

## \*Συσχέτιση ανακλώμενων κυμάτων πίεσης και μάζας αριστερής κοιλίας: δεδομένα από 24ωρη περιπατητική καταγραφή – μελέτη SAFAR

Δ. Μουζιούρας<sup>1</sup>  
Φ. Καραχάλιας<sup>1</sup>  
Λ. Γιόφογλου<sup>1</sup>

Π.Π. Σφηκάκης<sup>2</sup>  
Α.Δ. Πρωτογέρου<sup>1</sup>  
Α.Α. Αργύρης<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ α) των μετρημένων μέσω στατικής και 24ωρης καταγραφής ανακλώμενων κυμάτων πίεσης (ΑΚΠ) και β) της μάζας αριστερής κοιλίας (ΜΑΚ).

**Σχεδιασμός και μέθοδοι:** Διαδοχικά άτομα που παραπέμφθηκαν στη μονάδα μας για αξιολόγηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου (ΚΑ) υποβλήθηκαν σε καταγραφή της 24ωρης βραχιόνιας και αορτικής ΑΠ με χρήση πιστοποιημένης, ταλαντωσιμετρικής συσκευής (Mobil-O-Graph PWA). Οι στατικές μετρήσεις των αγγειακών βιοδεικτών πραγματοποιήθηκαν με την τονομετρική μέθοδο (Sphygmocor). Η ΜΑΚ αξιολογήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες μέσω υπερηχογραφήματος καρδιάς από τον ίδιο ερευνητή και υπολογίστηκε ο Δείκτης Μάζας Αριστερής Κοιλίας (ΔΜΑΚ) με τη χρήση προκαθορισμένου τύπου.

**Αποτελέσματα:** Εξετάστηκαν 229 άτομα (Ηλικία:  $54,3 \pm 14,6$  έτη, 56% άνδρες, 75% με αρτηριακή υπέρταση, 10% με σακχαρώδη διαβήτη, 39% με δυσλιπιδαιμία). Όλοι οι μετρούμενοι βιοδείκτες βρέθηκαν να σχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p < 0,05$ ) με τη ΜΑΚ πλην του Δείκτη Επαύξεσης προσαρμοσμένου για 75 σφύξεις/λεπτό (ΔΕ@75) στη στατική μέτρηση ιατρείου, του Δείκτη Επαύξεσης (ΔΕ) και του ΔΕ@75 στην 24ωρη καταγραφή. Στην πολυπαραγοντική γραμμική εξάρτηση με προσθήκη στο μοντέλο πιθανών συγχυτικών παραγόντων (φύλο, ηλικία, παρουσία υπέρτασης, παρουσία διαβήτη και μέση αρτηριακή πίεση 24ώρου), μόνο η 24ωρη πίεση επαύξεσης (ΠΕ) φαίνεται να σχετίζεται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p < 0,05$ ) με τη ΜΑΚ.

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει τις πρώτες ενδείξεις υπέρ της θετικής συσχέτισης των αγγειακών βιοδεικτών ΑΚΠ, μετρούμενων από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή, και της ΜΑΚ, παρ' όλα αυτά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον ακριβέστερο προσδιορισμό αυτής.

**Λέξεις-κλειδιά:** περιπατητική καταγραφή αορτικής πίεσης, ανάλυση σφυγμικού κύματος, ανακλώμενα κύματα πίεσης, δείκτης επαύξεσης κυμάτων, αορτική πίεση, μάζα αριστερής κοιλίας, υπερτροφία αριστερής κοιλίας

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί γύρω από τον ρόλο της αορτικής αρτηριακής πίεσης (αΑΠ)<sup>1,2</sup> αλλά και των ανακλωμένων

κυμάτων πίεσης (ΑΚΠ)<sup>3,4</sup>, όπως καταγράφονται στις κεντρικές αρτηρίες. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ανάλογα με το είδος της φαρμακευτικής παρέμβασης οι κεντρικές πιέσεις υπόκεινται σε μεγαλύτερες

\* Η μελέτη αυτή υποστηρίχθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης (επιχορήγηση ερευνητικού πρωτοκόλλου 2020-2021).

<sup>1</sup>Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Λαϊκό Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών <sup>2</sup>Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Αθανάσιος Δ. Πρωτογέρου, Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας • Κλινική/Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών • Αγ. Θωμά 17, 11527, Αθήνα • Τηλ./Fax: 210-746-2566 • E-mail: aprotop@med.uoa.gr

(ή μικρότερες) μεταβολές συγκριτικά με τις περιφερικές, εξαιτίας διαφορετικής επίδρασής τους στα ΑΚΠ, αλλά και ότι συνδέονται στενότερα με παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αφορούν βλάβες οργάνων-στόχων, κάτι το οποίο δεν αντανακλάται πάντα στις καταγραφές της βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης (βΑΠ)<sup>5-9</sup>. Φαίνεται ότι η μείωση της αΑΠ ίσως είναι υπεύθυνη για την υποστροφή της υπερτροφίας της καρδιάς και την ελάττωση των καρδιαγγειακών (ΚΑ) συμβαμάτων πέρα από τη μείωση της βΑΠ<sup>6,10,11</sup>, ενώ παράλληλα η αΑΠ και τα ΑΚΠ παρέχουν σημαντική προγνωστική αξία για τα ΚΑ συμβάματα και τη συνολική θνησιμότητα<sup>12</sup>.

