

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Πρόβλεψη της θνησιμότητας των ηλικιωμένων μέσω μιας καινοτόμου μεθόδου εκτίμησης της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας

ΣΚΟΠΟΣ Η γήρανση του πληθυσμού αποτελεί σήμερα ένα άνευ προηγουμένου φαινόμενο. Τα υπάρχοντα μοντέλα για την πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ηλικιωμένους δεν είναι ακριβή και ως εκ τούτου νέοι προγνωστικοί βιοδείκτες βρίσκονται υπό διερεύνηση. Η αορτική σκληρία, εκτιμώμενη μέσω της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ), συχνά αποτυγχάνει να προβλέψει τον καρδιαγγειακό (ΚΑ) κίνδυνο και τη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους, παρ' όλο που η προγνωστική της αξία είναι τεκμηριωμένη σε άλλους πληθυσμούς. Η συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα (ΣΑΕ) ενδέχεται να υπερτερεί ως προγνωστικός δείκτης, αφού σχετίζεται πιο άμεσα με την ΚΑ λειτουργία απ' ό,τι η τοπική ή η τμηματική αρτηριακή σκληρία. Όμως, οι υπάρχουσες τεχνικές για την εκτίμηση της ΣΑΕ είναι είτε ιδιαίτερα πολύπλοκες στην εφαρμογή τους είτε μη ακριβείς. Πρόσφατα, περιγράφηκε μια νέα εύχρηστη μέθοδος για την εκτίμηση της ΣΑΕ, η οποία, ενώ έχει αξιολογηθεί *in silico* με θετικά αποτελέσματα σχετικά με την ακρίβειά της, δεν έχει εφαρμοστεί ακόμη *in vivo*. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί εάν η ΣΑΕ, που υπολογίζεται μέσω αυτής της νέας μεθόδου, μπορεί να προβλέψει τη θνησιμότητα σε ηλικιωμένους. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Η ΤΣΚ εκτιμήθηκε σε 279 ηλικιωμένα άτομα (85,5±7,0 ετών), τα οποία είχαν παρακολουθηθεί προοπτικά για ένα διάστημα 12,8±6,3 μηνών. Η ΣΑΕ υπολογίστηκε από τον τύπο $ΣΑΕ=k \times ΤΣΚ^2$, όπου ο συντελεστής k εξαρτάται από το μέγεθος του αρτηριακού δικτύου. Με βάση προηγούμενα *in silico* δεδομένα, η τιμή του k υπολογίστηκε για κάθε άτομο ανάλογα με το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η ΤΣΚ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των επιζώντων (n=185) και των θανόντων (n=94) (14,2±3,6 έναντι 14,9±3,8 m/sec, αντίστοιχα, p=0,139). Αντίθετα, οι θανόντες είχαν σημαντικά χαμηλότερη ΣΑΕ από τους επιζώντες (0,198±0,128 έναντι 0,221±0,1 mL/mmHg, αντίστοιχα, p=0,018). Η ΣΑΕ ήταν σημαντικός προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας (p=0,022, odds ratio=0,326), ενώ η ΤΣΚ όχι (p=0,202), ακόμη και μετά από διόρθωση για το φύλο, τη μέση πίεση και την καρδιακή συχνότητα. Η ηλικία βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά τη ΣΑΕ (p=0,016) αλλά όχι την ΤΣΚ. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Η χαμηλή συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα, που υπολογίστηκε με μια νέα μέθοδο, αποτελεί στατιστικά σημαντικό και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της θνησιμότητας σε ηλικιωμένους, σε αντίθεση με την αορτική ταχύτητα του σφυγμικού κύματος. Η ΣΑΕ ενδέχεται να είναι ένας πιο ευαίσθητος αρτηριακός βιοδείκτης από την ΤΣΚ όσον αφορά στην εκτίμηση του ΚΑ κινδύνου, ειδικά σε ηλικιωμένους.

Η γήρανση του πληθυσμού αποτελεί σήμερα ένα άνευ προηγουμένου φαινόμενο. Σε παγκόσμιο επίπεδο και ιδιαίτερα στις βιομηχανοποιημένες χώρες, το ποσοστό

των ατόμων ηλικίας >60 ετών αυξάνεται ταχύτερα από το αντίστοιχο ποσοστό οποιασδήποτε άλλης ηλικιακής ομάδας.¹ Αυτό οφείλεται, κυρίως, στην αύξηση τόσο του προσδό-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(6):725-734
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(6):725-734

Θ.Γ. Παπαϊωάννου,^{*1,2}
Α. Πρωτογέρου,²
Ν. Στεργιόπουλος,³
Ο. Βαρδούλης,³
Μ. Safar,⁴
J. Blacher,⁴
Χ. Στεφανάδης¹

¹Μονάδα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

²Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

³Εργαστήριο Αιμοδυναμικής και Καρδιαγγειακής Τεχνολογίας, Ινστιτούτο Βιοτεχνολογίας, Ομοσπονδιακό Πολυτεχνείο Λωζάννης, Ελβετία

⁴Πανεπιστήμιο Paris Descartes, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο, Hôtel-Dieu, Παρίσι, Γαλλία

Prediction of all-cause mortality in the elderly using a novel method for the estimation of total arterial compliance

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αρτηριακή σκληρία
Γήρανση
Ελαστικότητα αορτής
Θνησιμότητα
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Υποβλήθηκε 14.5.2014
Εγκρίθηκε 23.5.2014

*Η παρούσα εργασία έλαβε το Β' Βραβείο «Σωτήρη Παπασταμάτη» στο πλαίσιο του 40ού Ετήσιου Πανελληνίου Ιατρικού Συνεδρίου (Αθήνα, 14-17 Μαΐου 2014).

κιμου ζωής όσο και της υπογονιμότητας του πληθυσμού.

Η εκτίμηση του κινδύνου που διατρέχουν ηλικιωμένα άτομα για καρδιαγγειακά (ΚΑ) συμβάματα και η πρόβλεψη της θνησιμότητάς τους αποτελούν μια σύγχρονη ανάγκη. Τα υπάρχοντα μοντέλα πρόβλεψης της θνησιμότητας ηλικιωμένων ατόμων δεν είναι ιδιαίτερα ακριβή και συνεπώς υπάρχει μεγάλη ανάγκη για τη βελτιστοποίησή τους.² Ως εκ τούτου, προσπάθειες καταβάλλονται ώστε να εντοπιστούν νεότεροι και πιο ακριβείς βιοδείκτες ως προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου σε ηλικιωμένους.

Η ηλικία των αγγείων θεωρείται πλέον ότι χαρακτηρίζει καλύτερα την πραγματική ηλικία του ατόμου και την επιβίωση του απ' ό,τι η βιολογική του ηλικία, όπως χαρακτηριστικά ανέφερε πριν από περισσότερο από έναν αιώνα ο Καναδός ιατρός Sir William Osler, ιδρυτής του Νοσοκομείου John's Hopkins, "...man is only as old as his arteries". Η αρτηριακή γήρανση και η απώλεια των φυσιολογικών μηχανικών ιδιοτήτων των αρτηριακών τοιχωμάτων (π.χ. σκλήρυνση) είναι αναμφισβήτητα προδιαθεσικοί παράγοντες για την αύξηση του ΚΑ κινδύνου και των ποσοστών θνησιμότητας. Ωστόσο, σε ηλικιωμένα άτομα υπάρχει μια διχογνωμία σχετικά με την προγνωστική αξία της αρτηριακής σκλήρυνσης, όπως αυτή εκτιμάται από τις υπάρχουσες μεθοδολογίες και ειδικότερα την ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος.

