

Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**Vztah mezi vlastnostmi tepen dolních končetin a aortální tuhostí
a jejich vliv na kardiovaskulární riziko**

**The relationship between lower extremity arterial properties and
aortic stiffness and their effect on cardiovascular risk**

MUDr. Peter Wohlfahrt

Praha, 2014

Doktorské studijní programy v biomedicíně

Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor

Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady

Prof. MUDr. Jaroslav Pokorný, DrSc.

Školící pracoviště

Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a TN

Školitel

Prof. MUDr. Renata Cífková, CSc.

Obsah

Abstrakt	4
Abstract.....	5
1. Úvod do problematiky.....	6
2. Hypotéza.....	8
3. Cíl práce	8
4. Materiál, metodika, výsledky a diskuse k jednotlivým studiím	9
4.1 Srovnání oscilometrické a dopplerovské metody stanovení poměru kotník- paže	10
4.2 Srovnání vlivu kardiovaskulárních rizikových faktorů na tuhost tepen dolních končetin a aortální tuhost	12
4.3 Vliv přidání tuhosti tepen dolních končetin k tuhosti aorty na asociaci s kardiovaskulárními rizikovými faktory a subklinickým orgánovým poškozením	13
4.4 Vztah mezi zvýšeným poměrem kotník-paže a tuhostí aorty.....	15
4.5 Srovnání vztahu centrálního a brachiálního tlaku s hypertrofií levé komory..	16
5. Souhrnná diskuse k publikacím	18
6. Závěry	23
7. Conclusions.....	24
8. Literatura	25
9. Publikace	31

Abstrakt

Poměr systolického tlaku na kotníku k systolickému tlaku na paži (poměr kotník-paže - ABI) je využíván v diagnostice ischemické choroby dolních končetin. Jeho snížená hodnota je známkou obstrukce lumina tepny, zatímco abnormálně zvýšená hodnota je způsobena inkompresibilitou tepen dolních končetin. Zatímco zvýšená tuhost aorty, měřená jako rychlost pulzové vlny mezi karotickou a femorální tepnou, je schopna predikovat kardiovaskulární riziko, zvýšená tuhost tepen dolních končetin, měřená jako rychlost pulzové vlny, nemá nezávislou prediktivní hodnotu. Přesto je inkompresibilita tepen dolních končetin stanovena pomocí ABI v nezávislém vztahu se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem. Cílem naší práce bylo zjistit vztah mezi vlastnostmi tepen dolních končetin a aortální tuhostí a jejich vliv na kardiovaskulární riziko. Zjistili jsme, že výsledky oscilometrické a dopplerovské metody měření ABI nelze zaměňovat, protože oscilometrická metoda systematicky nadhodnocuje nízké hodnoty ABI a podhodnocuje vysoké hodnoty ABI. Proto je pro diagnostiku inkompresibility tepen dolních končetin vhodnější dopplerovská metoda měření ABI. Dále jsme ukázali, že věk a kardiovaskulární rizikové faktory mají menší vliv na tuhost tepen dolních končetin než na tuhost aorty. V naší studii zvýšený poměr kotník-paže jako projev inkompresibility tepen dolních končetin nebyl ve vztahu pouze se zvýšenou tuhostí tepen dolních končetin, ale i se zvýšenou tuhostí aorty. To znamená, že jedním z mechanismů zvýšeného kardiovaskulárního rizika osob s inkompresibilitou tepen dolních končetin může být zvýšená tuhost aorty, která prostřednictvím zvýšené impedance aorty zvyšuje systolický tlak v aortě, což vede ke zvýšení afterloadu levé komory a rozvoji hypertrofie. Intervence zaměřené na snížení aortální tuhosti u osob s vysokým ABI by mohly snížit jejich kardiovaskulární riziko.

Abstract

The ratio of systolic blood pressure at the ankle to arm systolic pressure (ankle-brachial index - ABI) is used in the diagnosis of peripheral vascular disease. While a reduced value suggests obstruction of the arterial lumen, an abnormally elevated value is due to incompressibility of lower extremity arteries. While increased stiffness of the aorta, measured as carotid-femoral pulse wave velocity, is able to predict cardiovascular risk, increased pulse wave velocity of the leg arteries has no independent predictive value. Despite that, incompressibility of lower extremity arteries, diagnosed using ABI measurement, is independently associated with increased cardiovascular risk. The aim of our study was to determine the relationship between the characteristics of lower limb arteries and aortic stiffness, and their impact on cardiovascular risk. Our study showed that the results of oscillometric and Doppler ABI measurement methods are not interchangeable, because the oscillometric method systematically overestimates low values and underestimates high ABI values. Therefore, the diagnosis of lower limb arteries incompressibility should be based on the Doppler method of ABI measurement. Furthermore, we showed that age and cardiovascular risk factors have only a small effect on lower extremity arteries, but a major effect on aortic stiffness. In our study, increased ABI as a sign of lower extremity arteries incompressibility, was associated not only with increased lower extremity arterial stiffness but, also, with increased aortic stiffness. This suggests that one of the mechanisms of increased cardiovascular risk in people with lower extremity arteries incompressibility can be increased rigidity of the aorta, which, by increased aortic impedance, increases systolic blood pressure in the aorta resulting in increased left ventricular afterload and, subsequently, left ventricular hypertrophy. Interventions aimed at reducing aortic stiffness in patients with high ABI could possibly reduce their cardiovascular risk.

1. Úvod do problematiky

Cévní systém má dvě základní funkce - vést krev od srdce do periférie (vodivá funkce – „conduit function“) a snižovat oscilace tlaku a průtoku způsobené cyklickou prací srdce (nárazníková funkce – „buffering function“) (1). Nárazníková funkce snížením oscilací tlaku a průtoku zabezpečuje kontinuální perfuzi v periférii a zamezuje poškození mikrocirkulace pulzatilní energií (2). Zvyšování cévní tuhosti narušuje nárazníkovou funkci cévní stěny, což má patologické důsledky jak na myokard, tak na periferní cirkulaci.

Z funkčního hlediska lze tepenné řečiště rozdělit na centrální tepny elastického typu, periferní tepny muskulárního typu, které se postupně větví až na tepny drobného kalibru, a na rezistenční řečiště tvořené arterioly. Centrální tepny, tj. aorta, krkavice a koronární tepny, mají v cévní stěně velké množství elastinu a kolagenu, přičemž celkový obsah vaziva převažuje nad hladkou svalovinou. Nárazníkovou funkci se proto vyznačují hlavně velké tepny elastického typu. Stěna periferních tepen je tvořena hladkou svalovinou, elastinem a kolagenem. Tyto tepny zastávají hlavně vodivou funkci. Ve stěně arterioly je velké množství hladké svaloviny, což spolu s jejich malým průměrem má za následek, že malá změna svalového tonu způsobí velký vzestup periferní rezistence.

Rychlost pulzové vlny na aortě (aortic pulse wave velocity, aPWV) jako parametr aortální tuhosti je nezávislým prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality pacientů s rozdílným kardiovaskulárním rizikem (3). Tuhost ostatních cév elastického a muskulárního typu má omezenou, nebo žádnou hodnotu v predikci kardiovaskulárního rizika. V řadě studií byla tuhost karotických tepen schopna predikovat kardiovaskulární riziko u osob s terminálním renálním onemocněním (4) a po transplantaci ledvin (5), ale neměla žádnou aditivní prediktivní hodnotu u osob s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (6). U osob s terminálním renálním onemocněním nebyly tuhost brachiální tepny a tepen dolních končetin schopny predikovat kardiovaskulární riziko (7).

