Πρωτότυπη εργασία

*Κιρκάδιος ρυθμός της ενίσχυσης της πίεσης παλμού: δεδομένα από τη μελέτη SAFAR

Α.Α. Αργύρης[1,2]
Ε. Νασοθύμιου[1,2]
Ε. Αισσώπου[1,2]
Θ.Γ. Παπαϊωάννου[3]
Π.Π. Σφηκάκης[1]
Α.Δ. Πρωτογέρου[1,2]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαφορά της πίεσης παλμού (ΠΠ) μεταξύ των περιφερικών αρτηριών και της αορτής, η οποία ονομάζεται ενίσχυση της πίεσης παλμού (ΕΠΠ), αποτελεί ένα τεκμηριωμένο φαινόμενο το οποίο σχετίζεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι εμφανίζει κιρκάδια μεταβλητότητα. Σκοπός της μελέτης μας ήταν η καταγραφή της κιρκάδιας μεταβλητότητας της ΕΠΠ καθώς και η εξακρίβωση των αιμοδυναμικών και μη αιμοδυναμικών παραμέτρων που την επηρεάζουν. Σε 497 διαδοχικά άτομα (ηλικία 54,1±12,8 έτη, 56,7% άνδρες, 79,7% υπερτασικοί) αξιολογήθηκε το κιρκάδιο πρότυπο των περιφερικών και κεντρικών αρτηριακών αιμοδυναμικών παραμέτρων μέσω της 24ωρης εκτίμησης της βραχιόνιας και αορτικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), του δείκτη επαύξησης (ΔΕ) και της ταχύτητας μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (ΤΜΣΚ) με χρήση πιστοποιημένης ταλαντωσιμετρικής συσκευής (Mobil-O-Graph, IEM). Όλες οι παράμετροι παρουσίασαν κιρκάδια κατανομή. Πτώση κατά τη διάρκεια του ύπνου εμφάνισε η ΕΠΠ, η βραχιόνια και αορτική ΑΠ, η μέση ΑΠ και η ΤΜΣΚ, ενώ αντίθετα αυξημένες τιμές παρατηρήθηκαν για τη βραχιόνια και αορτική ΠΠ καθώς και το ΔΕ κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επιπλέον σημειώθηκε μια δυσανάλογα αυξημένη πτώση της βραχιόνιας σε σύγκριση με την αορτική ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου. Αυτά τα δεδομένα παρέχουν περαιτέρω αποδείξεις του κιρκάδιου ρυθμού της ΕΠΠ καθώς και της εμβύθισής της κατά τη διάρκεια του ύπνου. Εγείρονται σημαντικές πιθανές επιπτώσεις σχετικά με την κλινική χρήση της αορτικής και βραχιόνιας ΑΠ –ιδίως κατά τη διάρκεια του ύπνου– οι οποίες θα πρέπει να αξιολογηθούν σε μελλοντικές μελέτες.

Λέξεις-κλειδιά: Ενίσχυση της πίεσης παλμού, 24ωρη περιπατητική καταγραφή αορτικής πίεσης, κιρκάδιο πρότυπο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) είναι ένα περιοδικά ταλαντευόμενο κύμα πίεσης, το οποίο σταδιακά στρεβλώνεται και ανακλάται[1]. Η συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) αυξάνει καθώς το κύμα ταξιδεύει από τις κεντρικές, ελαστικές αρτηρίες προς τις περιφερικές, μυϊκού τύπου αρτηρίες[2,3], ενώ η μέση ΑΠ (ΜΑΠ) και η διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) παραμένουν πρακτικά αναλλοίωτες. Ως αποτέλεσμα το εύρος του κύματος πίεσης (δηλ. η πίεση παλμού [ΠΠ]) σταδιακά αυξάνεται. Αυτό το φαινόμενο που παραδοσιακά περιγράφεται μεταξύ της βραχιόνιας αρτηρίας και της αορτής ονομάζεται ενίσχυση της πίεσης παλμού (ΕΠΠ)[3].

Η ΕΠΠ θεωρείται ως ένας καινούριος, μηχανικός βιοδείκτης καθώς και παράγοντας καρδιαγγει-

* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

[1] Κέντρο Υπέρτασης και Εργαστήριο Καρδιαγγειακής Έρευνας, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, «Λαϊκό» Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [2] Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, [3] Μονάδα Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Α' Καρδιολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Αλληλογραφία: Αθανάσιος Δ. Πρωτογέρου, *Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Τμήμα Παθολογικής Φυσιολογίας,* Αγ. Θωμά 17, 11527 Αθήνα • Τηλ.: 210-7456461 • E-mail: aprotog@med.uoa.gr

ακού (ΚΑ) κινδύνου[4,5]. Αρκετές μελέτες[6-14] υποδεικνύουν ότι πιθανώς υπερέχει της βραχιόνιας ή της αορτικής πίεσης τόσο στην πρόβλεψη της θνησιμότητας όσο και ως προς τη συσχέτιση με βλάβη οργάνων-στόχων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αυξημένη ΕΠΠ που ανευρίσκεται σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με μεμονωμένη συστολική υπέρταση μπορεί να προσφέρει μία πιθανή παθοφυσιολογική ερμηνεία για την αμφισβητούμενη συσχέτιση μεταξύ βραχιόνιας ΣΑΠ και ΚΑ κινδύνου[3,15-19].

