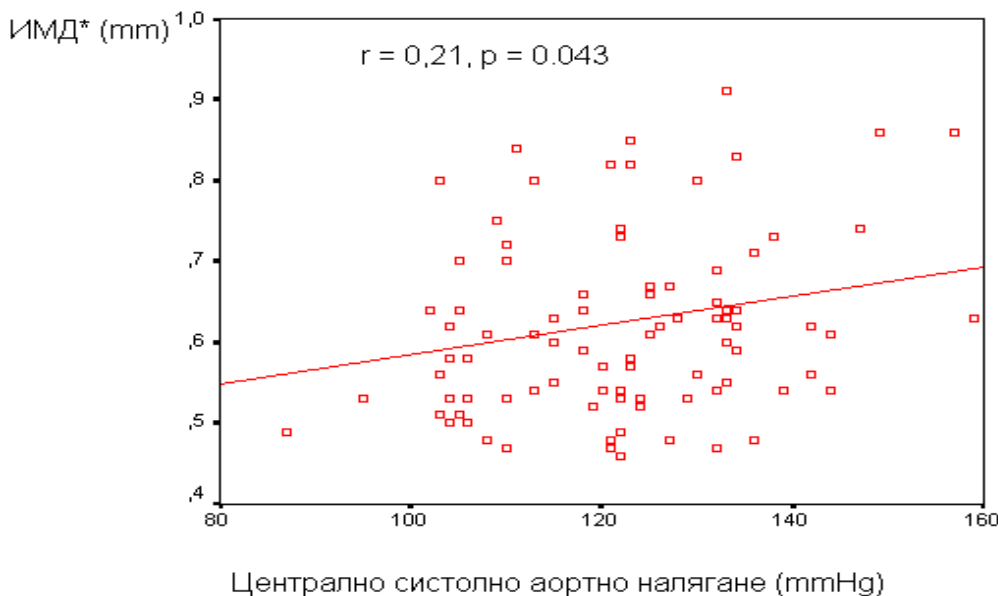
Проведения Post Hoc анализ показва, че пациентите със стойности на СПВ в трети ($8.81-10.30 \text{ m/s}$, $p = 0.022$) и четвърти quartile ($>10.31 \text{ m/s}$, $p < 0.0001$) имат сигнификантно по-високи стойности на централното аортно систолно налягане в сравнение с пациентите със стойности на СПВ в първи quartile ($\leq 7.60 \text{ m/s}$), **Фиг 36.**



Фигура 36. Централно систолно аортно налягане (ЦАН) и СПВ. * $p = 0.022$, ** $p < 0.0001$ при сравнение с пациентите със стойности на СПВ в първи quartile.

4.7.2. Централно аортно налягане и дебелина на интима-медия слой на обща каротидна артерия

Нашите резултати показват, че има сигнификантна корелация между централно аортно систолно налягане и дебелината на интима-медия слой на обща каротидна артерия, но връзката между тези параметри е слаба ($r = 0,21$; $p = 0.043$) (Фиг.37).



Фигура 37. Корелация между централното аортно систолно налягане и дебелината на интима медия слой на обща каротидна артерия. *ИМД – интима-медия дебелина.

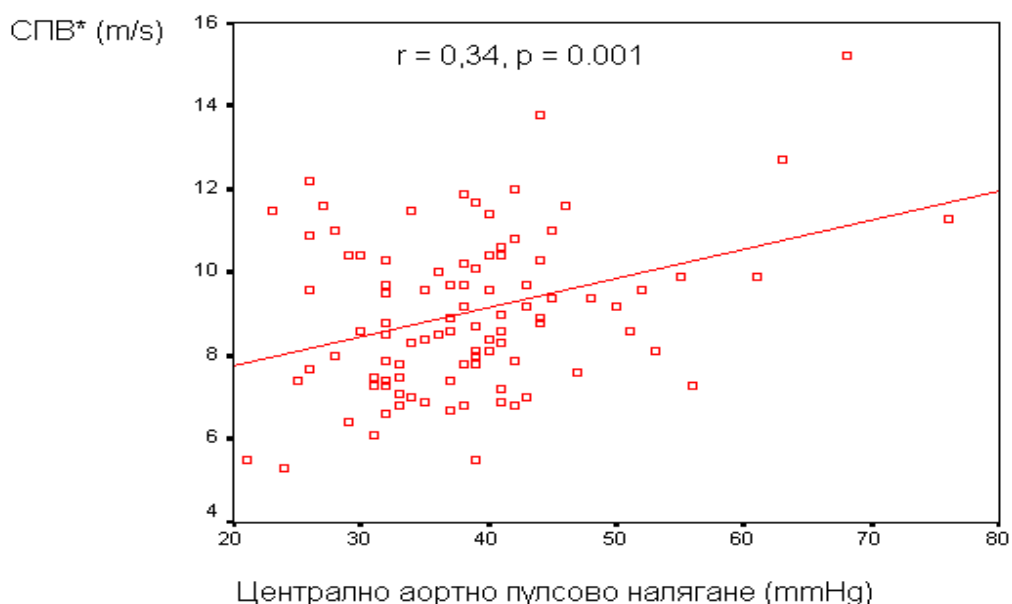
При отчитане на влиянието на пола ($r = 0.43$, $p = 0.04$), наличие на затлъстяване ($r = 0.42$, $p = 0.04$) и захарен диабет ($r = 0.45$, $p = 0.03$) корелацията между посочените параметри става по-силна. При отчитане на влиянието на възрастта и наличието на метаболитен синдром корелацията между централно систолно артериално налягане и интима-медия дебелина става несигнификантна ($p = ns$).

4.7.3. Централно аортно налягане и индекс на реактивна хиперемия

Не се установява сигнификантна корелация между централно аортно налягане и индекса на реактивната хиперемия ($r = -0.1$, $p = 0.582$).

4.7.4. Централно пулсово налягане и скорост на разпространение на пулсовата вълна

Има сигнификантна корелация между централното аортно пулсово налягане и скоростта на разпространение на пулсовата вълна, като силата на връзката е умерена по интензитет ($r = 0,34$; $p = 0.001$), **Фигура 38**.



Фигура 38. Корелация между централно аортно пулсово налягане и скорост на разпространение на пулсовата вълна.

Корелацията между посочените параметри става несигнификантна при отчитане на влиянието на пола ($r = 0.34$, $p = 0.132$), възрастта ($r = 0.163$, $p = 0.48$), наличието на метаболитен синдром ($r = 0.18$, $p = 0.29$), захарен диабет ($r = 0.28$, $p = 0.22$) и артериална хипертония ($r = 0.28$, $p = 0.2$) и остава статистически значима

при отчитане на влиянието на наличие на затлъстяване ($r = 0.46$, $p = 0.032$) и дислипидемия ($r = 0.33$, $p = 0.04$).

4.7.5. Централно пулсово налягане и индекс на реактивна хиперемия

Няма сигнификантна корелация между централното аортно пулсово налягане и индекса на реактивна хиперемия ($r = -0.24$, $p = 0.192$).

4.7.6. Централно пулсово налягане и ИМД

Наблюдава се сигнификантна корелация между централното пулсово налягане и дебелината на интима-медия слой на общата каротидна артерия, след отчитането на влиянието на пола ($r = 0.56$, $p = 0.008$), наличието на метаболитен синдром ($r = 0.55$, $p = 0.01$), затлъстяване ($r = 0.56$, $p = 0.007$), артериалната хипертония ($r = 0.54$, $p = 0.01$), захарен диабет ($r = 0.56$, $p = 0.008$) и дислипидемия ($r = 0.49$, $p = 0.002$). Корелацията между посочените параметри е силна.

4.7.7. Augmentation Pressure, Augmentation Index и други параметри, отразяващи съдова структура и функция

Няма сигнификантна корелация между Augmentation Pressure със скоростта на разпространение на пулсовата вълна ($r = 0.175$, $p = 0.087$), дебелината на интима медия слой ($r = 0.13$, $p = 0.205$) и индекса на реактивната хиперемия ($r = 0.02$, $p = 0.893$). Не се установява сигнификантна корелация на Augmentation Index със скоростта на разпространение на пулсовата вълна ($r = 0.05$, $p = 0.603$), дебелината на интима медия слой ($r = 0.128$, $p = 0.228$), както и индекса на реактивната хиперемия ($r=0.13$, $p = 0.49$).

Корелацията между централно аортно систолно налягане, централно аортно пулсово, Augmentation Pressure, Augmentation Index и други параметри отразяващи структурните и функционалните промени в съдовете у посочените параметри е представена на **Таблица 24**.

Таблица 24.

Корелация между централно аортно систолно и пулсово налягане, Augmentation Pressure, Augmentation Index с други параметри, отразяващи съдовата структура и функция.

	Скорост на пулсовата вълна (9,04 ± 1,82 m/s), N ¹ =97	Интима-медия дебелина (0,62 ± 0,11 mm), N ¹ =90	Индекс на реактивна хиперемия (1,96 ± 0,48), N ¹ =30
Централно аортно систолно налягане (121,25 ± 13,4 mm/Hg)	r = 0,42 p < 0.0001	r = 0,21 p = 0.042	r = -0,10 p = 0.582
Централно аортно пулсово налягане (38,34 ± 9,27 mm/Hg)	r = 0,34 p = 0.001	r = 0,19 p = 0.077	r = -0,24 p = 0.192
Augmentation Pressure (11,7 ± 5,59 mm/Hg)	r = 0,17 p = 0.087	r = 0,13 p = 0.205	r = 0,02 p = 0.893
Augmentation Index % (28,56 ± 8,71)	r = 0,05 p = 0.603	r = 0,13 p = 0.228	r = 0,13 p = 0.490

¹ N – общ брой изследвани пациенти.

4.7.8. Централно аортно систолно, централно аортно пулсово налягане, Augmentation Pressure, Augmentation Index и наличие на плаки по каротидните артерии.

Няма сигнификантна разлика в стойностите на централното аортно систолно налягане, централното аортно пулсово налягане, Augmentation Pressure, Augmentation Index в зависимост от наличие на плаки при изследваните пациенти (Табл. 25).

Таблица 25.

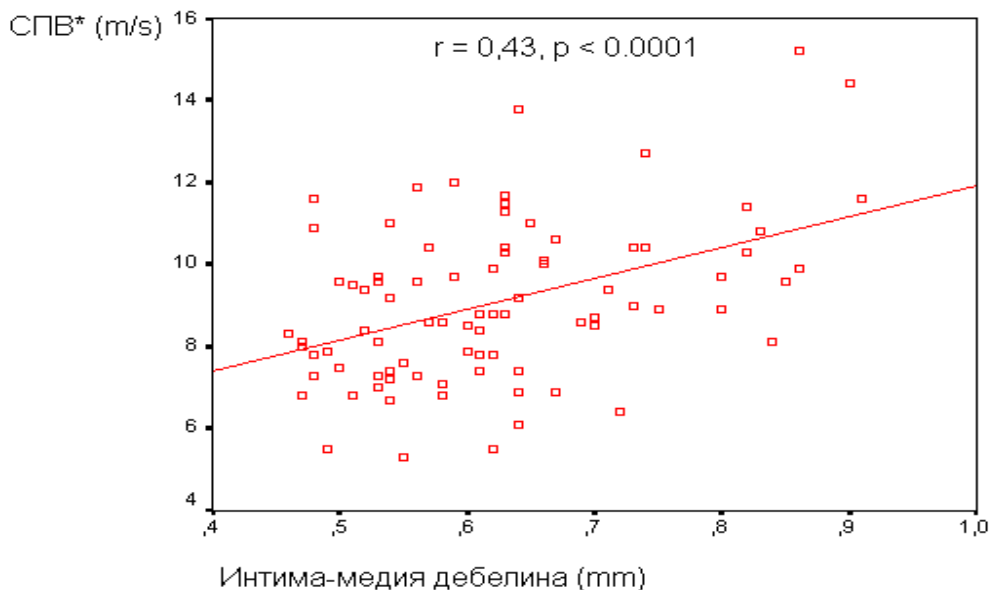
Корелация между централно аортно систолно, централно аортно пулсово налягане, Augmentation Pressure, Augmentation Index и наличие на плаки по каротидните съдове.

	Пациенти с плаки N ¹ =27	Пациенти без плаки N ¹ =66	p
Централно Аортно налягане, mm Hg	125,25 ± 14,09	120,72 ± 13,12	0,141
Централно Пулсово Налягане, mm Hg	40,98 ± 10,75	38,06 ± 8,44	0.169
Augmentation Pressure, mm Hg	13,14 ± 5,94	11,65 ± 5,28	0.235
AiX (%)	30,1 ± 8,1	28,00 ± 9,25	0.325

¹N – общ брой пациенти.

4.7.9. Скорост на разпространение на пулсовата вълна и дебелина интима-медия слой на обща каротидна артерия.

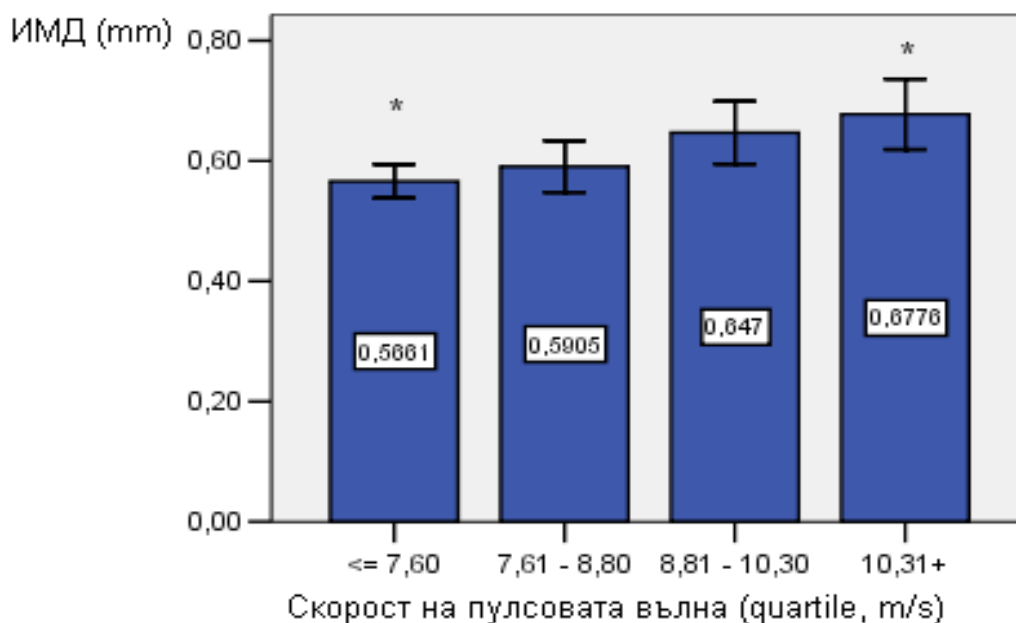
Има сигнификантна корелация между каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна и дебелината на интима-медия слой на общата каротидна артерия, като връзката е умерена по интензитет ($r = 0,43$; $p < 0.0001$) (Фиг. 39).



Фигура 39. Корелация между скоростта на разпространение на пулсовата вълна и дебелината на интима-медия слой на обща каротидна артерия.*СПВ – каротидно-феморална скорост на разпространение на пулсоват вълна.

Връзката между посочените показатели остава сигнификантна и става още по-силна при отчитане на влиянието на пола ($r = 0.63$, $p = 0.002$), възрастта ($r = 0.52$, $p = 0.015$), наличието на затлъстяване ($r = 0.64$, $p = 0.002$), артериална хипертония ($r = 0.58$, $p = 0.005$), захарен диабет ($r = 0.62$, $p = 0.002$), дислипидемия ($r = 0.61$, $p = 0.003$) и метаболитен синдром ($r = 0.59$, $p = 0.004$).

Дебелината на интима-медия слой е сигнификантно по-висока при пациенти със стойности на СПВ в четвърти quartile (>10.31 m/s) при сравнение с пациентите със стойности на СПВ в първи quartile ($<+7.61$ m/s, $p = 0.002$), **Фигура 40.**



Фигура 40. Интима медия дебелина (ИМД) и СПВ. * $p = 0.002$ при сравнение на ИМД при пациентите със стойности на СПВ в първи и четвърти quartile.

4.7.10. Скорост на пулсовата вълна и индекс на реактивната хиперемия

Не се установява сигнификантна корелация между скоростта на пулсовата вълна и индекса на реактивната хиперемия. С увеличаване на скоростта на пулсовата вълна индексът на реактивна хиперемия намалява ($r = -0,72$, $p = 0.706$).