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας ΚΑ κινδύνου και η πιο κοινή ΚΑ διαταραχή που σχετίζεται με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ)<sup>13</sup>. Παλαιότερες μελέτες απέδειξαν τη σχέση της αΑΠ και των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων με τη μάζα αριστερής κοιλίας (ΜΑΚ), ανεξάρτητα από τη βΑΠ<sup>14-19</sup>. Πιθανώς η αιμοδυναμική επιβάρυνση της καρδιάς να σχετίζεται με την αύξηση του μεγέθους των κυμάτων αυτών ως απόρροια της αγγειακής αναδιαμόρφωσης<sup>20</sup> και την πρόωμη άφιξη των ΑΚΠ στο επίπεδο των κεντρικών αρτηριών κατά την καρδιακή συστολή<sup>8</sup>, διαδραματίζοντας δυσμενή ρόλο στη δομή και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας, των μεγάλων ελαστικών αρτηριών και τη σύζευξη τους<sup>21,22</sup>.

Σχετικά πρόσφατα κατέστη εφικτή η περιπατητική καταγραφή της αΑΠ και των ΑΚΠ με χρήση βραχιόνιας περιχειρίδας, δίνοντας έτσι τη δυνατότητα αξιολόγησής τους καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου με τρόπο αξιόπιστο και επαναλήψιμο<sup>23-25</sup>. Μέχρι τώρα έχει φανεί η υπεροχή της 24ωρης αΑΠ έναντι της βΑΠ ως προς την ανίχνευση της υπερτροφίας καθώς και της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας<sup>26-28</sup>. Απουσιάζουν μελέτες σχετικά με την κλινική αξία δεικτών ΑΚΠ που προκύπτουν από τη χρήση αυτής της μεθόδου.

Από παθοφυσιολογικής άποψης, τα όργανα-στόχοι, όπως οι μεγάλες αρτηρίες και η καρδιά, εκτίθενται στο φορτίο της αΑΠ και όχι της βΑΠ καθώς επίσης υπόκεινται στις παθοφυσιολογικές συνέπειες των ΑΚΠ. Παράλληλα, η 24ωρη καταγραφή της βΑΠ παρέχει υψηλότερη προγνωστική αξία συγκριτικά με τη στατική βΑΠ ως προς την ΚΑ νοσηρότητα και θνησιμότητα<sup>29-31</sup>. Συνεπώς, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της υπόθεσης πως η 24ωρη καταγραφή δεικτών ΑΚΠ παρέχει βιοδείκτες που σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τη ΜΑΚ και δυνητικά έχουν πιο στενή συσχέτιση μαζί

της από ό,τι η στατική μέτρησή τους. 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<sup>26,28</sup>. 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 ΑΥ 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 ΑΥ, 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 ΑΥ ορίστηκαν επίπεδα 24ωρης συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ)/ διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ)  $\geq 130$  ή/και  $\geq 80$  mmHg με χρήση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Ως σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ορίστηκαν τιμές γλυκόζης νηστείας  $\geq 126$  mg/dl ή HbA1c > 6,5 mg/dl ή/και λήψη αντιδιαβητικής αγωγής.

### Στατική καταγραφή πίεσης και ανακλώμενων κυμάτων πίεσης στο ιατρείο

Η ΑΠ στο ιατρείο μετρήθηκε κατά τις πρωινές ώρες (8:30-12:30) μετά από παραμονή σε ύπτια θέση για τουλάχιστον 10 λεπτά και κάτω από ελεγχόμενες συνθήκες θερμοκρασίας (22-25°C). Πραγματοποιήθηκαν 3 μετρήσεις της βΑΠ (με μεσοδιάστημα 1 λεπτού) στο δεξί χέρι με χρήση μιας πιστοποιημένης, αυτόματης, ταλαντωσιμετρικής συσκευής (Microlife Watch BP Office, MicrolifeAG, Widnau, Switzerland). Στη συνέχεια ο μέσος όρος των 3 αυ-

τών μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε στη στατιστική ανάλυση.

Ο μέσος όρος των τιμών της βΑΠ (συστολική και διαστολική) χρησιμοποιήθηκε επίσης στη βαθμονόμηση των κερκιδικών κυματομορφών πίεσης που καταγράφηκαν με τη μέθοδο της τονομετρίας (SphygmoCor, AtCor Medical, Sydney, Australia). Στη συνέχεια οι κερκιδικές κυματομορφές πίεσης μετασχηματίστηκαν με τη χρήση πιστοποιημένων γενικευμένων συναρτήσεων μετασχηματισμού (generalized transfer functions) με σκοπό την εξαγωγή της αΑΠ ιατρείου<sup>32</sup>. Συγκεκριμένα, με τον ασθενή σε ύπτια θέση, πραγματοποιήθηκε καταγραφή της κερκιδικής κυματομορφής πίεσης στο δεξιό άκρο, με χρήση ενός τονόμετρου Millar SPT-301 (Millar Instruments Inc, Houston, USA). Το χρησιμοποιούμενο λογισμικό παρέχει τη δυνατότητα ποιοτικού ελέγχου της καταγραφόμενης κυματομορφής και σε περίπτωση χαμηλής ποιότητας αυτής πραγματοποιήθηκε επανάληψη της καταγραφής. Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν δύο διαδοχικές –αποδεκτής ποιότητας– καταγραφές της κερκιδικής κυματομορφής πίεσης με αντίστοιχη εξαγωγή της αΑΠ και χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος αυτών στις αναλύσεις.

