

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ



**Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΚΑΙ ΟΜΩΝΥΜΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΧΡΙΣΤΟΔΟΥΛΟΣ ΣΤΕΦΑΝΑΔΗΣ
ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΤΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΤΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΚΟΛΠΟΥ ΣΤΗΝ
ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ. ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕ ΤΗ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑ ΤΗΣ
ΑΡΙΣΤΕΡΑΣ ΚΟΙΛΙΑΣ, ΤΙΣ ΤΙΜΕΣ ΤΟΥ ΒΝΡ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ
ΤΗΣ 24ΩΡΗΣ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ**

**ΕΥΣΤΑΘΙΟΣ Κ. ΤΑΞΙΑΡΧΟΥ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΣ**

ΑΘΗΝΑ 2013

ΟΡΚΟΣ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

1. ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΟΥΜΕΝΟΣ , ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ.

2. ΗΓΗΣΕΣΘΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΑΥΤΟΥ ΑΔΕΛΦΕΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΣ.

3. ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ ΚΙΑ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΟΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ ΙΗΤΡΙΚΩ ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.

4. ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΖΟΜΑΙ ΕΠ'ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ ΕΙΡΞΕΙΝ.

5. ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝ ΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.

6. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.

7. ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΩΝΤΑΣ , ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΔΡΑΣΙΝ ΠΡΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.

8. ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΕΙΩΝ , ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

9. Α Δ'ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ , Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ , Α ΜΗ ΧΡΗΠΟΤΕ ΕΓΚΑΛΕΣΘΑΙ ΕΞΩ , ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ.

10. ΟΡΚΟΝ ΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ, ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ, ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΕΟΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.

ΙΠΠΟΚΡΑΤΗΣ Ο ΚΩΟΣ (460-370 π.Χ)

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΑΘΗΝΩΝ
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΕΛΕΤΙΟΣ ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ

Αίτηση ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 10-6-2005

Ορισμός τριμελούς Επιτροπής: 23-6-2005 (Αρ. Πρωτ. 10490)

Τριμελής Επιτροπή:

Καθηγητής κ. Χριστόδουλος Στεφανάδης

Καθηγητής κ. Ιωάννης Λεκάκης

Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Γρηγόριος Βυσσούλης

Πρόταση Τριμελούς Επιτροπής: 28-01-2013

Ορισμός Επταμελούς Επιτροπής: 28-01-2013

Επταμελής Επιτροπή:

Καθηγητής κ. Χριστόδουλος Στεφανάδης

Καθηγητής κ. Νικόλαος Ζακόπουλος

Καθηγητής κ. Δημήτριος Τούσουλης

Καθηγητής κ. Ιωάννης Λεκάκης

Αναπληρωτής Καθηγητής κ. Γρηγόριος Βυσσούλης

Επίκουρος Καθηγητής κ. Χαράλαμπος Βλαχόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής κ. Κωνσταντίνος Τσιούφης

Η έγκριση διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών δεν υποδηλώνει την αποδοχή των γνώμών του
συγγραφέα (νόμος 5343/1932, άρθρο 202, παράγραφος 2)

Στην οικογένειά μου
Στη σύζυγό μου Μαρία,
Στην κόρη μου Ιωάννα,
Στη νεογέννητη κόρη μου,
Στους συναδέλφους μου

στους Δασκάλους μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες	10
Βιογραφικό Σημείωμα	12
Πρόλογος	17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
<u><i>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1</i></u>	
Αρτηριακή Υπέρταση: Σύγχρονα Δεδομένα	
Εισαγωγή	19
Ορισμός Ταξινόμηση Αρτηριακής Υπέρτασης	20
Παθογένεια-Αίτια Υπέρτασης	23
- Γενετική Προδιάθεση	24
- Εμβρυϊκό περιβάλλον	25
- Ο ρόλος του νεφρού και της κατακράτησης άλατος	25
- Ο ρόλος των αγγείων	27
- Υπερδραστηριότητα συμπαθητικού νευρικού συστήματος	28
- Σύστημα ρενίνης αλδοστερόνης	28
- Υπερινσουλιναμία	30
- Παχυσαρκία	30
Υποκλινικές και κλινικές βλάβες οργάνων στόχων στην υπέρταση	31
- Αρτηριακή Υπέρταση και καρδιά	33
- Αρτηριακή υπέρταση και υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας	33
- Αρτηριακή υπέρταση και αριστερός κόλπος	35
- Αρτηριακή υπέρταση και μυοκαρδιακή ισχαιμία	35
- Αρτηριακή υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια	36
- Αρτηριακή Υπέρταση και αγγεία	38
- Επίδραση στο ενδοθήλιο	38
- Επίδραση στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας	38
- Επίδραση στο επίπεδο των μεγάλων αρτηριών	39
- Αρτηριακή Υπέρταση και αγγειακή εγκεφαλική νόσος	40

- Αρτηριακή Υπέρταση και νεφρική νόσος	42
- Αρτηριακή Υπέρταση και οφθαλμός	44
Αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος	46

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Αριστερός κόλπος

Εισαγωγικά στοιχεία	48
Φυσιολογία	48
Ο Αριστερός κόλπος στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση	50
Ηχοκαρδιογραφικοί μέθοδοι εκτίμησης του Ακ στον υπερτασικό ασθενή	51
Ο Όγκος ως δείκτης μεγέθους του Αριστερού κόλπου	59
Ο Όγκος του Αριστερού κόλπου ως προγνωστικός δείκτης	60

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Αρτηριακή Υπέρταση και Υπερτροφία Αριστεράς κοιλίας

Εισαγωγικά στοιχεία	64
Φυσιολογία	64
Υπερτροφία της Αριστεράς κοιλίας και καρδιαγγειακό κίνδυνος στην υπέρταση	66
Εκτίμηση της υπερτροφίας της Αριστεράς κοιλίας στον υπερτασικό ασθενή	67
Ο ρόλος της γεωμετρίας της αριστεράς κοιλίας	74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Σχετικά με το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτιδίο (BNP)

Εισαγωγικά σχόλια	82
Βιοχημεία και μοριακή βιολογία	82
Μηχανισμός δράσης	83
Βιολογικές επιδράσεις του BNP	84
Σύγκριση BNP και NTproBNP	86
Ορισμός των «φυσιολογικών» επιπέδων του πεπτιδίου	87
Χρήση του BNP στην κλινική πράξη	88
- Χειρισμός ασθενών με δύσπνοια	88
- Καρδιακή ανεπάρκεια	88

- Οξεία στεφανιαία σύνδρομο	90
- BNP και διαστολική δυσλειτουργία	91
- BNP και αρτηριακή υπέρταση	92
- Ανίχνευση υποκλινικής νόσου – μελλοντικές προεκτάσεις της χρήσης του BNP	93
- BNP και Αριστερός Κόλπος	95

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

24ωρη καταγραφή της Αρτηριακής πίεσεως	97
Dipping status και καρδιαγγειακή πρόγνωση	98

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή	100
Σκοπός της μελέτης	102
Μέθοδος της μελέτης	102
<i>Πληθυσμός μελέτης</i>	102
<i>Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη</i>	103
<i>Αρτηριακή πίεση ιατρού και 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης</i>	104
<i>Ανθρωπομετρικές παράμετροι</i>	105
<i>Βιοχημικοί προσδιορισμοί - Μέτρηση του BNP πλάσματος</i>	105
<i>Υπερηχοκαρδιογράφημα</i>	105
<i>Στατιστική Ανάλυση</i>	107
Αποτελέσματα	110
Συζήτηση	135
Κλινικές προεκτάσεις	140
Συμπεράσματα	141
Περίληψη	142
Summary	145
Βιβλιογραφία	147

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής, θεωρώ χρέος να εκφράσω τις θερμές ευχαριστίες μου και την βαθιά ευγνωμοσύνη μου στον Καθηγητή και Διευθυντή της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής **κ. Χριστόδουλο Στεφανάδη** για την ανάθεση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, την παροχή του ανάλογου υλικοτεχνικού εξοπλισμού, καθώς και για την εμπιστοσύνη και τη στήριξή του καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησής της.

Ευχαριστώ θερμά τον Ομότιμο Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών **κ. Παύλο Τούτουζα** για την εμπιστοσύνη με την οποία με περιέβαλε στα πρώτα βήματα της επιστημονικής μου δραστηριότητας.

Επίσης οφείλω να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής κ.κ. **Γρηγόριο Βυσσούλη**, Αναπληρωτή Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών και **Ιωάννη Λεκάκη**, Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών για τη συνεχή και εποικοδομητική επίβλεψη της προόδου της διατριβής αυτής.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον **κ. Κωνσταντίνο Τσιούφη**, Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών. Θα ήθελα να εκφράσω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη μου τόσο για την πολύπλευρη βοήθειά του στη διενέργεια της συγκεκριμένης μελέτης όσο και για την εν γένει συμπαράστασή του προς το πρόσωπό μου σε όλη τη διάρκεια της γνωριμίας μας, η οποία με τιμά ιδιαίτερω.

Τέλος, αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω όλους τους **Συνεργάτες** της Μονάδας Υπέρτασης της Α' Καρδιολογικής Πανεπιστημιακής Κλινικής του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών για την άριστη συνεργασία τους στο κλινικό και ερευνητικό πεδίο αλλά και το σύνολο του προσωπικού (γραμματεία, νοσηλευτικό προσωπικό) για την πολύτιμη βοήθεια που μου παρείχαν στη διεκπεραίωση της παρούσας διδακτορικής

διατριβής. Ευχαριστίες οφείλω ιδιαιτέρως προς τους καλούς φίλους και συναδέλφους κ.κ.Δημήτριο Τσιαχρή, Κυριάκο Δημητριάδη, Δημήτριο Χατζή και Παύλο Στουγιάννο, για την πολύτιμη βοήθειά τους στη συλλογή και επεξεργασία δεδομένων από το υλικό της διατριβής αυτής.

Ευστάθιος Ταξιάρχου

Ιούνιος 2013

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Γεννήθηκα τον Μάρτιο του 1975 στην Λαμία και φοίτησα στο 11^ο Δημοτικό και 3^ο Γυμνάσιο και Λύκειο Λαμίας. Τελείωσα τη μέση εκπαίδευση το 1992 στο 3^ο Λύκειο Λαμίας με βαθμό απολυτηρίου «Άριστα». Μετά από επιτυχείς εισαγωγικές εξετάσεις γράφτηκα στην Ιατρική Σχολή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης το Σεπτέμβριο του 1993 από όπου απεφοίτησα τον Ιούλιο του 1999 με βαθμό «Λίαν Καλώς». Εκπλήρωσα τις υποχρεώσεις υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι.Σπερχειάδος του Κ.Υ.Μακρακώμης Ν. Φθιώτιδος από τον Δεκέμβριο του 1999 έως τον Δεκέμβριο του 2000 αφού προηγουμένως πραγματοποίησα τρίμηνη υποχρεωτική άσκηση στο Ν.Γ.Ν.Λαμίας. Κατά το χρονικό διάστημα από τον Μάρτιο του 2001 έως τον Ιούλιο του 2002 υπηρέτησα στις τάξεις του Ε.Σ. ως Στρτης (ΥΓ) ειδικότητα Ιατρός. Στην Παθολογία από 31/1/2003 έως 31/10/2004, ασκήθηκα ως ειδικευόμενος βοηθός, στην Παθολογική Κλινική του Νομαρχιακού Νοσοκομείου Αθηνών «Σπηλιοπούλειο-Αγία Ελένη». Κατά την διάρκεια της αναμονής έναρξης της ειδικότητας στην Καρδιολογία εργάστηκα ως άμισθος συνεργάτης στο Αντιυπερτασικό Ιατρείο του Καρδιολογικού Τμήματος του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Αθηνών. Κατά το χρονικό διάστημα 14/4/2006 έως 5/8/2010 ασκήθηκα ως ειδικευόμενος καρδιολογίας στο Κωνσταντοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο Νέας Ιωνίας λαμβάνοντας μετά από επιτυχείς εξετάσεις τον τίτλο ειδικότητας της Καρδιολογίας. Την χρονική περίοδο 28/6/2011 έως και 27/6/2012 υπηρέτησα ως επικουρικός επιμελητής Β΄ στην Καρδιολογική Κλινική του ΓΝ Λαμίας. Την παρούσα περίοδο εργάζομαι ως ιδιώτης καρδιολόγος με έδρα την Λαμία.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (PEER-REVIEW JOURNALS)
ΒΑΣΙΖΟΜΕΝΕΣ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

1. Tsioufis C, Stougiannos P, **Taxiarchou E**, Skiadas I, Chatzis D, Thomopoulos C, Lalos S, Stefanadis C, Kallikazaros I. The interplay between haemodynamic load, brain natriuretic peptide and left atrial size in the early stages of essential hypertension.

J Hypertens 2006 May 24(5):965-72.

2. Tsioufis C, **Taxiarchou E**, Syrseloudis D, Chatzis D, Tsiachris D, Chatzistamatiou E, Skiadas I, Metallinos G, Tsiamis E, Stefanadis C. Left ventricular mass but not geometry determines left atrial size in the early stages of hypertension.

J Hum Hypertens. 2009 Oct;23(10):674-9.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ (PEER-REVIEW JOURNALS)

Συνολικός αριθμός συμμετοχών σε δημοσιεύσεις: 9

1. Chatzis D, Tsioufis C, Tsiachris D, **Taxiarchou E**, Lalos S, Kyriakides Z, Tousoulis D, Kallikazaros I, Stefanadis C. Brain natriuretic peptide as an integrator of cardiovascular stiffening in hypertension.

Int J Cardiol. 2010 Jun 11;141(3):291-6.

2. Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K, Thomopoulos C, Syrseloudis D, Andrikou E, Chatzis D, **Taxiarchou E**, Selima M, Mazaraki A, Chararis G, Tolis P, Gennadi A, Andrikou I, Stefanadi E, Fragoulis V, Tzamou V, Panagiotakos D, Tousoulis D, Stefanadis C. Leontio Lyceum ALbuminuria (3L Study) epidemiological study: aims, design and preliminary findings.

Hellenic J Cardiol. 2009 Nov-Dec;50(6):476-83.

3. Tsioufis C, **Taxiarchou E**, Syrseloudis D, Chatzis D, Tsiachris D, Chatzistamatiou E, Skiadas I, Metallinos G, Tsiamis E, Stefanadis C. Left ventricular mass but not geometry determines left atrial size in the early stages of hypertension.

J Hum Hypertens. 2009 Oct;23(10):674-9.

4. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, Dimitriadis K, **Taxiarchou E**, Chatzis D, Thomopoulos C, Syrseloudis D, Stefanadi E, Mihas C, Katsi V, Papademetriou V, Stefanadis C. Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study.

J Hypertens. 2009 Apr;27(4):744-52.

5. Tsioufis C, Tsiachris D, Dimitriadis K, Chartzoulakis G, Selima M, Chatzis D, **Taxiarchou E**, Stefanadis C, Kallikazaros I. Evidence for no global effect of metabolic syndrome per se on early hypertensive sequelae.

J Hypertens. 2008 Apr;26(4):773-9.

6. Tsioufis C, Dimitriadis K, Vasiliadou C, **Taxiarchou E**, Vizali E, Tsiamis E, Stefanadis C, Kallikazaros I. Heavy coffee consumption in conjunction with smoking is accompanied by increased inflammatory processes and impaired thrombosis/fibrinolysis system in essential hypertensive subjects.

J Hum Hypertens. 2006 Jun; 20(6):470-2.

7. Tsioufis C, Dimitriadis K, **Taxiarchou E**, Vasiliadou C, Charzoulakis G, Tousoulis D, Manolis A, Stefanadis C, Kallikazaros I. Diverse associations of microalbuminuria with C-reactive protein, interleukin-18 and soluble CD 40 ligand in male essential hypertensive subjects.

Am J Hypertens 2006 May; 19(5):462-6.

8. Tsioufis C, Stougiannos P, **Taxiarchou E**, Skiadas I, Chatzis D, Thomopoulos C, Lalos S, Stefanadis C, Kallikazaros I. The interplay between haemodynamic load, brain natriuretic peptide and left atrial size in the early stages of essential hypertension.

J Hypertens 2006 May 24(5):965-72.

9. Tsioufis Costas, Thomopoulos Costas, **Taxiarchou Efstathios**, Toutouzas Konstantinos, Tsiamis Eleftherios, Kallikazaros Ioannis, Stefanadis Christodoulos, Toutouzas Pavlos. Carotid sinus stimulation responses are related with arterial elastic properties in hypertensive subjects.

Am J Hypertens 2003; 16(11 Pt 1): 914-8

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Σύνολο εργασιών: 113

European Society of Hypertension Congress: 25

American Society of Hypertension Congress: 12

American Heart Association Congress: 6

American College Of Cardiology Congress: 22

European Society Of Cardiology Congress: 48

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΚΥΡΙΟΤΕΡΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ

Σύνολο εργασιών: 52

Πανελλήνιο Καρδιολογικό Συνέδριο: 36

Πανελλήνιο Αντιυπερτασικό Συνέδριο: 16

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Στο σύγχρονο κόσμο η συνεχώς αυξανόμενη καρδιαγγειακή νοσηρότητα αποτελεί μια πρόκληση τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, κάνοντας επιτακτική την ανάγκη αξιοποίησης νεότερων δομικών και λειτουργικών καρδιακών δεικτών. Στην προσπάθεια αυτή, το μέγεθος του αριστερού κόλπου (Ακ) φαίνεται να έχει εξέχουσα θέση όσον αφορά τη συσχέτισή του με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και στην σταδιοποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η αναδιαμόρφωση (remodeling) του Ακ χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα πολύπλοκων παθοφυσιολογικών αλλαγών, οι οποίες έρχονται ως απάντηση στην υπερφόρτωση πίεσης ή όγκου. Έτσι το μέγεθος του Ακ είναι αυξημένο σε υπερτασικούς ασθενείς, όπου φαίνεται να αποτελεί πρώιμο σημείο υπερτασικής καρδιοπάθειας και σχετίζεται τόσο με την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής, όσο και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Παράλληλα η αριστερά κοιλιακή υπερτροφία αποτελεί ένα πολύ σπουδαίο ανεξάρτητο παράγοντα νοσηρότητας και θνητότητας, και συσχετίζεται με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) τόσο στους θεραπευόμενους όσο και στους χωρίς αγωγή υπερτασικούς ασθενείς. Παρότι αποτελεί έναν φυσιολογικό αντιρροπιστικό ή προσαρμοστικό μηχανισμό στις αυξημένες λειτουργικές απαιτήσεις της καρδιάς από την αιμοδυναμική φόρτιση αυτής, ακόμη και μικρές, εντός των φυσιολογικών ορίων, μεταβολές στη μάζα της αριστεράς κοιλίας (ΑΚ) αποτελούν προγνωστικό παράγοντα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Παράλληλα, σε υπερτροφία της ΑΚ, δεν μεταβάλλεται μόνο η μάζα αλλά και η γεωμετρία αυτής. Ο προσδιορισμός των τύπων υπερτροφίας της ΑΚ μπορεί επίσης να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στην διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ΑΥ. Όσον αφορά την σχέση Ακ και γεωμετρίας της ΑΚ δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

Μάλιστα υπάρχει διχογνωμία αν το αυξημένο μέγεθος του Ακ συνάδει με έκκεντρη ή συγκεντρική υπερτροφία της ΑΚ.

Η ανθρώπινη καρδιά εκκρίνει BNP σε απάντηση της υπερφορτώσεως πίεσης ή όγκου και της αυξημένης τοιχωματικής τάσης των κοιλοτήτων. Από πειραματικές μελέτες έχει φανεί ότι η επαγωγή της έκφρασης του γονιδίου του BNP, αποτελεί μια από τις πλέον πρώιμες απαντήσεις στην αιμοδυναμική υπερφόρτωση πίεσης της ΑΚ και επισυμβαίνει πριν από την εμφάνιση της υπερτροφίας της ΑΚ.

Η αναζήτηση της πιθανή συσχέτιση μεταξύ του αιμοδυναμικού φορτίου, της μάζας και γεωμετρίας της αριστεράς κοιλίας, του BNP και του μεγέθους του Ακ ενδεχομένως να εξηγήσει τον παθοφυσιολογικό σύνδεσμο μεταξύ των δομικών και λειτουργικών ιδιοτήτων των δύο αυτών κοιλοτήτων στην ιδιοπαθή ΑΥ.

Αυτός ήταν και ο σκοπός της παρούσας μελέτης, να διερευνηθούν οι πιθανές αλληλοσυσχετίσεις ανάμεσα στις προαναφερθείσες δομικές και λειτουργικές καρδιαγγειακές μεταβολές σε ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ. Το σκεπτικό είναι ότι η ανεύρεση πιθανής συνύπαρξης αυτών των δυο υποκλινικών καταστάσεων σε συνδυασμό με «αυξημένα» επίπεδα BNP μπορεί να συνεισφέρει στην πιο αποτελεσματική διαστρωμάτωση κινδύνου και έτσι οι συγκεκριμένοι ασθενείς ίσως να ωφεληθούν από μια πιο επιθετική θεραπευτική προσέγγιση της ΑΥ. Η επιτυχής ολοκλήρωση της διατριβής αυτής είχε ως αποτέλεσμα 2 δημοσιεύσεις σε peer reviewed διεθνή περιοδικά, καθώς και αρκετές ανακοινώσεις σε διεθνή και Ελληνικά συνέδρια.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Αρτηριακή Υπέρταση: Σύγχρονα δεδομένα

Εισαγωγή

Η ΑΥ προσβάλλει το 25% του ενήλικου πληθυσμού παγκοσμίως και ο επιπολασμός της αναμένεται να αυξηθεί κατά 60% έως το 2025 προσβάλλοντας συνολικά 1.5 δισεκατομμύριο ανθρώπους.¹⁻³ Το ετήσιο κόστος στις ΗΠΑ για το έτος 2007 από άμεσες και έμμεσες δράσεις της υψηλής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) υπολογίζεται σε 67 δις δολάρια. Μέχρι την ηλικία των 45 ετών οι άντρες εμφανίζουν υψηλή ΑΠ συχνότερα σε σχέση με τις γυναίκες. Στις ηλικίες 45-54 ετών τα ποσοστά αντρών και γυναικών εξομοιώνονται και μετά την ηλικία αυτή οι γυναίκες πάσχουν από ΑΥ πιο συχνά συγκριτικά με τους άνδρες. Όσον αφορά στις φυλετικές διαφορές, οι μαύροι πληθυσμοί ξεπερνούν τα όρια της ΑΠ σε μικρότερη ηλικία και πάντα σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τους λευκούς πληθυσμούς.¹⁻⁶

Στον Ελληνικό χώρο μία σειρά από επιδημιολογικές μελέτες (DIDIMA, ATTICA, NAOUSSA, Hypertenshell) έδειξαν επίπτωση της ΑΥ κυμαινόμενη από 28-38%, ανάλογα με την ηλικία, και με χαμηλό ποσοστό ρύθμισης της ΑΠ (15-30%). Επίσης δεδομένα καταγραφών από τον Ελληνικό χώρο (HELLENIC HIPPOCRATION HYPERTENSION STUDY, 3H STUDY)⁷ δείχνουν υψηλά ποσοστά συνύπαρξης των άλλων παραγόντων κινδύνου για ισχαιμική καρδιακή νόσο στους υπερτασικούς ασθενείς (30% καπνιστές, 17% με ΣΔ, 66% με υπερλιπιδαιμία, 17% με υπερουριχαιμία, 52% με κοιλιακή παχυσαρκία, 34% με μεταβολικό σύνδρομο) και συγκρίσιμα ποσοστά με τις άλλες Ευρωπαϊκές χώρες όσον αφορά στην επίπτωση των βλαβών των οργάνων στόχων (38% με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, 12% με μικροαλβουμινουρία).¹⁻⁷

Ιστορικά, πρώτος ο Stephen Hales το 1733 υπολόγισε την ΑΠ σε άλογο και το 1828 ο Poiseville παρουσίασε το υδραργυρικό μανόμετρο για την έμμεση μέτρηση της. Το 1847 ο Ludwig ανέπτυξε σταθερές καταγραφές της ΑΠ χρησιμοποιώντας ένα υδραργυρικό μανόμετρο και ένα περιστρεφόμενο τύμπανο και το 1896 ο Riva-Rocci συνέδεσε το μανόμετρο με έναν αεροθάλαμο εμφύσησης που περιέβαλε το βραχίονα και περιέγραψε τα απαιτούμενα βήματα για ακριβή και αξιόπιστη μέτρηση της ΑΠ. Το 1901 ο von Recklinghausen τεκμηρίωσε τη σημασία του πλάτους του αεροθαλάμου και υιοθετήθηκε για «φυσιολογικούς» βραχίονες ως καθορισμένο πλάτος τα 12 cm και πριν από 100 περίπου χρόνια, το 1905, ο Korotkoff περιέγραψε την διάσημη πλέον ακροαστική μέθοδο κατά τον τμηματικό αποκλεισμό της αρτηρίας. Τέλος το 1962 παρουσιάστηκε η πρώτη συσκευή 24ωρης καταγραφής ΑΠ, ενώ τώρα διανύουμε την περίοδο της προοδευτικής μείωσης της χρήσης των υδραργυρικών σφυγμομανομέτρων (λόγω της τοξικής επίδρασης του υδραργύρου) και της αντικατάστασής τους με τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα πιστοποιημένα από τους επίσημους οργανισμούς.¹⁻¹⁰ Παρά τη σημασία που έχουν οι μετρήσεις και οι τιμές της ΑΠ στον ορισμό, στην ταξινόμηση και στην αντιμετώπιση της ΑΥ δεν πρέπει να στηριζόμαστε μόνο στους αριθμούς αλλά να θεωρούμε σήμερα την ΑΥ ως ένα καρδιαγγειακό σύνδρομο που προκύπτει από σύνθετες και αλληλοεπηρεαζόμενες διεργασίες. Η εξέλιξη του συνδρόμου συνδέεται με δομικές και λειτουργικές προσαρμογές που επηρεάζουν την καρδιά, τις αρτηρίες, τα νεφρά και τον εγκέφαλο και οι οποίες οδηγούν προοδευτικά σε πρόωρη νοσηρότητα και θάνατο.¹⁻¹⁰

Ορισμός-Ταξινόμηση ΑΥ

Ο ορισμός της ΑΥ έχει σημαντικές δυσκολίες και ίσως είναι αυθαίρετος διότι οι τιμές της ΑΠ στον πληθυσμό ακολουθούν το πρότυπο μιας συνεχούς κανονικής κατανομής και δεν είναι δυνατό να καθοριστεί ένα όριο το οποίο με ακρίβεια να διαχωρίζει τον

καρδιαγγειακό κίνδυνο. Έτσι, ο Rose το 1980 όρισε ως ΑΥ την τιμή της ΑΠ στην οποία έχουμε περισσότερα πλεονεκτήματα παρεμβαίνοντας παρά αδρανώντας και αντίστοιχα ο Kaplan το 1983 την τιμή στην οποία τα πλεονεκτήματα της παρέμβασης (αφού αφαιρεθούν οι κίνδυνοι και το κόστος) υπερτερούν των κινδύνων και του κόστους της μη παρέμβασης. Στο πλαίσιο αυτό και έχοντας ως δεδομένο ότι η σχέση ΑΠ και καρδιαγγειακού κινδύνου είναι συνεχής για τιμές συστολικής και διαστολικής ΑΠ από τα επίπεδα των 115-110 mmHg και 75-70 mmHg αντίστοιχα μπορούμε να θεωρήσουμε ως ΑΥ το επίπεδο εκείνο της ΑΠ το οποίο σχετίζεται με διπλασιασμό αυτού του κινδύνου. Για πρακτικούς λόγους οι περισσότερες επιστημονικές εταιρείες (WHO, AHA, ISH, ASH, ESH, ESC) θεωρούν την τιμή $ΑΠ \geq 140/90 \text{ mmHg}$ ως το όριο για τον ορισμό της ΑΥ με την επισημάνση ότι το όριο αυτό είναι «ελαστικό» τοποθετούμενο χαμηλότερα αν ο υπολογιζόμενος ολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος ενός δεδομένου ατόμου είναι πολύ υψηλός (Πίνακας 1).^{1-3,4-6} Με το ίδιο σκεπτικό ο όρος υψηλή φυσιολογική ΑΠ (130-139/85-89 mmHg) προσδιορίζει τιμές ΑΠ που σε άτομα υψηλού κινδύνου μπορούν να θεωρηθούν υψηλές ενώ σε άτομα χαμηλού κινδύνου θεωρούνται αποδεκτές. Ιστορικά μεγαλύτερη έμφαση είχε δοθεί αρχικά στην διαστολική ΑΠ ως προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών επεισοδίων αλλά δεδομένα από μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαίωσαν τον σημαντικό προγνωστικό ρόλο και της συστολικής ΑΠ. Σε άτομα ηλικίας <55 ετών η αυξημένη συστολική και η διαστολική ΑΠ έχουν την ίδια δυσμενή προγνωστική σημασία για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) και για στεφανιαία θνησιμότητα.¹¹ Σε ηλικιωμένα όμως άτομα για δεδομένη τιμή συστολικής ΑΠ ο καρδιαγγειακός κίνδυνος ήταν αντίστροφα ανάλογος με τα επίπεδα της διαστολικής ΑΠ, τονίζοντας έτσι την ισχυρή προγνωστική σημασία της πίεσης σφυγμού (συστολική ΑΠ-διαστολική ΑΠ) στα άτομα μεγάλης ηλικίας. Η ταξινόμηση της ΑΠ από όλες τις επίσημες επιστημονικές Εταιρείες (συμπεριλαμβανομένων και των τελευταίων οδηγιών της ESC/ESH) βασίζονται στις τιμές

της συστολικής και διαστολικής ΑΠ ενώ η πίεση σφυγμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση των ηλικιωμένων ατόμων με συστολική ΑΥ που είναι σε αυξημένο κίνδυνο.⁴⁻⁶

Πίνακας 1. Ορισμός και ταξινόμηση των επιπέδων αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) (mmHg) σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία υπέρτασης.

Κατηγορία ΑΠ	Συστολική ΑΠ		Διαστολική ΑΠ
Βέλτιστη	<120	και	<80
Φυσιολογική	120-129	ή/και	80-84
Υψηλή φυσιολογική	130-139	ή/και	85-89
Υπέρταση σταδίου 1	140-159	ή/και	90-99
Υπέρταση σταδίου 2	160-179	ή/και	100-109
Υπέρταση σταδίου 3	≥180	ή/και	≥110
Μεμονωμένη συστολική υπέρταση	≥140	και	<90

- Όταν η συστολική και η διαστολική ΑΠ αντιστοιχούν σε διαφορετική κατηγορία, αξιολογείται η μεγαλύτερη τιμή για να χαρακτηριστεί το συγκεκριμένο άτομο
- Οι οδηγίες της ΑΥ του JNC 7 των ΗΠΑ ενοποίησαν τις κατηγορίες της φυσιολογικής και της υψηλής φυσιολογικής ΑΠ σε μία κατηγορία που ονομάστηκε προϋπέρταση (ΑΠ=120-139/80-89 mmHg) δεδομένου ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΑΥ είναι πολύ μεγαλύτερος σε αυτούς συγκριτικά με τους έχοντες ΑΠ <120/80mmHg. Ο όρος αυτός αν και δεν έγινε ευρύτερα αποδεκτός σηματοδοτεί εν τούτοις με emphaticό τρόπο την ανάγκη για τροποποίηση των υγειονομιατικών συνηθειών του ατόμου προκειμένου να καθυστερήσει η εξέλιξη προς υπέρταση
- Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση ταξινομείται ανάλογα με τις τιμές συστολικής ΑΠ υπό την προϋπόθεση ότι η διαστολική ΑΠ παραμένει <90 mmHg

Η παραπάνω ταξινόμηση αφορά σε άτομα με ΑΥ, χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις όπως π.χ. σακχαρώδη διαβήτης, νεφρική δυσλειτουργία κ.α. όπου οι τιμές – στόχος της ΑΠ διαφέρουν, αλλά η περαιτέρω ανάλυση αυτού εκφεύγει των σκοπών του συγκεκριμένου πονήματος. Τέλος, εδώ θα πρέπει να αναφερθεί ότι ακόμη και επίπεδα συστολικής και διαστολικής ΑΠ που ευρίσκονται εντός των θεωρούμενων «φυσιολογικών» ορίων, και συγκεκριμένα τιμές άνω των 110 – 115 mmHg / 70 – 75 mmHg αντίστοιχα, αυξάνουν ανάλογα τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹²

Παθογένεια – Αίτια Υπέρτασης

Στις περισσότερες περιπτώσεις ΑΥ (άνω του 95%) δεν αναγνωρίζεται σαφές υποκείμενο αίτιο, οπότε η κατάσταση αυτή έχει οριστεί ως πρωτοπαθής ή ιδιοπαθής ΑΥ. Εφόσον σταθερή αύξηση της ΑΠ εγκαθίσταται μόνο σε περίπτωση αυξημένης καρδιακής παροχής ή/και αυξημένων περιφερικών αντιστάσεων, θεωρείται απαραίτητη η διαταραχή ενός έστω από τους παράγοντες εκείνους που επηρεάζουν τις αιμοδυναμικές αυτές παραμέτρους (Σχήμα 1). Να σημειωθεί ότι τελικά οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις είναι αυτές που συντηρούν την εγκατεστημένη ΑΥ.

Επειδή το πρότυπο της υψηλής ΑΠ εγκαθίσταται νωρίς στη ζωή, η ΑΥ έχει πιθανά τις ρίζες της στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης. Στα πλαίσια αυτά έχουν προταθεί κάποια πρότυπα που ενσωματώνουν τη γενική αρχή της ύπαρξης πρώιμων γεγονότων που προϋποθέτουν τις απώτερες αποκρίσεις της ΑΠ. Τέτοια πρότυπα είναι:

α) Η αγγειακή αναδιαμόρφωση. Είναι πολύ πιθανό η δομική αναδιαμόρφωση των υπερτασικών αγγείων με την αύξηση του λόγου τοιχώματος/αυλού να συμβαίνει νωρίς στην πορεία της αύξησης της ΑΠ πριν και από την εμφάνιση της ΑΥ ταυτοποιώντας ένα σημαντικό μηχανισμό που δύναται να διατηρήσει χρονίως αυξημένες τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις.

