

АПЛАНАЦИОННА АРТЕРИАЛНА ТОНОМЕТРИЯ ЗА ИЗМЕРВАНЕ НА СЪДОВАТА РИГИДНОСТ

Весела Георгиева¹, Анелия Димитрова^{1,2}

¹Катедра „Физиология, патофизиология и фармакология“, Медицински факултет,
Тракийски университет – Стара Загора

²Катедра „Физиология и патофизиология“, Медицински университет – Плевен

APPLANATION ARTERIAL TONOMOMETRY ASSESSMENT OF ARTERIAL STIFFNESS

Vesela Georgieva¹, Aneliya Dimitrova^{1,2}

¹Department of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology, Medical Faculty,
Trakia University, Stara Zagora

²Department of Physiology and Pathophysiology, Medical University of Pleven

РЕЗЮМЕ

Апланационната артериална тонометрия е съвременен неинвазивен метод, позволяващ индиректно да се измери интрааортното налягане в различни фази на сърдечния цикъл и да се изчислят различни показатели за съдовата ригидност, като се използват данните за отразената пулсова вълна. Чрез апланиране на брахиалната артерия могат да се измерят систоличното, диастоличното и пулсовото интрааортно налягане (които използваме за достигане на оптимален контрол при лечение на хипертония), аугментационното налягане (оценява съдовата ригидност) и субендокардният виабилитет (показател за кръвоснабдяването на сърдечния мускул), а чрез апланиране на брахиална и феморална артерия се измерва скоростта на пулсовата вълна. Тъй като промените в артериалната ригидност предшества формирането на атеросклеротични плаки, методът е релевантен за определяне на сърдечносъдовия риск и за проследяване на пациенти с хипертония и с рискови фактори за развитието на атеросклероза.

Ключови думи: апланационната артериална тонометрия, интрааортно налягане, аугментационно налягане, артериална ригидност, субендокардиален виабилитет, атеросклероза

ABSTRACT

Applanation arterial tonometry is a modern non-invasive method that allows indirect measurement of the intraaortic pressure in different phases of the cardiac cycle and the calculation of different arterial stiffness indicators using the data of the reflected pulse wave. Systolic, diastolic, and pulse intraaortic pressure (used for optimal control in the treatment of hypertension), augmentation pressure (assessing arterial stiffness), and subendocardial viability (an indicator of the blood supply to the heart muscle) can be measured by brachial artery applanation. Pulse wave velocity is measured by brachial and femoral artery applanation. Because changes in arterial stiffness precede the formation of atherosclerotic plaques, the method is relevant for determining cardiovascular risk and for monitoring patients with hypertension and persons with risk factors for atherosclerosis.

Keywords: applanation arterial tonometry, intraaortic pressure, augmentation pressure, arterial rigidity, subendocardial viability, atherosclerosis

ДЕФИНИЦИЯ

Артериалната ригидност (АР) характеризира физичните свойства на съдовата стена, повлияни от нейните морфологични и функционални характеристики. Тази величина описва зависимостта между степента на разтягане на големите артерии в отговор на изтласкването на даден ударен обем. Затова се изчислява от наклона на промяна на отношението налягане/обем в съответния кръвоносен съд, затова е обратнопропорционална на съдовия комплайънс (17).

От какво зависи артериалната ригидност?

Промените на артериалната ригидност са отражение на измененията, настъпващи в съдовата медия вследствие на:

1. Възрастова промяна на съотношението еластин/колаген с преваляване на последния поради износване, деструкция и намален синтез на еластина (10).
2. Ендотелна дисфункция, най-често вследствие на хронично възпаление, атеросклеротични петна и плаки, влияние на някои метаболитни фактори и други. Намалената продукция на вазодилатори и нарушеният отговор на гладката мускулатура към тези сигнали влошават динамичната регулация на АР в мускулните артерии (18).
3. Увеличаване на средното артериално налягане - преходно повишава хемодинамичния стрес на артериалната стена, както и ригидността на артериалното дърво поради нелинейни характеристики на съдовата разтегливост. Този механизъм допринася за скока на АР по време на хипертонични кризи и е основен източник на грешки при измерване (6).

Показатели за оценката на артериалната ригидност

Има различни методи и показатели за оценка на съдовата ригидност - някои от тях включват инвазивно измерване на избрани налягания, а други са изцяло неинвазивни.