Το τελευταίο διάστημα έχουν αναπτυχθεί συσκευές, τεχνικές και μέθοδοι που επιτρέπουν την ταυτόχρονη, επαναλήψιμη και ακριβή 24ωρη, περιπατητική αξιολόγηση τόσο της βραχιόνιας όσο και της αορτικής ΑΠ, καθώς και ποικίλων αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος (ΤΜΣΚ, pulse wave velocity) και ο δείκτης επαύξησης (ΔΕ, augmentation index)[20]. Οι προαναφερθείσες 24ωρες αιμοδυναμικές παράμετροι και δείκτες αορτικής σκληρίας φαίνεται ότι είναι κλινικά σημαντικές, δεδομένης της στενής τους συσχέτισης με βλάβες οργάνων-στόχων[20-23]. Η παρουσία σημαντικής μεταβλητότητας της ΕΠΠ και των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης στο ίδιο άτομο παρατηρήθηκε αρχικά σε στατικές συνθήκες[24]. Αργότερα αυτό το γεγονός επιβεβαιώθηκε από αρκετές άλλες μελέτες, με χρήση περιπατητικής αξιολόγησης των βραχιόνιων και αορτικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, ανεξαρτήτως της συσκευής/μεθοδολογίας που χρησιμοποιήθηκε[21,25-27]. Ένα σημαντικό και σταθερό εύρημα των προαναφερθέντων μελετών ήταν ότι η βραχιόνια ΠΠ (βΠΠ) προσεγγίζει την αορτική ΠΠ (αΠΠ) κατά τη διάρκεια της νύκτας, δηλαδή η ΕΠΠ μειώνεται κατά το διάστημα αυτό (νυκτερινή πτώση της ΕΠΠ).

Η μεταβλητότητα της ΕΠΠ μεταξύ διαφορετικών ασθενών αλλά και στον ίδιο ασθενή ενέχει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Πρώτον, η πιθανή υπεροχή της αορτικής ΑΠ (έναντι της βραχιόνιας) ως προς την αναγνώριση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας είναι εμφανέστερη σε άτομα με μεγαλύτερη κιρκάδια μεταβλητότητα της ΕΠΠ[21]. Δεύτερον, η βραδινή πτώση της ΕΠΠ ενδεχομένως εξηγεί τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία της βραχιόνιας ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύκτας συγκριτικά με τη βραχιόνια ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας[28-30].

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση της 24ωρης κατανομής των βραχιόνιων και αορτικών αιμοδυναμικών παραμέτρων (βραχιόνια και αορτική ΑΠ, ΕΠΠ, ΤΜΣΚ, ΔΕ), όπως αυτές εκτιμήθηκαν με μία πιστοποιημένη, ταλαντωσιμετρική συσκευή (Mobil-O-Graph PWA, IEM). Για τον ανωτέρω σκοπό χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη μελέτη SAFAR (Non-invaSive Aortic ambulatory blood pressure monitoring For the detection of tARrget organ damage).

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Σχεδιασμός μελέτης και πληθυσμός

Οι λεπτομέρειες της μελέτης SAFAR έχουν περιγραφεί σε προηγούμενες δημοσιεύσεις[21,22]. Εν συντομία, στη μελέτη μας συμπεριελήφθηκαν διαδοχικοί ασθενείς που παραπέμφθηκαν στο εργαστήριο καρδιαγγειακής έρευνας του τμήματός μας από τα εξωτερικά ιατρεία, με εγκατεστημένη ή πιθανολογούμενη υπέρταση. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε αξιολόγηση της ΑΠ καθώς και του συνολικού ΚΑ τους κινδύνου. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του «Λαϊκού» Νοσοκομείου, και όλα τα άτομα παρείχαν γραπτή συγκατάθεση σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν: ηλικία<18 ετών, η παρουσία δευτεροπαθούς υπέρτασης, η εγκυμοσύνη, η παρουσία καρδιακής αρρυθμίας και οποιαδήποτε τροποποίηση της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής τον τελευταίο μήνα. Ως δυσλιπιδαιμία ορίστηκε η ήδη υπάρχουσα διάγνωση από θεράποντα ιατρό ή τιμές LDL χοληστερόλης πλάσματος νηστείας >160 mg/dl ή/και η λήψη υπολιπιδαιμικής αγωγής. Ως υπέρταση ορίστηκαν επίπεδα 24ωρης ΣΑΠ/ΔΑΠ ≥130 ή/και ≥80 mmHg, με χρήση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής ή η λήψη αντιυπερτασικής αγωγής. Ως σακχαρώδης διαβήτης ορίστηκαν τιμές γλυκόζης νηστείας ≥126 mg/dl ή HbA1c >6,5 mg/dl ή/και λήψη αντιδιαβητικής αγωγής.

Περιπατητική καταγραφή ΑΠ

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη, περιπατητική καταγραφή της βραχιόνιας και αορτικής ΑΠ, καθώς και λοιπών αιμοδυναμικών παραμέτρων 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 τη βραχιόνιας ΑΠ[31,32]. 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[33]. Εν συντομία, μετά την αρχική συμβατική, ταλαντωσιμετρική καταγραφή της βραχιόνιας ΑΠ, ακολουθεί καταγραφή των βραχιόνιων κυματομορφών πίεσης, διατηρώντας την περιχειρίδα φουσκωμένη στο επίπεδο της διαστολικής ΑΠ για περίπου 10 δευτερόλεπτα. Ακολούθως δημιουργείται μια αορτική κυματομορφή πίεσης μέσω γενικευμένων συναρτήσεων μεταφοράς (ARCSolver algorithm). Η αορτική ΣΑΠ (αΣΑΠ) προκύπτει στη συνέχεια μετά από βαθμονόμηση της αορτικής κυματομορφής με χρήση είτε της βραχιόνιας ΣΑΠ και ΔΑΠ (αΣΑΠ$_{ΣΑΠ/ΔΑΠ}$) είτε της ΜΑΠ και ΔΑΠ (αΣΑΠ $_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$)[21]. Επιπρόσθετα, η βραχιόνια ΣΑΠ (βΣΑΠ) επανυπολογίστηκε με βαθμονόμηση ΜΑΠ/ΔΑΠ (βΣΑΠ$_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$). Η ΠΠ υπολογίστηκε ως: ΣΑΠ – ΔΑΠ. Η ΕΠΠ, δηλαδή η διαφορά μεταξύ βραχιόνιας και αορτικής ΠΠ, ορίστηκε είτε ως η σχετική (σΕΠΠ) είτε ως η απόλυτη διαφορά (αΕΠΠ) ως εξής: σΕΠΠ = βΠΠ/αΠΠ, %, αΕΠΠ = βΠΠ – αΠΠ, mmHg. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ΠΠ και η ΕΠΠ υπολογίστηκαν και παρουσιάζονται ξεχωριστά για κάθε τύπο βαθμονόμησης (ΣΑΠ/ΔΑΠ και ΜΑΠ/ΔΑΠ).