Z omezeného množství dat o tuhosti tepen dolních končetin se zdá, že jejich zvýšená tuhost není spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Na druhé straně je zvýšená tuhost tepen dolních končetin úzce spojena se symptomy ischemické choroby dolních končetin (8). Zvýšená tuhost tepen dolních končetin, měřená mezi brachiální tepnou a kotníkem, byla u diabetiků 2. typu spojena se sníženým průtokem v popliteální tepně (9). V jiné studii byla zvýšená tuhost popliteální tepny

spojena s nižší hodnotou transkutánního kyslíku měřeného v oblasti nártu (10). Z uvedeného vyplývá, že zvýšená tuhost tepen dolních končetin má vliv na průtok – tedy na vodivou funkci tepen. Přitom nelze vyloučit, že u daného pacienta zvýšená tuhost tepen, tedy arterioskleróza, nekoinciduje s aterosklerotickým postižením tepen.

Poměr kotník-paže je používán v diagnostice poruchy vodivé funkce tepen dolních končetin – v diagnostice ischemické choroby dolních končetin. Snížený kotníkový tlak ukazuje s vysokou senzitivitou a specificitou na $\geq 50\%$ obstrukci lumina tepny (11,12). Vzhledem ke generalizovanému aterosklerotickému postižení u osob s ischemickou chorobou dolních končetin (13) je nízký poměr kotník-paže současně spojen se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (14,15). V současné době se ukazuje, že i zvýšený kotníkový tlak nad 175 mm Hg je spojen s vyšším kardiovaskulárním rizikem, a to nezávisle na brachiálním krevním tlaku a jiných rizikových faktorech. V práci Hietanena a spol. byl zvýšený kotníkový tlak nezávislým prediktorem celkové a kardiovaskulární mortality u osob středního věku (16). V jiné práci kotníkový tlak přispíval ke zvýšení kardiovaskulárního rizika stanoveného pomocí klasických rizikových faktorů (měl aditivní prediktivní hodnotu) (17).

Zvýšená tuhost tepen dolních končetin diagnostikovaná pomocí rychlosti šíření pulzové vlny nebyla spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem (7). Paradoxně je ale zvýšená tuhost tepen dolních končetin diagnostikovaná pomocí zvýšeného poměru kotník-paže (tedy zvýšeného kotníkového systolického tlaku) spojena se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, zvýšenou hmotností levé komory, a s vyšším rizikem chronického renálního onemocnění (18-20). Falešně zvýšený poměr kotník-paže je projevem inkompresibility tepen dolních končetin a jejich zvýšené tuhosti na podkladě mediokalcinózy (21). Mediokalcinóza neboli Monckebergerova skleróza je způsobena depozicí kalcia v tepenní medii a vnitřní elastické membráně muskulárních tepen (21) jako důsledek dysregulace inhibice a stimulace kalcifikace (22).

V současné době není známo, proč je zvýšení systolického kotníkového tlaku prediktorem kardiovaskulárního rizika, a proč samotná tuhost tepen dolních končetin nemá výpovědní hodnotu v predikci kardiovaskulárního rizika.

2. Hypotéza

Vzhledem k rozdílné histologické struktuře tepen dolních končetin a aorty předpokládáme, že se faktory ovlivňující cévní tuhost v obou oblastech budou lišit. Lze předpokládat, že zvýšení tuhosti tepen dolních končetin projevující se jejich inkompresibilitou při vyšetření poměru kotník-paže bude souviset se zvýšením tuhosti aorty. Je známo, že vyšší aortální tuhost zvyšuje vstupní aortální impedanci, což vede k hypertrofii levé komory. Domníváme se tedy, že zvýšený kotníkový systolický tlak souvisí s vyšší aortální tuhostí, což by vysvětlovalo jeho prediktivní hodnotu nezávislou na brachiálním tlaku. Lze předpokládat, že centrální tlak v ascendentní aortě, determinovaný mimo jiné aortální tuhostí, bude mít větší vliv na hypertrofii levé komory srdeční než brachiální krevní tlak.

3. Cíl práce

1. Porovnat oscilometrickou a dopplerovskou metodu stanovení poměru kotník-paže
2. Zjistit faktory ovlivňující tuhost tepen dolních končetin a porovnat je s faktory ovlivňujícími tuhost aorty
3. Zjistit vliv přidání tuhosti tepen dolních končetin k tuhosti aorty na asociaci s kardiovaskulárními rizikovými faktory a manifestním kardiovaskulárním onemocněním
4. Navrhnout možné mechanismy spojující zvýšený poměr kotník-paže s hypertrofií levé komory
5. Zjistit vztah mezi hypertrofií levé komory diagnostikované pomocí elektrokardiografických kritérií a centrálním i brachiálním krevním tlakem

4. Materiál, metodika, výsledky a diskuse k jednotlivým studiím

Metodika

Populace

Pro analýzy jsme použili náhodně vybraný 1% vzorek české populace věku 25-75 let vyšetřen v rámci studie Czech post-MONICA z okresu Plzeň město.

Poměr kotník-paže

Měření poměru kotník-paže jsme prováděli pomocí přístroje BOSO ABI (BOSO ABI 100, Bosch+Sohn, Jungingen, Německo) a ručního dopplerovského přístroje (Dopplex multi, Huntleigh, Cardiff, UK).

Rychlost šíření pulzové vlny

Pomocí přístroje SphygmoCor (AtCor Medical Ltd, West Ryde, New South Wales, Australia) jsme měřili karoticko-femorální (aPWV) a femoro-tibiální (lePWV) rychlost šíření pulzové vlny. Princip vyšetření spočívá ve stanovení časového posunu (Δt) začátku tlakové vlny mezi dvěma místy, které jsou od sebe ve vzdálenosti D . Rychlost šíření pulzové vlny se vypočítává jako poměr vzdálenosti (D) a času (Δt). Výsledná hodnota je uváděna v metrech za sekundu. Jednotlivé pulzové vlny jsou snímány transkutánně pomocí sondy aplanačního tonometru po dobu 20 vteřin. Měření se provádí za současného monitorování EKG. Při tomto sekvenčním měření se časový posun jednotlivých pulzových vln určuje ve vztahu k R-kmitu na EKG záznamu. Parametr arteriální tuhosti BETA jsme odvodili z PWV pomocí vzorce $BETA = \ln(\text{systolický} / \text{diastolický tlak}) \times 2 \text{ viskozita krve} / \text{tlaková amplituda} \times PWV^2$.

4.1 Srovnání oscilometrické a dopplerovské metody stanovení poměru kotník-paže

Stanovení poměru kotník-paže (ABI) pomocí dopplerovské metody se používá v diagnostice ischemické choroby dolních končetin (ICHDK). Výhodou dopplerovského vyšetření je vysoká senzitivita a specifická v diagnostice ICHDK (11,12,23). V běžné klinické praxi se toto vyšetření využívá pouze sporadicky, ačkoliv je součástí doporučení odborných společností (24). Použití automatických přístrojů pro měření ABI by mohlo zjednodušit vyšetření a zlepšit dostupnost tyto metody. Cílem práce bylo porovnat nový automatický oscilometrický přístroj pro měření ABI s tradiční dopplerovskou metodou.

Metodika

Do studie bylo zařazeno 839 pacientů ze studie Czech post-MONICA (náhodně vybraný reprezentativní vzorek české populace ve věku nad 25 let) průměrného věku $54,3 \pm 13,8$ let, 47 % souboru tvořili muži. Měření poměru kotník-paže jsme prováděli pomocí přístroje BOSO ABI (BOSO ABI 100, Bosch+Sohn, Jungingen, Německo) a ručního dopplerovského přístroje (Dopplex multi, Huntleigh, Cardiff, UK) v náhodném pořadí. Výsledky jsme analyzovali pomocí testů dle Blanda a Altmana (25).