Ο πλέον καταξιωμένος και ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης της αρτηριακής σκλήρυνσης είναι η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ) (pulse wave velocity, PWV), η οποία υπολογίζεται για ένα μεμονωμένο τμήμα του αρτηριακού δικτύου (π.χ. μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας) ή για ένα συγκεκριμένο αρτηριακό σημείο. Όμως, η ΤΣΚ συχνά αποτυγχάνει να προβλέψει τον ΚΑ κίνδυνο σε ηλικιωμένα άτομα ή σε άτομα με αυξημένα επίπεδα αρτηριοσκλήρυνσης.³⁻⁶ Αντίθετα, η συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα (ΣΑΕ) ολόκληρου του αρτηριακού δικτύου της συστηματικής κυκλοφορίας αποτελεί μια παράμετρο που έχει πιο άμεση σχέση με την παθοφυσιολογία της καρδιακής λειτουργίας απ' ό,τι η ελαστικότητα ενός επί μέρους τμήματος του αρτηριακού δένδρου.

Όσο πιο ελαστικό (ενδοτικό) είναι το αρτηριακό δίκτυο στο σύνολό του τόσο χαμηλότερο είναι το αιμοδυναμικό φορτίο της αριστερής κοιλίας, τόσο πιο χαμηλή παραμένει η συστολική αρτηριακή πίεση, τόσο υψηλότερη είναι η διαστολική μέση πίεση (πίεση άρδευσης των στεφανιαίων αγγείων), τόσο πιο μικρής έντασης είναι τα ανακλώμενα κύματα πίεσης που επιστρέφουν προς την αορτή από την περιφέρεια και τόσο χαμηλότερες είναι οι ενεργειακές ανάγκες της καρδιάς. Ως αποτέλεσμα, τα λειτουργικά και τα ανατομικά χαρακτηριστικά της αριστερής κοιλίας διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ, παράλληλα, υπάρχει μια αιμοδυναμική ισορροπία μεταξύ καρδιάς και

αρτηριακού δικτύου.^{7,8} Αντίθετα, η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας πυροδοτεί πληθώρα παθολογικών μηχανισμών, με αποτέλεσμα την αύξηση της πιθανότητας ΚΑ επιπλοκών αλλά και της θνητότητας.^{9,10}

Δεδομένου ότι οι υπάρχουσες μέθοδοι για την εκτίμηση της ΣΑΕ είναι ιδιαίτερα πολύπλοκες, η μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος έχει επικρατήσει στην κλινική πράξη ως η πλέον ευρέως εφαρμοζόμενη μέθοδος για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας.¹¹ Πλήθος μελετών έχουν δείξει ότι η ΤΣΚ στην αορτή αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα ΚΑ κινδύνου και θνητότητας σε αρκετούς πληθυσμούς.^{10,12,13} Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που απέτυχαν να αποδείξουν την προγνωστική αξία της ΤΣΚ σε ηλικιωμένους πληθυσμούς ή σε άτομα με αυξημένη αρτηριακή σκληρία.³⁻⁶ Η λογική που πιθανόν εξηγεί την περιορισμένη προγνωστική αξία της ΤΣΚ στις προαναφερθείσες μελέτες μπορεί να οφείλεται (α) στη μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ της ΤΣΚ και της ενδοτικότητας, (β) στη μη γραμμική συσχέτιση μεταξύ ΤΣΚ και ηλικίας και (γ) στην παράλληλη μείωση της αρτηριακής πίεσης στις πλέον ευπαθείς ομάδες και στη συνεπακόλουθη πιεσο-εξαρτώμενη μείωση της ΤΣΚ.

Διάφορες μέθοδοι έχουν προταθεί για την εκτίμηση της ΣΑΕ. Οι πλέον διαδεδομένες τεχνικές απαιτούν παράλληλη καταγραφή των κυμάτων πίεσης και ροής του αίματος στην αορτή,^{14,15} γεγονός που τις καθιστά δύσχρηστες. Πρόσφατα περιγράφηκε μια νέα μέθοδος για την αξιολόγηση της ΣΑΕ,¹⁶ η οποία επιτρέπει την εκτίμησή της μόνο μέσω της ΤΣΚ, με μια διόρθωση ως προς ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά. Ενώ η εν λόγω μέθοδος αξιολογήθηκε *in silico* ως προς την ακρίβειά της με θετικά αποτελέσματα, εν τούτοις δεν έχει εφαρμοστεί *in vivo* μέχρι σήμερα.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η δυνατότητα της ΣΑΕ (υπολογισμένης μέσω της νέας αυτής μεθόδου) να προβλέψει τη θνησιμότητα σε έναν ηλικιωμένο πληθυσμό. Η υπόθεση της μελέτης ήταν ότι, ενώ η ΤΣΚ αδυνατεί να προβλέψει τη θνησιμότητα, όπως έχει δειχθεί προηγουμένως,⁴⁻⁶ η ΣΑΕ ενδέχεται να έχει μεγαλύτερη προβλεπτική ικανότητα για τον εντοπισμό των ατόμων που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο. Απώτερος σκοπός της έρευνας ήταν η βελτιστοποίηση των μοντέλων πρόγνωσης του κινδύνου στους ηλικιωμένους, μέσω της εκτίμησης ενός νέου δείκτη της ελαστικότητας του αρτηριακού δικτύου.

Η πρωτοτυπία της παρούσας μελέτης έγκειτο (α) στην πρώτη κλινική εφαρμογή μιας καινοτόμου μεθόδου μη επεμβατικής εκτίμησης της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας και (β) στην ανάδειξη της πιθανής προγνωστικής της αξίας σε ένα μεγάλο πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων. Δεδομένου ότι η εφαρμοσιμότητα και η αξιοπιστία της εν λόγω μεθόδου στην πράξη δεν είναι γνωστή, ο προσδιορισμός

της προγνωστικής αξίας του νέου αυτού βιοδείκτη όσον αφορά στην πρόβλεψη της θνησιμότητας θα αποτελέσει μια νέα γνώση που ενδέχεται να καθορίσει περαιτέρω τεχνολογικές και κλινικές εξελίξεις αναφορικά με την *in vivo* μη επεμβατική εκτίμηση της ΣΑΕ. Επίσης, ενδέχεται ο συγκεκριμένος νέος βιοδείκτης να αυξήσει τη διαγνωστική και την προγνωστική αξία της ΤΣΚ που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα ως δείκτης της αρτηριακής σκληρίας.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη διεξήχθη σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο Paris Descartes, AP-HP, Diagnosis and Therapeutic Center, Hôtel-Dieu, στη Γαλλία. Στην παρούσα έρευνα μελετήθηκε τμήμα του πληθυσμού της "PROgnostic cardiovasculaire et Optimisation Therapeutique En GERiatric Study" (PROTEGER study), το πρωτόκολλο της οποίας έχει περιγραφεί λεπτομερώς προηγούμενα.^{17,18}

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν αρχικά 331 ασθενείς που εξετάστηκαν στα γηριατρικά τμήματα των νοσοκομείων Charles Foix και Emile-Roux Hospitals. Τα κριτήρια εισαγωγής ήταν: Ηλικία >70 ετών, ιστορικό ΚΑ νόσου (στεφανιαία νόσος, υπέρταση, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οποιοσδήποτε άλλες εκδηλώσεις ΚΑ νόσου των άνω ή κάτω άκρων, της κοιλιακής ή της θωρακικής αορτής ή των νεφρικών αρτηριών, καθώς και το προσδόκιμο ζωής >1 μήνα. Οι ασθενείς με καχεξία –δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) <17 kg/m²– ή και καρκίνο, ή και προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη πλάσματος >250 μmol/L) αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Το πρωτόκολλο της μελέτης έλαβε έγκριση από την αρμόδια επιστημονική επιτροπή, ενώ γραπτή συναίνεση δόθηκε από όλους τους συμμετέχοντες της έρευνας. Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν τελικά 279 ηλικιωμένα άτομα, στα οποία καταγράφηκε η καρωτιδο-μηνιαία ταχύτητα του σφυγμικού κύματος.

