




* Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αορτικής πίεσης σχετίζεται πιο ισχυρά με την υπερτροφία της κοινής καρωτίδας συγκριτικά με την 24ωρη βραχιόνια πίεση – δεδομένα από τη μελέτη SAFAR

A.A. Αργύρης¹
Λ. Χατζής¹
Ε. Αισώπου¹
Ε. Νασοθύμιου¹
Θ.Γ. Παπαϊωάννου²

J. Blacher³
M. Safar³
Π.Π. Σφηκκάκης⁴
A.Δ. Πρωτογέρου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την υπεροχή της αορτικής πίεσης ιατρείου έναντι της βραχιόνιας ως προς την αξιολόγηση της αγγειακής βλάβης και την πρόγνωση μελλοντικών καρδιαγγειακών (ΚΑ) επεισοδίων. Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ΠΚΑΠ) θεωρείται ιδανική μέθοδος αξιολόγησης του προφίλ της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Πλέον είναι εφικτή η μη επεμβατική αξιολόγηση της 24ωρης αορτικής πίεσης, ενώ έχει φανεί η υπεροχή αυτής ως προς τη συσχέτιση με την υπερτροφία και τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας συγκριτικά με την 24ωρη βραχιόνια. Σκοπός της μελέτης μας ήταν η διερεύνηση της συσχέτισης της 24ωρης αορτικής και βραχιόνιας ΠΚΑΠ με την παρουσία υπερτροφίας του καρωτιδικού τοιχώματος. Σχεδιασμός και μέθοδοι: Διαδοχικά άτομα που παραπέμφθηκαν στη μονάδα μας για αξιολόγηση του συνολικού ΚΑ κινδύνου υποβλήθηκαν σε καταγραφή της 24ωρης βραχιόνιας και αορτικής ΑΠ με χρήση πιστοποιημένης, ταλαντωσιμετρικής συσκευής (Mobil-O-Graph). Η υπερτροφία των κοινών καρωτίδων αξιολογήθηκε μέσω υπερηχογραφήματος υψηλής ευκρίνειας (αξιολόγηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα - intima media thickness - IMT). Αποτελέσματα: Εξετάστηκαν 497 άτομα (ηλικία 54±13 έτη, 57% άνδρες, 80% υπέρταστοι). Με χρήση της δοκιμασίας Hotelling's-Williams¹ φάνηκε ότι η αορτική ΑΠ υπερτερεί της βραχιόνιας ως προς τη συσχέτιση με το IMT (r: 0,254 έναντι r: 0,202, για το IMT δεξιάς καρωτίδας, r: 0,244 έναντι r: 0,207, για το IMT αριστερής καρωτίδας, p<0,05). Από τα πολυπαραγοντικά μοντέλα (διορθωμένα για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες) ανεδείχθη υπεροχή της 24ωρης αορτικής ΑΠ τόσο ως προς τη συσχέτιση με το IMT, όσο και με την παρουσία καρωτιδικής υπερτροφίας. Τέλος, από την ανάλυση ROC ανεδείχθη αυξημένη διακριτική ικανότητα της αορτικής ΑΠ ως προς την ανίχνευση καρωτιδικής υπερτροφίας συγκριτικά με τη βραχιόνια ΑΠ (AUC: 0,707 έναντι 0,656 για υπερτροφία δεξιάς καρωτίδας, AUC: 0,636 έναντι 0,602 για υπερτροφία της αριστερής καρωτίδας, p<0,05). Συμπεράσματα: Η 24ωρη αορτική πίεση σχετίζεται πιο ισχυρά με το IMT και προσφέρει αυξημένη ικανότητα στην ανίχνευση καρωτιδικής υπερτροφίας συγκριτικά με την 24ωρη βραχιόνια πίεση.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Περιπατητική καταγραφή αορτικής πίεσης, υπερτροφία καρωτίδων, πάχος έσω-μέσου χιτώνα