4.7.11. Интима-медия дебелина на общата каротидна артерия и индекс на реактивна хиперемия

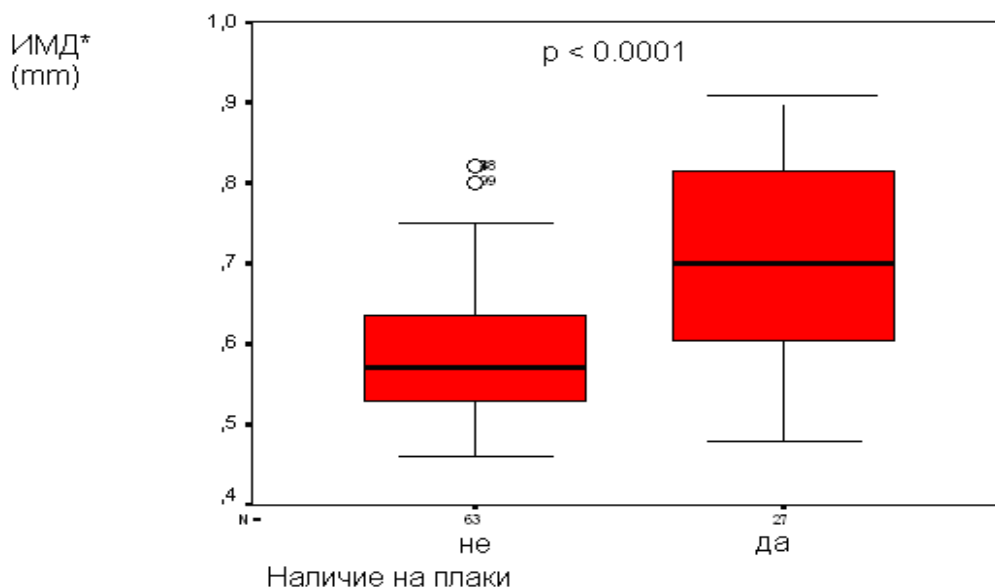
Няма сигнификантна корелация между интима-медия дебелината на общата каротидна артерия и индекса на реактивна хиперемия при изследваните пациенти. С увеличаване на дебелината на интима-медия слоя, индексът на реактивната хиперемия намалява ($r = -0.27$, $p = 0.141$).

4.7.12. Наличие на плаки по каротидните съдове и скорост на разпространение на пулсовата вълна

Не се установява сигнификантна разлика между скоростта на разпространените на пулсовата вълна и наличието на плаки по каротидните съдове ($p = 0.101$) (Табл. 26).

4.7.13. Интима-медия дебелина на обща каротидна артерия и наличие на плаки.

При изследваните пациенти има сигнификантна разлика в дебелината на интима-медия слой на общата каротидна артерия в зависимост от наличие на плаки по каротидните съдове $p < 0.0001$ (Фиг. 41, табл. 26).



Фигура 41. Зависимост между дебелината на интима-медия слой и наличието на плаки по каротидните съдове. *ИМД – интима-медия дебелина на обща каротидна артерия.

4.7.14. Наличие на плаки по каротидните съдове и индекс на реактивна хиперемия

Няма сигнификантна разлика в стойностите на индекса на реактивна хиперемия при пациенти без ($2,02 \pm 1,96$, $n = 10$) и със плаки ($1,96 \pm 0,67$, $n = 20$) по каротидните съдове, $p = 0.45$.

Зависимостта между посочените параметри и наличието на плаки по каротидните съдове е представена на **Таблица 26**.

Таблица 26. Зависимост между каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна, интима-медия дебелина, индекс на реактивна хиперемия и наличие на плаки по каротидните съдове.

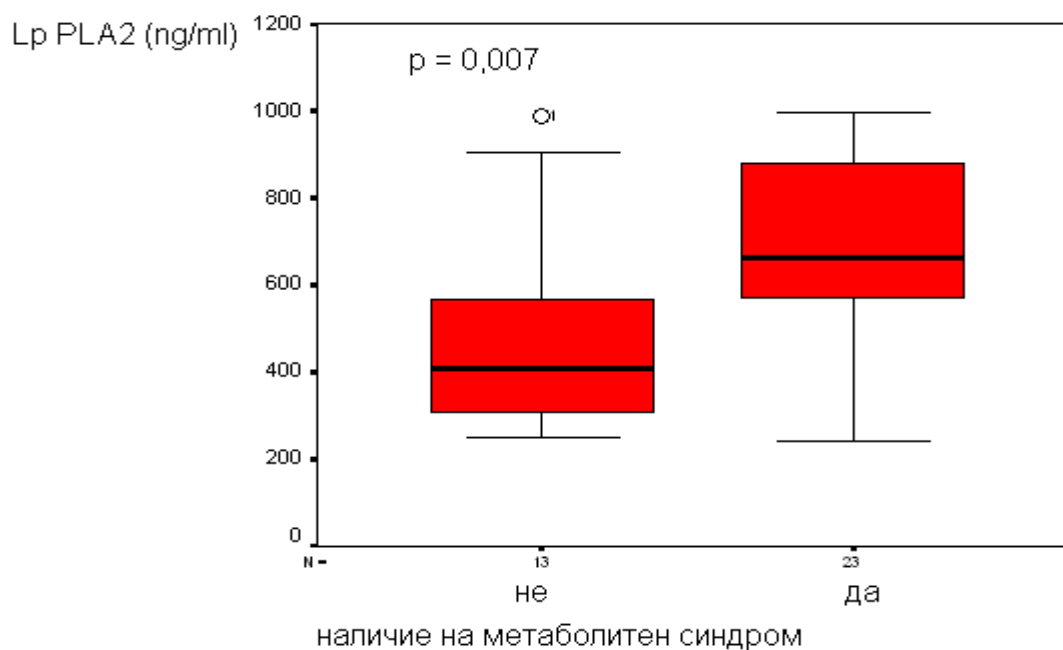
	Пациенти с плаки, N ¹ =27	Пациенти без плаки, N ¹ =66	p
Скорост на пулсовата вълна, m/s, N ¹ =91)	9,55 ± 2,37	8,82 ± 1,66	0,101
Интима-медия дебелина,mm, N ¹ =90)	0,70 ± 0,12	38,06 ± 8,44	<0.0001
Индекс на реактивна хиперемия, N ¹ =30	1,96 ± 0,67	1,96 ± 0,67,	0.45

¹N – общ брой пациенти.

4.8. Липопротеин-асоцирана фосфолипаза A2

4.8.1. Липопротеин-асоцирана фосфолипаза A2 при пациенти със и без метаболитен синдром

Нивата на биомаркерът липопротеин-асоцирана фосфолипаза A2 (Lp PLA2) са статистически сигнификантно по високи при пациентите с метаболитен синдром в сравнение с пациентите без метаболитен синдром (**p = 0.007**) (Фигура 42, Таблица 27).



Фигура 42. Lp – PLA2 и метаболитен синдром

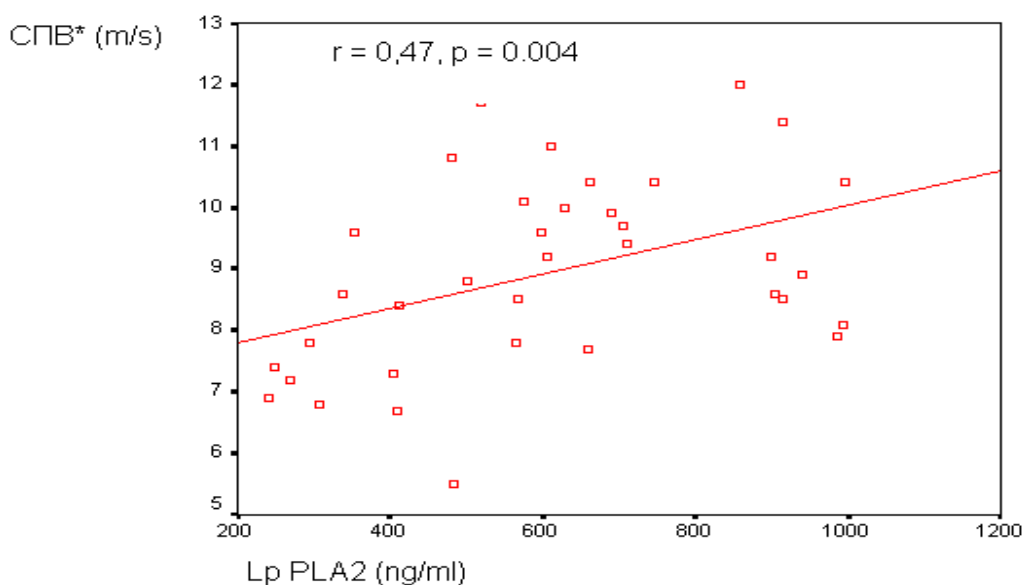
Таблица 27.
Липопротеин-асоцирана фосфолипаза А 2 при пациенти със и без метаболитен синдром.

Параметър	Пациенти без метаболитен синдром, N ¹ =15	Пациенти с метаболитен синдром, N ¹ =25	p
Липопротеин-асоцирана фосфолипаза А2 (610.83 ± 233.41), ng/ml N ¹ =40	Среден ранк (сума от ранкове) 22.09 (508.00)	Среден ранк (сума от ранкове) 12.15 (158.00)	0.007
	Средна Стойност ± СО* 484.38±232.95	Средна стойност ± СО* 682.30±205.64	

¹N= - общ брой изследвани пациенти, *СО – стандартно отклонение.

4.8.2. Липопротеин – асоцирана фосфолипаза А2 и параметри, отразяващи структурни и функционални промени в съдовете

Нивата на Lp-PLA2 сигнификантно корелират със стойностите на каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна ($r = 0,47$, $p = 0.004$), като силата на връзката е умерена по интензитет (**Фигура 43**).

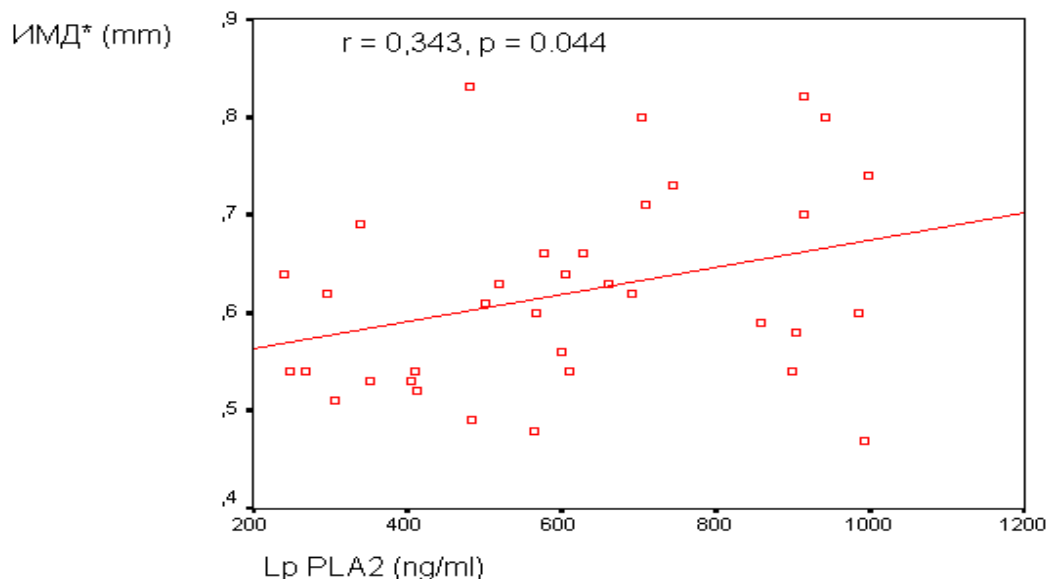


Фигура 43. Корелация на Lp-PLA2 с каротидно-феморалната скорост на разпространение на пулсовата вълна. *СПВ – скорост на пулсовата вълна.

При отчитането на влиянието на пола ($r = 0.47$, $p = 0.02$), възрастта ($r = 0.41$, $p = 0.003$), наличието на артериална хипертония ($r = 0.47$, $p = 0.03$), затлъстяване ($r = 0.49$, $p = 0.02$), захарен диабет ($r = 0.46$, $p = 0.04$) и нивата на общия ($r = 0.46$, $p =$

0.03), LDL ($r = 0.45$, $p = 0.04$), HDL холестерол ($r = 0.46$, $p = 0.03$) и триглицеридите ($r = 0.43$, $p = 0.04$) връзката между посочените параметри остава статистически сигнификантна. При отчитането на влиянието на метаболитния синдром върху тези параметри корелацията между Lp-PLA2 става статистически незначима ($p = ns$).

Има сигнификантна корелация на нивата на Lp-PLA2 със стойностите на интима-медия дебелината на общата каротидна артерия ($r = 0,343$, $p = 0.044$), като силата на връзката е умерена по интензитет (**Фигура 44**).



Фигура 44. Корелация на нивата на Lp-PLA2 със стойностите на интима-медия дебелината на обща каротидна артерия. * ИМД – интима-медия дебелина.

При отчитането на влиянието на пола ($r = 0.47$, $p = 0.02$), възрастта ($r = 0.38$, $p = 0.04$), наличието на артериална хипертония ($r = 0.45$, $p = 0.03$), затлъстяване ($r = 0.44$, $p = 0.04$), захарен диабет ($r = 0.48$, $p = 0.25$), нивата на HDL холестерол ($r = 0.46$, $p = 0.03$) и триглицеридите ($r = 0.46$, $p = 0.003$) връзката между посочените параметри остава статистически сигнификантна.

При отчитането на влиянието на нивата на общия холестерол, LDL холестерол и наличието на метаболитен синдром върху корелацията, тя става статистически незначима ($p = ns$).

Няма сигнификантна корелация на биомаркера с другите параметри, отразяващи структурни и функционални промени в съдовете (**Табл.28**).

Таблица 28.

Корелация на Lp PLA2 с параметрите, характеризиращи структурни и функционални промени в съдовете.

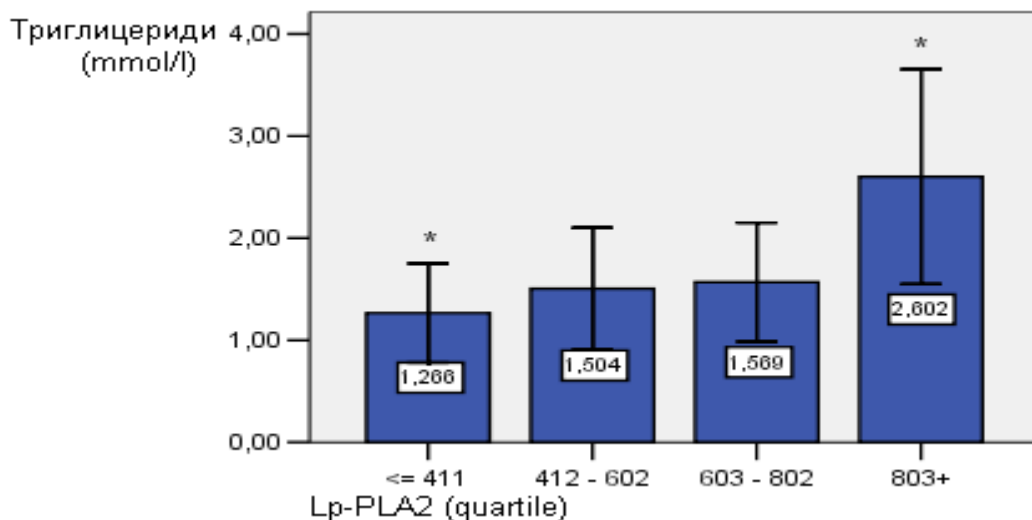
	Лipopротейн асоциирана фосфолипаза A2 (610.83 ± 233.41), ng/ml
Централно систолно артериално налягане (121,52 ± 13,40 mm/Hg), N ¹ =99	r = 0.025 p = 0.887
Централно пулсово артериално налягане (38,34 ± 9,27 mm/Hg), N ¹ =99	r = 0.085 p = 0.625
Augmentation Pressure, (11,70 ± 5,59 mm/Hg), N ¹ =99	r = 0.241 p = 0.156
Augmentation Index (28,56 ± 8,71 mm/Hg), N ¹ =99	r = 0.014 p = 0.933
Скорост на пулсовата вълна (9,04 ± 1,92 m/s), N ¹ =97	r = 0.47 p = 0.004
Интима-медия дебелина (0,62 ± 0,11mm), N ¹ =90	r = 0.343 p = 0.044
Индекс на реактивна хиперемия (1,96 ± 0,48), N ¹ =30	r = -0.03 p = 0.887

Няма статистически сигнификантна разлика в стойностите на Lp-PLA2 в зависимост от наличие на плаки по каротидните съдове, но стойностите на биомаркера са по-високи при пациенти с плаки (700,83 ± 250,92 срещу 565,83 ± 215,54 ng/ml, p = 0.127)

4.8.3. Лipopротейн асоциирана фосфолипаза A2 и клинични параметри на пациентите

Пациентите със стойности на Lp-PLA2 в четвърти quartile (>803 ng/ml) имат статистически сигнификантно по-високи стойности на триглицеридите в сравнение с пациентите със стойности на Lp-PLA2 в първи quartile (<= 411 ng/ml, **p = 0.022**),

Фигура 45.



Фигура 45. Lp-PLA2 и триглицериди. * $p = 0.022$ при сравнение на нивата на триглицеридите при пациентите със стойности на Lp-PLA2 в първи и четвърти quartile.

Резултатите относно корелацията на Lp PLA2 и другите клиничните параметри на пациентите са отразени на **Таблица 29**.

Таблица 29.

Корелация на нивата на Lp PLA2 и клиничните параметри на изследваните пациенти.