Принципът на инвазивните методи е запис на кръвното налягане в аортата и лявата камера по време на няколко поредни сърдечни цикъла. В този случай измерването на налягането се осъществява директно. Специализиран софтуер измерва регистрираната от върха на катетрите вълнова функция, измерва систоличното и диастоличното интрааортно налягане, изчислява пулсовото и аугментационното (добавено) налягане и аугментационния индекс (AI; AIx). При липса на такъв измерванията, макар и с по-малка точност, могат да се осъществят и ръчно, като се използва скоростта на пулсовата вълна (25).

AI се дължи на отразената пулсова вълна, затова по стойностите му може да се съди за физичните свойства на артериалната стена. Пресмятането на аугментационния индекс става, като нарастването на налягането от първото асцендентно рамо на аортната пулсова вълна до нейния пик се раздели на пулсовото налягане. Стойността му зависи от три фактора - честотата на пулса, скоростта на пулсовата вълна и амплитудата на отразената вълна. За да се избегне влиянието на сърдечна честота при брадикардични и особено при тахикардични пациенти, се изчислява AIx 75 (12).

При норма стойността на AI е отрицателна, когато предполага, че скоростта на отразената вълна е ниска, затова тя се връща в аортата по време на диастола и осигурява по-добро перфузионно налягане в коронарните артерии. При увеличена ригидност на съдовете стойностите на AI са позитивни, защото скоростта на отразената вълна е висока. С цел по-прецизна оценка на този параметър има разработени таблици с нормални стойности според възрастта и пола. Обикновено те също са вградени в софтуера, който извършва регистрирането на пулсовата вълна, измерването на различните ѝ участъци и изчисляването на тези показатели на съдовата ригидност (5).

Има още една величина, която може да се определи прецизно в хода на инвазивното изследване, и това е субендокардният виабилитет, който отразява съотношението между кислородните нужди и кислородните потребности на миокарда. Според класическата си дефиниция тази величина се изразява с интеграл от съотношение налягане-време, получени от кривите на налягане, регистрирани от катетри, плацирани в аортата и лявата камера. В числителя на формулата е диастоличният интеграл налягане-време ($\int \text{mm Hg} \times \text{s}$), който се измерва с площта между аортното и левокамерно налягане, регистрирани по време на диастолатата, а в знаменателя - систоличният интеграл налягане-време, който се измерва с площта между аортното и левокамерното налягане, регистрирани по време на систолатата (6).

Гореизброените величини могат да се измерят и с неинвазивни методи. Инвазивното изследване в случая играе ролята на златен стандарт, спрямо който всички останали методики се калибрират, но е свързано с артериална пункция, използване на йодно контрастно вещество и рентгеново облъчване за пациента и за персонала. Това определя и основните рискове на инвазивната стратегия: чести - например хеморагия,

артериален спазъм, редки - исхемия на крайника, алергични реакции, и много редки, но потенциално фатални - руптура на голям кръвоносен съд, перфорация на камерна стена със сърдечна тампонада (25).

Неинвазивното изследване на AI и субендокарден виабилитет може да се осъществи с апланиране на каротидна, брахиална или радиална артерия. Когато се работи с каротидна и радиална артерия, се използва датчик с вграден чувствителен пиезокристал, който се поставя върху изследвания кръвоносен съд, но без да го притиска. Така промените в кръвотока по време на различните фази на сърдечния цикъл се предават през съдовата стена и кожата на пиезокристал, който ги преобразува в електрични импулси, които софтуерът анализира. Таргетните артерии в случая са избрани неслучайно - повърхностно разположени, лесни за палпация достъпни за апланиране (23).

Когато за изследването се използва брахиалната артерия, протоколът задължително включва предварително измерване на брахиалното артериално налягане - то може да се осъществи ръчно или автоматично. След това се създава налягане в маншета 20 mmHg по-високо от диастоличното брахиално налягане. По този начин в артерията няма кръвоток и потрепванията на съдовата ѝ стена се дължат на механично предадените потрепвания на артерия субклавия. С помощта на трансферна функция софтуер преизчислява налягането в аортата и от тази виртуална аортна крива се пресмятат по същите формули AI, AIx 75 и субендокардният виабилитет (29).

$$AI (\%) = (P2-P1)/PP*100$$

$$AIx 75 = AI - 0,39*(75-HR)$$

Подобен е принципът на работа с радиалната артерия, а при апланиране на каротидната артерия няма нужда от трансферна функция (21).