Η αορτική ΑΠ, όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη συσκευή Mobil-O-Graph, έχει συγκριθεί σε στατικές συνθήκες με την πλέον συχνά χρησιμοποιούμενη τονομετρική συσκευή (Sphygmocor, Atcor, Sydney, Australia) καθώς και με επεμβατικές, ενδο-αορτικές καταγραφές, δίνοντας ακριβή αποτελέσματα[33-35]. Επίσης, η συσκευή αυτή έχει φανεί ότι παρέχει ιδιαίτερα επαναλήψιμα αποτελέσματα σε περιπατητικές συνθήκες (24ωρη βραχιόνια και αορτική ΑΠ καθώς και κεντρικές αιμοδυναμικές παραμέτρους)[36-39]. Επιπλέον, ο αλγόριθμος ARCSolver εκτιμά την ΤΜΣΚ χρησιμοποιώντας παραμέτρους από την ανάλυση του σφυγμικού κύματος και την ανάλυση διαχωρισμού κύματος, παρέχοντας ακριβή και επαναλήψιμα αποτελέσματα[40].

Στατιστική ανάλυση

Η διαχείριση της βάσης δεδομένων πραγματοποιήθηκε με χρήση του λογισμικού MS Excel, ενώ για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 21.0 (IBM Corp, Armonk, NY). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίσθηκε ως $p<0{,}05$. Η κανονικότητα των κατανομών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov – Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή διάμεσος και διατεταρτημοριακό εύρος, ανάλογα με την περίπτωση. Οι διακριτές, ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτη συχνότητα και επί τοις εκατό ποσοστό. Για τις συγκρίσεις μεταξύ κανονικά κατανεμημένων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Student, ενώ για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή έγινε χρήση της δοκιμασίας Mann – Whitney. Η δοκιμασία Pearson x^2 εφαρμόστηκε για τη σύγκριση μεταξύ διακριτών μεταβλητών. Ακολούθως, οι μέσες τιμές όλων των 24ωρων καταγραφών τοποθετήθηκαν στον άξονα του χρόνου, ώστε να αξιολογηθεί η κιρκάδια μεταβλητότητα και κατανομή αυτών των παραμέτρων.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά 497 διαδοχικών ασθενών (56,7% άνδρες, μέση ηλικία 54,1±12,8 έτη) παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Σχεδόν το 80% του πληθυσμού της μελέτης μας είχε εγκατεστημένη υπέρταση, με μέση διάρκεια 3,3 έτη, ενώ το 46,7% αυτών ελάμβανε τουλάχιστον ένα αντιυπερτασικό φάρμακο. Επιπλέον, ο πληθυσμός ήταν κατά μέσο όρο υπέρβαρος (ΔΜΣ: 28,0±4,7 kg/m^2), το 31,7% αυτών ενεργοί καπνιστές, αλλά με χαμηλά ποσοστά εγκατεστημένης ΚΑ νόσου (6,4%) και σακχαρώδους διαβήτη (5,8%).

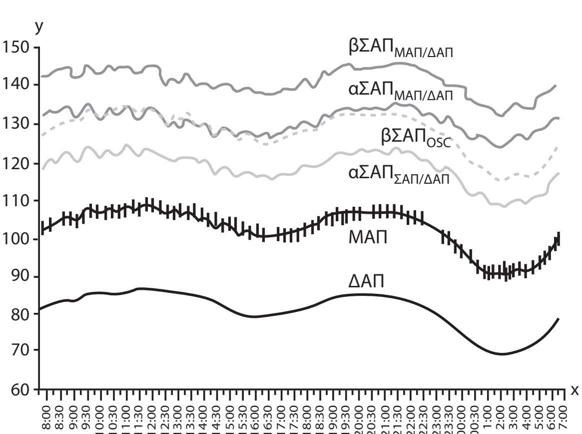
Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού (N = 497)

Ηλικία, έτη	54,1±12,8
Φύλο, άντρες, %	56,7
Δείκτης μάζας σώματος, Kg/m^2	28,0±4,7
Καπνιστές, %	31,7
Υπερτασικοί, %	79,7
Διάρκεια υπέρτασης, έτη	3,3±6,5
Υπό αντιυπερτασική αγωγή, %	46,7
Με 1 φάρμακο, %	21,5
Με 2 φάρμακα, %	13,9
Με 3 ή περισσότερα φάρμακα, %	11,9
αΜΕΑ, %	8,0
ΑΥΑ2, %	27,8
ΑΔΑ, %	17,5
ΒΑ, %	16,3
Διουρητικό, %	16,5
Καρδιαγγειακή νόσος, %	6,4
Σακχαρώδης διαβήτης, %	5,8
Υπερλιπιδαιμία, %	38,6
Νεφρική νόσος, %	1,4

Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή ως συχνότητες, κατά περίπτωση. αΜΕΑ: αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης, ΑΥΑ2: ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης 2, ΑΔΑ: αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, ΒΑ: βήτα αποκλειστές.