* Η παρούσα μελέτη έλαβε οικονομική επιχορήγηση στα πλαίσια υποστήριξης ερευνητικών πρωτοκόλλων 2017-2018 από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Λαϊκό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ²Μονάδα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, ³Paris Descartes University; AP-HP; Diagnosis and Therapeutic Center, Hôtel-Dieu, Paris, France, ⁴Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Αντώνιος Α. Αργύρης, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αγ. Θωμά 17, 115 27, Αθήνα
• Τηλ./Fax: 2107462566 • Email: and1dr@gmail.com, anargyr@med.uoa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες καρδιαγγειακής (ΚΑ) νοσηρότητας και θνησιμότητας¹. Η αντιυπερτασική θεραπεία, η οποία καθοδηγείται από τα επίπεδα της βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) έχει μειώσει σημαντικά την επίπτωση των ΚΑ επεισοδίων. Παρ' όλα αυτά ένας υπολειπόμενος ΚΑ κίνδυνος παραμένει, καθιστώντας απαραίτητη την ανεύρεση αποτελεσματικότερων στρατηγικών αντιμετώπισης του συνολικού ΚΑ κινδύνου^{2,3}. Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει δοθεί στον ρόλο της αορτικής ΑΠ, δηλαδή της ΑΠ στο επίπεδο της καρδιάς και των μεγάλων αγγείων, η οποία διαφέρει ουσιωδώς από την κλασικά χρησιμοποιούμενη βραχιόνια ΑΠ⁴. Αρκετές μελέτες έχουν αναδείξει τη χρησιμότητα και υπεροχή της αορτικής ΑΠ ιατρείου έναντι της βραχιόνιας ως προς τη συσχέτιση με δείκτες βλάβης οργάνου-στόχου και την προγνωστική της αξία για μελλοντικά ΚΑ επεισόδια^{5,6}.

Πρόσφατα κατέστη εφικτή η περιπατητική καταγραφή της αορτικής ΑΠ με χρήση βραχιόνιας περιχειρίδας, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα αξιολόγησης της αορτικής ΑΠ καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου, με τρόπο αξιόπιστο και επαναλήψιμο⁷⁻⁹. Μέχρι τώρα έχει φανεί η υπεροχή της 24ωρης αορτικής ΑΠ έναντι της βραχιόνιας ως προς την αντίχνευση της υπερτροφίας καθώς και της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας¹⁰⁻¹², όμως απουσιάζουν μελέτες σχετικά με άλλους αγγειακούς βιοδείκτες ΚΑ νοσηρότητας.

Ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος βιοδείκτης υποκλινικής αγγειακής βλάβης αποτελεί η αξιολόγηση του πάχους του έσω και μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (intima-media thickness, IMT) με χρήση υπερηχογραφήματος υψηλής ευκρίνειας¹³. Ο ανωτέρω βιοδείκτης αρτηριακής αναδιαμόρφωσης και αθηρωμάτωσης επηρεάζεται από την αυξημένη ΑΠ^{14,15}, σχετίζεται ισχυρά με μελλοντικά ΚΑ επεισόδια¹⁶⁻²⁰ και παρέχει πρόσθετες πληροφορίες ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες ΚΑ κινδύνου, συμβάλλοντας στην επανασταδιοποίηση ατόμων χαμηλού ή ενδιάμεσου ΚΑ κινδύνου^{13,19,21}.

Από παθοφυσιολογικής άποψης, τα όργανα-στόχοι, όπως οι μεγάλες αρτηρίες, εκτίθενται στο φορτίο της κεντρικής-αορτικής πίεσης και όχι της περιφερικής-βραχιόνιας. Παράλληλα η 24ωρη καταγραφή της βραχιόνιας πίεσης παρέχει υψηλό-

τερη προγνωστική αξία συγκριτικά με τη στατική βραχιόνια πίεση ως προς την ΚΑ νοσηρότητα και θνησιμότητα²²⁻²⁴. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της υπόθεσης πως η 24ωρη αορτική πίεση υπερέχει της 24ωρης βραχιόνιας ως προς τη συσχέτιση με δείκτες υπερτροφίας των καρωτίδων. Για τον ανωτέρω σκοπό χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη μελέτη SAFAR (Non-invasive Aortic ambulatory blood pressure monitoring For the detection of tARget organ damage).

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός

Οι λεπτομέρειες της μελέτης SAFAR έχουν περιγραφεί σε προηγούμενες δημοσιεύσεις^{10,11}. Εν συντομία, η μελέτη SAFAR αποτελεί μια συγχρονική μελέτη παρατήρησης, στην οποία συμπεριελήφθησαν διαδοχικοί ασθενείς που παραπέμφθηκαν στη μονάδα καρδιαγγειακής πρόληψης και έρευνας του τμήματός μας με εγκατεστημένη ή πιθανολογούμενη υπέρταση για αξιολόγηση του συνολικού ΚΑ τους κινδύνου. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του «Λαϊκού» Νοσοκομείου, και όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτή ενημερωμένη συγκατάθεση σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: ηλικία <18 έτη, η παρουσία δευτεροπαθούς υπέρτασης, η εγκυμοσύνη, η παρουσία κολπικής μαρμαρυγής κατά τη διάρκεια της εξέτασης, οποιαδήποτε τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής τον τελευταίο μήνα. Ζητήθηκε από όλα τα άτομα να απέχουν από φαγητό ή οποιαδήποτε αγγειοδραστική ουσία ή φάρμακο το πρωί της εξέτασης. Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η ήδη υπάρχουσα διάγνωση από θεράποντα ιατρό ή τιμές LDL χοληστερόλης πλάσματος νηστείας >160 mg/dl ή/και η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ως υπέρταση ορίστηκαν επίπεδα 24ωρης ΣΑΠ/ΔΑΠ ≥130 ή/και ≥80 mmHg, με χρήση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Ως σακχαρώδης διαβήτης ορίστηκαν τιμές γλυκόζης νηστείας ≥126 mg/dl ή HbA1c >6,5% ή/και λήψη αντιδιαβητικής αγωγής.

