



*Υπερηχογραφική διερεύνηση αθηροσκληρωτικής νόσου καρωτίδων, ως προγνωστικός δείκτης για στεφανιαία νόσο, και η συσχέτιση με την αρτηριακή υπέρταση

**Κ. Μπέρμπης
Α.-Δ. Μαυρογιάννη**

**Ε. Τσιτιρίδης
Ι. Ζαρίφης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αθηρωμάτωση είναι μια συστηματική νόσος που δεν περιορίζεται σε εντοπισμένα σημεία του κυκλοφορικού συστήματος. Οι ασθενείς με συμπτωματική στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο και οι ασθενείς με συμπτωματική καρωτιδική νόσο ίσως έχουν και ασυμπτωματική στεφανιαία νόσο. Η αθηρωμάτωση των καρωτίδων έχει μελετηθεί εκτενώς ως προδιαθεσικός παράγοντας για μελλοντικά καρδιαγγειακά επεισόδια και πιο ειδικά ως προγνωστικός δείκτης για στεφανιαία νόσο. Στην καρωτιδική νόσο η Duplex Υπερηχογραφία αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο πρώτης γραμμής για τον εντοπισμό αθηρωματικών αλλοιώσεων και τον υπολογισμό του βαθμού στένωσης. Τα χαρακτηριστικά της καρωτιδικής πλάκας είναι ο πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε σχέση με την CIMT (Carotid Intima Media Thickness). Η ηλικία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο διαβήτης αποτελούν κοινούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι οποίοι συμβάλλουν στη δημιουργία αθηρωμάτωσης στο καρδιαγγειακό σύστημα καθώς και νόσου καρωτίδων. Με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) να περιλαμβάνεται στις κύριες αιτίες αθηρωμάτωσης των καρωτίδων. Στην αναζήτηση στη βιβλιογραφία φαίνεται ότι το Intima Media Thickness (IMT) στις καρωτίδες αρτηρίες, σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, είναι αυξημένο σε σχέση με τους υγιείς. Πολυάριθμες μελέτες έχουν συσχετίσει το IMT με την αρτηριακή υπέρταση, αποδεικνύοντας πως είναι αυξημένο σε ασθενείς με παθολογικό φαινότυπο. Αν και πολλές μελέτες δείχνουν ότι η καρωτιδική στένωση σχετίζεται άμεσα με τη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης (BPV), η σχέση αυτή δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Στεφανιαία νόσος, Καρωτιδική νόσος, Αθηρωμάτωση, Υπέρταση, Υπέρηχος, IMT, καρωτιδική πλάκα, διακύμανση αρτηριακής πίεσης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Εκατομμύρια θάνατοι συμβαίνουν κάθε χρόνο λόγω της καρδιαγγειακής νόσου (στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικής καρδιακής ανεπάρκειας και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων)¹. Το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς που επιβίωσαν ύστερα από αγγειακό εγκε-

φαλικό επεισόδιο, ενώ τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν την πρώτη αιτία αναπηρίας παγκοσμίως, με την καρωτιδική νόσο να ευθύνεται για το 20% αυτών². Η διάγνωση της στεφανιαίας νόσου γίνεται συχνά πολύ καθυστερημένα, με το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ακόμα και το θάνατο να είναι η πρώτη ένδειξη της νόσου³.

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Καρδιολογικό Τμήμα, Γ. Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ιωάννης Ζαρίφης, Καρδιολογικό Τμήμα, Γ. Ν. «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2313307621

• E-mail: zarifs.john@gmail.com

Σε αυτό το άρθρο θα αναφερθούμε, κυρίως, στο κατά πόσο μπορεί η διερεύνηση της αθηροσκληρωτικής νόσου των καρωτίδων να λειτουργήσει ως προγνωστικός δείκτης για καρδιαγγειακά συμβάντα και ειδικά ως προγνωστικός δείκτης στεφανιαίας νόσου. Θα περιγράψουμε δε το ρόλο παραγόντων ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου και ιδιαίτερα της αρτηριακής υπέρτασης.

Η ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

Η αθηρωμάτωση είναι μια συστηματική νόσος που δεν περιορίζεται σε εντοπιζόμενα σημεία του κυκλοφορικού συστήματος, αλλά επηρεάζει τις αρτηρίες στο σύνολο του ανθρώπινου σώματος.⁴ Ασθενείς με συμπτωματική αθηρωμάτωση σε ένα όργανο, π.χ. στην καρδιά, δεν βρίσκονται μόνο στον κίνδυνο οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM) αλλά και σε αυξημένο κίνδυνο εκδηλώσεων από τον εγκέφαλο [Παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΠΑΕΕ) και ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΙΑΕΕ)] ή περιφερικής αγγειοπάθειας. Ασθενείς που προηγουμένως υπέστησαν ΠΑΕΕ ή ΙΑΕΕ, λόγω καρωτιδικής νόσου, βρίσκονται σε διπλάσιο ή τριπλάσιο κίνδυνο για OEM σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Παρομοίως, ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο βρίσκονται σε τριπλάσιο κίνδυνο για ΠΑΕΕ ή ΙΑΕΕ, ενώ ασθενείς με περιφερική αρτηριοπάθεια έχουν τρεις ή τέσσερις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό⁵.