Výsledky

Průměrný rozdíl v ABI mezi metodami byl $0,1 \pm 0,1$ (95% CI -0,11-0,30). Rozdíl mezi dopplerovskou a oscilometrickou metodou měření ABI se zvyšoval s rostoucí hodnotou ABI ($r = 0,29$, $p < 0,001$). Pokud jsme použili dopplerovské vyšetření jako zlatý standard diagnostiky ICHDK, mělo automatické oscilometrické měření ABI 77% senzitivitu, 98% specifitu, 37% pozitivní a 99,6% negativní prediktivní hodnotu při diagnostice ABI $< 0,9$ v obecné populaci.

Diskuse

Z výsledků naší práce provedené v náhodně vybraném vzorku české populace vyplývá, že hodnotu ABI stanovenou pomocí automatického oscilometrického zařízení BOSO ABI nelze zaměňovat se standardním dopplerovým měřením

poměru kotník-paže. Rozdíl mezi dopplerovskou a oscilometrickou metodou měření ABI se zvyšuje s rostoucí hodnotou ABI, proto oscilometrická metoda není vhodná pro diagnostiku pacientů s inkompresibilitou tepen dolních končetin. Nicméně vysoká negativní prediktivní hodnota umožňuje použití oscilometrického přístroje BOSO ABI jako screeningového nástroje pro ICHDK, kde jedním z hlavních cílů je vyloučit onemocnění. Minimální dovednosti a malá časová náročnost předurčují oscilometrickou metodu měření ABI pro screening v klinické praxi.

Pozorovaný rozdíl mezi dopplerovskou a oscilometrickou metodou měření ABI lze částečně vysvětlit rozdílnou metodikou při oscilometrickém měření tlaku. Oscilometrická metoda přímo neměří systolický a diastolický tlak, ale vypočítává je pomocí výrobcem dosazené rovnice z naměřeného středního arteriálního tlaku. Střední arteriální tlak se přitom měří na základě oscilací tepny, které jsou závislé na různých faktorech, přičemž tuhost měřené tepny hraje jednu z nejdůležitějších rolí (26). Vliv tuhosti kotníkových tepen na kotníkový tlak měřený oscilometricky může vysvětlit pozorované rozdíly v kotníkových tlacích mezi metodami. Většina studií porovnávajících oscilometrickou a dopplerovskou metodu měření ABI popsala podobné rozdíly mezi metodami (27-29). Jiné ukázaly dobrou shodu mezi metodami (30,31). Naproti tomu většina studií, podobně jako my, ukázala vysokou negativní prediktivní hodnotu oscilometrické metody při stanovení nízkého ABI (30,32,33), což umožňuje využít tuto metodu pro screening ICHDK v klinické praxi. Vzhledem k systematickému podhodnocování vysokého ABI oscilometrickou metodou je pro diagnostiku inkompresibility tepen dolních končetin vhodnější dopplerovská metoda měření ABI.

4.2 Srovnání vlivu kardiovaskulárních rizikových faktorů na tuhost tepen dolních končetin a aortální tuhost

Zatímco faktory ovlivňující rychlost pulzové vlny v aortě (aPWV) jsou dobře známy, málo je známo o faktorech ovlivňujících rychlost pulzové vlny v tepnách dolních končetin (lePWV). Na rozdíl od zvýšené tuhosti aorty není zvýšená tuhost tepen dolních končetin spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem (7), ale omezuje průtok krve v dolních končetinách (8,9,34), a je spojena se zvýšenou hmotností levé komory (18). Cílem této studie bylo porovnat vliv kardiovaskulárních rizikových faktorů na aPWV a lePWV.

Metodika

Pomocí přístroje SphygmoCor (AtCor Medical Ltd, West Ryde, New South Wales, Australia) jsme změřili karoticko-femorální (aPWV) a femoro-tibiální (lePWV) rychlost šíření pulzové vlny ve skupině 911 osob (průměrný věk 54 ± 13 let, 47 % mužů) ze studie Czech post-MONICA z okresu Plzeň.

Výsledky

Věk měl velký vliv na aPWV, ale pouze málo ovlivňoval lePWV. Po adjustaci na další proměnné byly hypertenze, diabetes, chronické onemocnění ledvin a dyslipidemie pozitivně a významně spojeny s tuhostí aorty, avšak pouze hypertenze měla významný vliv na tuhost tepen dolních končetin. Zvýšený kotníkový systolický krevní tlak byl asociován se zvýšenou aPWV nezávisle na brachiálním krevním tlaku. Kotníkový systolický krevní tlak byl asociován s aPWV více než s lePWV. Osoby s indexem kotník-paže pod 1,0 měly vyšší aPWV a nižší lePWV ve srovnání s jedinci s normálním indexem kotník-paže.

Diskuse

V naší práci jsme ukázali, že (1) věk a kardiovaskulární rizikové faktory jako hypertenze, diabetes, dyslipidemie a chronické onemocnění ledvin mají významný vliv na aortální tuhost, přičemž pouze věk a hypertenze mají významný vliv na tuhost tepen dolních končetin; (2) abdominální obezita zvyšuje aPWV, zatímco zvýšený obvod boků je asociován se sníženou lePWV; (3) zvýšený kotníkový

systolický tlak není asociován pouze se zvýšenou tuhostí tepen dolních končetin, ale i se zvýšenou tuhostí aorty; (3) u osob s nízkým poměrem kotník-paže je tuhost tepen dolních končetin falešně podhodnocena.

4.3 Vliv přidání tuhosti tepen dolních končetin k tuhosti aorty na asociaci s kardiovaskulárními rizikovými faktory a subklinickým orgánovým poškozením

Aortální tuhost je nezávislým prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality (3), zatímco tuhost ostatních tepen má malou nebo žádnou schopnost predikovat kardiovaskulární riziko (4-7,34). Rozdílná prediktivní hodnota různých arteriálních oblastí může být podmíněna rozdíly v histologickém složení (35,36). Zatímco v Evropě a USA se používá parametr aortální tuhosti stanovený mezi karotickou a femorální tepnou (karoticko-femorální rychlost šíření pulzové vlny – cfPWV), v Japonsku a Asii stanovují rychlost šíření pulzové vlny (pulse wave velocity - PWV) mezi brachiální tepnou a kotníkem (brachiálně-kotníková rychlost šíření pulzové vlny – baPWV). Tento parametr arteriální tuhosti kombinuje aortální tuhost s tuhostí periferních muskulárních tepen, které mají omezenou prediktivní hodnotu. V současné době existují omezené poznatky o vlivu přidání arteriální tuhosti muskulárních tepen k aortální tuhosti na vztah s kardiovaskulárními rizikovými faktory a subklinickým orgánovým poškozením. Novým parametrem arteriální tuhosti, jehož výhodou je nezávislost na krevním tlaku (37), je parametr tuhosti BETA, který lze odvodit z $PWV [BETA = \ln(\text{systolický} / \text{diastolický tlak}) \times 2 \text{ viskozita krve} / \text{tlaková amplituda} \times PWV^2]$. Cílem naší studie bylo porovnat různé parametry cévní tuhosti v obecné populaci.

Metodika

Ve skupině 809 osob ze studie Czech post-MONICA (náhodně vybraný 1% reprezentativní vzorek populace ve věku 54 ± 13 let, 47 % mužů) jsme porovnávali sílu asociace cfPWV, karoticko-kotníkové PWV (caPWV) a parametru tuhosti BETA odvozeného z PWV (cfBETA a caBETA) s kardiovaskulárními rizikovými faktory, parametry subklinického orgánového poškození a manifestním

kardiovaskulárním onemocněním. Arteriální tuhost jsme stanovovali pomocí přístroje SphygmoCor.