	Липопротеин асоцирана фосфолипаза A2 (610.83 ± 233.41), ng/ml
Възраст (53.05 ± 4.72 години)	$r = 0.041$ $p = 0.814$
Индекс на телесната маса (32.27 ± 6.67 kg/m ²)	$r = 0.177$ $p = 0.301$
Периферно систолно артериално налягане (130.43 ± 13.11 mm/Hg)	$r = 0.018$ $p = 0.919$
Периферно диастолно артериално налягане (81.67 ± 9.90 mm/Hg)	$r = -0.031$ $p = 0.856$
Периферно пулсово артериално налягане (48.01 ± 8.50 mm/Hg)	$r = -0.07$ $p = 0.696$
Серумна глюкоза (6.04 ± 1.86 mmol/l)	$r = 0.243$ $p = 0.166$
Общ холестерол (5.43 ± 0.95 mmol/l)	$r = 0.226$ $p = 0.185$
HDL холестерол (1.12 ± 0.27 mmol/l)	$r = 0.014$ $p = 0.935$
LDL холестерол (3.44 ± 0.88 mmol/l)	$r = 0.080$ $p = 0.644$
Non-HDL холестерол (4.30 ± 0.97 mmol/l)	$r = 0.23$ $p = 0.17$
Триглицериди (1.81 ± 1.42 mmol/l)	$r = 0.35$ $p = 0.035$

От представената таблица видно, че от изследваните клинични показатели на пациентите, Lp-PLA2 корелира единствено с нивата на триглицеридите ($r = 0,35$, $p = 0.035$), като силата на връзката е умерена.

ГЛАВА V

ДИСКУСИЯ

Разработените в последните десетилетия методики, които позволяват неинвазивно да се оценят морфологичните и физиологичните промени в съдовете биха могли да способстват за по-прецизна рискова стратификация на пациентите, основана на детекция на субклинична атеросклероза, както и за по детайлно разкриване на механизмите, по които съответните рискови фактори водят до развитие на съответните съдови усложнения [189].

Една от основните цели на тези методики е да се отдиференцират високорисковите пациенти за настъпване на неблагоприятни сърдечно- и мозъчно-съдови събития, поради това най-подходящи за изследване са пациенти, които имат традиционни сърдечно-съдови рискови фактори, но нямат установено сърдечно-съдово заболяване - преживеният миокарден инфаркт или мозъчен инсулт автоматично поставя пациентите във високорисковата група, където терапията за редуцията на риска е ясна [104]. По друг начин стои въпроса с пациентите в интермедиерен риск, където терапевтичното поведение, а и самият риск, дали е висок или нисък не са изяснени. Поради това именно пациентите с интермедиерен риск са най подходящи за допълнително и по прецизно изследване на риска.

С оглед на това за целите на настоящото проучване са изследвани пациенти по предварително селектирани включващи и изключващи критерии (описани в глава материали и методи) – това са здрави, без установени сърдечно- и мозъчно-съдови заболявания пациенти на средна възраст от 45 до 59 г. Пациентите с наличие на стенокардна симптоматика, патологични промени в ЕКГ, хемодинамично значими клапни лезии и левокамерна систолна дисфункция също бяха изключени от проучването. Ограничението на възрастовата група се е наложило от факта, че съдовата ригидност, както и задебеляването на интимамедия слой, прогресивно се увеличава с възрастта.

Основният акцент на настоящото проучване са пациенти с метаболитен синдром – изборът именно на такава група пациенти е обоснован от факта, че пациентите с метаболитен синдром много често попадат в групата с интермедиерен риск за

настъпването на сърдечно- и мозъчно-съдови усложнения, но в същото време има нарастващи доказателства за това, че наличието на метаболитен синдром се характеризира с висок риск от неблагоприятни сърдечно- и мозъчно-съдови събития и смърт [122,136,147,191]. От общо 99 изследвани пациенти 66 (66,6%) са с метаболитен синдром.

Известно е, че наличието на захарен диабет определя пациентите като високорискови за развитие на атеросклероза, в същото време много пациенти с метаболитен синдром са с нарушен въглехидратен толеранс, а в последствие развиват и захарен диабет. За да оценим до каква степен захарният диабет влияе на развитието на съдовите промени при пациентите с метаболитен синдром, наличието му не е изключващ критерий в настоящото проучване.

5.1.Обща характеристика на пациентите

От цялата група изследваните пациенти, преобладават пациентите от женски пол и съответно 39,4 % (39) са от мъжки пол. Най-често срещаният рисков фактор е дислипидемия – 81,8 % от пациентите са с дислипидемия, основно за сметка на повишените триглицериди и нисък HDL холестерол – което е типична констелация за пациентите с метаболитен синдром, и е резултат на това, че повечето от изследваните пациенти са с метаболитен синдром. Правят впечатление относително не много високите стойности на общия и LDL холестерол при цялата изследвана група. Сравнително малък процент от пациентите с дислипидемия (19,7%) провеждат терапевтично лечение със статин. Това се дължи на факта, че много от пациентите с дислипидемия не знаят за наличие на такава.

На второ място сред рисковите фактори се нарежда артериалната хипертония – 78,8% (62) от пациентите са с установена артериална хипертония. Преобладаващата част от пациентите провеждат антихипертензивно лечение. Средната стойност на периферното систолно и диастолно налягане при пациентите провеждащи лечение е в границите на нормата, въпреки това голям процент от тези пациенти (31,3%) са с лош контрол на артериалното налягане.

Третият по честота сърдечно-съдов рисков фактор при изследваните пациенти е затлъстяването – 63,6 % от пациентите са с индекс на телесната маса над 30 kg/m². Високият процент на пациенти със затлъстяване в нашето проучване се дължи на

това, че наличието му е един от основните критерии за наличие на метаболитен синдром.

Наличието на захарен диабет тип 2 е четвъртият по честота сърдечно-съдов рисков фактор при всички изследвани пациенти (30,3% от изследваната група). Като цяло пациентите със захарен диабет имат сравнително добър контрол на кръвната захар – средната стойност на гликирания хемоглобин е $6,78 \pm 1,53\%$. По голямата част от изследваните в нашето проучване пациенти (83,3%) знаят за наличие на захарен диабет и провеждат съответното лечение, като основната част от тях са на перорална терапия и само 4 от общо 25 лекувани за захарен диабет пациенти са на лечение с инсулин. 16,6 % (5) от пациентите са с новооткрит захарен диабет и съответно не са провеждали лечение за него.

Сравнително неголям процент от пациентите са настоящи пушачи (20,2%).

9,1% от изследваните пациенти имат фамилна обремененост за ИБС.

5.2. Сравнение на основните клинични характеристики на пациентите в групите със и без метаболитен синдром

Метаболитният синдром представлява съвкупност от метаболитни рискови фактори и се характеризира с повишен възпалителен и протромботичен отговор, нарушаване на фибринолитичните свойства и ендотелна дисфункция, и като резултат развитие на съдова структурна и физиологична дисфункция [19,32,177,237]. Основният проблем при определяне на наличието на метаболитен синдром при пациентите е с избора на подходяща дефиниция. За целите на нашето проучване използваме дефиницията на National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III. Изборът на тази дефиниция се обуславя от следните причини:

- има нарастващи доказателства относно ключовата роля на адипоцитите в абдоминалната мастна тъкан в патогенезата на съдовите усложнения и развитието на инсулинова резистентност при пациенти с метаболитен синдром [177]. С настоящата дефиниция наличието на инсулинова резистентност не е задължителен, а един от възможните критерии, което подчертава ролята и на абдоминалното затлъстяване, а не само на инсулиновата резистентност в патогенезата на метаболитния синдром.

- Използването при дефинирането на метаболитния синдром на обиколката на талията, а не индекса на телесната маса, подчертава важното значение на абдоминалното затлъстяване в патогенезата му.

Според критериите на NCEP ATP III 66,7 % (66) от изследваните в нашето проучване пациенти са с метаболитен синдром, останалите 33,3 % (33) са без метаболитен синдром.

При сравняване на клиничните характеристики при двете групи пациенти не се открива статистически сигнификантна разлика по отношение на пола, възрастта, нивата на общия и LDL холестерол, процента на пушачите и фамилно обременените. Данните от други проучвания показват, че всеки от тези рискови фактори може да оказва влияние на съдова ригидност, интима-медия дебелина и ендотелна функция [97,139,152,266]. Липсата на статистически сигнификантна разлика в посочените показатели, показва че те не оказват съществено влияние при сравнение на получените резултати между групите пациенти със и без метаболитен синдром. Резултатите от нашето проучване не показват сигнификантна разлика в стойностите на non-HDL холестерола [37] при двете групи пациенти.

Тъй като основните критерии за наличие на метаболитен синдром са затлъстяване, хипергликемия на гладно или захарен диабет тип 2, артериална хипертония, повишените триглицериди и нисък HDL холестерол, се наблюдава статистически сигнификантна разлика в посочените показатели между двете групи пациенти.

В изследваната популация на пациенти с метаболитен синдром, най-честият метаболитен рисков фактор е абдоминалното затлъстяване, определено с > 88 cm обиколка на талията при жени и >102 cm при мъже – това са 95,5 % (63) от пациентите с метаболитен синдром. Следващите по честота метаболитни рискови фактори са артериалната хипертония (93,9%), като стойностите на периферно систолно, но не и периферно пулсово и диастолно налягане са сигнификантно по-високи при пациенти с метаболитен синдром в сравнение с пациентите без метаболитен синдром и дислипидемия (86,4%) - за сметка на хипертриглицеридемия и нисък HDL холестерол. Честотата и на трите изброени рискови фактори е много голяма. Общо 65% от изследваните пациенти с

метаболически синдром имат нарушение във въглехидратната обмяна, като 22,6% от пациентите са с повишена глюкоза на гладно и 42,4% са с вече развит захарен диабет тип 2. С прогресирането на нарушаването на въглехидратната обмяна при метаболически синдром, в последствие се развива захарен диабет тип 2, което обяснява високия процент диабетици при пациентите с метаболически синдром.

Нашите резултати подкрепят резултатите, представени от други автори, относно честотата на рисковите фактори при пациенти с метаболически синдром в българската популация [11]. За наличие на метаболически синдром авторите използват критериите на международната диабетна федерация [107]. Независимо от това честотата на традиционните рискови фактори (артериалната хипертония, дислипидемия и захарния диабет) е подобна на честотата на тези рискови фактори в нашето проучване.

Кой от метаболическите рискови фактори е определящият за развитието и появата на други, и това дали метаболическите рискови фактори са причинно свързани един със друг, или е проста съвкупност без причинно-следствена връзка, все още е обект на дискусия. Според нашите резултати, основният и най-честият метаболически рисков фактор е абдоминалното затлъстяване, което подсказва ключовата му роля в патогенезата на метаболическия синдром. По теоретични данни наличието на абдоминално затлъстяване може да е причина за развитие на инсулиновата резистентност чрез повишаване на експресията на тумор некротизиращият фактор α от адипоцитите, както и чрез фосфорилиране на инсулиновия рецептор с помощта на активирани от адипоцитите стрес-кинази. Нашите резултати показват висок процент на пациентите с нарушена въглехидратна обмяна и захарен диабет сред пациентите с метаболически синдром. Самата инсулинова резистентност води до характерното за метаболическия синдром нарушение в липидната обмяна (високи триглицериди и нисък HDL-холестерол). Механизмът на появата на артериална хипертония е комплексен. Както затлъстяването, така и инсулиновата резистентност играят роля в патогенезата на артериална хипертония, което обяснява много високия процент на този рисков фактор в изследваната популация.

В настоящото проучване, при сравняване на групите пациенти със и без метаболически синдром, не определяме влияние на различни класове медикаменти

върху параметрите, характеризиращи структурни и физиологични промени в съдовете. Причините за това са следните. Голямата част от пациентите както с метаболитен така и без метаболитен синдром са били на съответната терапия за модифициране на рисковите фактори, в която са присъствали АСЕ инхибитори, б-блокери, диуретици, статини. Известно е, че АСЕ инхибиторите по различен начин влияят на централните хемодинамични параметри в сравнение с б-блокери. Информацията за точната доза на приеманите медикаменти обикновено е непълна. Още повече, много важен е контролът на артериалното налягане, а голямата част от изследваните пациенти (31,3 %) са с лош контрол на артериалното налягане, въпреки провеждането на съответната терапия (определен като стойности на АН $\geq 140/90$ mm Hg). Също така не се наблюдава статистически сигнификантна разлика в стойностите на ИМД в зависимост от провеждане на терапията със статин. Поради тези причини приехме, че изследваните групи са относително хомогенни по отношение на провеждането на терапия.

5.3. Централно аортно систолно, централно аортно пулсово и параметри на отразяването на вълните (Augmentation Pressure, Augmentation Index)

5.3.1. Централно аортно систолно и пулсово налягане при пациенти с метаболитен синдром

Нашите резултати показват, че пациентите с метаболитен синдром имат сигнификантно по висока стойност на централното аортно систолно налягане в сравнение с пациентите без метаболитен синдром, но не се установява статистически сигнификантна разлика по отношение на централното аортно пулсово налягане.

Резултатите от проучванията, оценяващи предиктивната роля, както и ефекта на антихипертензивните медикаменти върху централните хемодинамични параметри показват, че централното аортно и пулсово налягане имат по-добра прогностична стойност за неблагоприятни сърдечно-съдови събития, отколкото конвенционалното измерване на артериалното налягане на брахиалната артерия [219,276]. Голям процент от изследваните пациенти провеждат антихипертензивно лечение, което оказва влияние както на централното аортно систолно, така и на

централно аортно пулсово налягане. Въпреки това стойностите на централното аортно систолно налягане са сигнификантно по-високи при метаболитен синдром. По-високата стойност на централното аортно систолно налягане при пациенти с метаболитен синдром в нашето проучване може да подсказва за повишен риск от неблагоприятни сърдечно-съдови инциденти при тази група пациенти.

Механизмът, по-който пациентите с метаболитен синдром имат повишено централно аортно систолно налягане най-вероятно е комплексен. Затлъстяването и инсулиновата резистентност, способстват за развитие на артериална хипертония и увеличаване на систолното артериално налягане. Според нашите резултати, пациентите с метаболитен синдром имат повишена артериална ригидност, измерена чрез скоростта на провеждане на пулсовата вълна. Трябва да отбележим, че не само централното аортно налягане води до повишаване на съдовата ригидност, но и съдовата ригидност води до повишаване на централното аортно налягане. Повишената артериална ригидност е още един възможен механизъм за повишеното централно аортно налягане в нашето проучване.

Ролята както на централното систолно, така и на централното пулсово налягане е важна. При по-младите пациенти централното пулсово налягане е по-ниско от периферното пулсово налягане, което се дължи на феномена на амплификация. С напредването на възрастта в резултат на повишена съдова ригидност централното систолно и пулсово налягане се увеличават, а диастолното намалява [205]. Според литературни данни повишеното систолно налягане е най-добрият предиктор за сърдечно-съдовият риск на възраст от 40 до 60 години, а повишеното пулсово налягане е най-силният предиктор за повишен сърдечно-съдов риск при пациенти над 60 годишна възраст [91,92]. Сравнително по-младата възраст на изследваните пациенти (до 60 години), както и провеждане на антихипертензивна терапия може да обясни нормалното пулсово налягане и липсата на статистически сигнификантна разлика при сравнение на пациентите без и със метаболитен синдром.

Няма достатъчно данни в литературата относно влиянието на метаболитния синдром върху централните хемодинамични параметри.

В проучването, осъществено от Emre [84] показва, че повишеното централно пулсово налягане възможно е един от механизмите за повишен сърдечно-съдов риск при метаболитен синдром. Резултатите от нашето проучване относно ролята

на централно пулсово налягане не съвпадат с тези резултати. Това може би се дължи на различие в методологията на измерване на централното пулсово налягане, както и на използване на различна дефиниция за наличие на метаболитен синдром. Влиянието на метаболитния синдром върху централното пулсово налягане все още е обект на дискусия и са необходими повече изследвания в тази насока.

5.3.2. Augmentation Pressure и Augmentation Index при пациенти с метаболитен синдром

Има много малко данни в литературата относно влиянието на метаболитния синдром върху параметрите на отразяването на вълните - Augmentation Pressure и Augmentation Index. Според нашите резултати пациентите с метаболитен синдром нямат сигнификантно по-високи стойности на AP и AiX в сравнение с пациентите без метаболитен синдром.

Нашите резултати подкрепят резултатите и от други проучвания, оценяващи ролята на тези параметри при пациенти с метаболитен синдром.

В проучването осъществено от Vyssoulis и сътрудници [269] авторите имат за цел да изследват дали наличието на метаболитен синдром допринася за повишена артериалната ригидност и за по-ранно отразяване на вълните, независимо от използваната дефиниция. Авторите стигат до извода, че няма сигнификантна разлика в стойностите на Augmentation Pressure и Augmentation Index при пациенти със и без метаболитен синдром, независимо от използваната дефиниция (изключение прави само дефиницията на Световната Здравна Организация, където стойностите на Augmentation Index са сигнификантно по-високи при пациенти с метаболитен синдром). Нашето проучване подкрепя тези резултати. Наличието на захарен диабет не е изключващ критерий в изследваните пациенти, което може да подсказва че няма сигнификантна разлика в стойностите на Augmentation Pressure и Augmentation Index при пациенти със и без метаболитен синдром, независимо от това дали те имат захарен диабет или не.

Подобни резултати са получени и в други проучвания. При изследване на 517 пациенти с артериална хипертония, провеждащи съответното лечение, няма сигнификантна разлика в стойностите на Augmentation Index при пациенти без и със метаболитен синдром [263]. При изследване на 391 пациенти с нелекувана

артериална хипертония и 166 контроли наличието на метаболитен синдром, определен по NCEP ATP III критерии не се асоциира с повишен Augmentation Index [213].