Η αθηροσκληρότωση είναι μία πολυεστιακή, υποβόσκουσα, χρόνια, ανοσοφλεγμονώδης νόσος, των μεγάλου και μέσου μεγέθους αρτηριών, που στην εξέλιξη της σημαντικό ρόλο παίζουν τα λιπίδια. Ενδοθηλιακά κύτταρα, λευκά αιμοσφαίρια, κύτταρα του έσω χιτώνα των λείων μυών, είναι οι βασικοί πρωταγωνιστές στην εξέλιξη της νόσου. Η αθηρωμάτωση από μόνη της είναι σπάνια θανατηφόρα, η θρόμβωση όμως σε μία ραγείσα πλάκα είναι αυτή που προκαλεί τα κλινικά συμβάντα⁶. Οι πλάκες που ρήγνυνται χαρακτηρίζονται από μεγάλο, πλούσιο σε λιπίδια πυρήνα, λεπτό ινώδες περιβλήμα που περιλαμβάνει κύτταρα λείων μυϊκών ινών και πολλά μακροφάγα, αγγειογένεση, φλεγμονή του χιτώνα και αναδιαμόρφωση αυτού⁴. Μολονότι είναι κοινώς αποδεκτή η συσχέτιση μεταξύ καρωτιδικής νόσου και στεφανιαίας νόσου, ο βαθμός συσχέτισης δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η αποφρακτική αρτηριακή νόσος που εντοπίζεται στον καρωτιδικό διχασμό ή στην αρχική μοίρα της έσω καρωτίδας και οφείλεται στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας που προκαλεί στένωση του αγγειακού αυλού, με κίνδυνο την πρόκληση ισχαιμικού παροδικού ή μόνιμου ΑΕΕ, ονομάζεται καρωτιδική νόσος.

Η αθηρωμάτωση στις έσω καρωτίδες (ICA) αρχίζει ως διόγκωση των αγγειακών τοιχωμάτων. Όταν η πάχυνση του έσω-μέσου χιτώνα είναι μεγαλύτερη του 1 mm χρησιμοποιείται η ορολογία της αθηρωματικής πλάκας. Για να περιγράψουμε τη μείωση του αυλού του αγγείου χρησιμοποιούμε τον όρο μείωση της διαμέτρου⁵. Για τη μέτρηση του βαθμού της στένωσης της ICA, έχουν προταθεί διάφορες κατατάξεις και κριτήρια με επικρατούσες στην καθ' ημέραν πράξη αυτές που έχουν προκύψει από τις NASCET και ECST^{7,8,9}.

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ

Η αιμάτωση του καρδιακού μυός γίνεται από τις στεφανιαίες αρτηρίες. Η στένωση των αρτηριών αυτών ορίζεται ως στεφανιαία νόσος και προκαλείται από τη συσσώρευση αθηρωματικού υλικού στον αυλό τους. Σήμερα, μια πλειάδα επεμβατικών και μη επεμβατικών μεθόδων είναι διαθέσιμες για την προσέγγιση της υποκλινικής αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αγγείων. Η κλασική αγγειογραφία των στεφανιαίων αγγείων είναι μια επεμβατική μέθοδος η οποία χρησιμοποιείται ευρέως για να προσδιοριστεί η ύπαρξη και η έκταση της στεφανιαίας νόσου. Στα τελευταία χρόνια, παρόμοιες πληροφορίες μπορεί να ληφθούν από λιγότερο επεμβατικές μεθόδους, όπως η αξονική τομογραφία με χρήση σκιαγραφικού. Σε κάθε περίπτωση όμως το gold standard στη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου παραμένει η κλασική αγγειογραφία των στεφανιαίων αγγείων^{10,11}.

ΣΧΕΣΗ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑΣ ΝΟΣΟΥ

Οι ασθενείς με συμπτωματική στεφανιαία νόσο μπορεί να έχουν ασυμπτωματική καρωτιδική νόσο, και οι ασθενείς με συμπτωματική καρωτιδική νόσο ίσως έχουν και ασυμπτωματική στεφανιαία νόσο. Η κύρια αιτία θανάτου ύστερα από παροδικό ή μό-

νιο ΑΕΕ είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου και όχι ένα νέο ΑΕΕ. Η στεφανιαία νόσος είναι υπεύθυνη για τις σοβαρότερες περιεγχειρητικές επιπλοκές έπειτα από χειρουργική θεραπεία περιφερικής αγγειοπάθειας και για την περαιτέρω νοσηρότητα και θνητότητα. Η έκταση της καρωτιδικής αθηρωμάτωσης, υπερηχογραφικά διαπιστωμένης, συσχετίζεται ισχυρά και ανεξάρτητα με τη στεφανιαία νόσο^{12,13}.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ – DUPLEX ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΑ (DUS)