β) Η υπερκινητική οριακή ΑΥ. Μια κατάσταση υπερδυναμικής αρχικά κυκλοφορίας λόγω αυξημένου τόνου συμπαθητικού που μεταπίπτει σε αύξηση της καρδιακής παροχής, λόγω απενεργοποίησης των μυοκαρδιακών β_1 υποδοχέων και παράλληλης προοδευτικής αύξησης του αγγειακού τόνου.

γ) Η αλλόμετρη δυσλειτουργία. Έχει υποτεθεί ότι η ακμαία αύξηση που χαρακτηρίζει την σύγχρονη παιδική και εφηβική ηλικία μπορεί να οδηγήσει σε δυσαναλογία της νεφρικής λειτουργίας (υπανάπτυξη της μυελώδους μικροκυκλοφορίας ή των προσαγωγών αρτηριολίων) και των σωματικών μεταβολικών αναγκών που προϋποθέτουν αυξημένη ΑΠ και η οποία διατηρείται και στην ενήλικη ζωή.

δ) Η βράχυνση τελομερών που συνοδεύει τη φυσιολογική γήρανση ευθύνεται για την ανάπτυξη της ΑΥ είτε λόγω ταχύτερης απώλειας τους είτε λόγω συγγενούς ύπαρξης βραχέων τελομερών.

Στην παθογένεση της ΑΥ ενέχονται οι κάτωθι μηχανισμοί: γενετική προδιάθεση, εμβρυικό περιβάλλον, διαταραχές της αποβολής νατρίου στους νεφρούς, αγγειακή αναδιαμόρφωση, η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, η αντίσταση στην ινσουλίνη, η παχυσαρκία κλπ.^{1-3, 8-10}

a. Γενετική προδιάθεση

Η ιδιοπαθής ΑΥ δεν αποτελεί μία μονογονιδιακή διαταραχή. Εκτιμάται ότι οι γενετικοί παράγοντες συνεισφέρουν σε ένα ποσοστό 30-60% στη διακύμανση της ΑΠ σε στενή αλληλεπίδραση με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Πληθώρα γονιδίων οδηγούν συνδυαστικά στη φαινοτυπική εκδήλωση της ΑΥ είτε άμεσα είτε έμμεσα μέσω τροποποίησης της ευπάθειας των ατόμων σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα. Πολυμορφισμοί με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αφορούν στο γονίδιο του μετατρεπτικού ενζύμου (αυτοσωματική κληρονομικότητα), στο γονίδιο των υποδοχέων τύπου 2 της αγγειοτασίνης

II (φυλοσύνδετη κληρονομικότητα) και στο γονίδιο της ενδοθηλιακού τύπου συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου.⁸⁻¹⁰

Μόνο ένας μικρός αριθμός μορφών ΑΥ μονογονιδιακής αιτιολογίας που κληρονομούνται με την απλή μενδέλια κληρονομικότητα έχει διαπιστωθεί, όπως το σύνδρομο Liddle, ο αλδοστερονισμός ο ανταποκρινόμενος σε γλυκοκορτικοειδή και η φαινομενική περίσσεια αλατοκορτικοειδών. Τις σπάνιες αυτές μορφές πρέπει να τις υποπτευόμαστε σε περιπτώσεις οικογενειών με πολύ πρόωμη έναρξη ΑΥ.

β. Εμβρυικό περιβάλλον

Το χαμηλό βάρος γέννησης έχει επανειλημμένα συσχετιστεί με συχνότερη ανάπτυξη μελλοντικής ΑΥ, υπολογίζοντας ότι 1Kg χαμηλότερο βάρος γέννησης συνδέεται με αύξηση της ΑΠ κατά 2-4 mmHg στην ενηλικίωση. Μεταanalύσεις, όμως, σχετικών μελετών συμπέραναν ότι, όχι μόνο το χαμηλό βάρος γέννησης δεν επηρεάζει σημαντικά την μετέπειτα ΑΠ, αλλά το αυξημένο βάρος κατά την παιδική ηλικία είναι αυτό που προδιαθέτει σε μελλοντική ΑΥ. Παράλληλα, βάση έχει δοθεί τελευταία στη θεωρία της ύπαρξης μικρού αριθμού νεφρώνων κατά την εμβρυική ζωή ως αίτιο μελλοντικής ανάπτυξης ΑΥ.

γ. Ο ρόλος του νεφρού και της κατακράτησης άλατος

Πληθώρα δεδομένων υποστηρίζουν το ρόλο του άλατος (αυξημένη πρόσληψη ή μειωμένη νεφρική αποβολή) στη παθογένεση της ΑΥ. Πειραματικά δεδομένα έχουν αναδείξει την ανάπτυξη ΑΥ με την φόρτιση άλατος σε γενετικά προδιατεθειμένα ποντίκια, όπως και την αυξημένη συγκέντρωση νατρίου στο αγγειακό τοίχωμα και στα ερυθρά αιμοσφαίρια των περισσότερων υπερτασικών. Η αύξηση της ΑΠ με την ηλικία έχει συσχετιστεί με αυξανόμενα επίπεδα πρόσληψης άλατος, ενώ και η κατανάλωση άλατος από πληθυσμούς που δεν περιλάμβαναν το αλάτι στη διατροφή τους οδήγησε σε εμφάνιση ΑΥ.^{1-3,13}

Ο ρόλος του νεφρού στην σχέση ΑΥ και άλατος έχει τονισθεί πριν από πολλά χρόνια με την θεωρία του Guyton που υποστήριξε πως δεν είναι δυνατή διατήρηση της ΑΠ σε υψηλά επίπεδα αν δεν πάσχει η νεφρική αποβολή άλατος κατά τον έναν ή τον άλλο τρόπο. Όταν υπάρχει φυσιολογική νεφρική λειτουργία η αποβολή του νατρίου στα ούρα είναι ανάλογη της ΑΠ (pressure/natriuresis phenomenon) και η ΑΠ αποκαθίσταται εντός φυσιολογικών ορίων όταν το φορτίο του προσλαμβανομένου άλατος αποβληθεί από τον οργανισμό.^{1-3,13} Αν ο νεφρός καθυστερεί την απέκκριση άλατος η ΑΠ παραμένει σε υψηλά επίπεδα σε χρόνια βάση. Η θεωρία του αποδείχθηκε και με τις μεταμοσχεύσεις νεφρών όπου μεταμοσχευμένος νεφρός από υπερτασικό δότη μεταφέρει την ΑΥ στον νορμοτασικό δότη και αντίστροφα μεταμοσχευμένος νεφρός από νορμοτασικό δότη ομαλοποιεί την ΑΠ του υπερτασικού δέκτη.^{1-3, 8-10, 13}

Η νεφρική κατακράτηση άλατος πέραν της επαναρύθμισης της φυσιολογικής σχέσης πίεσης-νατριούρησης (σχέση του Guyton), μπορεί να προκύψει μέσω και άλλων οδών όπως με μείωση της επιφάνειας διήθησης λόγω ανεπάρκειας της λειτουργίας ή και του αριθμού των νεφρώνων, με ετερογένεια νεφρώνων με την ύπαρξη ενός υποπληθυσμού ισχαιμικών νεφρώνων είτε λόγω αγγειοσύσπασης είτε λόγω εσωτερικού περιορισμού του αυλού των αρτηριδίων.^{1-3,13}

Ο κεντρικός ρόλος του νεφρού στην παθογένεση της ΑΥ τεκμαίρεται και από τον υψηλότερο επιπολασμό της ΑΥ σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία κατά αναλογία της σοβαρότητας της νόσου: στο στάδιο I (νεφρική κάθαρση $>90\text{ml/min}$) το 36% των νεφροπαθών έχει αναπτύξει ΑΥ, ενώ στα στάδια IV (νεφρική κάθαρση $15\text{-}30\text{ml/min}$) και V (νεφρική κάθαρση $<15\text{ml/min}$) το σύνολο των νεφροπαθών έχει αναπτύξει ΑΥ. Επίσης η μείωση της νεφρικής λειτουργίας λόγω νεφροσκλήρυνσης που επέρχεται με την ηλικία συμβάλλει στον υψηλότερο επιπολασμό της ΑΥ στα ηλικιωμένα άτομα.

δ. Ο ρόλος των αγγείων (Αγγειακή υπερτροφία-δυσλειτουργία του ενδοθηλίου-αυξημένη σκληρότητα των μεγάλων αρτηριών)

Η σχέση μεταξύ της ΑΥ και των παρατηρούμενων συνοδών αγγειακών μεταβολών (δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αναδιαμόρφωση-υπερτροφία του τοιχώματος, αυξημένη σκληρότητα των μεγάλων αρτηριών) είναι αμφίδρομη, χωρίς σαφή στοιχεία ποιο είναι το αίτιο και ποιο το αιτιατό.¹⁰⁻¹⁵ Την τελευταία δεκαετία, τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν αναγνωριστεί ως πηγή πολλαπλών αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών ουσιών, ασκώντας τοπική και παρακρινή επίδραση στις υποκείμενες λείες μυικές ίνες. Οι υπερτασικοί ασθενείς συνοδεύονται από μειωμένη αγγειοδιαστολή ως απάντηση σε ποικίλα ερεθίσματα απελευθέρωσης μονοξειδίου του αζώτου (NO), ανεξάρτητα από τον τρόπο γένεσης της ΑΥ και του βαθμού υπερτροφίας του αγγειακού τοιχώματος. Με βάση το μοντέλο του Folkow υπάρχει μία θετική ανατροφοδότηση όπου μικρά λειτουργικά ερεθίσματα τα οποία έχουν επίδραση στην ΑΠ (με κύριο ρόλο να κατέχουν η αγγειοτασίνη II και η ενδοθηλίνη), εάν επαναλαμβάνονται, οδηγούν σε δομική αγγειακή υπερτροφία και στην εγκατάσταση και διαίωνιση του φαινομένου της ΑΥ.

Η συστολική ΑΠ αυξάνεται σχεδόν γραμμικά με την ηλικία ενώ αντίθετα η διαστολική ΑΠ αυξάνεται μέχρι την ηλικία των 50 ετών, μένει μετά σταθερή και ακολούθως μετά τα 65 προοδευτικά μειώνεται. Από παθοφυσιολογικής πλευράς, στα νεαρά άτομα οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις ευθύνονται σε μεγαλύτερο ποσοστό για την συστολο-διαστολική ΑΥ ενώ στα ηλικιωμένα άτομα η αυξημένη σκληρότητα των μεγάλων αρτηριών ελαστικού τύπου (αορτή, καρωτίδες) ευθύνεται για την αύξηση της συστολικής ΑΠ και την πρόκληση μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης. Ο μηχανισμός αύξησης της συστολικής ΑΠ με την πρόοδο της ηλικίας είναι ο ακόλουθος: Ο μέσος χιτώνας των μεγάλων αρτηριών αποτελείται από ίνες ελαστικής και κολλαγόνου και από λεία μυικά κύτταρα που διατάσσονται σε ένα οργανωμένο δίκτυο. Η αύξηση της ηλικίας προκαλεί τον

κατακερματισμό του δικτύου ελαστίνης με συνοδό αύξηση του κολλαγόνου και καταστροφή του δικτύου του μέσου χιτώνα. Αυτό έχει σαν συνέπεια την ταχύτερη επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων από την περιφέρεια με αποτέλεσμα αυτά να προστίθενται στο μητρικό κύμα στη φάση της συστολής ενισχύοντας έτσι τη συστολική ΑΠ.⁸⁻¹⁵

ε. Υπερδραστηριότητα συμπαθητικού νευρικού συστήματος

Οι νέοι υπερτασικοί ασθενείς συνήθως χαρακτηρίζονται από εντονότερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος όπως εκφράζεται από τα υψηλότερα επίπεδα κατεχολαμινών, την αυξημένη εκφόρτιση συμπαθητικών νευρών στους μύς και την υψηλότερη καρδιακή συχνότητα. Επαναλαμβανόμενο stress ή και υπερβολική απάντηση στο stress είναι ο λογικός τρόπος με τον οποίο μπορεί να προκύψει η ενεργοποίηση του συμπαθητικού. Στη μελέτη ο Framingham, η ανάπτυξη της ΑΥ σε μία περίοδο 18-20 ετών σε μεσήλικες άνδρες συσχετίστηκε με αυξημένο άγχος και αυξημένη ένταση θυμού. Επιπλέον, η μεγαλύτερη επίπτωσης ΑΥ στα χαμηλότερα κοινωνικο-οικονομικά στρώματα μπορεί να οφείλεται και στα υψηλότερα συνοδά επίπεδα stress.¹⁵

στ. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) εμπλέκεται στη παθογένεση της ΑΥ είτε ως άμεσος αγγειοσυσπαστικός μηχανισμός είτε μέσω της επαγωγής της υπερτροφίας καρδιάς και αγγείων και της υπερφόρτωσης όγκου (Σχήμα 2). Οι περισσότερες από τις παθοφυσιολογικές δράσεις μεσολαβούνται από τον υποδοχέα τύπου I της αγγειοτασίνης II, ενώ μερικές από τις δράσεις εμπλέκουν τον υποδοχέα τύπου II αλλά και από την αλδοστερόνη. Με μηχανισμό ανατροφοδότησης, η αύξηση της ΑΠ αναστέλλει την έκκριση της ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής και επομένως, η ιδιοπαθής ΑΥ θα ήταν αναμενόμενο να συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος. Εν τούτοις, έρευνες σε μεγάλους πληθυσμούς

υπερτασικών ασθενών έχουν δείξει ότι μόνο 20% αυτών έχουν χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, ενώ ένα ποσοστό 50% έχει φυσιολογικά επίπεδα και το υπόλοιπο 20% των υπερτασικών έχουν υψηλά επίπεδα.^{1,3,8}

Το ΣΡΑΑ είναι ενεργό σε πολλαπλά όργανα είτε μέσω in situ σύνθεσης διαφόρων συστατικών του (στα ενδοθηλιακά κύτταρα, στον εγκέφαλο, στην καρδιά και στον φλοιό των επινεφριδίων) είτε μέσω μεταφοράς τους από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής στην κυκλοφορία διευρύνοντας τον πιθανό ρόλο του στο μηχανισμό αύξησης της ΑΠ. Άλλωστε, τα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το ΣΡΑΑ κατέχουν εξέχουσα θέση στη θεραπεία της υπέρτασης.^{1-3, 8-10}



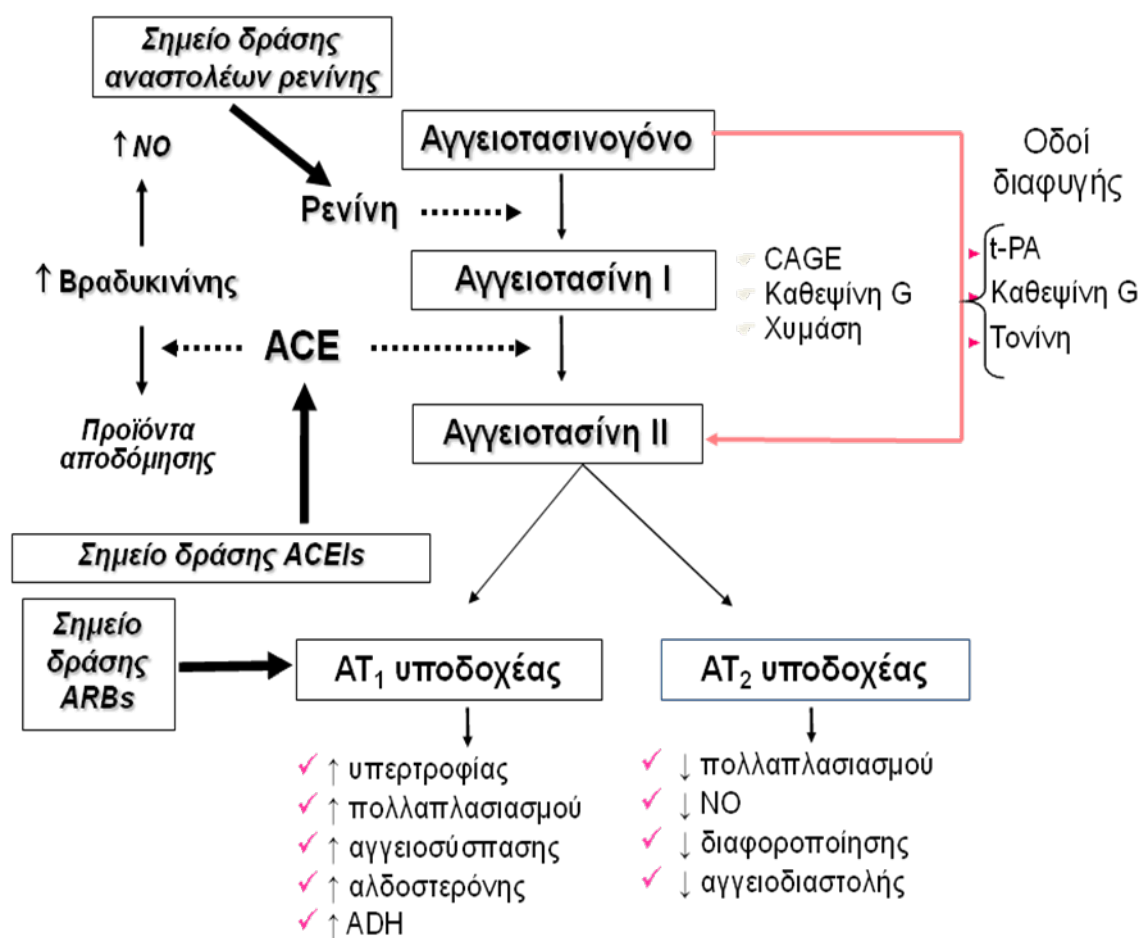
Σχήμα 1. Παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης (τροποποιημένο από Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7th edition)

ζ. Υπερινσουλιναιμία-Αντίσταση στην ινσουλίνη

Η συσχέτιση ΑΥ και υπερινσουλιναιμίας έχει αναγνωριστεί εδώ και πολλά χρόνια, όχι μόνο σε καταστάσεις παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου αλλά και στο 20% των μη παχύσαρκων υπερτασικών. Η υπερινσουλιναιμία της ΑΥ προκύπτει ως συνέπεια της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης στην περιφερική χρήση της γλυκόζης από τους σκελετικούς μύες είτε λόγω της μειωμένης ηπατικής πρόσληψης της ινσουλίνης όπως κυρίως ισχύει σε περιπτώσεις κοιλιακής παχυσαρκίας. Όταν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη διαταράσσεται η αγγειοδιασταλτική της δράση μέσω του NO, και παράλληλα ενισχύονται οι δράσεις που επάγουν την αύξηση της ΑΠ, όπως η τροφική της επίδραση στην αγγειακή υπερτροφία, η νεφρική επαναρρόφηση νατρίου και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος.

η. Παχυσαρκία

Η ΑΥ εμφανίζεται συχνότερα σε παχύσαρκα άτομα και αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο ανάπτυξης ισχαιμικής καρδιακής νόσου, ιδίως εάν είναι σπλαχνικής εντόπισης ως μέρος του μεταβολικού συνδρόμου. Στη μελέτη Framingham, η επίπτωση της ΑΥ ήταν αυξημένη κατά 46% στους άνδρες και κατά 75% στις γυναίκες που ήταν υπέρβαρες, (με δείκτη μάζας σώματος 25 έως 29.9 kg/m²), σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Οι μηχανισμοί που υπεισέρχονται στην πρόκληση ΑΥ από την παχυσαρκία αφορούν αύξηση της καρδιακής παροχής με ανακατανομή του αίματος στη καρδιοπνευμονική περιοχή, υπερινσουλιναιμία και αυξημένη αντίσταση στη ινσουλίνη και μεταβολές στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση Na⁺, K⁺ και Ca⁺⁺. Παράλληλα, η παιδική παχυσαρκία αυξάνεται ταχέως σε παγκόσμιο επίπεδο επηρεάζοντας την ανάπτυξη της ΑΥ και η αποφυγή της είναι πολύ σημαντική στην πρόληψη εμφάνισης μελλοντικής ΑΥ.^{1-3,7,8-10}



Σχήμα 2. Συστατικά του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης.

Υποκλινικές και κλινικές βλάβες οργάνων στόχων στην ΑΥ

Οι επιπλοκές της ΑΥ μπορούν σχηματικά να διακριθούν σε υπερτασικές (καρδιακή ανεπάρκεια, αιμορραγικό ΑΕΕ, νεφροσκλήρυνση, ανεύρυσμα-διαχωρισμός αορτής) και σε αθηροσκληρωτικές (στεφανιαία νόσος, ισχαιμικό ΑΕΕ, περιφερική αγγειοπάθεια). Αν και οι δύο αυτές κατηγορίες αλληλοσυσχετίζονται οι πρώτες θεωρούνται πιο άμεσα σχετιζόμενες με τα επίπεδα της ΑΠ και προλαμβάνονται με την μείωση αυτής ενώ οι δεύτερες είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Αν δεν αντιμετωπισθεί η ΑΥ, το 50% των υπερτασικών θα πεθάνουν από στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια (αφορά την πλειονότητα των υπερτασικών με μέτρια αυξημένες τιμές ΑΠ), το 33% από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) (αφορά κυρίως αυτούς με βαριά ανθεκτική ΑΥ) και το 10-

15% από νεφρική ανεπάρκεια. Περίπου το 69% των ασθενών που παρουσιάζουν το πρώτο στεφανιαίο επεισόδιο, το 77% αυτών με το πρώτο ΑΕΕ και το 74% αυτών που πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια είναι υπερτασικοί. Επίσης, στοιχεία από τη μελέτη του Framingham δείχνουν ότι υπερτασικοί ηλικίας 50 ετών σε σχέση με νορμοτασικούς ζουν 5 χρόνια λιγότερο και έχουν μικρότερο προσδόκιμο ελεύθερο καρδιαγγειακών νοσημάτων κατά 7 χρόνια.^{1-6,17-34}

Η ΑΥ, ως καρδιαγγειακή νόσος με χρόνια εξελικτική πορεία, προκαλεί αρχικά λειτουργικές και δομικές καρδιαγγειακές προσαρμοστικές μεταβολές οι οποίες στην συνέχεια εξελίσσονται σε υποκλινικές ασυμπτωματικές βλάβες στην καρδιά, στους νεφρούς, στον εγκέφαλο και στο αγγειακό σύστημα (Πίνακας 2) οδηγώντας αργότερα σε κλινικά έκδηλη καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσο (Πίνακας 3) και σε πρόωρη νοσηρότητα και θνητότητα. Οι βλάβες στα όργανα στόχους μπορεί να συμβούν στο πλαίσιο μιας χρόνιας ΑΥ η οποία δεν είναι επαρκώς ρυθμισμένη αλλά ακόμα και σε προυπερτασικά στάδια.^{5,6,17-34}

Πίνακας 2. Υποκλινικές βλάβες οργάνων στόχων της ΑΥ

- Υπερτροφία αριστεράς κοιλίας
- Πάχυνση αγγειακού τοιχώματος (καρωτίδων)
- Αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα
- Μέτρια αύξηση κρεατινίνης ορού
- Χαμηλός ρυθμός σπειραματικής διήθησης (<60 ml/min/1.73m²) ή
κάθαρση κρεατινίνης (<60 ml/min)
- Μικροαλβουμινουρία

Στην παθογένεση των βλαβών των οργάνων στόχων της ΑΥ συμμετέχουν πέρα από το αιμοδυναμικό φορτίο, η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η υποκλινική φλεγμονή.^{1,3,8,9,33,35} Η στενότερη σχέση της συστολικής ΑΠ σε σχέση με την διαστολική ΑΠ με αυτές τις διεργασίες εξηγεί και τον σημαντικότερο προγνωστικό της ρόλο όσο αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάντα.

ΑΥ και καρδιά

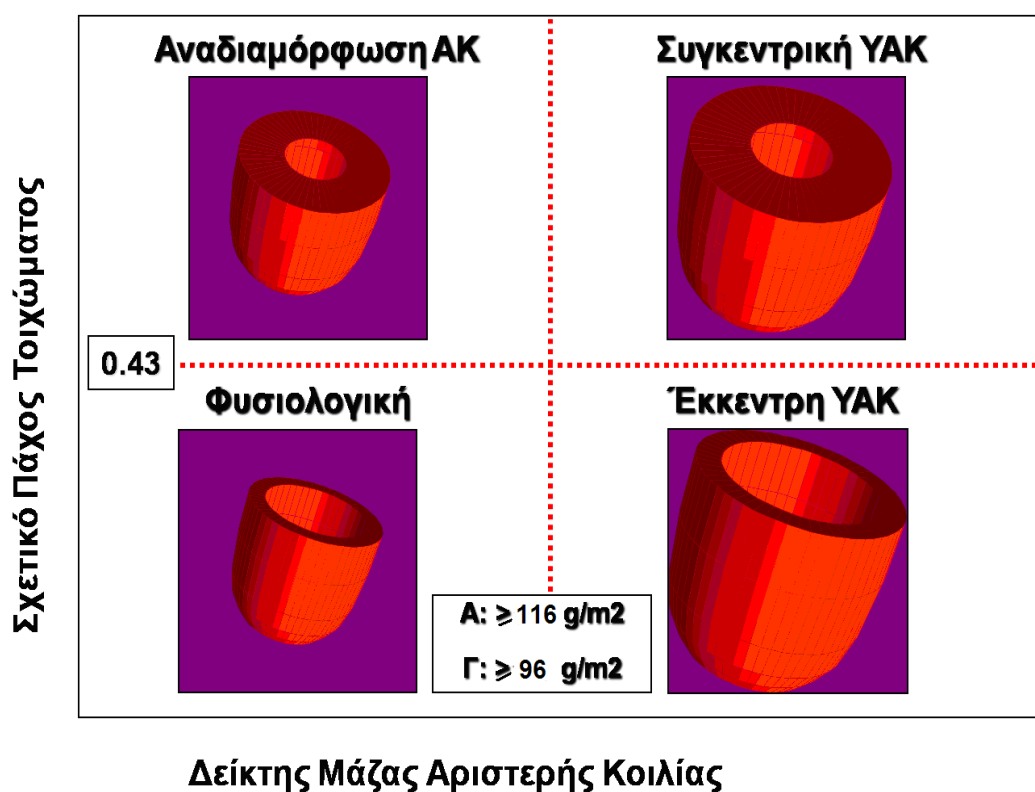
Η ΑΥ προκαλεί στην καρδιά μία σειρά δομικών και λειτουργικών προσαρμοστικών μεταβολών που αφορούν κυρίως την αριστερά κοιλία, τον Ακ, την αορτή και την στεφανιαία κυκλοφορία.

α) ΑΥ και Υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (ΥΑΚ)

Στα αρχικά στάδια της ΑΥ τα μυοϊνίδια ακολουθώντας τις αρχές του Frank-Starling επιμηκύνονται και συσπώνται πιο έντονα έναντι του αυξημένου μεταφορτίου. Αν η ΑΠ ομαλοποιηθεί, τα μυοϊνίδια επιστρέφουν στο φυσιολογικό μήκος τους και στη συνήθη λειτουργική τους κατάσταση. Όταν όμως η ΑΠ παραμένει χρόνια αυξημένη με βάση τον νόμο του Laplace, η τάση στο τοίχωμα ομαλοποιείται - μέσα σε κάποια ευρέα όρια - με την αύξηση του πάχους των τοιχωμάτων σε αναλογία με την μέση συστολική πίεση. Έτσι, τα καρδιακά κύτταρα ανταποκρίνονται με πιο μόνιμες προσαρμοστικές μεταβολές (remodeling) που περιλαμβάνουν αύξηση της σύνθεσης της ακτινομυοσίνης και αύξηση του μεγέθους των κυττάρων με παράλληλη μεταβολή της εξωκυττάριας πρωτεΐνης με αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου, οδηγώντας στην εικόνα της ΥΑΚ (εικόνα 1).^{1-3,8-10,23,33}

Οι αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις είναι ο πρωταρχικός μηχανικός παράγων που συμβάλει στην αύξηση του μεταφορτίου και στην προαγωγή της ΥΑΚ. Με την πρόοδο της ηλικίας και σε συνδυασμό με την «επιταχυνόμενη αγγειακή γήρανση» που συνοδεύει την ΑΥ η αυξημένη σκληρότητα της αορτής καθίσταται ο δεύτερος κύριος παράγων

προαγωγής της ΥΑΚ.^{8-10,14,23,33} Τη δράση των μηχανικών δυνάμεων που ευνοούν την ΥΑΚ συμπληρώνει και μία σειρά νευροορμονικών παραγόντων που έχουν ανεξάρτητη διεγερτική επίδραση στην σύνθεση των πρωτεϊνών, στο μέγεθος των μυοϊνιδίων και στο σχηματισμό της εξωκυττάριας ουσίας. Κορυφαία θέση στον μακρύ κατάλογο των παραγόντων με «τροφική δράση» πέραν των επιδράσεών τους στην ΑΠ κατέχουν η αγγειοτασίνη II και η ινσουλίνη που διεγείρουν την παραγωγή κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων (μετατρεπτικός αυξητικός παράγων β, ινοβλαστικός αυξητικός παράγων, αυξητικός παράγων της ινσουλίνης κλπ). Η υποστροφή της ΥΑΚ με τον αποκλεισμό του ΣΡΑΑ με αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) ή αποκλειστές των υποδοχέων αγγειοτασίνης τύπου I (ARBs) υπογραμμίζει τον σημαντικό ρόλο της αγγειοτασίνης στην αύξηση της μάζας της αριστεράς κοιλίας.^{1-3,12,23,24,33}



Σχήμα 3. Τύποι υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας με βάση το δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας και το σχετικό πάχος τοιχώματος.

β) ΑΥ και Ακ

Η διάταση του Ακ είναι ένα πρώιμο και συχνό εύρημα της υπερτασικής νόσου που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κολπικής μαρμαρυγής, καρδιαγγειακής νόσου και θανάτου. Στη μελέτη LIFE σε υπερτασικούς με ΗΚΓφική ΥΑΚ, το 56% των γυναικών και το 38% των ανδρών είχαν αυξημένο μέγεθος Ακ.^{1-3,13,32}

γ) ΑΥ και μυοκαρδιακή ισχαιμία

Η ΑΥ προκαλεί μυοκαρδιακή ισχαιμία μέσω δύο κυρίως μηχανισμών: της ενίσχυσης και επιτάχυνσης της αθηρωματικής διεργασίας στις επικάρδιες στεφανιαίες αρτηρίες (μέσω αυξημένης διατοχωματικής πίεσης, ενίσχυσης του μηχανικού στρές και της διατμητικής τάσης) και της μείωσης της στεφανιαίας εφεδρείας.^{1,3,10,34} Η διαταραχή στο ισοζύγιο προσφοράς-ζήτησης (της στεφανιαίας ροής και των μεταβολικών αναγκών του μυοκαρδίου αντίστοιχα) στους υπερτασικούς ασθενείς παρατηρείται ακόμη και επί απουσίας αγγειογραφικά σημαντικής στεφανιαίας νόσου και οφείλεται στην υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, τη πάχυνση του μέσου αρτηριακού τοιχώματος, την αραίωση των αρτηριολίων, την αυξημένη διάμεση και περιαγγειακή ίνωση, τις αυξημένες εξωαγγειακές δυνάμεις και το αυξημένο ιξώδες του αίματος. Δεδομένου ότι η αιμάτωση της καρδιάς δια των στεφανιαίων αρτηριών γίνεται κατά την διαστολική φάση, αυτή εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό και από το επίπεδο της διαστολικής πίεσης. Αν και η μείωση της ΑΠ συνοδεύεται από μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων, κάθε περαιτέρω μείωση της διαστολικής ΑΠ κάτω από τα κατώτερα όρια αυτορρύθμισης της στεφανιαίας κυκλοφορίας θεωρητικά μπορεί να μεταφράζεται σε παράδοξη αύξηση των στεφανιαίων συμβάντων (καμπύλη σχήματος J).^{1-3,8-10,34}

Πίνακας 3. Καρδιαγγειακή ή νεφρική νόσος ως επιπλοκή της ΑΥ

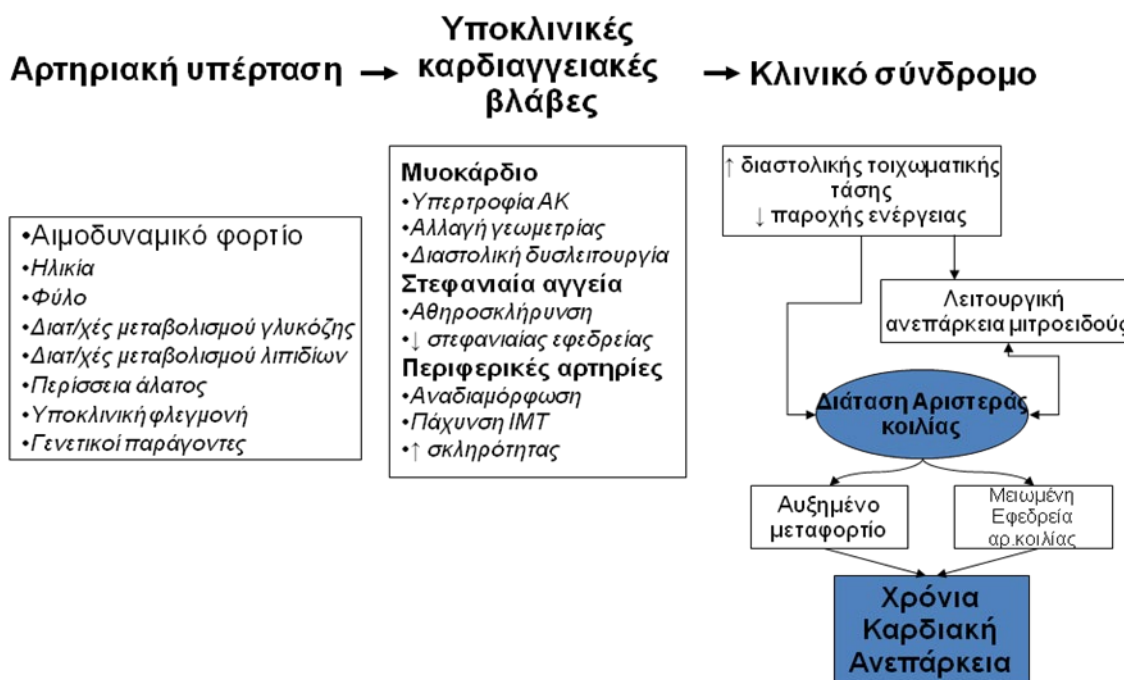
- Αγγειοεγκεφαλική νόσος: ισχαιμικό εγκεφαλικό, εγκεφαλική αιμορραγία, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
- Καρδιακή νόσος: έμφραγμα, στηθάγχη, ανάγκη για επαναγγείωση στεφανιαίων αρτηριών, καρδιακή ανεπάρκεια
- Νεφρική νόσος: αρτηριακή νεφροπάθεια, κρεατινίνη ορού (>1.5 A, >1.6 mg/dl Γ), πρωτεϊνουρία (>300 mg/24h)
- Περιφερική αγγειακή νόσος
- Σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια με αιμορραγίες ή εξιδρώματα ή οίδημα οπτικής θηλής

δ) ΑΥ και καρδιακή ανεπάρκεια

Η ΑΥ αποτελεί την δεύτερη αιτία καρδιακής ανεπάρκειας μετά την στεφανιαία νόσο. Από την μελέτη Framingham, διαπιστώθηκε ότι από όλα τα συστατικά της ΑΠ, η συστολική ΑΠ και η πίεση σφυγμού συνδέονται με μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας συγκριτικά με την διαστολική ΑΠ, ανεξάρτητα από την ηλικία.

