

*Συσχέτιση κεντρικών αρτηριακών πιέσεων και καρδιαγγειακής νοσηρότητας

**Ι.Ε. Βασιλειάδης¹
Ε. Γαβριηλάκη²
Σ. Σοφούλης¹
Χ. Γουδής³**

**Α.-Δ. Μαυρογιάννη¹
Ε. Γκαλιαγκούση⁴
Σ. Δούμα⁴
Ι. Ζαρίφης¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η «κλασική» μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία είναι ευρέως αποδεκτή ως ένας σημαντικός παράγοντας πρόγνωσης μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ωστόσο, οι τιμές αρτηριακής πίεσης ποικίλλουν στα διάφορα σημεία του αρτηριακού δέντρου, καθώς το σφυγμικό κύμα παραμορφώνεται κατά τη διάδοσή του από την καρδιά προς τις περιφερικές αρτηρίες, έτσι ώστε οι κεντρικές αρτηριακές πιέσεις (π.χ. αορτική, καρωτιδική) να είναι στην πραγματικότητα χαμηλότερες από την αντίστοιχη τιμή στη βραχιόνιο αρτηρία.

Ολοένα και αυξανόμενος αριθμός δεδομένων υποδεικνύει πως η κεντρική αρτηριακή πίεση αντικατοπτρίζει καλύτερα την αιμοδυναμική καταπόνηση που δέχονται όργανα-στόχοι (π.χ. εγκέφαλος, καρδιά, νεφρός) και ως εκ τούτου παρουσιάζει μεγαλύτερη συσχέτιση με τη βλάβη των οργάνων αυτών και τα καρδιαγγειακά συμβάματα, σε σχέση με την περιφερική πίεση.

Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως στόχο την αξιολόγηση του ρόλου της κεντρικής αρτηριακής πίεσης στην εκτίμηση του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Λέξεις-κλειδιά: Κεντρική αρτηριακή πίεση, καρδιαγγειακός κίνδυνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σφυγμομανόμετρο με χρήση βραχιόνιου αεροθαλάμου αποτελεί τον πλέον συνηθισμένο, μη επεμβατικό τρόπο καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Η ΑΠ αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Επιπλέον, δεδομένα τυχαιοποιημένων μελετών, για περισσότερο από μισό αιώνα, δείχνουν σαφώς ότι η μείωση της ΑΠ σε άτομα με υπέρταση μειώνει σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα^{1,2}.

Ο κύριος λόγος χρήσης της «βραχιόνιας» μέτρησης της ΑΠ είναι η ευκολία και η αναπαραγωγιμότητα της μεθόδου. Ωστόσο, είναι γνωστό πως οι κεντρικές ΑΠ είναι μικρότερες από τις περιφερικές,

ανταποκρίνονται διαφορετικά στη χορήγηση φαρμάκων και πιθανώς να συσχετίζονται περισσότερο με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Παρόλο που η κεντρική ΑΠ δύναται να μετρηθεί μη επεμβατικά, απαιτούνται ισχυρές αποδείξεις πως η διαστορωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου και η παρακολούθηση ανταπόκρισης στη θεραπεία είναι πιο αξιόπιστες και οδηγούν σε καλύτερη καρδιαγγειακή έκβαση, όταν βασίζονται σε κεντρικές παρά σε περιφερικές τιμές.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η κυματομορφή της ΑΠ είναι ο συγκερασμός ενός προς τα πρόσω κύματος που δημιουργείται από την

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

¹Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ.Γ. Παπανικολάου, Ελλάδα. ²Αιματολογική κλινική, Γ.Ν.Θ.Γ. Παπανικολάου, Ελλάδα. ³Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν. Σερρών, Ελλάδα. ⁴Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ. Παπαγεωργίου, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Ιωάννης Ε. Βασιλειάδης, Καρδιολογική Κλινική, Γ.Ν.Θ.Γ. Παπανικολάου, 570 10, Εξοχή, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
• Τηλ: 2313307623 • Κιν: 6945777271 • Email: vasil77@ath.forthnet.gr, ibasiliadis@gmail.com

εξώθηση της αριστερής κοιλίας και του ανύσματος των ανακλώμενων προς τα πίσω κυμάτων, εξαιτίας πρόσκρουσής του κυρίως σε περιοχές όπως οι διακλαδώσεις των αρτηριών^{3,4}. Το σχήμα της κυματομορφής μεταβάλλεται διαρκώς κατά τη διάδοση του σφυγμικού κύματος κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου. Ενώ η διαστολική και η μέση ΑΠ (ΜΑΠ) παραμένουν σχετικά σταθερές, η συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και η διαφορική πίεση (ΔΠ) (pulse pressure) αυξάνονται κατά 10-14 mmHg (κατά μέσο όρο), καθώς το κύμα μεταδίδεται από τις κεντρικές στις περιφερικές αρτηρίες. Έτσι, η ΣΑΠ μπορεί να είναι έως και 40 mmHg υψηλότερη στη βραχιόνιο αρτηρία απ' ό,τι στην αορτή. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται ενίσχυση (amplification) της ΑΠ και οφείλεται στην αύξηση της σκληρίας των αρτηριών όσο απομακρύνονται από την καρδιά⁴⁻⁶.