Ο δείκτης επαύξησης (ΔΕ) αξιολογήθηκε ως ένας δείκτης των ΑΚΠ, προσαρμοσμένος για καρδιακό ρυθμό 75 σφύξεων το λεπτό (ΔΕ@75)<sup>33</sup>. Η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος [carotid-to-femoral pulse wave velocity (cf-PWV)] υπολογίστηκε σύμφωνα με τη μεθοδολογία που έχει ήδη περιγραφεί αλλού<sup>34</sup>, με χρήση της συσκευής SphygmoCor (AtCor Medical, Sydney, Australia)<sup>35</sup>. Όλες οι μετρήσεις έγιναν από τον ίδιο ερευνητή, με τον εκάστοτε συμμετέχοντα σε ύπτια θέση. Τουλάχιστον δύο επαναλαμβανόμενες μετρήσεις του cf-PWV διενεργήθηκαν, και η μέση τιμή τους χρησιμοποιήθηκε με βάση τις υπάρχουσες οδηγίες<sup>36</sup>.

### Περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης και ανακλώμενων κυμάτων πίεσης

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη, περιπατητική καταγραφή της βΑΠ και αΑΠ με χρήση της συσκευής Mobil-O-Graph PWA (IEM, Stolberg, Germany). Η προαναφερθείσα συσκευή 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 βΑΠ<sup>37,38</sup>. 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 παρελθόν<sup>24</sup>. Εν συντομία, μετά την αρχική συμβατική, ταλαντωσιμετρική μέτρηση της βΑΠ, ακολουθεί καταγραφή των βραχιόνιων κυματομορφών πίεσης, διατηρώντας την περιχειρίδα φουσκωμένη στο επίπεδο της ΔΑΠ για περίπου 10 δευτερόλεπτα. Ακολουθώς δημιουργείται μια αορτική κυματομορφή πίεσης μέσω γενικευμένων συναρτήσεων μεταφοράς (ARCSolver algorithm). Η αορτική ΣΑΠ (αΣΑΠ) προκύπτει στη συνέχεια μετά από βαθμολόγηση της αορτικής κυματομορφής με χρήση της μέσης και ΔΑΠ. Η πίεση παλμού (ΠΠ) υπολογίστηκε ως: ΣΑΠ-ΔΑΠ.

Η αΑΠ, 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<sup>4,33,39</sup>. Επιπλέον παρέχει επαναλήψιμες καταγραφές σε περιπατητικές συνθήκες τόσο για τη βΑΠ όσο και την αΑΠ<sup>25</sup>.

### Μέτρηση μάζας αριστερής κοιλίας

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς από τον ίδιο χειριστή, με χρήση ενός συστήματος υψηλής ευκρίνειας (Vivid 7 pro, GE) για την αξιολόγηση των διαστάσεων και της ΜΑΚ. Ο χειριστής δεν γνώριζε πληροφορίες σχετικά με τις τιμές ΑΠ ή τη χρήση αντιυπερτασικής αγωγής των συμμετεχόντων. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπερηχοκαρδιογραφίας<sup>40</sup>. Ο δείκτης ΜΑΚ (ΔΜΑΚ) υπολογίστηκε ως ο λόγος της ΜΑΚ προς την επιφάνεια σώματος. Η τελευταία υπολογίστηκε με τον τύπο: [(βάρους \* ύψους)/3600]<sup>1/2</sup>. Η ΥΑΚ ορίστηκε ως ΔΜΑΚ > 95 gr/m<sup>2</sup> στις γυναίκες και > 115 gr/m<sup>2</sup> στους άνδρες.

### Στατιστική ανάλυση

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS Version 23.0. Η κανονική κατανομή των ποσοτικών μεταβλητών εξετάστηκε με τη χρήση ιστογραμμάτων και του τεστ Kolmogorov-Smirnov. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή (mean) ± σταθερή απόκλιση (standard deviation) ενώ οι κατηγορικές ως κατανομές συχνοτήτων. Ο δείκτης συσχέτισης κατά Pearson χρησιμοποιήθηκε, καθώς πλη-

ρούσαν οι προϋποθέσεις, για την περιγραφή της σχέσης μεταξύ των μετρούμενων αγγειακών βιοδεικτών και της ΜΑΚ. Η μελέτη της εξάρτησης μεταξύ της ΜΑΚ και των μετρούμενων αγγειακών βιοδεικτών έγινε με τη χρήση πολλαπλής γραμμικής εξάρτησης, δεδομένου πως πληρούνταν οι απαραίτητες προϋποθέσεις γι' αυτό. Στο μοντέλο συμπεριλήφθηκαν οι μεταβλητές: φύλο, ηλικία, παρουσία ΑΥ, παρουσία ΣΔ και μέση ΑΠ 24ώρου, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες της προαναφερθείσας σχέσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως b συντελεστές και τα 95% όρια αξιοπιστίας της τιμής, για τον εκάστοτε αγγειακό βιοδείκτη. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε ως τιμή του συντελεστή  $p < 0,05$ .