Η υπέρταση οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια μέσω δύο μηχανισμών (Σχήμα 4).

1) Επιταχύνει την αθηροσκληρυντική διεργασία των στεφανιαίων αρτηριών προκαλώντας οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και έκπτωση της συστολικής λειτουργίας της αριστεράς κοιλίας. Προοδευτικά με την περαιτέρω απώλεια των μυοκυττάρων και την απόπτωση (ορίζεται ως ο προγραμματισμένος θάνατος των κυττάρων) η ΑΚ διατείνεται και έχουμε δευτεροπαθή ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ. Ο αυξημένος όγκος της ΑΚ προκαλεί λειτουργική ανεπάρκεια της μιτροειδούς και περαιτέρω διάταση της κοιλίας και ανάπτυξη συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας.



Σχήμα 4. Αλληλουχία παθογενετικών μηχανισμών πρόκλησης καρδιακής ανεπάρκειας στον υπερτασικό ασθενή

2) Με την ανάπτυξη της υπερτροφίας, η ΑΚ γίνεται λιγότερο ευένδοτη και η διαστολική πίεση αυξάνει με αποτέλεσμα η φάση της ταχείας πληρώσεως να περιορίζεται και αντιρροπιστικά να μεγεθύνεται ο Ακ και να αποκτά σημαντικότερο ρόλο η κολπική συστολή για την πλήρωση της αριστεράς κοιλίας. Έστω και αν η συστολική ικανότητα έκπτυξης της ΑΚ διατηρείται κανονική, η κατάσταση αυτή της διαστολικής δυσλειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική συμφόρηση ή και πνευμονικό οίδημα, ιδίως επί περιπτώσεων περαιτέρω περιορισμού της διαστολής (πχ επί ταχυκαρδίας, απώλειας της κολπικής συνιστώσας λόγω κολπικής μαρμαρυγής, υπερφόρτωσης με αλάτι κλπ). Αν η αυξημένη ΑΠ δεν αντιμετωπισθεί, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί δεν μπορούν να διατηρηθούν επί μακρόν, ο τελοδιαστολικός όγκος αυξάνεται για να διατηρήσει τον όγκο παλμού και το κλάσμα εξώθησης προοδευτικά μειώνεται με αποτέλεσμα συστολική δυσλειτουργία να προστεθεί στην ήδη υπάρχουσα διαστολική δυσλειτουργία.^{1-3,8-10, 23,34}

ΑΥ και αγγεία

Η ΑΥ χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και αυξημένη σκληρότητα των μεγάλων αρτηριών χωρίς όμως να είναι ξεκάθαρο ποιο είναι το αίτιο και ποιο το αιτιατό σε αυτό τον φαύλο κύκλο της αυξημένης ΑΠ και των προηγούμενα αναφερομένων αγγειακών διαταραχών.

α) Επίδραση στο ενδοθήλιο

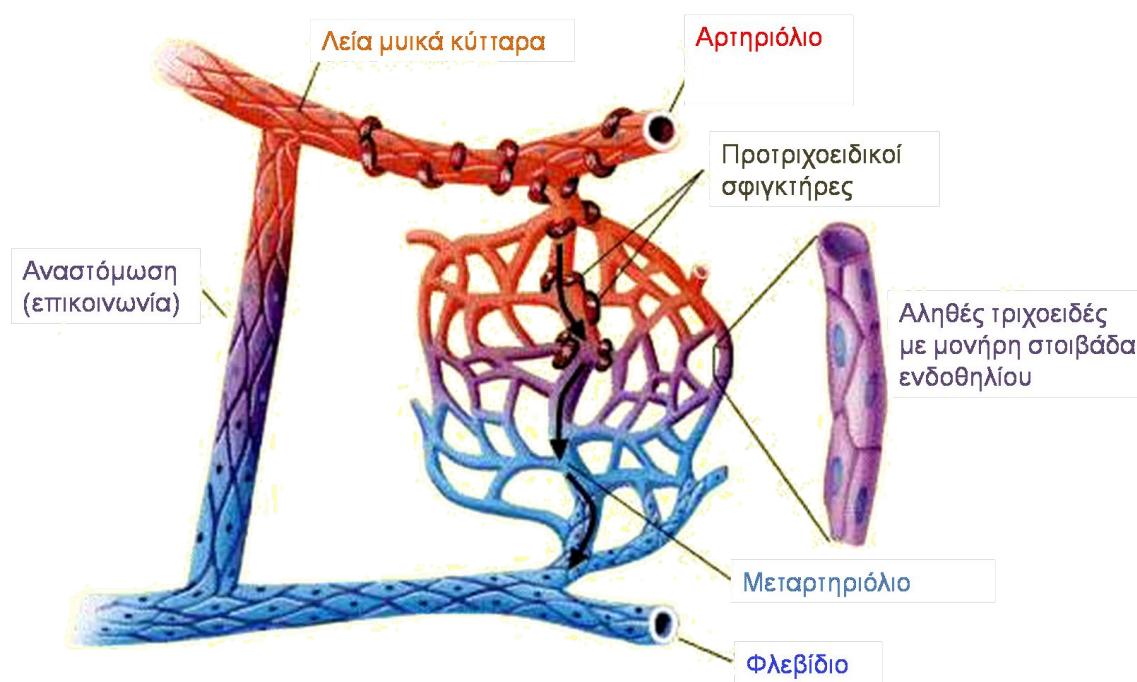
Το ενδοθήλιο καθορίζει τον αγγειακό τόνο και επηρεάζει σημαντικά την υπερτροφία και την αναδιαμόρφωση του αγγείου. Σε στενή αλληλεπίδραση με την αγγειοτασίνη II διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο στην εξέλιξη της αθηροσκληρυντικής διεργασίας που σχετίζεται με την αυξημένη ΑΠ, η δε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου είναι το πρωιμότερο σημείο έναρξης της αθηρωματικής διεργασίας.^{3,9,10,35}

β) Επίδραση στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας

Η μικροκυκλοφορία είναι ο γενικός όρος που περιλαμβάνει τα αρτηριόλια (είναι το μικρότερο συστατικό του αρτηριακού δένδρου με ένα μόνο στρώμα λείων μυικών κυττάρων), τα τριχοειδή (έχουν μόνο μία στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων) και τα φλεβίδια (εικόνα 1). Η μικροκυκλοφορία είναι υπεύθυνη για την μεταφορά και την ανταλλαγή των θρεπτικών και μεταβολικών παραγόντων μεταξύ του αίματος και των ιστών, κυρίως στο επίπεδο των τριχοειδών όπου η πίεση φυσιολογικά είναι 13mmHg (το 14% της συστηματικής ΑΠ). Παράλληλα η μικροκυκλοφορία καθορίζει τις περιφερικές αντιστάσεις σε ποσοστό 40-90% μέσω τριών διαφορετικών οδών: αρχικά με τη αύξηση του τόνου των αρτηριολίων επέρχεται αγγειοσύσπαση αυτών και ακολούθως η ΑΥ προκαλεί δομικές μεταβολές στο τοίχωμά τους που εκφράζονται με μείωση του λόγου έσω/μέσου χιτώνα. Οι δύο αυτές μεταβολές προκαλούν μείωση της ροής αίματος που σε μία αρχική φάση οφείλεται στο λειτουργικό κλείσιμο των μικροαγγείων και αργότερα στην

ανατομική αραίωση και εξαφάνιση των μικροαγγείων (functional and anatomical rarefaction of microvessels).^{2,3,8-10}

Το 1989 οι Baumbach και Heistad περιέγραψαν ότι η ΑΥ προκαλεί δομικές μεταβολές στα αγγεία αντίστασης που χαρακτηρίζονται από μείωση της διαμέτρου του αυλού και αύξηση του λόγου (πάχος μέσου χιτώνα του αγγείου/αυλό του αγγείου) χωρίς μεταβολή όμως του όγκου των λείων μυικών κυττάρων (media cross sectional area). Οι μεταβολές αυτές περιγράφηκαν με τον όρο remodeling (αναδιαμόρφωση) ακριβέστερα όμως σήμερα οι μεταβολές αυτές της διαμέτρου του αγγείου με την αναδιάταξη (rearrangement) των λείων μυικών κυττάρων αποδίδονται με τον όρο αγγειακή αναδιαμόρφωση (vascular remodeling) και ταξινομείται σε 6 τύπους.^{1-3,8-10}



Εικόνα 1. Δομή της μικροκυκλοφορίας

1.4.2.γ) Επίδραση στο επίπεδο των μεγάλων αρτηριών

Με την επίδραση της ΑΠ οι μεγάλες αρτηρίες υφίστανται θετική αναδιαμόρφωση με υπερτροφία του τοιχώματος λόγω υπερτροφίας του μέσου χιτώνα. Τα λεία μυικά κύτταρα

υφίστανται φαινοτυπική τροποποίηση που χαρακτηρίζεται από αύξηση του μεγέθους τους ή και του αριθμού τους με παράλληλες μεταβολές στην έκφραση των υποδοχέων τους και με αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάριας ουσίας.^{3,10,15,22} Στην διαδικασία αυτή, σημαντικό ρόλο επιτελεί το ενδοθήλιο αλλά και η παραγωγή από τα ίδια τα λεία μυϊκά κύτταρα μίας μεγάλης σειράς αυξητικών παραγόντων που μέσω μίας αυτοκρινικής λειτουργίας καθορίζουν το βαθμό της αύξησής τους.^{3,15} Παράλληλα με την υπερτροφία, στην διαδικασία της αναδιαμόρφωσης του αγγειακού τοιχώματος σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η απόπτωση που στα υπερτασικά άτομα είναι ταχύτερη.

Εκτός των δομικών προσαρμοστικών μεταβολών, τα υψηλά επίπεδα ΑΠ οδηγούν αρχικά σε παροδική και αναστρέψιμη αύξηση της σκληρότητας των μεγάλων αρτηριών χωρίς να προκαλείται μόνιμη βλάβη στο τοίχωμα των αρτηριών. Η επαναλαμβανόμενη όμως και συνεχής έκθεση του αγγειακού τοιχώματος σε υψηλά επίπεδα ΑΠ προκαλεί αύξηση της διαμέτρου των μεγάλων αρτηριών, υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και αντικατάσταση της ελαστίνης από κολλαγόνο με αποτέλεσμα αύξηση της αρτηριακής σκληρότητας.^{3,15} Η σκληρότητα των μεγάλων αρτηριών θεωρείται ένας δείκτης αγγειακής γήρανσης ο οποίος επηρεάζεται από πολλούς τροποποιήσιμους και μη καρδιαγγειακούς παράγοντες και ειδικότερα το επίπεδο της ΑΠ.¹⁹⁻²²

ΑΥ και εγκεφαλική αγγειακή νόσος

Τα ΑΕΕ αποτελούν την τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου μετά τις καρδιοπάθειες και τις νεοπλασίες και η ΑΥ είναι ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την πρόκλησή τους. Στα υπερτασικά άτομα η πλειοψηφία των ΑΕΕ (>70%) είναι ισχαιμικού τύπου (θρομβωτικά ή εμβολικά), το 10% οφείλονται σε ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία, το 5% σε υπαραχνοειδή αιμορραγία και το 5-15% είναι αγνώστου αιτιολογίας.^{4-6,11}

Η ΑΥ προδιαθέτει σε ΑΕΕ μέσω των κάτωθι μηχανισμών

- επιτάχυνσης της αθηροσκλήρωσης στις μεγάλες αρτηρίες του αορτικού τόξου και του αυχένα και πρόκληση εμβολικών ή θρομβωτικών εμφράκτων
- πάχυνσης του μέσου χιτώνα των μικρών ενδοεγκεφαλικών αρτηριών με συνέπεια την διάχυτη στένωση αυτών οδηγώντας έτσι στη υποάρδευση και την αραίωση των τριχοειδών (rarefaction)
- πρόκλησης εστιακής βλάβης σε μικρά ενδοεγκεφαλικά αρτηρίδια (λιποϋαλίνωση) με συνέπεια την απόφραξη αυτών και το σχηματισμό μικρών εμφρακτικών κοιλοτήτων (lacunar infarcts)
- ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας οφειλομένη είτε σε μικροανευρύσματα που στις περισσότερες περιπτώσεις αποτελούν μέρος της λιποϋαλίνωσης είτε σε μεγαλύτερα ανευρύσματα
- προάγοντας την εμφάνιση υπερτασικής ή ισχαιμικής καρδιοπάθειας που μπορεί να επιπλακεί με εμβολικό ΑΕΕ (κολπική μαρμαρυγή, θρόμβοι στις αριστερές κοιλότητες)

Η ΑΥ μαζί με την προχωρημένη ηλικία, την υπερλιπιδαιμία και τον ΣΔ είναι οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για τις διαταραχές μνήμης και την αγγειακή άνοια ως συνέπεια της χρόνιας υποάρδευσης της λευκής ουσίας λόγω βλαβών στις μικρές εν των βάθει αρτηρίες του εγκεφάλου. Συνήθως οι διαταραχές μνήμης στην αγγειακή άνοια επέρχονται οξέως και επιδεινώνονται κατά ώσεις ενώ αντίθετα στην νόσο Alzheimer η έναρξη είναι αβληχρά και η επιδείνωση είναι προοδευτική με την πάροδο του χρόνου. Επιπρόσθετη έρευνα είναι απαραίτητη επειδή οι γνωστικές δυσλειτουργίες διαπιστώνονται στο 15% και η άνοια στο 5% των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών.^{3,10,11}

ΑΥ και νεφρική νόσος

Αν και ο σχετικός κίνδυνος πρόκλησης σοβαρής νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με μη-επιπλεγμένη ιδιοπαθή ΑΥ είναι χαμηλότερος σε σύγκριση με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές, λόγω του μεγάλου επιπολασμού της ΑΥ, αυτή παραμένει σημαντική αιτία πρόκλησης τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας.^{2,3,8,9,25-31}

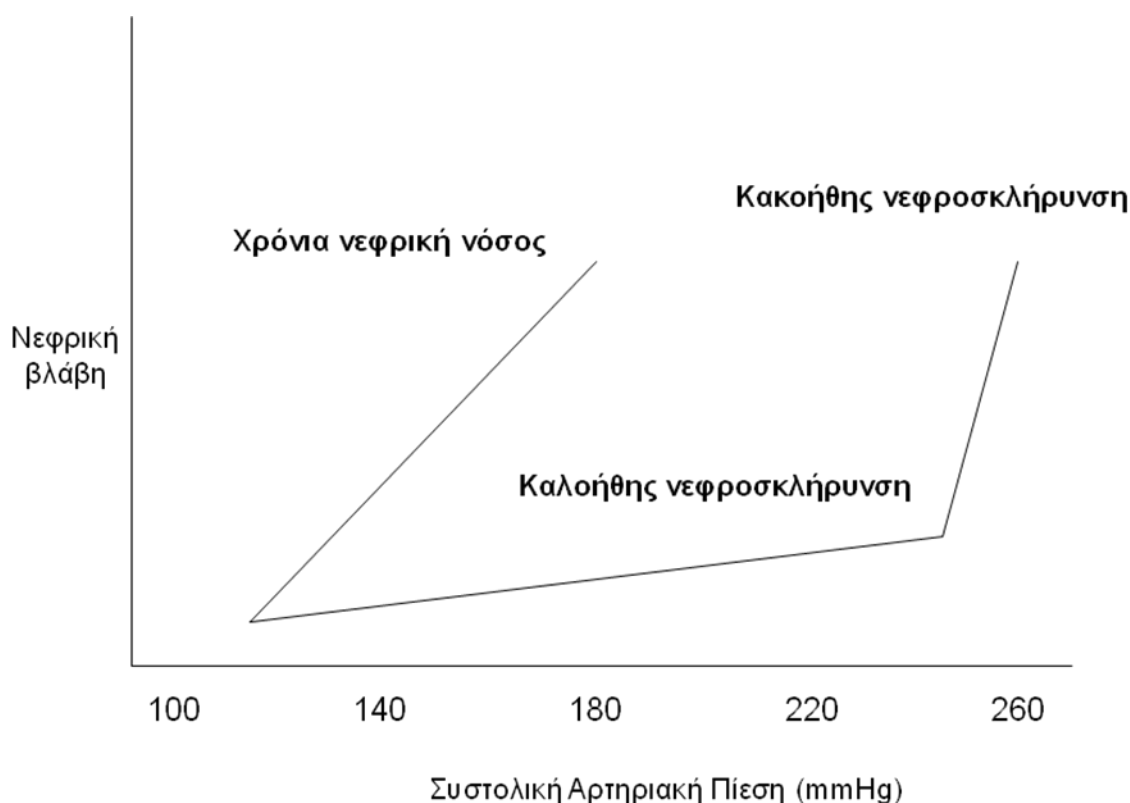
Ιστορικά, η προκαλούμενη από την ΑΥ νεφρική βλάβη έχει διαιρεθεί σε δύο ξεχωριστές κλινικές και ιστολογικές μορφές: την «καλοήγη» και «κακοήγη» νεφροσκλήρυνση. Η πρώτη παρατηρείται στην πλειοψηφία των ασθενών με ιδιοπαθή ΑΥ και χαρακτηρίζεται από αγγειακές βλάβες υαλοειδούς εκφύλισης και αρτηριοσκλήρυνση που εξελίσσεται αργά χωρίς έκδηλη πρωτεϊνουρία. Αν και παρατηρούνται με την πάροδο του χρόνου εστιακές ισχαιμικές πειραματικές βλάβες και απώλεια νεφρώνων, η συνολική νεφρική λειτουργία δεν επιδεινώνεται πλην ελαχίστων εξαιρέσεων (π.χ. έγχρωμοι ασθενείς). Αντίθετα, η «κακοήγη» νεφροσκλήρυνση είναι χαρακτηριστικό της σοβαρού βαθμού ΑΥ που εκδηλώνεται με συγκεκριμένο φαινότυπο οξείας ισχαιμικής αγγειακής και πειραματικής βλάβης, έκδηλης ινιδοειδούς νέκρωσης και θρόμβωσης. Η ισχαιμία των πειραμάτων και η υποξία συμβάλλει αποφασιστικά στην κατακράτηση νατρίου, αύξηση της ΑΠ και επιδείνωση των δυσμενών αγγειακών επιδράσεων της αγγειοτασίνης II, συμμετέχοντας σε ένα φαύλο κύκλο που οδηγεί σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια εάν δεν ρυθμισθεί η ΑΠ σε χαμηλά επίπεδα.^{3,8,9}

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει δειχθεί ότι η συνύπαρξη της ΑΥ παίζει καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της διαβητικής νεφροπάθειας που άλλωστε αποτελεί σήμερα τη σημαντικότερη αιτία αιμοκάθαρσης. Τα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο είναι ιδιαιτέρως ευάλωτα στην υπερτασική νεφρική βλάβη με χαμηλότερο το όριο της απαιτούμενης ΑΠ για την πρόκληση νεφρικού «τραυματισμού» και δυσλειτουργίας και πιο απότομη καμπύλη συσχέτισης της αύξησης ΑΠ με την ίδια τη

νεφρική βλάβη (σχήμα 5). Ωστόσο σε αυτές τις περιπτώσεις δεν είναι εύκολο να ποσοτικοποιηθεί η συμβολή της υπερτασικής νόσου στην εξέλιξη της νεφρικής δυσλειτουργίας διότι δεν υπάρχει συγκεκριμένος διακριτός ιστολογικός τύπος βλάβης.

Η υπερτασική βλάβη στους νεφρούς εξαρτάται από το επίπεδο του συστηματικού αιμοδυναμικού φορτίου, τον βαθμό στον οποίο το τελευταίο μεταδίδεται στο νεφρική μικροκυκλοφορία και τέλος από την τοπική νεφρική ιστική «ευαισθησία» στο φορτίο πίεσης. Φυσιολογικά οι αυξήσεις της συστηματικής ΑΠ δεν μεταδίδονται πλήρως στο νεφρικό αγγειακό δίκτυο λόγω ύπαρξης αυτορρυθμιστικών μηχανισμών αγγειοσύσπασης των προσπειραματικών αγγείων, ώστε η νεφρική ροή αίματος και η σπειραματική υδροστατική πίεση (P_{gc}) να διατηρούνται σχετικά σταθερές, εξασφαλίζοντας πρωτογενή προστασία των νεφρών από το υψηλό αιμοδυναμικό φορτίο. Τέλος, γενετικοί παράγοντες επηρεάζουν την δομή και λειτουργία των νεφρικού αγγειακού δικτύου, με αποτέλεσμα σημαντικές διαφορές ανάμεσα σε ασθενείς με ίδιους παράγοντες κινδύνου στην σοβαρότητα της προκαλούμενης από την ΑΥ νεφρικής βλάβης για το ίδιο επίπεδο φορτίου πίεσης.

Η προκαλούμενη από την ΑΥ αρτηριοσκλήρυνση στο νεφρικό επίπεδο, στα αρχικά στάδια, είναι εντοπισμένη στα προσαγωγά αρτηρίδια και τις ενδολοβιώδεις αρτηρίες, με συσσώρευση υαλώδους υλικού στην έσω στιβάδα των τριχοειδών, ανάπτυξη διάμεσης ίνωσης, συρρίκνωση του σπειράματος και ατροφία των σωληναρίων. Οι πιο πάνω αγγειακές βλάβες συνοδεύονται επίσης από διαταραχές της βασικής μεμβράνης και του σπειραματικού ηθμού, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών με αποτέλεσμα τη σταδιακή μείωση του μεγέθους του νεφρού και επιτάχυνση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.^{1-3,13, 25-31}



Σχήμα 5. Καμπύλη συσχέτισης της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της νεφρικής βλάβης. Όσο η αρτηριακή πίεση παραμένει κάτω από ένα συγκεκριμένο όριο τιμών, για το οποίο μπορεί να υπάρξει επιτυχής νεφρική αυτορρύθμιση, παρατηρείται μόνο «καλοήθης» νεφροσκλήρυνση. Όταν όμως το όριο αυτό ξεπεραστεί, προκύπτει οξεία βλάβη των νεφρικών δομών χαρακτηριστική της «κακοήθους» νεφροσκλήρυνσης. Ο προκαλούμενος «αγγειακός τραυματισμός» επιδεινώνει περαιτέρω την ικανότητα αυτορρύθμισης και πολλαπλασιάζει τη σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (τροποποιημένο από Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7th edition)

ΑΥ και οφθαλμός

Ο αμφιβληστροειδής είναι ο μόνος ανθρώπινος ιστός του οποίου τα αγγεία είναι άμεσα ορατά, με φυσιολογικό λόγο διαμέτρου οφθαλμικής αρτηρίας/φλέβας 2:3 και με 3πλάσιο ρυθμό κατανάλωσης γλυκόζης και οξυγόνου έναντι των άλλων ιστών. Από την 10ετία του 1930 οι Keith, Wagener και Barker ταξινόμησαν τις υπερτασικές βλάβες του

αμφιβληστροειδούς σε 4 στάδια. Η στένωση των αρτηριών και αρτηριολίων του αμφιβληστροειδούς είναι το πρώτο ορατό εύρημα στην ΑΥ (στάδιο 1). Αργότερα, με την εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης η φυσιολογική άσπρο-κίτρινη απόχρωση γίνεται κόκκινη προς καφέ προσομοιάζοντας τα αγγεία ως σύρματα χαλκού (copper wire). Όσο προχωρά η πάχυνση του τοιχώματος, η ορατότητα της στήλης του αίματος περιορίζεται έως εξαφανίσεως και η αρτηρία μοιάζει ως σύρμα αργύρου (silver wire) αν και με την φλουροαγγειογραφία αποκαλύπτεται κάποια ροή αίματος δια του αγγείου. Τέλος, στον υπερτασικό ασθενή η πεπαχυσμένη αρτηρία συμπιέζει την χαμηλής πίεσης και λεπτών τοιχωμάτων συνοδό οφθαλμική φλέβα τροποποιώντας την πορεία της (A-V nicking) ή και προκαλώντας την πλήρη απόφραξή της (στάδιο 2). Εκσεσημασμένη αρτηριοσκλήρυνση ή ινιδοειδής νέκρωση των μικρών αρτηριολίων του αμφιβληστροειδούς οδηγεί στον σχηματισμό βαμβακοειδών εξιδρωμάτων (cotton wool spots) (στάδιο 3). Ανευρύσματα των αρτηριολίων μπορεί να παρατηρηθούν στην υπερτασική αμφιβληστροειδοπάθεια περιβαλλόμενα από αιμορραγία ή οίδημα του αμφιβληστροειδούς και συνήθως έχουν καλή πρόγνωση διότι θρομβώνονται αυτόματα. Σε προχωρημένες περιπτώσεις ή στην κακοήθη υπέρταση αναπτύσσεται ενδοαμφιβληστροειδική αιμορραγία με μία φλογώδη εμφάνιση και με σημαντική διαφυγή πλάσματος από τα τριχοειδή καθώς και οίδημα της οπτικής θηλής (στάδιο 4).⁸⁻¹⁰

Εξαιτίας της μεγάλης σημασίας της υποκλινικής βλάβης των οργάνων – στόχων ως ενδιάμεσων σταδίων της τελικής κλινικής εκδήλωσης της καρδιαγγειακής νόσου, και ως παραγόντων καθορισμού του συνολικού καρδιαγγειακού κινδύνου, είναι επιβεβλημένος ο ενδεδειγμένος έλεγχος των υπερτασικών για τον εντοπισμό τους. Με βάση την αρχή αυτή, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες των ESC / ESH, προτείνουν μια σειρά διαγνωστικών

εξετάσεων, οι οποίες θα πρέπει να αποτελούν αναπόσπαστο τμήμα της κλινικής εκτίμησης των πασχόντων από την υπερτασική νόσο.³⁶

Αρτηριακή υπέρταση και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Η ΑΥ, από πολλών ετών έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Μείζον πρόβλημα αποτελεί η έγκαιρη διάγνωση της νόσου, αφού στην πλειονότητα των περιπτώσεων οι πάσχοντες είναι ασυμπτωματικοί, και για το λόγο αυτό οι Αγγλοσάξωνες την περιγράφουν ως «σιωπηλό δολοφόνο» (silent killer). Επιπλέον, σε αρκετά μεγάλο ποσοστό παρά τη διάγνωση της ΑΥ, δεν καθίσταται δυνατή η αποτελεσματική αντιμετώπισή της, με συνέπεια να συνεχίζουν να υφίστανται οι απειλητικές επιδράσεις της. Αξίζει να αναφερθεί πως ο πληθυσμός των υπερτασικών ασθενών καταλαμβάνει το 20% των 6 δισεκατομμυρίων του παγκόσμιου πληθυσμού. Αυτό σημαίνει ότι ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού εκτίθεται στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, ειδικά αν σκεφτούμε ότι σήμερα μόνο 3% έως το πολύ 29% των υπερτασικών θεραπεύεται και ελέγχεται.

Από ιστορικής πλευράς, περισσότερη έμφαση είχε αρχικά δοθεί στη διαστολική, παρά στη συστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ), ως προγνωστικού παράγοντα καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας. Με το πέρασμα των χρόνων όμως και με τη συμβολή διαφόρων μελετών, έγινε αντιληπτό ότι τόσο η συστολική, όσο και η διαστολική ΑΠ παρουσιάζουν συνεχή συσχέτιση με την καρδιαγγειακή θνητότητα και νοσηρότητα.^{12,37} Η συσχέτιση ήταν πιο ισχυρή για τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, σε σχέση με τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα. Παρόλα ταύτα, σε ορισμένες περιοχές της Ευρώπης, όχι όμως σε όλες, σε άτομα με ΑΥ ο σχετικός κίνδυνος θανάτου από οξέα στεφανιαία σύνδρομα είναι μεγαλύτερος από εκείνο λόγω εγκεφαλικού επεισοδίου, επειδή η στεφανιαία νόσος παραμένει η πλέον συχνή καρδιαγγειακή νόσος σε αυτές τις περιοχές.³ Επιπρόσθετα, τόσο

η συστολική, όσο και η διαστολική ΑΥ παρουσιάζουν προοδευτική ανεξάρτητη συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας, περιφερικής αρτηριοπάθειας και νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου³⁸⁻⁴¹, εκτός των περαιτέρω αλληλοσυσχετίσεών τους με άλλες καταστάσεις ή παράγοντες αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Αριστερός κόλπος

Εισαγωγικά στοιχεία

Ο Ακ ως μια μυϊκή συσταλτή κοιλότητα του μυοκαρδίου, συμβάλλει τόσο στην πλήρωση της ΑΚ όσο και στη συνολική καρδιαγγειακή λειτουργία. Τα τελευταία χρόνια υπήρξε έντονο ερευνητικό ενδιαφέρον στην αξιολόγηση του Ακ μιας ο ρόλος του έχει αναγνωριστεί και έχει αναβαθμισθεί η σημασία του σε πολλές καρδιακές παθήσεις. Στην προσπάθεια αξιοποίησης νεότερων δομικών και λειτουργικών καρδιακών δεικτών, το μέγεθος του Ακ φαίνεται να έχει εξέχουσα θέση όσον αφορά τη συσχέτισή του με την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και στην κατηγοριοποίηση του κινδύνου των ασθενών.

Φυσιολογία

Ο Ακ μεταφέρει το αίμα από της πνευμονικές φλέβες στην αριστερή κοιλία σε 3 στάδια κατά τα οποία ο Ακ δρα ως:

- Συστελλόμενη αντλία στην ενεργητική κένωση του κόλπου που συνεισφέρει κατά 15 – 30% στην πλήρωση της ΑΚ (*όγκος παλμού Ακ*),
- Δεξαμενή που συλλέγει το αίμα από τις πνευμονικές φλέβες με τη μιτροειδή βαλβίδα κλειστή κατά τη διάρκεια της συστολής και της ισοογκωτικής χάλασης της αριστερής κοιλίας (ΑΚ) (*αποθηκευτικός όγκος*) και
- Κανάλι μεταφοράς (στάδιο παθητικής κένωσης), όταν ανοίγει η μιτροειδής βαλβίδα κατά την πρόιμη διαστολή για τη διέλευση του αποθηκευμένου αίματος προς την ΑΚ (*όγκος αγωγού*), ρυθμίζοντας έτσι την πλήρωση της κοιλίας.

Οι τρεις αυτοί όγκοι του Ακ μπορούν να υπολογιστούν και να εκφραστούν ως ποσοστό του όγκου παλμού της ΑΚ.⁴²

Η λειτουργία του Ακ υπόκειται στο νόμο Frank-Starling και αποτελεί σημαντική παράμετρο της διαστολικής λειτουργίας της ΑΚ. Διατείνεται σε παθήσεις που χαρακτηρίζονται από υπερφόρτιση πίεσης (π.χ. στένωση μιτροειδούς, συστολική και διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ), καθώς και σε παθήσεις που χαρακτηρίζονται από υπερφόρτιση όγκου (ανεπάρκεια μιτροειδούς, παθήσεις με Αρ→Δε επικοινωνίες). Η συνεχιζόμενη διάτασή του (μέσω του νόμου Frank-Starling) έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της διατασιμότητας, της αποθηκευτικής του ικανότητας και της συσταλτικότητάς του, με συνέπεια την αυξημένη επίπτωση κολπικών αρρυθμιών.