Детерминантите на съдовата ригидност, измерена чрез СПВ и параметрите на рефлексията на вълните, централното аортно и пулсово налягане са различни. Централното систолно и пулсово налягане, Augmentation Pressure и Augmentation Index зависят от скоростта на пътуването на пулсовата вълна, амплитудата на отразената вълна и мястото на отразяването (което от своя страна се определя от приферното съдово съпротивление), сърдечната честота и миокардния контрактилитет. Докато самата скорост на пулсовата вълна, се определя според равенството на Bramwell–Hill [153] и отразява истинска съдова ригидност. Различни патофизиологични състояния и терапия могат да повлияят на стойностите на централното аортно пулсово налягане и Augmentation Index, без да променят скоростта на пулсовата вълна, подсказвайки преобладаващия ефект на терапията върху отразяването на вълните, в сравнение с ефекта върху артериалната ригидност. Поради тези причини централните хемодинамични параметри на отразяването на вълните не могат да се използват като директно измерване на съдовата ригидност, те са само индиректни маркери, които зависят от нея, докато измерването на скоростта на пулсовата вълна е златния стандарт за определянето на съдовата ригидност.

Въпреки това, отразяването на вълните до голяма степен се определя от съдовата ригидност, и логично е да очакваме, че при повишена съдовата ригидност ще има и повишено Augmentation Pressure и Augmentation Index. Тъй като основните параметри на отразяването на вълните са съдова ригидност и периферна резистентност, един от възможните патофизиологични механизми, който може да обясни липсата на повишаването на тези параметри при пациенти с метаболитен синдром е намаляване на периферната съдова резистентност. Един от възможните механизми за намаляването и при нашите пациенти е провеждане на антихипертензивна терапия. От друга страна резултатите от други проучвания показват, че пациентите с метаболитен синдром които не провеждат антихипертензивна терапия също нямат повишена рефлексия на вълните [269]. Друго възможно обяснение за липсата на висок Augmentation Index е често

срещаната при пациенти с метаболитен синдром хиперинсулинемия, която сама по себе си може да е отговорна за намаляване на периферната резистентност. По литературни данни инсулинът индуцира азотен-окис зависима вазодилатация [242]. Още повече, инфузия на инсулин намалява Augmentation Index при здрави пациенти [272]. Но ефекта на инсулина върху отразяването на вълните при пациенти с инсулинова резистентност е все още неясен. Затлъстяването – фундаменталният компонент на метаболитния синдром, може да е друг потенциален механизъм, който да е свързан с намаляването на отразяване на вълните. Затлъстяването е свързано с повишена артериална ригидност в много проучвания, но също така при пациенти с захарен диабет затлъстяването се свързва с намаляването на отразяването на вълните [174] - тези резултати са противоречиви, и не са потвърдени от други автори [105].

Като обобщение може да се каже, че проучванията относно влиянието на метаболитния синдром върху централните хемодинамични параметри (централно аортно систолно и пулсово налягане и параметри на рефлексията на вълните) са много малко и не са достатъчни за да обяснят патофизиологичните механизми в основата на промяната в тези параметри при пациенти с метаболитен синдром. Необходими са повече изследвания в тази насока.

Според резултатите от проучването, единствено стойностите на централното аортно налягане са сигнификантно по-високи при пациенти с метаболитен синдром в изследваната възрастова група, което може да подсказва за полезната прогностична стойност на този показател при оценка на сърдечно-съдовият риск на тази група пациенти.

5.3.3. Централни хемодинамични параметри и рискови фактори

Ние не откриваме статистически значима разлика в стойностите на централното аортно систолно налягане в зависимост от пола. Но стойностите на ЦПН, AP, AiX са сигнификантно по-високи при пациентни от женски пол, което е в съответствие със другите проучвания, оценяващи влиянието на пола върху тези параметри [89,180,213]. Известно е че AP и AiX зависят от ръста на пациентите [153,181]. По-високите стойности на AP и AiX при пациенти от женски пол, отчасти може да се дължи на по-ниския ръст на пациентите от женски пол и съответно по-малкото разстояние от мястото на рефлексия на вълните до сърцето.

Изследваните параметри не корелират сигнификантно с възрастта в нашето проучване. Повечето проучвания докладват, че стойностите на централното аортно и пулсово налягане, Augmentation Pressure, Augmentation Index се увеличават с възрастта [89,180]. Но стойностите на Augmentation Index не се увеличават линейно с възрастта. McEniery и сътрудници [180] имат за цел да оценят различията в ефекта на рефлексия на вълните и СПВ с възрастта. Изследвани са 4001 здрави нормотензивни пациенти. Авторите докладват, че стойностите на AiX сигнификантно се увеличават с възрастта при млади пациенти, до 50 годишна възраст, докато след това увеличаването на AiX с възрастта прогресивно намалява а на СПВ се увеличава. Това подсказва, че измерването на Augmentation Index е полезен маркер за оценка на съдовото стареене при по-млади пациенти. Повечето изследвани от нас пациенти са над 50 годишна възраст, което отчасти може да обясни липсата на статистически сигнификантна корелация на този показател с възрастта. От друга страна, наличието на рисковите фактори при нашите пациенти също може да модифицира връзката между централните хемодинамични параметри и възрастта.

Wilkinson и сътрудници докладват, че пациентите с дислипидемия, специално за сметка на повишен LDL холестерол, имат сигнификантно по-високи стойности на ЦПН и AiX и тенденция към увеличаване на централното систолно налягане [273]. Резултатите от нашето проучване показват, че пациентите с дислипидемия имат сигнификантно по-високи стойности на централно аортно систолно налягане и Augmentation Index.

Резултатите относно влиянието на захарния диабет върху параметрите на рефлексията на вълните са доста противоречиви. Резултатите, относно сигнификантно по-високите стойности на Augmentation Index при пациенти със захарен диабет в проучването Hoorn [234] не са потвърдени от други автори [145].

Ние не намираме статистически сигнификантна разлика в тези параметри в зависимост от наличие на захарен диабет при изследване на цялата група пациенти, както и при изследване на пациентите с метаболитен синдром.

Установява се сигнификантна зависимост между централното аортно систолно налягане и наличие на затлъстяване при изследваните пациенти, както и корелация между ЦАН и обиколката на талията, което подкрепя резултатите и от други

проучвания [223]. Нашите резултати не могат да говорят за причинно-следствена връзка, но подсказват, че затлъстяването може би играе патофизиологична роля в генезата на повишеното централно систолно налягане.

5.4. Каротидно-феморална скорост на разпространение на пулсовата вълна

Измерването на скоростта на разпространение на пулсовата вълна, а именно каротидно-феморалната скорост е златен стандарт за оценка на артериалната ригидност. За измерването и се използват основно две системи – SphygmoCor и Complior, като основната им разлика се състои в едновременен запис на пулсовите криви на каротидната и феморалната артерии - в системата Complior и последователен запис на пулсовите криви на двете артерии, синхронизиран с ЕКГ запис в системата SphygmoCor. И двата метода са валидирани и общоприети. За целите на нашето проучване е използвана система SphygmoCor [152].

5.4.1. СПВ и метаболитен синдром

Според нашите резултати скоростта на провеждане на пулсовата вълна е сигнификантно по-висока при пациенти с метаболитен синдром, в сравнение с пациентите без метаболитен синдром. Тези резултати подкрепят и резултатите от другите проучвания [66,98, 225, 269]

В проучването осъществено от Safar и сътрудници [225] авторите имат за цел да определят дали съвкупността от метаболитните рискови фактори увеличава прогресията на съдовата ригидност при пациентите с възрастта. Резултатите показват, че скоростта на провеждането на пулсовата вълна е сигнификантно по-висока при пациенти с метаболитен синдром, в сравнение с пациентите които имат от 0 до 2 сърдечно-съдови рискови фактори и прогресията на скоростта на пулсовата вълна с възрастта е сигнификантно по-висока при пациентите с метаболитен синдром. Увеличената прогресия на скоростта на пулсовата вълна при пациентите с метаболитен синдром е независима от систолното, диастолното и пулсово артериално налягане, както и от терапевтичното лечение. Авторите не намират статистически сигнификантна разлика в стойностите на периферното пулсово налягане при пациентите с метаболитен синдром с възрастта в сравнение с пациентите без метаболитен синдром. Резултатите от нашето проучване показват, че при пациентите с метаболитен синдром стойностите и на централното пулсово налягане не са сигнификантно по-високи. Трябва да отбележим, че

средната възраст на пациентите в това и нашето проучване е приблизително еднаква, което подсказва, че може би са необходими проучвания, които да оценят влиянието на периферното и централното пулсово налягане при пациенти с метаболитен синдром в по-голяма възраст.

Патогенезата на повишената съдова ригидност при пациенти с метаболитен синдром е комплексна. Обсъжда се че ключова роля в развитието и при тази група пациенти имат формираните продукти чрез трайна връзка на колагеновите и еластиновите молекули с продуктите на крайна въглехидратна обмяна – (AGEs) в резултат на често срещаната при метаболитния синдром хипергликемия. Затлъстяването от друга страна също играе роля в увеличаване на съдовата ригидност чрез индуциране на възпалителния съдов отговор, активиране на симпатиковата нервна система, ренин-ангиотензин-алдостероновата система и повишаване на артериалното налягане. Артериалната хипертония, сама по себе си, е основен фактор за повишената съдова ригидност. Повишеният оксидативен стрес и ендотелната дисфункция, често наблюдавана при пациенти с метаболитен синдром, също оказват влияние върху съдовата ригидност. Дали метаболитният синдром, сам по себе си, се асоциира с повишена съдова ригидност, или това е резултат на влиянието на отделните му компоненти върху съдовата структура, все още е обект на изследвания.

5.4.2. СПВ и рискови фактори

Резултатите от нашето проучване показват, че скоростта на пулсовата вълна корелира не само с наличието на метаболитен синдром, но и с броя на метаболитните рискови фактори, което подсказва, че съдовата ригидност по-скоро е резултат от кумулативния ефект и взаимодействието на сърдечно-съдови рискови фактори.

По литературни данни ефектът на рисковите фактори върху прогресията на скоростта на пулсовата вълна не винаги е стъпаловиден, повишената скорост на пулсовата вълна често се наблюдава при пациенти със затлъстяване [90] и захарен диабет тип 2 [233,234], в сравнение с пациентите с хиперлипидемия.

При изследване на влиянието на рисковите фактори върху съдовата ригидност в нашето проучване, установяваме сигнификантна корелация на СПВ с индекса на телесната маса и коремната обиколка.

Toto-Moukouo и сътрудници са първите, които са оценили промените в съдовата ригидност при пациенти със затлъстяване [257]. Каротидно-радиалната скорост е оценена при 27 пациенти с обезитас, в сравнение с 25 пациенти с нормално тегло. Авторите докладват, че СПВ е сигнификантно по-висока при пациенти със затлъстяване, независимо от пола, възрастта и стойностите на артериалното налягане. В последните години все повече проучвания показват, че артериалната ригидност е сигнификантно по-висока при пациенти със затлъстяване, както и при по-възрастни, така и при деца [246,259]. Също така, артериалната ригидност по-скоро е свързана с абдоминалното затлъстяване, отколкото с индекса на телесната маса [113,246]. Механизмът по който пациентите със затлъстяване развиват съдови промени е комплексен: развитие на инсулинова резистентност, повишен проинфламаторен отговор, увеличена симпатикусова активност и артериалното налягане най-вероятно са основни ключови фактори за повишена съдова ригидност при тези пациенти. Също така, повишените нива на лептина, наблюдавани при пациенти със затлъстяване, могат да способстват за повишаване на съдовата ригидност, чрез индуциране на гладко-мускулната пролиферация и миграция, увеличен симпатиков тонус и повишен оксидативен стрес [232,238].

Както и при други проучвания, ние наблюдаваме сигнификантна корелация на СПВ с нивата на серумната глюкоза и гликирания хемоглобин [169,233]. При анализа на цялата изследвана от нас популация СПВ е сигнификантно по-висока при пациенти с захарен диабет тип 2, в сравнение с пациентите без диабет. Тези резултати са очаквани – образуване на AGEs в следствие на хипергликемията, както и повишен оксидативен стрес, са едни от основните фактори за повишаване на съдовата ригидност. СПВ в нашето проучване сигнификантно корелира и с давността на захарния диабет.

Но нашите резултати показват, че при пациенти с метаболитен синдром няма сигнификантна разлика в стойностите на артериалната ригидност независимо от това дали те имат захарен диабет или не. Това може да означава, че съдовите промени при метаболитен синдром, се развиват много рано още с развитието на инсулинова резистентност и впоследствие постепенно прогресират.

Артериалната хипертония е един от основните детерминанти за повишена съдова ригидност. Това потвърждават и резултатите от нашето проучване –

скоростта на пулсовата вълна е сигнификантно по-висока при пациенти с артериална хипертония, и стойностите на СПВ сигнификантно корелират със стойностите на периферното систолно, пулсово и диастолно артериално налягане. Прави впечатление, че при проведения от нас корелационен анализ на пациенти не провеждащи антихипертензивно лечение, корелацията на СПВ със стойностите на артериалното налягане става значително по-силна, което подсказва за влиянието на антихипертензивното лечение върху тази асоциация.

Както и повечето проучвания, не се установява сигнификантна разлика в стойностите на СПВ в зависимост от пола. Нашите резултати, в съответствие с резултатите от други проучвания, показват че СПВ сигнификантно корелира с възрастта [180]. От параметрите на липидния профил стойностите на СПВ корелират единствено с нивата на триглицеридите в нашето проучване, но тази връзка е много слаба.

За да определим кои фактори оказват най съществено влияние върху СПВ в нашето проучване, проведехме множествен регресионен анализ. В регресионният модел включихме определящите фактори за наличието на метаболитен синдром и други фактори, които по данни от други проучвания могат да оказват влияние върху СПВ, но не влизат в състава на метаболитните рискови фактори - това са възраст, тютюнопушене, фамилна обремененост, стойностите на общия, LDL, non-HDL холестерол и индекс на телесната маса. Нашите резултатите показват, че основните определящи фактори за повишена скорост на пулсовата вълна са възраст и стойности на серумната глюкоза.

В обобщение, асоциацията на метаболитния синдром с повишената съдова ригидност, може да допринася за повишен сърдечно-съдов риск при тази група пациенти, тъй като повишената артериална ригидност сама по себе си е предиктор за неблагоприятен сърдечно-съдов изход. Корелацията на СПВ с давността на артериалната хипертония и захарен диабет, както и с броя на метаболитни рискови фактори подсказва, че това може да бъде интегрален маркер за оценка на кумулативния ефект на сърдечно-съдовите рискови фактори върху съдовата структура и функция с възрастта. Пациентите с метаболитен синдром имат повишена съдова ригидност още преди развитието на захарен диабет, което ги поставя в една по-високо рискова група за развитие на сърдечно- и мозъчно-съдови

усложнения. Оценката на съдова ригидност може да е полезен метод в стратифициране на риска при пациенти с метаболитен синдром.

5.5. Дебелина на интима-медия слой на общата каротидна артерия и наличие на плаки по каротидните съдове

Основният проблем при интерпретиране на резултатите свързани с оценка на дебелината на интима-медия слой на общата каротидна артерия, е липсата на стандартизиран протокол за измерването ѝ, съществуващо в проучванията различия в мястото на измерване на ИМД, използване на максималната или средната стойност, автоматична или ръчна програма за определянето ѝ. За целите на нашето проучване следвахме препоръките на Манхаймския консенсус и консенсуса от дружеството по ехокардиография – 2008 г. [155,241]. ИМД е оценена на далечната стена на общата каротидна артерия в участъка, разположен на около 10 mm проксимално от бифуркацията в диастола с помощта на автоматична програма. За интерпретиране на резултатите е използвана средната стойност.

5.5.1. ИМД и метаболитен синдром

Нашите резултати показват, че пациентите с метаболитен синдром имат сигнификантно по-висока стойност на дебелината на интима-медия слой при сравнение с пациентите без метаболитен синдром. Също така средната стойност на дебелината на интима-медия слой при изследваните от нас пациенти остава в границите на нормата за съответната възраст.

Няколко проучвания оценяват ефекта на метаболитният синдром върху дебелината на интима медия комплекс, резултатите са противоречиви, което най-вероятно се дължи на различието в протокола на измерването и, недостатъчен брой на изследваните пациенти, различия във включващите и изключващи критерии, както и липсата на единствена стандартна дефиниция за метаболитен синдром.

В проучването осъществено от Ghiandoni и сътрудници [98] авторите не намират сигнификантна разлика в стойностите на интима-медия дебелина при двете групи пациенти. Резултатите от нашето проучване не съвпадат с тези резултати. Причината за липсата на сигнификантна разлика в стойностите на интима-медия дебелина при това проучване най-вероятно е заложена в селектиращите критерии и изследване на сравнително по-нискорискови пациенти. Известно е, че и

артериалната хипертония и захарния диабет също играят съществена роля в увеличаването на ИМД.