Výsledky

Karoticko-femorální PWV a caPWV byly podobně a významně spojeny s krevním tlakem a hladinou glukózy, zatímco cfPWV byl silněji spojen s věkem, hladinou cholesterolu a glomerulární filtrací a caPWV s hypertrofií levé komory stanovené pomocí indexu Sokolow-Lyon. Parametr tuhosti BETA odvozený z cfPWV i caPWV byl méně závislý na krevním tlaku a vykazoval užší vztah k přítomnosti ischemické choroby srdeční ve srovnání s cfPWV a caPWV (cfBETA vs cfPWV $0,731 \pm 0,03$ vs. $0,04 \pm 0,714$, $p < 0,05$; caBETA vs caPWV $0,740 \pm 0,03$ vs. $0,04 \pm 0,711$, $p < 0,05$).

Diskuse

Naše výsledky ukazují, že přidání tuhosti tepen dolních končetin k aortální tuhosti má vliv na vztah ke kardiovaskulárním rizikovým faktorům, zatímco neovlivňuje vztah k manifestním kardiovaskulárním onemocněním. Karoticko-femorální PWV je více asociována s renálními funkcemi, zatímco caPWV vykazuje vyšší asociaci s hypertrofií levé komory. Tento poznatek je v souladu s výsledkem studie Yu *et al* (38), kteří ukázali, že baPWV je více asociována s hmotností levé komory a její systolickou funkcí než aortální PWV. To naznačuje, že periferní muskulární tepny ovlivňují interakci mezi levou komorou a cévním systémem nezávisle na velkých elastických tepnách. Ve studii jsme dále ukázali, že BETA transformace PWV snižuje závislost PWV na krevním tlaku a může zvýšit jeho nezávislou prediktivní schopnost. To naznačuje, že zvýšení arteriální tuhosti vlivem strukturálních změn cévní stěny je spojeno s vyšším rizikem než zvýšení cévní tuhosti způsobené zvýšeným krevním tlakem.

4.4 Vztah mezi zvýšeným poměrem kotník-paže a tuhostí aorty

Snížený poměr kotník-paže (ABI) je diagnostický pro ischemickou chorobu dolních končetin (11,12,23) a je nezávislým prediktorem kardiovaskulární morbidity a mortality (14,15). Zatím nebyl jednoznačně prokázán vztah mezi zvýšeným ABI ($ABI > 1,4$) a kardiovaskulárním rizikem. Ve studii MESA byl zvýšený ABI spojen s hypertrofií levé komory nezávisle na subklinické ateroskleróze (18). To znamená, že na hypertrofii levé komory u pacientů s inkompresibilitou tepen dolních končetin jiné mechanismy než ateroskleróza se podílejí. Jedním z těchto mechanismů může být zvýšená aortální tuhost. Cílem naší studie bylo porovnat aortální rigiditu jako nezávislý marker kardiovaskulárního rizika u pacientů s nízkým ($< 1,0$), normálním ($1,0-1,4$) a vysokým ABI ($> 1,4$).

Metodika

Do studie jsme zařadili 911 pacientů ze studie Czech post-MONICA (náhodně vybraný 1% populační vzorek české populace průměrného věku $54 \pm 13,5$ let, 47 % mužů). ABI jsme měřili ručním dopplerem, PWV jako parametr aortální tuhosti pomocí přístroje SphygmoCor.

Výsledky

Z celkového počtu 911 osob mělo 28 (3,1 %) nízký ABI a 23 (2,5 %) vysoký ABI. Aortální tuhost byla zvýšena u osob s nízkým ($11,1 \pm 2,8$ vs. $8,3 \pm 2,3$, $p < 0,001$) i vysokým ABI ($10,8 \pm 2,5$ vs. $8,3 \pm 2,3$, $p < 0,001$) ve srovnání s jedinci s normálním ABI. Po adjustaci na věk, pohlaví, systolický, diastolický a střední arteriální tlak zůstala aortální tuhost zvýšena u osob s nízkým i vysokým ABI. V logistické regresní analýze byly nezávislými prediktory zvýšeného ABI zvýšená aortální tuhost, glykémie, mužské pohlaví a anamnéza hluboké žilní trombózy.

Diskuse

V naší práci jsme jako první prokázali zvýšenou aortální tuhost u osob s vysokým poměrem kotník-paže. To ukazuje na zvýšené kardiovaskulární riziko osob s inkompresibilitou tepen dolních končetin. Zvýšená aortální rigidita může vysvětlit vztah mezi vysokým ABI a hypertrofií levé komory, který není zprostředkovaný aterosklerózou.

4.5 Srovnání vztahu centrálního a brachiálního tlaku s hypertrofií levé komory

Hypertrofie levé komory (LK) je projevem subklinického orgánového poškození (24) a je spojena se zvýšeným rizikem kardiovaskulární morbidity a mortality (39,40). Arteriální hypertenze je nečastější příčinou hypertrofie levé komory v obecné populaci (41). Zatímco střední arteriální tlak je konstantní ve velkých tepnách, systolický a pulzní tlak se zvyšují směrem od srdce do periferie. Tento fenomén zvaný amplifikace systolického a pulzního tlaku je způsoben odrazem tlakové vlny v periférii a je závislý na viskoelastických vlastnostech cévní stěny. Ve studiích byl centrální tlak v aortě lepším prediktorem kardiovaskulárních příhod než brachiální tlak krve (42,43). Centrální tlak vykazuje i lepší asociaci s hypertrofií levé komory detekované pomocí ultrazvuku než brachiální krevní tlak. Cílem naší práce bylo porovnat sílu asociace mezi centrálním a brachiálním tlakem s hypertrofií levé komory detekované pomocí EKG kritérií.

Metodika

Pro analýzu jsme použili data 728 pacientů ze studie Czech post-MONICA. Centrální krevní tlak v aortě jsme stanovili pomocí aplanační tonometrie z radiální pulzové vlny pomocí validované transformační funkce přístroje SphygmoCor. EKG známky hypertrofie LK byly diagnostikovány pomocí Sokolow-Lyonova indexu a Cornellova produktu.

Výsledky

Z 657 pacientů zařazených do analýzy mělo 17 (9,4 %) osob mladších 45 let a 43 (9 %) osob starších 45 let hypertrofií levé komory. V mnohočetné lineární regresní analýze byl Sokolow-Lyonův index u mladších jedinců asociován pouze s mužským pohlavím a nízkým BMI, přičemž žádnou nezávislou asociaci s krevním tlakem jsme nenalezli. U starších osob byla hypertrofie levé komory ve vztahu s vyšším centrálním i brachiálním tlakem. V samostatných binárních logistických regresních analýzách adjustovaných na klinické proměnné byl centrální tlak více asociován s hypertrofií levé komory než brachiální krevní tlak.

Diskuse

Neinvazivně stanovený centrální tlak u osob nad 45 let je v těsnějším vztahu s EKG známkami hypertrofie levé komory než brachiální tlak. To podporuje hypotézu užšího vztahu centrálního tlaku s poškozením cílových orgánů. EKG kritéria hypertrofie levé komory u mladších pacientů nejsou asociovány s krevním tlakem, což naznačuje nízkou senzitivitu EKG pro detekci hypertrofie LK v této skupině. Toto zjištění je v souladu s výsledky jiných studií, které ukázaly, že EKG známky hypertrofie u mladších osob nejsou podmíněny hypertrofií LK (44,45).