Η νέα μέθοδος εκτίμησης της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας

Πρόσφατα αναπτύχθηκε μια νέα μαθηματική σχέση, η οποία συνδέει τη συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα της συστηματικής κυκλοφορίας με την αορτική ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, χρησιμοποιώντας μια θεωρητική προσέγγιση που βασίζεται στη θεωρία των Bramwell-Hill.¹⁹ Με βάση τη σχετική θεωρία, η ενδοτικότητα C ενός αρτηριακού τμήματος i περιγράφεται από τη σχέση:

$$C_i = \frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{1}{PWV_i^2} \quad [1]$$

Όπου ρ είναι η πυκνότητα του αίματος, V_i είναι ο όγκος του αρτηριακού τμήματος και PWV_i είναι η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος κατά μήκος του τμήματος αυτού. Η συνολική ενδοτικότητα C_T υπολογίζεται από το άθροισμα όλων των τμημάτων που αποτελούν το αρτηριακό δίκτυο:

$$C_T = \sum_i^n C_i = \sum_i^n \left(\frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{1}{PWV_i^2} \right) \quad [2]$$

Όπου n ο συνολικός αριθμός των αρτηριακών τμημάτων του αρτηριακού δέντρου.

Στην εξίσωση [2] εισάγουμε τον όρο $aPWV^2$ (πολλαπλασιάζοντας και διαιρώντας ταυτόχρονα), ο οποίος αποτελεί το τετράγωνο της αορτικής ταχύτητας του σφυγμικού κύματος που χρησιμοποιούμε στην κλινική πράξη. Έτσι, προκύπτει η παρακάτω σχέση:

$$C_T = \sum_i^n \left(\frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{aPWV^2}{PWV_i^2} \right) \cdot \frac{1}{aPWV^2} \quad [3]$$

Ο όρος:

$$\sum_i^n \left(\frac{V_i}{\rho} \cdot \frac{aPWV^2}{PWV_i^2} \right) = k \quad [4]$$

αποτελεί ένα συντελεστή k που αντιπροσωπεύει τη συμβολή των τοπικών γεωμετρικών χαρακτηριστικών και της ταχύτητας των κυμάτων πίεσης για το κάθε τμήμα του αρτηριακού δικτύου. Ο συντελεστής k επιτρέπει την τελική σύνδεση της συνολικής ενδοτικότητας με την ΤΣΚ στην αορτή.

$$C_T = k \cdot \frac{1}{aPWV^2} \quad [5]$$

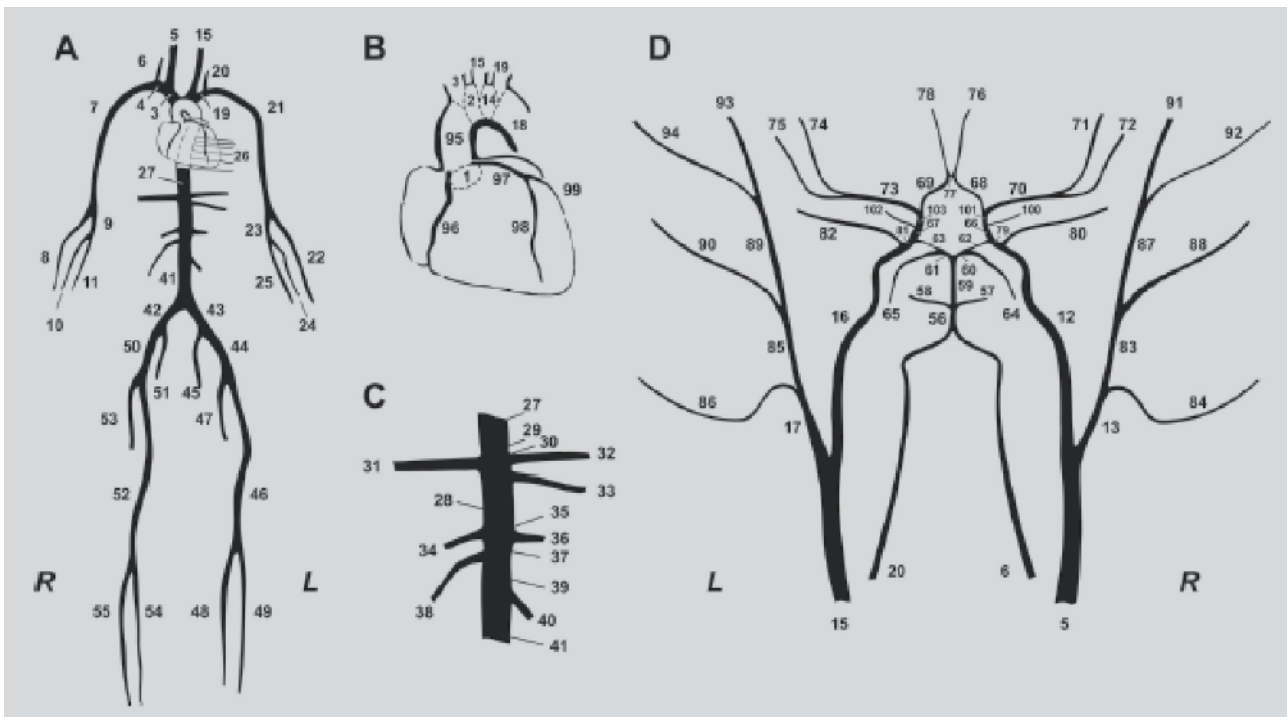
ή αλλιώς $\Sigma AE = k \cdot \frac{1}{TΣK^2}$

Ο συντελεστής k προσδιορίστηκε *in silico* ($k=36,7$ με 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 36,2–37,2),¹⁶ χρησιμοποιώντας ένα λεπτομερές, κατανεμημένο, μονοδιάστατο μαθηματικό μοντέλο του κυκλοφορικού συστήματος.^{20,21} Το αρτηριακό δίκτυο και οι επί μέρους αρτηριακοί κλάδοι που περιλαμβάνονται στο εν λόγω μοντέλο απεικονίζονται σχηματικά στην εικόνα 1.

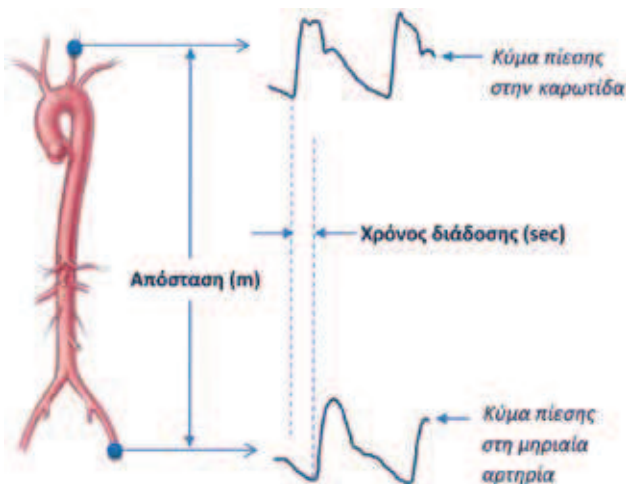
Ο k , κατά κύριο λόγο, εξαρτάται από ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένα από τον όγκο του αρτηριακού δικτύου. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι μια αύξηση του αρτηριακού όγκου κατά 10% οδηγεί σε αύξηση του k κατά 11,8%, ενώ 10% μείωση του όγκου οδηγεί σε μείωση του k κατά 10,8%. Για ένα αρτηριακό μοντέλο αναφοράς που έχει ήδη αξιολογηθεί για την ακρίβειά του σε σχέση με ανθρώπινα δεδομένα,²⁰ η τιμή του k βρέθηκε να είναι 36,7 για ένα ΔΜΣ 26,23 kg/m². Χρησιμοποιώντας το ΔΜΣ ως έμμεσο δείκτη όγκου του αρτηριακού δικτύου, υπολογίστηκε για κάθε άτομο μια εξατομικευμένη τιμή k με βάση την προαναφερόμενη αντιστοιχία μεταξύ του συντελεστή k και των ποσοστιαίων αλλαγών του αρτηριακού όγκου.

Μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αορτή

Η μέθοδος μέτρησης της καρωτιδο-μηνιαίας ΤΣΚ, η οποία θεωρείται σήμερα ως μέθοδος αναφοράς για την εκτίμηση της αορτικής σκληρίας στην κλινική πράξη, απεικονίζεται σχηματικά στην εικόνα 2.



Εικόνα 1. Αρτηριακό κλάδοι που περιλαμβάνονται στο μονοδιάστατο μοντέλο του κυκλοφορικού συστήματος των Reymond et al.²⁰



Εικόνα 2. Εκτίμηση της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV) μεταξύ της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας.

Για τη μέτρηση της ΤΣΚ καταγράφονται τα σφυγμικά κύματα μέσω ειδικών αισθητήρων στην καρωτίδα και στη μηριαία αρτηρία. Μέσω υπολογιστικών αλγορίθμων υπολογίζεται η διαφορά φάσης μεταξύ των δύο κυμάτων που ισοδυναμεί με το χρόνο διάδοσης του σφυγμικού κύματος από την καρωτίδα μέχρι τη μηριαία αρτηρία. Γνωρίζοντας την απόσταση μεταξύ των δύο σημείων μέτρησης, υπολογίζουμε την ΤΣΚ (σε μέτρα ανά δευτερόλεπτο) μέσω του τύπου:

$$ΤΣΚ = \frac{\text{απόσταση (m)}}{\text{χρόνος διάδοσης (sec)}}$$

Στην παρούσα μελέτη, η μέτρηση της ΤΣΚ πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το σύστημα Complior (Colson, Garges les Genosse, France).

Στατιστική ανάλυση

Η κανονικότητα της κατανομής των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε γραφικά μέσω διαγραμμάτων πλαισίου-απολήξεων (Box-plot) και μέσω της μη παραμετρικής στατιστικής δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov. Οι μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή κανονικοποιήθηκαν μέσω λογαριθμικού μετασχηματισμού. Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ συνεχών μεταβλητών διερευνήθηκε μέσω του συντελεστή συσχέτισης Pearson. Εφαρμόστηκε ανάλυση απλής και πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, προκειμένου να αξιολογηθούν οι παράγοντες που σχετίζονται με τους δείκτες ΤΣΚ και ΣΑΕ. Οι διαφορές στις τιμές των συνεχών μεταβλητών μεταξύ επιζώντων και θανόντων αξιολογήθηκαν μέσω της στατιστικής δοκιμασίας Student t (*t-test*) για ανεξάρτητα δείγματα. Η ανάλυση Cox παλινδρόμησης (*Cox-regression analysis*) εφαρμόστηκε, προκειμένου να εξεταστεί εάν και κατά πόσο οι δείκτες ΤΣΚ και ΣΑΕ προβλέπουν τη συνολική θνησιμότητα. Διαφορετικά πολυπαραγοντικά μοντέλα κατασκευάστηκαν και μελετήθηκαν, προκειμένου να συνυπολογιστούν στην προβλεπτική αξία των παραμέτρων και διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες.

Οι καμπύλες ROC ανάλυσης (*receiver operator curve analysis*) χρησιμοποιήθηκαν για τη σύγκριση των περιοχών κάτω από τις καμπύλες ROC, προκειμένου να εξεταστεί εάν η προγνωστική αξία της ΣΑΕ είναι σημαντικά υψηλότερη από αυτή της ΤΣΚ.

Η στατιστική σημαντικότητα των δοκιμασιών έγινε αποδεκτή για τιμές $p < 0,05$. Όλες οι στατιστικές δοκιμές σύγκρισης ήταν αμφίπλευρες (2-tailed). Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε, χρησιμοποιώντας τα λογισμικά προγράμματα Statistical Package for Social Sciences (SPSS) και Stata.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήθηκαν 297 άτομα, τα οποία παρακολούθηθηκαν προοπτικά για διάστημα $12,8 \pm 6,3$ μηνών. Ενενήντα τέσσερα άτομα απεβίωσαν κατά τη διάρκεια των 28 μηνών της παρακολούθησης (συνολική θνησιμότητα 33,7%). Τα περιγραφικά και τα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης καταγράφονται στον πίνακα 1.

Παράγοντες που επηρεάζουν τη συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος

Αρχικά, διερευνήθηκε ποιοι παράγοντες σχετίζονται με τη ΣΑΕ και την ΤΣΚ στον υπό μελέτη πληθυσμό. Παράμετροι που συνήθως συνδέονται με αυτούς τους βιοδείκτες –όπως η ηλικία, το φύλο, η μέση πίεση, η καρδιακή συχνότητα και οι παράγοντες ΚΑ κινδύνου– αναλύθηκαν μέσω γραμμικής παλινδρόμησης.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτης.

<i>Καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου</i>	
Ηλικία (έτη)	85,4±7,0
Φύλο (% ανδρες)	25,8
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	26,9±5,3
Κάπνισμα (%)	21,2
Υπέρταση (%)	76
Σακχαρώδης διαβήτης (%)	20,1
Δυσλιπιδαιμία (%)	17,3
<i>Βιοχημικές παράμετροι</i>	
Γλυκόζη (mmol/L)	5,8±2,2
Ολική χοληστερόλη (mmol/L)	5,3±1,2
HDL (mmol/L)	1,1±0,3
LDL (mmol/L)	3,4±1,0
Τριγλυκερίδια (mmol/L)	1,6±0,9
<i>Αιμοδυναμικές και αγγειακές παράμετροι</i>	
Συστολική πίεση (mmHg)	132,5±19,5
Διαστολική πίεση (mmHg)	65,8±12,1
Μέση πίεση (mmHg)	91,3±15,4
Καρδιακή συχνότητα (παλμοί/min)	71,3±12,5
Δείκτης επαύξησης κεντρικής πίεσης (%)	27,8±13,5
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (m/sec)	14,4±3,7

Η μονοπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης έδειξε ότι η ΤΣΚ σχετίζεται σημαντικά με τη μέση πίεση, αλλά όχι με την ηλικία. Αντίθετα, η ΣΑΕ εμφανίζει στατιστικά σημαντική σχέση με την ηλικία και το φύλο, αλλά όχι με τη μέση πίεση (πίν. 2).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης ανέδειξε τη μέση πίεση ($p=0,007$) ως ισχυρότερο και ανεξάρτητο παράγοντα που επηρεάζει την ΤΣΚ. Επίσης, ανεξάρτητοι παράγοντες που επηρεάζουν τη ΣΑΕ στους ηλικιωμένους είναι η ηλικία ($p=0,016$) και το φύλο (οι γυναίκες είχαν υψηλότερες τιμές αρτηριακής ενδοτικότητας από τους άνδρες) ($p=0,034$), όχι όμως η μέση πίεση (πίν. 2).