При изследване на 918 пациенти, разпределени в четири групи според наличието на метаболитен синдром (определен по модифицирани японски критерии, единственната разлика в сравнение с NCEP ATP III критерии е в измерване на коремната обиколка) и захарен диабет тип 2, авторите докладват, че метаболитният синдром, независимо от наличието на захарен диабет се асоциира с повишена дебелина на интима-медия дебелина [132]. Пациентите с метаболитен синдром и захарен диабет в това проучване имат сигнификантно по-висока стойност на дебелината на интима-медия слой в сравнение с пациентите с метаболитен синдром без захарен диабет. При сравнение с нашето проучване правят впечатление значително по-високите средни стойности на ИМД ($0,96 \pm 0,21$ mm), което най вероятно се дължи на по-високата възраст на изследваните пациенти (70 ± 12 години). Сигнификантно по-високата, но нормалната стойност на ИМД при пациентите с метаболитен синдром в нашето проучване, както и патологичната и сигнификантно по-високата стойност на ИМД в това проучване, подсказват че наличието на метаболитен синдром може да води до преждевременно съдово стареене и акцелириране на прогресията на задебеляване на интима-медия слой с възрастта.

Резултатите от друго проучване [236] показват, че наличието на метаболитен синдром се асоциира с повишена дебелина на интима-медия слой на общата каротидна артерия, и съвкупността на метаболитните рискови фактори има независим ефект върху повишаването на ИМД, независимо от пола, възрастта, тютюнопушенето, нивата на LDL холестерола и отделните метаболитните рискови фактори. Изследваните пациенти са на средна възраст 59 ± 16 години. Получената средна стойност на ИМД при пациентите с метаболитен синдром също е в границите на нормата, което подкрепя нашите резултати.

Нашите резултати показват, че прогресията на дебелината на интима медия слой се увеличава с броя на метаболитните рискови фактори, което може да подсказва, че механизма за повишаване на дебелината на интима-медия слой при пациенти с метаболитен синдром най-вероятно се дължи на комплексно действие на тези рискови фактори.

5.5.2. ИМД и рискови фактори

За да изясним кои рискови фактори се асоциират с увеличаване на интима-медия дебелината проведохме сравнителен, корелационен анализ и регресионен анализ. Не се установява статистически значима разлика в стойностите на ИМД в зависимост от пола, поради това не сме разглеждали асоциирането на рисковите фактори с ИМД поотделно за пациентите от женски и от мъжки пол. Все пак, стойностите на ИМД, макар и не статистически значими, са по-високи при пациенти от мъжки пол в нашето проучване.

Нашите резултати показват сигнификантна корелация на ИМД с възрастта, което е доказано и в много други проучвания [94]. Силата на връзката на ИМД с възрастта в нашето проучване е слаба, което най-вероятно се дължи на модифициране на тази връзка в резултат на ефекта на наличните рискови фактори. Въпреки това, след проведения множествен регресионен анализ, установяваме, че възрастта остава сигнификантен независим предиктор за ИМД.

ИМД при нашите пациенти е сигнификантно по-висока при пациенти с артериална хипертония, в сравнение с пациентите без такава. Тензионното обременяване на съдовете, наблюдавано при пациенти с артериална хипертония, повишен циркуферентен стрес и развитие на медиална хипертрофия, са едни от основните определящи фактори за повишената ИМД. Интересно е, че след проведения корелационен анализ ние не установяваме сигнификантна корелация на стойностите на ИМД с периферното систолно пулсово и диастолно артериално налягане. Но при изследване на пациенти, непровеждащи антихипертензивно лечение, връзката на периферното систолно и диастолно налягане с ИМД е статистически сигнификантна, умерена по интензитет, и е по-силна при корелация с периферното систолно артериално налягане. Това може да говори за ефекта на антихипертензивната терапия върху тази асоциация, и отчасти да обясни защо след проведения множествения регресионен анализ периферното систолно артериално налягане не е независим предиктор за ИМД в нашето проучване.

Много проучвания показват, че наличието на дислипидемия се асоциира с повишена ИМД [139,162,209]. Резултатите от нашето проучване подкрепят тези резултати - пациентите с дислипидемия имат сигнификантно по-висока стойност на дебелината на интима-медия комплекс, установява се сигнификантна зависимост

между ИМД и нивата на общия холестерол. non-HDL холестерола се утвърждава като маркер за повишен риск от неблагоприятни сърдечно-съдови събития, с по-добра прогностична стойност дори от LDL холестерола, тъй като включва в себе си и атерогенните VLDL и LDL остатъци [37]. Изчислява се лесно по следната формула:

$$\text{nonHDL холестерол} = \text{общ холестерол} - \text{HDL холестерол}.$$

Резултатите от нашето проучване показват че пациентите с по-висока ИМД имат статистически сигнификантно по-високи стойности на non-HDL холестерола.

Не се установява сигнификантна зависимост между ИМД и наличие на затлъстяване, което е в съответствие и с други проучвания в тази насока [139], макар че тези резултати са противоречиви и някои автори установяват сигнификантна асоциация на ИМД с обездитас [162].

След проведения мета-анализ, който има за цел да определи асоциацията на каротидната атеросклероза със захарен диабет, авторите докладват че от проведените 21 проспективни проучвания в тази насока, 20 намират сигнификантна асоциация на ИМД със захарен диабет, а 1/3 от тях докладват за сигнификантна корелация на ИМД с нарушен въглехидратен толеранс [45]. Резултатите от нашето проучване показват, че има сигнификантна зависимост между ИМД и нивата на глюкозата, а при корелацията с гликирания хемоглобин, връзката става значително по-силна, което може да означава, че контрола на кръвната захар е един от основните детерминанти за прогресията на ИМД.

Нашите резултати не намират сигнификантна разлика в стойностите на ИМД в зависимост от захарния диабет при всички пациенти, както и при пациенти с метаболитен синдром, но при пациенти с нарушен въглехидратен толеранс стойностите на ИМД са сигнификантно по-високи в сравнение с пациентите без нарушена въглехидратна обмяна.

Тъй като 93% на пациентите със захарен диабет в нашето проучване са и с метаболитен синдром, обяснението на това най-вероятно се дължи на факта, че при пациентите с метаболитен синдром, съдовите промени започват много рано, още с развитие на въглехидратен толеранс, след което постепенно прогресират - стойностите на ИМД в нашето проучване са по-високи при пациенти с диабет, но не достигат статистическа значимост. Всичко това подсказва, че измерването на ИМД

е полезен метод за откриване на ранни съдови промени при пациенти с метаболитен синдром, още преди развитието на захарен диабет.

В обобщение, ИМД е сигнификантно по-висока при пациенти с метаболитен синдром. Хипергликемията е основен компонент, допринасящ за асоциацията на ИМД и метаболитен синдром в нашето проучване. Сигнификантно по-високите стойности на ИМД при пациенти с нарушен въглехидратен толеранс и липса на статистически сигнификантна разлика в стойностите на ИМД в зависимост от наличие на ЗД при пациенти с метаболитен синдром подсказват, че измерването на ИМД може да е полезен метод за рисковата стратификация и откриване на ранни съдови промени при пациенти с метаболитен синдром. Възрастта, стойностите на общия холестерол и нивата на серумната глюкоза са най силни и независими предиктори за ИМД в нашето проучване.

5.5.3. Наличие на плаки по каротидните съдове

Резултатите от нашето проучване показват, че пациентите с метаболитен синдром имат висок процент плаки по каротидните съдове, но тези стойности не са статистически сигнификантно по-високи в сравнение с пациентите без метаболитен синдром. Този дискрепанс в резултатите, вероятно се дължи на това, че повишената интима-медия слой на каротидната артерия и наличието на плаки по каротидните съдове, отразяват различни фенотипи на съдовата увреда. Рисковите фактори за повишаване на ИМД и развитие на плаки са различни и прогностичната стойност относно риска за неблагоприятни сърдечно или мозъчно-съдови събития на тези два фенотипа на съдовата увреда е различна [81]. Повишената ИМД се свързва с наличие на плаки по каротидните артерии [2], тя е ранен етап в образуването и формирането на плаката [289]. Това потвърждават и резултатите от нашето проучване – пациентите с наличие на плаки по каротидните съдове имат по-висока стойност на дебелината на интима-медия комплекс в сравнение с пациентите без плаки.

В проучването, осъществено от японски автори [157], резултатите показват, че пациенти с метаболитен синдром имат сигнификантно по-висок риск от развитие на каротидна атеросклероза (оценена като задебеляване на ИМД ≥ 1 mm) в сравнение с пациентите без метаболитен синдром, но авторите също не намират статистически сигнификантна разлика в наличие на плаки по каротидните съдове

при двете групи пациенти. В сравнение с нашето проучване, авторите използват различна дефиниция за наличие на плака - като фокално стеснение на съдовият лумен на 100% , а не на 50% (както в нашето проучване) повече от стойностите на ИМД. Наличие на артериална хипертония, захарен диабет и дислипидемия са изключващи критерии за пациенти без метаболитен синдром. Тоест, авторите са сравнявали пациентите с метаболитен синдром с една абсолютно здрава, без рискови фактори контролна група, за разлика от нашето проучване, където пациентите без метаболитен синдром също имат рискови фактори. Това може да е още една от причините за липсата на статистически сигнификантна разлика в процента на наличие на плаки при двете групи пациенти, тъй като сърдечно-съдовите рисковите фактори са свързани с повишен риск от образуване на плаки.

При изследване на 917 пациенти авторите също не намират сигнификантна разлика в наличието на плаки при пациенти със и без метаболитен синдром, което го обясняват с крос-секционалният дизайн на проучването [66]. Нашето проучване също е с крос-секционален дизайн и ние не проследяваме пациентите за развитие на плаки, като усложнение на атеросклеротичния процес в продължение на години.

Резултатите от едно проучване, което има за цел да оцени риска от развитие на каротидна атеросклероза и коронарна болест показват, че при проследяване на пациенти с метаболитен синдром за период от 5 години, те имат по-висок процент и по-висок риск от развитие на плаки по каротидните съдове, както и от развитие на коронарна болест в сравнение с пациентите без метаболитен синдром [41]. Подобни резултати са получени при изследване на по-възрастни пациенти, където наличието на метаболитен синдром се асоциира с повишена дебелина на ИМД и сигнификантно по-висок процент на наличие на плаки независимо от други рискови фактори [83].

Все пак 35% е достатъчно висок процент на наличие на плаки по каротидните съдове при пациенти с метаболитен синдром в нашето проучване, което ги определя в една по-високорискова група за настъпване на сърдечно и мозъчно-съдови усложнения.

5.6. Ендотелна функция

За измерване на ендотелната функция в нашето проучване, сме използвали валидирания и одобрен от FDA метод за неинвазивното и определяне, основан на

способността за синтезиране на азотния окис от здравия ендотел и последваща вазодилатация. За ендотелната функция съдим по автоматично изчисленият индекс на реактивна хиперемия – колкото е по-голям индекса, толкова е по-добър вазодилатативният отговор и е по-добра ендотелната функция.

Нашите резултати показват, че пациентите с метаболитен синдром имат понижена ендотелна функция в сравнение с пациентите без метаболитен синдром, тъй като стойностите на индекса на реактивна хиперемия са по-ниски, в сравнение с пациентите без метаболитен синдром. Тези стойности се доближават, но не са статистически сигнификантно по ниски ($p = 0.069$).

Липсата на статистически сигнификантна разлика в стойностите на индекса на реактивната хиперемия в нашето проучване може да се дължи на няколко причини. Едната от основните причини е неголемия на изследваните лица - ендотелната функция е оценена при 30 пациенти – 15 с метаболитен синдром и 15 контроли. Рисковите фактори при пациентите без метаболитен синдром в нашето проучване също могат да оказват влиянието върху ендотелната функция. Има много проучвания относно ефекта на различни класове медикаменти върху подобряване на ендотелната функция, което също може да окаже влияние на нашите резултати.

До сега са проведени няколко проучвания които имат за цел да определят ендотелната функция при пациенти с метаболитен синдром. Резултатите са противоречиви, но повечето от тях докладват за наличие на ендотелна дисфункция при пациенти с метаболитен синдром [75,110].

В едно от последните големи проучвания включващо 1016 пациенти, ендотелната функция оценена чрез венозна оклузивна плетизмография е сигнификантно по-ниска при пациенти с метаболитен синдром, но също така авторите не намират сигнификантна разлика в ендотелната функция, оценена чрез поток-медираната вазодилатация при пациенти със и без метаболитен синдром в това проучване [149].

В друго голямо проучване, включващо 1417 пациенти, наличието на метаболитен синдром също не се асоциира с поток-медираната вазодиалтация на брахиалната артерия [254].

Дали подобряването на ендотелната функция ще подобри прогнозата при пациенти с метаболитен синдром, все още предстои да бъде изследвано.

По литературни данни всичките компоненти на метаболитния синдром могат да повлияят индивидуално ендотелната функция. От друга страна, резултатите от нашето проучване показват, че индексът на реактивна хиперемия сигнификантно корелира с броя на метаболитните рискови фактори, което може да подсказва за комплексно действие на тези рискови фактори върху ендотела.

Няколко проучвания показват, че артериалната хипертония [36,86] и наличието на захарен диабет [181,277] се асоциират с ендотелна дисфункция. Дори при нормотензивни пациенти ендотелната функция се влошава с повишаването на артериалното налягане [36]. Това потвърждават и резултатите от нашето проучване – при пациенти непровеждащи антихипертензивно лечение индекса на реактивна хиперемия сигнификантно корелира със стойностите на периферното систолно и диастолно артериално налягане, като връзката е обратна и силна.

След проведения корелационен анализ, нашите резултати показват че индекса на реактивна хиперемия сигнификантно корелира със стойностите на кръвната захар и гликирания хемоглобин, връзката е обратна – с повишение на нивата на кръвната захар и гликирания хемоглобин индексът на реактивна хиперемия намалява. Известно е, че един от основните механизми за неблагоприятното въздействие на повишената серумна глюкоза върху ендотела е оксидативният стрес, също така това е основният механизъм по принцип за развитие на ендотелна дисфункция.

Още повече, нашите резултати показват сигнификантна зависимост между индекса на реактивна хиперемия и наличие на затлъстяване. Връзката на ендотелна функция със затлъстяването е докладвана и от други автори [46,212]. Повишеният оксидативен стрес се обсъжда като ключов механизъм на ендотелна функция при пациенти със затлъстяване.

Според нашите резултати индексът на реактивна хиперемия сигнификантно корелира и със стойностите на HDL-холестерола, като връзката е силна по интензитет и правопрпорционална. Тези резултати подкрепят и резултатите от други проучвания [142,170]. Известно е, че HDL-холестерола има изразени противooksидантни качества.

Всичко това подсказва, че затлъстяването, хипергликемията и ниският HDL холестерол и съответно повишеният оксидативен стрес, са основните механизми за развитие на ендотелната дисфункция при пациенти с метаболитен синдром.

5.7. Корелация между централното аортно систолно налягане, централното аортно пулсово налягане, AP, AiX и другите параметри, характеризиращи съдовата структура и функция

Повишеното централно аортно систолно и пулсово налягане са основни детерминанти за повишена съдова ригидност. От друга страна, централното аортно систолно и пулсово налягане зависят от скоростта на пулсовата вълна, рефлексията на вълните и миокардния контрактилитет. Нашите резултати потвърждават тези данни и показват сигнификантна корелация на централното аортно систолно и пулсово налягане със скоростта на пулсовата вълна. Трябва да отбележим, че рисковите фактори влияят върху тази асоциация. Корелацията между централно аортно систолно налягане и СПВ се влияе предимно от възрастта, но остава статистически сигнификантна при отчитане на влиянието на пола, наличието на затлъстяване, захарен диабет, метаболитен синдром и дислипидемия. Липсата на повишена рефлексия на вълните (измерена чрез Augmentation Pressure и Augmentation Index) при изследваните пациенти подсказва за основната роля на увеличената СПВ в патогенезата на повишеното централно аортно и систолно налягане в нашето проучване.

Един от основните детерминанти за увеличение на дебелината на интима-медия комплекса е повишеното систолно налягане [139,228,285]. Нашите резултати потвърждават тези данни и показват сигнификантна корелация на ИМД с централното систолно и пулсово артериално налягане. Корелацията между централното пулсово налягане и дебелината на интима-медия слой на общата каротидна артерия остава сигнификантна след отчитането на влиянието на пола, възрастта, наличието на метаболитен синдром, затлъстяване, артериалната хипертония, захарен диабет и дислипидемия. Възрастта и наличието на метаболитен синдром, влияят на асоциацията между централно аортно систолно налягане и ИМД в нашето проучване.

Резултатите от нашето проучване не могат да се тълкуват като наличие на директна причинно-следствена връзка между повишеното централно аортно

налягане и повишената скорост на пулсовата вълна, както и с повишена интима-медия дебелина, а по-скоро подсказват, че повишеното централно аортно налягане е общ основен определящ фактор за задебеляване на съдовата стена и повишена съдова ригидност.

Липсата на сигнификантна корелация на скоростта на пулсовата вълна с параметрите на рефлексията на вълните в нашето проучване, най-вероятно се дължи на това, че повечето от изследваните пациенти са с метаболитен синдром, при които ние не наблюдаваме повишено AP и AiX. Данните от друго проучване показват сигнификантна корелация на параметрите на рефлексията на вълните със скоростта на пулсовата вълна при пациенти с артериална хипертония [284].

5.7.1. Скорост на пулсовата вълна и интима-медия дебелина на общата каротидна артерия

Нашите резултати показват сигнификантна положителна корелация на скоростта на пулсовата вълна с дебелината на интима-медия слой на обща каротидна артерия при всички изследвани пациенти. Връзката между посочените показатели остава сигнификантна и става още по-силна при отчитане на влиянието на пола, възрастта, наличието на затлъстяване, артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемия и метаболитен синдром.