Η αναδιαμόρφωση (remodeling) του Ακ χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα πολύπλοκων παθοφυσιολογικών αλλαγών, οι οποίες έρχονται ως απάντηση στην επίδραση εξωτερικών παράγοντων. Η διάταση του Ακ, η οποία είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της δομικής αναδιαμόρφωσης, είναι αποτέλεσμα υπερφόρτωσης πίεσης ή όγκου.⁴³ Παράγοντες όπως η ταχυκαρδία, η διαστολική δυσλειτουργία, η ισχαιμία και οι βαλβιδοπάθειες (στένωση – ανεπάρκεια μιτροειδούς και αορτής^{44,45}), μπορούν να οδηγήσουν σε διάταση του Ακ. Σε τέτοιες καταστάσεις, ο Ακ απαντά με ένα ευρύ φάσμα προσαρμοστικών και δυσπροσαρμοστικών μυοκαρδιο – κυτταρικών αλλαγών όπως η υπερτροφία, η απόπτωση, η νέκρωση, οι αλλαγές στο εξωκυτταρικό δίκτυο και την ενδοκυττάρια ισορροπία, καθώς και νεύρο-ορμονικές διαταραχές.⁴⁶ Σε συνθήκες που σχετίζονται με αυξημένη δυσκαμψία ή παθολογική διατασιμότητα της αριστερής κοιλίας, παρατηρείται αύξηση της πίεσης στον Ακ ώστε να διατηρηθεί η επαρκής πλήρωση της αριστερής κοιλίας.⁴⁷ Η αυξημένη τάση στα τοιχώματα του Ακ, μπορεί επίσης να οδηγήσει σε σταδιακή διάτασή του. Με τα δεδομένα αυτά, εν' μέρει μπορεί να εξηγηθεί γιατί η διάταση του Ακ μπορεί να

συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας, την αυξημένη διάμεση ίνωση και την επιδείνωση της λειτουργικότητάς του.⁴⁶

Ωστόσο η αύξηση του μεγέθους στον Ακ δεν συμβαίνει μόνο στα πλαίσια παθολογικών καταστάσεων. Στην περίπτωση της αθλητικής καρδιάς, η υψηλή καρδιακή παροχή μπορεί να οδηγήσει σε φυσιολογική υπερτροφία και αύξηση του μεγέθους των κοιλοτήτων, ενώ ταυτόχρονα παρατηρείται φυσιολογική διαστολική λειτουργία.⁴⁸⁻⁵⁰

Με τα δεδομένα αυτά γίνεται πλέον σαφές πως το μέγεθός του Ακ και ιδιαίτερα η αύξησή του, αποτελεί έναν αξιόπιστο κλινικό δείκτη, γεγονός το οποίο έχει αποδειχθεί και από πολλαπλές μελέτες.⁵¹

Ο Αριστερός κόλπος στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση

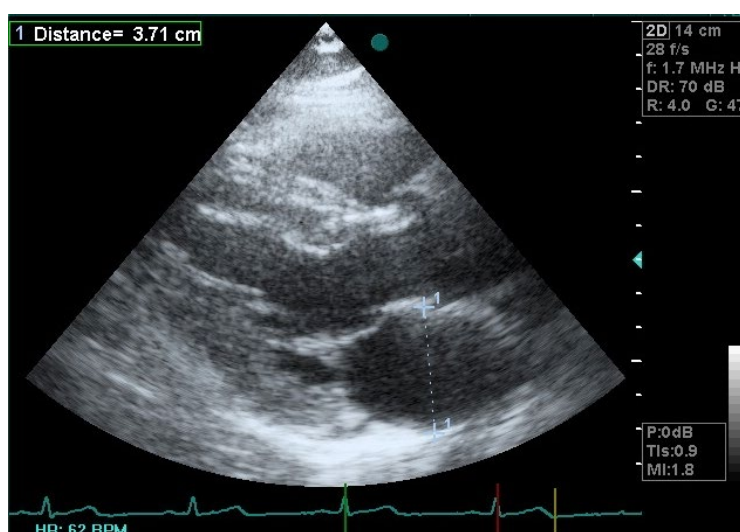
Το μέγεθος του Ακ είναι αυξημένο σε υπερτασικούς ασθενείς, όπου φαίνεται να αποτελεί πρώιμο σημείο υπερτασικής καρδιοπάθειας και σχετίζεται τόσο με την ανάπτυξη κολπικής μαρμαρυγής⁵²⁻⁵⁴, όσο και με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων.^{55,56} Έχει δειχθεί ότι η αύξηση του μεγέθους του Ακ, συχνά προηγείται της προκαλούμενης από την υπέρταση υπερτροφίας της ΑΚ.⁵⁷ Αυτό το εύρημα μπορεί να αποδοθεί στο ότι στα πλαίσια της ΑΥ, η προκαλούμενη διαστολική δυσλειτουργία έχει ως αποτέλεσμα ο Ακ κατά τη διάρκεια της διαστολής να εκτίθεται στις αυξημένες πιέσεις της αριστεράς κοιλίας. Δεδομένου ότι ο Ακ διαθέτει λεπτή τοιχωματική κατασκευή, το μέγεθός του μπορεί να αυξηθεί, με κάθε αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσεως. Σε απουσία παθολογικών καταστάσεων όπως βλάβης της μιτροειδικής βαλβίδας ή κολπικής μαρμαρυγής, το μέγεθος του Ακ αντιπροσωπεύει τη χρονιότητα και τη διάρκεια υψηλής πίεσης του Ακ και επομένως έναν απλό και έμμεσο τρόπο αξιολόγησης του βαθμού της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.⁵⁸

Ηχοκαρδιογραφικοί μέθοδοι εκτίμησης του Αριστερού κόλπου

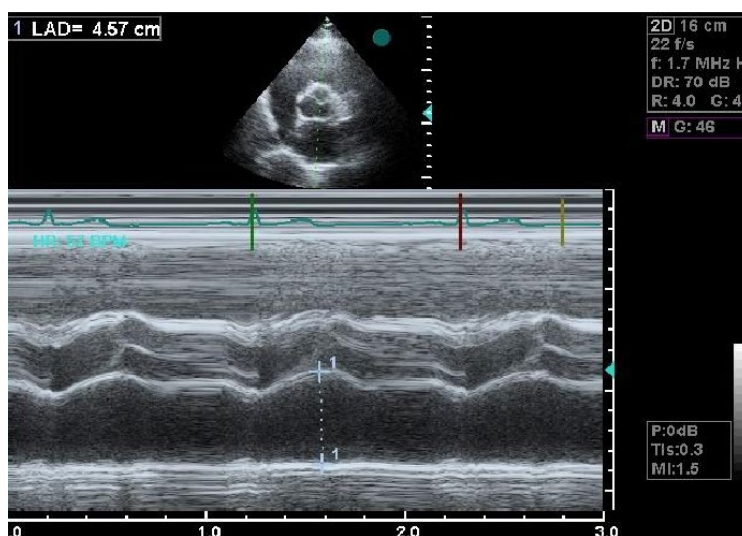
Η συμβατική δισδιάστατη ηχοκαρδιογραφία, αποτελεί αναμφισβήτητα μια αξιόπιστη μέθοδο μελέτης του Ακ στην κλινική καρδιολογία. Έχει ελάχιστο κόστος για τον ασθενή, ενώ η αμεσότητα της μεθόδου την κατατάσσει ως τεχνική εκλογής του κλινικού ιατρού στην καρδιολογική μελέτη.

Εκτίμηση μεγέθους Ακ

Το μέγεθος του Ακ, μπορεί να εκτιμηθεί με πολλές μεθόδους που χρησιμοποιούν 2D ή M-mode ηχοκαρδιογραφία. Η επιφάνεια του Ακ καθώς και η M-mode επιμήκης διάσταση, έχουν χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση του μεγέθους αυτού. Παραδοσιακά, για τον προσδιορισμό της διαμέτρου του Ακ η μέγιστη τελοσυστολική διάμετρος του Ακ λαμβάνεται από την παραστερνική λήψη κατά το μακρό ή το βραχύ άξονα, τιμή που αντιπροσωπεύει την προσθιο-οπίσθια διάμετρο της κοιλότητας (Εικόνες 1,2).



Εικόνα 1. 2-D Μέτρηση διαμέτρου Ακ κατά την παραστερνική λήψη κατά το μακρό άξονα



Εικόνα 2. M-mode μέτρηση διαμέτρου Ακ κατά την παραστερνική λήψη κατά το βραχύ άξονα

Όμως ο Ακ, όπως και οι υπόλοιπες καρδιακές δομές, είναι τρισδιάστατος και η διάτασή του μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα ασύμμετρη γεωμετρία. Αυτό συνήθως δε συμβαίνει κατά τους άλλους 2 άξονες και όχι κατά τον προσθιο-οπίσθιο, ο οποίος περιορίζεται από τη θωρακική κοιλότητα. Έτσι σήμερα οι παραπάνω τεχνικές μέτρησης της διαμέτρου ή της επιφάνειας του Ακ, θεωρούνται σχετικά ξεπερασμένοι δείκτες μιας και συνήθως υποεκτιμούν το πραγματικό μέγεθος του Ακ και η σύγκρισή τους με τον όγκο του Ακ ως ηχοκαρδιογραφικό δείκτη είναι ανεπιτυχής.

Για αυτούς τους λόγους, η μέτρηση του όγκου του Ακ και όχι μόνο της μέγιστης διαμέτρου του, πρέπει να προτιμάται, η οποία είναι εξίσου απλή και επαναλήψιμη, οι δε τιμές που λαμβάνονται (ιδιαίτερα όταν προσαρμοστούν στην επιφάνεια σώματος – LA volume index) είναι άμεσα συγκρίσιμες με τις τιμές που λαμβάνονται από την αξονική τομογραφία πολλαπλών τομών, την κοιλιογραφία contrast και τη μαγνητική τομογραφία.⁵⁹

Από τη δυσδιάστατη ηχοκαρδιογραφία, ο όγκος του Ακ μετράται με 4 τρόπους:

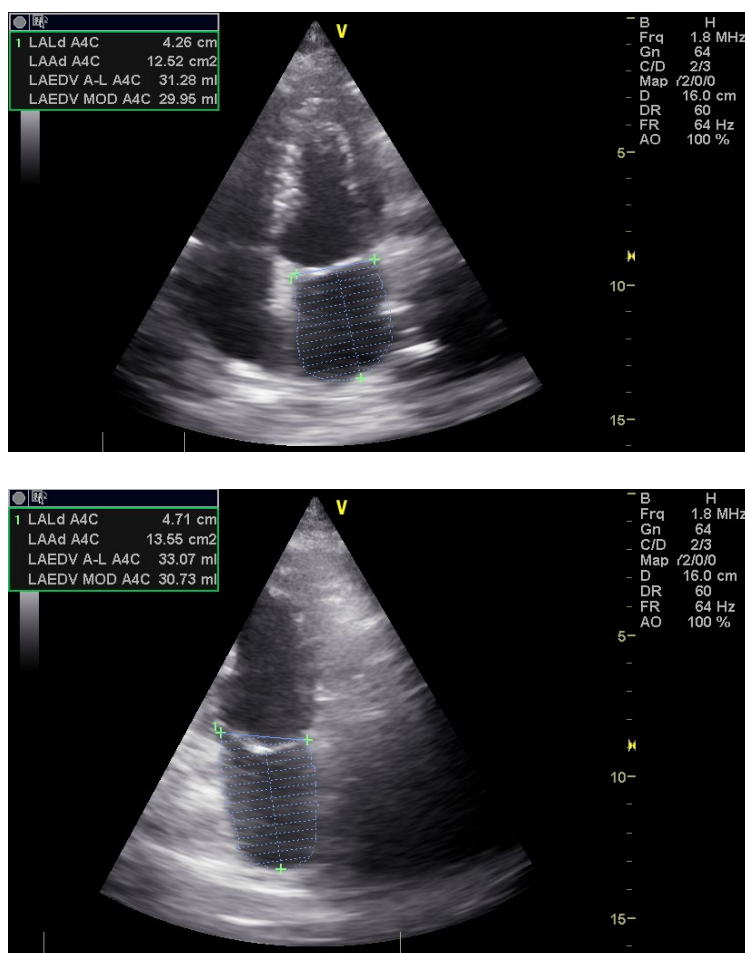
1. Η απλούστερη μέθοδος προσδιορισμού του όγκου του Ακ είναι ο υπολογισμός του ως σφαίρα με διάμετρο ίση με την προσθιοπίσθια διάμετρο του Ακ από την αριστερή παραστερνική τομή κατά τον επιμήκη άξονα.

$$LAV = (4/3) \pi r^3.^{59} \text{ (όπου } r=D_{LA}/2, D_{LA}=\text{μέγιστη τελοσυστολική διάμετρο του Ακ)}$$

Παρόλα αυτά, η μέθοδος αυτή έχει τους περιορισμούς που αναφέρθηκαν ήδη παραπάνω, έχει αποδειχθεί κατώτερη άλλων τεχνικών μέτρησης και καλό είναι να αποφεύγεται.

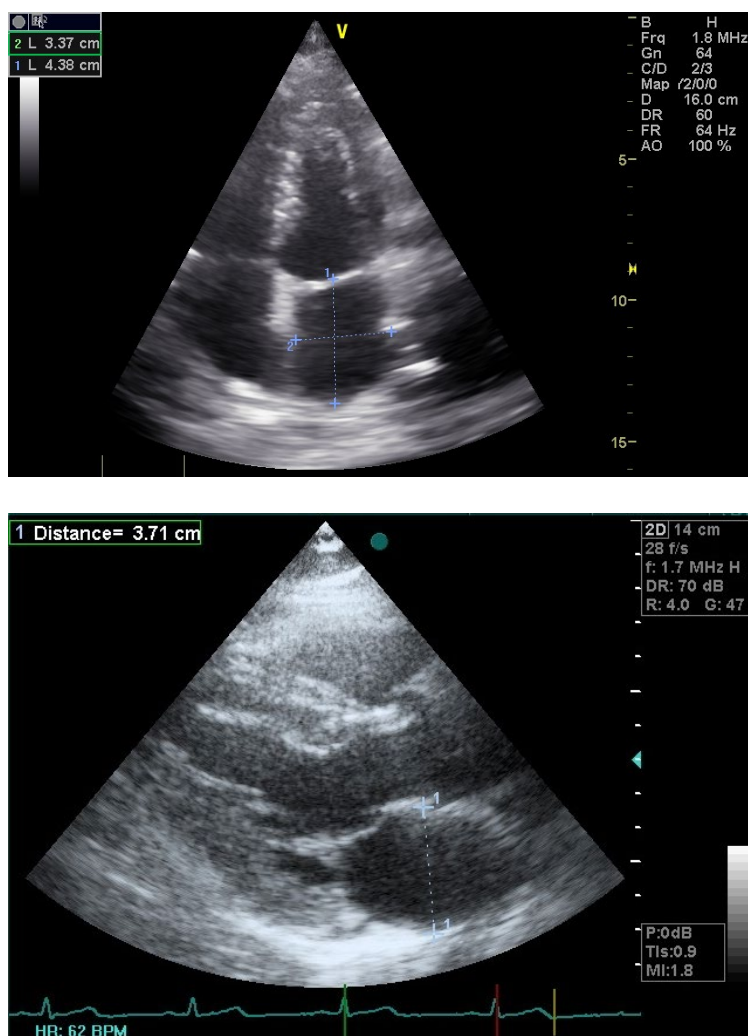
2. Από τη μέθοδο των δίσκων με την τροποποιημένη μέθοδο Simpson, όπως εφαρμόζεται στην ΑΚ για τον υπολογισμό του κλάσματος εξώθησης η οποία στηρίζεται στη παραδοχή ότι ο όγκος ενός γεωμετρικού σχήματος μπορεί να υπολογισθεί από το άθροισμα των όγκων μικρότερων γεωμετρικών σχημάτων παρόμοιου σχήματος. Απλούστερα, ο αλγόριθμος Simpson διαιρεί τον Ακ σε μια σειρά συνεχόμενων δίσκων και έτσι ο όγκος του Ακ μπορεί να υπολογισθεί από το άθροισμα των μεμονομένων αυτών δίσκων $LAV=\pi/4(h)\sum(D1)(D2)$, όπου h το ύψος των δίσκων και D1,D2 ο μέγιστος και ελάχιστος

άξονας του Ακ (Εικόνα 3). Η μέθοδος Simpson προϋποθέτει την πλανημέτρηση του Ακ για τον προσδιορισμό των διαμέτρων με τη χρήση της κορυφαίας τομής των τεσσάρων κοιλοτήτων. Προσοχή χρειάζεται για να μην περιλαμβάνονται στις μετρήσεις οι πνευμονικές φλέβες. Το ανώτερο όριο αποτελεί ο μιτροειδικός δακτύλιος. Η μέθοδος και αυτή έχει την παραδοχή ότι ο Ακ στην κορυφαία τομή των τεσσάρων και δύο κοιλοτήτων είναι πανομοιότυπος, γεγονός που καθιστά την παραπάνω μέθοδο λιγότερο προτιμώμενη από τις μεθόδους που θα αναφερθούν παρακάτω.



Εικόνα 3. Τροποποιημένη μέθοδος Simpson

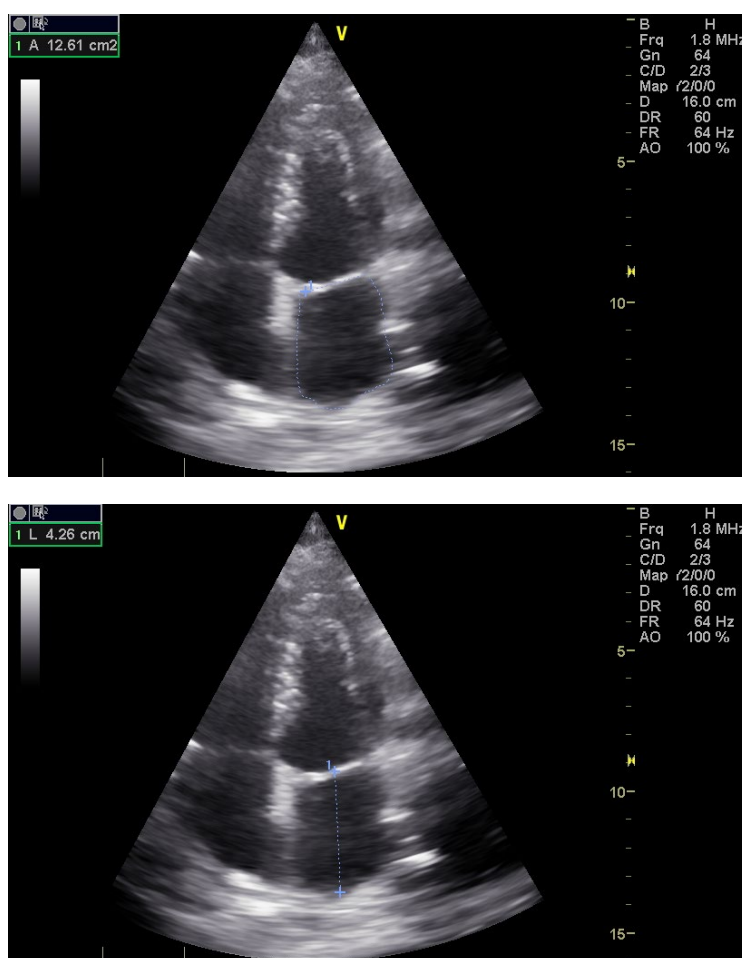
3. Ο υπολογισμός του όγκου του Ακ με το ελλειψοειδές μοντέλο που υποθέτει ότι ο Ακ μπορεί επαρκώς να εκπροσωπηθεί ως ωοειδής έλλειψη.⁶⁰ Ο τύπος στην περίπτωση αυτή είναι: $LAV = (D1 \times D2 \times D3) \times 0,523$. Οι 3 διαμέτροι που χρησιμοποιούνται συνήθως στον τύπο αυτό είναι η προσθιοπίσθια διάμετρος από την παραστερνική τομή κατα τον επιμήκη ή τον βραχύ άξονα και οι δυο ορθογώνιες διαμέτροι από την τομή των 4 κοιλοτήτων (Εικόνα 4). Το αποτέλεσμα της μέτρησης είναι απόρροια των προσεκτικών καθορισμών των αξόνων μέτρησης και της κατεύθυνσής τους, γεγονός που πολλές φορές υποεκτιμά τον όγκο του Ακ.



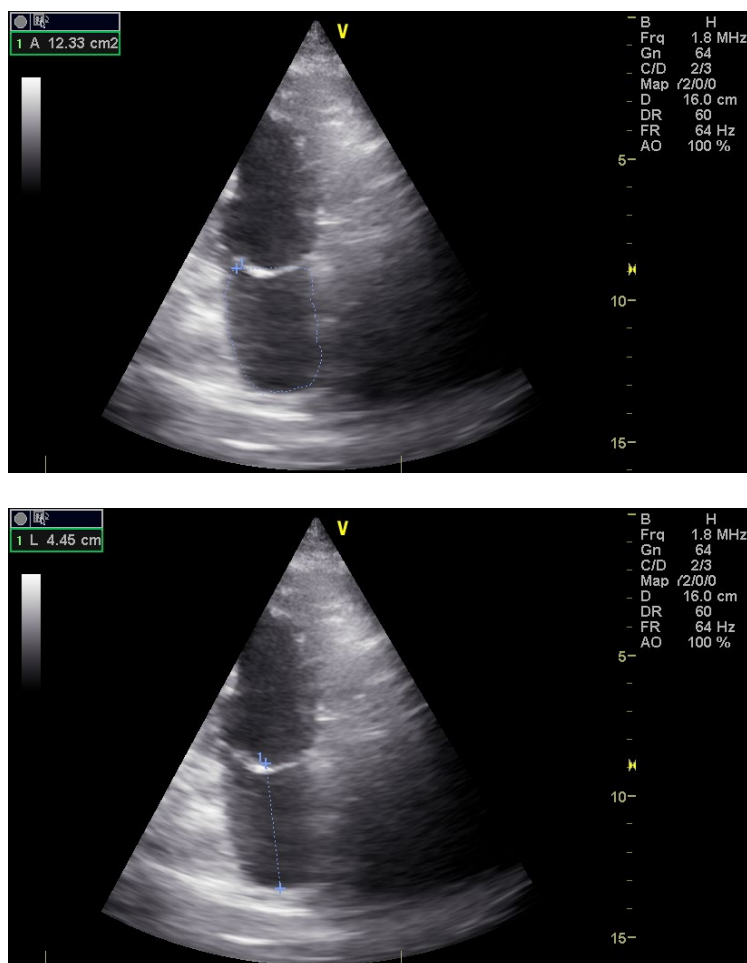
Εικόνα 4. Υπολογισμός του όγκου του Ακ με το ελλειψοειδές μοντέλο με τη χρήση τριών διαμέτρων ($LAV = (D1 \times D2 \times D3) \times 0,523$)

4. Μια άλλη πρακτική προσέγγιση που χρησιμοποιεί το ελλειψοειδές μοντέλο, είναι με τη μέθοδο επιφάνειας - μήκους κατά την τελοσυστολή, πριν ανοίξει η μιτροειδής βαλβίδα, εφαρμόζοντας τον τύπο: $LAV = 8/3\pi[(A1)(A2)/L]$. Με την τεχνική αυτή η επιφάνεια του κόλπου υπολογίζεται πλανιμετρώντας από την κορυφαία λήψη δυο και τεσσάρων κοιλοτήτων. Έπειτα υπολογίζεται το μήκος από το κέντρο του μιτροειδικού δακτυλίου ως το ανώτερο όριο της κοιλότητας (το οποίο υποτίθεται πως είναι το ίδιο και στις δυο προβολές). Με τα δεδομένα αυτά, ο δείκτης LAV (όγκος του Ακ) υπολογίζεται με τον ακόλουθο τύπο: $LAV = (0,85 \times A1 \times A2) / L$ (όπου A1 η επιφάνεια λήψης 4 κοιλοτήτων,

A2 η επιφάνεια από τη λήψη 2 κοιλοτήτων και L το μετρηθέν μήκος) (Εικόνα 5,6). Η μέθοδος είναι αρκετά χρονοβόρα και παράλληλα χρησιμοποιεί γεωμετρικές υποθέσεις, οι οποίες μπορεί να μην είναι ακριβείς σε όλους τους εξεταζόμενους.⁵⁹ Παρόλα αυτά το γεγονός ότι αρκετές κλινικές μελέτες χρησιμοποιούν την παραπάνω μέθοδο την καθιστά, όπως και την προηγούμενη μέθοδο, ως μία από τις προτιμότερες μεθόδους εκτίμησης του Ακ με τη χρήση του ελλειψοειδούς μοντέλου μέτρησης.



Εικόνα 5. Υπολογισμός του όγκου του Ακ με το ελλειψοειδές μοντέλο με τη χρήση μεθόδου επιφάνειας - μήκους κατά την τελοσυστολή. $LAV = (0,85 \times A1 \times A2) / L$ (όπου A1 η επιφάνεια λήψης 4 κοιλοτήτων, A2 η επιφάνεια από τη λήψη 2 κοιλοτήτων και L το μετρηθέν μήκος)



Εικόνα 6. Υπολογισμός του όγκου του Ακ με το ελλειψοειδές μοντέλο με τη χρήση μεθόδου επιφάνειας - μήκους κατά την τελουστολή. $LAV = (0,85 \times A1 \times A2) / L$ (όπου A1 η επιφάνεια λήψης 4 κοιλοτήτων, A2 η επιφάνεια από τη λήψη 2 κοιλοτήτων και L το μετρηθέν μήκος)

Στην ηχοκαρδιογραφία, η φυσιολογική τιμή του LAV είναι $22 \pm 6 \text{ mL/m}^2$.⁶¹ (Πίνακας 1).

Τα τελευταία χρόνια η χρήση της τρισδιάστατης Ηχοκαρδιογραφίας επέτρεψε την ακριβή εκτίμηση του όγκου του Ακ ταχύτερα και με καλή επαναληψιμότητα, προτείνοντας παράλληλα και νέες τιμές αναφοράς, οι οποίες φυσικά απαιτούν περαιτέρω επιβεβαίωση.^{62,63}

Πίνακας 1. Τιμές αναφοράς της διαμέτρου και όγκου του Ακ

	Women				Men			
	Reference Range	Mildly Abnormal	Moderately Abnormal	Severely Abnormal	Reference Range	Mildly Abnormal	Moderately Abnormal	Severely Abnormal
Atrial dimensions								
LA diameter (cm)	2.7–3.8	3.9–4.2	4.3–4.6	≥4.7	3.0–4.0	4.1–4.6	4.7–5.2	≥5.2
LA diameter/BSA (cm/m ²)	1.5–2.3	2.4–2.6	2.7–2.9	≥3.0	1.5–2.3	2.4–2.6	2.7–2.9	≥3.0
RA minor axis dimension (cm)	2.9–4.5	4.6–4.9	5.0–5.4	≥5.5	2.9–4.5	4.6–4.9	5.0–5.4	≥5.5
RA minor axis dimension/BSA (cm/m ²)	1.7–2.5	2.6–2.8	2.9–3.1	≥3.2	1.7–2.5	2.6–2.8	2.9–3.1	≥3.2
Atrial area								
LA area (cm ²)	≤20	20–30	30–40	>40	≤20	20–30	30–40	>40
Atrial volumes								
LA volume (ml)	22–52	53–62	63–72	≥73	18–58	59–68	69–78	≥79
LA volume/BSA (ml/m ²)	22 ± 6	29–33	34–39	≥40	22 ± 6	29–33	34–39	≥40

Values in bold are recommended and best validated.

Adapted from Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Eur J Echocard 2006; 7:79-108.

Εκτίμηση λειτουργικότητας Ακ

1. **Κλάσμα εξώθησης Ακ:** Υπολογίζεται εύκολα από την κορυφαία τομή των 4 κοιλοτήτων εφαρμόζοντας τον τύπο ΤΣΟΑκ-ΤΔΟΑκ/ΤΣΟΑκ (ΤΣΟ: τελοσυστολικός όγκος, ΤΔΟ: τελοδιαστολικός όγκος), χρησιμοποιώντας είτε τη δυσδιάστατη είτε τη τρισδιάστατη απεικόνιση. (Φ.Τ. 45-80%).

2. **Κολπική εξωθητική δύναμη:** Υπολογίζεται από τον τύπο $KEA = 0,5 \times 1,06g/cm^3 \times \text{επιφάνεια } MΔ/peak \text{ } VA$, όπου ΜΔ: μιτροειδικός δακτύλιος, peak VA: η μέγιστη ταχύτητα του κύματος Α από το παλμικό Doppler. Πρόβλημα της μεθόδου είναι ότι οι υπολογισμοί της επιφάνειας του δακτυλίου και της ταχύτητας του Α δεν είναι χρονικά σύγχρονοι.

3. **Παλμικό Doppler:** Η μέγιστη ταχύτητα του κύματος Α από την κυματομορφή της μιτροειδούς και το ολοκλήρωμα της ταχύτητας αυτής, καθώς και ο λόγος του ολοκληρώματος του Α προς το ολοκλήρωμα όλου του φακέλου της μιτροειδούς (VTIA/VTIMV), υπολογίζονται εύκολα και αποτελούν δείκτες της μηχανικής λειτουργίας του Ακ.

4. Ιστικό Doppler (TDI): Το ύψος του κύματος Αα, όπως εύκολα αυτό υπολογίζεται από την καταγραφή του παλμικού TDI, αποτελεί δείκτη κολπικής λειτουργίας (Αα>7 αποτελεί δείκτη καλής συνολικής κολπικής λειτουργίας). Δεν υπάρχει διαφορά στο ύψος της ταχύτητας του Αα μεταξύ της καταγραφής του TDI από τον πλάγιο μιτροειδικό δακτύλιο ή από το μεσοκολπικό, η δε ταχύτητα του Αα του Ακ είναι μικρότερη από αυτή του δεξιού κόλπου.⁶⁴ Παρόμοιες καταγραφές λαμβάνονται και από το έγχρωμο TDI, με το οποίο είναι δυνατή η απεικόνιση της λειτουργικότητας με τη μορφή καμπυλών από διαφορετικά σημεία του τοιχώματος του Ακ. Στις καταγραφές του έγχρωμου TDI τα τμήματα προς το μιτροειδικό δακτύλιο εμφανίζουν υψηλότερες ταχύτητες από τα οπίσθια τμήματα του Ακ.

5. Κολπικό strain/strain rate/2D strain: Οι καμπύλες παραμόρφωσης που λαμβάνονται από το τοίχωμα του Ακ έχουν χρησιμοποιηθεί, κυρίως ερευνητικά, για τη μελέτη της λειτουργικότητας του Ακ και ιδιαίτερα σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς που παρουσιάζουν υψηλότερο strain και strain rate μετά την ανάταξη κολπικής μαρμαρυγής εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα διατήρησης του φλεβοκομβικού ρυθμού, ενώ ασθενείς με χαμηλότερη τιμή 2D strain rate είναι επιρρεπείς σε παροξυσμούς κολπικής μαρμαρυγής.^{65,66}

Ο Όγκος ως δείκτης μεγέθους του Αριστερού κόλπου

Σήμερα οι τεχνικές μέτρησης της διαμέτρου ή της επιφάνειας του Ακ, θεωρούνται σχετικά ξεπερασμένοι δείκτες καθώς δεν είναι απόλυτα ακριβείς όσον αφορά την εκτίμηση του όγκου μιας τρισδιάστατης δομής⁵⁹ και η σύγκρισή τους με τον όγκο του Ακ ως ηχοκαρδιογραφικό δείκτη είναι ανεπιτυχής, ιδιαίτερα δε όσον αφορά την πρόγνωση κινδύνου των ασθενών.⁶⁷ Μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρηση του όγκου του Ακ παρέχει ακριβέστερη εκτίμηση του μεγέθους του κόλπου.⁶⁷ Έτσι από το 2005 η Αμερικάνικη

ηχωκαρδιογραφική εταιρεία, έχει καθιερώσει τη μέτρηση του όγκου του Ακ ως την πρότυπη μέθοδο εκτίμησης του μεγέθους και της λειτουργικότητας αυτού.⁶¹

Παράλληλα όπως φαίνεται ο όγκος του Ακ πρέπει πάντα να υπολογίζεται και να διορθώνεται με την επιφάνεια σώματος. Ο όγκος του Ακ διορθωμένος ως προς την επιφάνεια σώματος, σχετίζεται ανεξάρτητα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, την διάχυτη αγγειακή βλάβη, τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, το κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.⁶⁸

Με την ανάπτυξη νεότερων απεικονιστικών τεχνικών όπως το ιστικό Doppler, η ιστική (2D - 3D strain και strain rate) απεικόνιση, η 3D ηχωκαρδιογραφία και η μαγνητική τομογραφία (MRI), αρκετές είναι οι μελέτες που επικεντρώθηκαν στη χρήση αυτών των τεχνικών και στη σύγκριση των αποτελεσμάτων τους με αυτά της δισδιάστατης ηχωκαρδιογραφίας αποδεικνύοντας ότι η ογκομετρική εκτίμηση του Ακ έχει ισχυρή συσχέτιση.⁶⁹⁻⁷²

Ο Όγκος του Αριστερού κόλπου ως προγνωστικός δείκτης

Η μέτρηση του όγκου του Ακ, αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη πολλαπλών καρδιαγγειακών συμβαμάτων καθώς υπάρχει μια διαβαθμισμένη σχέση μεταξύ αυτού και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁶⁷ Συγκεκριμένα η διάταση του Ακ, εν απουσία βαλβιδοπάθειας ή κολπικής μαρμαρυγής, είναι δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας,^{68,73} ή αύξημένης καρδιακής παροχής.^{74,75} Χρησιμοποιήθηκε ως προγνωστικός δείκτης σε καρδιαγγειακά συμβάματα όπως η κολπική μαρμαρυγή,^{52,54} η καρδιακή ανεπάρκεια,^{76,77} το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο,⁷⁸⁻⁸⁰ τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, την ανάγκη επαναγγείωσης και στον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.^{67,73,81,82}

Ο όγκος του Ακ έχει αποδειχτεί ότι είναι προγνωστικός δείκτης για την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής μη βαλβιδικής αιτιολογίας,^{54,83} αλλά και ο καλύτερος δείκτης

επιτυχούς καρδιοανάταξης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή⁸⁴ και υποτροπής της κολπικής μαρμαρυγής μετά από καρδιακό καυτηριασμό (ablation).^{85,86} Επιπλέον οι νεώτεροι Ηχοκαρδιογραφικοί δείκτες (strain/strain rate) μπορούν να αναγνωρίσουν ασθενείς επιρρεπείς σε υποτροπή κολπικής μαρμαρυγής, που θα επωφεληθούν από πιο επιθετική αντιπηκτική αγωγή.⁶⁶

Άλλες μελέτες έχουν δείξει την αξία του όγκου του Ακ ως προγνωστικό δείκτη στην καρδιακή ανεπάρκεια, δεδομένου ότι αποτελεί δείκτη των πιέσεων πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας. Πιο συγκεκριμένα αν η τιμή του είναι >32 mL/m², τότε αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.⁷⁶ Επίσης, σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια η αναδιαμόρφωση του Ακ συμβάλλει στην πρόοδο της ασυμπτωματικής δυσλειτουργίας της ΑΚ σε συμπτωματική συστολική δυσλειτουργία της ΑΚ, ενώ παράλληλα ο διορθωμένος με επιφάνεια σώματος όγκος Ακ έχει παρόμοια προγνωστική αξία με το κλάσμα εξώθησης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω στεφανιαίας νόσου.⁸⁷

Η τιμή >32 mL/m² έχει επίσης αποδειχτεί πως είναι ανεξάρτητος δείκτης επικινδυνότητας εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου. Στη μελέτη Framingham, αναδείχτηκε πως η αύξηση στο μέγεθος του Ακ συνδέεται με την εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.⁷⁸

Παράλληλα, ενώ το μέγεθος του Ακ δεν αποδείχθηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας στεφανιαίας νόσου, ο διορθωμένος με την επιφάνεια σώματος όγκος του Ακ φάνηκε να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης οξέος εμφράγματος, καρδιακής ανεπάρκειας και καρδιαγγειακού θανάτου.⁸² Οι διαστάσεις του Ακ συσχετίζονται επίσης με την ύπαρξη ιστορικού γνωστής στεφανιαίας νόσου.⁸⁸

Η προγνωστική αξία του όγκου του Ακ έχει επιβεβαιωθεί και σε διαφορετικούς τύπους μυοκαρδιοπαθειών. Σε ασθενείς με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια έχει συσχετιστεί με

τη διαστολική δυσλειτουργία και το βαθμό ανεπάρκειας της μιτροειδούς βαλβίδας.⁸⁹ Στην υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια ο αυξημένος όγκος και η δυσανάλογα ταχεία διάταση του Ακ, αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες δυσμενών αποτελεσμάτων που καθορίζονται με την εμφάνιση αιφνιδίου θανάτου.⁹⁰ Στους ασθενείς αυτούς η σημασία του Ακ είναι μεγάλη, καθώς εμφανίζουν μεγαλύτερου μεγέθους και φτωχότερης λειτουργικότητας Ακ, πιθανότατα λόγω συνυπάρχουσας κολπικής μυοπάθειας. Το μέγεθος του Ακ σχετίζεται με το βαθμό της υπερτροφίας, τη βαρύτητα της ανεπάρκειας της μιτροειδούς, την ανάπτυξη διαστολικής δυσλειτουργίας, την εμφάνιση κολπικής μαρμαρυγής και την αποτυχημένη έκβαση της μυεκτομής.⁹¹ Επιπρόσθετα, η ογκομετρική αναδιαμόρφωση του Ακ προβλέπει την ικανότητα για άσκηση σε μη αποφρακτικούς ασθενείς. Έτσι λοιπόν, η απλή αυτή μέτρηση του μεγέθους του Ακ πρέπει πάντα να γίνεται, μιας και προσφέρει πρόσθετες μακροχρόνιες ενδείξεις της επίδρασης των χρόνια αυξημένων πιέσεων πλήρωσης στους ασθενείς αυτούς.⁹²

Αν και η σχέση ΑΥ και μεγέθους του Ακ είναι υπό διερεύνηση, νεώτερα δεδομένα⁶⁸ δείχνουν ότι ο όγκος του Ακ, ως αναγνωρισμένα ο πιο αξιόπιστος δείκτης του μεγέθους του, σχετίζεται θετικά με την ηλικία, την επιφάνεια σώματος, τη μάζα της ΑΚ, το βαθμό της διαστολικής δυσλειτουργίας, το κλάσμα E/E' του ιστικού Doppler και αρνητικά με το κλάσμα εξώθησης της ΑΚ. Σε υπερτασικούς ασθενείς, η λειτουργικότητα του Ακ όπως αυτή εκφράζεται από την κολπική εξωθητική δύναμη, συνδέεται με αυξημένη συχνότητα θανατηφόρων και μη συμβάντων, ενώ παράλληλα αποτελεί δείκτη διαχωρισμού των ασθενών με αυξημένη μάζα της ΑΚ και φυσιολογική λειτουργικότητα αυτής.⁹³ Το μέγεθος του Ακ αποτελεί έκφραση ανώμαλης τμηματικής χάλασης της ΑΚ και φαίνεται να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης διαστολικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με υπέρταση.⁹⁴

Τέλος, έχοντας αποδείξει ότι ο όγκος του Ακ αποτελεί σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων μπορούμε να υποστηρίξουμε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως θεραπευτικός στόχος. Αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν αποδείξει πως σε αρκετές περιπτώσεις ασθενών που λάμβαναν την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή με α -ΜΕΑ, αναστολείς ρενίνης και β αναστολείς, ανάλογα με την περίπτωση, υπήρξε μείωση του όγκου που συνδέθηκε με μείωση στη επικινδυνότητα εμφάνισης συμβαμάτων, αποδεικνύοντας έτσι και την επιτυχία της φαρμακευτικής αγωγής.⁹⁵ Οι μελέτες αυτές ανέδειξαν έτσι το πιθανό ρόλο του όγκου ως δείκτη αντιστρεψιμότητας του remodeling του Ακ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Αρτηριακή Υπέρταση και Υπερτροφία Αριστεράς κοιλίας

Εισαγωγικά στοιχεία

Η αριστερά κοιλιακή υπερτροφία αποτελεί ένα πολύ σπουδαίο ανεξάρτητο παράγοντα θνητότητας και θνησιμότητας⁹⁶⁻¹⁰¹, και συσχετίζεται με την ΑΥ τόσο στους θεραπευόμενους όσο και στους χωρίς αγωγή υπερτασικούς ασθενείς.