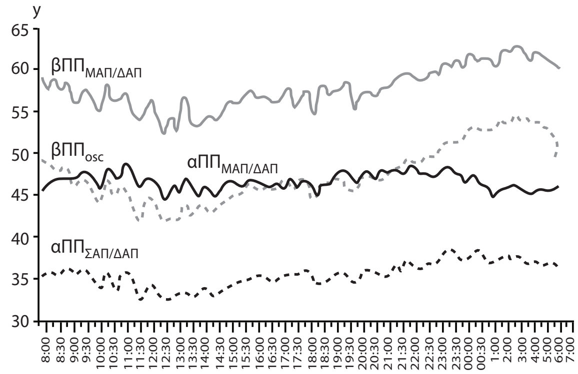
Περιπατητική ΣΑΠ και ΠΠ

Οι μέσες τιμές 24ώρου, εγρήγορσης και ύπνου, καθώς και η διαφορά εγρήγορσης-ύπνου (Δ) των περιπατητικών καταγραφών πίεσης και αιμοδυναμικών παραμέτρων παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Η περιπατητική αΣΑΠ είχε σημαντικά χαμηλότερη μέση τιμή από την αντίστοιχη βΣΑΠ, για κάθε δεδομένη μέθοδο βαθμονόμησης, τόσο κατά τη διάρκεια του 24ώρου, όσο και κατά τη διάρκεια εγρήγορσης και ύπνου ($p<0{,}001$) (Πίν. 2). Διαπιστώθηκε κιρκάδια κατανομή των 24ωρων παραμέτρων βραχιόνιας και αορτικής ΑΠ, όπως φαίνεται στο σχήμα 1, με την καταγραφόμενη νυχτερινή πτώση να αντιστοιχεί στην περίοδο ύπνου των ασθενών, ενώ μια μικρότερη πτώση η οποία διαπιστώθηκε τις απογευματινές ώρες αντιστοιχεί στην περίοδο μεσημεριανού ύπνου. Η διαφορά μεταξύ της περιόδου εγρήγορσης και ύπνου για όλες τις βραχιόνιες και αορτικές παραμέτρους ΣΑΠ ήταν στατιστικά σημαντική ($p<0{,}001$), με μία μέση πτώση κατά τη διάρκεια του ύπνου 13,3±9,3 mmHg και 7,5±11,3 mmHg για τη $βΣΑΠ_{osc}$ και τη $βΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$ αντίστοιχα, ενώ η μέση πτώση κατά τη διάρκεια του ύπνου για την $αΣΑΠ_{ΣΑΠ/ΔΑΠ}$ και την $αΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$ (10,7±9,5 και 5,6±10,0 mmHg αντίστοιχα) ήταν σημαντικά μικρότερη συγκριτικά με την πτώση της αντίστοιχης βραχιόνιας ΣΑΠ. Αξίζει να σημειωθεί ότι η $βΣΑΠ_{osc}$ προσεγγίζει την $αΣΑΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$ κατά τη διάρκεια της ημέρας, ενώ η διαφορά τους διευρύνεται κατά τη διάρκεια της νύκτας (σχήμα 1). Όσον αφορά τις παραμέτρους ΠΠ, όλοι οι βραχιόνιοι δείκτες είχαν υψηλότερη μέση τιμή από τον αντίστοιχο αορτικό ($p<0{,}001$), πίνακας 2. Επιπλέον, με εξαίρεση τη $βΠΠ_{osc}$, παρατηρήθηκε μια στατιστικά σημαντική άνοδος για όλες τις βραχιόνιες και αορτικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια του ύπνου, όπως απεικονίζεται στο σχήμα 2, με την $αΠΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$ να παρουσιάζει μεγαλύτερη άνοδο συγκριτικά με την αντίστοιχη $βΠΠ_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$ (7,1±7,6 mmHg και 5,3±8,5 mmHg αντίστοιχα, $p<0{,}001$).



Σχήμα 1. *Κιρκάδιο πρότυπο της βραχιόνιας και αορτικής συστολικής αρτηριακής πίεσης, καθώς επίσης της διαστολικής και μέσης αρτηριακής πίεσης (άξονας y: mmHg, άξονας x: ώρα).*

ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, βΣΑΠ: βραχιόνια συστολική αρτηριακή πίεση, osc: συστολική αρτηριακή πίεση με χρήση ταλαντωσιμετρικής μεθόδου, ΜΑΠ/ΔΑΠ: βαθμονόμηση με χρήση της μέσης και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ΣΑΠ/ΔΑΠ: βαθμονόμηση με χρήση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, αΣΑΠ: αορτική συστολική αρτηριακή πίεση.



Σχήμα 2. *Κιρκάδιο πρότυπο της βραχιόνιας και αορτικής πίεσης παλμού (άξονας y: mmHg, άξονας x: ώρα).*

βΠΠ: βραχιόνια πίεση παλμού, αΠΠ: αορτική πίεση παλμού, osc: συστολική αρτηριακή πίεση με χρήση ταλαντωσιμετρικής μεθόδου, ΜΑΠ/ΔΑΠ: βαθμονόμηση με χρήση της μέσης και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ΣΑΠ/ΔΑΠ: βαθμονόμηση με χρήση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης.