Θνησιμότητα και συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα

Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, που αποτελεί τον πλέον διαδεδομένο δείκτη αρτηριακής σκληρίας, δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των επιζώντων και των θανόντων (πίν. 3). Αντίθετα, οι θανόντες είχαν στατιστικώς σημαντικά χαμηλότερες τιμές συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας από τους επιζώντες ($p=0,018$, πίν. 3).

Η ικανότητα της ΤΣΚ και της ΣΑΕ να προβλέψουν τη

Πίνακας 2. Παράγοντες που σχετίζονται με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος και τη συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (m/sec)	Συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα (mL/mmHg)
Ηλικία (έτη)	0,015 (0,795)	-0,116 (0,068)*
Φύλο (γυναίκες)	-0,104 (0,080)	0,095 (0,138)*
Μέση πίεση (mmHg)	0,168 (0,005)**	-0,105 (0,099)
Συχνότητα (παλμοί/min)	0,060 (0,327)	-0,028 (0,665)
Κάπνισμα	-0,010 (0,933)	-0,004 (0,974)
Σακχαρώδης διαβήτης	0,096 (0,105)	-0,011 (0,869)
Δυσλιπιδαιμία	-0,061 (0,304)	0,110 (0,084)

Οι τιμές εκφράζονται ως B (p), όπου B είναι ο μη σταθμισμένος συντελεστής που προκύπτει από την ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης και p το επίπεδο σημαντικότητας. Με * $p < 0,05$ και ** $p < 0,01$ επισημαίνονται οι ανεξάρτητοι παράγοντες που σχετίζονται σημαντικά με τις εξαρτημένες μεταβλητές στην πολυπαραγοντική ανάλυση (step-wise).

Πίνακας 3. Σύγκριση της αορτικής ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ) και της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας (ΣΑΕ) εκτιμούμενης με τη νέα μέθοδο, μεταξύ ατόμων που επιβίωσαν και ατόμων που απεβίωσαν.

	Επιβιώσαντες	Θανόντες	p
ΤΣΚ (m/sec)	14,2±3,6	14,9±3,8	0,139
ΣΑΕ (mL/mmHg)	0,221±0,1	0,198±0,128	0,018

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± 1 τυπική απόκλιση.

θνησιμότητα στους ηλικιωμένους αξιολογήθηκε αρχικά μέσω μονοπαραγοντικής ανάλυσης Cox παλινδρόμησης. Μόνο η ΣΑΕ (και όχι η ΤΣΚ) είχε σημαντική προγνωστική αξία, όπως προκύπτει από τον πίνακα 4.

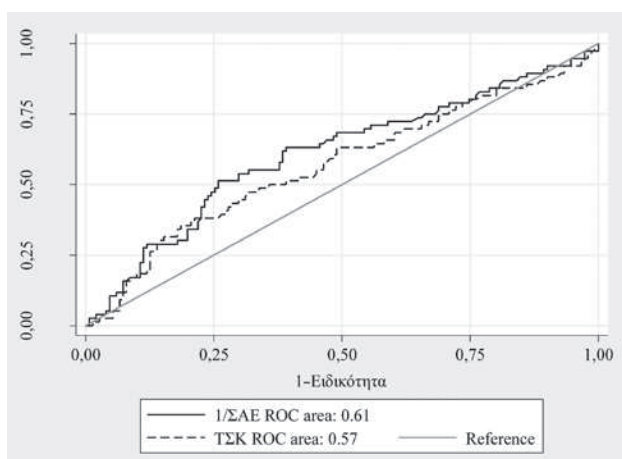
Η προγνωστική αξία της ΣΑΕ παρέμεινε στατιστικά σημαντική και στην πολυπαραγοντική ανάλυση, ανεξάρτητα από την επίδραση της μέσης πίεσης ($p=0,019$), του φύλου ($p=0,023$) και της καρδιακής συχνότητας ($p=0,022$). Όταν όλοι οι συγχυτικοί παράγοντες, όπως φύλο, μέση πίεση, καρδιακή συχνότητα και ηλικία, συμπεριλήφθηκαν σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο, η ανεξάρτητη προγνωστική αξία της ΣΑΕ παρατηρήθηκε σε επίπεδο σημαντικότητας 0,097.

Η ROC ανάλυση έδειξε ότι το εμβαδό κάτω από την καμπύλη (*area under curve*) για τη ΣΑΕ ήταν 0,61 και για την ΤΣΚ ήταν 0,569. Συγκρίνοντας τα δύο εμβαδά βρέθηκε να διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά, $p=0,032$ (εικ. 3), γεγονός που υποδεικνύει ότι η ΣΑΕ έχει αισθητά μεγαλύτερη προγνωστική αξία από την ΤΣΚ.

Πίνακας 4. Αποτελέσματα μονοπαραγοντικής ανάλυσης Cox παλινδρόμησης για την προγνωστική αξία της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ) και της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας (ΣΑΕ) στους ηλικιωμένους.

	Odds ratio	95% διάστημα εμπιστοσύνης	p
ΤΣΚ (m/sec)	3,566	0,506–25,14	0,202
ΣΑΕ (mL/mmHg)	0,326	0,125–0,853	0,022

Odds ratio: Αναλογία πιθανοτήτων.



Εικόνα 3. Καμπύλες ROC (receiver operator curves) για τη συνολική αρτηριακή ενδοτικότητα (ΣΑΕ) και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ). Για να είναι συγκρίσιμα τα εμβαδά κάτω από τις δύο καμπύλες, οι τιμές της ΣΑΕ αντιστρέφονται ώστε υψηλές τιμές του λόγου 1/ΣΑΕ και της ΤΣΚ να σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Βασικά ευρήματα

Η παρούσα μελέτη έδειξε για πρώτη φορά τη σημαντική αξία της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας στην πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ηλικιωμένα άτομα, όταν την ίδια στιγμή η κλασική μέτρηση της καρωτιδομηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος δεν αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα θνησιμότητας. Η ΣΑΕ εκτιμήθηκε μέσω μιας νέας μεθόδου,¹⁶ η οποία χρησιμοποιεί μια τροποποιημένη προσέγγιση βάσει της θεωρίας των Bramwell-Hill.¹⁹ Η νέα αυτή μέθοδος εφαρμόστηκε στον πληθυσμό της μελέτης PROTEGER,¹⁷ στην οποία διερευνάται προοπτικά η επιβίωση ηλικιωμένων ατόμων. Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η ΣΑΕ αποτελεί ένα σημαντικό προγνωστικό παράγοντα της θνησιμότητας ανεξάρτητα από το φύλο, τη μέση αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα, ενώ, αντίθετα, η ΤΣΚ αποτυγχάνει να προβλέψει τη θνησιμότητα στον ίδιο πληθυσμό.