Има и други неинвазивни методи за изследване на артериалната ригидност. Измерването на скоростта на пулсовата вълна (на английски pulse wave velocity- PWV) става на сегментен принцип чрез измерване „времето на закъснение“, като обект на интерес може да бъде каротидо-феморалният (cf-PWV) или брахио-глезенният сегмент (ba-PWV), както и скоростта на вълната в една-единствена точка на съда (PWV β). Разработени са широк арсенал от измерващи устройства, базирани на тонометричен, осцилометричен, ултразвуков и магнитно-резонансен принцип (34).

За точността на изследването е важно разстоянието между двете точки да се определи прецизно. Обикновено то се измерва външно с помощта на сантиметър, но сравнението на стойностите му с реалната дължина на пътя, който кръвта изминава, измерана с ядрено-магнитен резонанс, показва, че външното измерване надценява разстоянието, затова в модифицираната формула се вземат 80% от него. Скорост на пулсовата вълна над 10 м/секунда по модифицираната формула (респективно над 12 м/секунда) се асоциира с повишен риск за първо или следващо сърдечносъдово събитие. PWV нараства с възрастта, като този процес е по-бърз при мъжете отколкото при жените. Според резултатите от Балтиморското лонгитудинално проучване на стареенето след 50-годишна възраст се наблюдава сигнификантна разлика в скоростта на пулсовата вълна при двата пола (1).

Място на артериалната ригидност в научноизследователската дейност и клиничната практика

Оценяването на AP чрез измерване на скоростта на пулсовата вълна или чрез изчисляване на индекса на аугментационното налягане е включено в последната актуализация на препоръките на Европейското кардиологично дружество (септември 2021 г.) като метод за оценка на сърдечносъдовия риск с пояснението, че методът е труден за изпълнение и все още няма натрупани достатъчно количество еднозначни научни данни и практически опит, за да бъде препоръчвано при всички пациенти (33).

Промените в артериалната ригидност представляват научен и клиничен интерес по няколко причини.

ХЕМОДИНАМИЧНО ЗНАЧЕНИЕ

Най-важната причина е, че промяната на съдовата ригидност води със себе си определени хемодинамични последици, включително може да предизвика органна увреда, тъй като при силно намален артериален еластичитет се губи амортизационната роля на артериите и кръвотокът в капилярите променя характеристиките си - от ламинарен става пулсативен. Най-застрашени от патогенетичният механизъм, променящ постоянството и налягането на капилярния кръвоток, са мозъкът и бъбреците, тъй като поради особеностите на авторегулацията на кръвообращението им запазващите ги резистивни съдове са по-дилатирани (28).

Описаните промени могат да бъдат както физиологични, така и патологични, в зависимост от това дали се дължат на нормално възрастово обусловено износване на еластиновите влакна в медията на големите артерии от еластичен тип, или на други структурни изменения в стените на тези съдове. Трудно е да се определи къде завършва съдовото стареене и започват патологичните изменения. Нещо повече - съществува един междинен вариант, при който еластиновите влакна се увреждат години по-рано поради ускорена сърдечна честота, увеличено артериално налягане или и двете (18).

Независимо от причините, поради които настъпват измененията в съотношението коллаген/еластин, те водят до втвърдяване на съдовата стена и кореспондиращите с това промени на интрааортно налягане по време на целия сърдечен цикъл (32).

Тези промени се обясняват с по-ранното възникване и по-бързото връщане в аортата на отразената пулсова вълна, която пък възниква вследствие от третия принцип на механиката - на всяко действие съответства равно по големина и различно по посока противодействие, и представлява сума от множество по-малки вълнички, генерирани от множеството точки с различен импеданс в циркулаторната системата - най-често бифуркациите на артериите. Отразената вълна може да се характеризира количествено чрез аугментационния индекс (AI), който отчита както промените във времето на възникването ѝ, така и промените в амплитудата ѝ (31).