Περιπατητικοί δείκτες ΕΠΠ

Η 24ωρη κατανομή της ενίσχυσης της πίεσης παλμού με εφαρμογή των δύο διαφορετικών μεθόδων βαθμονόμησης παρουσιάζεται στο σχήμα 3α. Παρατηρήθηκε σημαντική μεταβλητότητα όλων των παραμέτρων ΕΠΠ (σχετική και απόλυτη διαφορά), με σημαντικά χαμηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου (Πίν. 2).

Άλλες περιπατητικές αιμοδυναμικές παράμετροι

Η κιρκάδια μεταβλητότητα των καρδιακών σφύξεων (ΚΣ), του ΔΕ και της ΤΜΣΚ παρουσιάζονται στα σχήματα 3β, 3γ και 3δ αντίστοιχα. Η ΤΜΣΚ και οι ΚΣ εμφανίζουν κιρκάδια μεταβολή, με χαμηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ ο ΔΕ παρουσιάζει αντίστροφο πρότυπο, με υψηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Μέσες τιμές της βραχιόνιας και αορτικής πίεσης (mmHg), της ενίσχυσης πίεσης παλμού (ΕΠΠ, σχετική [σΕΠΠ, %] ή απόλυτη [αΕΠΠ, mmHg]), των καρδιακών σφύξεων (ΚΣ, σφύξεις/λεπτό), της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος (ΤΜΣΚ, m/sec), του δείκτη επαύξησης (ΔΕ, %) κατά τη διάρκεια του 24ώρου, της περιόδου εγρήγορσης και του ύπνου καθώς και της διαφοράς εγρήγορσης – ύπνου (Δ) των ανωτέρω παραμέτρων

	24ωρο	**εγρήγορση**	**ύπνος**	**Δ (εγρήγορση-ύπνος)**
ΜΑΠ, mmHg	102,1 ± 10,1	105,6 ± 10,5**	92,7 ± 10,8	12,9 ± 7,7
ΔΑΠ, mmHg	80,7 ± 9,8	84,2 ± 10,3**	71,5 ± 9,9	12,6 ± 7,1
βΣΑΠ$_{osc}$, mmHg	127,4 ± 12,2$^{\#}$	131,0 ± 12,6$^{\#**}$	117,7 ± 13,4$^{\#}$	13,3 ± 9,3$^{\#}$
βΣΑΠ$_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$, mmHg	138,3 (130,8· 147,2)$^{\#}$	140,7 (132,6· 150,0)$^{\#***}$	133,3 (123,6· 143,3)$^{\#}$	7,5 ± 11,3$^{\#}$
βΠΠ$_{ΣΑΠ/ΔΑΠ}$, mmHg	45,1 (40,5· 50,6)$^{\#}$	44,9 (40,4· 51,0)$^{\#}$	44,8 (39,9· 50,2)$^{\#}$	0,7 (-2,8· 4,0)$^{\#}$
βΠΠ$_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$, mmHg	55,6 (48,2· 64,2)$^{\#}$	53,7 (46,8· 62,8)$^{\#**}$	59,1 (51,3· 68,1)$^{\#}$	-5,3 ± 8,5#
αΣΑΠ$_{ΣΑΠ/ΔΑΠ}$, mmHg	118,1 ± 11,7	121,1 ± 12,0**	110,4 ± 13,1	10,7 ± 9,5
αΣΑΠ$_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$, mmHg	130,4 ± 13,4	132,1 ± 13,8**	126,5 ± 14,7	5,6 ± 10,0
αΠΠ$_{ΣΑΠ/ΔΑΠ}$, mmHg	34,5 (31,2· 39,6)	33,8 (30,2· 38,9)**	36,7 (32,7· 41,9)	-2,6 ± 5,8
αΠΠ$_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$, mmHg	46,4 (40,0· 53,5)	44,0 (38,1· 51,5)**	51,6 (45,4· 59,6)	-7,1 ± 7,6
σΕΠΠ$_{ΣΑΠ/ΔΑΠ}$	1,30 (1,25· 1,36)	1,32 (1,27· 1,38)**	1,22 (1,17· 1,30)	0,09 (0,03· 0,16)
σΕΠΠ$_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$	1,20 (1,17· 1,23)	1,22 (1,18· 1,26)**	1,14 (1,11· 1,18)	0,07 ± 0,08
αΕΠΠ$_{ΣΑΠ/ΔΑΠ}$, mmHg	9,50 (8,22· 11,34)	10,33 (8,81· 12,08)**	7,33 (5,73· 9,59)	2,73 (0,91· 4,59)
αΕΠΠ$_{ΜΑΠ/ΔΑΠ}$, mmHg	9,00(7,51· 11,18)	9,53 (7,89· 11,72)**	7,08 (5,39· 10,06)	2,14 (0,01· 4,11)
ΚΣ, σφύξεις/min	71,8 ± 8,8	74,9 ± 9,4**	63,3 ± 8,4	11,6 ± 6,6
ΤΜΣΚ, m/sec	7,7 (6,7· 8,9)	7,8 (6,8· 9,0)**	7,4 (6,4· 8,7)	0,4 ± 0,3
ΔΕ, %	27,9 ± 9,7	25,9 ± 9,1**	33,2 ± 12,4	–7,4 ± 7,6
ΔΕ75, %	25,8 ± 8,7	25,5 ± 8,2*	26,3 ± 11,8	–0,8 ±7,8

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή διάμεσος και διατεταρτημοριακό εύρος, κατά περίπτωση. ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, βΣΑΠ: βραχιόνια συστολική αρτηριακή πίεση, osc: συστολική αρτηριακή πίεση με χρήση ταλαντωσιμετρικής μεθόδου, ΜΑΠ/ΔΑΠ: βαθμονόμηση με χρήση της μέσης και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ΣΑΠ/ΔΑΠ: βαθμονόμηση με χρήση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, αΣΑΠ: αορτική συστολική αρτηριακή πίεση, βΠΠ: βραχιόνια πίεση παλμού, αΠΠ: αορτική πίεση παλμού, σΕΠΠ: σχετική ενίσχυση πίεσης παλμού, αΕΠΠ: απόλυτη ενίσχυση πίεσης παλμού, ΚΣ: καρδιακές σφύξεις, ΤΜΣΚ: ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος, ΔΕ: δείκτης επαύξησης, ΔΕ75: δείκτης επαύξησης σταθμισμένος για τις καρδιακές σφύξεις. Η μέση και η διαστολική αρτηριακή πίεση θεωρείται ότι είναι πανομοιότυπες στη βραχιόνια αρτηρία και την αορτή.