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των 229 συμμετεχόντων στη μελέτη (56% άνδρες, μέση ηλικία  $54,3 \pm 14,6$  έτη) συνοψίζονται στον Πίνακα 1α. Το μεγαλύτερο κομμάτι του υπό μελέτη πληθυσμού έπασχε από ΑΥ (75%), με μέση διάρκεια νόσησης τα 4 έτη, ενώ το 40% λάμβανε τουλάχιστον ένα αντιπερτασικό φάρμακο. Ακόμη, η μελέτη διενεργήθηκε σε έναν πληθυσμό υπέρβαρων ατόμων [μέση τιμή δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) =  $27,5 \pm 4,2 \text{ kg/m}^2$ ], με σχεδόν τους μισούς συμμετέχοντες να είναι ενεργοί καπνιστές (39%) ή να πάσχουν ταυτόχρονα από δυσλιπιδαιμία (39%). Παρ' όλα αυτά, τα ποσοστά εγκατεστημένης ΚΑ νόσου (2%) και ΣΔ (7%) ήταν ιδιαίτερος χαμηλά.

Στον Πίνακα 1α παρατίθενται τα αποτελέσματα

**Πίνακας 1α.** Γενικά χαρακτηριστικά και δεδομένα αρτηριακής πίεσης του πληθυσμού της μελέτης

Γενικά χαρακτηριστικά	Συνολικά (N=229)	Άνδρες (N=129)	Γυναίκες (N=100)
Ηλικία (έτη)	54,3 ± 14,6	50,7 ± 13,6	59,0 ± 14,9
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m <sup>2</sup> )	27,5 ± 4,2	28,2 ± 3,8	26,6 ± 4,5
Επιφάνεια σώματος (m <sup>2</sup> )	1,94 ± 0,24	2,08 ± 0,19	1,76 ± 0,17
Καρδιαγγειακή νόσος [n (%)]	8 (4)	4 (3)	4 (4)
Υπέρταση [n (%)]	171 (75)	98 (76)	73 (73)
Αγωγή για υπέρταση [n (%)]	93 (40)	45 (35)	48 (48)
Αγωγή με ένα σκεύασμα [n (%)]	43 (19)	18 (14)	25 (25)
Αγωγή με δύο σκευάσματα [n (%)]	28 (11)	16 (12)	12 (12)
Αγωγή με τρία ή περισσότερα σκευάσματα [n (%)]	22 (10)	11 (9)	11 (11)
ΑΜΕΑ [n (%)]	17 (7)	10 (8)	7 (7)
ΑΥΑ [n (%)]	52 (23)	25 (19)	27 (27)
ΑΔΑ [n (%)]	38 (17)	22 (17)	16 (16)
ΒΑ [n (%)]	33 (14)	15 (12)	18 (18)
Διουρητικό [n (%)]	33 (14)	14 (11)	19 (19)
Διάρκεια διαγνωσμένης υπέρτασης (έτη)	4 ± 7	3,4 ± 6,0	4,8 ± 8,1
Σακχαρώδης Διαβήτης [n (%)]	23 (10)	14 (11)	9 (9)
Νεφρική νόσος [n (%)]	16 (7)	4 (3.1)	12 (12)
Ενεργοί καπνιστές [n (%)]	82 (36)	53 (41)	29 (29)
Δυσλιπιδαιμία [n (%)]	89 (39)	44 (34)	45 (45)
Μάζα αριστερής κοιλίας/BSA (g/m <sup>2</sup> )	84,1 ± 19,6	89,7 ± 19,3	76,8 ± 17,7
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας [n (%)]	33 (14)	15 (12)	18 (18)
Κλάσμα εξώθησης (%)	67 ± 8	66 ± 8	69 ± 8
<b>Αρτηριακή πίεση (mmHg)</b>			
Βραχιόνιος ΣΑΠ ιατρείου	135 ± 18	135 ± 16	134 ± 19
Βραχιόνιος ΔΑΠ ιατρείου	81 ± 11	83 ± 10	79 ± 12
Βραχιόνιος ΠΠ ιατρείου	54 ± 14	52 ± 12	55 ± 16
Αορτική ΣΑΠ ιατρείου	124 ± 18	122 ± 17	126 ± 19
Αορτική ΠΠ ιατρείου	43 ± 12	40 ± 10	47 ± 14
24ωρη βραχιόνιος ΣΑΠ	127 ± 13	127 ± 12	127 ± 15
24ωρη βραχιόνιος ΔΑΠ	82 ± 10	82 ± 8	78 ± 11
24ωρη βραχιόνιος ΠΠ	47 ± 9	45 ± 8	49 ± 10
24ωρη αορτική Β1 ΣΑΠ	118 ± 12	118 ± 11	118 ± 14
24ωρη αορτική Β1 ΠΠ	36 ± 7	34 ± 6	39 ± 8
24ωρη αορτική Β2 ΣΑΠ	130 ± 14	131 ± 13	129 ± 16
24ωρη αορτική Β2 ΠΠ	48 ± 11	47 ± 11	50 ± 12

\* Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση ή ως συχνότητες. ΑΜΕΑ: Αναστολείς Μετααρτεπικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης, ΑΥΑ: Αναστολείς Υποδοχέων Αγγειοτενσίνης, ΑΔΑ: Αναστολείς Διαύλων Αορτεσίου, ΒΑ: Β-αποκλειστές, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΠΠ: Πίεση Πάλμο, Β1: Βαθμονόμηση 1 (η κυματομορφή της βραχιονίου πίεσης βαθμονομήθηκε με βραχιόνιο ΣΑΠ κ ΔΑΠ), Β2: Βαθμονόμηση 2 (η κυματομορφή της βραχιονίου πίεσης βαθμονομήθηκε με βραχιόνιο μέση αρτηριακή πίεση κ ΔΑΠ).