Αποτελεί έναν φυσιολογικό αντιρροπιστικό ή προσαρμοστικό μηχανισμό στις αυξημένες λειτουργικές απαιτήσεις της καρδιάς από την αιμοδυναμική φόρτιση αυτής. Σε αντίθεση με το ποσοστό του 3-8% της ΗΚΓφικής ΥΑΚ μεταξύ ασθενών με ήπια προς μετρίως βαθμού ΑΥ^{102,103}, αυξημένη μάζα ΑΚ σε σχέση με το σωματικό μέγεθος έχει παρατηρηθεί ηχοκαρδιογραφικά σε ποσοστό 12%-61% αναλόγως της βαρύτητας της ΑΥ και του τρόπου επιλογής των ασθενών.¹⁰³⁻¹¹⁰ Ο επιπολασμός της ΥΑΚ μεταξύ των ασθενών με ΑΥ φαίνεται να επηρεάζεται από το φύλο και την ηλικία.^{104,105,111,112}

Φυσιολογία

Η ΥΑΚ χαρακτηρίζεται από βιοχημικές και μεταβολικές αλλαγές που επηρεάζουν τόσο τη συστολική όσο και τη διαστολική απόδοση της αριστεράς κοιλίας, με προοδευτική χρονικά επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας.¹¹³

Όσον αφορά στο κυτταρικό επίπεδο, στην υπερτροφία της ΑΚ μια από τις πρώιμες μεταβολές που συμβαίνουν μετά την προοδευτική εφαρμογή του ερεθίσματος για ανάπτυξη υπερτροφίας, που στην περίπτωση των υπερτασικών ασθενών είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση, είναι η σύνθεση μιτοχονδρίων. Πιθανώς με την αύξηση της μιτοχονδριακής μάζας, προσφέρονται τα υψηλής ενέργειας φωσφορικά που απαιτούνται για την αντιμετώπιση των αυξημένων ενεργειακών αναγκών του υπερτροφικού κυττάρου.

Η αύξηση της μιτοχονδριακής μάζας συνοδεύεται από αύξηση της μάζας των μυοϊνιδίων και μάλιστα έχουμε δυσανάλογη αύξηση του κλάσματος των μυοϊνιδίων ως προς αυτή των μιτοχονδρίων. Σε ενήλικες η αύξηση της μάζας του μυοκαρδίου συσχετίζεται με αναλογική αύξηση του μεγέθους των κυττάρων, δηλαδή με υπερτροφία, χωρίς να αυξηθεί ο αριθμός των κυττάρων (ή με ελάχιστη αύξηση του αριθμού τους), δηλαδή χωρίς υπερπλασία. Παράλληλα οι μεταβολές αυτές συνοδεύονται και από αύξηση του μη μυϊκού δομικού τμήματος της αριστεράς κοιλίας, όπως από παραγωγή μεσοκυττάριου κολλαγόνου. Ο βαθμός της ίνωσης του μυοκαρδίου σταδιακά μεταβάλλεται, αυξάνοντας τη δυσκαμψία της κοιλίας και διασπώντας την αρχιτεκτονική της, και σε συνδυασμό με τη μείωση της συνθετικής ικανότητας του μυοκυττάρου που οδηγεί σε μυοκαρδιακή νέκρωση, παρατηρείται μετάπτωση από την υπερτροφία σε καρδιακή ανεπάρκεια.

Σε παθοφυσιολογικό επίπεδο η υπερτροφία της ΑΚ, η οποία είναι απότοκη της αρτηριακής πίεσεως, έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της παθητικής δυσκαμψίας της κοιλότητας και μείωσης της χάλασης, παράγοντες οι οποίοι οδηγούν σε αυξημένες διαστολικές πιέσεις και διαστολική δυσλειτουργία, ενώ σε παρατεταμένη αιμοδυναμική υπερφόρτιση με τις παραπάνω αναφερόμενες κυτταρικές μεταβολές, η συσπαστικότητα του μυοκαρδίου σταδιακά καταστέλλεται και επέρχεται συστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Μελέτες που αφορούν στη συστολική τάση στην ΑΚ ατόμων με υπερτροφία όπου το πρωτογενές ερέθισμα ήταν η υπερφόρτιση πίεσεως, κατέδειξαν ότι η τελευταία αλλοιώνει τη γεωμετρία της ΑΚ και το πάχος του τοιχώματος με παράλληλη αντιγραφή των μυοϊνιδίων, έτσι ώστε να μη μεταβάλλεται πολύ η συστολική τάση. Φαίνεται ότι η αύξηση στις ολικές απαιτήσεις του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και η προκύπτουσα μείωση στα αποθέματα της στεφανιαίας ροής συνεισφέρει σημαντικά στις δυσμενείς επιπτώσεις της ΥΑΚ.

Ένας δεύτερος μηχανισμός με τον οποίον η ΥΑΚ μπορεί να προδιαθέσει σε

καρδιακή νοσηρότητα είναι με το να οδηγεί σε ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές⁹⁹ και αρρυθμίες.¹¹⁴ Μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ηχοκαρδιογραφικής ΥΑΚ και κοιλιακών αρρυθμιών σε ασθενείς με ΑΥ αλλά και στο γενικό πληθυσμό.¹¹⁵

Υπερτροφία της Αριστεράς κοιλίας και καρδιαγγειακός κίνδυνος στην υπέρταση

Η ΥΑΚ αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, ανεξαρτήτως των επιπέδων της ΑΠ.⁹⁶⁻¹⁰¹ Ακόμη και μικρές, εντός των φυσιολογικών ορίων, μεταβολές στη μάζα της ΑΚ αποτελούν προγνωστικό παράγοντα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.^{101,116} Η ισχυρή συσχέτιση της μάζας της ΑΚ με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο διατηρούνταν ακόμη και σε χαμηλότερα επίπεδα του ανώτερου φυσιολογικού ορίου της, καθώς επίσης φαίνεται ότι αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών εμφανιζόταν από τιμές μάζας ΑΚ >105 g/m² στους άνδρες και >91 g/m² στις γυναίκες, επίπεδα τιμών κάτω των καθιερωμένων φυσιολογικών ορίων.¹¹⁷⁻¹²¹ Σε μια προοπτική μελέτη σε πληθυσμό 1652 ελλήνων υπερτασικών ασθενών που παρακολουθήθηκε για έξι χρόνια, η ηχοκαρδιογραφική υπερτροφία αριστερής κοιλίας σχετιζόνταν σημαντικά είτε με συνδυασμένη θνητότητα όλων των αιτίων και καρδιαγγειακά συμβάντα (HR: 1,53), ή με αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (HR: 2,01), μετά από διόρθωση συνυπολογισμού των κύριων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου. Επιπρόσθετα μια αναδρομική ανάλυση 1447 υπερτασικών ασθενών στη μελέτη CASE-J, έδειξε ότι καρδιαγγειακά συμβάντα συνέβαιναν 2,6 φορές συχνότερα σε ασθενείς με δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας μεγαλύτερο ή ίσο του 125 g/m² σε σύγκριση με αυτούς που είχαν δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας κάτω από αυτή την τιμή. Τέλος στον πληθυσμό της μελέτης PAMELA, η ηχοκαρδιογραφική υπερτροφία συσχετιζόνταν με 4-5 φορές σημαντική αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας και θνητότητας, όταν τα δεδομένα διορθώθηκαν για ένα μεγάλο αριθμό κύριων συνυπαρχόντων παραγόντων, περιλαμβάνοντας και τις τιμές ΑΠ ιατρείου, σπιτιού και 24ωρης καταγραφής. Μια αύξηση κατά

10% στη μάζα αριστερής κοιλίας, αύξανε τον κίνδυνο περισσότερο εκσεσημασμένα, όταν η αρχική μάζα αριστερής κοιλίας ήταν ήδη παθολογική, αλλά και ένας αυξημένος κίνδυνος παρατηρήθηκε επίσης, όταν οι τιμές της μάζας αριστερής κοιλίας ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια.⁴

Εκτίμηση της υπερτροφίας της Αριστεράς κοιλίας στον υπερτασικό ασθενή

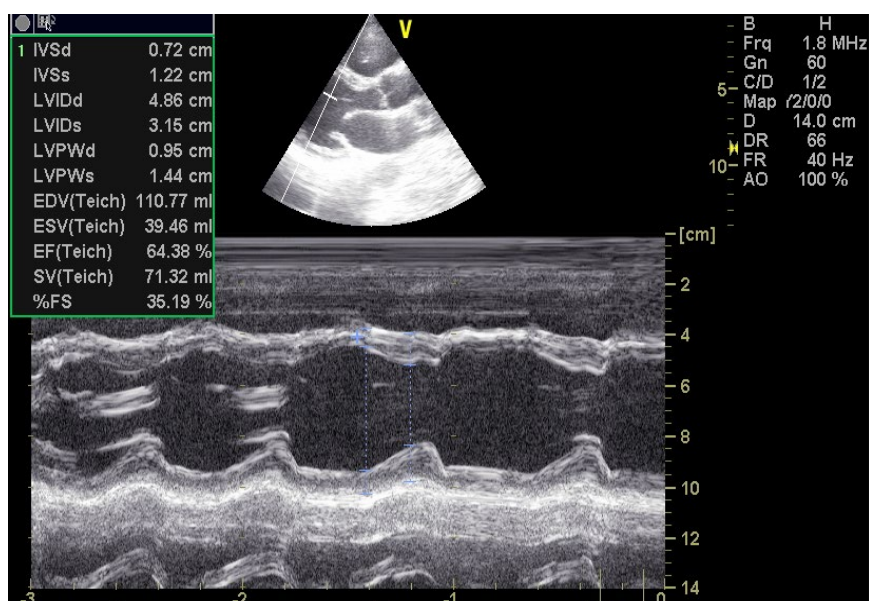
Παρότι έχει καθιερωθεί μια συγκεκριμένη μεθοδολογία στον υπολογισμό της μάζας της ΑΚ, υπάρχουν σημαντικές διαφορές στις μετρήσεις και τα δεδομένα που παρουσιάζονται σε πολλές κλινικές μελέτες. Μεταβλητότητα στο καθορισμό των ορίων μέτρησης, στις εξισώσεις προσδιορισμού της μάζας της ΑΚ, στην προσαρμογή των τιμών με βάση την επιφάνεια, το ύψος ή το βάρος του ανθρωπίνου σώματος, δυσχεραίνουν τη σύγκριση των αποτελεσμάτων των παλαιότερων μελετών μειώνοντας την κλινική και επιδημιολογική χρήση της υπερηχοκαρδιογραφίας στην εκτίμηση της ΑΚ.

Οι ΗΚΓφικοί δείκτες¹²² που χρησιμοποιούνται στην καθημερινή κλινική πράξη για την διάγνωση της ΥΑΚ είναι κυρίως:

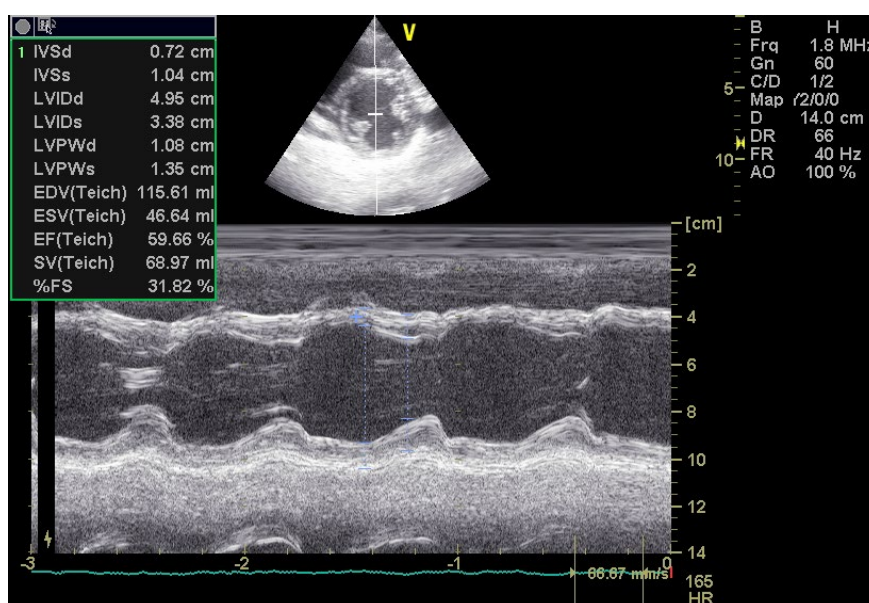
- Ο δείκτης Sokolow – Lyon: $SV1 + RV5 \text{ or } RV6 > 3,5 \text{ mV (35mm)}$.
- Ο δείκτης Cornell: $(SV3 + RaVL[+6 \text{ mm για γυναίκες}]) \times QRS \geq 2440\text{mm}\times\text{ms}$.

Η κύρια όμως μέθοδος μελέτης της ΥΑΚ για περισσότερα από 30 χρόνια, είναι το υπερηχοκαρδιογράφημα, όπου η μάζα της ΑΚ υπολογίζεται από μεθόδους που είναι μαθηματικές παραλλαγές τύπων που βασίζονται στον υπολογισμό της μάζας με βάση τη διαφορά του όγκου της ΑΚ με τον όγκο που προσδιορίζεται επικαρδιακά. Τόσο το M-Mode όσο και η 2-D απεικόνιση χρησιμοποιήθηκαν στην μέτρηση των διαστάσεων της ΑΚ, με το M-Mode να υπερτερεί στον πιο σαφή καθορισμό των ορίων του ενδοκαρδίου χάρη στην υψηλότερη ανάλυση που προσφέρει το υψηλότερο frame-rate, ενώ το 2-D στην πραγματική απεικόνιση της κοιλότητας και στον προσδιορισμό τυχόν τοιχωματικών

διαταραχών κινητικότητας (Εικόνα 1Α, 1Β). Η κατευθυνόμενη 2-D απεικόνιση προσφέρει ακριβή προσδιορισμό του τοιχώματος από το περικάρδιο και τους θηλοειδείς μυς αποτελώντας λεπτομερή μέθοδο μελέτης στην κλινική πρακτική και αξιόπιστη εναλλακτική μέθοδο μελέτης στις επιδημιολογικές μελέτες και θεωρητικά μέθοδο που υπερτερεί σε περιπτώσεις καρδιαγγειακής δομικής νόσου.



Εικόνα 1Α. M-Mode μέτρηση των διαστάσεων της ΑΚ από την παραστερνική τομή κατά τον μακρό άξονα.



Εικόνα 1Β. M-Mode μέτρηση των διαστάσεων της ΑΚ από το στην παραστερνική τομή κατά τον βραχύ άξονα.

Η ενίσχυση των υπερήχων όταν αλλάζει η πυκνότητα του υλικού μας επιτρέπει να προσδιορίζουμε με ακρίβεια τα όρια των δομών (τοιχώματα-κοιλότητες). Η συμπερίληψη ή ο αποκλεισμός των ορίων των δομών στις μετρήσεις έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβλητότητα των αποτελεσμάτων στις κλινικές μελέτες. Ερευνητές από το πανεπιστήμιο της Pennsylvania δημιούργησαν κριτήρια (The Penn Convention) κατά τα οποία όλα τα όρια εξαιρούνταν από τις μετρήσεις των τοιχωμάτων αλλά συμπεριλαμβάνονταν στις μετρήσεις της κοιλότητας της ΑΚ. Αυτή η προσέγγιση υποεκτιμά τη μάζα της ΑΚ σε σχέση με τη μέθοδο μέτρησης που προτάθηκε από τη American Society of Echocardiography (ASE). Η τελευταία μέθοδος (ASE) είναι η πλέον αποδεκτή και συνιστώμενη μέθοδος εκτίμησης των ορίων των τοιχωμάτων της ΑΚ (Εικόνα 2).

Ο Troy et al ήταν αυτός που συνέστησε τον πρώτο τύπο υπολογισμού της μάζας της ΑΚ (*LV mass*) βασισμένο σε M-mode μετρήσεις (Formula 1).²⁸¹

Formula 1: $LV\ mass(Troy) = 1.05 ([LVIDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVIDD]^3) \text{ g}$.

όπου: *LVIDD = Τελοδιαστολική διάμετρο ΑΚ*

PWTD = Πάχος οπισθίου τοιχώματος στη διαστολή

IVSTD = Πάχος μεσοκοιλιακού τοιχώματος στη διαστολή

Στη συνέχεια ο Devereux και οι συνεργάτες του πρότειναν έναν ελαφρώς τροποποιημένο τύπο, με την αποδοχή των κριτηρίων ορισμού του Penn (Formula 2). Η εξίσωση που προέκυψε προέρχονταν από την νεκροτομική μελέτη 34 ασθενών.²⁸²

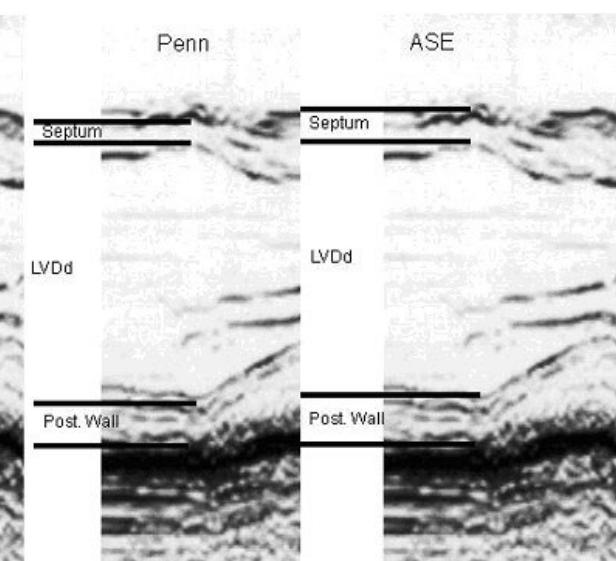
Formula 2: $LV\ mass(Penn) = 1.04 ([LVIDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVIDD]^3) - 13,6 \text{ g}$.

Όπως φαίνεται και στην εικόνα 2, οι διαφορετικές εξισώσεις στηρίζονται σε διαφορετική αποδοχή των ορίων μέτρησης των τοιχωμάτων και διαστάσεων της ΑΚ

γεγονός που δυσκολεύει την ερμηνεία διαφορετικών μελετών μιας και οι τιμές της μάζας της ΑΚ με τους δύο αυτούς τύπου μπορεί να διαφέρουν μεταξύ περισσότερο από 20%.

Έτσι ο Devereux και οι συν. πρότειναν μία νέα εξίσωση υπολογισμού της μάζας της ΑΚ η οποία επικυρώθηκε με 52 νεκροτομικές μελέτες με την χρήση των κριτηρίων της American Society of Echocardiography (ASE) στον προσδιορισμό των ορίων μέτρησης των τοιχωμάτων και διαστάσεων της ΑΚ (Formula 3).¹²³

Formula3: LVmass(ASE): $0.8 (1.04 ([LVIDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVIDD]^3)) + 0,6 \text{ g.}$



Εικόνα 2. Συγκρίσεις μεταξύ των ορίων στις M-mode μετρήσεις αναλόγως των κριτηρίων που χρησιμοποιούνται (LVDD: τελοδιαστολική διάμετρος ΑΚ).

Forppa *et al. Cardiovascular Ultrasound* 2005 3:17

Λαμβάνοντας υπ' όψιν, την σημαντική επίδραση του σωματικού μεγέθους στη μάζα της ΑΚ, με τη παχυσαρκία να αποτελεί από μόνη της προδιαθεσικό παράγοντα υπερτροφίας και το σωματικό ύψος και βάρος να εμφανίζουν ευρεία διακύμανση στο σύνολο του πληθυσμού, η επινόηση του ορθότερου τρόπου διάγνωσης και μελέτης της ΥΑΚ, συνεχίζει να προβληματίζει τους ερευνητές.^{105,111,124-128} Έτσι για την υπερηχογραφική ανίχνευση ΥΑΚ έχει προταθεί η χρήση διαφόρων μεθόδων και δεικτών

προσδιορισμού, με αποτέλεσμα να προκύπτουν κάθε φορά αντίστοιχα όρια φυσιολογικών τιμών της μάζας της ΑΚ¹²⁹ (Πίνακας 1). Έτσι η μάζα ΑΚ μπορεί να υπολογιστεί σε σχέση:

- με την επιφάνεια σώματος (BSA, σε g/m^2) με φ.τ. για άνδρες και γυναίκες

116/104, 125/110 ή 125/125 αντίστοιχα.^{101,115,117,130}

- με το ύψος (g/m) με φ.τ. για άνδρες και γυναίκες 143/102 ή 126/105 αντίστοιχα.

- ή και πάλι με το ύψος^{2.7} ($\text{g}/\text{m}^{2.7}$) με φ.τ. για άνδρες και γυναίκες 51/51 ή

49.2/46.7 αντίστοιχα.^{120,131,132}

Επίσης έχουν αναφερθεί υπολογισμοί της μάζας της ΑΚ σε σχέση με την επιφάνεια σώματος^{1.5}, το ύψος^{2.0}, το ύψος^{2.13} ή το ύψος³.^{114,131,133}

Πίνακας 1. Όρια υπερτροφίας ΑΚ (Healthy reference group from The Framingham cohort).

	Men			Women
	Mean	Mean + 2sd	Mean	Mean + 2sd
LVM(ASE) (g)	208	294	145	198
LVM(Penn) (g)	177	259	118	166
LVM/BSA(ASE) (g/m^2)	109	150	89	120
LVM/BSA(Penn) (g/m^2)	92	131	72	100
LVM/Ht(ASE) (g/m)	117	163	89	121
LVM/Ht(Penn) (g/m)	99	143	73	102

Adapted from Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP: Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol* 1987, 59:956-960.
Foppa *et al.* *Cardiovascular Ultrasound* 2005 3:17

Η πιο συνήθης μέθοδος προσδιορισμού της μάζας ΑΚ είναι ο υπολογισμός της σε σχέση με την επιφάνεια σώματος (σε g/m^2). Η διόρθωση με την επιφάνεια σώματος με τη χρήση της εξίσωσης των Dubois, μειώνουν τη μεταβλητότητα που προκύπτει από το

μέγεθος του σώματος και το φύλο, αλλά ο δείκτης αυτός υποεκτιμά την μάζα της ΑΚ στις ανώτερες τιμές του BSA. Μία διόρθωση με βάση το ύψος επιτρέπει την εκτίμηση του ξεχωριστού ρόλου της παχυσαρκίας στην υπερτροφία της ΑΚ όπως προτάθηκε από τους Levy et al. Από την άλλη πλευρά διορθώνοντας την μάζα της ΑΚ με την επιφάνεια σώματος δεχόμαστε ότι οι παχύσαρκοι ασθενείς αναμένεται να έχουν υψηλότερες τιμές μάζας της ΑΚ *per se*. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η διόρθωση με βάση το ύψος μπορεί ακριβέστερα να υπολογίσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο που σχετίζεται με την ΥΑΚ στους παχύσαρκους ασθενείς. Διάφοροι τύποι που διορθώνουν με βάση το ύψος έχουν προταθεί, με τη διόρθωση τη μάζας της ΑΚ ως προς το ύψος^{2,7}, που προτάθηκε από τους De Simone and al, να προσφέρει ίσως την πιο συχνή και ακριβή μέθοδο εκτίμησης της ΥΑΚ και τον κίνδυνο από τις παθολογικές καρδιακές δομικές μεταβολές της ΑΚ, κυρίως στους παχύσαρκους ασθενείς. Ο Zoccali et al. διαπίστωσε επίσης, ότι η μάζα της ΑΚ διορθωμένη με το ύψος^{2,7} δείχνει να αποτελεί καλύτερο δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων από τη διόρθωση ως προς την επιφάνεια σώματος σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.²⁸³ Συμπερασματικά, φαίνεται ότι είναι συνετό να διορθώνουμε την μάζα της ΑΚ με δείκτες που δεν προσφέρουν προσαρμογή με την παχυσαρκία, όπως το ύψος και το ύψος^{2,7}, κυρίως σε μελέτες που η ανεξάρτητη επίδραση του βάρους αποτελεί ερωτηματικό. Η διόρθωση ως προς την επιφάνεια σώματος προσφέρει ικανοποιητική διόρθωση και ταξινόμηση στις περισσότερες μελέτες στην κλινική πράξη ενσωματώνοντας στην ΥΑΚ μέρος του κινδύνου που σχετίζεται με την παχυσαρκία.

Τέλος, οι άρρενες ασθενείς έχουν αυξημένη μάζα ΑΚ και εν μέρει αυτή η διαφορά μπορεί να αποδοθεί στις διαφορές του σωματικού μεγέθους. Οι διαφορές του φύλου γίνονται αντιληπτές από την περίοδο της εφηβίας και μπορούν ενδεχομένως να περιοριστούν αλλά όχι να εξαλειφθούν από τη διόρθωση με το σωματικό μέγεθος.²⁸⁴ Οι διαφορές στη μάζα της ΑΚ όσον αφορά το φύλο, ίσως έχουν παθοφυσιολογικές

προεκτάσεις. Οι γυναίκες φαίνεται να έχουν αυξημένη υπερτροφική απάντηση στην υπερφόρτωση πίεσης,²⁸⁸ ακόμα και μετά από διόρθωση με το μέγεθος του σώματος. Οι μη ευνοϊκές προγνωστικές προεκτάσεις της υπερτροφικής αυτής απάντησης αποδεικνύονται από τα ευρήματα του Liao και των συν. που έδειξαν 5πλάσιο κίνδυνο θανάτου που σχετίζεται με ΥΑΚ διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος σε γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες με ΥΑΚ. Με τη διόρθωση με το ύψος^{2.7} μας επιτρέπεται να χρησιμοποιούμε ως όριο υπερτροφίας ΑΚ την τιμή των $51 \text{ g/m}^{2.7}$ και για τα δύο φύλα,¹²⁰ μειώνοντας την επίδραση του φύλου στην ΥΑΚ, τουλάχιστον στους African-Americans.²⁸⁹

Παρότι η καλύτερη στρατηγική για την προσαρμογή της μάζας της ΑΚ ως προς την παχυσαρκία αποτελεί αντικείμενο διαπραγμάτευσης, η παχυσαρκία έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.²⁹⁰ Η αύξηση της μάζας της ΑΚ που σχετίζεται με την παχυσαρκία είναι πιθανώς περισσότερο από μια απλή παθοφυσιολογική προσαρμογή.

Η παχυσαρκία έχει δείχθει ότι αποτελεί ότι σχετίζεται ανεξάρτητα με την ΥΑΚ,²⁹¹ ειδικά σε πληθυσμούς με υψηλό επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης και λοιπών μεταβολικών παραγόντων κινδύνου.^{292,293} Παρά τη παραπάνω συσχέτιση, η επιπτώσεις της παχυσαρκίας στην ΥΑΚ ίσως είναι μικρότερες από τις αναμενόμενες, μιας και ο Iacobellis και οι συν.²⁹⁴ έδειξε ότι η "ανεπίπλεκτη" παχυσαρκία δεν αποτελούσε προγνωστικό παράγοντα της ΥΑΚ όταν η μάζα της αριστεράς κοιλίας προσαρμόζονταν είτε ως προς την επιφάνεια σώματος, είτε ως προς το ύψος^{2.7}. Μιας και η παχυσαρκία, παρόλα αυτά, έχει δυσμενείς μεταβολικές επιπτώσεις, συχνά συνοδεύεται με προσθετους παράγοντες κινδύνου. Με προσαρμογή της μάζας της ΑΚ με το ύψος^{2.7} περιορίζεται η επίδραση της παχυσαρκίας στην εκτίμηση της υπερτροφίας της ΑΚ.

Με τα νεότερα υπερηχοκαρδιογραφικά δεδομένα (Πίνακας 2) η ΥΑΚ προσδιορίζεται με τις τιμές της μάζας ΑΚ μετά από διόρθωση με το $BSA \geq 116 \text{ g/m}^2$ για τους άνδρες και $\geq 96 \text{ g/m}^2$ για τις γυναίκες.⁶¹

Πίνακας 2. Τιμές αναφοράς της μάζας της ΑΚ

	Women				Men			
	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal	Reference range	Mildly abnormal	Moderately abnormal	Severely abnormal
Linear method								
LV mass (g)	67–162	163–186	187–210	≥ 211	88–224	225–258	259–292	≥ 293
LV mass/BSA (g/m^2)	43–95	96–108	109–121	≥ 122	49–115	116–131	132–148	≥ 149
LV mass/height (g/m)	41–99	100–115	116–128	≥ 129	52–126	127–144	145–162	≥ 163
LV mass/height (g/m^2) ^{2,7}	18–44	45–51	52–58	≥ 59	20–48	49–55	56–63	≥ 64
Relative wall thickness (cm)	0.22–0.42	0.43–0.47	0.48–0.52	≥ 0.53	0.24–0.42	0.43–0.46	0.47–0.51	≥ 0.52
Septal thickness (cm)	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	≥ 1.6	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	≥ 1.7
Posterior wall thickness (cm)	0.6–0.9	1.0–1.2	1.3–1.5	≥ 1.6	0.6–1.0	1.1–1.3	1.4–1.6	≥ 1.7
2-D method								
LV mass (g)	66–150	151–171	172–182	≥ 183	96–200	201–227	228–254	≥ 255
LV mass/BSA (g/m^2)	44–88	89–100	101–112	≥ 113	50–102	103–116	117–130	≥ 131

Values in bold are recommended and best validated.

Adapted from Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Eur J Echocard 2006; 7:79-108.

Ο ρόλος της γεωμετρίας της αριστεράς κοιλίας

Σε ΥΑΚ, δεν μεταβάλλεται μόνο η μάζα αλλά και η γεωμετρία της αυτής. Μάλιστα, εναλλακτικές έννοιες της υπερτροφίας της ΑΚ στον καθορισμό της προσαρμοστικής διαδικασίας της ΑΚ που λαμβάνει χώρα κατά την υπερφόρτωση πίεσης στην αρτηριακή υπέρταση, καθώς και σε άλλες καταστάσεις υπερφόρτωσης πίεσης ή όγκου, είναι το σχετικό πάχος τοιχώματος και η διαστολική διάμετρος της κοιλότητας. Η αναμενόμενη παθοφυσιολογική αντίδραση είναι η αύξηση του πάχους τοιχώματος στην υπερφόρτωση πίεσης και η διάταση της ΑΚ στην υπερφόρτωση όγκου. Αυτές οι μεταβολές δεν μπορούν να εκτιμηθούν μόνο με την μέτρηση της μάζας της ΑΚ.