Προγνωστική αξία της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος

Επί του παρόντος, η μέθοδος πρώτης επιλογής για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας είναι η μέτρηση της ταχύτητας διάδοσης ενός σφυγμικού κύματος μεταξύ δύο αρτηριακών σημείων.¹¹ Η πλέον συνήθης μέτρηση της ΤΣΚ πραγματοποιείται στην καρωτίδα και στη μηριαία αρτηρία παρέχοντας ένα δείκτη της ελαστικότητας της αορτής. Σήμερα, υπάρχει πλέον πληθώρα δημοσιευμένων μελετών που υποστηρίζουν ότι η αορτική ΤΣΚ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και θνησιμότητας.^{10,13,22,23} Παρ' όλα αυτά, η ένταξη της μέτρησης της ΤΣΚ στην κλινική πράξη εξακολουθεί να τελεί υπό διερεύνηση και μερική αμφισβήτηση. Η χρήση της ΤΣΚ προτείνεται, από τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, ως μια μέθοδος για την αξιολόγηση της υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων.²⁴ Αντίθετα, οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση του ΚΑ συστήματος σε ασυμπτωματικούς ενήλικες, οι οποίες δημοσιεύτηκαν το 2010 από το Αμερικανικό Κολέγιο Καρδιολογίας, αναφέρουν ότι υπάρχουν ακόμη αρκετά προβλήματα σχετικά με τη μέτρηση και την εφαρμογή της ΤΣΚ στην κλινική πράξη. Ως εκ τούτου, οι οδηγίες αυτές συστήνουν την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας μόνο στο πλαίσιο κλινικής έρευνας.²⁵

Περιορισμοί στην προγνωστική αξία της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος

Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι η ΤΣΚ έχει περιορι-

σμένη ικανότητα πρόβλεψης του ΚΑ κινδύνου και της θνησιμότητας σε διάφορους πληθυσμούς. Σε μια ανάλυση που διεξήχθη στο πλαίσιο της μελέτης Ρότερνταμ, ερευνήθηκε κατά πόσο η σκληρία της αορτής (που αξιολογήθηκε μέσω της ΤΣΚ) βελτιώνει την πρόβλεψη της στεφανιαίας νόσου.⁶ Στη μελέτη αυτή διερευνήθηκαν 2.849 ηλικιωμένοι ασθενείς, με μέση ηλικία τα 71,5 έτη και μέση τιμή ΤΣΚ 13,3 m/sec, στους οποίους φάνηκε ότι υπάρχει χαμηλή προστιθέμενη αξία της αορτικής σκληρίας στην κλινική αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου.⁶ Σε μια άλλη κλινική μελέτη των Megnien et al,⁴ η αορτική διατασιμότητα και η ΤΣΚ δεν προέβλεψαν την εκδήλωση της στεφανιαίας και της εξω-στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε ασυμπτωματικά άτομα με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο. Στην ίδια κατεύθυνση, οι Matsushima et al²⁶ διαπίστωσαν ότι η ΤΣΚ (*ankle-brachial PWV*) δεν ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της βαρύτητας της στεφανιαίας νόσου. Η εν λόγω μελέτη²⁶ διεξήχθη σε έναν πληθυσμό 205 ασθενών (μέσης ηλικίας 65 ετών) με αυξημένα επίπεδα ΤΣΚ ($16,4 \pm 3,6$ m/sec), που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία. Μια άλλη έρευνα για την πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ηλικιωμένους μέσω της αρτηριακής σκληρίας έδειξε ότι η αορτική ΤΣΚ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης της καρδιαγγειακής αλλά όχι της συνολικής θνησιμότητας ενός πληθυσμού 141 ασθενών, ηλικίας >70 ετών.³ Ωστόσο, μόνο τιμές της ΤΣΚ υψηλότερες από 17,7 m/sec μπορούσαν να προβλέψουν την ΚΑ θνησιμότητα στη συγκεκριμένη μελέτη.³ Η εν λόγω τιμή της ΤΣΚ, όμως, είναι εξαιρετικά υψηλή, με αποτέλεσμα να ισοδυναμεί με χαμηλή ειδικότητα αυτού του δείκτη.

Διεθνώς, γίνονται προσπάθειες βελτιστοποίησης των υφιστάμενων μεθόδων αλλά και ραγδαία ανάπτυξη νέων τεχνικών για την εκτίμηση των μηχανικών αρτηριακών ιδιοτήτων, προκειμένου να εξελιχθούν τα μοντέλα πρόβλεψης του ΚΑ κινδύνου σε διαφορετικούς πληθυσμούς και να αυξηθεί η ακρίβεια και η αποτελεσματικότητα των διαγνωστικών και των θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Προγνωστική αξία της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας

Οι προαναφερθείσες μελέτες έχουν αποκαλύψει έναν περιορισμό της ΤΣΚ στην πρόβλεψη του ΚΑ κινδύνου και της θνησιμότητας σε ηλικιωμένους ή σε άτομα με αυξημένη αρτηριακή σκληρία. Μια πιθανή εξήγηση γι' αυτό αποτελεί (α) η μη γραμμική σχέση μεταξύ ενδοτικότητας και ΤΣΚ και (β) το γεγονός ότι η πίεση μειώνεται σημαντικά στα πιο ευπαθή άτομα. Δεδομένου ότι η ΤΣΚ εξαρτάται από την πίεση, η προγνωστική αξία της μπορεί να επηρεάζεται από τα χαμηλά επίπεδα της πίεσης.

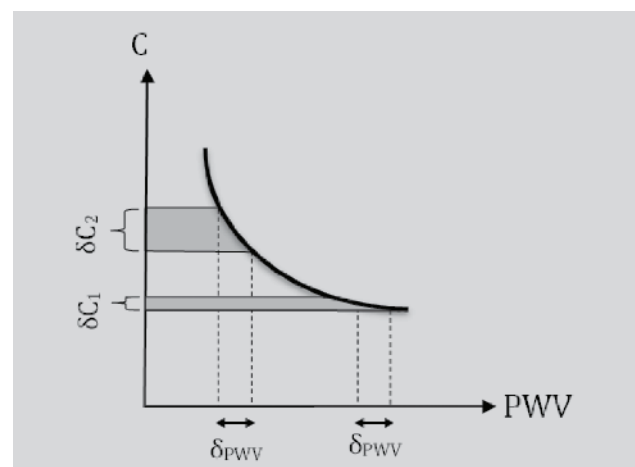
Στην παρούσα μελέτη, η συνολική αρτηριακή ενδο-

τικότητα βρέθηκε να προβλέπει σε σημαντικό βαθμό τη θνησιμότητα, ενώ η ΤΣΚ όχι. Οι δύο παραπάνω μηχανισμοί μπορούν να ερμηνεύσουν την εν λόγω διαφοροποίηση. Πρώτον, η προσέγγισή μας για την εκτίμηση της ΣΑΕ λαμβάνει υπ' όψη τη μη γραμμική σχέση μεταξύ της ενδοτικότητας και της ΤΣΚ (εικ. 4). Έτσι, η ίδια μεταβολή της ΤΣΚ σε άτομα με διαφορετική αρτηριακή σκληρία αντιστοιχεί σε διαφορετικές μεταβολές της ενδοτικότητας, καθιστώντας την τελευταία παράμετρο έναν πιο ευαίσθητο δείκτη. Δεύτερον, ενώ στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση της ΤΣΚ με την πίεση, βρέθηκε επίσης ότι η ΣΑΕ δεν σχετίζεται σημαντικά με τη μέση πίεση. Ως εκ τούτου, η μέση πίεση ενδεχομένως συγχέει την προγνωστική αξία της ΤΣΚ, αλλά δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την αντιστοιχη προγνωστική αξία της ΣΑΕ. Το τελευταίο αυτό εύρημα επιβεβαιώθηκε και από την πολυπαραγοντική ανάλυση Cox παλινδρόμησης, όπου η ΣΑΕ προέβλεψε τη θνησιμότητα ανεξάρτητα από τη μέση πίεση.

Μια άλλη παρατήρηση που θα μπορούσε πιθανόν να εξηγήσει την ανώτερη προγνωστική αξία της ΣΑΕ σε σύγκριση με αυτή της ΤΣΚ είναι το γεγονός ότι η ΣΑΕ αντικατοπτρίζει καλύτερα τη δεδομένη επίδραση της ηλικίας στις αρτηριακές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε ότι η ΣΑΕ σχετίζεται στατιστικά σημαντικά με την ηλικία, ενώ η ΤΣΚ δεν είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση στους ηλικιωμένους.

Παθοφυσιολογική αξία της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας

Η ελαστικότητα ή η ενδοτικότητα των αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας αποτελεί σημαντικό παράγοντα



Εικόνα 4. Μη γραμμική σχέση αρτηριακής ενδοτικότητας (C) και ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV).