Στην καρωτιδική νόσο η DUS αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο πρώτης γραμμής για τον εντοπισμό στένωσης 70% με 99% της έσω καρωτιδας, και ενδείκνυται για την αξιολόγηση ασθενών με εκδήλωση ΑΕΕ ή ΠΑΕΕ για τον εντοπισμό αθηρωματικών αλλοιώσεων και τον υπολογισμό του βαθμού στένωσης¹⁴. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνεται το χαμηλό κόστος και ο μεγαλύτερος αριθμός ΑΕΕ που θα προληφθούν λόγω της γρήγορης διάγνωσης. Η DUS είναι λιγότερο αποτελεσματική στο να εντοπίσει στενώσεις 50-69%¹⁴. Σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να χρησιμοποιηθεί συμπληρωματικά η CEMRA ή MDCTA^{15,16}. Ένα ακόμη πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι δεν έχει καμία αντένδειξη, δεν χρησιμοποιεί ακτινοβολία, και το αποτέλεσμα της εξέτασης είναι άμεσα διαθέσιμο. Ωστόσο, χρειάζεται αρκετή εκπαίδευση και εμπειρία⁷. Όταν η έγχρωμη Doppler υπερηχοτομογραφία είναι μη διαγνωστική ή αναδεικνύει στένωση ενδιάμεσης βαρύτητας 50-69% σε έναν ασυμπτωματικό ασθενή, απαιτείται συμπληρωματικός απεικονιστικός έλεγχος με MRA, CTA ή DSA πριν από κάθε είδους επέμβαση^{15,16}.

ΠΑΧΟΣ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ (CIMT)

Το αρτηριακό τοίχωμα αποτελείται από τρία ξεχωριστά στρώματα ή χιτώνες: τον έσω χιτώνα (intima), το μέσο χιτώνα (media) και τον έξω χιτώνα (adventia). Ο έσω χιτώνας καλύπτεται από μια λεπτή στιβάδα κυττάρων, τα ενδοθηλιακά, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στην ομοιοστασία του αγγειακού τοιχώματος, όσο και σε μια σειρά άλλων διεργασιών, όπως η θρόμβωση, ο αγγειακός τόνος και η διακίνηση κυττάρων διαμέσου

του αρτηριακού τοιχώματος. Εξωτερικά, τον έσω χιτώνα καλύπτει ο μέσος χιτώνας που αποτελείται κυρίως από λεία μυϊκά κύτταρα και συνδετικό ιστό. Ο μέσος χιτώνας ποικίλλει σε μέγεθος στις διάφορες αρτηρίες, ανάλογα με τη λειτουργικότητά τους. Εξωτερικά, το μέσο χιτώνα καλύπτει ο έξω χιτώνας που αποτελείται κυρίως από χαλαρό συνδετικό και λιγότερο από ελασίνη, λεία μυϊκά κύτταρα, κολλαγόνο και ινοβλάστες.

Υπερηχογραφικά, το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα οριοθετείται από μια διπλή γραμμή που απεικονίζεται στο εγγύς και το άπω τοίχωμα των κοινών καρωτιδών, σε επιμήκη σάρωση. Σχηματίζεται από δύο παράλληλες γραμμές αποτελούμενες από τις παρυφές των δυο ανατομικών ορίων: το όριο αυλού-έσω χιτώνα και το όριο μέσου χιτώνα, έξω χιτώνα¹⁷.

Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΟΥ CIMT

Η μέτρηση του CIMT μπορεί να χρησιμοποιηθεί: σαν βιοδείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου, εναλλακτικό καταληκτικό σημείο σε κλινικές μελέτες, ή στη λήψη κλινικής απόφασης και εκτίμησης κινδύνου σε μεμονωμένους ασθενείς. Αναφορικά με τη χρήση του σαν βιοδείκτη στο γενικό πληθυσμό σε μία μετα-ανάλυση του 2012 οι συγγραφείς προσθέτοντας περισσότερες μελέτες αναθεώρησαν προηγούμενα δεδομένα τους¹⁸, μειώνοντας την αύξηση του κινδύνου για εγκεφαλικό σε 12% (HR 1,12· 95% CI 1,10-1,15) και εμφράγματος σε 8% (HR 1,08· 95% CI 1,05-1,10). Επιπλέον, κατέληξαν ότι με τη χρήση του Framingham Risk Score σε συνδυασμό με το CIMT περισσότερο από το 90% των ασθενών, με ή χωρίς προηγηθέντα αγγειακά συμβάντα, διατήρησε την κατάταξή του στο Framingham Risk Score. Για όσους κατατάσσονταν ως μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου, με τα στοιχεία από τη μέτρηση του CIMT, σε ένα ποσοστό 20% επανακατατάσσονται σε υψηλότερου επιπέδου κίνδυνο, ενώ το 4,6% σε χαμηλότερο επίπεδο¹⁹. Είναι γνωστό από μελέτες παρατήρησης ότι η μέτρηση του CIMT στο γενικό πληθυσμό δεν προβλέπει μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάντα²⁰, επιπρόσθετα δεν τροποποιεί σημαντικά το προφίλ κινδύνου, επομένως δεν θα πρέπει να γίνεται σαν ρουτίνα.¹⁹ Ωστόσο, η αύξηση του CIMT με την πάροδο του χρόνου καταγράφεται σε αρκετούς υποπληθυσμούς, όπως καπνιστές, υπέρτασικούς, διαβητικούς, υπερχοληστεραιμικούς, παχύσαρκους και

έχοντες μεταβολικό σύνδρομο²¹, σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα²², σε νοσούντες από HIV²³, ή ασθενείς με περιοδοντίτιδα²⁴.