5. Souhrnná diskuse k publikacím

V prvním tematickém okruhu této práce jsme se věnovali srovnání běžně používané dopplerovské metody stanovení poměru kotník-paže s novou metodou měření ABI založenou na oscilometrickém měření. Výhodou nové metody je, že vyžaduje minimální zkušenosti vyšetřujícího a provádí současně měření na všech 4 končetinách, což snižuje variabilitu měřeného krevního tlaku. Zjistili jsme však, že hodnoty ABI stanovené pomocí srovnávaných metod se významně liší. Proto hodnotu ABI stanovenou pomocí automatického oscilometrického zařízení BOSO ABI nelze zaměňovat se standardním dopplerovým měřením poměru kotník-paže. Rozdíl mezi dopplerovskou a oscilometrickou metodou měření ABI se zvyšuje s rostoucí hodnotou ABI, proto oscilometrická metoda není vhodná pro diagnostiku pacientů s inkompresibilitou tepen dolních končetin. Proto jsme v dalších pracích zabývajících se inkompresibilitou tepen dolních končetin používali dopplerovskou metodu měření ABI. Nicméně vysoká negativní prediktivní hodnota umožňuje použití oscilometrického přístroje BOSO ABI jako screeningového nástroje pro ischemickou chorobu dolních končetin, kde jedním z hlavních cílů je vyloučit onemocnění. Minimální dovednosti a malá časová náročnost předurčují oscilometrickou metodu měření ABI pro screening v klinické praxi.

Zjištěný rozdíl mezi dopplerovým a oscilometrickým měření ABI lze částečně vysvětlit oscilometrickou metodou měření krevního tlaku. Oscilometricky stanovený systolický krevní tlak se vypočítává na základě hodnoty středního arteriálního tlaku stanoveného z oscilací tepny, které jsou závislé na různých faktorech, z nichž nejdůležitější je arteriální tuhost (26). Proto úroveň tuhosti kotníkových tepen může ovlivnit tlak měřený oscilometrickou metodou.

V literatuře existují nekonzistentní údaje o shodě mezi dopplerovým a oscilometrickým způsobem měření ABI. Některé studie v souladu s našimi výsledky nenašly shodu mezi metodami (27-29), zatímco jiné popsaly dobrou shodu (30,31). Jiné studie používaly nevhodné statistické metody, jako je korelační analýza (46-48). V souladu s většinou studií jsme ale zjistili vysokou negativní prediktivní hodnotu oscilometrické metody pro stanovení nízkého ABI (30,32).

V další části jsme se věnovali srovnání vlivu kardiovaskulárních rizikových faktorů na tuhost aorty a tepen dolních končetin. V naší práci jsme ukázali, že věk a kardiovaskulární rizikové faktory jako hypertenze, diabetes,

dyslipidemie a chronické onemocnění ledvin mají významný vliv na aortální tuhost, přičemž pouze věk a hypertenze mají významný vliv na tuhost tepen dolních končetin. Rozdílný vliv věku a kardiovaskulárních rizikových faktorů na sledované tepny lze vysvětlit rozdíly v jejich histologické stavbě. Zatímco sledované faktory vedou ke fragmentaci elastických lamel v tepnách elastického typu, v muskulárních tepnách dolních končetin způsobují hlavně změny hladkosvalových buněk a kolagenu. Dále jsme zjistili, že zvýšený kotníkový systolický tlak není asociován pouze se zvýšenou tuhostí tepen dolních končetin, ale i se zvýšenou tuhostí aorty, a to nezávisle na ostatních kardiovaskulárních rizikových faktorech včetně brachiálního tlaku. Přitom hodnota systolického tlaku na noze byla více závislá na aortální tuhosti než na tuhosti tepen dolních končetin. Zvýšený přenos pulzatilní energie ze srdce do periférie, jako projev porušené nárazníkové funkce aorty a ztráty rozdílu impedancí mezi aortou a muskulárními tepnami, může vysvětlit pozorovaný vztah mezi tuhostí aorty a hodnotou kotníkového systolického tlaku. Za normálních okolností rozdíl v impedancích mezi aortou a muskulárními tepnami způsobuje odraz tlakových vln, což chrání mikrocirkulaci před pulzatilním poškozením. Naše výsledky naznačují, že zvýšený kotníkový systolický tlak může být parametrem zvýšeného přenosu pulzatilní energie do periférie. To může vysvětlit nezávislou prediktivní hodnotu kotníkového systolického tlaku v predikci kardiovaskulárního rizika popsanou v některých studiích (16,17).

Dále jsme v naší práci ukázali, že u osob se sníženým poměrem kotníkové paže je tuhost tepen dolních končetin falešně podhodnocena. Tento fenomén lze vysvětlit poklesem tlaku za významnou stenózou, což snižuje tuhost tepen dolních končetin, která je kromě jiného závislá na krevním tlaku. Jiným zdůvodněním může být změna morfologie tlakové vlny za stenózou s posunutím začátku tlakové vlny, která byla v literatuře u pacientů s ICHDK popsána (49). Přitom začátek tlakové vlny se používá ke stanovení arteriální tuhosti. Dalším vysvětlením poklesu tuhosti tepen dolních končetin u pacientů s ICHDK může být prodloužení vzdálenosti, kterou projde tlaková vlna vlivem kolaterální cirkulace. Z výsledku naší práce vyplývá, že metody stanovující tuhost aorty spolu s tuhostí tepen dolních končetin (např. brachiálně-kotníková PWV nebo CAVI) by se u pacientů s ICHDK neměly používat, protože jejich hodnota může být falešně podhodnocena.

Vzhledem k našemu zjištění, že vliv kardiovaskulárních rizikových faktorů na mechanické vlastnosti aorty a tepen dolních končetin se liší, jsme se v dalším tematickém okruhu věnovali vlivu přidání tuhosti tepen dolních končetin k tuhosti aorty na asociaci s kardiovaskulárními rizikovými faktory a subklinickým orgánovým poškozením. V práci jsme ukázali, že přidání tuhosti tepen dolních končetin k aortální tuhosti snižuje sílu asociace s věkem, hladinou lipidů a hodnotou glomerulární filtrace. Toto zjištění lze vysvětlit menším vlivem uvedených kardiovaskulárních rizikových faktorů na tuhost muskulárních tepen než na tuhost elastických tepen. Na druhou stranu, přidání tuhosti tepen dolních končetin k aortální tuhosti zvýšilo sílu asociace s hypertrofií levé komory diagnostikované pomocí EKG kritérií. Z výsledků této studie vyplývá, že metody stanovení arteriální tuhosti kombinující tuhost aorty s tuhostí muskulárních tepen nelze zaměňovat za metody stanovující tuhost centrálních elastických tepen. Na druhou stranu, mezi metodami jsme nezjistili rozdíl ve vztahu k manifestnímu kardiovaskulárnímu onemocnění. Toto zjištění je v souladu s nedávno publikovanou prací (50), ve které baPWV měla srovnatelnou schopnost predikovat kardiovaskulární riziko jako cfPWV. Bližší asociace caPWV s hypertrofií LK zjištěná v naší studii naznačuje, že kromě tuhosti aorty ovlivňuje hypertrofií LK i tuhost tepen dolních končetin. To potvrzuje i jiná studie (38), ve které baPWV vykazovala větší míru asociace s diastolickou funkcí a hypertrofií levé komory (diagnostikované pomocí echokardiografie) než cfPWV.