για τη διατήρηση της αιμοδυναμικής και της ενεργειακής ισορροπίας μεταξύ της αριστερής κοιλίας και του αρτηριακού δικτύου.²⁷ Εξ αιτίας της ενδοτικότητας των αρτηριακών τοιχωμάτων, μέρος του εξωθούμενου όγκου παλμού της αριστερής κοιλίας και της δυναμικής ενέργειας του αίματος «αποθηκεύεται – απορροφάται» από το αρτηριακό δίκτυο κατά τη συστολή της καρδιάς και αποδίδεται ξανά στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διαστολική φάση της καρδιακής λειτουργίας. Η σκλήρυνση των αρτηριών (μείωση της αρτηριακής ενδοτικότητας) διαταράσσει τόσο την αιματική ροή όσο και την καρδιακή λειτουργία προκαλώντας:

- Αύξηση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας
- Αύξηση των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης που επιστρέφουν στην αορτή
- Αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και ειδικότερα της πίεσης στην αορτή
- Αύξηση της παλμικότητας του σφυγμικού κύματος – αύξηση της διαφορικής πίεσης
- Αύξηση των ενεργειακών αναγκών της αριστερής κοιλίας κατά τη συστολή
- Μείωση των διαστολικών πιέσεων, οι οποίες επηρεάζουν την αιματική ροή στη στεφανιαία κυκλοφορία κατά τη διαστολική φάση της καρδιακής λειτουργίας
- Διαταραχή στην ενεργειακή και την αιμοδυναμική σύζευξη μεταξύ της αριστερής κοιλίας και των αρτηριών της συστηματικής κυκλοφορίας (*arterio-ventricular coupling*).

Συνεπακόλουθο αποτέλεσμα της σκλήρυνσης των αρτηριακών τοιχωμάτων αποτελεί η βλάβη οργάνων-στόχου, όπως η δυσλειτουργία και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων, η νεφρική ανεπάρκεια, οι δομικές βλάβες στην αορτή κ.ά.

Η αρτηριακή ενδοτικότητα ολόκληρου του αρτηριακού δικτύου είναι προφανώς περισσότερο άμεσα σχετιζόμενη με την ΚΑ παθοφυσιολογία απ' ό,τι η αρτηριακή σκληρία συγκεκριμένων αρτηριών ή αρτηριακών τμημάτων. Όμως, η ΣΑΕ, μέχρι σήμερα, δεν είναι δυνατό να μετρηθεί *in vivo* άμεσα. Για την εκτίμησή της έχουν περιγραφεί έμμεσες μέθοδοι,¹⁴ οι οποίες όμως δεν εφαρμόζονται ευρέως στην κλινική πράξη. Αυτό οφείλεται είτε στη μη πιστοποιημένη ακριβειά τους, είτε στην πολυπλοκότητά τους. Για παράδειγμα, μια από τις αποτελεσματικότερες μεθόδους που έχουν περιγραφεί για την εκτίμηση της ΣΑΕ (*pulse pressure method*)²⁸ απαιτεί ταυτόχρονη καταγραφή των σφυγμικών κυμάτων πίεσης και της ταχύτητας της ροής του αίματος στην αορτή. Πρόσφατα, αναπτύχθηκε μια νέα,

απλή μεθοδολογία μη επεμβατικής εκτίμησης της ΣΑΕ.¹⁶ Η νέα μέθοδος βασίζεται στη θεωρία των Bramwell-Hill,¹⁹ εφαρμόζοντας όμως τροποποιήσεις που επιτρέπουν την πρόβλεψη της ΣΑΕ μέσω μίας μόνο παραμέτρου που μετράται και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική έρευνα και πράξη, δηλαδή της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας του σφυγμικού κύματος πίεσης. Η συγκεκριμένη μέθοδος εφαρμόστηκε και στην παρούσα μελέτη αναδεικνύοντας το σημαντικό και ανεξάρτητο προγνωστικό ρόλο της ΣΑΕ στους ηλικιωμένους.

Σημαντικότητα της μελέτης

Η πρόβλεψη της θνησιμότητας σε ηλικιωμένα άτομα καθίσταται όλο και περισσότερο σημαντική δεδομένου του ταχέως ρυθμού γήρανσης του πληθυσμού. Τα υπάρχοντα μοντέλα πρόγνωσης του ΚΑ κινδύνου είναι ανεπαρκή και συνεπώς νέοι βιοδείκτες βρίσκονται υπό συνεχή διερεύνηση. Η παρούσα μελέτη καθίσταται σημαντική για δύο λόγους: (α) Εφάρμοσε *in vivo* για πρώτη φορά μια καινοτόμο μέθοδο εκτίμησης της ΣΑΕ και (β) έδειξε ότι οι τιμές της ΣΑΕ μέσω αυτής της τεχνικής προβλέπουν σημαντικά και ανεξάρτητα από άλλες παραμέτρους τη θνησιμότητα στους ηλικιωμένους. Τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να αποτελέσουν τη βάση για ευρύτερη εφαρμογή της συγκεκριμένης μεθόδου και σε περισσότερες ή μεγαλύτερες προοπτικές κλινικές μελέτες επιβίωσης, ώστε να επιβεβαιωθεί η σημαντική πρόσθετη προγνωστική αξία της ΣΑΕ εκτός από την προγνωστική αξία της ΤΣΚ που χρησιμοποιείται μέχρι σήμερα.

Μελλοντικές προοπτικές

Σε περίπτωση που αποδειχθεί ότι η νέα μέθοδος είναι εφαρμόσιμη, ακριβής και επαναλήψιμη σε κλινικό επίπεδο, τίθενται οι βάσεις για μελλοντική ανάπτυξη της κατάλληλης τεχνολογίας, με σημαντικές κλινικές και οικονομικοτεχνικές προεκτάσεις. Στο μέλλον, σημαντικό θα ήταν, επίσης, να πραγματοποιηθεί σύγκριση της νέας μεθόδου εκτίμησης της ΣΑΕ με πιο ακριβείς μεθόδους αναφοράς, όπως η μέθοδος της «διαφορικής πίεσης» (*pulse pressure method*).²⁸

Τέλος, μελλοντικές κλινικές μελέτες αναμένεται να εφαρμόσουν τη νέα μέθοδο εκτίμησης της συνολικής αρτηριακής ενδοτικότητας (α) για την προοπτική παρακολούθηση ηλικιωμένων, αλλά και άλλων ευπαθών ομάδων, (β) για την εκτίμηση του ΚΑ τους κινδύνου και (γ) για την αξιολόγηση θεραπευτικών παρεμβάσεων που επηρεάζουν την αρτηριακή σκληρία.