Η αύξηση του πάχους τοιχωμάτων της ΑΚ και η συσχέτισή του με την διάμετρό της έχει αναγνωρισθεί ως δείκτης υπερτροφίας για περισσότερο από 30 χρόνια.²⁸⁷ Για να εκτιμηθεί η γεωμετρία της ΑΚ, υπολογίζεται ο δείκτης που ονομάζεται σχετικό πάχος τοιχώματος (ΣΠΤ), που μπορεί να ορίζεται ως ακολούθως:^{135,136}

1) $\text{ΣΠΤ} = 2 \times \text{τελοδιαστολικό πάχος οπισθίου τοιχώματος} / \text{τελοδιαστολική διάμετρο της ΑΚ.}$

2) $\text{ΣΠΤ} = \text{τελοδιαστολικό πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος} + \text{τελοδιαστολικό πάχος οπισθίου τοιχώματος} / \text{τελοδιαστολική διάμετρο της ΑΚ.}$

Παρότι οι δύο μέθοδοι εκτίμησης του ΣΠΤ χρησιμοποιούνται εξίσου σε κλινικές μελέτες, η ασυμμετρία του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVSTD/PWTD > 1.3) που παρατηρείται σε περίπου 5% των ασθενών σύμφωνα με τη μελέτη Framingham²⁸⁶ μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση του ΣΠΤ όταν χρησιμοποιείται μόνο το οπίσθιο πάχος τοιχώματος για τον προσδιορισμό του. Το ΣΠΤ προσφέρει πληροφορίες σχετικά με τη γεωμετρία της ΑΚ ανεξάρτητα με άλλους υπολογισμούς.²⁸⁷ Παρόλα αυτά, σημαντική υπερτροφία της ΑΚ μπορεί να υπάρχει με ή χωρίς σημαντικές μεταβολές στο ΣΠΤ, αναλόγως με το βαθμό αλλά και τη χρονιότητα της παρουσίας υπερφόρτωσης πίεσης ή όγκου.

Αυξημένο ΣΠΤ θεωρείται κάθε τιμή που υπερβαίνει το 0.43 που αντιστοιχεί στη 97.5 εκατοστιαία θέση σε φυσιολογικούς ασθενείς ή το 0.45 που αντιστοιχεί στη 96 εκατοστιαία θέση.^{135,137} Παρότι έχει πρόσφατα προταθεί ότι η φυσιολογική τιμή του ΣΠΤ πρέπει να διορθώνεται με βάση την ηλικία του πληθυσμού της μελέτης, αντικείμενο που αποτελεί πεδίο περαιτέρω διερευνήσεως, η πλέον καθιερωμένη ίσως θεωρούμενη φυσιολογική τιμή του ΣΠΤ είναι < 0.43.¹³⁸

Με τη χρήση της μάζας της ΑΚ και του ΣΠΤ προσδιορίζονται οι τρεις μη φυσιολογικοί τύποι γεωμετρίας της αριστεράς κοιλίας¹³⁹ οι οποίοι έχειδειχθεί ότι σχετίζονται με διαφορετική νοσηρότητα και θνητότητα^{115,118,139-143} (Σχήμα 1):

- **Φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ**: η μάζα της ΑΚ και το ΣΠΤ φυσιολογικά.
- **Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ**: η μάζα της ΑΚ φυσιολογική και το ΣΠΤ αυξημένο.
- **Έκκεντρη ΥΑΚ**: η μάζα της ΑΚ αυξημένη και το ΣΠΤ φυσιολογικό.
- **Συγκεντρική ΥΑΚ**: η μάζα της ΑΚ και το ΣΠΤ αυξημένο.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά ασθενών ανάλογα με τον τύπο της ΥΑΚ

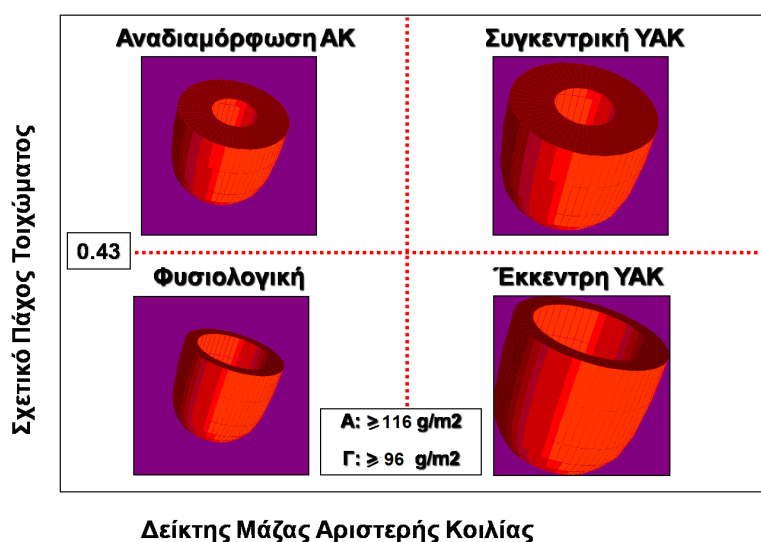
Χαρακτηριστικά	Φυσιολογική	Συγκεντρική αναδιαμόρφωση	Έκκεντρη ΥΑΚ	Συγκεντρική ΥΑΚ
Ηλικία	+	++	++	++
Φύλο	=	=	+	+
ΔΜΣ	+	+	++	++
Συστολική απόδοση ΑΚ	=	-	=	-
Διατασσιμότητα αγγείων	=	+	+	=
ΑΠ ημέρας	+	++	+	+++
Όγκος παλμού	=	-	++	=
ΜΑΚ	- ή +	- ή +	++	+++
Σχετικό πάχος τοιχώματος	=	++	=	+++
Πάχος έσω-μέσου χιτώνα	=	+	+	++
Αθηροσκλήρυνση	=	=	++	++

Ο προσδιορισμός των τύπων ΥΑΚ μπορεί να αποτελέσει μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στην διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ΑΥ (πίνακας 3). Σε σχετικές μελέτες η συγκεντρική υπερτροφία συνδέεται με την υψηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θανάτου, ενώ οι ασθενείς με έκκεντρη υπερτροφία ή συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αριστεράς κοιλίας, έχουν αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με αυτούς με φυσιολογική γεωμετρία.^{115,118,139-143} Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι βλάβες των οργάνων στόχων σχετίζονται με την παρουσία συγκεκριμένων

τύπων ΥΑΚ.¹⁴⁴ Ο Koren και οι συν.¹¹⁸ χρησιμοποίησαν τις τιμές 125 g/m² για την ΥΑΚ και το 0.45 για το ΣΠΤ σε υπερτασικούς ασθενείς και έδειξε σε 10ετή παρακολούθηση ένα ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων 31% στους ασθενείς με συγκεντρική ΥΑΚ σε σχέση με 11% σε αυτούς με φυσιολογική γεωμετρία. Το 1995, δύο μελέτες δημοσίευσαν δεδομένα που δείχνουν την επίδραση των τύπων γεωμετρίας της ΑΚ στην επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Ο Verdecchia και οι συν.¹⁴⁰ μελέτησαν 694 ασθενείς με δείκτη μάζας ΑΚ <125 g/m², χωρίς επιπλέον προσαρμογή για την παχυσαρκία και άλλους μεταβολικούς παράγοντες, και έδειξε σχετικό κίνδυνο 2.6 στους 272 ασθενείς με συγκεντρική αναδιαμόρφωση σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική γεωμετρία. Ο Krumholz και οι συν.¹⁴¹, μελέτησαν 3209 ασθενείς της μελέτης Framingham, με δείκτη μάζας ΑΚ με βάση το ύψος και όρια υπερτροφίας 143 g/m στους άνδρες και 102 g/m στις γυναίκες διορθώνοντας ως προς την παχυσαρκία και άλλες σχετικές μεταβλητές. Η ανάλυσή τους έδειξε ένα σχετικό κίνδυνο 2.1 για την ολική θνησιμότητα για την συγκεντρική υπερτροφία, αλλά όχι επιπλέον κίνδυνο για αυτούς με συγκεντρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ. Ο Verdecchia και οι συν.¹⁴², δεν μπόρεσαν να αποδείξουν επιπλέον κίνδυνο για τους ασθενείς με αυξημένο ΣΠΤ σε αυτούς που ταξινομήθηκαν στην ομάδα με υπερτροφία της ΑΚ. Τα δεδομένα αυτά ίσως δείχνουν μικρότερο ανεξάρτητο κίνδυνο σχετιζόμενο με αυξημένο πάχος τοιχώματος σε υπερτασικούς ασθενείς χωρίς υπερτροφία ΑΚ.

Έχει όμως αποδειχθεί ότι ακόμα και με φυσιολογική μάζα αριστεράς κοιλίας, ο υπερηχοκαρδιογραφικός προσδιορισμός της γεωμετρίας της ΑΚ (φυσιολογική γεωμετρία σε σχέση με την συγκεντρική αναδιαμόρφωση), αποτελεί έναν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου σε μη επιλεγμένους ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ¹⁴⁰, με σημαντικά αυξημένη την καρδιαγγειακή νοσηρότητα στην υποομάδα των ασθενών με συγκεντρική αναδιαμόρφωση. Το παραπάνω συμφωνεί με αποτελέσματα παλιότερων μελετών.¹¹⁸ Η

συγκεντρική ΥΑΚ σχετίζεται κυρίως με την υψηλή αρτηριακή πίεση, ενώ η έκκεντρη ΥΑΚ με την παχυσαρκία και το αυξημένο φορτίο όγκου.¹⁴⁵ Μια αναδρομική μελέτη ανασκόπησε πρόσφατα πληροφορίες σε περισσότερους από 35.000 νορμοτασικούς και υπερτασικούς συμμετέχοντες με φυσιολογικό κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας. Παρά τη φυσιολογική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, παθολογικό γεωμετρικό προφίλ αριστερής κοιλίας βρέθηκε στο 46% των ατόμων (35% συγκεντρική αναδιαμόρφωση και 11% υπερτροφία αριστερής κοιλίας), και ο σχετιζόμενος κίνδυνος θνητότητας όλων των αιτίων, ήταν διπλάσιος από αυτόν σε άτομα με φυσιολογική γεωμετρία αριστερής κοιλίας.⁴ Αν και σε άλλη μελέτη σε αφροαμερικανικό πληθυσμό, η συσχέτιση μεταξύ χαρακτηριστικών γεωμετρίας αριστερής κοιλίας και θνητότητας όλων των αιτίων, ήταν ιδιαίτερα μειωμένη μετά από διόρθωση ως προς τις μεταβλητές στην αρχή της μελέτης, παραμένοντας σημαντική μόνο σε άνδρες, ο αυξημένος κίνδυνος που σχετίζεται με υπερτροφία αριστερής κοιλίας έχει επιβεβαιωθεί από άλλες παρατηρήσεις.



Σχήμα 1. Τύποι γεωμετρίας αριστεράς κοιλίας με βάση το δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας και το σχετικό πάχος τοιχώματος

Όσο αφορά την σχέση Ακ και γεωμετρίας της ΑΚ δεν έχει μελετηθεί εκτενώς. Μάλιστα υπάρχει διχογνωμία αν το αυξημένο μέγεθος του Ακ συνάδει με έκκεντρη ή συγκεντρική ΥΑΚ. Σε υπομελέτη της μελέτης LIFE¹⁴⁶ σε υπερτασικούς ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφική υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, όπου διερευνήθηκε η σχέση της γεωμετρίας με τη διάμετρο του Ακ παρατηρήθηκε ότι το μέγεθος όπως και ο επιπολασμός του αυξημένων διαστάσεων Ακ βρέθηκαν υψηλότερα, στους ασθενείς με έκκεντρη υπερτροφία της ΑΚ ($4,08 \pm 0,55\text{cm}$ και 58% αντίστοιχα) σε σχέση με αυτούς με συγκεντρική υπερτροφία ($3,93 \pm 0,57\text{cm}$ και 46% αντίστοιχα), φυσιολογική γεωμετρία αριστεράς κοιλίας ($3,73 \pm 0,47\text{cm}$ και 28% αντίστοιχα), και συγκεντρική αναδιαμόρφωση ($3,70 \pm 0,52\text{cm}$ και 32% αντίστοιχα). Μία άλλη μελέτη αντίθετα,¹⁴⁸ υποστηρίζει ότι η συγκεντρική γεωμετρία συνδέεται ισχυρότερα με τη αύξηση των διαστάσεων του Ακ. Στη μελέτη αυτή του G. Cioffi et al, 336 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση ταξινομήθηκαν με βάση το RWT σε δύο υποομάδες. Η υποομάδα με $\text{RWT} \geq 0.44$ (ομάδα ασθενών με συγκεντρική γεωμετρία), σε σχέση με την υποομάδα με φυσιολογικό RWT εμφάνιζε μεγαλύτερο όγκο Ακ. Και στις δύο υποομάδες αλλά και στον γενικό πληθυσμό της μελέτης αυτής ο όγκος του Ακ σχετιζόταν ισχυρά με την μάζα της ΑΚ. Αντίθετα στην μελέτη των Cuspidi et al.²⁶⁷ στην οποία η διάμετρος του Ακ δεν συσχετιζόνταν με τον τύπο της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. Στην μελέτη αυτή όπου 2500 υπερτασικοί ασθενείς ταξινομήθηκαν στους τέσσερις τύπους γεωμετρίας της ΑΚ, οι υποομάδες με συγκεντρική και έκκεντρη γεωμετρία της ΑΚ παρουσίαζαν αυξημένη διάμετρο Ακ σε σχέση με αυτές με συγκεντρική αναδιαμόρφωση και φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ. Τα αποτελέσματα της τελευταίας αυτής μελέτης συμφωνούν με πρωιμα αποτελέσματα δικής μας μελέτης σε ένα πληθυσμό 405 υπερτασικών ασθενών που ανακοινώθηκαν το 2009.²⁹⁵ Έκτοτε και άλλες μελέτες διαπραγματεύτηκαν τη συσχέτιση γεωμετρίας ΑΚ και μεγέθους Ακ, όπως η μελέτη του In Jeong Cho et al. που δεν έδειξε διαφορά μεταξύ συγκεντρικής και έκκεντρης

γεωμετρίας της ΑΚ όσον αφορά το μέγεθος του Ακ,²⁹⁶ αλλά και του Patel et al²⁹⁷ στην οποία η συγκεντρική και έκκεντρη υπερτροφία της ΑΚ συσχετίζοταν ανεξάρτητα με το μέγεθος του Ακ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Σχετικά με το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP)

Η ανθρώπινη καρδιά εκκρίνει BNP σε απάντηση της υπερφορτώσεως πίεσης ή όγκου και της αυξημένης τοιχωματικής τάσης των κοιλοτήτων. Έτσι τα επίπεδα στο πλάσμα του BNP παρουσιάζονται αυξημένα σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια^{149,150}, την ΑΥ¹⁵¹, το έμφραγμα του μυοκαρδίου^{152,153}, την υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια¹⁵⁴, καθώς επίσης αναφέρεται ότι τα υψηλά επίπεδα των καρδιακών αυτών ορμονών βοηθούν στην ανίχνευση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Τα επίπεδα του BNP αυξάνουν με την αύξηση της ηλικίας, ενώ στο ίδιο ηλικιακό σύνολο οι γυναίκες φαίνεται να έχουν υψηλότερες τιμές BNP σε σχέση με τους άνδρες.¹⁵⁵ Τα επίπεδα του BNP σχετίζονται σημαντικά με τη τελοδιαστολική πίεση της αριστεράς κοιλίας, το βαθμό της διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ καθώς και με τη πίεση του ΑΚ.^{156,157}

Μελέτες¹⁵⁸ έδειξαν ότι η μέσες τιμές των επιπέδων του πλάσματος του BNP είναι αυξημένες στους ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ σε σχέση με τους νορμοτασικούς, μετά από κατάλληλη προσαρμογή για την ηλικία. Οι καρδιακές ορμόνες του πλάσματος φαίνεται να συσχετίζονται με τη μάζα της ΑΚ σε ασθενείς με ΑΥ.^{158,159-161} Όσον αφορά τη γεωμετρία της ΑΚ τονίζεται η αύξηση του BNP σε υπερτασικούς ασθενείς με συγκεντρική υπερτροφία σε σύγκριση με αυτούς που εμφάνιζαν διαφορετικό τύπο γεωμετρίας αριστεράς κοιλίας.¹⁵⁸

Εισαγωγικά σχόλια

Το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (brain natriuretic peptide, BNP) ανήκει στην κατηγορία των νατριουρητικών πεπτιδίων (μαζί με το ANP και το CNP).

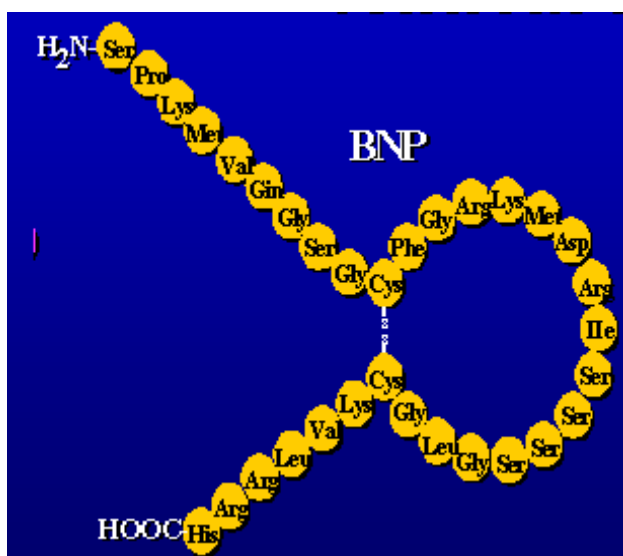
Ονομάστηκε έτσι, επειδή αρχικά απομονώθηκε από εγκεφαλικό ιστό χοίρου και πρόκειται για πεπτίδιο το οποίο συντίθεται, αποθηκεύεται και απελευθερώνεται από κύτταρα του μυοκαρδίου των κοιλιών¹⁶², ενώ μόνο μικρές ποσότητες αυτού ευρίσκονται στο κολπικό μυοκάρδιο. Το κύριο ερέθισμα για την έκκριση του BNP είναι η αύξηση της τοιχωματικής τάσης της ΑΚ και η υπερφόρτωση όγκου αυτής.

Τα επίπεδα του BNP αυξάνουν με την ηλικία, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι καρδιακής ανεπάρκειας. Με την πάροδο του χρόνου η ΑΚ γίνεται πιο δύσκαμπτη και έτσι διεγείρεται η παραγωγή BNP. Οι γυναίκες χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια τείνουν να έχουν υψηλότερες τιμές BNP πλάσματος σε σχέση με τους άνδρες ίδιας ηλικίας, και ίσως αυτό οφείλεται στο μεγαλύτερο επιπολασμό διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ στις γυναίκες.

Βιοχημεία και μοριακή βιολογία

Το προγονικό μόριο του BNP είναι το preproBNP, αποτελούμενο από 134 αμινοξέα, από το οποίο με απόσπαση 26 αμινοξέων προκύπτει το proBNP. Η περαιτέρω διάσπαση του μορίου αυτού οδηγεί στο σχηματισμό του βιολογικά δραστικού BNP που αποτελείται από 32 αμινοξέα και του N-terminal BNP. Τα δυο πεπτίδια, proBNP και BNP κυκλοφορούν στο πλάσμα. Το BNP περιέχει ένα δακτύλιο 17 αμινοξέων με δισουλφιδικό δεσμό κυστεΐνης – κυστεΐνης που είναι κοινός για όλα τα νατριουρητικά πεπτίδια (εικόνα 1). Έντεκα αμινοξέα του δακτυλίου είναι ομόλογα σε όλα τα μέλη της οικογένειας των νατριουρητικών πεπτιδίων. Το DNA του BNP έχει στη θέση 3 μια περιοχή πλούσια σε ακολουθία αδενοσίνης – θειαμίνης (TAT – TAT). Αυτή η ακολουθία αποσταθεροποιεί το

μόριο του RNA με συνέπεια τον βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής¹⁶³⁻¹⁶⁶ και είναι απύουσα από το DNA του ANP. Η έκφραση του BNP στα μυοκαρδιακά κύτταρα επάγεται μετά την ταχεία ενεργοποίηση του γονιδίου της αρχικής απάντησης (primary response gene). Η ταχεία επαγωγή της αντιγραφής του μορίου μπορεί να επιτευχθεί με μόρια που αυξάνουν το χρόνο ημίσειας ζωής του mRNA, το οποίο επάγεται μέσω αυξημένης τάσης του τοιχώματος της ΑΚ.



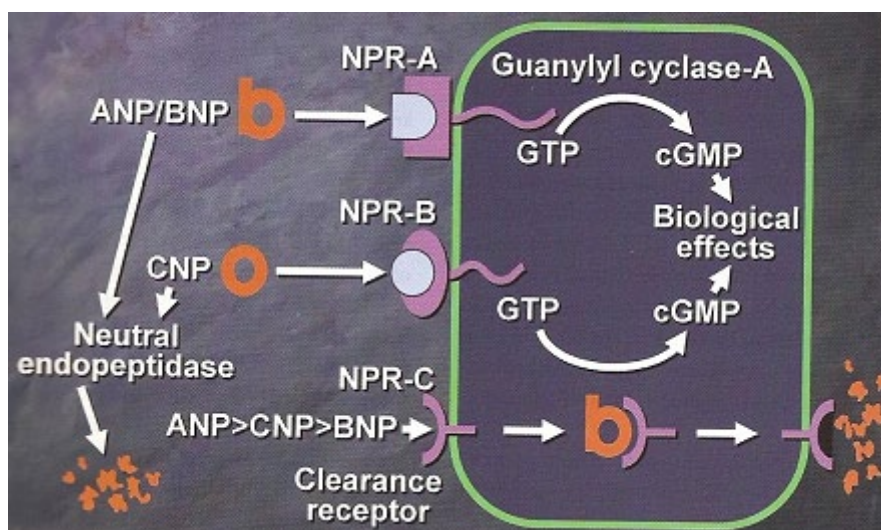
Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της χημικής δομής του BNP.

Μηχανισμός δράσης

Τα νατριουρητικά πεπτίδια ασκούν τη δράση τους μέσω σύνδεσης σε υποδοχείς υψηλής συγγένειας οι οποίοι εντοπίζονται κυρίως σε ενδοθηλιακά κύτταρα, λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και άλλα κύτταρα – στόχους. Έχουν ταυτοποιηθεί 3 διαφορετικοί τύποι τέτοιων υποδοχέων στους ιστούς θηλαστικών, οι οποίοι είναι γνωστοί ως NPR A, B, C.¹⁶⁷ Οι δυο πρώτοι είναι δομικά όμοιοι και παρουσιάζουν 44% ομολογία στις θέσεις σύνδεσης, ενώ λειτουργούν μέσω κυκλικής μονοφωσφορικής γουανίνης (cGMP). Ο

υποδοχέας τύπου NPR B ανευρίσκεται κυρίως στον εγκέφαλο, ενώ ο NPR A πιο συχνά εντοπίζεται στα μεγάλα αγγεία, ενώ και οι δυο τύποι επίσης απαντώνται στα επινεφρίδια και στους νεφρούς. Ο υποδοχέας NPR A συνδέεται πιο ειδικά με το ANP, αλλά και με το BNP, ενώ ο υποδοχέας τύπου NPR B συνδέεται με το νατριουρητικό πεπτίδιο τύπου C.

Το BNP απομακρύνεται από το πλάσμα μέσω δυο διαφορετικών μηχανισμών : της ενδοκυττάρωσης και της ενζυματικής διάσπασης από ενδοπεπτιδάσες, οι οποίες εντοπίζονται στα νεφρικά σωληναριακά κύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Τα ανωτέρω φαίνονται στην εικόνα 2.

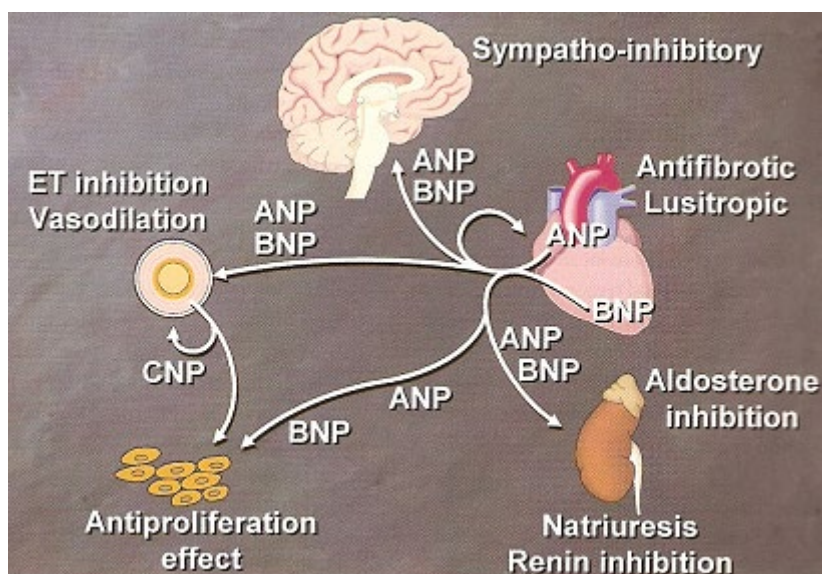


Εικόνα 2. Μηχανισμός δράσης του BNP και σχηματική απεικόνιση της κάθαρσής του από το πλάσμα. Προσαρμοσμένο από Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook, 3d edition, 2007, pp 1068 – 1072.

Βιολογικές επιδράσεις του BNP

Το BNP είναι πεπτίδιο με νατριουρητική, διουρητική και αγγειοδιασταλτική δράση, ενώ επίσης συμμετέχει στη ρύθμιση του ισοζυγίου ύδατος και ηλεκτρολυτών μέσω της επίδρασής του στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στους περιφερικούς ιστούς. Το BNP προκαλεί χάλαση των αγγείων και πτώση της ΑΠ, ιδίως σε καταστάσεις με αυξημένο

ενδαγγειακό όγκο. Αναστέλλει τον τόνο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης και τη σύνθεση αγγειοσυσπαστικών ουσιών, όπως είναι οι κατεχολαμίνες, η αγγειοτασίνη II, η αλδοστερόνη και η ενδοθηλίνη-1.¹⁶⁸ Βελτιώνει αιμοδυναμικές παραμέτρους όπως ο καρδιακός δείκτης, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μέσω καταστολής του πολλαπλασιασμού των μυοκαρδιακών κυττάρων, της κυτταρικής αύξησης και της αντιρροπιστικής υπερτροφίας της ΑΚ. Οι επιδράσεις του πεπτιδίου στο νεφρό περιλαμβάνουν αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης και ενίσχυση της αποβολής νατρίου. Το BNP επίσης ενισχύει τη δράση των διουρητικών καταστέλλοντας τα κέντρα όρεξης για πρόσληψη άλατος και τον τόνο του συμπαθητικού συστήματος, μέσω της δράσης του στο στέλεχος του εγκεφάλου. Τα ανωτέρω φαίνονται στην εικόνα 3.



Εικόνα 3. Το σύστημα των νατριουρητικών πεπτιδίων. Φυσιολογικές επιδράσεις του BNP. Προσαρμοσμένο από Murphy JG, Lloyd MA. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook, 3d edition, 2007, pp 1068 – 1072.

Σύγκριση BNP και NTproBNP

Στις περισσότερες παθολογικές καταστάσεις, η μεταβολή των επιπέδων των δυο πεπτιδίων είναι παρόμοια. Σε γενικές γραμμές υπάρχει καλή συσχέτιση των συγκεντρώσεων των δυο πεπτιδίων στο πλάσμα, και μπορεί οποιοδήποτε από αυτά να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη, αλλά είναι απαραίτητο να γίνουν κατανοητές οι διαφορές τους και το γεγονός ότι τα απόλυτα επίπεδα αυτών δεν είναι ταυτόσημα¹⁶⁹ (βλ. πίνακα 1).

Πίνακας 1. Σύγκριση BNP και NTproBNP. GFR = ρυθμός σπειραματικής διήθησης, NPR-C = υποδοχέας τύπου C των νατριουρητικών πεπτιδίων.

	BNP	NTproBNP
Αμινοξέα	32	76
Μοριακό βάρος (kd)	3.5	8.5
Χρόνος ημίσειας ζωής (min)	22	60 – 120
Μηχανισμός κάθαρσης	Ενδοπεπτιδάσες	Νεφρική αποβολή
Υποδοχέας κάθαρσης	NPR-C	Νεφρική αποβολή
Αιμοδιάλυση	Όχι	Όχι
Συσχέτιση με GFR	Μέτρια	Ισχυρή
Βιολογική δραστητικότητα	Ναι	Όχι
Κλινικά όρια (pg/ml)	0 – 5,00	0 – 35,00

Το BNP έχει χρόνο ημίσειας ζωής 20 min περίπου, ενώ το NTproBNP έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1 – 2 ώρες, γεγονός που οδηγεί σε υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα και πιο περιορισμένες διακυμάνσεις αυτών σε σχέση με το BNP, παρά την 1:1 κάθαρση. Και τα δυο πεπτίδια επηρεάζονται από τη νεφρική λειτουργία, αλλά αυτό φαίνεται να είναι εντονότερο για το NTproBNP.¹⁷⁰ Παρόλα αυτά, η κλινική αξία αυτής της διαπίστωσης φαίνεται να είναι περιορισμένη, ειδικά στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Ορισμός «φυσιολογικών» επιπέδων του πεπτιδίου

Ο καθορισμός των «φυσιολογικών» επιπέδων του πεπτιδίου εξαρτάται από την υπό μελέτη κλινική κατάσταση (π.χ. σοβαρά συμπτωματική δυσλειτουργία της ΑΚ έναντι υποκλινικής νόσου) και από τον επιπολασμό αυτής στον υπό μελέτη πληθυσμό, επειδή υφίστανται διαφορετικά όρια σε διάφορες κλινικές καταστάσεις. Επιπλέον, η μέθοδος μέτρησης που έχει επιλεγεί μπορεί να επηρεάζει τη συγκέντρωση πλάσματος του BNP, ειδικά όταν εφαρμόζεται στη διαλογή του γενικού πληθυσμού, όπου τα επίπεδα του πεπτιδίου τείνουν να αγγίζουν το χαμηλότερο όριο του φάσματος τιμών.

Τα επίπεδα του BNP είναι σε μεγάλο βαθμό εξαρτώμενα από την ηλικία και το φύλο, με υπεροχή αυτών στις γυναίκες, και οι θεωρούμενες «φυσιολογικές» τιμές έχουν αξιοσημείωτη μεταβλητότητα. Ως γενικός κανόνας, οι νέοι, υγιείς ενήλικες θα έχουν επίπεδα BNP χαμηλότερα των 25 pg/ml.¹⁷¹ Για τους ασθενείς με οξεία δύσπνοια, έχει προταθεί το όριο κάτω των 100 pg/ml, για τον αποκλεισμό της καρδιακής ανεπάρκειας.^{172,173}

Χρήση του BNP στην κλινική πράξη

Χειρισμός ασθενών με δύσπνοια

Το BNP έχει καθιερωθεί ως σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο για την εκτίμηση ασθενών που παρουσιάζονται με οξεία δύσπνοια. Στη μελέτη Breathing Not properly¹⁷², τα μετρούμενα επίπεδα BNP κατά την άφιξη των υπό μελέτη 1.586 ασθενών στο τμήμα επειγόντων περιστατικών είχαν μεγαλύτερη ακρίβεια σε σχέση με την κλινική εκτίμηση των ιατρών, αναφορικά με τη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας ως αιτίου της δύσπνοιας. Το όριο των 100 pg/ml, είχε ευαισθησία 90% και ειδικότητα 76% για τη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας ως αιτίου της δύσπνοιας.

Η ευνοϊκή σχέση κόστους – οφέλους με τη χρήση του BNP ως βοηθητικού μέσου για την επείγουσα διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας, αποδείχθηκε στη μελέτη BASEL (BNP for Acute Shortness of breath Evaluation), στην οποία 452 ασθενείς που παρουσιάστηκαν με οξεία δύσπνοια στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, τυχαιοποιήθηκαν ώστε να υποβληθούν ή όχι σε μέτρηση BNP.¹⁷⁴ Η μέτρηση και η κλινική χρήση των επιπέδων BNP πλάσματος από τους ιατρούς των αντίστοιχων τμημάτων, συσχετίστηκε με 10% μείωση της συχνότητας εισαγωγών στο νοσοκομείο και μείωση κατά 3 ημέρες της συνολικής παραμονής στο νοσοκομείο, με συνολικό οικονομικό όφελος της τάξης των 1800 δολαρίων Η.Π.Α./ ασθενή, χωρίς αύξηση της θνητότητας ή επαναλαμβανόμενων εισαγωγών στο νοσοκομείο. Παρόμοια θετικά αποτελέσματα έδωσε και η μελέτη IMPROVE – CHF (Improved Management of patients with Congestive Heart Failure).¹⁷⁵

Καρδιακή ανεπάρκεια

Πολλές μελέτες έχουν δείξει την αξία του BNP στη διάγνωση, πρόγνωση και ανταπόκριση στη θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, και έχειδειχθεί πως τα επίπεδα πλάσματος του πεπτιδίου παρουσιάζουν καλή συσχέτιση με τη λειτουργική τάξη

κατά NYHA, με την τελοδοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας, με τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας (όπως αυτή εκφράζεται με το κλάσμα εξώθησης) και με την ικανότητα άσκησης των ασθενών.¹⁷⁶⁻¹⁸¹

Τρεις προσεκτικά σχεδιασμένες μελέτες, έδειξαν ότι η τιμή BNP πλάσματος 80 pg/ml έχει ευαισθησία κυμαινόμενη από 93 – 98% για τη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας σε συμπτωματικούς ασθενείς και αρνητική προγνωστική αξία 92 – 98% για τον ίδιο λόγο. Στο σημείο αυτό όμως θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μέτρια αύξηση των επιπέδων του BNP ενώ είναι ευαίσθητη για την ανίχνευση δυσλειτουργίας της ΑΚ, εντούτοις δεν είναι ειδική για συγκεκριμένη νόσο. Αυξημένα επίπεδα BNP μπορεί να απαντώνται σε άλλες καταστάσεις, όπως έμφραγμα μυοκαρδίου, ΥΑΚ, μυοκαρδιοπάθεια, φυματίωση, καρκίνος πνεύμονα, πνευμονική εμβολή, νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια^{182,183}, ενώ υπάρχουν και καταστάσεις όπου η συγκέντρωση BNP στο πλάσμα μπορεί να εμφανίζεται χαμηλότερη της αναμενόμενης (πίνακας 2).