*p<0,05, **p<0,001 για τις μεταβολές των παραμέτρων μεταξύ εγρήγορσης και ύπνου

#p<0,001 για τις διαφορές μεταξύ της βραχιόνιας και της αντίστοιχης αορτικής παραμέτρου

άξονας y: σΕΠΠ, ΜΑΠ/ΔΑΠ: βαθμονόμηση με χρήση της μέσης και διαστολικής αρτηριακής πίεσης, ΣΑΠ/ΔΑΠ: βαθμονόμηση με χρήση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης

άξονας y: ΔΕ (%)

άξονας y: ΚΣ (σφύξεις/λεπτό)

άξονας y: ΤΜΣΚ (m/sec)

Σχήμα 3. *Κιρκάδιο πρότυπο της σχετικής ενίσχυσης της πίεσης παλμού (σΕΠΠ, σχήμα 3α), των καρδιακών σφύξεων (ΚΣ, σχήμα 3β), του δείκτη επαύξησης (ΔΕ, σχήμα 3γ) και της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος (ΤΜΣΚ, σχήμα 3δ) (άξονας x: ώρα).*

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η 24ωρη κιρκάδια μεταβολή περιφερικών και κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, συγκεκριμένα της βραχιόνιας και αορτικής ΣΑΠ και ΠΠ καθώς και της αρτηριακής σκληρίας (όπως αξιολογήθηκε με την ΤΜΣΚ) και των ανακλώμενων κυμάτων πίεσης (όπως αξιολογήθηκαν με το ΔΕ και το ΔΕ σταθμισμένο για τις σφύξεις [ΔΕ75]) με χρήση μιας ταλαντωσιμετρικής συσκευής. Όλες οι προαναφερθείσες παράμετροι εμφάνισαν κιρκάδια μεταβλητότητα. Τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης μπορούν να συνοψισθούν στα κάτωθι: α) όλες οι παράμετροι ΑΠ παρουσίασαν κιρκάδια κατανομή, με χαμηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου για τη ΜΑΠ, ΔΑΠ, βραχιόνια και αορτική ΣΑΠ, αλλά υψηλότερες τιμές για την ΠΠ, β) παρατηρήθηκε κιρκάδια κατανομή της ενίσχυσης της πίεσης παλμού και συγκεκριμένα πρότυπο εμβύθισής της κατά τη διάρκεια του ύπνου, γ) η ΤΜΣΚ αυξήθηκε, αλλά ο ΔΕ μειώθηκε κατά τη διάρκεια του ύπνου. Τα ανωτέρω αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από τη μέθοδο βαθμονόμησης αλλά και τον τύπο υπολογισμού της ΕΠΠ.

Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που αξιολογεί το κιρκάδιο πρότυπο βραχιόνιων και κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων, οι οποίες αξιολογήθηκαν ταυτόχρονα, σε ένα σχετικά μεγάλο πληθυσμό υπερτασικών ατόμων. Οι μέχρι σήμερα υπάρχουσες μελέτες που αναφέρονται στον κιρκάδιο ρυθμό της αορτικής ΑΠ ή της ΕΠΠ αποτελούνται από σαφώς μικρότερο πληθυσμό, ενώ σε καμία από αυτές δεν γίνεται αναφορά στο ρόλο της ΤΜΣΚ ή του ΔΕ[25-27]. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήσαμε ένα κιρκάδιο ρυθμό της βραχιόνιας και αορτικής ΑΠ, με σημαντικά χαμηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μια μικρότερη πτώση που παρατηρήθηκε κατά τις απογευματινές ώρες αντιστοιχεί στην περίοδο του μεσημεριανού ύπνου. Παρά τις ομοιότητες του ημερήσιου προτύπου κατανομής των προαναφερθέντων παραμέτρων, σημειώθηκε μια δυσανάλογα αυξημένη βραδινή πτώση της βραχιόνιας συγκριτικά με την αορτική ΣΑΠ. Τα προαναφερθέντα ευρήματα είναι πολύ σημαντικά, αν λάβουμε υπόψη τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία της νυκτερινής βραχιόνιας ΣΑΠ ως προς τα καρδιαγγειακά επεισόδια[29,30]. Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η βραχιόνια ΣΑΠ προσεγγίζει κατά τη διάρκεια του ύπνου την αορτική ΣΑΠ, δηλαδή την πίεση που –ανατομικά και παθοφυσιολογικά– σχετίζεται στενότερα με τα σημεία βλάβης οργάνων (καρδιά, νεφροί, εγκέφαλος) και η οποία έχει φανεί ότι σχετίζεται καλύτερα από τη βραχιόνια πίεση με δείκτες βλάβης οργάνων-στόχων[21,22,41] και έχει σημαντική προγνωστική αξία για καρδιαγγειακά επεισόδια[42]. Τα ανωτέρω πιθανόν να προσφέρουν μια ερμηνευτική προσέγγιση της προαναφερθείσας υπεροχής της νυκτερινής βραχιόνιας ΣΑΠ.