Ο βαθμός της ενίσχυσης της ΣΑΠ εξαρτάται από παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το ύψος, η καρδιακή συχνότητα και νοσήματα που επηρεάζουν το αρτηριακό δίκτυο, ενώ παρουσιάζει και ενδογενή μεταβλητότητα (διαφορετικές τιμές στο ίδιο άτομο, σε διαφορετικά χρονικά στιγμιότυπα)⁷⁻¹¹. Έτσι, η ενίσχυση της ΣΑΠ είναι 20 mmHg και 15 mmHg σε άνδρες και γυναίκες κάτω των 20 ετών, αντίστοιχα (υψηλή ενίσχυση), ενώ οι τιμές αυτές είναι χαμηλότερες στην ηλικιακή ομάδα 40-49 ετών (12 και 9 mmHg, αντίστοιχα)⁸. Επιπλέον, άτομα με χαμηλό ανάστημα ή χαμηλούς καρδιακούς παλμούς παρουσιάζουν χαμηλότερη ενίσχυση⁷.

Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν πως άτομα με παρόμοιες τιμές βραχιόνιας ΑΠ παρουσιάζουν σημαντική μεταβλητότητα στις τιμές της κεντρικής ΑΠ, ανεξάρτητα από την ηλικία και την ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου ή καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου¹². Μια μελέτη κοόρτης με 10.000 εθελοντές έδειξε πως το 70% των ατόμων με υψηλή φυσιολογική βραχιόνιο ΑΠ (όπως αυτή οριζόταν στις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας), καθώς και περισσότερο από το 30% των ανδρών και το 10% των γυναικών με εντελώς φυσιολογική ΑΠ είχαν παρόμοιες τιμές αορτικής ΑΠ με αυτούς που είχαν υπέρταση σταδίου 1¹². Οι παρατηρήσεις αυτές υποδεικνύουν αφενός πως ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που θεωρούνται νορμοτασικοί μπορεί να διατρέχει αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο αν αξιολογηθεί η κεντρική ΑΠ του και αφετέρου πως ορι-

σμένοι υπερτασικοί μπορεί να διατρέχουν μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από τον αναμενόμενο, επειδή έχουν χαμηλές τιμές κεντρικής ΑΠ. Επιπλέον, γίνεται κατανοητό πως δεν είναι εφικτό να υπολογιστεί η κεντρική ΑΠ, μέσω μετρήσεων της περιφερικής, αλλά είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν καταλληλότερες μέθοδοι.

Το φαινόμενο της ενίσχυσης παρουσιάζει άμεση συσχέτιση με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές της ΑΠ. Όταν οι μεγάλοι μεγέθους αρτηρίες είναι υγιείς και ευένδοτες (νεαρά άτομα), τότε το προς τα πίσω κύμα της εξώθησης της αριστερής κοιλίας συγχωνεύεται με το άνυσμα των ανακλώμενων κυμάτων στην εγγύς αορτή, κυρίως κατά τη διαστολή, αυξάνοντας έτσι την αορτική διαστολική ΑΠ και την άρδευση των στεφανιαίων αρτηριών. Αντιθέτως, όταν το αρτηριακό τοίχωμα είναι δύσκαμπτο (ηλικιωμένα άτομα), οι ταχύτητες μετάδοσης των σφυγμικών κυμάτων είναι μεγαλύτερες, έτσι ώστε η συγχώνευση των προαναφερθέντων κυμάτων να πραγματοποιείται πιο γρήγορα, με αποτέλεσμα την αύξηση της αορτικής ΣΑΠ και ως εκ τούτου την αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας και την παρεμπόδιση ικανοποιητικής αιμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων. Ο περιγραφόμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός εξηγεί τους λόγους για τους οποίους η κεντρική ΑΠ πιθανώς έχει ανώτερη προγνωστική αξία από τη βραχιόνιο ΑΠ, όσον αφορά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα^{3,13,14}.

Ο δείκτης προσαύξησης (augmentation index) καταγράφει την τελοσυστολική αύξηση της κεντρικής αορτικής πίεσης που προκαλείται από το άνυσμα των ανακλώμενων κυμάτων και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακών επεισοδίων^{15,16}. Αύξηση του δείκτη προσαύξησης κατά 10% αυξάνει τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο κατά 32% και την ολική θνητότητα κατά 38%¹⁶.

Η αρτηριακή σκληρία έχει καθιερωθεί ως παράγοντας δυσμενούς καρδιαγγειακής πρόγνωσης, καθώς σχετίζεται ισχυρά με την ανάπτυξη υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και καρδιακής ανεπάρκειας^{13,17,18}. Η ταχύτητα μετάδοσης του αορτικού (καρωτιδο-μηριαίου) σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity) αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας^{17,18}.

Το πάχος έσω-μέσου χιτώνα (intima-media thickness) επιφανειακών αρτηριών, όπως οι καρωτίδες και οι μηριαίες αρτηρίες, αντιπροσωπεύει

ένα μέρος του τοιχώματος των αρτηριών, στο οποίο λαμβάνει χώρα η δημιουργία της αθηρωματικής πλάκας και αποτελεί έναν δείκτη υποκλινικής αθηρωσκλήρυνσης και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου⁶⁷.

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΠ ΚΑΙ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ

Η καρδιά, οι νεφροί και οι μεγάλες αρτηρίες που αιματώνουν τον εγκέφαλο είναι περισσότερο εκτεθειμένες στην κεντρική αορτική παρά στη βραχιόνιο ΑΠ. Ολοένα και αυξανόμενος αριθμός μελετών τα τελευταία χρόνια υποδεικνύει πως η κεντρική ΑΠ αντικατοπτρίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια την αιμοδυναμική καταπόνηση που δέχονται τα όργανα-στόχοι σε σχέση με την περιφερική ΑΠ.