ABSTRACT

Prediction of all-cause mortality in the elderly using a novel method for the estimation of total arterial compliance

T.G. PAPAIOANNOU,^{1,2} A.D. PROTOGEROU,² N. STERGIOPOULOS,³ O. VARDOULIS,³ M. SAFAR,⁴ J. BLACHER,⁴ C. STEFANADIS¹

¹Biomedical Engineering Unit, First Department of Cardiology, "Hippokration" Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ²Laboratory of Hemodynamics and Cardiovascular Technology, Ecole Polytechnique, Fédérale de Lausanne, Switzerland, ³Hypertension Center and Cardiovascular Research Laboratory, First Department of Propedeutic and Internal Medicine, "Laiko" Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, ⁴Paris Descartes University, AP-HP, Diagnosis and Therapeutic Center, Hôtel-Dieu, Paris, France

Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(6):725–734

OBJECTIVE Ageing of the population is increasing and the current predictive models of mortality in the elderly are not accurate. New biomarkers that predict cardiovascular (CV) risk and mortality in the elderly are demanding. Aortic stiffness, assessed by carotid-to-femoral pulse wave velocity (PWV), often fails to predict CV risk and mortality in the elderly, although its predictive value has been well established in other populations. Total arterial compliance (C_T) is the most relevant arterial property regarding CV function, in comparison to local or regional arterial stiffness and it may thus be superior to PWV for the prediction of CV risk and mortality. Current methods for C_T estimation are either complex to use or inaccurate. A new method for C_T estimation, based on PWV, was recently proposed and validated *in silico*, demonstrating a high degree of accuracy, but it has not yet been applied *in vivo*. This study aimed to investigate the ability of C_T to predict all-cause mortality in the elderly. **METHOD** PWV was estimated in 279 elderly subjects (85.5 ± 7.0 years) who were followed up for a mean period of 12.8 ± 6.3 months. C_T was estimated by the formula $C_T = k \times PWV^{-2}$. The coefficient k is body-size dependent as previously demonstrated *in silico* using a validated mathematical arterial model; here k was adjusted for body mass index (BMI). **RESULTS** Survivors ($n=185$) and non-survivors ($n=94$) had similar PWV (14.2 ± 3.6 vs 14.9 ± 3.8 m/sec, respectively; $p=0.139$). In contrast, non-survivors had significantly lower C_T than survivors (0.198 ± 0.128 vs 0.221 ± 0.1 mL/mmHg; $p=0.018$). C_T was a significant predictor of mortality ($p=0.022$, odds ratio=0.326), while PWV was not ($p=0.202$), even after adjustment for gender, mean blood pressure and heart rate. Age was an independent determinant of C_T ($p=0.016$), but not of PWV. **CONCLUSIONS** C_T , estimated by a novel method, can predict all-cause mortality in the elderly. C_T may be a more sensitive arterial biomarker than PWV for CV risk assessment, especially in the elderly.

Key words: Ageing, Aortic elasticity, Arterial stiffness, Elderly, Mortality, Pulse wave velocity

Βιβλιογραφία

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Ageing topics. WHO, 2013. Available at: www.who.int/topics/ageing/en
2. DE RUIJTER W, WESTENDORP RG, ASSENDELFT WJ, DEN ELZEN WP, DE CRAEN AJ, LE CESSIE S ET AL. Use of Framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: Population based observational cohort study. *Br Med J* 2009, 338:a3083
3. MEAUME S, BENETOS A, HENRY OF, RUDNICH A, SAFAR ME. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects >70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001, 21:2046–2050
4. MEGNIEN JL, SIMON A, DENARIE N, DEL-PINO M, GARIEPY J, SEGOND P ET AL. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 1998, 11:293–301
5. PROTOGEROU AD, SAFAR ME, IARIA P, SAFAR H, LE DUDAL K, FILIPOVSKY J ET AL. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. *Hypertension* 2007, 50:172–180
6. VERWOERT GC, ELIAS-SMALE SE, RIZOPOULOS D, KOLLER MT, STEYERBERG EW, HOFMAN A ET AL. Does aortic stiffness improve the prediction of coronary heart disease in elderly? The Rotterdam study. *J Hum Hypertens* 2012, 26:28–34
7. CHEMLA D, ANTONY I, LECARPENTIER Y, NITENBERG A. Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003, 285:H614–H620
8. LASKEY WK, PARKER HG, FERRARI VA, KUSSMAUL WG, NOORDER-

- GRAAF A. Estimation of total systemic arterial compliance in humans. *J Appl Physiol (1985)* 1990, 69:112–119
9. MATTACE-RASO FU, VAN DER CAMMEN TJ, HOFMAN A, VAN POPELE NM, BOS ML, SCHALEKAMP MA ET AL. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: The Rotterdam study. *Circulation* 2006, 113:657–663
 10. LAURENT S, BOUTOUYRIE P, ASMAR R, GAUTIER I, LALOUX B, GUIZE L ET AL. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, 37:1236–1241
 11. VAN BORTEL LM, LAURENT S, BOUTOUYRIE P, CHOWIENCZYK P, CRUICKSHANK JK, DE BACKER T ET AL. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012, 30:445–448
 12. WILLUM-HANSEN T, STAESSEN JA, TORP-PEDERSEN C, RASMUSSEN S, THIJLS L, IBSEN H ET AL. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006, 113:664–670
 13. VLACHOPOULOS C, AZNAOURIDIS K, STEFANADIS C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:1318–1327
 14. STERGIOPULOS N, MEISTER JJ, WESTERHOF N. Evaluation of methods for estimation of total arterial compliance. *Am J Physiol* 1995, 268:H1540–H1548
 15. STERGIOPULOS N, SEGERS P, WESTERHOF N. Use of pulse pressure method for estimating total arterial compliance *in vivo*. *Am J Physiol* 1999, 276:H424–H428
 16. VARDOULIS O, PAPAIOANNOU TG, STERGIOPULOS N. On the estimation of total arterial compliance from aortic pulse wave velocity. *Ann Biomed Eng* 2012, 40:2619–2626
 17. BLACHER J, IARIA P, SAFAR H, LE DUDAL K, FONTBONNE A, HENRY O ET AL. Structure and function of the arteries of very elderly people. The PROTEGER Study (Cardiovascular Prognosis and Therapeutic Optimization in Geriatrics). *J Mal Vasc* 2002, 27:S24–S29
 18. ZHANG Y, SAFAR ME, IARIA P, AGNOLETTI D, PROTOGEROU AD, BLACHER J. Prevalence and prognosis of left ventricular diastolic dysfunction in the elderly: The PROTEGER study. *Am Heart J* 2010, 160:471–478
 19. BRAMWELL JC, HILL AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc R Soc Lond B* 1922, 93:298–306
 20. REYMOND P, MERENDA F, PERREN F, RÜFENACHT D, STERGIOPULOS N. Validation of an one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009, 297:H208–H222
 21. REYMOND P, BOHRAUS Y, PERREN F, LAZEYRAS F, STERGIOPULOS N. Validation of a patient-specific one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011, 301:H1173–H1182
 22. BLACHER J, SAFAR ME, PANNIER B, GUERIN AP, MARCHAIS SJ, LONDON GM. Prognostic significance of arterial stiffness measurements in end-stage renal disease patients. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002, 11:629–634
 23. CRUICKSHANK K, RISTE L, ANDERSON SG, WRIGHT JS, DUNN G, GOSLING RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: An integrated index of vascular function? *Circulation* 2002, 106:2085–2090
 24. MANCIA G, DE BACKER G, DOMINICZAK A, CIFKOVA R, FAGARD R, GERMANO G ET AL. 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). *J Hypertens* 2007, 25:1105–1187
 25. GREENLAND P, ALPERT JS, BELLER GA, BENJAMIN EJ, BUDOFF MJ, FAYAD ZA ET AL. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010, 122:e584–e636
 26. MATSUSHIMA Y, KAWANO H, KOIDEY, BABA T, TODA G, SETO S ET AL. Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2004, 27:629–634
 27. WESTERHOF N, STERGIOPULOS N, NOBLE MI. *Snapshots of hemodynamics: An aid for clinical research and graduate education*. 2nd ed. Springer, New York, 2010
 28. SEGERS P, VERDONCK P, DERYCKY, BRIMIOULLE S, NAEIJER, CARLIER S ET AL. Pulse pressure method and the area method for the estimation of total arterial compliance in dogs: Sensitivity to wave reflection intensity. *Ann Biomed Eng* 1999, 27:480–485
- Corresponding author:*
- T.G. Papaioannou, Biomedical Engineering Unit, First Department of Cardiology, “Hippokratation” Hospital, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece
e-mail: thepap@med.uoa.gr