V naší studii jsme dále ukázali, že BETA transformace PWV snižuje závislost PWV na krevním tlaku a srdeční frekvenci. Proto lze předpokládat, že parametr tuhosti BETA je víc závislý na strukturálních změnách cévní stěny zvyšujících cévní tuhost, přičemž PWV je závislá jak na strukturálních změnách cévní stěny, tak i na zvýšené tuhosti vlivem zvýšeného tlaku. Zjištění, že BETA má lepší schopnost predikovat manifestní kardiovaskulární onemocnění než PWV naznačuje, že zvýšení arteriální tuhosti vlivem strukturálních změn cévní stěny je závažnější než zvýšení cévní tuhosti způsobené zvýšeným krevním tlakem. To vysvětluje, proč ve studii pacientů s terminální ledvinovým onemocněním (51) měly osoby reagující na pokles tlaku poklesem PWV nižší riziko mortality ve srovnání s jedinci, u kterých se PWV po poklesu tlaku nesnížila. Naše výsledky naznačují, že parametr tuhosti BETA může být lepším prediktorem kardiovaskulárního rizika než běžně používaná rychlost pulzové vlny, protože

poukazuje na strukturální změny cévní stěny. V budoucnu budou potřebné studie srovnávající použití parametru tuhosti BETA jako terapeutického cíle a standardních terapeutických cílů.

Dále jsme v naší práci jako první prokázali zvýšenou aortální tuhost u osob s vysokým poměrem kotník-paže (inkompresibilitou tepen dolních končetin). To znamená, že inkompresibilita tepen dolních končetin je markerem zvýšené arteriální tuhosti i v jiných arteriálních oblastech. Zvýšená tuhost aorty může vysvětlit zvýšenou hmotnost levé komory, která byla popsána u osob s vysokým ABI (52). Zvýšená aortální tuhost, zvýšením centrálního systolického a pulzního tlaku, vede ke zvýšení afterloadu (dotížení) levé komory. To způsobuje hypertrofii LK a zvyšuje požadavky srdce na dodávku kyslíku. V naší práci měly osoby se zvýšeným ABI vyšší výskyt hypertenze, diabetu, obezity a anamnézy hluboké žilní trombózy ve srovnání se skupinou s normálním ABI. Vyšší výskyt diabetu v této skupině je ve shodě s jinými studiemi (53-56). Vyšší výskyt hluboké žilní trombózy u pacientů s vysokým ABI zatím nebyl v literatuře popsán. Domníváme se, že mechanismus spojující zvýšenou arteriální tuhost a hlubokou žilní insuficienci je endoteliální dysfunkce, která se uplatňuje v patogeneze obou onemocnění (57,58). Horší kardiovaskulární rizikový profil u pacientů s vysokým ABI v naší studii je ve shodě s jinými studiemi, které popsaly zvýšené kardiovaskulární riziko osob s inkompresibilitou tepen dolních končetin (53,54). Proto nejenom nízký ABI, ale i vysoký ABI se musí považovat za znak vysokého kardiovaskulárního rizika.

V poslední části naší práce jsme se zabývali srovnáním síly asociace mezi centrálním a brachiálním tlakem s hypertrofií levé komory detekované pomocí EKG kritérií. Zjistili jsme, že neinvazivně stanovený centrální tlak u osob nad 45 let je v těsnějším vztahu s EKG známkami hypertrofie levé komory než brachiální tlak. Naše zjištění je v souladu s jinými pracemi, které stanovovali známky hypertrofie levé komory pomocí echokardiografických parametrů (42,59). Bližší vztah centrálního systolického tlaku (jehož hodnota je ovlivněna tuhostí a průměrem hrudní aorty i tepovým objemem) s hypertrofií levé komory lze vysvětlit tím, že centrální tlak představuje skutečnou tlakovou zátěž levé komory. Na druhou stranu je hodnota brachiálního systolického a pulzního tlaku kromě faktorů ovlivňujících centrální tlak ovlivněna i takzvaným fenoménem amplifikace systolického a pulzového tlaku, který zvyšuje hodnotu brachiálního tlaku nad

úroveň centrálního tlaku. Naše zjištění podporuje hypotézu užšího vztahu centrálního tlaku se subklinickým orgánovým poškozením.

V naší práci nebyla EKG kritéria hypertrofie LK u mladších pacientů nebyla asociována s krevním tlakem, což naznačuje nízkou senzitivitu EKG pro detekci hypertrofie LK v této skupině. Toto zjištění je v souladu s výsledky jiných studií, které ukázaly, že EKG známky hypertrofie LK u mladších osob nejsou podmíněny hypertrofií LK (44,45). Nízkou senzitivitu EKG kritérií hypertrofie LK lze vysvětlit tím, že kromě hypertrofie LK i množství jiných faktorů ovlivňuje amplitudu vln na EKG. Mezi nejvýznamnější faktory patří vzdálenost srdce od hrudní stěny, vodivé vlastnosti tkáně nad srdcem a hodnota intraventrikulárního a transmuralního tlaku v srdci (60). Senzitivita EKG kritérií hypertrofie LK je u mladých osob dále snižena nízkou prevalencí osob s hypertrofií LK v této skupině. Naše a jiné práce ukazují, že EKG kritéria hypertrofie LK založená na amplitudě vln mají malou schopnost detekovat přítomnost hypertrofie LK u mladších osob.

6. Závěry

1. Výsledky oscilometrické a dopplerovské metody měření poměru kotník-paže nelze zaměňovat. Oscilometrická metoda systematicky nadhodnocuje nízké hodnoty ABI a podhodnocuje vysoké hodnoty ABI. Přesto pro vysokou negativní prediktivní hodnotu ji lze použít pro screening ischemické choroby dolních končetin.
2. Věk a kardiovaskulární rizikové faktory mají menší vliv na tuhost tepen dolních končetin než na tuhost aorty. Zvýšený poměr kotník-paže jako projev inkompresibility tepen dolních končetin není asociován pouze se zvýšenou tuhostí tepen dolních končetin, ale i se zvýšenou tuhostí aorty. Osoby s ischemickou chorobou dolních končetin mají falešně sníženou tuhost tepen dolních končetin měřenou jako rychlost šíření pulzové vlny mezi femorální tepnou a kotníkovými tepnami.
3. Přidání tuhosti tepen dolních končetin k aortální tuhosti ovlivňuje sílu asociace s některými kardiovaskulárními rizikovými faktory, nemá však vliv na asociaci s manifestním kardiovaskulárním onemocněním. Beta transformace PWV snižuje závislost PWV na krevním tlaku a může zlepšit prediktivní sílu tohoto parametru.
4. Zvýšená tuhost aorty u osob s inkompresibilitou tepen dolních končetin prostřednictvím zvýšení impedance aorty zvyšuje systolický tlak v aortě, což vede ke zvýšení afterloadu levé komory a její hypertrofii.
5. Neinvasivně stanovený centrální krevní tlak v aortě je lepším prediktorem hypertrofie levé komory detekované pomocí EKG kritérií než brachiální krevní tlak u osob nad 45 let. EKG kritéria hypertrofie levé komory u osob pod 45 let nejsou asociována s brachiálním nebo centrálním tlakem.

7. Conclusions

1. The results of oscillometric and Doppler methods of ankle-brachial index measurement cannot be interchangeably used in diagnosing peripheral arterial disease. The oscillometric method systematically overestimates low ABI values and underestimates high ABI values. However, its high negative predictive value allows using it as a screening tool for peripheral arterial disease.
2. The effect of cardiovascular risk factors on arterial stiffness differed between the arterial territories. Age and cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes, dyslipidemia, and chronic kidney disease affect aortic stiffness, while only age and hypertension have a significant effect on lower extremity stiffness. Increased ankle-brachial index is not only associated with increased lower extremity arterial stiffness, but also with increased aortic stiffness. Lower extremity arterial stiffness is spuriously decreased in individuals with lower extremity peripheral arterial disease.
3. Addition of femoral-ankle PWV to carotid-femoral PWV has an effect on the strength of association with some cardiovascular risk factors while having no effect in predicting the presence of coronary heart disease. Beta transformation of PWV decreases the effect of blood pressure and heart rate on arterial stiffness. Furthermore, beta transformed PWV is a better predictor of coronary heart disease presence than untransformed PWV. Carotid-femoral PWV seems to be more closely related to kidney function than caPWV while caPWV may be more closely related to parameters of left ventricular hypertrophy.
4. Increased aortic stiffness in patients with lower extremity arteries incompressibility increases aortic blood pressure through increased aortic impedance, which may lead to left ventricular hypertrophy.
5. Non-invasively measured central systolic blood pressure in individuals over 45 years of age is more closely associated with electrocardiographic signs of left ventricular hypertrophy as compared to brachial blood pressure. We did not find a significant difference in blood pressure and arterial hypertension prevalence in individuals with or without electrocardiographic LVH less than 45 years of age, suggesting that there are other factors considerably influencing ECG voltage in this age group.