Клинични прояви на увеличената артериална ригидност

Една от клиничните прояви на гореописания патогенетичен механизъм е изолираната систолна артериална хипертония. Увеличаването на систоличното артериално налягане (САН) става за сметка на допълнителното или аугментационното налягане, създадено от отразената пулсова вълна, която се връща по-рано, отколкото е нормално - в края на систолата, а не в началото на диастолата. Нарастването на пулсовото налягане (амплитудата между САН и ДАН (диастолично артериално налягане)), уврежда кръвоносните съдове и таргетните органи. Мозъкът и бъбреците се засягат поради намаляване на амплитудата на отразената вълна от резистентните съдове и повишено предаване на налягане към микроциркулацията, а сърдечният мускул поради нарушеното му кръвоснабдяване. Лезиите на ендотела създават условия за формирането на тромби (2).

При нарастване на АР се нарушава миокардната перфузия поради две причини - хипертрофията на левокамерната мускулатура вследствие на повишеното следнатоварване и понижаването на диастоличното артериално налягане (перфузията на левокамерния миокард се осъществява изцяло по време на диастолата, тъй като по време на систола левокамерният стрес е толкова висок, че води до притискане на интрамуралните и субендокардните клончета на коронарните артерии) (30,35).

В тези случаи е особено ценно измерването на субендокардния виабилитет, който пряко отразява промените в левокамерната перфузия, тъй като съпоставя миокардните нужди (които зависят от стреса на миокарда и следователно от интрааортното САН) на диастоличното налягане в коронариите, което пряко зависи от интрааортното ДАН. Дори при нормални коронарни артерии настъпва миокардна исхемия при спадане на субендокардния виабилитет под 50%, а задълбочаването ѝ може да доведе до развитието на миокарден инфаркт тип 2 (11).

АР за оценка и управление на сърдечносъдовия риск

Измерването на величините, косвено характеризиращи съдовата ригидност, напоследък намира все по-голямо значение в клиничните изпитания на нови медикаменти, особено когато се касае за изпитване на сърдечносъдовата им безопасност при групи пациенти с повишен сърдечносъдов риск (17).

Забележителен пример в тази насока е изследването на АР при иновативни медикаменти от арсенала на антидиабетната терапия, като в публикуваните до момента проучвания като предпочитана величина за нейната оценка се е наложила PWV.

Кардиопротективно и ренопротективно действие имат всички представители на SGLT-2 рецептор инхибиторите, разрешени в България - емпаглифлозин, дапаглифлозин и канаглифлозин, и се предполага, че положителното им въздействие върху съдовата ригидност е един от механизмите, по които го реализират (4). Повечето инкретин миметици например лираглутид, екзенатид, ситаглиптин, вилдаглиптин и други също намаляват съдовата ригидност (в този клас единствено лираглутид има доказан супериорен ефект по отношение на сърдечносъдова безопасност спрямо триточковия индекс, включващ сърдечносъдовата смърт, нефатален инфаркт и нефатален инсулт) (16).

В други проучвания маркерите за артериална ригидност се използват в качеството си на сурогатен маркер на сърдечносъдовия риск при различни интервенции. Например Jamialahmadi наблюдават понижаването на скоростта на пулсовата вълна след бариатрична хирургия (13).

Повишена съдова ригидност се наблюдава при някои метаболитни отклонения - хиперурикемия, хиперхолестеролемиа, захарен диабет, метаболитен синдром, недостиг на витамин D, анорексия невроза и други (14,32). Някои автори (Dinakis, Cretoiu) дори търсят връзка между описваните величини и видовия състав и метаболитните продукти на чревния микробиом (7,9).

Артериална ригидност за стратификация на риска при пациенти с хипертония

Есенциалната хипертония е разпространено заболяване, което при различните пациенти протича с различна тежест, която може да се оцени и детайлизира чрез измерване на АР.

Според резултатите от Балтиморското лонгитудинално проучване на стареенето PWV нараства по-бързо при пациенти с обичайно систолично артериално налягане, по-високо от 140 mmHg, независимо от пола. Подобна тенденция се наблюдава и при лица със САН между 120 и 139 mmHg, което на практика означава, че процесите на съдово стареене се ускоряват не само при хипертония, но и при високо нормално артериално налягане и прехипертония (1).

Според проучване на Podzolkov и съавтори, артериалната ригидност, индексът глезен-мишница и биологичната възраст на съдовете са сигнификантно повишени при пациенти с неконтролирана артериална хипертония в сравнение с тези, при които е достигнат медикаментозен контрол, чиито показатели съответно са по-лоши в сравнение с контролната група от здрави лица (22).