Διάφορες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί για να εξηγήσουν αυτή τη μεταβολή. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι οι μικρές αλλαγές που επισυμβαίνουν στο CIMT υποβοηθούμενες και από το φυσιολογικό έως σημαντικό περιθώριο λάθους στη μέτρηση στις διάφορες cohort μελέτες καθώς και το μικρό ποσοστό συμβάντων, ειδικά στον ασυμπτωματικό πληθυσμό, δημιουργούν δυσκολίες στη δημιουργία ισχυρών συσχετίσεων²⁵. Σε κάθε περίπτωση τα τελευταία χρόνια φαίνεται να περιορίζεται η κλινική σημασία του CIMT και να εντοπίζεται περισσότερο το ενδιαφέρον στη μελέτη της καρωτιδικής πλάκας και των χαρακτηριστικών αυτής καθώς και στα κλινικά χαρακτηριστικά της^{26,27}.

Η ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ ΤΗΣ ΑΘΗΡΩΜΑΤΙΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ

Μετα-ανάλυση 11 πληθυσμιακών μελετών (54.336 ασθενείς) έδειξε ότι η καρωτιδική πλάκα σε σύγκριση με το CIMT έχει σημαντικά υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια στην πρόβλεψη μελλοντικών μυοκαρδιακών εμφραγμάτων (AUC 0,64 vs 0,61 $p=0,04$). Άλλη μετα-ανάλυση 27 διαγνωστικών μελετών κοόρτης (4.878 ασθενείς) έδειξε ισχυρότερη αλλά όχι στατιστικά σημαντική διαγνωστική ακρίβεια στην πρόβλεψη μυοκαρδιακών συμβάντων της καρωτιδικής πλάκας σε σχέση με το CIMT (AUC 0,76 vs 0,74, $p=0,21$)²⁸.

Η καρωτιδική πλάκα εμφανίζεται να είναι πιο ισχυρός προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου σε σχέση με το CIMT. Ποσοτικές μετρήσεις, όπως ο αριθμός των πλακών, το πάχος, η επιφάνεια καθώς και η τρισδιάστατη εκτίμηση του όγκου αποτελούν πολύ πιο ευαίσθητους προγνωστικούς δείκτες²⁸. Περιορισμένα δεδομένα δείχνουν ότι τα χαρακτηριστικά της πλάκας, συμπεριλαμβανομένης και της αγγείωσης της, μπορούν να βελτιώσουν τη διαστρωμάτωση κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων²⁹.

Ένας αξιοσημείωτος αριθμός επιδημιολογικών στοιχείων έχει δείξει ότι η ποσοτικοποίηση του βάρους της πλάκας μέσω υπερηχογραφικής μελέτης είναι πιο ισχυρός δείκτης πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου από ό,τι το IMT^{30,31}. Ωστόσο, περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν για τη συσχέτιση της εξέλιξης της πλάκας και του καρδιαγγειακού

συμβάντος^{32,33}. Δύο επιδημιολογικές μελέτες σε ασθενείς με αγγειακή νόσο έχουν γίνει προς αυτήν την κατεύθυνση^{34,35}. Μετρώντας την επιφάνεια της πλάκας³⁴ και το συνολικό όγκο της³⁵, η εξέλιξη της συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με μελέτες που έδειξαν ότι με ορθό έλεγχο των καρδιαγγειακών κινδύνων, ο σχηματισμός και η έκταση της πλάκας δε συσχετιζόταν με κίνδυνο στεφανιαίου επεισοδίου, και ο κίνδυνος εγκεφαλικού ελαττώθηκε σημαντικά. Διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων σχετίζονται ίσως με τη διαφορετική μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε.

Οι Wannarong et al. (2013) αναφέρουν ότι η εξέλιξη του όγκου της πλάκας σχετίζεται κυρίως με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων από ό,τι η εξέλιξη της έκτασης της πλάκας³⁶. Στη Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis που περιελάμβανε 6 μετρήσεις της καρωτιδικής πλάκας, μόνο η παρουσία της πλάκας που οριζόταν ως στένωση $\geq 25\%$ της διαμέτρου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού³⁷. Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη η εξέλιξη της πλάκας δεν αξιολογήθηκε.