**Πίνακας 1B. Μετρήσεις αγγειακών βιοδεικτών του πληθυσμού**

Αγγειακοί βιοδείκτες	Συνολικά	Άνδρες	Γυναίκες
Ηλικία (έτη)	54,3 ± 14,6	50,7 ± 13,6	59,0 ± 14,9
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (m/s)	8,7 ± 2,3	8,4 ± 2,0	9,1 ± 2,6
Δείκτης ελαύξεσης (στην κερκιδική αρτηρία) (%)	84,3 ± 19,9	77 ± 19,7	93 ± 16,3
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή) (%)	29,2 ± 13,5	24,2 ± 14,1	35,2 ± 9,8
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	23,8 ± 13,3	18,4 ± 13,3	30,3 ± 10,1
Δείκτης ελαύξεσης (στην κερκιδική αρτηρία – άλλος τύπος) (%)	146,0 ± 25,3	82,5 ± 24,3	157,5 ± 21,5
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή) (mmHg)	13,4 ± 7,8	10,5 ± 7,4	16,8 ± 7,0
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένη για 75 σφύξεις) (mmHg)	10,2 ± 6,6	7,4 ± 5,8	13,6 ± 6,0
Δείκτης ελαύξεσης (στην καρωτίδα) (%)	31,5 ± 13,6	26,7 ± 14,1	37,2 ± 10,4
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος 24ώρου (m/s)	8,0 ± 2,0	7,5 ± 1,9	8,5 ± 2,1
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες αφύπνισης (m/s)	8,1 ± 2,0	7,6 ± 1,9	8,6 ± 2,1
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες ύπνου (m/s)	7,7 ± 2,0	7,3 ± 1,9	8,2 ± 2,1
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (%)	28,8 ± 9,8	23,2 ± 8,3	35,7 ± 7,1
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	26,4 ± 8,9	20,4 ± 7	33,6 ± 5,3
Πίεση ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (mmHg)	11,6 ± 5,4	8,8 ± 3,9	15,1 ± 5,0
Ποσοστό ανάγλασης κυμάτων 24ώρου (%)	65,9 ± 4,1	64,2 ± 3,8	68,1 ± 3,6

\* Όλες οι τιμές εκφράζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση ή ως συχνότητες.

από τις μετρήσεις ΑΠ τόσο στο ιατρείο όσο και στην 24ωρη καταγραφή. Φαίνεται πως ο υπό μελέτη πληθυσμός εμφανίζει υψηλότερη βΣΑΠ στο ιατρείο σε σχέση με την 24ωρη καταγραφή (μέση τιμή βΣΑΠ ιατρείου=135 mmHg έναντι μέσης τιμής 24ωρης βΣΑΠ=127 mmHg). Σημαντικό είναι επίσης να αναφερθεί πως η 24ωρη βΣΑΠ είναι σχεδόν ταυτόσημη με την αΣΑΠ ιατρείου (μέση τιμή αΣΑΠ ιατρείου=124 mmHg). Παρ' όλα αυτά, σημαντικές διαφορές παρατηρούνται στη μέση τιμή της 24ωρης αΣΑΠ με την εφαρμογή των βαθμονομήσεων B1 και B2 (πίν. 1<sub>α</sub>). Μεταξύ των δύο φύλων δεν παρατηρούνται αξιολογές μεταβολές στην ΑΠ σε καμία από τις προαναφερθείσες μεθόδους μέτρησης.

Στον Πίνακα 1<sub>β</sub> συνοψίζονται οι τιμές των αγγειακών βιοδεικτών που μετρήθηκαν στο εργαστήριο με τη χρήση των προαναφερθεισών τεχνικών. Δείκτες ΑΚΠ θεωρήθηκαν κατά βάση οι βιοδείκτες ΔΕ, ΔΕ@75 με τις στατικές μετρήσεις στο ιατρείο να μην έχουν μεγάλες διαφορές σε σχέση με αυτές της 24ωρης καταγραφής (μέσες τιμές: 29,2% και 23,8% vs 28,8% και 26,4%). Το ίδιο παρατηρείται και όσον αφορά το cf-PWV σε σχέση με τις στατικές μετρήσεις και τις 24ωρες (μέσες τιμές: 8,7 m/s vs 8,0 m/s).

### Συσχέτιση κατά Pearson

Με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson διερευνήθηκε η ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των διάφορων αγγειακών βιοδεικτών και της ΜΑΚ με τα αποτελέσματα να συγκεντρώνονται στον Πίνακα 2. Όλοι οι βιοδείκτες συσχετίζονται σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ( $p < 0,05$ ) με τη ΜΑΚ, πλην των

ΔΕ@75 στο ιατρείο, του ΔΕ και ΔΕ@75 στην 24ωρη καταγραφή. Επιπροσθέτως, τον μεγαλύτερο βαθμό συσχέτισης με τη ΜΑΚ εμφανίζουν τόσο στο ιατρείο όσο και στην 24ωρη καταγραφή οι τιμές του PWV.