Περιπατητική καταγραφή ΑΠ

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη, περιπατητική καταγραφή της βραχιόνιας και αορτικής ΑΠ με χρήση της συσκευής Mobil-O-Graph PWA (IEM, Stolberg, Germany). Η προαναφερθείσα συ-

σκευή αποτελεί μια εμπορικά διαθέσιμη ταλαντωσιμετρική συσκευή με βραχιόνια περιχειρίδα, εγκεκριμένη από τον FDA και την ΕΕ και πιστοποιημένη σύμφωνα με τα πρωτόκολλα της Ευρωπαϊκής και της Βρετανικής Εταιρείας Υπέρτασης ως προς τις καταγραφές της βραχιόνιας ΑΠ^{25,26}. Η συσκευή προγραμματίστηκε να πραγματοποιεί 4 καταγραφές ανά ώρα από τις 8:00 έως τις 23:59 και 2 καταγραφές ανά ώρα από τις 00:00 έως τις 7:59. Η μεθοδολογία που ενσωματώνει η συσκευή αυτή έχει ήδη περιγραφεί λεπτομερώς στο παρελθόν⁷. Εν συντομία, μετά την αρχική συμβατική, ταλαντωσιμετρική μέτρηση της βραχιόνιας ΑΠ, ακολουθεί καταγραφή των βραχιόνιων κυματομορφών πίεσης, διατηρώντας την περιχειρίδα φουσκωμένη στο επίπεδο της διαστολικής ΑΠ για περίπου 10 δευτερόλεπτα. Ακολούθως δημιουργείται μια αορτική κυματομορφή πίεσης μέσω γενικευμένων συναρτήσεων μεταφοράς (ARCSolver algorithm). Η αορτική ΣΑΠ προκύπτει στη συνέχεια ύστερα από βαθμονόμηση της αορτικής κυματομορφής με χρήση της μέσης και διαστολικής ΑΠ. Η πίεση παλμού (ΠΠ) υπολογίστηκε ως: ΣΑΠ-ΔΑΠ.

Η αορτική ΑΠ όπως αξιολογείται με τη συσκευή Mobil-O-Graph έχει συγκριθεί σε στατικές συνθήκες με την gold standard τονομετρική μεθοδολογία (Sphygmocor, Atcor, Sydney, Australia) καθώς και με επεμβατικές, ενδο-αορτικές καταγραφές, δίνοντας ιδιαίτερα ακριβή αποτελέσματα^{7,8,27}. Η μέθοδος βαθμονόμησης που χρησιμοποιήθηκε (μέση και διαστολική ΑΠ) έχει φανεί ότι παρέχει τα πιο αξιόπιστα και ακριβή αποτελέσματα ως προς τη μη επεμβατική εκτίμηση της αορτικής πίεσης συγκριτικά με τις ενδο-αορτικές μετρήσεις²⁸. Επιπλέον παρέχει επαναλήψιμες καταγραφές σε περιπατητικές συνθήκες τόσο για τη βραχιόνια, όσο και την αορτική ΑΠ⁹.

Υπερηχογραφικές μετρήσεις

Η αξιολόγηση του πάχους του έσω μέσου χιτώνα έγινε στο άπω τοίχωμα των κοινών καρωτίδων με χρήση υπερηχογραφήματος B-mode υψηλής ευκρίνειας (Vivid 7 Pro, GE Healthcare). Εν συντομία, οι κοινές καρωτίδες σαρώθηκαν για την ανεύρεση πιθανών αθηρωματικών πλακών. Σε ανεύρεση πλάκας η μέτρηση του IMT πραγματοποιήθηκε σε ένα γειτονικό τμήμα χωρίς παρουσία αθηρωματικής αλλοίωσης με χρήση του ενσωματωμένου ημι-αυτόματου λογισμικού που παρέχει το μέσο πάχος

στο επιλεγμένο αρτηριακό τμήμα. Επίσης μετρήθηκε η εσωτερική διάμετρος των κοινών καρωτίδων. Σε κάθε αρτηριακό τμήμα πραγματοποιήθηκαν δύο διαδοχικές μετρήσεις. Η υπερτροφία του τοιχώματος της καρωτίδας ορίστηκε ως IMT >0,9 mm.

Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 22.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως $p < 0,05$. Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση ή διάμεσος και διατεταρτημοριακό εύρος, ανάλογα με την περίπτωση. Οι διακριτές-ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτη συχνότητα και επί τοις εκατό ποσοστό. Ο συντελεστής συσχέτισης Spearman χρησιμοποιήθηκε για τις γραμμικές συσχετίσεις μεταξύ του IMT και των διαφόρων παραμέτρων ΑΠ. Για τη σύγκριση μεταξύ δύο διαφορετικών γραμμικών συντελεστών συσχέτισης εντός του ίδιου δείγματος χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Hotelling's-Williams'. Δημιουργήθηκαν μοντέλα πολλαπλής γραμμικής αλλά και λογιστικής παλινδρόμησης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ των παραμέτρων ΑΠ και του IMT καθώς και της παρουσίας υπερτροφίας του τοιχώματος των καρωτίδων αντίστοιχα. Η ανάλυση καμπύλης λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (Receiver Operator Characteristics - ROC) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας των παραμέτρων ΑΠ να προβλέπουν την παρουσία υπερτροφίας του τοιχώματος των καρωτίδων, ενώ για τη σύγκριση μεταξύ των περιοχών κάτωθεν της καμπύλης (area under the curve - AUC) χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος c - statistics.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (57% άνδρες, μέση ηλικία 53,9 έτη), καθώς και οι τιμές 24ωρης αρτηριακής πίεσης 497 διαδοχικών ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Όπως φαίνεται, ο πληθυσμός μας αποτελούνταν από 80% υπερασικά άτομα, τα μισά εκ των οποίων ελάμβαναν κάποια αντιυπερτασική αγωγή.

Τόσο η 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ και ΠΠ όσο και οι αντίστοιχες αορτικές παράμετροι εμφάνισαν στα-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη

Γενικά χαρακτηριστικά	Σύνολο, N=497
Ηλικία (έτη)	53,9 ± 12,7
Φύλο (άνδρες), N (%)	282 (57)
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28,0 ± 4,7
Κάπνισμα, N (%)	158 (32)
Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης, N (%)	397 (80)
Υπό αντιυπερτασική αγωγή, N (%)	236 (47,5)
Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, N (%)	28 (5,6)
Πάχος έσω-μέσου χιτώνα αριστερής καρωτίδας	0,74 ± 0,17
Πάχος έσω-μέσου χιτώνα δεξιάς καρωτίδας	0,68 ± 0,15
Υπερτροφία δεξιάς κοινής καρωτίδας, N (%)	45 (9,1)
Υπερτροφία αριστερής κοινής καρωτίδας, N (%)	84 (17)
Αρτηριακή πίεση (mmHg)	
Βραχιόνιος ΣΑΠ 24ώρου, mmHg	127 ± 12
Βραχιόνιος ΠΠ 24ώρου, mmHg	46 ± 8
Αορτική ΣΑΠ 24ώρου, mmHg	130 ± 13
Αορτική ΠΠ 24ώρου, mmHg	48 ± 11

τιστικά σημαντική συσχέτιση με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων (Πίνακας 2).

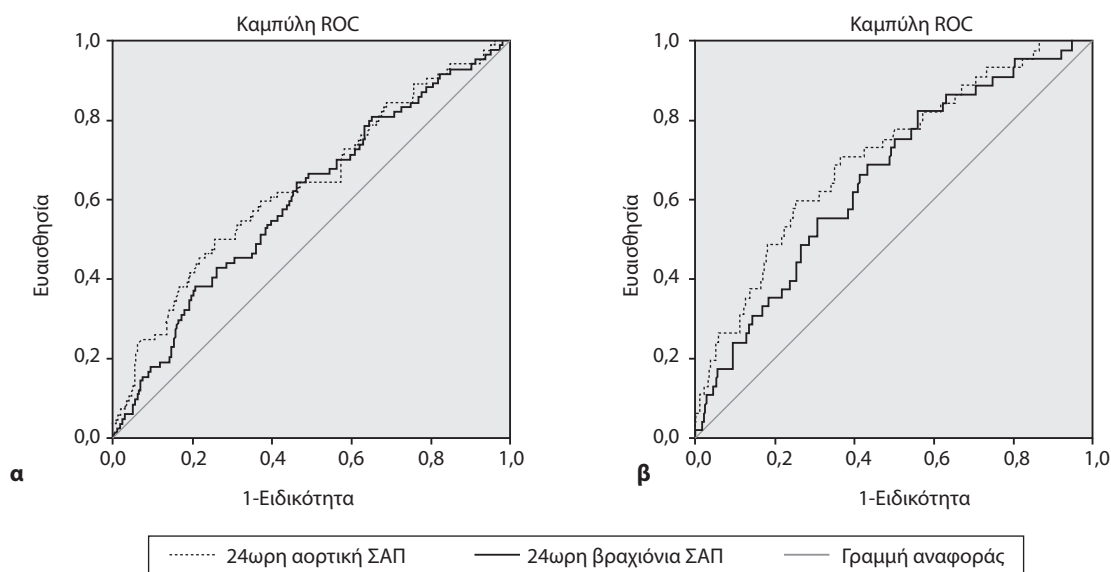
Πίνακας 2. Γραμμικές συσχετίσεις (συντελεστής συσχέτισης) της αρτηριακής πίεσης με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της αριστερής (L-IMT) και δεξιάς κοινής καρωτίδας (R-IMT) καθώς και η σύγκριση των συντελεστών συσχέτισης με τη δοκιμασία Hotelling's Williams'