Освен за тежестта на хипертоничната болест и за вероятността от развитие на усложнения, измерването на АР би могло да се използва за разграничаването на "истинската" хипертония от хипертонията на бялата престилка при достатъчно прецизно определяне на cut of стойности. Според Kőrösi et al. скоростта на пулсовата вълна сигнификантно се различава при пациенти с хипертония на бялата престилка и при пациенти с контролирана артериална хипертония (15).

Артериална ригидност за стратификация на риска от аортна аневризма

Екип под ръководството на Y Shingu промените на показателя за артериална ригидност β , артериалния комплайнс и аугментационния ин-

декс, измерени в хода на ултразвуково измерване на локалната артериална ригидност посредством високочестотна едноточкова ехотракинг методика при пациенти с аневризма на аорта, и стига до извода, че от трите показателя единствено аугментационният индекс е сигнификантно повишен и може да се използва като сурогатен маркер за откриване на това понякога безсимптомно протичащо съдово заболяване (27).

Според проучванията на други автори (Ruegg et al.) такава сигнификантна разлика не се наблюдава, но измерването на интрааортното систолично и диастолично налягане може да се използва като маркер за идентификация на високорисковите пациенти, защото тези величини са сигнификантно по-високи при пациентите с бърза прогресия на абдоминална аортната аневризма (24).

Mortensen и съавтори изследват показателите за АР при пациенти с Марфан подобен синдром и стигат до извода, че $AIx75 \geq 11\%$ се асоциира с повишен риск за прогресия на аортното засягане при тези пациенти (20).

Според Moloney et al. AI се подобрява следоперативно или интервенционално лечение на ААА (19).

Артериална ригидност за стратификация на риска при периферна съдова болест

В проучване на Takemoto и съавтори централното аортно налягане по време на систола, аугментационното налягане и аугментационният индекс са сигнификантно по-високи при пациенти с периферна съдова болест (ПСБ) в сравнение със здрави контроли - 125 ± 22 mmHg срещу 119 ± 18 mmHg, $P < .05$, $26.2 \pm 13.0\%$ срещу $22.2 \pm 13.3\%$, $P < .05$, 13.5 ± 9.4 mmHg срещу 10.7 ± 7.2 mmHg, $P < .05$ съответно (29).

Според Santini et al. скоростта на пулсовата вълна не само е повишена при пациенти с ПСБ, но и е по-висока при тези от тях, при които се наблюдава разлика в артериалното налягане на двете ръце, измерено по метода на Рива Рочи ≥ 10 mmHg (26).

Оценката на артериална ригидност при това заболяване се използва и за прогноза на клиничния ход и оценка на различни терапевтични прийоми - например в студия под ръководството на Dias-Santos упражнения срещу съпротивление подобряват АР за разлика от ходене и смесени упражнения, като подобрението е толкова по-голямо, колкото по-лекостепенна е периферната артериална болест (8).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличаването на артериалната ригидност води до микросъдови увреди, тромбози и неадекватно съотношение между нуждата и доставката на кислород в миокарда. Изследването на показатели за артериалната ригидност се използва за оценка на сърдечносъдовия риск и определяне на съдовата възраст при различни заболявания и състояния, предразполагащи към преждевременно съдово стареене, както и за определяне на кардио-васкуларните ползи от различни медикаментозни, рехабилитационни, инвазивни и оперативни интервенции.