### Πολυπαραγοντική γραμμική εξάρτηση

Εφαρμόστηκε μοντέλο πολυπαραγοντικής γραμμικής εξάρτησης μεταξύ των αγγειακών βιοδεικτών υπό εξέταση και της ΜΑΚ, με τα αποτελέσματα να παρουσιάζονται λεπτομερώς στον Πίνακα 3. Στο μοντέλο συμπεριελήφθησαν ως ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, η ηλικία, η παρουσία ΑΥ, η παρουσία ΣΔ και η μέση ΑΠ 24ώρου, ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Από την ανάλυση του πολυπαραγοντικού μοντέλου προκύπτει πως μόνο η 24ωρη ΠΕ σχετίζεται ανεξάρτητα από τους συγχυτικούς παράγοντες σε βαθμό στατιστικά σημαντικό με τη ΜΑΚ ( $b = 2,067$ , CI 95%: 0,749-3,385).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη προσφέρει τις πρώτες ενδείξεις υπέρ της θετικής συσχέτισης των αγγειακών βιοδεικτών ΑΚΠ, όπως καταγράφονται από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή, και της ΜΑΚ. Ειδικότερα η 24ωρη αορτική ΠΕ, αλλά όχι η αντίστοιχη στατική καταγραφή, ανεξάρτητα από τους συγχυτικούς παράγοντες σχετίζεται με τη ΜΑΚ σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

Τα ΑΚΠ μετρούμενα σε εργαστηριακές συνθήκες εδώ και πολλά χρόνια θεωρούνται ως επιπρόσθετος μηχανισμός βλάβης που προκαλεί η ΑΥ στην καρ-

**Πίνακας 2. Αποτελέσματα συσχέτισης αγγειακών βιοδεικτών με τη μάζα αριστερής κοιλίας με βάση τον συσχετισμό κατά Pearson**

Αγγειακοί βιοδείκτες	Δείκτης συσχέτισης Pearson	p-value	N
<b>Στατικές μετρήσεις αγγειακών βιοδεικτών στο εργαστήριο</b>			
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (m/s)	0,259	<b>&lt;0,01</b>	224
Δείκτης ελαύξεσης (στην κεραιδική αρτηρία) (%)	0,134	<b>0,05</b>	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή) (%)	0,157	<b>0,02</b>	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	0,100	0,14	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην κεραιδική αρτηρία – άλλος τύπος) (%)	0,138	<b>0,04</b>	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην καρωτίδα) (%)	0,143	<b>0,03</b>	221
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή) (mmHg)	0,231	<b>0,01</b>	221
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένη για 75 σφύξεις) (mmHg)	0,141	<b>0,04</b>	221
<b>Μετρήσεις με φορητή συσκευή 24ωρης καταγραφής</b>			
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος 24ώρου (m/s)	0,246	<b>&lt;0,01</b>	227
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες αφύπνισης (m/s)	0,248	<b>&lt;0,01</b>	225
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες ύπνου (m/s)	0,236	<b>&lt;0,01</b>	225
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (%)	0,030	0,66	227
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή προσαρμοσμένο για 75 σφύξεις) (%)	-0,108	0,10	227
Πίεση ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (mmHg)	0,133	<b>0,05</b>	227
Ποσοστό Ανάγλασης Κυμάτων 24ώρου (%)	0,161	<b>0,02</b>	227

**Πίνακας 3. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής γραμμικής εξάρτησης των μελετώμενων αγγειακών βιοδεικτών με τη μάζα αριστερής κοιλίας με προσθήκη στο μοντέλο πιθανών συγχυτικών παραγόντων ως ανεξάρτητων μεταβλητών**

Αγγειακοί βιοδείκτες	b	CI (95%)	N
<b>Στατικές μετρήσεις αγγειακών βιοδεικτών στο εργαστήριο</b>			
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (m/s)	0,616	(-2,513, 3,744)	224
Δείκτης ελαύξεσης (στην κεραιδική αρτηρία) (%)	0,065	(-2,058, 0,388)	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή) (%)	0,192	(-0,299, 0,683)	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	0,054	(-0,466, 0,573)	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην κεραιδική αρτηρία – άλλος τύπος) (%)	0,077	(-0,175, 0,330)	221
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή) (mmHg)	0,815	(-0,074, 1,704)	221
Πίεση ελαύξεσης (στην αορτή προσαρμοσμένη για 75 σφύξεις) (mmHg)	0,521	(0,587, 1,629)	221
Δείκτης ελαύξεσης (στην καρωτίδα) (%)	0,275	(-0,171, 0,720)	221
<b>Μετρήσεις με φορητή συσκευή 24ωρης καταγραφής</b>			
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος 24ώρου (m/s)	-0,364	(-5,097, 4,368)	227
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες αφύπνισης (m/s)	-0,065	(-4,832, 4,702)	225
Ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος τις ώρες ύπνου (m/s)	-0,852	(-5,426, 3,722)	225
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (%)	0,512	(-0,246, 1,271)	227
Δείκτης ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή προσαρμοσμένος για 75 σφύξεις) (%)	-0,078	(-1,027, 0,871)	227
Πίεση ελαύξεσης 24ώρου (στην αορτή) (mmHg)	2,067	<b>(0,749, 3,385)</b>	227
Ποσοστό Ανάγλασης Κυμάτων 24ώρου (%)	-0,528	(-1,859, 0,804)	227