Τα αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι ένας αριθμός βασικών κλινικών χαρακτηριστικών και τα υπερηχογραφικά χαρακτηριστικά της πλάκας αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για καρδιακά συμβάντα. Κλινικά χαρακτηριστικά προστιθέμενα στο βαθμό της στένωσης βελτιώνουν τη δυνατότητα πρόβλεψης, ενώ αν προστεθούν και χαρακτηριστικά της πλάκας, τότε η πρόβλεψη βελτιώνεται ακόμη περισσότερο. Ο βαθμός στένωσης, η υψηλή συστολική αρτηριακή πίεση, τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης, το ιστορικό καπνίσματος πάνω από 10 PY, η χαμηλή τιμή 'κλίμακας του Γκρι' (Gray-Scale Median, GSM), το μεγάλο μέγεθος πλάκας, οι πλάκες τύπου 1, 2 και 3 και παρουσία Discrete White Areas (DWAs) χωρίς ακουστική σκιά σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{38,39}.

Η ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΥΡΙΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ ΤΩΝ ΚΑΡΩΤΙΔΩΝ

Η ηλικία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο διαβήτης αποτελούν κοινούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (CVRFs), οι οποίοι συμβάλλουν στη δημιουργία αθηρωμάτωσης στο καρδιαγγειακό σύστημα και νόσου καρωτίδων⁴⁰. Ωστόσο, η επίπτωση αυτών των παραγόντων στην αύξηση του

CIMT και το βαθμό της βαρύτητας της νόσου πρέπει περαιτέρω να διευκρινιστεί⁴¹.

Ιδιαίτερος πρέπει να αναφερθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης αθηροσκληρώσεως αυξάνεται με την παρουσία πολλαπλών παραγόντων κινδύνου⁴². Επιδημιολογικά στοιχεία καταδεικνύουν τη μεγάλη σημασία αυτού στην πρόγνωση και πρόληψη στεφανιαίας νόσου. Πρόσφατα, αρκετές μελέτες επιβεβαιώνουν την αξία των πολλαπλών παραγόντων κινδύνου στο CIMT από ό,τι ανεξάρτητοι CVRFs σε διαφορετικά σύνολα πληθυσμών⁴³.

Μία σημαντική σχέση συσχέτισης έχει βρεθεί μεταξύ της υπέρτασης και της σοβαρότητας της αρτηριοσκληρώσεως των καρωτίδων. Έχει φανεί ότι η υπέρταση (ακόμα και η οριακή), το άρρεν φύλο, το κάπνισμα και η ηλικία >65 ετών αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για πιο παχύ IMT. Ωστόσο, ΑΥ και κάπνισμα αποτελούν τα δύο καθοριστικά στοιχεία καρωτιδικής στένωσης >50%^{44,45}.

IMT ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η ΑΥ είναι ένας από τους σοβαρότερους κινδύνους εμφάνισης καρδιακής νόσου, και προκαλεί το θάνατο περίπου 50% των ασθενών με στεφανιαία νόσο και καρδιακή ανεπάρκεια, εάν παραμείνει αθεράπευτη. Φάνηκε σε πολλές μελέτες ότι το IMT στις καρωτίδες αρτηρίες σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση είναι αυξημένο σε σχέση με τους υγιείς, κατάσταση η οποία μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη υποκλινικής αθηρωμάτωσης⁴⁶.

Το αυξανόμενο CIMT είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και φυσικά μετρήσιμος για τη διάγνωση της υποκλινικής αθηροσκληρώσεως. Σε μελέτη το 2016, συγκρίθηκε το CIMT σε υγιείς και ασθενείς με ΑΥ και βρέθηκε πως σχετίζεται άμεσα με την ηλικία. Η μέση τιμή του CIMT σε ενήλικες άντρες φαίνεται να είναι αυξημένη σε σχέση με ενήλικες γυναίκες στην ίδια ηλικία. Παρά ταύτα ο ρυθμός αύξησης του CIMT είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι το μέσο CIMT στους υπερτασικούς σε σχέση με τους αντίστοιχους υγιείς ήταν αυξημένο (κατ' αντιστοιχία σε φύλο και ηλικία)⁴⁶.

Σε άλλες μελέτες διαπιστώθηκε ότι το CIMT σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακού συμβάντος ήταν σημαντικά υψηλότερο από ό,τι στους υγιείς. Στα αρχικά στάδια της αθηρωμάτωσης, μηχανισμοί που λειτουργούν αντισταθμιστικά αποτρέπουν τη

μείωση του αυλού των αρτηριών με αύξηση του IMT. Παρά την ύπαρξη αυτών των μηχανισμών, αιμοδυναμικές μεταβολές συνεχίζουν να συμβαίνουν στα τοιχώματα των αρτηριών έχοντας ως αποτέλεσμα την καρωτιδική νόσο⁴⁷.

Συγκρίθηκαν επίσης το IMT σε αρρυθμιστους υπερτασικούς και ασθενείς με καλά ρυθμισμένη ΑΠ. Το αποτέλεσμα έδειξε ότι το CIMT και στις δύο ομάδες ασθενών ήταν υψηλότερο από ό,τι στους υγιείς⁴⁸. Φάνηκε επίσης, ότι ο μέσος όρος ανάπτυξης IMT στην έσω καρωτίδα ήταν σημαντικά αυξημένος σε σχέση με αυτό στην κοινή καρωτίδα και το διχασμό. Το IMT στην κοινή έσω καρωτίδα είχε σημαντική συσχέτιση με τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φύλο, υπέρταση, διαβήτης και κάπνισμα)⁴⁹.

ΔΙΑΚΥΜΑΝΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΡΩΤΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι η διακύμανση της αρτηριακής πίεσης (BPV) αποτελεί προγνωστικό δείκτη για καταστροφή οργάνων, και μάλιστα είναι σημαντικότερη από την αυξημένη αρτηριακή πίεση, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η μείωση της BPV είναι μεγαλύτερης σημασίας από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης⁵⁰. Πρόσφατη έρευνα δείχνει επίσης ότι η BPV είναι υψηλότερη σε υπερτασικούς ασθενείς από ό,τι στον υγιή πληθυσμό. Επομένως, ρύθμιση της BPV είναι σημαντικό στοιχείο αντιμετώπισης των υπερτασικών ασθενών και των ασθενών με αθηροσκληρωτική νόσο⁵¹. Η BPV έχει οριστεί ποικιλοτρόπως, ανάλογα με τη χρονική διάρκεια: very short-term (beat-to-beat), short-term (minute-to-minute or reading-to-reading within a 24-h period), middle-term (day-to-day), long-term (visit-to-visit and seasonal), από όπου διαφορετικές μετρήσεις BPV έχουν προέλθει, περιλαμβάνοντας τις τυπικές αποκλίσεις (SD) της συστολικής πίεσης (ΣΑΠ), διαστολικής (ΔΑΠ) και pulse pressure (PP). Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες κυρίως εστίασαν στην αυξημένη BPV αγνοώντας την κλινική σημασία της μειωμένης BPV⁵².

Οι περισσότερες μέθοδοι μέτρησης BPV έχουν συνάφεια και θετική συσχέτιση με την καταστροφή οργάνου-στόχου⁵³. Διάφοροι παράγοντες, όπως νευροενδοκρινείς παράγοντες, ελαστικότητα αγγειακού τοιχώματος, περιβαλλοντικοί παράγοντες, συναισθηματική φόρτιση και απότομες κινήσεις επηρεάζουν τις τιμές της BPV. Αν και πολλές μελέ-

τες δείχνουν ότι η καρωτιδική στένωση σχετίζεται άμεσα με την BPV η σχέση αυτή δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί^{54,55}.

Η BPV σχετίζεται στενά με στένωση καρωτίδων. Ωστόσο, λόγω της ύπαρξης ποικίλων μεθόδων καταγραφής της BPV και της πτωχής αναπαραγωγιότητας αυτών, είναι δύσκολο να προκύψουν συμπεράσματα για τη σχέση μεταξύ BPV και τη στένωση καρωτίδων. Οι Garcia et al. (2013) αναφέρουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ IMT και της απόκλισης της διαστολικής πίεσης⁵⁶. Από την άλλη, στη μελέτη του Mancía et al. (2001) αναφέρεται ότι η σχέση μεταξύ της 24ωρης καταγραφής διακύμανσης και του CIMT απουσιάζει μετά την προσαρμογή για συνυπάρχοντες παράγοντες⁵⁷. Διάφορες μετρήσεις μικρής διάρκειας BPV, όπως 24ωρη καταγραφή συστολικής απόκλισης ή διαστολικής απόκλισης, μπορούν να ανευρεθούν χρησιμοποιώντας 24ωρη καταγραφή. Αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως για να διευκρινιστεί η σχέση μεταξύ BPV και αρτηριακής πίεσης, βλάβης οργάνου-στόχου και άλλων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πάντως, δεν υπάρχει ομοφωνία στο φυσιολογικό εύρος των αποκλίσεων και στο συντελεστή διακύμανσης της πίεσης σε διαφορετικούς πληθυσμούς, καθώς και στο πώς η BPV επηρεάζει την οργανοειδική βλάβη σε υπερτασικούς ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αθηρωματική νόσος (με όλες τις εκφράσεις της) αποτελεί σημαντικό αίτιο νοσηρότητας παγκοσμίως, ενώ αποτελεί την πρωταρχική αιτία θανάτου στις σύγχρονες δυτικές κοινωνίες ακόμη και σήμερα, παρά τις προσπάθειες που γίνονται τόσο στον τομέα της πρόληψης καρδιαγγειακής νόσου, όσο και της θεραπείας. Η αθηρωμάτωση των καρωτίδων σχετίζεται με εκδήλωση καρδιαγγειακών συμβάντων και μπορεί να συμβάλει στην προσπάθεια πρόγνωσης στεφανιαίας νόσου. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος, κυρίως μέσω της μέτρησης του IMT αλλά και της καταγραφής της καρωτιδικής πλάκας και των χαρακτηριστικών της (ο αριθμός των πλακών, το πάχος της πλάκας, η επιφάνεια της πλάκας καθώς και η τριδιάστατη εκτίμηση του όγκου της πλάκας, η αγγείωση της πλάκας καθώς και άλλες παράμετροι), μπορεί να βελτιώσει τη διαστρωμάτωση κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγει-