8. Literatūra

1. Doobay AV, Anand SS. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to predict future cardiovascular outcomes: a systematic review. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1463-9.
2. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008;105:1652-60.
3. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol* 2007;20 Suppl 12:S45-50.
4. Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London GM. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:535-41.
5. Barenbrock M, Kosch M, Joster E, Kisters K, Rahn KH, Hausberg M. Reduced arterial distensibility is a predictor of cardiovascular disease in patients after renal transplantation. *J Hypertens* 2002;20:79-84.
6. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *Eur Heart J* 2005;26:1213-20.
7. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45:592-6.
8. Taniwaki H, Shoji T, Emoto M et al. Femoral artery wall thickness and stiffness in evaluation of peripheral vascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001;158:207-14.
9. Suzuki E, Kashiwagi A, Nishio Y et al. Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:2107-14.
10. Kizu A, Koyama H, Tanaka S et al. Arterial wall stiffness is associated with peripheral circulation in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2003;170:87-91.
11. Lijmer JG, Hunink MG, van den Dungen JJ, Loonstra J, Smit AJ. ROC analysis of noninvasive tests for peripheral arterial disease. *Ultrasound Med Biol* 1996;22:391-8.
12. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol* 1988;17:248-54.

13. Clement DL, Boccalon H, Dormandy J, Durand-Zaleski I, Fowkes G, Brown T. A clinical approach to the management of the patient with coronary (Co) and/or carotid (Ca) artery disease who presents with leg ischaemia (Lis). *Int Angiol* 2000;19:97-125.
14. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:61-9.
15. Wautrecht J, Dramaix M, De Backer G, Kornitzer M. Ankle brachial index is an independent predictor of all-cause and coronary mortality in healthy middle-aged working Belgian men after eighteen year follow-up. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 2006;13:S26-S27.
16. Hietanen H, Paakkonen R, Salomaa V. Ankle blood pressure as a predictor of total and cardiovascular mortality. *BMC Cardiovasc Disord* 2008;8:3.
17. Hietanen HJ, Paakkonen R, Salomaa V. Ankle blood pressure and pulse pressure as predictors of cerebrovascular morbidity and mortality in a prospective follow-up study. *Stroke Res Treat* 2011;2010:729391.
18. Ix JH, Katz R, Peralta CA et al. A high ankle brachial index is associated with greater left ventricular mass MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*;55:342-9.
19. Liu H, Shi H, Yu J, Chen F, Jiang Q, Hu D. Is chronic kidney disease associated with a high ankle brachial index in adults at high cardiovascular risk? *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2011;18:224-30.
20. Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1506-12.
21. Micheletti RG, Fishbein GA, Currier JS, Fishbein MC. Monckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Monckeberg sclerosis. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:43-7.
22. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications. *Circ Res* 2006;99:1044-59.
23. Ouriel K, McDonnell AE, Metz CE, Zarins CK. Critical evaluation of stress testing in the diagnosis of peripheral vascular disease. *Surgery* 1982;91:686-93.
24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of

- Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-219.
25. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986;1:307-10.
 26. van Popele NM, Bos WJ, de Beer NA et al. Arterial stiffness as underlying mechanism of disagreement between an oscillometric blood pressure monitor and a sphygmomanometer. *Hypertension* 2000;36:484-8.
 27. Aboyans V, Lacroix P, Doucet S, Preux PM, Criqui MH, Laskar M. Diagnosis of peripheral arterial disease in general practice: can the ankle-brachial index be measured either by pulse palpation or an automatic blood pressure device? *Int J Clin Pract* 2008;62:1001-7.
 28. Ramanathan A, Conaghan PJ, Jenkinson AD, Bishop CR. Comparison of ankle-brachial pressure index measurements using an automated oscillometric device with the standard Doppler ultrasound technique. *ANZ J Surg* 2003;73:105-8.
 29. Nukumizu Y, Matsushita M, Sakurai T, Kobayashi M, Nishikimi N, Komori K. Comparison of Doppler and oscillometric ankle blood pressure measurement in patients with angiographically documented lower extremity arterial occlusive disease. *Angiology* 2007;58:303-8.
 30. Beckman JA, Higgins CO, Gerhard-Herman M. Automated oscillometric determination of the ankle-brachial index provides accuracy necessary for office practice. *Hypertension* 2006;47:35-8.
 31. Cortez-Cooper MY, Supak JA, Tanaka H. A new device for automatic measurements of arterial stiffness and ankle-brachial index. *The American journal of cardiology* 2003;91:1519-22, A9.
 32. Mehlsen J, Wiinberg N, Bruce C. Oscillometric blood pressure measurement: a simple method in screening for peripheral arterial disease. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008;28:426-9.
 33. MacDougall AM, Tandon V, Wilson MP, Wilson TW. Oscillometric measurement of ankle-brachial index. *Can J Cardiol* 2008;24:49-51.
 34. Tillin T, Chambers J, Malik I et al. Measurement of pulse wave velocity: site matters. *J Hypertens* 2007;25:383-9.
 35. Laurent S. Arterial wall hypertrophy and stiffness in essential hypertensive patients. *Hypertension* 1995;26:355-62.
 36. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005;45:1050-5.
 37. Shirai K, Song M, Suzuki J et al. Contradictory effects of beta1- and alpha1- adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness

- index (CAVI)--CAVI independent of blood pressure. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2011;18:49-55.
38. Yu WC, Chuang SY, Lin YP, Chen CH. Brachial-ankle vs carotid-femoral pulse wave velocity as a determinant of cardiovascular structure and function. *Journal of human hypertension* 2008;22:24-31.
 39. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990;322:1561-6.
 40. Levy D, Salomon M, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Prognostic implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1994;90:1786-93.
 41. Ganau A, Devereux RB, Pickering TG et al. Relation of left ventricular hemodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension. *Circulation* 1990;81:25-36.
 42. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009;27:461-7.
 43. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010;31:1865-71.
 44. Larsen CT, Dahlin J, Blackburn H et al. Prevalence and prognosis of electrocardiographic left ventricular hypertrophy, ST segment depression and negative T-wave; the Copenhagen City Heart Study. *Eur Heart J* 2002;23:315-24.
 45. Sohaib SM, Payne JR, Shukla R, World M, Pennell DJ, Montgomery HE. Electrocardiographic (ECG) criteria for determining left ventricular mass in young healthy men; data from the LARGE Heart study. *Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance* 2009;11:2.
 46. MacDonald E, Froggatt P, Lawrence G, Blair S. Are automated blood pressure monitors accurate enough to calculate the ankle brachial pressure index? *J Clin Monit Comput* 2008;22:381-4.
 47. Mundt KA, Chambless LE, Burnham CB, Heiss G. Measuring ankle systolic blood pressure: validation of the Dinamap 1846 SX. *Angiology* 1992;43:555-66.