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (ΥΑΚ) και η συστολική και διαστολική δυσλειτουργία αυτής συσχετίζονται με αυξημένη κεντρική ΑΠ, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της περιφερικής ΑΠ¹⁹⁻²¹. Επιπλέον, η αυξημένη κεντρική ΑΠ φαίνεται να επιδρά δυσμενώς στη δομή (π.χ. στο πάχος έσω-μέσου χιτώνα) και τη λειτουργία (π.χ. ενδοτικότητα) των μεγάλων αρτηριών, σε μεγαλύτερο βαθμό από την περιφερική ΑΠ²²⁻²³.

Οι Roman και συν., σε 2 μεγάλες μελέτες με 3.520 και 2.585 ασθενείς αντίστοιχα, κατέδειξαν την ανωτερότητα των κεντρικών πιέσεων, σε σχέση με τις περιφερικές ΑΠ, όσον αφορά τη συσχέτισή τους με δείκτες υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων (πάχος έσω-μέσου χιτώνα, δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας)^{23,24}.

Πλήθος μικρότερων μελετών ενισχύει την ως άνω υπόθεση. Ακόμη, υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν πως η λειτουργικότητα, η ΔΠ και το μέγεθος του αυλού των καρωτίδων συσχετίζονται άμεσα με τη νεφρική λειτουργία, σε όρους σπειροματικής διήθησης και πρωτεϊνουρίας²⁵⁻²⁸.

Η συσχέτιση μεταξύ της κεντρικής πίεσης και της βλάβης οργάνων-στόχων διερευνήθηκε, επιπλέον, σε δύο μελέτες κοόρτης ατόμων με φυσιολογική ΑΠ. Μεταξύ των ατόμων με υψηλή φυσιολογική περιφερική ΑΠ (120-139 ή/και 80-89 mmHg) μόνο εκείνοι με αυξημένη αορτική ΣΑΠ είχαν αυξημένο κίνδυνο βλάβης οργάνου-στόχου, όπως ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, το καρωτιδικό πάχος έσω-μέσου χιτώνα και η σπειροματική διήθηση, σε σύγκριση με εκείνους με ΑΠ <120/80 mmHg^{30,31}.

Τέλος, μια μετα-ανάλυση μελετών επιπολασμού

από τους Κόλλιας και συν. υποστηρίζει πως η κεντρική ΑΠ συνδέεται ισχυρότερα, συγκριτικά με τη βραχιόνιο ΑΠ, με τον δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας (δείκτης υποκλινικής βλάβης της ΑΚ), το πάχος καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα και την ταχύτητα του καρωτιδο-μηνιαίου παλμικού κύματος. Στην ίδια μετα-ανάλυση οι κεντρικές και περιφερικές ΑΠ παρουσίασαν παρόμοια συσχέτιση με την αλβουμινουρία, ως δείκτη εμφάνισης και εξέλιξης της νεφρικής νόσου³². Οι κυριότερες μελέτες που καταγράφουν τη συσχέτιση κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και κατάσταση οργάνου-στόχου περιγράφονται στον πίνακα 1.

Δεδομένα από αρκετές μελέτες υποστηρίζουν πως οι μεταβολές σε παραμέτρους των οργάνων-στόχων ύστερα από αντιυπερτασική θεραπεία σχετίζονται ισχυρότερα με μεταβολές των κεντρικών παρά των περιφερικών πιέσεων. Συγκεκριμένα, στην τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη REASON, ο συνδυασμός περindoπρίλης-ινδαπαμίδης ήταν περισσότερο αποτελεσματικός από την ατενολόλη στη μείωση της μάζας της αριστερής κοιλίας, μέσω μεγαλύτερης μείωσης της κεντρικής ΔΠ³³. Παρόμοια αποτελέσματα κατεγράφησαν και σε μία υπομελέτη της μελέτης ASCOT³⁴. Επιπλέον, οι Kampus και συν., συγκρίνοντας τη νεμπιβολόλη με τη μετοπρολόλη σε 80 ασθενείς, τους οποίους παρακολούθησαν για 1 έτος, συμπέραναν πως η υποστροφή της υπερτροφίας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ήταν εμφανής μόνο στο σκέλος της νεμπιβολόλης και συνδεόταν με τη μείωση της κεντρικής συστολικής ΑΠ³⁵. Ακόμη, σε μια τυφλή μελέτη 98 υπερτασικών ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σελιπρολόλη ή εναλαπρίλη, καταγράφηκε πως η μείωση του καρωτιδικού πάχους έσω-μέσου χιτώνα καθορίστηκε κυρίως από τη μείωση στην καρωτιδική ΔΠ³⁶. Επίσης, σε μελέτη Ιαπώνων υπερτασικών ασθενών, η ελάττωση της κεντρικής συστολικής ΑΠ μείωσε σημαντικά την πρωτεϊνουρία και τον δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας³⁷. Τέλος, σε μελέτη παρατήρησης ατόμων που ξεκίνησαν αντιυπερτασική αγωγή διαπιστώθηκε πως ο λόγος της βραχιόνιας προς την κεντρική ΔΠ προβλέπει τις μεταβολές στη μάζα της αριστερής κοιλίας ανεξάρτητα και ισχυρότερα από την κλασική μέτρηση της βραχιόνιας ΑΠ³⁸.