	L-IMT	R-IMT
24ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ	0,207**	0,202**
24ωρη βραχιόνιος ΠΠ	0,231**	0,290**
24ωρη αορτική ΣΑΠ	0,244** ¹	0,254** ¹
24ωρη αορτική ΠΠ	0,239**	0,305**

* p<0,05, ** p<0,001 (συντελεστής Spearman). ¹p<0,05 (με τη δοκιμασία Hotelling's Williams') έναντι της 24ωρης βραχιονίου.

Όμως η συσχέτιση αυτή ήταν ισχυρότερη για την 24ωρη αορτική ΣΑΠ, η οποία υπερέχει της αντίστοιχης βραχιονίας ως προς τη συσχέτιση με το IMT.

Στα πολυπαραγοντικά μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης (διορθωμένα για ηλικία, φύλο, δείκτη μάζας σώματος, παρουσία υπέρτασης και λήψη αντιυπερτασικής αγωγής) για τη διερεύνηση της ικανότητας των παραμέτρων ΑΠ να ερμηνεύουν τη μεταβλητότητα του IMT φάνηκε ότι τόσο η 24ωρη βραχιονία, όσο και η 24ωρη αορτική πίεση είχαν παραπλήσια βαρύτητα (Πίνακας 3). Όταν όμως ει-



Εικόνα 1. Καμπύλη ROC για την αξιολόγηση της προβλεπτικής ικανότητας της 24ωρης αορτικής συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) έναντι της 24ωρης βραχιονίας ΣΑΠ ως προς την παρουσία υπερτροφίας της αριστερής (εικόνα 1α) (AUC 0,636 έναντι 0,602, p<0,05) και δεξιάς (εικόνα 1β) (AUC 0,707 έναντι 0,656, p<0,05) κοινής καρωτίδας.

Πίνακας 3. Συσχετίσεις της μεταβλητότητας του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της δεξιάς (R-IMT) και αριστερής κοινής καρωτίδας (L-IMT) (πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης) και της παρουσίας υπερτροφίας δεξιάς και αριστερής κοινής καρωτίδας (R-Hypertrophy και L-Hypertrophy αντίστοιχα) (δυσιαδική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης) με τα διάφορα μοντέλα 24ωρης αρτηριακής πίεσης

Μοντέλο	Μεταβλητή πίεσης στο μοντέλο	Συντελεστής B (95% όρια αξιοπιστίας)	Τιμή p	R2
Μοντέλο 1* R-IMT: εξαρτημένη μεταβλητή		Συντελεστής B (95% όρια αξιοπιστίας)		
1α	24ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ	0,001 (0,001· 0,002)	<0,001	0,357
1β	24ωρη αορτική ΣΑΠ	0,001 (0,001· 0,002)	<0,001	0,355
Μοντέλο 2* L-IMT: εξαρτημένη μεταβλητή		Συντελεστής B (95% όρια αξιοπιστίας)		
2α	24ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ	0,001 (0,000· 0,002)	0,003	0,339
2β	24ωρη αορτική ΣΑΠ	0,001 (0,000· 0,002)	0,002	0,340
2γ	24ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ	0,000 (-0,001· 0,002)	0,703	0,337
	24ωρη αορτική ΣΑΠ	0,001 (0,000· 0,002)	0,002	
Μοντέλο 3* R-Hypertrophy: εξαρτημένη μεταβλητή		Λόγος πιθανοτήτων (95% όρια αξιοπιστίας)		
3α	24ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ	1,040 (1,013· 1,069)	0,004	0,225
3β	24ωρη αορτική ΣΑΠ	1,042 (1,017· 1,067)	0,001	0,238
3γ	24ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ	0,987 (0,929· 1,050)	0,687	0,238
	24ωρη αορτική ΣΑΠ	1,043 (1,020· 1,067)	<0,001	
Μοντέλο 4* L-Hypertrophy: εξαρτημένη μεταβλητή		Λόγος πιθανοτήτων (95% όρια αξιοπιστίας)		
4α	24ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ	1,018 (0,996· 1,041)	0,106	0,245
4β	24ωρη αορτική ΣΑΠ	1,022 (1,002· 1,042)	0,029	0,250