Тези резултати подкрепят данните от други проучвания, оценяващи връзката между тези двата параметъра – повечето от тях намират сигнификантна корелация.

При изследване на 271 пациенти с захарен диабет тип 2 и 285 контроли скоростта на пулсовата вълна сигнификантно корелира с дебелината на интима-медия слой и при двете групи пациенти, като силата на връзката е умерена по интензитет [249]. Прави впечатление по-голям брой на изследваните пациенти в това проучване, както и различие в селектиращите критерии.

При изследване на пациенти с хронична бъбречна недостатъчност авторите докладват за сигнификантна корелация на СПВ и ИМД [76].

В проучването осъществено от Нуск и сътрудници [119] скоростта на пулсовата вълна не корелира с ИМД при изследване на 20 млади, здрави доброволци, което подсказва че възрастта, както и рисковите фактори, са основни за развитие на асоциацията между тези двата параметъра.

Резултатите от нашето проучване показват, че възрастта и артериалното налягане сигнификантно корелират и с двата параметъра – тези рискови фактори са основни детерминанти за задебеляване на съдовата стена и развитие на съдовата ригидност. Основните патофизиологичните механизми за увеличаване на ИМД и развитие на съдова ригидност са сходни: тези промени са резултат на възрасто-свързана склероза, ремоделиране на съда в следствие на повишено артериално налягане и циркумферентен стрес, възпалителни промени, образуване на неензимна гликирана връзка с протеините в съдовата стена, както и ендотелна дисфункция.

Но измерването на ИМД и СПВ в никой случай не заменят един друг, а допълват, защото отразяват различни съдови промени – увеличената ИМД е резултат само на анатомични промени, докато СПВ отразява както морфологичните, така и функционалните промени в съдовете.

Нашите резултати показват сходствата и различията в асоциирането на тези два параметра с рисковите фактори: освен корелацията с централно аортно систолно налягане тези два параметъра сигнификантно се асоциират и с периферните систолно и диастолно налягане, като корелацията на ИМД с периферните налягания е сигнификантна само при пациентите непровеждащи антихипертензивна терапия. И двата параметъра сигнификантно корелират с стойностите на глюкоза и гликирания хемоглобин – тези резултати подкрепят и данните от други проучвания, показващи тази асоциация. Прави впечатление по-силната корелация на ИМД с дислипидемия в нашето проучване - стойностите на ИМД сигнификантно корелират с нивата на общия холестерол, по-н HDL холестерол и триглицеридите, докато СПВ корелира само с нивата на триглицеридите.

5.7.2. Скорост на пулсовата вълна, ИМД и индекс на реактивна хиперемия

Ние не откриваме статистически значима корелация между скоростта на пулсовата вълна с индекса на реактивна хиперемия, както и между ИМД с РХИ. Но с увеличаване на СПВ и ИМД индексът на реактивната хиперемия намалява – което показва че с увеличаване на ИМД и СПВ ендотел-зависимата вазодилатация намалява. Липсата на статистическа значимост в нашето проучване най-вероятно се дължи на неголемия брой пациенти, при които сме измервали ендотелната функция.

Повечето проучвания са оценявали корелацията между ИМД, СПВ и ендотелна функция, оценена чрез поток-медирана вазодилатация на брахиалната артерия, като авторите докладват за сигнификантна корелация между тези параметри [3,112,163].

Известно е, че ендотелната функция измерена чрез поток-медираната вазодилатация сигнификантно корелира с ендотелната функция, измерена чрез индекса на реактивната хиперемия.

Резултатите от друго проучване показват, че индексът на реактивната хиперемия не корелира със скоростта на пулсовата вълна при изследване на 40 здрави пациенти без рискови фактори [77]. Липсата на корелацията в това проучване най-вероятно се дължи на липсата на рискови фактори при изследваните пациенти – както ендотелната дисфункция, така и съдовата ригидност са следствие на въздействието на рисковите фактори върху съдовата стена.

Ендотелната функция, съдовата ригидност и интима-медия дебелина отразяват различни съдови промени, докато ИМД и СПВ са израз съответно на морфологични и морфо-физиологични промени в съдовата структура, ендотелната функция отразява само физиологични съдови промени и е по-скоро маркер за активността на съдовата увреда.

Детерминантите за повишаване на съдовата ригидност, ИМД и ендотелната дисфункция са различни. Това показват и резултатите от нашето проучване. За разлика от ИМД и СПВ, ендотелната функция, измерена чрез ИРХ не корелира с възрастта и централно аортно налягане. Също така, корелацията на индекса на реактивната хиперемия със стойностите на глюкозата и гликирания хемоглобин е по-силна в сравнение на корелацията на СПВ и ИМД с тези рискови фактори. Единствено ИРХ корелира със стойностите на HDL-холестерола.

5.7.3. Скорост на пулсовата вълна, индекс на реактивна хиперемия , ИМД и наличие на плаки по каротидните съдове

От изброените параметри, характеризиращи съдовата структура и функция единствено повишаването на ИМД сигнификантно корелира с наличие на плаки по каротидните съдове. Резултатите от повечето проучвания показват сигнификантна корелация на ИМД с развитие на плаки, като повишаване на ИМД се обсъжда като

ранен етап в развитие на плаки по каротидните съдове [289]. В същото време повишаването на ИМД, съдовата ригидност и наличието на плаки са различни фенотипи на съдовата увреда – първите два са резултат на акцелерирани промени в съдовете с възрастта в резултат на действието на рисковите фактори, докато наличие на плаки е резултат най-вече на атеросклероза.

Данните от проучванията показват, че ендотелна дисфункция увеличава риска от развитие на плаки по каротидните съдове, но срезовия дизайн на нашето проучване не позволява да оценим тези промени. Пациентите с плаки по каротидните съдове в нашето проучване имат по-ниски стойности на ИРХ в сравнение с пациентите без плаки, също така тези резултати не са статистически значими.

5.8. Липопропротеин-асоциирана фосфолипаза А2

Вътреплаковата специфичност, нарастващите доказателства за патогенетично участие в атероклеротичния процес, ниската биологична вариабилност и възможността за точно измерване прави липопротерин-асоциираната фосфолипаза А2 полезен биомаркер за по-прецизна рискова стратификация на пациентите с риск за развитие на сърдечно и мозъчно-съдови усложнения.

За целите на нашето проучване нивата на този биомаркер са измерени с единствения одобрен от FDA тест за определянето и. Измерена е масата на ензима. Установено, е че масата и концентрацията на ензима тясно корелират помежду си, както и двата параметъра имат сравнително еднаква стойност по отношение на сърдечно-съдовият риск [252].

Нашите резултати показват, че нивата на Lp-PLA2 са сигнификантно по-високи при пациентите с метаболитен синдром, което подкрепя резултатите от другите проучвания [239]. Също така, данните от други проучвания показват, че липопропротеин асоциираната фосфолипаза има и допълнително значение към предикцията на риска при пациенти с метаболитен синдром [178]. Всичко това подсказва, че измерването на този биомаркер може да е полезен метод за рискова стратификация при тази група пациенти.

Според нашите резултати нивата на фосфолипаза А2 сигнификантно корелират със стойностите на триглицеридите, което подкрепя резултатите и от други проучвания [33,208].

По данните от други проучвания, активността на фосфолипаза A2 е значително по-висока в малки плътни богати на триглицериди остатъчни LDL частици, в сравнение с нормални LDL [96]. Известно е, че пациентите с метаболитен синдром, в резултат на съответните промени в липидната обмяна се характеризират с високо съдържание на малки, плътни, електро-негативни богати на триглицериди LDL частици. Сигнификантно по-високите нива на Lp-PLA2 при пациенти с метаболитен синдром в нашето проучване, както и асоциацията ѝ с нивата на триглицеридите, подкрепят тези данни и подсказват, че най-вероятно това е основния механизъм за повишаването на този биомаркер при пациенти с метаболитен синдром. Това може да обясни и липсата на сигнификантна корелация на ензима с нормалния LDL холестерол в нашето проучване.

Ние също не намираме сигнификантна корелация на стойностите на ензима с артериалното налягане, индекса на телесната маса, възрастта и нивата на кръвната захар, което е в контекст със другите проучвания [33,208].

Според нашите резултати нивата на фосфолипаза A2 са по високи при пациенти с ендотелна дисфункция, оценена чрез индекса на реактивна хиперемия, също така тези стойности не са статистически значими, което най-вероятно се дължи на малкия брой изследвани пациенти, както и провеждане на терапия със съответните медикаменти, които могат да повлияват ендотелната функция.

Резултатите от други проучвания намират сигнификантна корелация между нивата на фосфолипаза A2 и ендотелната функция, определена чрез поток-медирана вазодилатация или индекс на реактивната хиперемия [121,283].

Ние не откриваме сигнификантна корелация между Lp-PLA2 и наличието на плаки по каротидните съдове. Този биомаркер е резултат по скоро на активността на самия атеросклеротичен процес и не се съдържа в голямо количество в стабилни плаки [137].

Резултатите от нашето проучване показват сигнификантна корелация на ензима със СПВ и ИМД. Тези данни подкрепят и разширяват резултатите от друго проучване, в което е установена сигнификантна корелация между ИМД и Lp-PLA2 [121]. Корелацията на липопротеин-асоциираната фосфолипаза A2 с интима-медия дебелината най вероятно е резултат на асоциацията на дислипидемията с тези

параметри – нивата на общия и LDL холестерол влияят на тази асоциация в нашето проучване.

В обобщение от нашите резултати относно ролята на фосфолипаза A2 можем да кажем, че тя е полезен биомаркер при стратифициране на риска на пациенти с метаболитен синдром, като повишените ѝ нива при тези пациенти най-вероятно са резултат на увеличената активност на ензима вследствие на характерната за метаболитния синдром атерогенна дислипидемия. Всичките проучвания относно асоциирането на фосфолипаза A2 с ендотелна функция са проведени върху малък брой пациенти и са необходими повече изследвания в тази насока.

ГЛАВА VI

ИЗВОДИ

1. Стойностите на централно аортно систолно налягане са сигнификантно по-високи при пациенти с метаболитен синдром.
2. Пациентите с метаболитен синдром нямат повишена рефлексия на вълните.
3. Пациентите с метаболитен синдром имат повишена артериална ригидност, измерена чрез скорост на пулсовата вълна и интима-медия дебелина, като тези промени настъпват още преди развитието на захарен диабет.
4. Основните определящи рискови фактори за повишената скорост на пулсовата вълна са систолно артериалното налягане и стойности на серумна глюкоза.
5. Основните определящи фактори за повишената интима-медия дебелина са възрастта, стойностите на общия холестерол и нивата на серумната глюкоза.
6. Ендотелната дисфункция при пациентите с метаболитен синдром не е статистически значимо по-ниска в сравнение при пациенти със сърдечно-съдови рискови фактори но без метаболитен синдром.
7. Индексът на реактивна хиперемия корелира с нивата на кръвната захар, затлъстяването и стойностите на HDL холестерола.
8. Пациенти с метаболитен синдром имат висок процент на плаки по каротидните съдове.
9. Има сигнификантна корелация на скоростта на пулсовата вълна с дебелината на интима-медия слой на обща каротидна артерия
10. Няма сигнификантна корелация на скоростта на пулсовата вълна и дебелината на интима медия слой на обща каротидна артерия с индекса на реактивна хиперемия
11. Липопротеин-асоциираната фосфолипаза A2 е полезен биомаркер при стратифициране на риска на пациенти с метаболитен синдром.
12. Корелацията на СПВ с давността на артериалната хипертония, наличие на ЛК хипертрофия, давността на захарен диабет, както и с броя на метаболитни рискови фактори подсказва, че това може да бъде интегрален маркер за оценка на кумулативния ефект на сърдечно-съдовите рискови фактори върху съдовата структура и функция с възрастта.

ГЛАВА VII

ПРИНОСИ

1. Направен е литературен обзор на проблема, с акцент върху възможностите на неинвазивните методи за определяне на ранните промени в съдовата структура и функция, механизмите по които настъпват тези промени и прогностичната стойност на тези методи за определяне на риска от неблагоприятни сърдечно и мозъчно-съдови усложнения.
2. За първи път в България е осъществено проучване с интегрална оценка на съдовата структура и функция с помощта на неинвазивни методи и определяне на биомаркер липопротеин асоциирана фосфолипаза A2 при пациенти с рискови фактори за атеросклероза.
3. Получен е доказателствен материал в потвърждение на становището, че пациенти с рискови фактори за атеросклероза се характеризират с ранни патологични промени в съдовата стена, които могат да бъдат оценени с помощта на неинвазивни методи.
4. Получен е доказателствен материал в потвърждение на становището, че измерването на артериална ригидност, централното аортно налягане, интима-медия дебелината и ендотелната функция, както и определяне на биомаркера липопротеин-асоциирана фосфолипаза A2, могат да се прилагат за по-прецизна на рисковата стратификация при пациенти с риск от атеросклеротични усложнения.

ИЗПОЛЗВАНА ЛИТЕРАТУРА:

1. Василева Е. Влиянието на възрастта и други рискови фактори за мозъчно-съдови заболявания върху големината на интима-медия комплекс. *Българска Неврология*, 2005; 5, 297-301
2. Василева Е. Интима-медия комплекс и каротидна атеросклероза. *Българска Неврология*, 2005; 5, 294-297
3. Владимирова-Китова Л. Интима-медия комплекси поток-индуцирана вазодилатация при пациенти с асимптомна нелекувана тежка хиперхолестеролемиа. *Мединфо*, 2009, 1:44-50.
4. Владимирова-Китова Л. Неинвазивни техники за оценка на атеросклерозата. *Българска кардиология*. 2006, 12: 12-20
5. Гочева Н. Метаболитен синдром, възпаление (CRP) и сърдечно-съдов риск. *Българска кардиология*, XV, 2009; № 4, 5 – 12
6. Груев И., Тончева А., Минчева В. Оценка на сърдечно-съдовия риск отвъд традиционните рискови фактори. *Мединфо*, 2010; № 1, 34 – 35
7. Гудев А., Кинова Е., Сомлева Д. и др. Апланационната тонометрия за измерване на артериалната ригидност – нов метод за определяне на сърдечно-съдовия риск. *Сърдечно-съдови заболявания*, 2008; бр. 2
8. Денчев С. Ендотелна функция и дисфункция. *Българска кардиология*, 2006, 12: 5-11
9. Мануков И. Съдовият ендотел – основен фактор в хомеостазата, съдовата реактивност, развитието на атеросклерозата и ИБС. Диагностика и лечение на ендотелна дисфункция. *Сърдечно-съдови заболявания*, 2007 бр. 3
10. Мекенян Е. Тишева С. Роля на промените в еластоновата обмяна в процеса на съдовото стареене при метаболитен синдром. *Мединфо*, 2011; № 4, 39 – 44
11. Найденов С. и Донова Т. Рисков профил и съдови усложнения при пациенти с метаболитен синдром. *Българска Кардиология*, 2009; том XV, № 3.
12. Петкова М., Петрова Н. и Ганева С. Инсулинова резистентност при метаболитен синдром и възможности за нейното измерване. *Медицински Преглед*, 2005; № 4, 34 – 40.

13. Петрова Ю., Маринчев А. и Стайков И. Оценка на дебелината на интима-медията – възможност за ранна диагностика на атеросклерозата. – *Мед. преглед*, 40, 2004; № 2, 28-33.
14. Раев Д. и Станева А. . Артериална хипертония и дебелина на каротидната интима-медия. Част II. Клинична стойност. *Сърдечно-съдови заболявания*. 2008, бр. 2
15. Раев Д. и Станева А.. Артериална хипертония и дебелина на каротидната интима-медия. Част I. Методологични съображения. *Сърдечно-съдови заболявания*. 2008, бр. 1
16. Рунев Н., Дончева Н., Панайотов Ч.. Медикаментозно повлияване на абдоминалното затлъстяване. Кардиометаболитен риск и роля на ендоканабиноидната система и блокада на СВ 1 рецепторите. *Български медицински журнал*, 2007
17. Симова Я., Денчев С. Медирана от кръвотока вазодилатация – патофизиологична основа и методика на изследването. *Медицински Преглед*, 2007, № 4, 31-35
18. Титянова Е., П. Стаменова, К. Гиров и др. Национален консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология. *Невросонология и мозъчна хемодинамика*, 7, 2011,1, 64-83.
19. Тишева С. Метаболитният синдром – критерии и терапевтични подходи. *Наука Кардиология*, 2007, бр. 4
20. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *JACC* 2010; 56: e50–103.
21. Adji A and O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004; 9:115–121.
22. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *ArteriosclerThrombVascBio* 2000; 20:2070–2075.
23. Amarengo P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-9.
24. Anderson JL. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: An Independent Predictor of Coronary Artery Disease Events in Primary and Secondary Prevention. *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]:23F-33F.

25. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, et al. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF Study). *J Am CollCardiol.* 2000;35:60–66.
26. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75:71B–74B.
27. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am CollCardiol.* 1995;26:1235–1241.
28. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485–490.
29. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, et al. REASON Project Coordinators, Investigators. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; 38:922–926.
30. Bailey AJ. Molecular mechanisms of ageing in connective tissues. *Mech Ageing Dev.* 2001;122:735–755.
31. Balkau B, Valensi P, Eschwege E et al. A review of the metabolic syndrome. *Diabetes and metabolism* 2007; 33: 405-413.
32. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H et al. Lipoprotein associated phospholipase A2, high sensitive C reactive protein, and risk of incidence of coronary heart disease in middle aged men and women in Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2004; 109: 837-842.
33. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002;90(suppl):40L–48L.
34. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *ArteriosclerThromb.* 1993;13:90–97.
35. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MG et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilatation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 109:613-9.