Πίνακας 2. Επίπεδα BNP σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

Τροποποιημένος από Daniels LB, Maisel AS, JACC 2007;50:2357-2368).

Αίτια αυξημένων επιπέδων BNP πλην της οξείας καρδιακής ανεπάρκειας

- Δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας
- Ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας
- Μεγάλη ηλικία
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Οξεία στεφανιαία σύνδρομο
- Πνευμονικές νόσοι (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας κ.α.)
- Πνευμονική εμβολή
- Υπερκινητική κυκλοφορία (σήψη, κίρρωση, υπερθυρεοειδισμός κ.α.)
- Κολπική μαρμαρυγή

Επίπεδα BNP χαμηλότερα του αναμενόμενου

- Παχυσαρκία
- Καρδιακή ανεπάρκεια με ανεπηρεάστη λειτουργικότητα αριστερής κοιλίας (π.χ. μιτροειδοπάθεια)
- Επιτωματισμός
- Συμπίεστική περικαρδίτιδα
- Πνευμονικό οίδημα τύπου “flash”

Ο καθορισμός της συγκέντρωσης BNP στο πλάσμα, έχει σημαντικό προγνωστικό ρόλο σχετικά με νοσηρότητα και θνητότητα σε πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης η τιμή του BNP μπορεί να προβλέπει την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε άτομα με αιφνίδια απορρύθμιση καρδιακής ανεπάρκειας. Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του BNP, τόσο πιο βαριά καθίσταται η πρόγνωση των πασχόντων και επίσης τόσο πιο πιθανή είναι η μετάβαση αυτών σε δυσμενέστερο λειτουργικό στάδιο κατά NYHA.¹⁸⁴⁻¹⁸⁹

Επιπλέον, σημαντικός φαίνεται ο ρόλος του BNP στην καθοδήγηση της θεραπείας ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αφού τα επίπεδα του πεπτιδίου μεταβάλλονται ανάλογα με τη λειτουργικότητα της ΑΚ, ως απάντηση στη φαρμακευτική αγωγή.^{190,191} Μάλιστα, έχει φανεί ότι η καθοδηγούμενη με βάση το BNP θεραπεία της καρδιακής ανεπάρκειας, οδηγεί σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και σε καθυστερημένη εμφάνιση του πρώτου ανεπιθύμητου συμβάντος, συγκριτικά με την κλινικώς καθοδηγούμενη θεραπεία.

Οξεία στεφανιαία σύνδρομο

Άλλο σημείο κλινικής χρησιμότητας του BNP αποτελούν τα οξεία στεφανιαία σύνδρομα, με ή χωρίς ανόσωση του ST διαστήματος, όπου είναι σημαντικός ο προγνωστικός ρόλος του πεπτιδίου και συμπληρωματικός εκείνου των δεικτών νέκρωσης. Η ισχαιμία του μυοκαρδίου είναι σοβαρό ερέθισμα για την έκκριση BNP και σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι η μετάφραση του γονιδίου του BNP αυξάνεται τόσο στην εμφραγματική, όσο και στην περιεμφραγματική ζώνη, η οποία συχνά είναι ισχαιμική και υπό αυξημένη τοιχωματική τάση.¹⁹² Σε ασθενείς με ασταθή στηθάγχη βρέθηκε πως τα αρχικά επίπεδα BNP ήταν υψηλότερα σε εκείνους που απεβίωσαν, συγκριτικά με τους επιβιώσαντες.¹⁹³⁻¹⁹⁶ Τέλος, σε ασθενείς με έμφραγμα με ή χωρίς ανόσωση του ST διαστήματος τα υψηλότερα επίπεδα BNP συσχετίζονταν με αυξημένη πιθανότητα θανάτου

ή καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξάρτητα από άλλους προγνωστικούς παράγοντες, όπως το κλάσμα εξώθησης.¹⁹⁷⁻²⁰¹

BNP και διαστολική δυσλειτουργία

Μια μελέτη συσχέτισης των επιπέδων του πεπτιδίου με τη διαστολική δυσλειτουργία, σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία, έδειξε ότι σε ποσοστό 79% υπερτασικών ασθενών με αμιγή διαστολική δυσλειτουργία, τα επίπεδα του BNP ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων, αλλά ήταν σταθερά μεγαλύτερα σε ασθενείς με ψευδοφυσιολογικό τύπο πλήρωσης, παρά σε ασθενείς με παρατεταμένη χάλαση.²⁰² Στους ασθενείς της μελέτης, τα επίπεδα του BNP παρουσίαζαν συσχέτιση με υπερηχογραφικές παραμέτρους που αφορούν τον Ακ και τη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, καθώς και με την ηλικία των ασθενών και με το επίπεδο της ΑΠ.

Διαφορετικά αποτελέσματα έδωσε άλλη μελέτη, στην οποία βρέθηκε ότι τα επίπεδα του BNP μπορούν με αξιοπιστία να επιβεβαιώνουν την ύπαρξη διαταραχών της διαστολικής λειτουργίας που ανευρίσκονται υπερηχογραφικώς.¹⁵⁷ Στην ίδια μελέτη, βρέθηκε ότι τιμή BNP πλάσματος της τάξης των 62 pg/ml, είχε ευαισθησία 85% και ειδικότητα 83% για τη διάγνωση διαστολικής δυσλειτουργίας. Ως εκ τούτου, προέκυψε το συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με φυσιολογική συστολική λειτουργία, η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων BNP, σε συνδυασμό με την παρουσία διαταραχών της διαστολικής πλήρωσης στην υπερηχογραφική μελέτη, μπορεί να συμβάλλει καθοριστικά στη διάγνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας.

Στην τελευταία μελέτη, όλοι οι ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία παρουσίαζαν ΥΑΚ, οπότε δεν είναι σαφές αν η αύξηση του BNP οφείλετο στην ΥΑΚ ή ήταν ανεξάρτητη από αυτή. Καθώς είναι γνωστό πως η ΥΑΚ συχνά συνοδεύεται από διαστολική δυσλειτουργία^{159,203} είναι σημαντικό να βρεθεί αν ή αύξηση του BNP σε

ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία, είναι μεγαλύτερη εκείνης που οφείλεται στην ΥΑΚ και μόνο. Το τελευταίο διερευνήθηκε σε μια μελέτη, η οποία διενεργήθηκε σε ασθενείς με ιστορικό οξέος πνευμονικού οιδήματος - εξαιτίας διαστολικής δυσλειτουργίας - χωρίς ΥΑΚ.²⁰⁴ Βρέθηκε ότι τα επίπεδα πλάσματος του BNP ήταν σταθερά αυξημένα στους εν λόγω ασθενείς, και μάλιστα παρέμεναν αυξημένα ακόμη και όταν η κατάστασή τους είχε σταθεροποιηθεί (τάξη I κατά NYHA). Από τη μελέτη αυτή και πολλές άλλες οι οποίες διενεργήθηκαν σε ασθενείς με διατηρημένη συστολική λειτουργικότητα της ΑΚ^{179,205-213} φάνηκε ότι η αύξηση του BNP μπορεί να αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα ασθενών με διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια, ή με κίνδυνο ανάπτυξης διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας, οι οποίοι έχουν φυσιολογική συστολική λειτουργία.

BNP και αρτηριακή υπέρταση

Από πειραματικές μελέτες έχει φανεί ότι η επαγωγή της έκφρασης του γονιδίου του BNP, αποτελεί μια από τις πλέον πρώιμες απαντήσεις στην αιμοδυναμική υπερφόρτωση πίεσης της ΑΚ και επισυμβαίνει πριν από την εμφάνιση της ΥΑΚ.²¹⁴ Πράγματι, σε μελέτες επί υπερτασικών αρουραίων, έχει βρεθεί ότι η αυξημένη έκφραση του γονιδίου του BNP προηγείται της κλινικής εκδήλωσης της ΑΥ και της ΥΑΚ.²¹⁵

Διάφοροι ερευνητές έχουν ανακοινώσει ότι τα άτομα που είναι επιρρεπή στην ανάπτυξη ΑΥ χαρακτηρίζονται συχνά από την εμφάνιση υπερδυναμικής κυκλοφορίας που προηγείται της εκδήλωσης της ΑΥ κατά μερικά χρόνια.²¹⁶ Σε άλλες μελέτες έχει επιβεβαιωθεί ο ρόλος της αυξημένης σκληρίας των μεγάλων αρτηριών ως προάγγελου της εκδήλωσης συστολικής ΑΥ σε άτομα μέσης και μεγάλης ηλικίας.²¹⁷ Προς την ίδια κατεύθυνση, η απόδειξη των ευεργετικών επιδράσεων του BNP επί των λείων μυικών κυττάρων των αγγείων και επί των ελαστικών ιδιοτήτων των μεγάλων αρτηριών^{218,219}, σε συνδυασμό με τις ευεργετικές επιδράσεις των ουδέτερων αναστολέων των ενδοπεπτιδασών

(που αυξάνουν τα επίπεδα BNP πλάσματος)²²⁰ επί της σκληρίας των μεγάλων αρτηριών, υποστηρίζουν την άποψη ότι το BNP μπορεί να έχει σημαντική συσχέτιση με τη διαταραχή των ιδιοτήτων του αγγειακού τοιχώματος.

Στις περισσότερες μελέτες τα επίπεδα πλάσματος του BNP βρέθηκαν πιο αυξημένα σε υπερτασικούς σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα.¹⁵¹ Ωστόσο, άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι υπερτασικοί (ιδίως οι παχύσαρκοι) μπορεί να έχουν χαμηλά επίπεδα BNP πλάσματος²²¹, ενώ έχει εκφραστεί και η άποψη περί μη ύπαρξης συσχέτισης των επιπέδων BNP πλάσματος με την ΑΠ.²²² Μια πιθανή εξήγηση για αυτά τα αντίθετα αποτελέσματα είναι ότι οι συγκεκριμένες μελέτες περιελάμβαναν σχετικά μικρό δείγμα ασθενών και υπόκειντο σε σφάλμα επιλογής (μελέτη υπερτασικών ατόμων με ΑΥ ποικίλης διάρκειας και βαρύτητας, υπό ποικίλη φαρμακευτική αγωγή).^{158,223,224}

Φαίνεται πάντως πως το BNP μπορεί να έχει σημαντικό ρόλο στη διαστρωμάτωση κινδύνου των ασθενών με ΑΥ, αφού έχει βρεθεί πως τα αυξημένα επίπεδα του πεπτιδίου, ακόμη και εντός των θεωρούμενων «φυσιολογικών ορίων», μπορεί να αντιπροσωπεύουν δείκτη αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων²²⁵, ιδιαίτερα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με ΥΑΚ. Επίσης στη μελέτη Framingham²²⁶ φάνηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα BNP πλάσματος παρουσίαζαν σημαντική συσχέτιση με την αύξηση των επιπέδων της ΑΠ σε αρχικά νορμοτασικούς άνδρες, αλλά όχι σε γυναίκες. Το εύρημα αυτό δεν μεταβλήθηκε μετά από διόρθωση για τον δείκτη μάζας σώματος και για τη μάζα της ΑΚ. Παρόλα ταύτα, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την επίπτωση ΑΥ σε κανένα από τα δυο φύλα.

Ανίχνευση υποκλινικής νόσου – μελλοντικές προεκτάσεις της χρήσης του BNP

Ποσοστό μέχρι και 50% των ασθενών με δυσλειτουργία της ΑΚ μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί και να μην έχουν επίγνωση της κλινικής τους κατάστασης.^{227,228} Επειδή

το BNP είναι αυξημένο επί δυσλειτουργίας της ΑΚ, η χρήση του ως εργαλείου διαλογής για αυτή την κατάσταση έχει προσελκύσει ιδιαίτερα το ερευνητικό ενδιαφέρον. Παρόλο που το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί επί του παρόντος τη μέθοδο αναφοράς για την εκτίμηση της δυσλειτουργίας της ΑΚ και πολλών δομικών καρδιακών ανωμαλιών, το κόστος αυτού και η περιορισμένη διαθεσιμότητά του το καθιστούν μη πρακτική επιλογή για μαζική διαλογή του πληθυσμού.

Διάφορες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη χρησιμότητα του BNP σχετικά με την ταυτοποίηση ασυμπτωματικών ατόμων με μειωμένη λειτουργικότητα της ΑΚ. Οι περισσότερες από αυτές κατέληξαν στο συμπέρασμα πως εξαιτίας του σχετικά χαμηλού επιπολασμού της κατάστασης, η δυνητικά βέλτιστη χρήση του πεπτιδίου έγκειται στην υψηλή αρνητική προγνωστική αξία του για τον αποκλεισμό της νόσου.^{229,230} Άλλες μελέτες, οι οποίες ασχολήθηκαν με τη χρήση του BNP ως εργαλείου διαλογής μιας ευρύτερης ποικιλίας υποκλινικών καρδιαγγειακών νοσηρών καταστάσεων επίσης κατέδειξαν την υψηλή προγνωστική αξία του πεπτιδίου.²³¹

Η διαγνωστική αξία του BNP ως εργαλείου διαλογής στην κοινότητα, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον επιπολασμό της νόσου που μελετάται. Ως εκ τούτου, το BNP μπορεί να είναι πιο χρήσιμο στην ανίχνευση πληθώρας κλινικών διαταραχών. Σε μια υπομελέτη της Framingham με 3.346 ασυμπτωματικά άτομα μέσης ηλικίας για παράδειγμα, οι Wang και συνεργάτες²³² εξέτασαν σε προοπτική βάση την αξία του BNP και βρήκαν πως τα επίπεδα του πεπτιδίου αποτελούσαν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του κινδύνου θανάτου, καρδιακής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού επεισοδίου παροδικού ή μη και εμφάνισης κολπικής μαρμαρυγής, ακόμη και μετά από διόρθωση για τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου. Επίπεδα BNP άνω των 20 pg/ml, συσχετίζονταν με 62% αυξημένο κίνδυνο θανάτου και με 76% αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μείζονος καρδιαγγειακού συμβάματος. Με κάθε δε αύξηση των επιπέδων log

BNP κατά 1 σταθερά απόκλισης σε σχέση με τη μέση τιμή, παρατηρήθηκε 27% αύξηση στον κίνδυνο θανάτου, 77% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, 66% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης κοιλιακής μαρμαρυγής και 53% αύξηση του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Φαίνεται λοιπόν ότι ακόμη και μικρές αυξήσεις των επιπέδων του BNP (π.χ. στο όριο των 20 – 100 pg/ml), σημαντικά μικρότερες από αυτές που θεωρούνται σημαντικές στους ασθενείς με οξεία δύσπνοια, μπορεί να χρησιμεύουν ως πρώιμο προειδοποιητικό σημείο, βοηθώντας στην έγκαιρη διάγνωση καρδιαγγειακών νόσων.

Μια πολλά υποσχόμενη μελλοντική χρήση του BNP θα μπορούσε να είναι η συμβολή του στον έλεγχο αθλητών προ της συμμετοχής τους σε αγωνίσματα. Τα πρώιμα αποτελέσματα μιας μελέτης σε αθλητές κολλεγίων έδειξαν ότι οι περισσότεροι έχουν χαμηλές συγκεντρώσεις BNP πλάσματος.¹⁷¹ Έτσι, με βάση τις τρέχουσες γνώσεις για το πεπτίδιο, οι αθλητές με τα υψηλότερα επίπεδα μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια υποομάδα υψηλότερου κινδύνου, η οποία χρήζει ενδελεχέστερου ελέγχου. Είναι όμως σίγουρο πως απαιτούνται επιπλέον μεγάλες μελέτες για την εκτίμηση της αξίας και της σχέσης κόστους – οφέλους της χρήσης του BNP σε αυτό το πλαίσιο.

BNP και Αριστερός κόλπος

Στα πλαίσια δημοσίευσης προδρομων αποτελεσμάτων από τη μελέτη 94 υπερτασικών ασθενών³³, φάνηκε η συσχέτιση του BNP με το μέγεθος του αριστερού κόλπου, καθώς επίσης η αύξηση των επιπέδων του BNP στους υπερτασικούς ασθενείς σε σύγκριση με ομάδα νορμοτασικών. Το BNP φάνηκε να αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα του όγκου του Ακ.

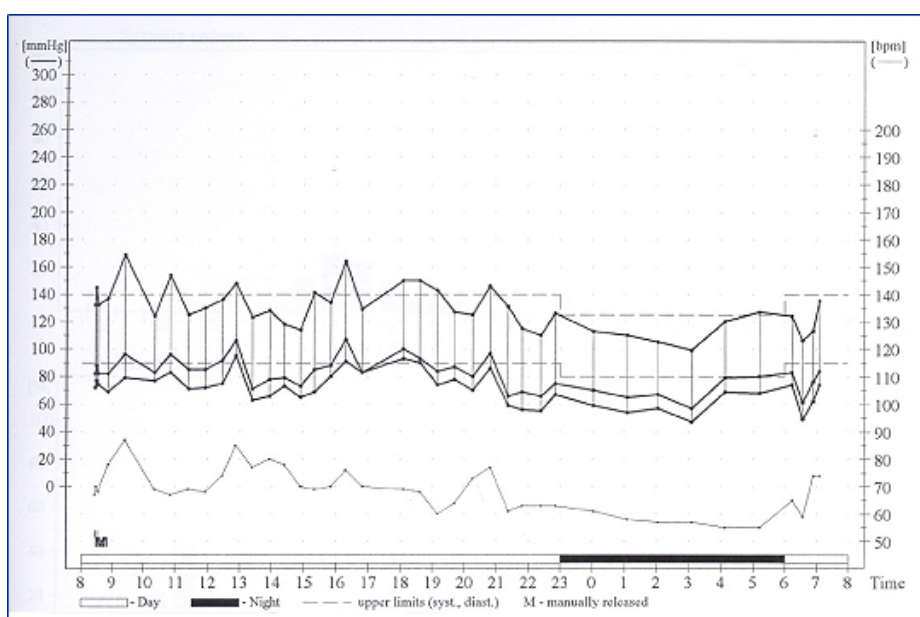
Σε άλλες μελέτες φάνηκε ότι σε ασθενείς με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης το μέγεθος του Ακ σχετιζόταν με τα επίπεδα του NT-pro-BNP στα πλαίσια διαστολικής

δυσλειτουργίας όπως αυτή εκφράζοταν με το λόγο E/E' . Παρόλα αυτά σε ασθενείς με φυσιολογικό λόγο E/E' ratio, η σχέση αυτή δεν διατηρούνταν.²⁹⁸

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

24ωρη περιπατητική καταγραφή της Αρτηριακής πίεσεως

Το αιμοδυναμικό φορτίο φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο και η 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσεως (ΑΠ) είναι μια καθιερωμένη μέθοδο εκτίμησης του συνολικού αιμοδυναμικού φορτίου που ασκείται στην καρδιά.^{233,234} Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσεως απεικονίζει καλύτερα τα πραγματικά επίπεδα της αρτηριακής πίεσεως αποτελώντας σημαντική μέθοδο εντοπισμού της υπέρτασης σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους μέτρησης της αρτηριακής πίεσεως στο ιατρείο ή το σπίτι, μιάς και δίνεται η δυνατότητα περισσότερων μετρήσεων σε συνθήκες καθημερινής δραστηριότητας. Έτσι η μέθοδος της περιπατητικής καταγραφής αποτελεί πιο αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης του συνολικού αιμοδυναμικού φορτίου και σχετίζεται στενότερα με το μέγεθος του Ακ από τις μεμονωμένες μετρήσεις της ΑΠ ιατρείου,²³⁵⁻²³⁷ ενώ συσχετίζεται γενικότερα πιο στενα με τις βλάβες στα όργανα στόχους της υπέρτασης¹¹⁹ και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{236,238}



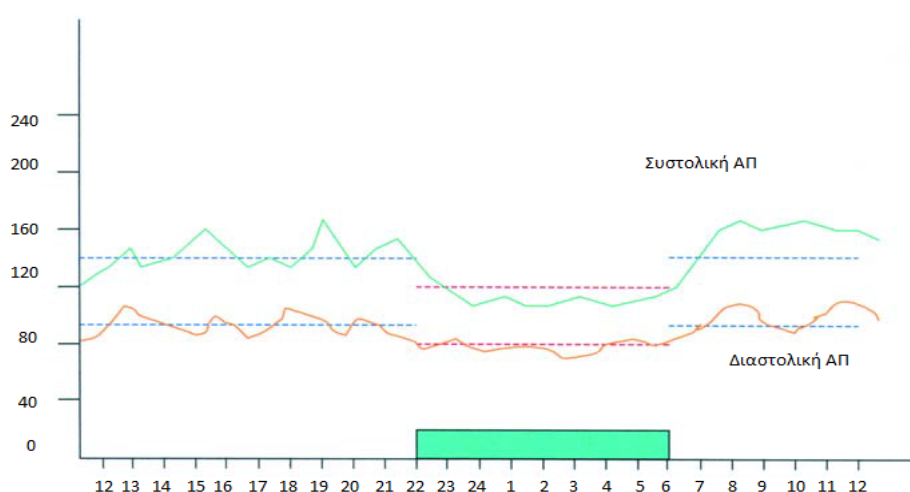
Εικόνα 1. Περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης σε υπέρτατικό ασθενή

Παράλληλα, η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ συμβάλει στην εκτίμηση ασθενών με υπέρταση λευκής μπλούζας και συγκαλυμμένη υπέρταση^{239,240} καθώς και στην ανίχνευση του dipping/non-dipping status^{241,242}. Παρόλα αυτά, λίγες μελέτες εξέτασαν την συσχέτιση των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ με την διάμετρο του Ακ²⁴³⁻²⁴⁵, ενώ λείπει η όποια διερεύνηση του όγκου του Ακ μέχρι στιγμής.

Dipping status και καρδιαγγειακή πρόγνωση

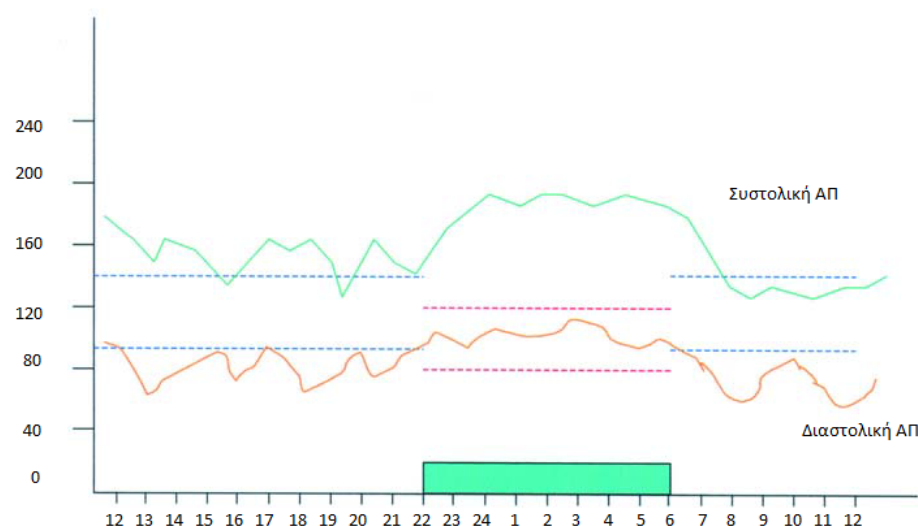
Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσεως επιτρέπει την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου, εύρημα που έχει μεγάλη σημασία όσον αφορά τις επιπλοκές της.

Αποτελεί την μοναδική μέθοδο μέτρησης της αρτηριακής πίεσεως κατά τη διάρκεια του ύπνου ώστε να χαρακτηριστεί ο ασθενής ως Dipper ή non Dipper (Εικόνα 2,3), πληροφορία που είναι σημαντική στη θεραπευτική επιλογή και εκτίμηση των βλαβών οργάνων στόχων της υπέρτασης.²⁴⁶⁻²⁴⁷



Εικόνα 2. Περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικό “dipper” ασθενή

Πράγματι οι ασθενείς που δεν εμφανίζουν πτώση της συστολικής και διαστολικής πίεσης $ΑΠ > 10\%$ κατά τη διάρκεια της νύχτας (non Dippers) σε σχέση με τους Dippers, παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά λευκωματουρίας και συχνότερη εμφάνιση χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Το non Dipping status έχει επίσης συσχετισθεί με αγγειογραφικά ευρήματα στενώσεων στεφανιαίων αρτηριών²⁴⁸⁻²⁵⁰, υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας, μεγαλύτερης πιθανότητας εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων²⁴⁶⁻²⁵⁰ και γενικότερα καρδιαγγειακών συμβαμάτων.



Εικόνα 3. Περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικό “non dipper” ασθενή

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Στο σύγχρονο δυτικό κόσμο η ολοένα αυξανόμενη καρδιαγγειακή νοσηρότητα αποτελεί μια πρόκληση τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο, επιτάσσοντας έτσι την ανάγκη αξιοποίησης νεότερων δομικών και λειτουργικών καρδιακών δεικτών. Η αύξηση των διαστάσεων του Ακ αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο αλλά και συνηθισμένο εύρημα της υπερτασικής καρδιοπάθειας^{251,252} και μαζί με την αυξημένη μάζα της ΑΚ έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της πρωτοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.^{78,253} Στις μέρες μας, το γεγονός ότι έχουμε επικεντρωθεί σε νέες θεραπείες για την κολπική μαρμαρυγή στοχεύοντας στο υπόστρωμα της πάθησης κάνει τον προσδιορισμό των μεταβολών του Ακ ένα ενδιαφέρον κεφαλαίο.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρηση του όγκου παρέχει ακριβέστερη εκτίμηση του μεγέθους μιας τρισδιάστατης δομής όπως ο Ακ.^{59,67} Παράλληλα η μέτρηση του όγκου του Ακ, αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη πολλαπλών καρδιαγγειακών συμβαμάτων καθώς υπάρχει μια διαβαθμισμένη σχέση μεταξύ αυτού και του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁶⁷

Σε απουσία παθολογικών καταστάσεων όπως βλάβης της μιτροειδικής βαλβίδας ή κολπικής μαρμαρυγής, το μέγεθος του Ακ αντιπροσωπεύει τη χρονιότητα και τη διάρκεια υψηλής πίεσης του Ακ και επομένως έναν απλό και έμμεσο τρόπο αξιολόγησης του βαθμού της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.⁵⁸ Επίσης, έχει δειχθεί ότι η αύξηση του μεγέθους του Ακ, συχνά προηγείται της προκαλούμενης από την υπέρταση υπερτροφίας της ΑΚ (ΥΑΚ).⁵⁷

Η ΥΑΚ αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, ανεξαρτήτως των επιπέδων της ΑΠ.¹⁵⁵⁻¹⁶⁰ Ακόμη και μικρές, εντός των φυσιολογικών ορίων, μεταβολές στη μάζα της ΑΚ αποτελούν προγνωστικό παράγοντα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου.^{160,161} Σε ΥΑΚ όμως, δεν μεταβάλλεται μόνο η μάζα αλλά και η γεωμετρία της αυτής. Με τη χρήση της μάζας της ΑΚ και του ΣΠΤ προσδιορίζονται τέσσερις τύποι γεωμετρίας της αριστεράς κοιλίας¹³⁹ οι οποίοι έχειδειχθεί ότι σχετίζονται με διαφορετική νοσηρότητα και θνητότητα^{139,140-143,235,236} (φυσιολογική γεωμετρία αριστεράς κοιλίας, συγκεντρική αναδιαμόρφωση αριστεράς κοιλίας, έκκεντρη ΥΑΚ συγκεντρική ΥΑΚ), αποτελώντας έτσι μια πολλά υποσχόμενη προσέγγιση στην διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ΑΥ.

Η ανθρώπινη καρδιά εκκρίνει BNP σε απάντηση της υπερφορτώσεως πίεσης και της αυξημένης τοιχωματικής τάσης των κοιλοτήτων. Έτσι τα επίπεδα στο πλάσμα του BNP παρουσιάζονται αυξημένα σε διάφορες καρδιαγγειακές παθήσεις, όπως και στην ΑΥ¹⁵¹, ενώ αναφέρεται ότι τα υψηλά επίπεδα των καρδιακών αυτών ορμονών βοηθούν στην ανίχνευση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.

Τέλος, η μέθοδος της περιπατητικής καταγραφής αποτελεί πιο αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης του συνολικού αιμοδυναμικού φορτίου και σχετίζεται στενότερα με το μέγεθος του Ακ από τις μεμονωμένες μετρήσεις της ΑΠ ιατρείου,²³⁵⁻²³⁷ ενώ παράλληλα σχετίζεται γενικότερα πιο στενα με τις βλάβες στα όργανα στόχους της υπέρτασης.¹¹⁹ Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσεως επιτρέπει επίσης την μέτρηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου, εύρημα που έχει μεγάλη σημασία όσον αφορά τις επιπλοκές της.

Σκοπός της μελέτης

Με βάση τα δεδομένα αυτά σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στον όγκο του Ακ με τους τύπους της γεωμετρίας της αριστεράς κοιλίας, με τα επίπεδα πλάσματος του BNP και με τις παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής ΑΠ σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα (σε διάστημα μικρότερο των 2 ετών από την εισαγωγή του ασθενούς στη μελέτη) ιδιοπαθή ΑΥ σταδίου Ι και ΙΙ. Το σκεπτικό είναι ότι η ανεύρεση πιθανής συνύπαρξης αυτών των δυο υποκλινικών καταστάσεων σε συνδυασμό με «αυξημένα» επίπεδα BNP μπορεί να συνεισφέρει στην πιο αποτελεσματική διαστρωμάτωση κινδύνου και ίσως οι συγκεκριμένοι ασθενείς να ωφελούνται από μια πιο επιθετική θεραπευτική προσέγγιση της ΑΥ.

Μέθοδος της μελέτης

Πληθυσμός της μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 512 διαδοχικά άτομα ηλικίας 40–70 ετών, όλοι Καυκάσιοι, πάσχοντα από ιδιοπαθή ΑΥ (σταδίου Ι-ΙΙ). Σε όλους τους ασθενείς κατά την πρώτη τους επίσκεψη στο Αντιυπερτασικό Ιατρείο της Α Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής του Ιπποκράτειου ΓΝΑ, λήφθηκε πλήρες ιστορικό και υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση. Ακολούθησε μέτρηση της ΑΠ με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο και στα δύο άνω άκρα, με τον ασθενή σε καθεστηκυία και σε όρθια θέση και λήφθηκε ΗΚΓ ηρεμίας. Η παρουσία και η βαρύτητα της ΑΥ καθορίστηκαν με βάση τις μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο και εκείνες της 24ωρης καταγραφής, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης.

Στα άτομα που ήταν υπό αντιυπερτασική αγωγή, έγινε διακοπή των λαμβανομένων αντιυπερτασικών σκευασμάτων και ο ασθενής υποβλήθηκε στον συνήθη εργαστηριακό έλεγχο του ιατρείου αλλά στον καθιερωμένο κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο με σκοπό

τον αποκλεισμό της δευτεροπαθούς ΑΥ.^{5,6} Κατά τη δεύτερη επίσκεψη (μετά από 2 εβδομάδες) διαχωριστήκαν οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και που αποτέλεσαν τον υπό μελέτη πληθυσμό. Οι ασθενείς του πρωτοκόλλου υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ (Holter πίεσεως), και στη τρίτη επίσκεψη πραγματοποιήθηκε αιμοληψία με σκοπό τη μέτρηση των επιπέδων BNP πλάσματος των ασθενών και πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

Από τη συγκεκριμένη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με :

- δευτεροπαθή ΑΥ,
- στεφανιαία νόσο,
- καρδιακή ανεπάρκεια,
- περικαρδιακή νόσο,
- συγγενή καρδιοπάθεια,
- σοβαρή βαλβιδοπάθεια,
- διατακτική ή υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια,
- χρόνια πνευμονοπάθεια,
- σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή II,
- οικογενή υπερλιπιδαιμία,
- χρόνια νεφρική ανεπάρκεια,
- γυναίκες που ελάμβαναν αντισυλληπτικά φάρμακα ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης,
- ασθενείς με διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής, κολπική μαρμαρυγή και ασθενείς με βηματοδότη,
- παθολογική παχυσαρκία ($\text{body mass index} > 40 \text{ kgm}^{-2}$),
- ασθενείς με σοβαρά συστηματικά νοσήματα.

Τελικά, από τους 598 οι 512 ασθενείς που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη. Το πρωτόκολλο της μελέτης έγινε αποδεκτό από την

αρμόδια επιτροπή του νοσοκομείου μας και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συγκατάθεση.

Αρτηριακή πίεση ιατροείου και 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών, πραγματοποιήθηκε εις τριπλούν σε 3 διαδοχικές επισκέψεις του ασθενούς στη Μονάδα Υπέρτασης με χρήση υδραργυρικού σφυγμομανόμετρου με τον ασθενή σε καθιστή θέση μετά ανάπαυση διάρκειας 5 λεπτών.⁵ Γίνονταν 3 διαδοχικές μετρήσεις με μεσοδιάστημα 1 λεπτού και λαμβάνονταν οι μέσοι όροι των τιμών συστολικής και διαστολικής ΑΠ.