ЛИТЕРАТУРА

- AlGhatrif, M., Strait, J. B., Morrell, C. H., Canepa, M., Wright, J., Elango, P., ... & Lakatta, E. G. (2013). Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*, 62(5), 934-941.
- Alonso-Domínguez, R., Sánchez-Aguadero, N., Patino-Alonso, M. C., Agudo-Conde, C., de Cabo-Laso, Á., Gómez-Sánchez, M., ... & EVA Investigators. (2021). Association between measurements of arterial stiffness and target organ damage in a general Spanish population. *Annals of Medicine*, 53(1), 345-356.
- Beckmann, M., Jacomella, V., Kohler, M., Lachat, M., Salem, A., Amann-Vesti, B., & Husmann, M. (2015). Risk stratification of patients with peripheral arterial disease and abdominal aortic aneurysm using aortic augmentation index. *PLoS one*, 10(10), e0139887.
- Bjornstad, P., Greasley, P. J., Wheeler, D. C., Chertow, G. M., Langkilde, A. M., Heerspink, H. J., & van Raalte, D. H. (2021). The potential roles of osmotic and non-osmotic sodium handling in mediating effects of SGLT2 inhibitors on heart failure. *Journal of Cardiac Failure*.
- Chemla, D., Nitenberg, A., Teboul, J. L., Richard, C., Monnet, X., Le Clesiau, H., ... & Brahim, M. (2008). Subendocardial viability ratio estimated by arterial tonometry: a critical evaluation in elderly hypertensive patients with increased aortic stiffness. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 35(8), 909-915.
- Chemla, D., Nitenberg, A., Teboul, J. L., Richard, C., Monnet, X., Le Clesiau, H., ... & Brahim, M. (2009). Subendocardial viability index is related to the diastolic/systolic time ratio and left ventricular filling pressure, not to aortic pressure: an invasive study in resting humans. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 36(4), 413-418.
- Cretoiu, D., Ionescu, R. F., Enache, R. M., Cretoiu, S. M., & Voinea, S. C. (2021). Gut Microbiome, Functional Food, Atherosclerosis, and Vascular Calcifications—Is There a Missing Link?. *Microorganisms*, 9(9), 1913.
- Dias-Santos, E. G., Farah, B. Q., Germano-Soares, A. H., de Almeida Correia, M., Souza, A. A., Hora, J. E. J., ... & Andrade-Lima, A. (2021). Effects of Exercise Mode on Arterial Stiffness in Symptomatic Peripheral Artery Disease Patients: A Randomized Crossover Clinical Trial. *Annals of Vascular Surgery*.
- Dinakis, E., Nakai, M., Gill, P. A., Yiallourou, S., Sata, Y., Muir, J., ... & Marques, F. Z. (2021). The gut microbiota and their metabolites in human arterial stiffness. *Heart, Lung and Circulation*.
- Franklin SS, Gustin W4th, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, Levy D: Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308–315.
- González-Clemente, J. M., Cano, A., Albert, L., Giménez-Palop, O., Romero, A., Berlanga, E., ... & Llauradó, G. (2021). Arterial Stiffness in Type 1 Diabetes: The Case for the Arterial Wall Itself as a Target Organ. *Journal of Clinical Medicine*, 10(16), 3616.
- Horvath, I. G., Nemeth, A., Lenkey, Z., Alessandri, N., Tufano, F., Kis, P., ... & Cziráki, A. (2010). Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse waveve
- Jamialahmadi, T., Reiner, Ž., Alidadi, M., Kroh, M., Simental-Mendia, L. E., Pirro, M., & Sahebkar, A. (2021). Impact of Bariatric Surgery on Pulse Wave Velocity as a Measure of Arterial Stiffness: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obesity Surgery*, 1-9.
- Jenkins, Z. M., Phillipou, A., Castle, D. J., Eikelis, N., & Lambert, E. A. (2021). Arterial stiffness in underweight and weight-restored anorexia nervosa. *Psychophysiology*, e13913.
- Kőr si, B., Gy ngy si, H., Batta, D., László, A., Kovács, I., Tislér, A., ... & Nemcsik, J. (2021). Evaluation of affective temperaments and arterial stiffness in different hypertension phenotypes. *Hypertension Research*, 44(1), 47-54.
- Kumarathurai, P., Sajadieh, A., Anholm, C., Kristiansen, O. P., Haugaard, S. B., & Nielsen, O. W. (2021). Effects of liraglutide on diastolic function parameters in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: a randomized crossover study. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), 1-7.
- Mackenzie, I. S., Wilkinson, I. B., & Cockcroft, J. R. (2002). Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Qjm*, 95(2), 67-74.
- Mayasari, D. S., Taufiq, N., & Hariawan, H. (2021). Association of monocyte-to-high density