36. Bittner V. Non-HDL cholesterol: measurement, interpretation and significance. *Adv Stud Med.* 2007;7(1): 8-11.
37. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434–2439.
38. Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, et al. Noninvasive Identification of Patients with Early Coronary Atherosclerosis by Assessment of Digital Reactive Hyperemia. *JACC* 44 (11), 2137-2141.
39. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial Dysfunction. A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
40. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Carotid Atherosclerosis and Coronary Heart Disease in the Metabolic Syndrome Prospective data from the Bruneck Study. *Diabetes Care* 26:1251–1257, 2003.
41. Boutouyrie P and Vermeersch SJ. The Reference Values For Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. *Eur Heart J* 2010.
42. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long term antihypertensive treatment. *Circulation* 101:2601–2606.
43. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39:10–15.
44. Brohall G, Odén A, Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review. *Diabet Med.* 2006; 23(6):609-16.
45. Brook RD, Bard RL, Rubenfire M, et al. Usefulness of visceral obesity in predicting vascular endothelial function in healthy overweight adults. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1264-9./9.
46. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988;318:1315–1321.
47. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87:840–844.

48. Carr A, Frei B. The role of natural antioxidants in preserving the biological activity of endothelium-derived nitric oxide. *Free Radic Biol Med.* 2000;28:1806–1814.
49. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interactions. *J Am CollCardiol.* 1994;24: 1468-1474.
50. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation.* 1993;88:2149–2155.
51. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am CollCardiol.* 1997;30:325–333.
52. Chambless IE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of Coronary Heart Disease Incidence with Carotid Arterial Wall Thickness and Major Risk Factors: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146:483-94.
53. Chen C-H, Nevo E, Fetis B, et al. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure: validation of generalized transfer function. *Circulation* 1997;95:1827–1836.
54. Chen C-H, Ting C-T, Nussbacher A, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996;27:168–175.
55. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45:980-5.
56. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2032–2037.
57. Cooney MT, Dudina A, Graham IM. Value and Limitations of Existing Scores for the Assessment of Cardiovascular Risk: A Review for Clinicians. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54; 1209-1227.
58. Corretti M, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am CollCardiol.* 2000;39:257–265.

59. Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, et al. Does Carotid Intima-Media Thickness Regression Predict Reduction of Cardiovascular Events? A Meta-Analysis of 41 Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56:2006-2020.
60. Crouse JR III, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-1353.
61. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.
62. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106:2085–2090.
63. Cusi K, Maezono K, Osman A, et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*. 2000;105:311–320.
64. Cuspidi C, Mancia G, Ambrosioni E, et al. Left ventricular and carotid structure in untreated, uncomplicated essential hypertension: results from the Assessment Prognostic Risk Observational Survey (APROS). *J Hum Hypertens*. 2004 Dec;18(12):891-6.
65. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, et al. Metabolic Syndrome in Relation to Structure and Function of Large Arteries: A Predominant Effect of Blood Pressure. *AJH* 2005; 18:1154–1160.
66. D. Jegelevicius, A. Lukosevicius. Ultrasonic measurements of human carotid artery wall intima-media thickness. *Ultragarsas*, 2002 ;2(43); 1392-2114.
67. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
68. Davignon J and Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109;III-27-III-32.

69. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2003; 24:1601-161.
70. Deanfield J, Halcox J, Rabelnik T. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. *Circulation* 2007; 115: 1285-1295.
71. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia" (pdf). World Health Organization. www.who.int. 2006. http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf. Retrieved 2011-02-20.
72. Del Sol AI, Karel G.M. Moons, et al. Is Carotid Intima-Media Thickness Useful in Cardiovascular Disease Risk Assessment?: The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32;1532-1538.
73. Del Sol A I, Bots ML, Grobbee DE, et al. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *European Heart Journal* (2002) 23, 934–940.
74. Dell’Omo G, Penno G, Pucci L, et al. Abnormal capillary permeability and endothelial dysfunction in hypertension with comorbid Metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2004; 172: 383-9.
75. DeLoach S, Appel L, Chen J, et al. Aortic Pulse Pressure Is Associated With Carotid IMT in Chronic Kidney Disease: Report From Chronic Renal Insufficiency Cohort. *Am J Hypertens*. 2009; 22(12): 1235–1241.
76. Dhindsa M, Sommerlad S, DeVan A, et al. Interrelationships among noninvasive measures of postischemic macro- and microvascular reactivity. *J Appl Physiol* 2008; 105: 427–432.
77. Drexler H. Factors involved in the maintenance of endothelial function. *Am J Cardiol*. 1998;82:3S–4S.
78. Dupuis J, Tardif J-C, Cernacek P, et al. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation*. 1999;99:3227–3233.
79. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension*. 1986;8:553–559.

80. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P et al. Carotid plaque, intima-media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-850.
81. Egashira K, Hirooka Y, Kai H, et al. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation*. 1994;89:2519–2524.
82. Empana JP, MD, Zureik M, MD, Gariépy J, et al. The Metabolic Syndrome and the Carotid Artery Structure in Noninstitutionalized Elderly Subjects The Three-City Study. *Stroke*. 2007;38:893-899.
83. Emre A, Dilaver O MD, Yesilcimen K, et al. Impact of the metabolic syndrome on aortic pulse pressure and ascending aortic pulsatility in patients with angiographically normal coronary arteries. *Can J Cardiol* Vol 2009; 25: 411-414.
84. Espeland ME, O'Leary DH, Terry JG, et al. Carotid intima-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2005; 6:3.
85. Esposito K, Citola M, Careo D, et al. Effect of rosiglitazone on endothelial function and inflammatory markers in patients with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1071-6./1/.
86. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, et al. European Association Of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *European Journal of Echocardiography*. 2008; 9: 438-448.
87. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
88. Fantin F, Mattokcs A, Bulpitt C, et al. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? *Age and Ageing* 2007; 36: 43–48.
89. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, et al. Amsterdam Growth, Health Longitudinal Study. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005;165:875–882.
90. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100:354-360.

91. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103:1245-1249.
92. Furchgott R et al. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373-376.
93. G Howard, AR Sharrett, G Heiss, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24:1297-1304.
94. Gatto NM, Hodis HN, Liu CR, et al. Brachial artery vasoreactivity is associated with cross-sectional and longitudinal anatomical measures of atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008; 196: 674-681.
95. Gazi I, Lourida ES, Filippatos T, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity is a marker of small, dense LDL particles in human plasma. *ClinChem* 2005;51:2264-2273.
96. George Howard, Gregory L. Burke, Moyses Szklo, et al. Active and Passive Smoking Are Associated With Increased Carotid Wall Thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1994;154(11):1277-1282.
97. Ghiandoni L, Penno G, Giannarelli C, et al. Metabolic syndrome and vascular alterations in normotensive subjects at risk of diabetes mellitus. *Hypertension* 2008; 51: 440-445.
98. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension* 1995; 26:491-496.
99. Giannattasio C, Mangoni A, Failla M, et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1996;124:249-260.
100. Gokce N, Keaney JF Jr, Hunter LM, et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function: a prospective study. *Circulation*. 2002;105:1567-1572.
101. Gokce N, Keaney JF, Hunter L et al. Risk stratification for postoperative cardiovascular events via noninvasive assessment of endothelial function. *Circulation* 2002; 105: 1567-1572.
102. Govers R, Rabelink TG. Cellular regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001; 280: F193-F206.

103. Graham I, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2007;14(Supp 2):E1-E40.
104. Greenfield JR, Samaras K, Campbell LV, et al. Physical activity reduces genetic susceptibility to increased central systolic pressure augment central systolic pressure augmentation: a study of female twins. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:264–70.
105. Griffin M, Nicolaides AN, Belcaro G, et al. Cardiovascular Risk Assessment Using Ultrasound: the value of arterial wall changes including the presence, severity and character of plaques. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 367-370.
106. Grundy S, Cleeman JI, Daniels S et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112; 2735-2752.
107. Halcox JPJ, Schenke WH, Zalos G, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106:653–658.
108. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2000;342:454–460.
109. Hamburg NM, Larson MG, Vita JA et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilator function in Framingham Offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 82 – 8./3.
110. Hansson G. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2005; 352: 1685-1695.
111. Hashimoto M, Eto M, Akishita M, et al. Correlation Between Flow-Mediated Vasodilatation of the Brachial Artery and Intima-Media Thickness in the Carotid Artery in Men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2795-2800.
112. Hegazi RA, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, et al. Relationship of adiposity to subclinical atherosclerosis in obese patients with type 2 diabetes. *Obes Res* 2003;11: 1597–1605.
113. Heitzer T, Baldus S, von Kodolitsch et al. Systematic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1174-1179.

- 114.Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:2673–2678.
- 115.Hill JM, Zalos G, Halcox JP, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2003;348:593– 600.
- 116.Hodis HN, Krams DM, Avogaro P, et al. Biochemical and cytotoxic characteristics of an in vivo circulation oxidized low density lipoprotein (LDL). *J Lipid Res* 1994;35:669–677.
- 117.Hollander M, Hak AE, Koudstaal PJ, et al. Comparison Between Measures of Atherosclerosis and Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2003;34;2367-2372.
- 118.Huck C, Bronas U, Williamson E. Noninvasive measurements of arterial stiffness:Repeatability and interrelationships with endothelial function and arterial morphology measures. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(3) 343–349.
- 119.Hunt KJ, Sharrett AR, Chambless LE, et al. Acoustic shadowing on B-mode ultrasound of the carotid artery predicts CHD. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 357-365.
- 120.Ikonomidis I; Lekakis J; Tritakis T, et al. Abstract 21621: Lipoprotein-Phospholipase A2 is Associated with Abnormal Digital Reactive Hyperemia and Impaired Coronary Flow Reserve in Stable CAD. *Circulation* 2010;122: A21621.
- 121.Isomaa B, Almgren P, Tuomi T et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-689.
- 122.Jacob MP. Extracellular matrix remodeling and matrix metalloproteinases in the vascular wall during aging and in pathological conditions. *Biomed Pharmacother*. 2003;57:195–202.
- 123.John S, Schlaich M, Langenfeld M, et al. Increased bioavailability of nitric oxide after lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Circulation*. 1998; 98:211–216.
- 124.Johnson A, Zalewski A, Janmohamed S, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp- PLA2) activity, an emerging CV risk marker, can be inhibited in atherosclerotic lesions and plasma by novel pharmacologic intervention: the results of a multicenter clinical study [abstract]. *Circulation* 2004;110:III-590.
- 125.Jourdan C, Wühl E, Litwin M, et al. Normative values for intima-media thickness and distensibility of large arteries in healthy adolescents. *J Hypertens*. 2005 Sep;23(9):1707-15.

126. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J et al. Sex, Age, cardiovascular risk factors, and coronary heart disease. *Circulation* 1999; 99: 1165-1172.
127. Kang S, Wu Y, Li X et al. Effects of statin therapy on the progression of carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2004; 177: 433-442.
128. Karabina SA, Liapikos TA, Grekas G, et al. Distribution of PAF-acetylhydrolase activity in human plasma lowdensity subfractions. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1213: 34–38.
129. Karamanoglu M, O'Rourke MF, Avoilo A, et al. An analysis of the relationship between central aortic and peripheral upper limb pressure waves in man. *Circulation* 1968; 37(6): 954-964.
130. Kawamoto R, Tomita H, Ohtsuka N, et al. Metabolic syndrome, Diabetes and Subclinical Atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2006; 14: 2: 78-85.
131. Kelly R, Hayward C, Avoilo A et al. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80: 1652-1659.
132. Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, et al. Nitroglycerine has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J* 1990; 11 (2); 138-144.
133. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, et al. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2007; 27: 1788 –1795.
134. Kinlay S, Behrendt D, Wainstain M, et al. The role of endothelin-1 in the constriction of human atherosclerotic coronary arteries. *Circulation*.
135. Klein BE, Klein R, and Lee KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diabetes Care* 2002; 25: 1790-1794.
136. Kolodgie FD, Bruke AP, Skorija KS, et al. Lipoprotein associated phospholipase A2 protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *ArteriosclThrombVascBiol* 2006; 26: 2523-2529.
137. Kool MJ, Hoeks AP, Struijker-Boudier HA, et al. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am CollCardiol* 1993; 22: 1881–1886.

138. Koop C, Scarabin PY, Taquet A, et al. Risk Factors For Early carotid atherosclerosis in middle-aged French women. *ArteriosclerThromb* 1991; 11(4): 966-72.
139. Kullo I, Malik A. Arterial ultrasonography and tonometry as adjuncts to cardiovascular risk stratification. *J Am CollCardiol*, 2007; 49:1413-1426.
140. Kuvin J, Patel A, Sliney K, et al. Peripheral Vascular Endothelial Function Testing as a Noninvasive Indicator of Coronary Artery Disease. *J Am CollCardiol* 2001; 38: 1843–9.
141. Kuvin JT, Patel AR, Sidhu M, et al. Relation between high-density lipoprotein cholesterol and peripheral vasomotor function. *Am J Cardiol* 2003; 92:275-9./11.
142. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, et al. Assessment of Peripheral Vascular Endothelial Function with Finger Arterial Pulse Wave Amplitude. *AHJ*, 2003, 146,168-74.
143. Lacolley P, Challande P, Boumaza S, et al. Mechanical properties and structure of carotid arteries in mice lacking desmin. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 178-87.
144. Lacy, Peter S; O'Brien, et al. Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *Journal of Hypertension*: 2004; 22: 1937-1944.
145. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003;107:490–497.
146. Lakka HM, Laaksonen D, Lakka T, et al. The Metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288(21): 2709-2716.
147. Lars Lind. Endothelium-dependent vasodilation, insulin resistance and the metabolic syndrome in an elderly cohort The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis* 2007;doi:10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.014./231
148. Lars Lind. Endothelium-dependent vasodilation, insulin resistance and the metabolic syndrome in an elderly cohort The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis* 2007;:10.1016/j.atherosclerosis.2007.01.014./4.
149. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol*. 2001;88:1306–1307.

150. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236–1241.
151. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Heart Journal* 2006; 27(21): 2588-2605.
152. Laurent S, Cockcroft J. Central Aortic Blood Pressure. 2008; стр. 19-20.
153. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203–1206.
154. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, et al. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2007;115:2715–2721.
155. Lee A, Cerami A. Role of glycation in aging. *Ann N Y Acad Sci.* 1992;663:63–70.
156. Lee YH, Shin MH, Kweon SS, et al. Metabolic Syndrome and Carotid Artery Parameter in Koreans Aged 50 Years and Older. *Circ J* 2010; 74: 560 – 566.
157. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, et al. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *ClinSci (Lond).* 1992;83:717–721.
158. Lerman A, McConnell J. Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A Risk Marker or a Risk Factor? *Am J Cardiol* 2008;101[suppl]: 11F–22F.
159. Lerman A, Burnett JC Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation.* 1992;86(suppl III):III-12–II-19.
160. Lewis Kuller, NematBorthani, Curt Furberg, et al. Prevalence of Subclinical Atherosclerosis and Cardiovascular Disease and Association with Risk Factors in the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Epidemiol.* 1994 139 (12): 1164-1179.
161. Li S, Chen W, Srinivasan SR et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood: the Bogalasa Heart Study. *JAMA* 2003; 290(17): 2271-2276.
162. Liang Y, Teede H, Kostopoulos D, et al. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clinical Science* 1998; 95, 669–679.

- 163.London GM, Blacher J, Pannier B, et al. Arterial wave reflections and survival in end stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38:434-8.
- 164.Lorenz M,KeglerS, Steinmetz H, et al. Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk Across a Wide Age Range: Prospective Data From the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37:87-92.
- 165.Lorenz M,Markus H, Bots M,et al. Prediction of Clinical Cardiovascular Events With Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-46.
- 166.Lu¨scher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *ClinCardiol.* 1997;20(suppl II):II-3-II-10.
- 167.Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046–1051.
- 168.LukichE, MatasZ, BoazM, et al.Increasing derangement of glucose homeostasis is associated with increased arterial stiffness in patients with diabetes, impaired fasting glucose and normal controls. *Diabetes/Metabolism, Research and reviews.* 2010; 26: 365 – 370.
- 169.Lupattelli G, Marchesi S, Roscini AR, et al. Direct association between high – density lipoprotein cholesterol and endothelial function in hyperlipemia.*Am J Cardiol* 2002; 90: 648-50./12.
- 170.Macphee CH, Moores KE, Boyd HF. et al. Lipoprotein – associated phospholipase A2, platelet-activating factor acetylhydrolase, generate two bioactive products during the oxidation of low – density lipoprotein: use of novel inhibitor. *Biochem J* 1999; 338: 479-483.
- 171.Mahomed FA. The physiology and clinical use of the sphygmograph. *Medical Time Gazette* 1872; 1:62.
- 172.ManciaG, Co-Chairperson, De Backer G, et al.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: 1462–1536.
- 173.Maple-Brown L, Piers L, O'Rourke M, et al. Central obesity is associated with reduced peripheral wave reflection in Indigenous Australians irrespective of diabetes status. *J Hypertens* 2005;23:1403–7.