48. Adiseshiah M, Cross FW, Belsham PA. Ankle blood pressure measured by automatic oscillotonometry: a comparison with Doppler pressure measurements. *Ann R Coll Surg Engl* 1987;69:271-3.
49. Kempczinski RF. Segmental volume plethysmography in the diagnosis of lower extremity arterial occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1982;23:125-9.
50. Tanaka H, Munakata M, Kawano Y et al. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *J Hypertens* 2009;27:2022-7.
51. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001;103:987-92.
52. Wattanakit K, Folsom AR, Duprez DA, Weatherley BD, Hirsch AT. Clinical significance of a high ankle-brachial index: insights from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Atherosclerosis* 2007;190:459-64.
53. Resnick HE, Lindsay RS, McDermott MM et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109:733-9.
54. O'Hare AM, Katz R, Shlipak MG, Cushman M, Newman AB. Mortality and cardiovascular risk across the ankle-arm index spectrum: results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2006;113:388-93.
55. Aboyans V, Ho E, Denenberg JO, Ho LA, Natarajan L, Criqui MH. The association between elevated ankle systolic pressures and peripheral occlusive arterial disease in diabetic and nondiabetic subjects. *J Vasc Surg* 2008;48:1197-203.
56. Allison MA, Hiatt WR, Hirsch AT, Coll JR, Criqui MH. A high ankle-brachial index is associated with increased cardiovascular disease morbidity and lower quality of life. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1292-8.
57. van Bussel BC, Schouten F, Henry RM et al. Endothelial dysfunction and low-grade inflammation are associated with greater arterial stiffness over a 6-year period. *Hypertension* 2011;58:588-95.
58. Gresele P, Momi S, Migliacci R. Endothelium, venous thromboembolism and ischaemic cardiovascular events. *Thrombosis and haemostasis* 2010;103:56-61.
59. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010;28:384-8.

60. Feldman T, Borow KM, Neumann A, Lang RM, Childers RW. Relation of electrocardiographic R-wave amplitude to changes in left ventricular chamber size and position in normal subjects. *The American journal of cardiology* 1985;55:1168-74.

9. Publikace

Související s dizertační prací:

1. Lower extremity arterial stiffness versus aortic stiffness in the general population

Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Seidlerová J, Galovcová G, Bruthans J, Filipovský J, Laurent S, Cífková R **Hypertension Res** 2013;36:718-24. (IF 2,79)

2. Arterial stiffness parameters: How do they differ?

Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Seidlerová J, Mayer O, Bruthans J, Filipovský J, Laurent S, Cífková R **Atherosclerosis** 2013;231: 359-64. (IF 3,71)

3. Relation of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy. The Czech Post-MONICA Study.

Wohlfahrt P, Wichterle D, Seidlerová J, Filipovský J, Bruthans J, Adámková V, Cífková R **J Hum Hypertens** 2012;26:14-9.
(IF 2,82)

4. A novel oscillometric device for peripheral arterial disease screening in everyday practice. The Czech-post MONICA study.

Wohlfahrt P, Ingrischová M, Krajcoviechová A, Palous D, Dolejšová M, Seidlerová J, Galovcová M, Bruthans J, Jozífová M, Adámková V, Filipovský J, Cífková R. **Int Angiol** 2011;30:256-61
(IF 1,65)

5. A high ankle-brachial index is associated with increased aortic pulse wave velocity: the Czech post-MONICA study.

Wohlfahrt P, Palous D, Ingrischová M, Krajcoviechová A, Seidlerová J, Galovcová M, Bruthans J, Jozífová M, Adámková V, Filipovsky J, Cífková R. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil** 2011;18:790-6 (IF 2,64)

6. Kotníko-brachiální index v diagnostice ICHDK a stratifikaci kardiovaskulárního rizika v ambulantní praxi.

Wohlfahrt P, Pouš D, Ingrischová M, Cífková R **Kardiologie v primární péči** 2008;3:112-14. (IF 0)

Ostatní publikace:

1. Comparison of Noninvasive Assessments of Central Blood Pressure Using General Transfer Function and Late Systolic Shoulder of the Radial Pressure Wave.

Wohlfahrt P, Krajcoviechová A, Seidlerová J, Mayer O, Filipovsky J, Cífková R. **Am J Hypertens 2013 – ahead of print** (IF 3,67)

2. Positive effects of antihypertensive treatment on aortic stiffness in the general population.

Seidlerová J, Filipovský J, Mayer O, Wohlfahrt P, Cífková R. **Hypertens Res 2013 – ahead of print** (IF 2,79)

3. Tubular Atrophy and Low Netrin-1 Gene Expression Are Associated With Delayed Kidney Allograft Function.

Wohlfahrtova M, Brabcova I, Zelezny F, Balaz P, Janousek L, Honsova E, Lodererova A, Wohlfahrt P, Viklicky O. **Transplantation 2013 – ahead of print** (IF 3,78)

4. Early and late outcomes of hybrid endovascular and open repair procedures in patients with peripheral arterial disease.

Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrt P, Adamec M, Janousek L, Björck M. **Vasa 2013; 42(4): 292-300.** (IF 1.00)

5. Identification of expanded-criteria donor kidney grafts at lower risk of delayed graft function.

Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrtova M, Wohlfahrt P, Bartonova A, Pokorna E, Honsova E, Viklicky O. **Transplantation 2013;96:633-8.** (IF 3,78)

6. Dual kidney transplant: a single-center experience and review of the literature.

Balaz P, Rokosny S, Wohlfahrt P, Wohlfahrtova M, Adamec M, Janousek L, Fronck J, Viklicky O, Pokorna E.

Exp Clin Transplant 2013;11:388-95. (IF 0,59)

7. B-cell-related biomarkers of tolerance are up-regulated in rejection free kidney transplant recipients.

Viklicky O, Krystufkova E, Brabcova I, Sekerkova A, Wohlfahrt P, Hribova P, Wohlfahrtova M, Sawitzki B, Slatinska J, Striz I, Volk HD, Reinke P.

Transplantation 2013;95:148-54. (IF 3,78)

8. Longitudinal trends in cardiovascular mortality and blood pressure levels, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the Czech population from 1985 to 2007/2008.

Cífková R, Skodová Z, Bruthans J, Holub J, Adámková V, Jozífová M, Galovcová M, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Petržílková Z, Lánská V. **J Hypertens**

2010;28:2196-203. (IF 4,99)

9. Longitudinal trends in major cardiovascular risk factors in the Czech population between 1985 and 2007/8. Czech MONICA and Czech post-MONICA.

Cífková R, Skodová Z, Bruthans J, Adámková V, Jozífová M, Galovcová M, Wohlfahrt P, Krajčoviechová A, Poledne R, Stávek P, Lánská V. **Atherosclerosis**

2010;211:676-81. (IF 4,55)

10. Fetuin-A early after renal transplantation.

Urbanová M, Kalousová M, Zima T, Skibová J, Wohlfahrt P, Viklický O. **Kidney**

Blood Press Res 2009;32:217-22. (IF 1,71)

11. The evidence for nitric oxide synthase immunopositivity in the monosynaptic Ia-motoneuron pathway of the dog.

Marsala J, Lukáčová N, Sulla I, Wohlfahrt P, Marsala M.

Exp Neurol 2005;195:161-78. (IF 4,54)

12. Experimental use of the peritoneal graft as a vascular prosthesis.

Rokosný S, Kiss J, Wohlfahrt P, Baláz P, Matia I, Stefan T, Pomfy M.

Rozhl Chir 2005;84:228-32. (IF 0)

13. Histologic changes in the jejunal wall after autotransplantation in a dog.

Baláz P, Matia I, Kiss J, Jackanin S, Rokosný S, Wohlfahrt P, Pingorová S, Pomfy M.

Rozhl Chir 2004;83:246-50. (IF 0)