ακών συμβάντων. Η ηλικία, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο διαβήτης αποτελούν κοινούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι οποίοι συμβάλουν στη δημιουργία αθηρωμάτωσης στο καρδιαγγειακό σύστημα. Η ΑΥ αλλά κυρίως η διακύμανση της αρτηριακής πίεσης φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για καρδιαγγειακή νόσο. Αν και πολλές μελέτες δείχνουν ότι η καρωτιδική στένωση σχετίζεται άμεσα με τη BPV, η σχέση αυτή δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί. Περισσότερες προοπτικές μελέτες είναι απαραίτητες για να διευκρινιστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια κατά πόσον η υπερηχογραφική μελέτη των καρωτίδων μπορεί να χρησιμεύσει στην πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβάντων και να διευκρινιστεί περαιτέρω πώς οι παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και ιδιαίτερα η αρτηριακή υπέρταση καθώς και η BPV μπορούν να συμβάλουν σε ένα πολυπαραγοντικό μοντέλο διαστρωμάτωσης κινδύνου.

SUMMARY

Berbeis K, Mavrogianni A-D, Tsitiridis E, Zarifis I

Sonographic evaluation of carotid atherosclerosis as prognostic factor of coronary disease and correlation with arterial hypertension

Arterial Hypertension 2019; 28: 261-269.

Atherosclerosis is a systematic disease that affects the entire cardiovascular system. Patients with symptomatic coronary disease may suffer from asymptomatic carotid disease, while the opposite is also common. Carotid atherosclerosis has been extensively studied as a predisposing factor for future cardiovascular events and more specifically for coronary disease. Duplex sonography is the gold standard imaging modality for detecting atheromatous lesions and calculating the degree of stenosis. The carotid plaque, depending on its characteristics, has a stronger link to the development of coronary disease than CIMT (Carotid Intima Media Thickness). Age, hypertension, dyslipidemia and diabetes mellitus are common cardiovascular risk factors, that contribute to the development of atherosclerosis in the cardiovascular system and could lead to carotid disease. More specifically, arterial hypertension consists one of the main causes of carotid atherosclerosis. Many studies have shown that carotid IMT (Intima Media Thickness) in hypertensive patients is increased compared to healthy ones. Multiple studies have also correlated the IMT with hypertension. Interestingly, carotid

stenosis is directly correlated with blood pressure variability (BPV), although their connection has not yet been fully clarified.

Key-words: Coronary disease, carotid disease, atherosclerosis, hypertension, ultrasound, IMT, carotid plaque, blood pressure variability.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, *World Health Organization*; 2018.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28(20): 2525-38.
- Gongora-Rivera F, Labreuche J, Jaramillo A, Steg PG, Hauw JJ, Amarenco P. Autopsy prevalence of coronary atherosclerosis in patients with fatal stroke. *Stroke* 2007; 38(4): 1203-10.
- Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2006 Apr 18; 47(8 Suppl): C7-12.
- Cohen JE. Asymptomatic Carotid Stenosis: Natural History versus Therapy *IMAJ* 2010; 12: 237-42.
- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3): 657-71.
- Γιαννούκας Α, Labropoulos Ν. Υπερηχογραφική Διερεύνηση των Αγγειακών Παθήσεων. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, 2013.
- North American Syptomatic Carotid CEA Trial Collaborators, Beneficial effect of carotid CEA in symptomatic patients with high grade stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
- European Carotid Surgery Trialists Group. Randomized trial of CEA for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351: 1379-87.
- Infante T, Forte E, Schiano C, et al. An integrated approach to coronary heart disease diagnosis and clinical management. *American Journal of Translational Research* 2017; 9(7): 3148-66.
- Tavakol M, Ashraf S, Brener SJ. Risks and complications of coronary angiography: a comprehensive review. *Glob J Health Sci* 2012; 4: 65-93.
- Touzé E, Varenne O, Calvet D, et al. Coronary risk stratification in patients with ischemic stroke or transient ischemic stroke attack. *Int J Stroke* 2007; 2: 177e83.
- Sulzenko J, Pieniasek P. The cardiovascular risk of patients with carotid artery stenosis. *Cor et Vasa* 2018; 60: e12-e18.
- AbuRahma AF, Srivastava M, Stone PA, et al. Critical appraisal of the Carotid Duplex Consensus criteria in the diagnosis of carotid artery stenosis. *Journal of Vascular Surgery* 2011; 53(1): 53-9.
- Gough MJ. Preprocedural imaging strategies in symptomatic carotid artery stenosis. *Journal of Vascular Surgery* 2011; 54(4): 1215-8.
- Anzidei M, Napoli A, Zaccagna F, et al. Diagnostic accuracy of colour Doppler ultrasonography, CT angiography and blood-pool-enhanced MR angiography in assessing carotid stenosis: a comparative study with DSA in 170 patients. *Radiologia Medica* 2011; 117(1): 54-71.
- Simova I. Intima-media thickness: Appropriate evaluation and proper measurement, described, ESC. *Journal of Crdiology Practice*, 2015 May; 13: 21-5.
- Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115(4): 459-67.
- Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308(8): 796-803.
- Lorenz MW, Polak JF, Kavousi M, et al. Carotid intima-media thickness progression to predict cardiovascular events in the general population (the PROGIMT collaborative project): a meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2012; 379(9831): 2053-62.
- Hurst RT, Ng DW, Kendall C, Khandheria B. Clinical use of carotid intima-media thickness: review of the literature. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20(7): 907-14.
- Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, McCrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30(5): 1014-26.
- Longenecker CT, Hoit BD. Imaging atherosclerosis in HIV: carotid intima-media thickness and beyond. *Transl Res* 2012; 159(3): 127-39.
- Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(11): 1816-22.
- Den Ruijter HM, Peters SAE, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 796-803.
- Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of