174. Marathe GK, Zimmerman GA, McIntyre TM. Platelet-activating factor acetylhydrolase, and not paraoxonase-1, is the oxidized phospholipids hydrolase of high density lipoprotein particles. *J Biol Chem* 2003;278:3937–3947.
175. Margaretha P, Bo H, Jeanne J. N, et al. Elevated Lp-PLA2 Levels Add Prognostic Information to the Metabolic Syndrome on Incidence of Cardiovascular Events Among Middle-Aged Nondiabetic Subjects. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2007; 27:1411-1416.
176. Mathieu P, Pibarot P, Despres JP. Metabolic syndrome: the danger signal in atherosclerosis. *Vascular Health and Risk Management* 2006; 2(3) 285-302.
177. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2004;24:29 –33.
178. McConnell JP, Hoefner DM. Lipoprotein – associated phospholipase A2. *Clin Lab Med* 2006; 26: 679-697.
179. McEniery CM, Yasmin CM, Hall IR et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am CollCardiol* 2005; 46:1753–1760.
180. McVeign GE, Brennam GM, Johnston GD, et al. Impaired endothelium-dependent end independent vasodilatation in patients with type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 771-6./7.
181. MH. Membrane-bound plasma platelet activating factor acetylhydrolase acts on substrate in the aqueous phase. *Biochemistry* 1999; 38:12935–12942.
182. Michael Davidson. Advances in the detection of rupture-prone plaque: The role of lipoprotein associated phospholipase A2 in cardiovascular risk assessment. *The American Journal of Cardiology*, 2008, 101 (12 A).
183. Millasseau SC, Guigui FG, Kelly RP, et al. Noninvasive assessment of the digital volume pulse. Comparison with the peripheral pressure pulse. *Hypertension* 2000; 36:952–956.
184. Min JH, Jain MK, Wilder C, Paul L, Aritz-Castro R, Spleaf DC, Gelb Mitchell G, Hwang S, Ramachandran S, et al. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121: 505-511.
185. Modena M, Bonetti L, Coppi F, et al. Prognostic role of reversible endothelial function in hypertensive postmenopausal women. *J Am CollCardiol* 2002; 40: 505-510.
186. Murgu JP, Westerhof N, Gioma JP, et al. Aortic input impedance in normal men: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980; 62(1): 105-116.

187. Mykkänen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, et al. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in nondiabetic and NIDDM subjects. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Stroke*. 1997 Sep;28(9):1710-6.
188. Naghavi M, Falk E, Hecht H, et al. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient – Part III: Executive summary of the screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. *Am J Cardiol* 2006; 98: 2H-15H.
189. Naghavi M. Asymptomatic Atherosclerosis.: Pathophysiology, detection and treatment. Humana Press, LLC, 2010.
190. Nagueh S, Quinonez L, Appleton C, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. *European Journal of Echocardiography* 2009; 10: 165-193.
191. Nakanishi N, Takatorige T, Fukuda H, et al. Components of the metabolic syndrome as predictors of cardiovascular disease and type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64: 59-70.
192. Nambi V, Chambless L, Folsom A, et al. Carotid intima media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk. *J AM Coll Cardiol* 2010; 55: 1600-1607.
193. Naomi M, Hamburg, Michelle J, Keyes, Martin G, Larson, Ramachandran S, Vasan, Renate Schnabel, Moria M, Pryde, Gary F, Mitchell, Jacob Sheffy, Joseph A, Vita, Emelia J. Benjamin Cross-Sectional Relations of Digital Vascular Function to Cardiovascular Risk Factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(19): 2467-2474.
194. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
195. Neunteufl T, Heher S, Katzenschalger R, et al. Long-term prognostic value of flow mediated dilatation in the brachial artery of patients with chest pain. *Am J Cardiol* 2001; 86: 207-210.
196. Nichols WW, McDonald DA. Wave-velocity in the proximal aorta. *Med Biol Eng* 1972;10:327–335.

197. Nichols WW, O'Rourke MF. *McDonald's blood flow in arteries*. Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Oxford University Press; 2005.
198. Nickenig G, Røling J, Strehlow K et al. Insulin induces upregulation of vascular AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. *Circulation*. 1998;98:2453–2460.
199. Nilsson P, Boutouyrie P, Laurent S. A Tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension* 2009;54:3-10.
200. Nilsson P. Early vascular aging (EVA): consequences and prevention. *Vascular Health and Risk Management* 2008; 4(3): 547-552.
201. Nohria A, Gerhard-Herman M, Creager MA, Hurley S, Mitra D, Ganz P. The Role of Nitric Oxide in the Regulation of Digital Pulse Volume Amplitude in Humans *J Appl Physiol*, 2006; 101(2):545-8.
202. Oates CP, Naylor AR, Hartshorne T, et al. Joint recommendations for Reporting Carotid Ultrasound Investigations in the United Kingdom. *Eur J Vasc Endovasc Surg (2008) xx: 8-11*.
203. O'Leary D, Polak J, Ronmal R, et al. Carotid-Artery Intima and Media Thickness as a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
204. O'Rourke MF, Seward JB. Central Arterial Pressure and Arterial Pressure Pulse: New Views Entering the Second Century After Korotkov. *Mayo Clin Proc*, 2006;81(8):1057-1068.
205. O'Rourke MF. *Arterial Function in Health and Disease*. Edinburgh:Churchill; 1982.
206. P. Pignoli, E. Tremoli, A. Poli, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*, 1984. Vol.74;1399-1406.
207. Packard CJ, O'Reilly DSJ, Caslake MJ, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. A prospective evaluation of lipoprotein associated phospholipase A2 as an independent Predictor of coronary heart disease. *N Eng J Med* 2000; 343: 1158-1455.
208. Pathmaja Paramsothy, Robert H. Knopp, Alain G. Bertoni, et al. Association of Combinations of Lipid Parameters With Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*, 2010; 56:1034-1041.

209. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001;38:932–937.
210. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*. 2001;104:191–196.
211. Perticone F, Ceravolo R, Candigliota M, et al. Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001; 50: 159-65./10.
212. Plantinga Y, Ghiadoni L, Magagna A, et al. Peripheral wave reflection and endothelial function in untreated essential hypertensive patients with and without the metabolic syndrome. *J Hypertens*. 2008; 26(6):1216-22.
213. Prasad A, Andrews NP, Padder FA, et al. Glutathione reverses endothelial dysfunction and improves nitric oxide bioavailability. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:507–514.
214. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595 – 607.
215. Ridker Paul M., et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
216. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation* 2001;103:1238 –1244.
217. Robert Fathi, Brian Haluska, Nicole Isbel, et al. The Relative Importance of Vascular Structure and Function in Predicting Cardiovascular Events. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004;43;616-623.
218. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50;197-203.
219. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115-126.
220. Rubbo H, Trostchansky A, Botti H, et al. Interactions of nitric oxide and peroxynitrite with low-density lipoprotein. *Biol Chem*. 2002;383:547–552.
221. Sachdeva A, Cannon C, Deedwania P, et al. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: An analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009; 157: 111-7.

- 222.Safar M, Czernichow S, Blacher J. Obesity, Arterial Stiffness, and Cardiovascular Risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 109–111.
- 223.Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1-7.
- 224.Safar ME, Thomas F, Blacher et al. Metabolic Syndrome and age related progression of aortic stiffness. *JACC* 2006; 47:72-5.
- 225.Safar ME, Van Bortel LMAB, StruijkerBoudier HAJ. Resistance and conduit arteries following converting enzyme inhibition in hypertension. *J Vasc Res* 1997;34:67–81.
- 226.Salonen JT and Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *ArteriosclerThrombVascBiol* 1991; 11;1245-1249.
- 227.Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med.* 1991 Mar;229(3):225-31.
- 228.Satoki Homma, Nobuyoshi Hirose, Hiroyuki Ishida, et al. Carotid Plaque and Intima-Media Thickness Assessed by B-Mode Ultrasonography in Subjects Ranging From Young Adults to Centenarians Editorial Comment. *Stroke* 2001;32;830-835.
- 229.Schächinger V, Britten MB, Elsner M, et al. A positive family history of premature coronary artery disease is associated with impaired endothelium-dependent coronary blood flow regulation. *Circulation.* 1999;100:1502–1508.
- 230.Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation.* 2000;101:1899–1906.
- 231.Schafer K, Halle M, Goeschen C, et al. Leptin promotes vascular remodeling and neointimal growth in mice. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2004; 24: 112–117.
- 232.Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358–367.
- 233.Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension* 2004; 43:176–181.

- 234.Schram MT, Schalwijk CG,Bootsma AH, et al. Advancedglycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension*2005; 46:232–237.
- 235.Scuteri A, MD, Najjar S, Muller D, et al. Metabolic Syndrome Amplifies the Age-Associated Increases in Vascular Thickness and Stiffness. *J Am CollCardiol* 2004;43:1388 –95.
- 236.Shoelson SE, Lee J, Goldfin AB. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin. Invest.*2006; 116:1793–1801.
- 237.Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281: 1683–1686.
- 238.Sotirios T, Johann W, Michael K, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-years cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study. *European Heart Journal*2009; 30: 107-115.
- 239.Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. *N Engl J Med.* 2002;346:1999–2001.
- 240.Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:93–111.
- 241.Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, et al. Insulin mediated skeletal muscle vasodilatation is nitric oxide dependent: a novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994;94:1172–9.
- 242.Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest.* 1997;100: 1230–1239.
- 243.StruijkerBoudier HA, Cohuet GM, Baumann M, Safar ME. The heart, macrocirculation and microcirculation in hypertension: a unifying hypothesis. *J Hypertens Suppl* 2003;2:S19–S23.
- 244.Suessenbacher A, Frick M, Alber HF, et al. Association of improvement of brachial artery flow-mediated vasodilatation with cardiovascular events. *Vasc Med.* 2006; 11: 239-244.

245. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001; 38: 429–433.
246. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, et al. Effects of antihypertensive drugs on endothelial dysfunction: clinical implications. *Drugs*. 2002; 62: 265–284.
247. Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998; 82: 1535–1539.
248. Taniwaki H, Kawagishi T, Emoto M, et al. Correlation Between the Intima-Media Thickness of the Carotid Artery and Aortic Pulse-Wave Velocity in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 1851–1857.
249. Tartière J-M, Kesri I, Safar H, et al. Association between pulse pressure, carotid intima-media thickness and carotid and/or iliofemoral plaque in hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2004; 18: 325–331.
250. Taylor MG. Wave travel in arteries and the design of the cardiovascular system. In: Attinger EO, ed. *Pulsatile Blood Flow*. New York, NY, USA: McGraw Hill; 1964. с. 343–347.
251. The Lp-PLA2 Studies Collaboration. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. 2010; 375: 1536 – 1544.
252. Title L, Lonn E, Charbonneau F, et al. Relationship between brachial artery flow-mediated dilatation, hyperemic shear stress, and the metabolic syndrome. *Vascular Medicine* 2008; 13: 263–270.
253. Title L, Lonn E, Charbonneau F, et al. Relationship between brachial artery flow-mediated dilatation, hyperemic shear stress, and the metabolic syndrome. *Vascular Medicine* 2008; 13: 263–270. /5.
254. Tjoelker LW, Wilder C, Eberhardt C, et al. Anti-inflammatory properties of a platelet-activating factor acetylhydrolase. *Nature* 1995; 374: 549 – 553.
255. Tomasian D, Keaney JF Jr, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res*. 2000; 47: 426–435.
256. Toto-Moukoko JJ, Achimastos A, Asmar RG, et al. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J* 1986; 112: 136–140.

257. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004–2006). An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis.* 2006;23:75–80.
258. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, et al. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: A prospective study. *Lancet* 2001; 358: 1400–1404.
259. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445–452.
260. Van der Heijden-Spek JJ, Staessen JA, Fagard RH, et al. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637–642.
261. Van der Meer IM, Bots ML, Hoffman A et al. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: The Rotterdam Study. *Circulation* 2004;109(9):1089-94.
262. Vergnaud AC, Protogerou AD, Lia Y et al. Pulse pressure amplification, adiposity and metabolic syndrome in subjects under chronic antihypertensive therapy: The role of heart rate. *Atherosclerosis* 2008; 199: 222-229.
263. Visioli F. Effects of vitamin E on the endothelium: equivocal? tocopherol and endothelial dysfunction *Cardiovasc Res.* 2001;51:198–201.
264. Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ Res.* 2003;92:827–839.
265. Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation.* 1990;81:491–497.
266. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C, et al. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1318–27.
267. Vogel RA. Cholesterol lowering and endothelial function. *Am J Med.* 1999;107:479–487.
268. Vyssoulis GP, Pietri PG, Karpanou EA, et al. Differential impact of metabolic syndrome on arterial stiffness and wave reflections: Focus on distinct definitions. *International Journal of Cardiology* 138 (2010) 119–125.

269. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*. 2004;109:594–600.
270. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657-63.
271. Westerbacka J, Wilkinson I, Cockcroft J, et al. Diminished wave reflection in the aorta. A novel physiological action of insulin on large blood vessels. *Hypertension* 1999;33:1118–22.
272. Wilkinson I, Prasad K, Hall I, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39; 1005-1011.
273. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint, et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000; 525: 263-70.
274. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am CollCardiol* 2002; 39:1005–1011.
275. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–1225.
276. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, et al. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am CollCardiol* 1996; 27: 567-74./8.
277. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 113:664–670.
278. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.
279. Xu C, Zarins CK, Pannaraj PS, et al. Hypercholesterolemia superimposed by experimental hypertension induces differential distribution of collagen and elastin. *ArteriosclerThrombVasc Biol.* 2000;20:2566 –2572.

280. Yan SD, Schmidt AM, Anderson GM et al. Enhanced cellular oxidant stress by the interaction of advanced glycation end products with their receptors/binding proteins. *J Biol Chem*. 1994;269:9889–9897.
281. Yang CY, Raya JL, Chen HH, et al. Isolation, characterization, and functional assessment of oxidatively modified subfractions of circulating low density lipoproteins. *ArteriosclerThrombVascBio*2003;23:1083–1090.
282. Yang EH, McConnell JP, Lennon RJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 is an independent marker for coronary endothelial dysfunction in humans. *ArteriosclerThrombVascBio*2006;26:106–111.
283. Yasmin, Brown MG. Similarities and differences between augmentation index and aortic pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Q J Med* 1999; 92: 595 – 600.
284. Yu Sun, Cheng-Huai Lin, Chien-Jung Lu, et al. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors-an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 2002; 164:89–94.
285. Yura T, Fukunaga M, Khan R, et al. Free radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. *Kidney Int*. 1999;56:471–478.
286. Zeiher AM, Krause T, Schächinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1995; 91:2345–2352.
287. Ziemann S, Melenovsky, Kass D. Mechanisms. Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness. *ArteriosclerThrombVascBio*2005; 25: 932-943.
288. Zureik M, Pierre, Touboul PG, Courbon D et al. Common Carotid Intima-Media Thickness Predicts Occurrence of Carotid Atherosclerotic Plaques Longitudinal Results From the Aging Vascular Study (EVA) Study. *ArteriosclerThrombVascBio*2000; 20:1622-9.
289. Hamburg NM, Larson MG, Vita JA, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and brachial artery vasodilatation function in Framingham Offspring participants without clinical evidence of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008; 101: 82-8
290. <http://www.atcormedical.com/pdf/SphygmoCor%20Clinical%20Guide.pdf>. Pulse wave velocity – a clinical guide.

Публикации, свързани с дисертационния труд:

1. Н. Спасова, Д. Сомлева, Е. Кинова и А. Гудев. Централно аортно налягане и каротидо-феморална скорост на пулсовата вълна при здрави млади индивиди. *Сърдечно-Съдови Заболявания*, 2009, 40 № 4.
2. Н. Спасова, Е. Кинова, Д. Сомлева, А. Гудев. Ранно съдово стареене и неинвазивни методи за оценка на атеросклеротичния риск. *Българска Кардиология*, том XVI, 2010; № 2; 5-16.
3. Н. Спасова, Е. Кинова, Д. Сомлева, Д. Попова, Е. Василева, П. Стаменова и А. Гудев. Определяне на на ранни морфологични и физиологични съдови промени при пациенти с метаболитен синдром. *Българска Кардиология*, том XVI, 2010; № 2; 30-36.

Научни съобщения, свързани с дисертационния труд:

1. Спасова Н., Кинова Е., Сомлева Д., Попова Д., Василева Е., Стаменова П., Гудев А. Определяне на ранни морфологични и физиологични съдови промени при пациенти с метаболитен синдром. *XII Национален конгрес по кардиология, Албена, 7-10.10.2010, постер № 18, стр. 15*
2. Spasova N., Somleva D., Kinova E., Markov D., Goudev A. Association between metabolic syndrome and early vascular abnormalities in patients without cardiovascular diseases. *31-st Balkan Medical Week, 31, Athens, Greece, 28-31.10.2010*
3. Spasova N., Kinova E., Somleva D., Kourteva E., Goudev A. Arterial stiffness and intima-media thickness as early markers of vascular alterations in patients with metabolic syndrome. *Artery 11, Paris, France, 13-15.10.2011*
4. Spasova N., Kinova E., Somleva D., Goudev A. Lp-PLA2 and early vascular alterations in patients with metabolic syndrome. *27-th Turkish National Cardiology Congress, Istanbul, 27-30.10.2011*