* Μοντέλα διορθωμένα για ηλικία, φύλο, παρουσία υπέρτασης, αντιυπερτασική αγωγή και δείκτη μάζας σώματος. Στα μοντέλα 2 και 3, εισάγοντας ταυτόχρονα τις 2 παραμέτρους ΣΑΠ, η βραχιόνιος ΣΑΠ χάνει τη στατιστική σημαντικότητα (δεν παραμένει στο μοντέλο).

σήχθησαν στο ίδιο μοντέλο οι δύο παράμετροι ΑΠ (συγκεκριμένα στο μοντέλο με εξαρτημένη μεταβλητή το IMT της αριστερής καρωτίδας), η 24ωρη αορτική ΣΑΠ ήταν αυτή που παρέμενε στο μοντέλο, ενώ η 24ωρη βραχιόνια έχανε τη στατιστική σημαντικότητα (Μοντέλο 2γ). Αντίστοιχα το ίδιο συνέβη και στο μοντέλο δυαδικής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της ικανότητας ανίχνευσης της υπερτροφίας του τοιχώματος της δεξιάς καρωτίδας (Μοντέλο 3γ), ενώ στο μοντέλο που αφορούσε την υπερτροφία της αριστερής καρωτίδας (Μοντέλο 4) η 24ωρη αορτική ΣΑΠ ήταν η μόνη παράμετρος που παρέμενε στο μοντέλο.

Τέλος, η ανάλυση των καμπυλών ROC καθώς και η περαιτέρω σύγκριση της περιοχής κάτωθεν της καμπύλης (Εικόνα 1) έδειξε ότι η 24ωρη αορτική ΣΑΠ παρείχε υψηλότερη διακριτική ικανότητα σε σχέση με τη 24ωρη βραχιόνια ΣΑΠ ως προς την ανίχνευση υπερτροφίας του τοιχώματος

της δεξιάς (περιοχή κάτωθεν της καμπύλης: 0,707 έναντι 0,656, $p < 0,05$) και αριστερής (περιοχή κάτωθεν της καμπύλης: 0,636 έναντι 0,602, $p < 0,05$) καρωτίδας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν –για πρώτη φορά– ότι η 24ωρη αορτική ΑΠ όπως αξιολογήθηκε με μία νέα, μη επεμβατική ταλαντωσιμετρική μέθοδο σχετίζεται πιο ισχυρά με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων συγκριτικά με την 24ωρη βραχιόνια ΑΠ, ενώ παρέχει αυξημένη ικανότητα ανίχνευσης της υπερτροφίας του καρωτιδικού τοιχώματος. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η χρήση της 24ωρης αορτικής ΠΚΑΠ αποτελεί μία μέθοδο που θα μπορούσε να βελτιώσει την εξατομικευμένη αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου για εμφάνιση υπερτροφίας του τοιχώματος των καρωτίδων.

Στην παρούσα μελέτη η παρουσία υποκλινικής βλάβης οργάνου-στόχου αξιολογήθηκε με έναν ευρέως χρησιμοποιούμενο και καθιερωμένο αγγειακό βιοδείκτη, αυτόν της υπερτροφίας του καρωτιδικού τοιχώματος, μέσω μέτρησης του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν την αξιολόγηση του IMT σε υπερτασικούς ασθενείς μέτριου ή χαμηλού ΚΑ κινδύνου, με σκοπό την καλύτερη διαστρωμάτωση του σχετιζόμενου με την ΑΥ καρδιαγγειακού κινδύνου^{1,29}. Μεγάλες μελέτες έχουν δείξει την ισχυρή συσχέτιση και υπεροχή της αορτικής πίεσης ιατρείου συγκριτικά με τη βραχιόνια ως προς την υπερτροφία των καρωτίδων και τα καρδιαγγειακά επεισόδια³⁰. Επιπλέον, η υποστροφή της καρωτιδικής υπερτροφίας μετά τη χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής φάνηκε ότι σχετίζεται ισχυρότερα με τη μείωση της κεντρικής παρά της περιφερικής πίεσης³¹.