Πίνακας 1. Μελέτες συσχέτισης κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και υποκλινικής βλάβης οργάνου-στόχου

Συγγραφέας (έτος)	Αριθμός ασθενών	Κατηγορία μελέτης	Αποτελέσματα
Totaro και συν. (2015) ³¹	430	Μελέτη επιπολασμού	Νορμοτασιικά άτομα με υψηλή κεντρική ΑΠ έχουν αυξημένο ΔΜΑΚ και πάχος καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα, συγκριτικά με νορμοτασιικούς με φυσιολογική κεντρική ΑΠ.
Kumagai και συν. (2015) ³⁹	8.054	Μελέτη επιπολασμού	Η αθηρωματική στένωση των αρτηριδίων του αμφιβληστροειδούς συσχετίζεται ισχυρότερα με την κεντρική συστολική και διαφορική ΑΠ, σε σχέση με την περιφερική.
Tsao και συν. (2014) ⁴⁰	2.920	Διαχρονική μελέτη	Η καρωτιδική ΔΠ συσχετίζεται με τους ΗΚΓ ανεξάρτητα με την επασβέσωση της θωρακικής και κοιλιακής αορτής.
Yamashita και συν. (2014) ⁴¹	706	Μελέτη επιπολασμού	Μόνο η κεντρική ΑΠ παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με τα επίπεδα BNP.
Theilade και συν. (2014) ⁴²	636	Μελέτη επιπολασμού	Η αορτική συστολική και ΔΠ συσχετίζονται ανεξάρτητα με την αλβουμινουρία και την καρδιαγγειακή νόσο.
Booyesen και συν. (2013) ³⁰	1.169	Μελέτη επιπολασμού	Μεταξύ ατόμων με υψηλή φυσιολογική ΑΠ, μόνο όσοι είχαν αυξημένη κεντρική ΑΠ είχαν σημαντικά αυξημένο ΔΜΑΚ.
Wohlfahrt και συν. (2012) ⁴⁴	657	Μελέτη επιπολασμού	Η αορτική συστολική ΑΠ συσχετίζεται ισχυρότερα με τους ΗΚΓ δείκτες υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε σχέση με την περιφερική συστολική ΑΠ.
Mitchell και συν. (2011) ⁴³	668	Μελέτη επιπολασμού	Τα «σιωπηλά» εγκεφαλικά έμφρακτα, η εγκεφαλική ατροφία και η έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών σχετίζονται ανεξάρτητα με κεντρικές αιμοδυναμικές παραμέτρους.
Roman και συν. (2010) ²⁴	2.585	Μελέτη επιπολασμού	Η αορτική συστολική και η ΔΠ συσχετίζονται ισχυρότερα με τον ΔΜΑΚ, από την περιφερική.
Wang και συν. (2009) ²⁸	1.272	Μελέτη επιπολασμού	Ισχυρότερη η συσχέτιση της καρωτιδικής συστολικής και διαφορικής ΑΠ με τον ΔΜΑΚ, σε σχέση με την περιφερική ΑΠ.
Manisty και συν. (2009) ³⁴	259	Μελέτη επιπολασμού	Ισχυρότερη συσχέτιση της καρωτιδικής συστολικής ΑΠ με τον ΔΜΑΚ, συγκριτικά με τη βραχιόνιο ΑΠ.
De Loach και συν. (2009) ⁶⁸	367	Μελέτη επιπολασμού	Ισχυρή συσχέτιση των κεντρικών πιέσεων και ιδιαίτερα της αορτικής ΔΠ με το πάχος του καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα.
Roman και συν. (2007) ²³	3.520	Μελέτη επιπολασμού	Η αορτική συστολική και η ΔΠ συσχετίζονται ισχυρότερα με το πάχος του καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα, σε σχέση με την περιφερική συστολική και την ΔΠ.
Briet και συν. (2006) ²⁵	273	Μελέτη επιπολασμού	Η αορτική ΔΠ συσχετίζεται με την ελάττωση της σπειραματικής διήθησης και τον βαθμό της πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.
De Luca και συν. (2004) ³³	52	Διαχρονική μελέτη	Μεταβολές στον ΔΜΑΚ συσχετίζονται ισχυρά με την καρωτιδική, αλλά όχι με την περιφερική ΑΠ.
Roman και συν. (2000) ⁴⁵	276	Μελέτη επιπολασμού	Συσχέτιση της συστολικής καρωτιδικής ΑΠ με τον ΔΜΑΚ.
Boutouyrie και συν. (2000) ³⁶	98	Διαχρονική μελέτη	Η μείωση του πάχους του καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα είναι ανεξάρτητα συνδεδεμένη με τη μείωση της καρωτιδικής ΑΠ.
Boutouyrie και συν. (1999) ²²	167	Μελέτη επιπολασμού	Η καρωτιδική, και όχι η περιφερική ΔΠ, παρουσιάζει ανεξάρτητη συσχέτιση με το πάχος του καρωτιδικού έσω-μέσου χιτώνα.

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΔΜΑΚ: δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, ΔΠ: διαφορική πίεση

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΑΠ, ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΩΝ ΣΥΜΒΑΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑΣ

Η υπεροχή της κεντρικής ΑΠ έναντι της περιφερικής όσον αφορά τη συσχέτιση με τη βλάβη οργάνων-στόχων ενισχύει την υπόθεση πως η κεντρική ΑΠ αντανακλά καλύτερα την αιμοδυναμική καταπόνηση που δέχεται η καρδιά και τα μεγάλα αγγεία. Ωστόσο, το γεγονός αυτό δεν συνεπάγεται υπεροχή όσον αφορά τη διαστρωμάτωση κινδύνου ή την πρόβλεψη «σκληρών» καταληκτικών σημείων.