Επιπλέον, η βραχιόνια και αορτική ΠΠ εμφάνισαν ανεστραμμένο πρότυπο, με υψηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ η αύξηση αυτή ήταν μεγαλύτερη για την αορτική συγκριτικά με την αντίστοιχη βραχιόνια ΠΠ. Μοναδική εξαίρεση αποτέλεσε η βραχιόνια ΠΠ με χρήση της ΣΑΠ/ΔΑΠ βαθμονόμησης, για την οποία η μεταβολή εγρήγορσης-ύπνου δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα ανωτέρω αντανακλώνται και στον κιρκάδιο ρυθμό της ενίσχυσης της ΠΠ, η οποία επέδειξε 24ωρη μεταβλητότητα, με σημαντικά χαμηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επιπρόσθετα, η ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος και ο δείκτης επαύξησης εμφάνισαν κιρκάδιο ρυθμό, με την πρώτη να παρουσιάζει χαμηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου ενώ τον δεύτερο να ακολουθεί αντίστροφο πρότυπο με υψηλότερες τιμές κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Θα πρέπει να αναγνωρίσουμε την παρουσία πιθανών περιορισμών της μελέτης μας. Καταρχήν, η συσκευή που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των αιμοδυναμικών παραμέτρων έχει πιστοποιηθεί μόνο σε στατικές συνθήκες έναντι τόσο της gold standard μη επεμβατικής μεθόδου όσο και έναντι επεμβατικών καταγραφών. Αυτό όμως ισχύει για κάθε συσκευή 24ωρης περιπατητικής καταγραφής. Επιπλέον, οι κλινικές επιπτώσεις της πτώσης της ΕΠΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου δεν μπορούν να διερευνηθούν από την παρούσα μελέτη. Τέλος, τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν μπορούν να γενικευθούν άμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς, π.χ. ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα καρδιαγγειακού κινδύνου.

Μελλοντικές μελέτες απαιτούνται για τη διερεύνηση του αποτελέσματος των διαφόρων αιμοδυναμικών και μη αιμοδυναμικών παραμέτρων στο φαινόμενο της εμβύθισης της ΕΠΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου καθώς και για την περαιτέρω αξιολόγηση των κλινικών επιπτώσεων και προοπτικών αυτού του αδιαμφισβήτητου φαινομένου. Είναι πιθανό άτομα με μεγαλύτερη εμβύθιση της ΕΠΠ να ωφεληθούν περισσότερο από τη χρήση της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της αορτικής πίεσης[21], όσο και ασθενείς που εμφανίζουν μεγαλύτερη 24ωρη διακύμανση των ανακλωμένων κυμάτων πίεσης και καρδιακών σφύξεων.

SUMMARY

Argyris AA, Nasothimiou Ε, Aissopou Ε, Papaioannou ThG, Sfikakis PP, Protogerou AD

Circadian pattern of pulse pressure amplification: the SAFAR study

Arterial Hypertension 2017; 26: 197-204.

IThe difference in pulse pressure (PP) between the peripheral arteries and the aorta, called pulse pressure amplification (PPamp), is a well-described physiological phenomenon shown to be independently associated with the incidence of cardiovascular events. Recent studies suggest that it exhibits circadian variability. Our aim was to determine the 24 hour circadian variability of PPamp, as well as of hemodynamic factors known to determine it. In 497 consecutive subjects (aged 54.1±12.8 years, 56.7% male, 79.7% hypertensives) we assessed the circadian pattern of peripheral and central arterial hemodynamics by 24-hour evaluation of brachial and aortic blood pressure (BP), augmentation index (AI) and pulse wave velocity (PWV) using a validated brachial-cuff based oscillometric device (Mobil-O-Graph, IEM). All parameters exhibited a circadian variation. Sleep dipping (i.e. decrease) pattern of PPamp, brachial and aortic systolic BP, mean BP and PWV was noted, while on the contrary higher sleep than wake values were observed for brachial PP, aortic PP and AI. A disproportionately higher sleep fall was noted for brachial as compared to aortic systolic BP. These data provide further evidence for the circadian rhythm of PPamp and its' sleep dipping pattern. Several implications regarding the clinical use of the aortic and brachial BP, especially during sleep time are raised, that should be further addressed in future research.