\* Τα b που απεικονίζονται προκύπτουν από την προσθήκη της εκάστοτε μεταβλητής στο μοντέλο γραμμικής εξάρτησης που περιλαμβάνει τις ανεξάρτητες μεταβλητές: φύλο, ηλικία, παρουσία υπέρτασης, παρουσία διαβήτη και μέση αρτηριακή πίεση 24ώρου

διά, με την εκδήλωση αύξησης της ΜΑΚ<sup>41,42</sup>, αν και αποτελεί αντικείμενο συζήτησης ποιος δείκτης είναι ο καταλληλότερος για να προβλέψει την επίδρασή τους<sup>43,44</sup>. Αντίστροφα, φαίνεται πως η μείωση της ΜΑΚ μετά από αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να προβλεφθεί καλύτερα μέσω της μέτρησης των αγγειακών βιοδεικτών ΑΚΠ ακόμα και σε σύγκριση

με τη βΑΠ<sup>45</sup> αναδεικνύοντας έτσι τη σημασία αυτών στην αναδιαμόρφωση της δομής της καρδιάς στο πλαίσιο ΑΥ. Από την άλλη, οι μετρήσεις αΑΠ που προέρχονται από 24ωρη περιπατητική καταγραφή κερδίζουν όλο και περισσότερο έδαφος στην καλύτερη συσχέτιση με την ΥΑΚ<sup>26-28</sup>, ενώ τόσο από μια πολυκεντρική μελέτη<sup>45</sup> όσο και από μια μετα-ανά-

λωση 528 μελετών αναδεικνύονται οι βιοδείκτες ΑΚΠ ως καλύτερη μέθοδος πρόβλεψης ΚΑ συμβαμάτων<sup>12</sup>.

Στα πλεονεκτήματα της παρούσας έρευνας κατατάσσονται η χρήση γνωστών και πιστοποιημένων μεθόδων μετρήσεως της ΑΠ τόσο στατικά στο ιατρείο (Sphygmocor) όσο και στην 24ωρη καταγραφή (Mobil-O-Graph),<sup>37,38,46</sup> η πραγματοποίηση των στατικών μετρήσεων κάτω από αυστηρό πρωτόκολλο αλλά και η διενέργειά τους μόνο από έναν εκπαιδευμένο ερευνητή, μειώνοντας έτσι την πιθανότητα συστηματικού σφάλματος μέτρησης. Στον αντίποδα, μειονέκτημα της έρευνας αποτελεί το σχετικά μικρό μέγεθος του πληθυσμού [n=229 άτομα], η συγχρονική της φύση και το γεγονός πως σχεδόν όλοι οι συμμετέχοντες κατοικούσαν εντός Αττικής, πράγμα που μπορεί να επηρεάσει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη αυτή προσφέρει σημαντική γνώση πάνω στη σχέση των δεικτών ΑΚΠ από 24ωρη περιπατητική καταγραφή και της ΜΑΚ. Η εύρεση για έναν από τους μετρούμενους δείκτες ΑΚΠ θετικής στατιστικά σημαντικής σχέσης με τη ΜΑΚ, λαμβάνοντας υπόψη τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες φύλο, ηλικία, παρουσία υπέρτασης, παρουσία διαβήτη και μέση αρτηριακή πίεση 24ώρου, καταδεικνύει πως οι δείκτες αυτοί σχετίζονται άμεσα με την ΥΑΚ και κατ' επέκταση με την ΚΑ νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ακόμη, φαίνεται πως η μέτρησή τους με 24ωρη περιπατητική καταγραφή πιθανώς υπερεκτιμά σε σχέση με τη στατική καταγραφή τους, που από χρόνια έχει αποδειχθεί ο ρόλος τους στην αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας [41,42]. Ασφαλώς, τόσο για να ταυτοποιηθεί ο καταλληλότερος δείκτης πρόβλεψης αύξησης της ΜΑΚ και κατά φυσική συνέχεια πρόκλησης ΥΑΚ απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων.

## SUMMARY

D. Mouziouras, F. Karachalias, L. Yofoglu, P.P. Sfikakis, A.D. Protogerou, A.A. Argyris

**Association of pressure wave reflections and left ventricular mass: data derived from 24hr blood pressure monitoring – the SAFAR study**

*Arterial Hypertension* 2022; 31: 31-39.

Introduction: Goal of the present study was to investigate the relationship between a) static and 24hr

recording of pressure wave reflections (PWR) and b) left ventricular mass (LVM). Materials and Methods: Consecutive subjects referred to our unit for total cardiovascular disease (CVD) risk estimation underwent 24hr brachial and aortic blood pressure measurement with a validated device (Mobil-O-Graph PWA). Static measurements of vascular biomarkers were performed with a tonometric method (Sphygmocor). LVM was assessed in all participants via echocardiography performed by a single operator and left ventricular mass index (LVMI) was estimated through a pre-defined formula. Results: 229 participants were analyzed (age: 54.3 ± 14.6 years, 56% men, 75% hypertensives, 10% diabetics, 39% with dyslipidemia). All vascular biomarkers measured were found to have a statistically significant correlation (p<0.05) with LVM, except augmentation index for 75 heart beats/minute (AI@75) measured in static conditions, augmentation index (AI) and AI@75 measured in the 24hr blood pressure recording. Through multivariate linear regression models adjusted for possible confounders (sex, age, hypertension, diabetes mellitus and 24hr mean blood pressure), only 24hr augmentation pressure was found to have a statistically significant (p<0.05) relationship with LVM. Conclusions: The present study provides first evidence for the possible correlation between PWR, assessed through 24hr ambulatory measurement and LVM; however further research is necessary in order to clearly define this relationship.