Μέχρι πρόσφατα η αορτική πίεση καταγραφόταν αποκλειστικά σε στατικές συνθήκες στο ιατρείο ή το ερευνητικό εργαστήριο, με τεχνικές που απαιτούσαν έμπειρο χειριστή. Στη δική μας μελέτη η αορτική πίεση αξιολογήθηκε με μία νέα φορητή, ταλαντωσιμετρική συσκευή με βραχιόνια περιχειρίδα, δηλαδή μία τεχνική ανεξάρτητη από εξεταστή, που παρέχει αξιόπιστα και επαναλήψιμα αποτελέσματα, προσφέροντας τη δυνατότητα 24ωρης καταγραφής των αιμοδυναμικών παραμέτρων⁷⁻⁹. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία αξιολόγησης της 24ωρης αορτικής πίεσης έχει φανεί ότι υπερτερεί της βραχιόνιας ως προς τη συσχέτιση τόσο με την υπερτροφία όσο και με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας^{10,11}. Επιπλέον, η μεταβλητότητα της αορτικής πίεσης, όπως προκύπτει από τη συγκεκριμένη συσκευή, φαίνεται ότι σχετίζεται ισχυρότερα (συγκριτικά με τη βραχιόνια ΑΠ) με την υπερτροφία και τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας³² αλλά και με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων³³.

Από τα αποτελέσματά μας φάνηκε για πρώτη φορά ότι η 24ωρη αορτική ΑΠ σχετίζεται σταθερά και στατιστικά πιο σημαντικά με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων από την 24ωρη βραχιόνια πίεση. Η 24ωρη αορτική ΑΠ βελτίωσε την ικανότητα των μοντέλων παλινδρόμησης να ερμηνεύουν τη μεταβλητότητα του IMT, να ανιχνεύουν την παρουσία καρωτιδικής υπερτροφίας και να ανιχνεύουν τη διακριτική ικανότητα μεταξύ ατόμων με και χωρίς καρωτιδική υπερτροφία. Όλα τα ανω-

τέρω υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η 24ωρη αορτική ΑΠ συνδυάζει τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν αφενός από την 24ωρη αξιολόγηση της ΑΠ, αφετέρου από την αξιολόγηση της αορτικής ΑΠ, λόγω αυξημένης ανατομικής και βάσει φυσιολογίας συσχέτισης με το τοπικό φορτίο πίεσης.

Πρέπει να σημειωθεί ότι τα ευρήματα της παρούσας μελέτης ενδεχομένως δεν μπορούν άμεσα να γενικευθούν σε άλλους πληθυσμούς, π.χ. άτομα υψηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου, αφού η επαναληψιμότητα και ακρίβεια της συσκευής δεν έχει πιστοποιηθεί σε τέτοιους πληθυσμούς. Επιπλέον, καθώς πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη, δεν μπορούμε με ακρίβεια να συμπεράνουμε τις κλινικές επιπτώσεις της νέας αυτής μεθοδολογίας αξιολόγησης της αορτικής ΑΠ.

Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή δείχνει ότι η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αορτικής πίεσης μπορεί να βελτιώσει την εξατομικευμένη ανίχνευση καρωτιδικής υπερτροφίας σε υπερτασικούς ασθενείς χαμηλού-μέτριου καρδιαγγειακού κινδύνου. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται ώστε να ελεγχθεί η ικανότητα συσχέτισης της 24ωρης αορτικής ΑΠ με την υποστροφή της καρωτιδικής βλάβης και πρόβλεψη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων καλύτερα από την 24ωρη βραχιόνια ΑΠ.

SUMMARY

Argyris AA, Chatzis L, Aissopou E, Nasothimiou E, Papaioannou TG, Blacher J, Safar M, Sfikakis PP, Protogerou AD

24-hour aortic ambulatory blood pressure associates better than 24-hour brachial with common carotid artery hypertrophy - the SAFAR study

Arterial Hypertension 2018; 27: 179-186.

Objective: Evidence suggests the superiority of office aortic pressure compared to brachial pressure on the evaluation of vascular damage and prognosis of cardiovascular disease (CVD); 24-hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) is regarded as the optimal method for assessing blood pressure (BP) profile. The non-invasive 24 hour aortic ABPM is now feasible and we have previously shown that 24-hour average aortic BP is associated better with left ventricular hypertrophy than 24-hour brachial BP. The aim of our study was to examine the association of 24-hour aortic and brachial ABPM with common carotid artery hypertrophy. Design and method: Consecutive