Key-words: Pulse pressure amplification, 24-hour ambulatory aortic blood pressure monitoring, circadian pattern.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nichols WW, O'Rourke MF, Vlachopoulos C. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles. 6th edition Edward Arnold; London. 2011.
2. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, Roman MJ, Safar ME, Smulyan H, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy: a consensus document. *Hypertension* 2007; 50(1): 154-60.
3. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009; 54(2): 375-83.
4. Benetos A, Thomas F, Joly L, Blacher J, Pannier B, Labat C, et al. Pulse pressure amplification a mechanical biomarker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(10): 1032-7.
5. Papaioannou TG, Protogerou AD, Stefanadis C. What to anticipate from pulse pressure amplification. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(10): 1038-40.
6. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39(3): 735-8.
7. Hashimoto J, Imai Y, 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.
8. McEniery CM, Yasmin, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, et al. Central pressure: variability and impact of cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008; 51(6): 1476-82.
9. Shim CY, Park S, Choi D, Yang WI, Cho IJ, Choi EY, et al. Sex differences in central hemodynamics and their relationship to left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(10): 1226-33.
10. Benetos A, Gautier S, Labat C, Salvi P, Valbusa F, Marino F, et al. Mortality and cardiovascular events are best predicted by low central/peripheral pulse pressure amplification but not by high blood pressure levels in elderly nursing home subjects: the PARTAGE (Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(16): 1503-11.
11. Cho SW, Kim BK, Kim JH, Byun YS, Goh CW, Rhee KJ, et al. Non-invasively measured aortic wave reflection and pulse pressure amplification are related to the severity of coronary artery disease. *J Cardiol* 2013; 62(2): 131-7.
12. Wassertheurer S, Burkhardt K, Heemann U, Baumann M. Aortic to brachial pulse pressure amplification as functional marker and predictor of renal function loss in chronic kidney disease. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014; 16(6): 401-5.
13. Bursztyn M, Norton GR, Ben-Dov IZ, Booysen HL, Sibiya MJ, Sareli P, et al. Aortic Pulse Pressure Amplification Imputed From Simple Clinical Measures Adds to the Ability of Brachial Pressure to Predict Survival. *Am J Hypertens* 2016; 29(6): 754-62.
14. Salvi P, Safar ME, Labat C, Borghi C, Lacolley P, Benetos A. Heart disease and changes in pulse wave velocity and pulse pressure amplification in the elderly over 80 years: the PARTAGE Study. *J Hypertens* 2010; 28(10): 2127-33.
15. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med* 2000; 5(3): 141-5.
16. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR. Pressure amplification explains why pulse pressure

is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001; 38(6): 1461-6.

17. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, Maki-Petaja K, McDonnell B, Sharman JE, et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005; 46(1): 221-6.
18. Hulsen HT, Nijdam ME, Bos WJ, Uiterwaal CS, Oren A, Grobbee DE, et al. Spurious systolic hypertension in young adults; prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J Hypertens* 2006; 24(6): 1027-32.
19. Lurbe E, Torro MI, Alvarez-Pitti J, Redon P, Redon J. Central blood pressure and pulse wave amplification across the spectrum of peripheral blood pressure in overweight and obese youth. *J Hypertens* 2016; 34(7): 1389-95.
20. Omboni S, Posokhov IN, Kotovskaya YV, Protogerou AD, Blacher J. Twenty-Four-Hour Ambulatory Pulse Wave Analysis in Hypertension Management: Current Evidence and Perspectives. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(10): 72.
21. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, Kollias GE, Konstantonis GD, Nasothimiou E, 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.
22. Zhang Y, Kollias G, Argyris AA, Papaioannou TG, Tountas C, Konstantonis GD, 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.
23. Aissopou EK, Argyris AA, Nasothimiou EG, Konstantonis GD, Tampakis K, Tentolouris N, et al. Ambulatory Aortic Stiffness Is Associated With Narrow Retinal Arteriolar Caliber in Hypertensives: The SAFAR Study. *Am J Hypertens* 2016; 29(5): 626-33.
24. Protogerou AD, Papaioannou TG, Sfikakis PP, Blacher J, Karatzis E, Lekakis JP, et al. Differences in pulse pressure day variability between the brachial artery and the aorta in healthy subjects. *Artery Res* 2011; 6(1): 34-40.
25. Jankowski P, Bednarek A, Olszanecka A, Windak A, Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D. Twenty-four-hour profile of central blood pressure and central-to-peripheral systolic pressure amplification. *Am J Hypertens* 2013; 26(1): 27-33.
26. Williams B, Lacy PS, Baschiera F, Brunel P, Dusing R. Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial: The Ambulatory Central Aortic Pressure (AmCAP) Study. *Hypertension* 2013; 61(6): 1168-76.
27. Boggia J, Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, Robaina S, Thijs L, et al. The Diurnal Profile of Central Hemodynamics in a General Uruguayan Population. *Am J Hypertens* 2016; 29(6): 737-46.
28. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46(1): 156-61.
29. Fagard RH, Celis H, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, 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. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57(1): 3-10.
31. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit* 2010; 15(4): 229-31.
32. Wei W, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010; 15(4): 225-8.
33. Wassertheurer S, Kropf J, Weber T, van der Giet M, Baulmann J, Ammer M, et al. A new oscillometric method for pulse wave analysis: comparison with a common tonometric method. *J Hum Hypertens* 2010; 24(8): 498-504.
34. Weber T, Wassertheurer S, Rammer M, Maurer E, Hametner B, Mayer CC, et al. Validation of a brachial cuff-based method for estimating central systolic blood pressure. *Hypertension* 2011; 58(5): 825-32.
35. Weiss W, Gohlisch C, Harsch-Gladisch C, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Oscillometric estimation of central blood pressure: validation of the Mobil-O-Graph in comparison with the SphygmoCor device. *Blood Press Monit* 2012; 17(3): 128-31.
36. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, Vrachatis D, Papaioannou TG, Tzamouranis D, 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.
37. Luzardo L, Lujambio I, Sottolano M, da Rosa A, Thijs L, Noboa O, et al. 24-h ambulatory recording of aortic pulse wave velocity and central systolic augmentation: a feasibility study. *Hypertens Res* 2012; 35(10): 980-7.
38. Nunan D, Wassertheurer S, Lasserson D, Hametner B, Fleming S, Ward A, et al. Assessment of central haemo-modynamics from a brachial cuff in a community setting. *BMC Cardiovasc Disord* 2012; 12: 48.
39. Papaioannou TG, Argyris A, Protogerou AD, Vrachatis D, Nasothimiou EG, Sfikakis PP, et al. Non-invasive 24 hour ambulatory monitoring of aortic wave reflection and arterial stiffness by a novel oscillometric device: the first feasibility and reproducibility study. *Int J Cardiol* 2013; 169(1): 57-61.
40. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit* 2013; 18(3): 173-6.
41. 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): 183-90.
42. 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(15): 1865-71.