Μια από τις πρώτες μελέτες που κατέδειξαν την ανεξάρτητη συσχέτιση των κεντρικών πιέσεων με τη θνητότητα πραγματοποιήθηκε σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου. Η μελέτη αυτή κατέγραψε αυξημένα ποσοστά ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας σε ασθενείς με αυξημένο καρωτιδικό δείκτη προσαύξησης και αυξημένη ταχύτητα μετάδοσης του αορτικού σφυγμικού κύματος⁴⁶.

Ανάλυση δεδομένων 2.492 ασθενών της μελέτης Framingham κατέγραψε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε εκείνους που παρουσίαζαν αυξημένο εύρος του προς τα πρόσω κύματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας (δείκτης σκληρίας της εγγύς αορτής)⁴⁷. Ισχυρή συσχέτιση κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και καρδιακής ανεπάρκειας διαπιστώνεται σε δύο μεγάλες μελέτες από τους Chirinos και συν.^{49,50}

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη 2.199 ασθενών, με καταγραφή κεντρικών ΑΠ και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (μελέτη CAFE), κατέδειξε αφενός τη διαφορετική επίδραση φαρμάκων στην κεντρική σε σύγκριση με την περιφερική ΑΠ και αφετέρου πως η κεντρική ΔΠ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας (post-hoc ανάλυση). Ωστόσο, η μελέτη δεν σχεδιάστηκε για να αποδείξει πως η κεντρική ΑΠ ως θεραπευτικός στόχος είναι ανώτερη από τη βραχιόνιο, και η συσχέτιση κεντρικών πιέσεων και καρδιαγγειακής έκβασης ήταν δευτερεύων στόχος της μελέτης⁵¹.

Ανάλυση δεδομένων σε 2.232 συμμετέχοντες της μελέτης Framingham έδειξε πως όταν η αορτική σκληρία (όπως αυτή εκτιμάται με την ταχύτητα μετάδοσης του αορτικού σφυγμικού κύματος) είναι αυξημένη, υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για ένα πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο²⁹. Η ταχύτητα μετάδοσης του αορτικού σφυγμικού κύματος βελτιώνει την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου όταν προστίθεται στους τυπικούς παράγοντες κιν-

δύνου, και μπορεί να αποτελεί πολύτιμο προγνωστικό δείκτη στην κοινότητα²⁹.

Οι Roman και συν. σε 2 μελέτες με 2.405 και 3.520 ασθενείς αντίστοιχα αναδεικνύουν την αορτική ΔΠ σε ισχυρό καρδιαγγειακό προγνωστικό παράγοντα. Συγκεκριμένα, διαπιστώνεται πως αυξημένη ΔΠ, με όριο τα 50 mmHg, σχετίζεται, ανεξάρτητα και ισχυρότερα από την περιφερική ΑΠ, με στεφανιαία νόσο και γενικότερα με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβαματα^{64,65}. Μια μελέτη με 1.272 συμμετέχοντες και 10ετή παρακολούθηση από τους Wang και συν. έδειξε πως η κεντρική συστολική ΑΠ είναι καταλληλότερη από την περιφερική ΑΠ για την πρόβλεψη της καρδιαγγειακής θνητότητας²⁸. Μελέτη παρακολούθησης 1.109 ασθενών για 4,5 έτη κατέδειξε πως μια αύξηση της αορτικής ΔΠ κατά 10 mmHg συσχετίζεται με 13% αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, με την αορτική ΔΠ να αναδεικνύεται σε ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα από το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, τη νεφρική λειτουργία, τον σακχαρώδη διαβήτη, την ηλικία και την αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αγγείων⁵², ενώ και άλλες μελέτες αναδεικνύουν θετική συσχέτιση μεταξύ της αορτικής ΔΠ και της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών⁵³⁻⁵⁷.

Τέλος, σε μια μεγάλη μετα-ανάλυση μελετών με 5.648 ασθενείς παρατηρήθηκε πως μια αύξηση κατά 10% στον αορτικό δείκτη προσαύξησης αντιστοιχεί σε αύξηση του σχετικού κινδύνου για καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα κατά 31,8% και 38,4% αντίστοιχα, και πως η κεντρική ΔΠ είναι ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας κλινικών συμβαμάτων σε σχέση με την περιφερική¹⁶. Οι κυριότερες μελέτες που καταγράφουν τη συσχέτιση κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και καρδιαγγειακής νοσηρότητας περιγράφονται στον πίνακα 2.

Σε αντίθεση με τα προαναφερθέντα δεδομένα, υπάρχουν λίγες μελέτες, οι οποίες δεν μπόρεσαν να αποδείξουν συσχέτιση μεταξύ κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Σε μια μελέτη με 6.417 ασθενείς οι Mitchel και συν. δεν διαπίστωσαν καμία αξία της καρωτιδικής ΔΠ στην πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹⁷. Επιπλέον, στην ANBP2 μελέτη παρακολούθηθηκαν 484 υπερτασικές γυναίκες για 4,1 έτη (κατά μέσο όρο), με μη επεμβατικές μετρήσεις κεντρικών πιέσεων, και διαπιστώθηκε πως

Πίνακας 2. Μελέτες συσχέτισης κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και καρδιαγγειακής νοσηρότητας