subjects referred for CVD risk assessment underwent non-invasive 24-hour aortic and brachial ABPM using a validated oscillometric brachial cuff-based device (Mobil-O-Graph). Common carotid artery hypertrophy was assessed by high-resolution ultrasound in plaque-free segments (through assessment of intima media thickness - IMT). Results: 497 subjects (aged 54±13 years, 57% men, 80% hypertensives) were examined. Using Hotelling's-Williams test it was shown that 24-hour aortic BP was significantly better correlated with IMT as compared with brachial BP (r: 0,254 vs. r: 0,202, p<0,05 for right IMT, r: 0,244 vs. r: 0,207, p<0,05 for left IMT). Multivariate analysis (adjusted for possible confounders) revealed superiority of 24-hour aortic BP regarding the association with IMT as well as carotid hypertrophy. Last, in ROC analysis, aortic BP had a higher discriminatory ability compared to brachial for the detection of carotid hypertrophy (AUC: 0,707 vs. 0,656 for right carotid artery hypertrophy, AUC: 0,636 vs. 0,602 for left carotid artery hypertrophy, p<0,05). Conclusions: Non-invasively assessed 24-hour aortic pressure is more strongly associated with common carotid artery IMT and provides a higher discriminatory ability for the detection of carotid hypertrophy.

Key-words: ambulatory aortic blood pressure monitoring, carotid hypertrophy, intima media thickness.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 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). *J Hypertens* 2013 Jul; 31(7): 1281-357.
- Blacher J, Evans A, Arveiler D, et al. Residual cardiovascular risk in treated hypertension and hyperlipidaemia: the PRIME Study. *J Hum Hypertens* 2010 Jan; 24(1): 19-26.
- Lieb W, Enserro DM, Sullivan LM, Vasan RS. Residual Cardiovascular Risk in Individuals on Blood Pressure-Lowering Treatment. *J Am Heart Assoc* 2015 Nov; 4(11).
- Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009 Aug; 54(2): 375-83.
- 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 Aug; 31(15): 1865-71.
- Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2016 Jan; 67(1): 183-90.
- Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010 Aug; 24(8): 498-504.
- Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 2011 Nov; 58(5): 825-32.
- Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, et al. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens* 2012 Aug; 25(8): 876-82.
- Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens* 2014 Sep; 32(9): 1805-14.
- Zhang Y, Kollias G, Argyris AA, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure: the SAFAR study. *J Hum Hypertens* 2015 Jul; 29(7): 442-8.
- Weber T, Wassertheurer S, Schmidt-Trucksass A, et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Central Systolic Blood Pressure and Left Ventricular Mass: A Prospective Multicenter Study. *Hypertension* 2017 Oct 23.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015 Aug; 241(2): 507-32.
- Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999 Sep 28; 100(13): 1387-93.
- Chironi G, Gariepy J, Denarie N, et al. Influence of hypertension on early carotid artery remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Aug 1; 23(8): 1460-4.
- Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998 Feb 15; 128(4): 262-9.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999 Jan 7; 340(1): 14-22.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007 Jan 30; 115(4): 459-67.
- Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of

- plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010 Apr 13; 55(15): 1600-7.
20. Sedaghat S, van Sloten TT, Laurent S, et al. Common Carotid Artery Diameter and Risk of Cardiovascular Events and Mortality: Pooled Analyses of Four Cohort Studies. *Hypertension* 2018 May 21.
 21. Baber U, Mehran R, Sartori S, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol* 2015 Mar 24; 65(11): 1065-74.
 22. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005 Jul; 46(1): 156-61.
 23. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008 Jan; 51(1): 55-61.
 24. Kakaletsis N, Ntaios G, Milionis H, et al. Prognostic value of 24-h ABPM in acute ischemic stroke for short-, medium-, and long-term outcome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2015 Oct; 10(7): 1000-7.
 25. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit* 2010 Aug; 15(4): 229-31.
 26. Wei W, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010 Aug; 15(4): 225-8.
 27. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit* 2012 Jun; 17(3): 128-31.
 28. Papaioannou TG, Karageorgopoulou TD, Sergentanis TN, et al. Accuracy of commercial devices and methods for noninvasive estimation of aortic systolic blood pressure: a systematic review and meta-analysis of invasive validation studies. *J Hypertens* 2016 Jul; 34(7): 1237-48.
 29. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002 Jul; 20(7): 1307-14.
 30. 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 Jul; 50(1): 197-203.
 31. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000 Jun 06; 101(22): 2601-6.
 32. Chi C, Yu SK, Auckle R, et al. Association of left ventricular structural and functional abnormalities with aortic and brachial blood pressure variability in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hum Hypertens* 2017 Oct; 31(10): 633-9.
 33. Yu S, Chi C, Protogerou AD, et al. 24-hour aortic blood pressure variability showed a stronger association with carotid damage than 24-hour brachial blood pressure variability: The SAFAR study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018 Mar; 20(3): 499-507.