- lipoprotein ratio with arterial stiffness in patients with diabetes. *BMC Cardiovascular Disorders*, 21(1), 1-10.
19. Moloney MA, McHugh S, O'Donnell DH, Casey RG, Kavanagh EG, Grace PA, et al. Comparison of arterial stiffness and microcirculatory changes following abdominal aortic aneurysm grafting. *Ir J Med Sci*. 2011, Vol. 180, 2, pp. 375–8. pmid:21069574
 20. Mortensen, K., Baulmann, J., Rybczynski, M., Sheikhzadeh, S., Aydin, M. A., Treede, H., ... & Von Kodolitsch, Y. (2010). Augmentation index and the evolution of aortic disease in marfan-like syndromes. *American journal of hypertension*, 23(7), 716-724.
 21. O'Rourke, M. F., Staessen, J. A., Vlachopoulos, C., & Duprez, D. (2002). Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *American journal of hypertension*, 15(5), 426-444.
 22. Podzolkov, V. I., Nebieridze, N. N., & Safronova, T. A. (2021). Transforming growth factor- β 1, arterial stiffness and vascular age in patients with uncontrolled arterial hypertension. *Heart, Lung and Circulation*.
 23. Richardson, C. J., Maki-Petaja, K. M., McDonnell, B. J., Hickson, S. S., Wilkinson, I. B., & McEniery, C. M. (2009). Comparison of estimates of central systolic blood pressure and peripheral augmentation index obtained from the Omron HEM-9000AI and SphygmoCor systems. *Artery research*, 3(1), 24-31.
 24. Ruegg, G., Mason, R. H., Hardinge, M., Perkins, J., Husmann, M., Russi, E. W., ... & Kohler, M. (2010). Augmentation index and central aortic blood pressure in patients with abdominal aortic aneurysms. *Journal of hypertension*, 28(11), 2252-2257.
 25. Salvi, P., Baldi, C., Scalise, F., Grillo, A., Salvi, L., Tan, I., ... & Parati, G. (2021). Comparison Between Invasive and Noninvasive Methods to Estimate Subendocardial Oxygen Supply and Demand Imbalance. *Journal of the American Heart Association*, e021207.
 26. Santini, L., Correia, M. A., Oliveira, P. L., Puech-Leao, P., Wolosker, N., Cucato, G. G., & Ritti-Dias, R. M. (2021). Functional and Cardiovascular Parameters in Peripheral Artery Disease Patients with Interarm Blood Pressure Difference. *Annals of Vascular Surgery*, 70, 355-361.
 27. Shingu, Y., Shiiya, N., Ooka, T., Tachibana, T., Kubota, S., Morita, S., & Matsui, Y. (2009). Augmentation index is elevated in aortic aneurysm and dissection. *The Annals of thoracic surgery*, 87(5), 1373-1377.
 28. Scandale, G., Dimitrov, G., Recchia, M., Carzaniga, G., Minola, M., Perilli, E., ... & Catalano, M. (2018). Arterial stiffness and subendocardial viability ratio in patients with peripheral arterial disease. *The Journal of Clinical Hypertension*, 20(3), 478-484.
 29. Takemoto, R., Uchida, H. A., Toda, H., Okada, K., Otsuka, F., Ito, H., & Wada, J. (2021). Total vascular resistance, augmentation index, and augmentation pressure increase in patients with peripheral artery disease. *Medicine*, 100(32).
 30. Tsiachris, D., Tsioufis, C., Syrseloudis, D., Roussos, D., Tatsis, I., Dimitriadis, K., ... & Stefanadis, C. (2012). Subendocardial viability ratio as an index of impaired coronary flow reserve in hypertensives without significant coronary artery stenoses. *Journal of human hypertension*, 26(1), 64-70.
 31. Valisno, J. A. C., May, J., Singh, K., Helm, E. Y., Venegas, L., Budbazar, E., ... & Seta, F. (2021). BCL11B regulates arterial stiffness and related target organ damage. *Circulation research*, 128(6), 755-768.
 32. Varahabhatla, S. K. R., Soloviuk, O. O., Soloviuk, O., & Nazarenko, O. (2021). The association between arterial stiffness and circulating adipokine in patients with type 2 diabetes and comorbid overweight or obesity.
 33. Visseren, F. L., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K. C., Bäck, M., ... & Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal*, 42(34), 3227-3337.
 34. Y Ben-Shlomo, M Spears, C Boustred, M May, SG Anderson, EJ Benjamin, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects
 35. Zern, E. K., Ho, J. E., Panah, L. G., Lau, E. S., Liu, E., Farrell, R., ... & Lewis, G. D. (2021). Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Arterial Stiffness and Aabnormal Left Ventricular Hemodynamic Responses During Exercise. *Journal of Cardiac Failure*, 27(6), 625-634.

Адрес за кореспонденция:

Весела Дианова Георгиева
 Катедра „Физиология, патофизиология и фармакология“
 Медицински факултет,
 Тракийски университет - Стара Загора
 ул. „Армейска“ 11
 Стара Загора, 6000
 e-mail: georgieva_vesela@mail.bg