Συγγραφέας (έτος)	Αριθμός ασθενών	Κατηγορία μελέτης	Αποτελέσματα
Narayan και συν. (2015) ⁶¹	832	Μελέτη επιπολασμού	Οι κεντρικές αορτικές αιμοδυναμικές παράμετροι σχετίζονται ανεξάρτητα με την καρδιαγγειακή έκβαση.
Cooper και συν. (2015) ⁴⁷	2.492	Διαχρονική μελέτη	Η αυξημένη σκληρία της εγγύς ανιούσης αορτής (όπως αυτή εκτιμάται με το εύρος του προς τα πρόσω κύματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.
Theilade και συν. (2014) ⁴²	636	Διαχρονική μελέτη	Οι αυξημένες αορτικές πιέσεις παρουσιάζουν ανεξάρτητη συσχέτιση με την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου και πρωτεϊνουρίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.
Pase και συν. (2013) ⁶²	493	Διαχρονική μελέτη	Οι κεντρικές πιέσεις είναι περισσότερο ευαίσθητοι δείκτες έλλπτωσης γνωσιακών λειτουργιών σε σχέση με την περιφερική ΑΠ.
Weber και συν. (2012) ⁴⁸	725	Προοπτική μελέτη	Κεντρικές αιμοδυναμικές παράμετροι και ιδίως η αορτική ΔΠ έχουν ανεξάρτητη και ισχυρότερη από τη βραχιόνιο ΑΠ συσχέτιση με σκληρά καταληκτικά σημεία, σε υψηλού κινδύνου μεσήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς.
Chirinos και συν. (2012 ⁴⁹ και 2015 ⁵⁰)	5.960 και 6.124	Διαχρονικές μελέτες	Η αορτική ΑΠ είναι ισχυρός παράγων κινδύνου για συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.
Huang και συν. (2011) ⁶³	1.014	Διαχρονική μελέτη	Οι κεντρικές πιέσεις έχουν μεγαλύτερη προγνωστική αξία από τις περιφερικές όσον αφορά την καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα. Η 24ωρη καταγραφή των περιφερικών πιέσεων ίσως είναι ανώτερη των κεντρικών πιέσεων στην πρόγνωση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Ωστόσο, η κεντρική ΔΠ ίσως είναι ανώτερη της 24ωρης καταγραφής στην πρόγνωση της ολικής θνητότητας.
Mourad και συν. (2010) ⁶³	1.337	Μελέτη επιπολασμού	Σε πληθυσμούς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο η αορτική ΔΠ είναι σημαντικός προγνωστικός παράγων απόφραξης (όχι στένωσης) και επασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών.
Mitchell και συν. (2010) ²⁹	2.232	Διαχρονική μελέτη	Η αυξημένη αορτική σκληρία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ένα πρώτο καρδιαγγειακό επεισόδιο. Η χρήση της αορτικής ταχύτητας σφυγμικού κύματος αυξάνει την προγνωστική αξία κλασικών παραγόντων κινδύνου.
Roman και συν. (2009) ⁶⁴	2.405	Διαχρονική μελέτη	Κεντρική ΔΠ ≥ 50 mmHg σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικό καρδιαγγειακό σύμβαμα.
Wang και συν. (2009) ²⁸	1.272	Διαχρονική μελέτη	Η καρωτιδική συστολική ΑΠ αποτελεί προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακής θνησιμότητας.
Jankowski και συν. (2008) ⁵²	1.109	Διαχρονική μελέτη	Η αορτική ΔΠ αποτελεί προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας.
Roman και συν. (2005 ⁶⁵ και 2007 ²³)	3.520 και 585	Διαχρονικές μελέτες	Η κεντρική αορτική ΔΠ είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων αθηρωμάτωσης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων.
Williams και συν. (2006) ⁵¹	2.199	Διαχρονική μελέτη	Η κεντρική αορτική ΔΠ ίσως είναι προγνωστικός παράγων καρδιαγγειακής θνησιμότητας.
Weber και συν. (2004) ⁶⁶	465	Μελέτη επιπολασμού	Ο παθολογικός αορτικός δείκτης ενίσχυσης είναι ισχυρός και ανεξάρτητος παράγων πρώιμης στεφανιαίας νόσου.
Jankowski και συν. (2004) ⁵³	445	Μελέτη επιπολασμού	Η παθολογική αορτική ΑΠ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου 3 αγγείων σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.
Safar και συν. (2002) ⁴⁶	180	Διαχρονική μελέτη	Η καρωτιδική ΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας σε νεφροπαθείς τελικού σταδίου.
Nurnberger και συν. (2002) ¹⁵	216	Μελέτη επιπολασμού	Ο παθολογικός κεντρικός δείκτης ενίσχυσης σχετίζεται με υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, ΔΠ: διαφορική πίεση

μόνο η βραχιόνιος, και όχι οι κεντρικές πιέσεις (κεντρική συστολική πίεση, καρωτιδικός δείκτης ενίσχυσης), έχει προγνωστική αξία για τα καρδιαγγειακά συμβάματα⁵⁸. Τέλος, σε μια μελέτη με 375 ασθενείς με αγγειογραφικώς τεκμηριωμένη στεφανιαία νόσο και κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <55%, οι αρτητικές αιμοδυναμικές παράμετροι απέτυχαν να αποδείξουν συσχέτιση με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου⁵⁹.