- 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-20.
27. Goldberger ZD, Valle JA, Dandekar VK, Chan PS, Ko DT, Nallamothu BK. Are changes in carotid intima-media thickness related to risk of nonfatal myocardial infarction? A critical review and meta-regression analysis. *Am Heart J* 2010; 160: 701-14.
28. Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011.
29. Johnsen SH, Mathiesen EB. Carotid plaque compared with intima-media thickness as a predictor of coronary and cerebrovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2009; 11: 21-7.
30. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2011; 42: 3017-21.
31. Zanchetti A, et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation* 2009; 120: 1084-90.
32. Baldassarre D, et al. Progression of carotid intima-media thickness as predictor of vascular events: results from the IMPROVE study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013; 33: 2273-9.
33. Naqvi TZ, Lee MS. Carotid intima-media thickness and plaque in cardiovascular risk assessment. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 1025-38.
34. Frouhi NG, Sattar N. CVD risk factors and ethnicity—a homogeneous relationship? *Atheroscler Suppl* 2006; 7: 11-9.
35. Plichart M, et al. Carotid intima-media thickness in plaque-free site, carotid plaques and coronary heart disease risk prediction in older adults. The Three-City Study. *Atherosclerosis* 2011; 219: 917-24.
36. Wannarong T, et al. Progression of carotid plaque volume predicts cardiovascular events. *Stroke* 2013; 44: 1859-65.
37. Polak JF, et al. The value of carotid artery plaque and intima-media thickness for incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2013; 2: e000087.
38. Kakkos SK, Nicolaidis AN, Charalambous I, et al. Predictors and clinical significance of progression or regression of asymptomatic carotid stenosis. *J Vasc Surg* 2014; 59: 956-67.e1.
39. Negi SI, Nambi V. The role of carotid intimal thickness and plaque imaging in risk stratification for coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14: 115-23.
40. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, et al. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002; 90: 953-8.
41. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
42. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
43. Niu L, Zhang Y, Qian M, et al. Impact of multiple cardiovascular risk factors on carotid intima-media thickness and elasticity. *PLoS One* 2013; 8: e67809.
44. Su TC, Jeng JS, Chien KL, Sung FC, Hsu HC, Lee YT. Hypertension Status Is the Major Determinant of Carotid Atherosclerosis A Community-Based Study in Taiwan. *Stroke* 2001; 32: 2265-71.
45. Pall D, Settakis G, Katona E, et al. Increased common carotid artery intima media thickness in adolescent hypertension: results from the Debrecen Hypertension study. *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 167-72.
46. Comparison of Carotid Intima-media Thickness in Hypertensive Patients and Control Group, *J Cardiovasc Echogr* 2016 Apr-Jun; 26(2): 48-51.
47. Sasaki R, Yamano S, Yamamoto Y, et al. Vascular remodeling of the carotid artery in patients with untreated essential hypertension increases with age. *Hypertens Res* 2002; 25: 373-9.
48. Chironi G, Garipey J, Denarie N, et al. Influence of hypertension on early carotid artery remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1460-4.
49. Liang YL, Shiel LM, Teede H, et al. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. *Hypertension* 2001; 37: 6-11.
50. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol* 2013; 10(3): 143-55. PMID:23399972
51. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375(9718): 895-905. PMID:20226988
52. Chi XL, Guo ZR, Xu SL, et al. Doubts and difficulties in studying blood pressure variability. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20(9): 1819-28. PMID:27212175
53. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, et al. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007; 50(2): 325-32. PMID:17562971
54. Leoncini G, Viazzi F, Storace G, Deferrari G, Pon-

- tremoli R. Blood pressure variability and multiple organ damage in primary hypertension. *J Hum Hypertens* 2013; 27(11): 663-70. PMID:23739158
55. Wu D, Li C, Chen Y, et al. Influence of blood pressure variability on early carotid atherosclerosis in hypertension with and without diabetes. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(24): e3864. PMID:27310970
56. García-García Á, García-Ortiz L, Recio-Rodriguez JJ, et al. Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients. *Blood Pressure Monitoring* 2013; 18(2): 101-6.
57. Mancia G, Parati G, Hennig M, et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: Baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) *Journal of Hypertension* 2001; 19(11): 1981-9.