Key-words: Aortic ambulatory blood pressure monitoring, pulse wave analysis, pressure wave reflections, augmentation index, aortic blood pressure, left ventricular mass, left ventricular hypertrophy

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Avolio AP, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009; 54(2): 375-83.
2. Kollias A, et al. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension* 2016; 67(1): 183-90.
3. Duprez DA, et al. Determinants of radial artery pulse wave analysis in asymptomatic individuals. *Am J Hypertens* 2004; 17(8): 647-53.
4. Janner JH, et al. The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population. *J Hum Hypertens* 2012; 26(8): 476-84.
5. Sleight P, et al. Blood-pressure reduction and cardiovascular risk in HOPE study. *Lancet* 2001; 358(9299): 2130-1.
6. Poulter NR, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366(9489): 907-13.
7. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, I, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor,

- ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-53.
8. Lewis EJ, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-60.
  9. Brenner BM, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 861-9.
  10. Williams B, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113(9): 1213-25.
  11. de Luca N, et al. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22(8): 1623-30.
  12. Vlachopoulos C, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31(15): 1865-71.
  13. Vakili BA, PM Okin, and RB. Devereux, Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141(3): 334-41.
  14. Saba PS, et al. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(7): 1873-80.
  15. Iketani T, et al. The influence of the peripheral reflection wave on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 2000; 23(5): 451-8.
  16. Kohara K, et al. Effect of reflection of arterial pressure on carotid circulation in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12(10 Pt 1): 1015-20.
  17. Lekakis JP, et al. Cardiac hypertrophy in hypertension: relation to 24-h blood pressure profile and arterial stiffness. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 29-33.
  18. Hashimoto J, et al. Enhanced radial late systolic pressure augmentation in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2006; 19(1): 27-32.
  19. Marchais SJ, et al. Wave reflections and cardiac hypertrophy in chronic uremia. Influence of body size. *Hypertension* 1993; 22(6): 876-83.
  20. Westerhof N, et al. Forward and backward waves in the arterial system. *Cardiovasc Res* 1972; 6(6): 648-56.
  21. Safar ME, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. *Hypertension* 2018; 72(4): 796-805.
  22. Ikonomidis I, et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Aorta & Peripheral Vascular Diseases, European Association of Cardiovascular Imaging, and Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2019; 21(4): 402-424.
  23. Weber T, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 2011; 58(5): 825-32.
  24. Wassertheurer S, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010; 24(8): 498-504.
  25. Protogerou AD, 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; 25(8): 876-82.
  26. Protogerou AD, 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; 32(9): 1805-14.
  27. Weber T, et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Central Systolic Blood Pressure and Left Ventricular Mass: A Prospective Multicenter Study. *Hypertension* 2017; 70(6): 1157-64.
  28. Zhang Y, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure: the SAFAR study. *J Hum Hypertens* 2015; 29(7): 442-8.
  29. Fagard RH, et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension* 2008; 51(1): 55-61.
  30. Dolan E, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46(1): 156-61.
  31. Kakaletsis N, 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; 10(7): 1000-7.
  32. Papaioannou TG, et al. Non-invasive methods and techniques for central blood pressure estimation: procedures, validation, reproducibility and limitations. *Curr Pharm Des* 2009; 15(3): 245-53.
  33. Protogerou AD, et al. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007; 25(2): 265-72.
  34. Vlachopoulos C, 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; 241(2): 507-32.
  35. Laurent S, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605.
  36. Papaioannou TG, et al. Assessment of differences between repeated pulse wave velocity measurements in terms of 'bias' in the extrapolated cardiovascular risk and the classification of aortic stiffness: is a single PWV measurement enough? *J Hum Hypertens* 2012; 26(10): 594-602.
  37. Franssen PM, and BP Imholz. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit*, 2010; 15(4): 229-31.
  38. Wei W, et al. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010; 15(4): 225-8.
  39. Mancia G, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced



- regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation* 1997; 95(6): 1464-70.
40. Lang RM, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7(2): 79-108.
41. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of arterial hypertension. *Hypertension* 1990; 15(4): 39-47.
42. Nichols, W.W. and D.G. Edwards, Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6(1): 5-21.
43. Sibiya MJ, et al. Aortic backward waves rather than stiffness account for independent associations between pulse pressure amplification and left ventricular mass in a young to middle-aged sample. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11(6): 350-358 e2.
44. Booyesen HL, et al. Indexes of aortic pressure augmentation markedly underestimate the contribution of reflected waves toward variations in aortic pressure and left ventricular mass. *Hypertension* 2015; 65(3): 540-6.
45. Hashimoto J, Imai Y and O'Rourke MF. Indices of pulse wave analysis are better predictors of left ventricular mass reduction than cuff pressure. *Am J Hypertens* 2007; 20(4): 378-84.
46. Weiss W, et al. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit* 2012; 17(3): 128-31.