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα αυτών των μελετών σε σχέση με τα όσα υποστηρίζει η συντριπτική πλειοψηφία των αναλύσεων ίσως εξηγούνται από τα χαρακτηριστικά των περιγραφόμενων πληθυσμών ή τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν. Για παράδειγμα, στη μελέτη ANBP2 μελετήθηκαν ηλικιωμένες υπερτασικές γυναίκες. Είναι γνωστό πως η αριθμητική διαφορά κεντρικών και περιφερικών πιέσεων είναι μικρότερη στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες και πως μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας⁶⁰. Αυτή η παραδοχή θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει τα διαφορετικά αποτελέσματα αυτής της μελέτης. Επιπλέον, η μελέτη των Mitchell και συν.¹⁷ επικρίθηκε για τη χρήση της βραχιόνιας τονομετρίας εξαιτίας των τεχνικών σφαλμάτων που μπορεί να προκύπτουν κατά την εφαρμογή της.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζει πως η κεντρική ΑΠ είναι περισσότερο αντιπροσωπευτική από τη βραχιόνιο, της αιμοδυναμικής καταπόνησης που υφίστανται όργανα-στόχοι, σχετίζεται ισχυρότερα με δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου και πως έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα. Μελέτες με αντίθετα αποτελέσματα επιδέχονται κριτική σχετικά με τη μεθοδολογία τους. Ωστόσο, απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για τη χρήση της κεντρικής ΑΠ στην καθημερινή κλινική πράξη και κυρίως από μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες θα πρέπει να καθορίζουν τιμές αναφοράς των κεντρικών πιέσεων στον γενικό πληθυσμό: 1) να αποδεικνύουν πως η παρακολούθηση των κεντρικών πιέσεων βοηθά στη διάγνωση και θεραπεία της υπέρτασης και 2) να αποδεικνύουν πως η μείωση των τιμών των κεντρικών πιέσεων οδηγεί σε βελτίωση του καρδιαγγειακού κινδύνου-έκβασης.

SUMMARY

Vasileiadis IE, Gavriilaki E, Sofoulis S, Goudis Ch, Mavrogianni A-D, Gkaliagousi E, Douma S, Zarifis I

Association of central arterial pressures and cardiovascular morbidity

Arterial Hypertension 2018; 27: 157-166.

Blood pressure measurements in the brachial artery are widely accepted as an important predictor of future cardiovascular events. However, blood pressure values vary across the arterial tree as the pulse wave deforms from the heart to the peripheral arteries so that central arterial pressures (eg aortic, carotid) are lower than the corresponding value in the brachial artery.

An increasing number of data suggests that central blood pressure better reflects the hemodynamic strain of target organs (eg brain, heart, kidney) and therefore has a greater correlation with the damage to these organs and cardiovascular events, with respect to peripheral pressure.

This review aims to evaluate the role of central blood pressure in assessing overall cardiovascular risk.

Key-words: Central arterial pressure, cardiovascular disease.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-1535.
2. Nichols WW, O'Rourke M. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, 4th edn. Sydney: Arnold, 1998; 54-401.
3. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007; 50: 154-160.
4. Kroeker EJ, Wood EH. Comparison of simultaneously recorded central and peripheral arterial pressure pulses during rest, exercise and tilted position in man. *Circ Res* 1955; 3: 623-632.
5. Pauca AL, O'Rourke MF, Kon ND. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension* 2001; 38: 932-937.
6. Ohte N, Saeki T, Miyabe H, et al. Relationship between blood pressure obtained from the upper arm with a cuff-type sphygmomanometer and central blood pressure measured with a catheter-tipped micro-manometer. *Heart Vessels* 2007; 22: 410-415.
7. Camacho F, Avolio A, Lovell NH. Estimation of pressure pulse amplification between aorta and brachial artery using stepwise multiple regression models. *Physiol Meas* 2004; 25: 879-889.

8. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the anglo-cardiff collaborative trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753-1760.
9. Wilkinson IB, Mohammad NH, Tyrrell S, et al. Heart rate dependency of pulse pressure amplification and arterial stiffness. *Am J Hypertens* 2002; 15: 24-30.
10. Albaladejo P, Copie X, Boutouyrie P, et al. Heart rate, arterial stiffness, and wave reflections in paced patients. *Hypertension* 2001; 38: 949-952.
11. London GM, Guerin AP, Pannier BM, Marchais SJ, Metivier F. Body height as a determinant of carotid pulse contour in humans. *J Hypertens Suppl* 1992; 10: S93-S95.
12. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008; 51: 1476-1482.
13. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
14. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92-99.
15. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, Opazo Saez AM, Wenzel RR, Philipp T, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2407-2414.
16. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865-1871.
17. Mitchell GF, Wang N, Palmisano JN, et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 122(14): 1379-1386.
18. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension, The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28(12): 1462-1536.
19. Sharman JE, Haluska BA, Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Association of arterial wave properties and diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007; 99(6): 844-848.
20. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M, Kvas E, Punzenberger C, Eber B. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens* 2008; 21(11): 1194-1202.
21. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, et al. ASCOT investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial: blood pressure lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008; 26(11): 2103-2111.
22. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodelling. *Circulation* 1999; 100(13): 1387-1393.
23. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50(1): 197-203.
24. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: The strong heart study. *Journal of hypertension* 2010; 28: 384-388.
25. Briet M, Bozec E, Laurent S, et al. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69(2): 350-357.
26. Briet M, Collin C, Karras A, et al. Arterial Remodeling Associates with CKD Progression. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(5): 967-974.
27. Hashimoto J, Ito S. Central pulse pressure and aortic stiffness determine renal hemodynamics: pathophysiological implication for microalbuminuria in hypertension. *Hypertension* 2011; 58(5): 839-846.
28. Wang K-L, Cheng H-M, Chuang S-Y, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27(3): 461-467.
29. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121(4): 505-511.
30. Booyesen HL, Norton GR, Maseko MJ, et al. Aortic, but not brachial blood pressure category enhances the ability to identify target organ changes in normotensives. *J Hypertens* 2013; 31: 1124-1130.
31. Totaro S, Khoury PR, Kimball TR, et al. Arterial stiffness is increased in young normotensive subjects with high central blood pressure. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9: 285-292.
32. 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; 67(1): 183-190.
33. De Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22(8): 1623-1630.
34. Manisty CH, Zambanini A, Parker KH, et al. Differences in the magnitude of wave reflection account for differential effects of amlodipine- versus atenolol-based regimens on central blood pressure: an Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial substudy. *Hypertension* 2009; 54: 724-730.
35. Kampus P, Serg M, Kals J, et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57(6): 1122-1128.

36. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101(22): 2601-2606.
37. Shimizu M, Hoshide S, Ishikawa J, et al. Correlation of Central Blood Pressure to Hypertensive Target Organ Damages During Antihypertensive Treatment: The J-TOP Study. *Am J Hypertens*. 2015; 28: 980-986.
38. Hashimoto J, Imai Y, O'Rourke MF. Monitoring of antihypertensive therapy for reduction in left ventricular mass. *Am J Hypertens* 2007; 20(11): 1229-1233.
39. Kumagai K, Tabara Y, Yamashiro K, et al. Central blood pressure relates more strongly to retinal arteriolar narrowing than brachial blood pressure: the Nagahama Study. *J Hypertens* 2015; 33: 323-329.
40. Tsao CW, Pencina KM, Massaro JM, et al. Cross-sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 2495-2500.
41. Yamashita S, Dohi Y, Takase H, et al. Central blood pressure reflects left ventricular load, while brachial blood pressure reflects arterial damage. *Blood Press* 2014; 23: 356-362.
42. Theilade S, Hansen TW, Rossing P. Central hemodynamics are associated with cardiovascular disease and albuminuria in type 1 diabetes. *Am J Hypertens* 2014; 27: 1152-1159.
43. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik study. *Brain* 2011; 134(Pt 11): 3398-3407.
44. Wohlfahrt P, Wichterle D, Seidlerova J, et al. Relation of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy. The Czech Post-MONICA Study. *J Hum Hypertens* 2012; 26: 14-19.
45. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering T, Devereux R. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2000; 36: 489-494.
46. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-738.
47. Cooper LL, Rong J, Benjamin EJ, et al. Components of hemodynamic load and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2015; 131: 354-361.
48. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Haiden A, Hametner B, Eber B. Wave reflections, assessed with a novel method for pulse wave separation, are associated with end-organ damage and clinical outcomes. *Hypertension* 2012; 60: 534-541.
49. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs Jr DR, et al. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2170-2177.
50. Chirinos JA, Segers P, Duprez DA, et al. Late systolic central hypertension as a predictor of incident heart failure: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001335.
51. Williams B, Lacy PS, Thom SM, 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): 1213-1225.
52. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51(4): 848-855.
53. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, et al. Ascending aortic, but not brachial blood pressure-derived indices are related to coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004; 176: 151-155.
54. Danchin N, Benetos A, Lopez-Sublet M, Demicheli T, Safar M, Mourad JJ. Aortic pulse pressure is related to the presence and extent of coronary artery disease in men undergoing diagnostic coronary angiography: a multicenter study. *Am J Hypertens* 2004; 17: 129-133.
55. Guray Y, Guray U, Altay H, et al. Aortic pulse pressure and aortic pulsatility are associated with angiographic coronary artery disease in women. *Blood Pressure* 2005; 14: 293-297.
56. Wykretowicz A, Metzler L, Milewska A, et al. Non-invasively assessed pulsatility of ascending aortic pressure waveform is associated with the presence of coronary artery narrowing. *Heart Vessels* 2008; 23: 16-19.
57. Mourad JJ, Danchin N, Rudnichi A, Lopez-Sublet M, Le JS, Safar ME. Aortic pulse pressure and atherosclerotic structural alterations of coronary arteries. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 51-57.
58. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, et al. Brachial blood pressure but not carotid arterial waveforms predict cardiovascular events in elderly female hypertensives. *Hypertension* 2006; 47: 785-790.
59. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Brzozowska-Kiszka M, Pónik-Urbáska A, Styczkiewicz K. Ascending aortic blood pressure-derived indices are not correlated with the extent of coronary artery disease in patients with impaired left ventricular function. *Atherosclerosis* 2006; 184: 370-376.
60. Safar ME, Jankowski P. Central blood pressure and hypertension: role in cardiovascular risk assessment. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116(4): 273-282.
61. Narayan O, Davies JE, Hughes AD, et al. Central aortic reservoir-wave analysis improves prediction of cardiovascular events in elderly hypertensives. *Hypertension* 2015; 65: 629-635.
62. Pase MP, Stough C, Grima NA, et al. Blood pressure and cognitive function: the role of central aortic and brachial pressures. *Psychol Sci* 2013; 24: 2173-2181.
63. Huang CM, Wang KL, Cheng HM, et al. Central versus ambulatory blood pressure in the prediction of all-cause and cardiovascular mortalities. *J Hypertens* 2011; 29: 454-459.
64. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1730-1734.
65. Roman MJ, Kizer JR, Ali T, et al. Central blood pressure better predicts cardiovascular events than does peripheral blood pressure: the Strong Heart Study. Presented at the AHA Scientific Sessions, November 13-16, 2005.

66. Weber T, Auer J, O'Rourke M, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109: 184-189.
67. Simons PCG, Algra A, Bots ML, et al. Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients: the SMART study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation* 1999; 100: 951-957.
68. DeLoach SS, Appel LJ, Chen J, et al. Aortic pulse pressure is associated with carotid int in chronic kidney disease: Report from chronic renal insufficiency cohort. *Am J Hypertens* 2009; 22: 1235-1241.