Η 24ωρη καταγραφή ΑΠ πραγματοποιήθηκε κατά τη διάρκεια μίας εργάσιμης ημέρας (Δευτέρα έως Παρασκευή) χρησιμοποιώντας αυτόματες συσκευές Spacelabs 90207 (Redmond, WA, USA).²⁵⁴ Συνοπτικά, η περιχειρίδα τοποθετείται στον βραχίονα του μη κυρίαρχου άνω άκρου του ασθενούς (στο βραχίονα του αριστερού άνω άκρου στους δεξιόχειρες ή στο βραχίονα του δεξιού άνω άκρου στους αριστερόχειρες) ώστε να μετράται με αυτοματοποιημένο τρόπο η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση ανά 15 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρα και ανά 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας. Σε συμφωνία με την τρέχουσα κλινική πράξη, ως ημερήσιες τιμές ορίζονται αυτές που αντιστοιχούν στο χρονικό διάστημα από 10.00 πμ έως 8.00 μμ, ενώ ως νυχτερινές οι τιμές μεταξύ 12 πμ και 6 πμ.. Οι μέσες τιμές της 24ωρης συστολικής και διαστολικής ΑΠ υπολογίστηκαν από το μέσο όρο του συνόλου των μετρήσεων του ημερονυχτίου μετά από επεξεργασία των λανθασμένων μετρήσεων. Συστολικές μετρήσεις μεγαλύτερες από 260 ή μικρότερες από 70 mmHg, διαστολικές μετρήσεις μεγαλύτερες από 150 ή μικρότερες από 40 mmHg και πίεσης σφυγμούς μεγαλύτερες από 150 ή μικρότερες από 20 mmHg αυτόματα απορρίπτονταν. Τα δεδομένα θεωρούνταν επαρκή, όταν 70% τουλάχιστον των καταγραφόμενων μετρήσεων κατά την διάρκεια του 24-ώρου ήταν έγκυρες.

Ανθρωπομετρικές παράμετροι

Το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν σύμφωνα με τις καθιερωμένες μεθόδους και ο ΔΜΣ υπολογίστηκε από το πηλίκο του σωματικού βάρους δια του ύψους εις το τετράγωνο. Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε στο επίπεδο της μέσης γραμής μεταξύ της κατώτερης πλευράς και της λαγόνιας ακρολοφίας, ενώ η περίμετρος της περιφέρειας μετρήθηκε στο επίπεδο του μείζονος τροχαντήρα.

Βιοχημικοί προσδιορισμοί - Μέτρηση του BNP πλάσματος

Στο χρονικό διάστημα μεταξύ 7.30 και 9.30 π.μ. όλοι οι συμμετέχοντες υποβάλλονταν σε αιμοληψία από περιφερική φλέβα, μετά από 12ωρη νηστεία, με σκοπό τον προσδιορισμό του λιπιδαιμικού προφίλ και των επιπέδων γλυκόζης και κρεατινίνης. Αναφορικά με τη μέτρηση των επιπέδων BNP πλάσματος, λαμβάνονταν από περιφερική φλέβα δείγμα αίματος 5 ml, το οποίο συλλέγονταν σε ειδικό σωληνάριο με περιεκτικότητα 1mg/ml EDTA. Εντός 15 λεπτών, η ανάλυση του δείγματος γίνονταν με τη συσκευή Triage BNP Meter Plus (Biosite Inc), μέσω ραδιοανοσολογικής μεθόδου και τα ανιχνεύσιμα επίπεδα BNP κυμαίνονταν από 5 έως και 1300 pg/ml. Η ακρίβεια, ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου έχει περιγραφεί στο παρελθόν.^{172,255,256}

Υπερηχοκαρδιογράφημα

Οι υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες διεξήχθησαν από έναν έμπειρο με τη χρήση υπερηχογραφικού μηχανήματος Vivid 3 PRO (general Electric, Milwaukee, WI, USA) εφοδιασμένο με μορφομετατροπέα 3S με συχνότητα 2,5-5 MHz (harmonics), με ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Υπερηχοκαρδιογραφίας.^{257,258} Όπως έχει παλαιότερα περιγραφεί, τα δεδομένα

αρχικά αποθηκεύονταν στο αρχείο του υπερηχοκαρδιογράφου (ψηφιακό αρχείο, ακατέργαστα δεδομένα) και οι μετρήσεις μεταγενέστερα μεταφέρονταν με δύο ανεξάρτητους ερευνητές, τυφλά ως προς τα δημογραφικά και τα δεδομένα της αρτηριακής πίεσης των ασθενών.²⁵⁹ Οι κλασικές 2D και M-mode μετρήσεις, όπως το πάχος του μεσοκοιλιακού και του οπισθίου τοιχώματος και η τελοσυστολική και τελοδιαστολική διάμετρο της ΑΚ υπολογίζονταν με βάση τον μέσο όρο πέντε συνεχόμενων καρδιολογικών κύκλων. Η μάζα της ΑΚ υπολογίζονταν με βάση καθιερωμένης μεθόδου σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρίας Υπερηχοκαρδιογραφίας με τη χρήση της εξίσωσης του Devereux LVmass(ASE): $0.8 \times (1.04 ([LVDD + PWTD + IVSTD]^3 - [LVDD]^3)) + 0,6 \text{ g}$ και διαιρούταν με την επιφάνεια σώματος και με το ύψος^{2,7} για να υπολογισθούν οι δείκτες μάζας αριστεράς κοιλίας. Ακολούθως, το σχετικό πάχος τοιχώματος υπολογίζονταν ως κλάσμα (πάχος μεσοκοιλιακού τοιχώματος + πάχος οπισθίου τοιχώματος) / τελοδιαστολική διάμετρο αριστεράς κοιλίας.¹³⁵ Φυσιολογική θεωρούνταν η μάζα της ΑΚ όταν ήταν μικρότερη από 116 και 96 g/m² σε άντρες και γυναίκες αντίστοιχα⁶¹ όταν διορθώναμε τη μάζα της ΑΚ με το BSA και 48 και 44 g/m^{2,7} όταν διορθώναμε με το ύψος^{2,7}. Φυσιολογικό θεωρούνταν το σχετικό πάχος τοιχώματος όταν η τιμή του < 0,43 και για το αντρικό και για το γυναικείο φύλο.²⁶² Οι ασθενείς με αυξημένη μάζα ΑΚ και αυξημένο σχετικό πάχος τοιχώματος θεωρούνταν ότι είχαν συγκεντρική υπερτροφία (ΣΥ-ΑΚ), ενώ οι ασθενείς με αυξημένη μάζα ΑΚ και φυσιολογικό σχετικό πάχος τοιχώματος θεωρούνταν ασθενείς με έκκεντρη υπερτροφία (ΕΥ-ΑΚ). Αυτοί με φυσιολογική μάζα ΑΚ και αυξημένο ή φυσιολογικό σχετικό πάχος εντάσσονταν στις ομάδες ασθενών με συγκεντρική αναδιαμόρφωση (ΣΑ-ΑΚ) και φυσιολογική γεωμετρία (ΦΓ-ΑΚ), αντίστοιχα.¹³⁹

Όσον αφορά τις διαστάσεις του Ακ, η διάμετρος του Ακ υπολογίζονταν με M-mode καθοδηγούμενες 2 D μετρήσεις στην παραστερνική τομή κατά τον βραχύ άξονα στη βάση

της καρδιάς, και διαιρούνταν με την επιφάνεια σώματος για τον προσδιορισμό του δείκτη διαμέτρου Ακ.²⁶³ Τρεις διάμετροι του Ακ χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του όγκου του Ακ σαν έλλειψη, με τη χρήση του τύπου Όγκος Ακ = $\pi/6$ (SA₁ x SA₂ x LX), όπου SA₁= η διάμετρος του Ακ στην παραστερνική τομή κατά τον βραχύ άξονα με M-mode μέτρηση, και SA₂ και LX οι μετρήσεις διαμέτρου του Ακ κατά το βραχύ και μακρύ άξονα στην κορυφαία τομή των τεσσάρων κοιλοτήτων κατά την τελοσυστολή.⁸⁸ Ο όγκος του Ακ διαιρούταν με την επιφάνεια σώματος για τον υπολογισμό του δείκτη όγκου Ακ όπως έχει ήδη περιγραφεί.³³

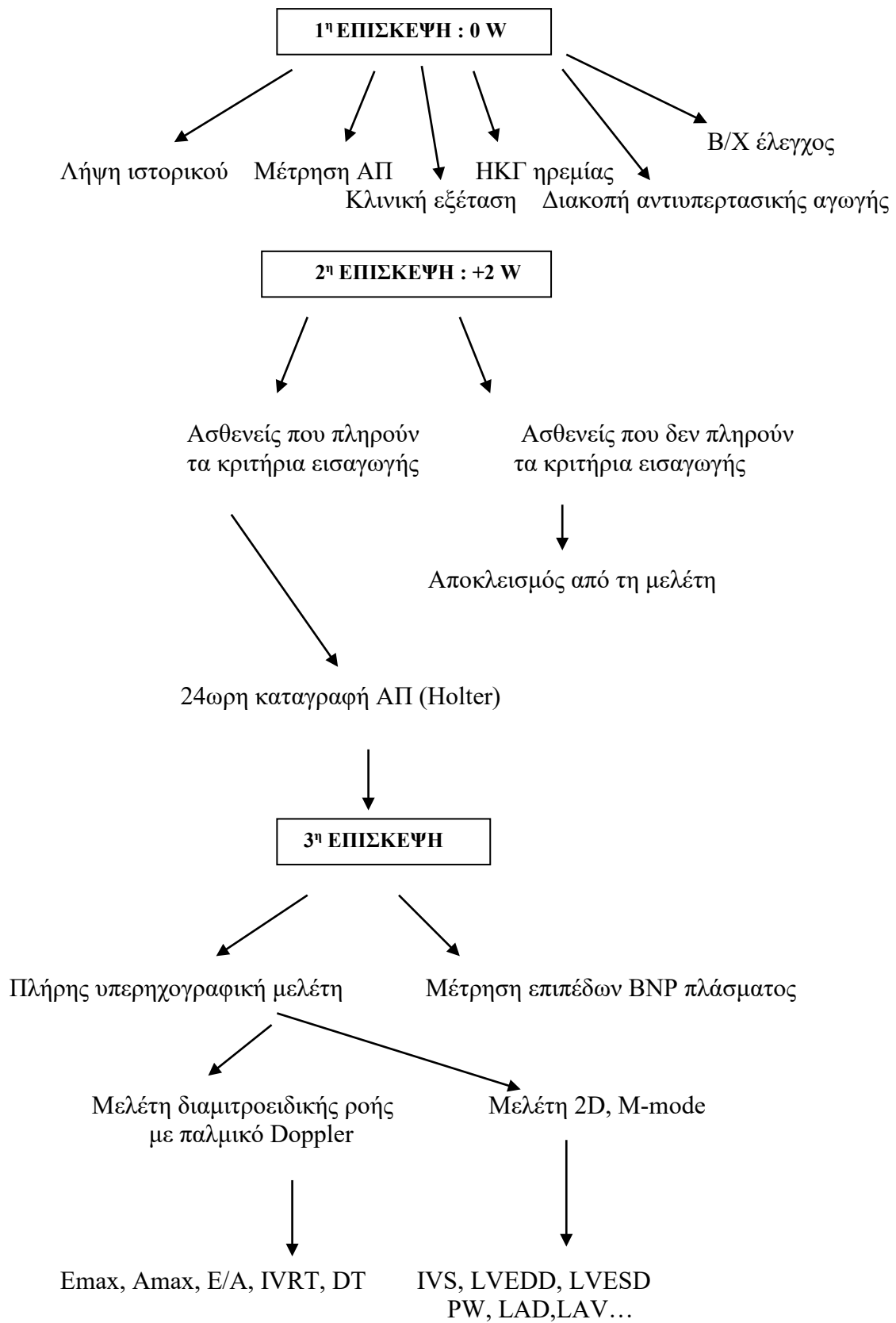
Η διαστολική λειτουργία της ΑΚ προσδιοριζόταν με την υπολογισμό συμβατικών παραμέτρων Doppler (από τον λόγο E/A των ταχυτήτων της διαμυοειδικής ροής, τον χρόνο ισοογκοτικής χάλασης, τον χρόνο επιβράδυνσης του E κύματος και τις ταχύτητες ροής του E και A κύματος) καθώς επίσης και μετρήσεις του ιστικού Doppler (TDI) (τη μέγιστη πρόωμη διαστολική ταχύτητα (Em) και τη μέγιστη κολπική συστολική ταχύτητα (Am)) υπολογίζοντας το μέσο όρο των τιμών που μετρούνταν στο βασικό τμήμα του μεσοκοιλιακού, πλαγίου, προσθίου και κατωτέρου τοιχώματος σε πέντε καρδιακούς κύκλους όπως έχει παλαιότερα περιγραφεί.²⁶⁴ Επίσης, υπολογίστηκε ένας επιπλέον σύγχρονος υπερηχογραφικός δείκτης διαστολικής δυσλειτουργίας που αντανακλά την ευενδοτότητα της ΑΚ και τις πιέσεις πλήρωσης και συνδυάζει τον όγκο του Ακ με την όψιμη διαστολική πλήρωση από την ταχύτητα Am του TDI, ο λόγος Διορθωμένου Όγκου Ακ/Am.²⁹⁹

Στατιστική ανάλυση

Το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 12.0 (SPSS Ins., Chicago, IL, USA) χρησιμοποιήθηκε για τη στατιστική ανάλυση. Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάστηκαν ως μέσες αριθμητικές τιμές $\pm$ SD λόγω της κανονικής κατανομής. Σημαντικές διαφορές

μεταξύ των υποομάδων της μελέτης προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) και την Turkey post hoc ανάλυση ή το χ^2 test, όπου ήταν απαραίτητο. Απλές διμεταβλητές ανάλυση συσχετίσεων υπολογίστηκαν με τη χρήση Pearson r συντελεστή συσχέτισης. Η stepwise ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε για να εξετάσει την ανεξάρτητη σχέση των δημογραφικών, κλινικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων και των εργαστηριακών δεδομένων με τις τιμές του μεγέθους Ακ. Όλες οι στατιστικές υποθέσεις πραγματοποιήθηκαν και δεν αναδείχθηκαν προβλήματα multicollinearity στις αναλύσεις. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε στο $p < 0.05$.

Σχήμα1. Σχηματική απεικόνιση της μεθόδου της μελέτης.



Αποτελέσματα

Αριστερός κόλπος και γεωμετρία Αριστεράς κοιλίας

Μελετήσαμε 512 διαδοχικούς υπερτασικούς ασθενείς μέσης ηλικίας 51.3 ± 9.6 έτη εκ των οποίων 331 (64.6%) ήταν άντρες ασθενείς. Με βάση τη μάζα της αριστερής κοιλίας διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος και τα όρια της υπερτροφίας αναλόγως του φύλου, 72 ασθενείς (14%) παρουσίαζαν υπερτροφία της ΑΚ. Υπερτροφία ΑΚ παρατηρήθηκε στο 8.7% των ανδρών και στο 23.8% των γυναικών της μελέτης. Ο μελετώμενος πληθυσμός ταξινομήθηκε σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με τον τύπο γεωμετρίας της ΑΚ [φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (N=202), συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (N=238), συγκεντρική ΥΑΚ (N=47) και έκκεντρη ΥΑΚ (N=25)]. Ο διορθωμένος όγκος του Ακ ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος στην ομάδα των ασθενών με συγκεντρική ΥΑΚ σε σχέση με την ομάδα με φυσιολογική γεωμετρία (26.5 ± 7.5 ml/m² vs 22.9 ± 5.8 ml/m², $p=0.001$) και τη συγκεντρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ (26.5 ± 7.5 ml/m² vs 22.3 ± 6.3 ml/m², $p<0.001$), καθώς και στην ομάδα με έκκεντρη ΥΑΚ σε σχέση με την ομάδα με φυσιολογική γεωμετρία (26.4 ± 7.2 ml/m² vs 22.9 ± 5.8 ml/m², $p=0.01$) και τη συγκεντρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ (26.4 ± 7.2 ml/m² vs 22.3 ± 6.3 ml/m², $p<0.005$). Αντιθέτως ο διορθωμένος όγκος του Ακ δεν διέφερε μεταξύ των πληθυσμών με φυσιολογική γεωμετρία ή συγκεντρική αναδιαμόρφωση καθώς και στους πληθυσμούς με συγκεντρική ή έκκεντρη γεωμετρία της ΑΚ ($p=NS$) Παραθέτουμε στους παρακάτω πίνακες τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και υπερηχογραφικά δεδομένα του συνολικού πληθυσμού και των υποομάδων της μελέτης (Πίνακας 1, 2 και 3).

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα του συνολικού πληθυσμού και των υποομάδων της μελέτης (γεωμετρία της ΑΚ με διόρθωση της μάζας ΑΚ με το BSA)

Παράμετροι	Συνολικός Πληθυσμός (n=512)	Φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (n=202)	Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (n=238)	Συγκεντρική υπερτροφία ΑΚ (n=47)	Έκκεντρη υπερτροφία ΑΚ (n=25)
Ηλικία (έτη)	51.3±9.6	50.2±9.5	51.6±9.7	52.2±9.4	55.6±9.6*
Άνδρες (%)	65%	70%‡	67%‡	49%*†	24%*†‡
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	28.8±4.3	28.8±4.3	28.8±4.3	30.1±4.7	27.6±3.7
Περιφέρεια μέσης (cm)	97.9±12.6	98.1±11.8	98.0±13.1	99.8±12.9	93.1±13.2
Συστολική Πίεση Ιατρείου (mmHg)	151.6±15.6	147.8±12.7†‡	151.7±14.6*‡	166.2±21.2*†	153.6±14.7‡
Διαστολική Πίεση Ιατρείου (mmHg)	97.5±10.1	95.5±8.4†‡	98.0±10.2*‡	102.9±13.2*†	98.5±10.9
Πίεση Σφυγμού Ιατρείου (mmHg)	54.1±13.5	52.3±11.9‡	53.7±13.3‡	63.3±17.4*†	55.1±13.0‡
24ωρη Συστολική Πίεση (mmHg)	134.9±11.2	133.3±10.4‡	135.1±10.1‡	141.1±10.1*†	133.7±11.0‡
24ωρη Διαστολική Πίεση (mmHg)	84.2±9.4	83.3±8.9‡	84.8±9.6	86.4±11.5*	82.7±7.1
24ωρη Πίεση Σφυγμού (mmHg)	50.6±8.4	50.8±7.9‡	50.3±8.1‡	54.7±9.1*†	51.0±11.2

*p < 0.05 vs Φυσιολογική γεωμετρία, †p < 0.05 vs Συγκεντρική αναδιαμόρφωση,
‡p < 0.05 vs Συγκεντρική υπερτροφία

Πίνακας 2. Υπερηχογραφικά δεδομένα του συνολικού πληθυσμού και των υποομάδων της μελέτης (γεωμετρία της ΑΚ με διόρθωση της μάζας ΑΚ με το BSA)

Παράμετροι	Συνολικός Πληθυσμός (n=512)	Φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (n=202)	Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (n=238)	Συγκεντρική υπερτροφία ΑΚ (n=47)	Έκκεντρη υπερτροφία ΑΚ (n=25)
Σχετικό πάχος τοιχώματος	0.45±0.08	0.38±0.03†‡	0.50±0.07*	0.51±0.06*	0.39±0.03†‡
Μάζα αριστερής κοιλίας (gr/m ²)	87.5±20.1	80.5±14.8†‡	84.0±15.8*‡	122.3±17.8*†	111.2±16.5*†‡
Διάμετρος Ακ (mm)	38.2±4.5	38.1±4.7‡	37.8±4.5‡	40.2±4.3*†	38.2±4.1
Διάμετρος Ακ/BSA (mm/m ²)	19.7±2.4	19.5±2.4‡	19.4±2.8‡	20.5±2.0*†	21.6±2.6*†
Διάμετρος Ακ/ύψος (mm/m)	22.4±2.7	22.3±2.7‡	22.2±2.6‡	23.8±2.4*†	23.5±2.4*†
Όγκος Ακ (ml)	45.5±13.8	45.2±12.4‡	44.2±14.0‡	52.8±17.0*†	47.1±13.0
Όγκος Ακ/BSA (ml/m ²)	23.2±6.4	22.9±5.8‡	22.3±6.3‡	26.5±7.5*†	26.4±7.2*†
Όγκος Ακ/ύψος (ml/m)	26.6±7.8	26.3±7.1‡	25.2±7.7‡	31.1±9.3*†	28.9±7.7
Κλάσμα εξώθησης (%)	65.0±5.3	64.2±4.9†	66.0±5.1*	64.7±6.4	63.2±6.4†
Χρόνος ισοογκοτικής χάλασης (msec)	94.5±20.1	93.5±20.2‡	93.5±18.2‡	102.5±24.1*†	98.7±26.9
Χρόνος παράτασης χάλασης (msec)	230.6±46.9	227.8±45.8	231.4±47.0	234.4±45.0	236.7±58.2
E/A	1.02±0.40	1.03±0.24	1.03±0.53	0.98±0.27	0.98±0.29
Em	0.090±0.023	0.092±0.021‡	0.090±0.023‡	0.080±0.023*†	0.085±0.036*†
Em/Am	0.85±0.25	0.86±0.23	0.85±0.23	0.79±0.24	0.73±0.25*
E/Em	8.79±2.72	8.44±2.36‡	8.67±2.49‡	10.47±4.19*†	9.76±2.94*†
Δείκτης όγκου Ακ/Am	2.24±0.77	2.20±0.67‡	2.14±0.74‡	2.77±1.04*†	2.53±0.75†

*p < 0.05 vs Φυσιολογική γεωμετρία, †p < 0.05 vs Συγκεντρική αναδιαμόρφωση,

‡p < 0.05 vs Συγκεντρική υπερτροφία

Πίνακας 3. Εργαστηριακά δεδομένα του συνολικού πληθυσμού και των υποομάδων της μελέτης (γεωμετρία της ΑΚ με διόρθωση της μάζας ΑΚ με το BSA)

Παράμετροι	Συνολικός Πληθυσμός (n=512)	Φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (n=202)	Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (n=238)	Συγκεντρική υπερτροφία ΑΚ (n=47)	Έκκεντρη υπερτροφία ΑΚ (n=25)
Σάκχαρο (mg/dl)	98.2±12.7	97.0±11.2‡	97.9±12.2‡	105.5±16.5*†	95.5±15.9‡
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.94±0.19	0.94±0.18	0.96±0.18	0.92±0.26	0.83±0.16*†
BNP (pg/ml)	22.2±7.3	22.5±7.4‡	19.9±6.8‡	28.2±9.2*†	28.4±9.3*†
Ολική CHOL (mg/dl)	221±38	222±35	222±40	214±34	216±34
LDL (mg/dl)	145±33	146±31	146±35	144±33	136±24
HDL (mg/dl)	50±12	51±12‡	50±12‡	46±10*†	57±15*†‡
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	125±64	120±68	130±61	124±65	122±60

*p < 0.05 vs Φυσιολογική γεωμετρία, †p < 0.05 vs Συγκεντρική αναδιαμόρφωση,
‡p < 0.05 vs Συγκεντρική υπερτροφία

Το 20.3% των ασθενών παρουσίαζε αυξημένο μέγεθος του Ακ με βάση το διορθωμένο όγκο του Ακ, ενώ αντίθετα με βάση τις τιμές του όγκου του Ακ το 19.7% του πληθυσμού. Με κριτήριο την διάμετρο του Ακ ή την διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος διάμετρο του Ακ, αυξημένο μέγεθος Ακ είχε το 39.6% και 7.5% του συνολικού πληθυσμού της μελέτης. Οι διακυμάνσεις αυτές των ποσοστών οφείλονται προφανώς στη διόρθωση των τιμών με βάση της επιφάνειας σώματος. Η φυσιολογική τιμή της επιφάνειας σώματος είναι 1.6 m² για τις γυναίκες και 1.9 m² για τους άνδρες³⁰⁰ με τον πληθυσμό της μελέτης μας να έχει αντίστοιχες τιμές 1.78 m² και 2.05 m², μεγαλύτερες δηλαδή τιμές από

το γενικό πληθυσμό. Φαίνεται ότι η διορθωμένη διάμετρος του Ακ ως δείκτης μεγέθους υποεκτιμά τον Ακ στις ανώτερες τιμές του BSA, όπως συμβαίνει και σε αντίστοιχους υπολογισμούς για την ΑΚ, πράγμα που δεν συμβαίνει όσο αναφορά τον όγκο του Ακ. Ο πληθυσμός των ασθενών με ΥΑΚ (N=72) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΥΑΚ (N=440) παρουσίαζε αυξημένο διορθωμένο όγκο Ακ ($26.5 \pm 7.4 \text{ ml/m}^2$ vs $22.6 \pm 6.1 \text{ ml/m}^2$, $p < 0.001$). Στους ασθενείς με ΥΑΚ το 38.5%, 38.0%, 63.9% και το 12.5% των ασθενών είχαν αυξημένο διορθωμένο όγκο ($26.5 \pm 7.4 \text{ ml/m}^2$), όγκο ($50.8 \pm 15.8 \text{ ml}$), διάμετρο Ακ ($3.95 \pm 0.43 \text{ cm}$) και διορθωμένη διάμετρο του Ακ ($2.09 \pm 0.23 \text{ cm/m}^2$) σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς ΥΑΚ που είχαν 9.2% ($\Delta\text{ΟΑκ} = 22.6 \pm 6.1 \text{ ml/m}^2$), 16.5% ($\text{ΟΑκ} = 44.7 \pm 13.3$), 35.6% ($\text{Διάμετρος Ακ} = 3.79 \pm 0.45 \text{ cm}$) και 6.2% ($1.95 \pm 0.24 \text{ cm/m}^2$), αντίστοιχα. Η μάζα της ΑΚ διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος σχετιζόταν στατιστικά θετικά με την επιφάνεια σώματος ($r=0.128$, $p < 0.005$), την 24ωρη συστολική ΑΠ ($r=0.246$, $p < 0.001$), την 24ωρη διαστολική ΑΠ ($r=0.143$, $p=0.001$), την 24ωρη πίεση σφυγμού ($r=0.168$, $p < 0.001$), την διάμετρο του Ακ ($r=0.367$, $p < 0.001$), την διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος διάμετρο του Ακ ($r=0.204$, $p < 0.001$), την διορθωμένη με το ύψος διάμετρο του Ακ ($r=0.312$, $p < 0.001$), τον όγκο του Ακ ($r=0.371$, $p < 0.001$), τον διορθωμένο με την επιφάνεια σώματος όγκο του Ακ ($r=0.341$, $p < 0.001$), τον διορθωμένο με το ύψος όγκο του Ακ ($r=0.364$, $p < 0.001$), τον χρόνο ισοογκοτικής χάλασης ($r=0.190$, $p < 0.001$), τον χρόνο επιβράδυνσης χάλασης ($r=0.115$, $p=0.01$), το λόγο του διαμετροειδικού Ε προς το Ε του TDI (E/E_m) ($r=0.156$, $p < 0.005$), το λόγο του διορθωμένου όγκου του Ακ προς το Α του TDI ($r=0.349$, $p < 0.001$) και αρνητικά με το E_m ($r=-0.185$, $p < 0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι η διάμετρος του Ακ ($B=0.254$, $p < 0.001$), ο δείκτης όγκου Ακ ($B=0.177$, $p=0.001$) και η 24ωρη συστολική πίεση ($B=0.182$, $p < 0.001$) είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του δείκτη μάζας ΑΚ.

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
	(Constant)	-14,529	12,015		-1,209	,227
	Διάμετρος Ακ	11,440	2,304	,254	4,964	,000
	24ωρη Συστολική ΑΠ	,336	,079	,182	4,272	,000
	Όγκος Ακ	,572	,164	,177	3,489	,001

Dependent Variable: Διορθωμένη μάζα ΑΚ με το BSA

Με βάση τη μάζα της αριστερής κοιλίας διορθωμένη με το ύψος^{2.7} και τα όρια της υπερτροφίας αναλόγως του φύλου, 103 ασθενείς (20.1%) παρουσίαζαν υπερτροφία της ΑΚ. Υπερτροφία ΑΚ παρατηρήθηκε στο 15.7% των ανδρών και στο 28.2% των γυναικών της μελέτης. Ο μελετώμενος πληθυσμός ταξινομήθηκε σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με τον τύπο γεωμετρίας της ΑΚ [φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (N=192), συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (N=217), συγκεντρική ΥΑΚ (N=68) και έκκεντρη ΥΑΚ (N=35)]. Ο διορθωμένος όγκος του Ακ ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος στην ομάδα των ασθενών με συγκεντρική ΥΑΚ σε σχέση με την ομάδα με φυσιολογική γεωμετρία ($26.2 \pm 8.3 \text{ ml/m}^2$ vs $22.7 \pm 5.8 \text{ ml/m}^2$, $p < 0.001$) και τη συγκεντρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ ($26.2 \pm 8.3 \text{ ml/m}^2$ vs $21.9 \pm 5.7 \text{ ml/m}^2$, $p < 0.001$), καθώς και στην ομάδα με έκκεντρη ΥΑΚ σε σχέση με την ομάδα με φυσιολογική γεωμετρία ($26.7 \pm 6.4 \text{ ml/m}^2$ vs $22.7 \pm 5.8 \text{ ml/m}^2$, $p = 0.001$) και τη συγκεντρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ ($26.7 \pm 6.4 \text{ ml/m}^2$ vs $21.9 \pm 5.7 \text{ ml/m}^2$, $p < 0.001$). Παραθέτουμε στους παρακάτω πίνακες τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και υπερηχογραφικά δεδομένα του συνολικού πληθυσμού και των υποομάδων της μελέτης (Πίνακας 4, 5,6).

Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα του συνολικού πληθυσμού και των υποομάδων της μελέτης (γεωμετρία της ΑΚ με διόρθωση της μάζας ΑΚ με το ύψος ^{2,7})

Παράμετροι	Συνολικός Πληθυσμός (n=512)	Φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (n=192)	Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (n=217)	Συγκεντρική υπερτροφία ΑΚ (n=68)	Έκκεντρη υπερτροφία ΑΚ (n=35)
Ηλικία (έτη)	51.3±9.6	50.0±9.6‡	51.4±9.7	52.6±9.3*	55.6±8.6*†
Άνδρες (%)	65%	69%‡	67%	54%*	43%*†
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	28.9±4.3	28.4±4.1‡	28.3±3.9‡	31.6±4.8*†	30.0±4.7*†
Περιφέρεια μέση(cm)	97.9±12.6	97.2±11.8‡	96.8±13.0‡	102.9±12.1*†	99.3±13.5
Συστολική Πίεση Ιατρείου (mmHg)	151.6±15.6	147.2±12.2†‡	151.6±14.7*‡	162.0±20.2*†	155.3±17.4*‡
Διαστολική Πίεση Ιατρείου (mmHg)	97.5±10.1	95.2±8.4†‡	97.8±9.9*‡	102.0±13.0*†	99.2±9.8*
Πίεση Σφυγμού Ιατρείου (mmHg)	54.1±13.5	52.0±11.6‡	53.8±13.4‡	60.0±16.7*†	56.1±14.0
24ωρη Συστολική Πίεση (mmHg)	134.9±11.2	132.8±10.3‡	134.8±11.1‡	140.0±12.6*†	136.3±10.6
24ωρη Διαστολική Πίεση (mmHg)	84.2±9.4	83.3±9.0‡	84.7±9.4	85.9±11.3*	83.0±6.7
24ωρη Πίεση Σφυγμού (mmHg)	50.6±8.4	49.6±7.7‡	50.1±8.2‡	54.1±8.4*†	53.2±10.6*†
*p < 0.05 vs Φυσιολογική γεωμετρία, †p < 0.05 vs Συγκεντρική αναδιαμόρφωση,					
‡p < 0.05 vs Συγκεντρική υπερτροφία					

Πίνακας 5. Υπερηχογραφικά δεδομένα του συνολικού πληθυσμού και των υποομάδων της μελέτης (γεωμετρία της ΑΚ με διόρθωση της μάζας ΑΚ ύψος^{2,7})

Παράμετροι	Συνολικός Πληθυσμός (n=512)	Φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (n=192)	Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (n=217)	Συγκεντρική υπερτροφία ΑΚ (n=68)	Έκκεντρη υπερτροφία ΑΚ (n=35)
Σχετικό πάχος τοιχώματος	0.45±0.08	0.38±0.04†‡	0.49±0.07*‡	0.51±0.07*†	0.39±0.03†‡
Μάζα αριστερής κοιλίας (gr/m)	40.7±10.1	36.3±6.3†‡	37.6±6.7*‡	56.5±8.8*†	53.2±6.7*†‡
Διάμετρος Ακ (mm)	38.2±4.5	37.8±4.6‡	37.4±4.3‡	40.6±4.4*†	39.7±4.5*†
Διάμετρος Ακ/BSA (mm/m ²)	19.7±2.4	19.4±2.4‡	19.3±2.4‡	20.4±2.1*†	21.3±2.4*†
Διάμετρος Ακ/ύψος (mm/m)	22.4±2.7	22.1±2.6‡	21.9±2.5‡	24.1±2.3*†	24.2±2.4*†
Όγκος Ακ (ml)	45.5±13.8	44.5±12.1‡	43.2±12.6‡	52.7±18.5*†	50.2±13.5*†
Όγκος Ακ/BSA (ml/m ²)	23.2±6.4	22.7±5.8‡	21.9±5.7‡	26.2±8.3*†	26.7±6.4*†
Όγκος Ακ/ύψος (ml/m)	26.6±7.8	25.9±6.9‡	25.1±6.9‡	31.0±10.1*†	30.5±7.6*†
Κλάσμα εξώθησης (%)	65.0±5.3	64.1±4.9†	66.0±5.2*	65.0±5.8	64.0±6.0†
Χρόνος ισοογκοτικής χάλασης (msec)	94.5±20.1	92.9±20.3‡	93.0±18.3‡	100.8±21.9*†	100.3±23.7
Χρόνος παράτασης χάλασης (msec)	230.6±46.9	227.1±45.6	231.6±45.2	232.8±51.0	238.3±55.8
E/A	1.02±0.40	1.04±0.24	1.00±0.26	1.10±0.90	0.94±0.26
Em	0.090±0.023	0.093±0.021‡	0.091±0.024‡	0.080±0.020*†	0.083±0.030*†
Em/Am	0.85±0.25	0.88±0.24‡	0.85±0.26‡	0.80±0.23*†	0.79±0.29*†
E/Em	8.79±2.72	8.42±2.40‡	8.59±2.55‡	10.25±3.66*†	9.47±2.59*†
Δείκτης όγκου Ακ/Am	2.24±0.77	2.17±0.66‡	2.09±0.69‡	2.69±1.01*†	2.60±0.77†

*p < 0.05 vs Φυσιολογική γεωμετρία, †p < 0.05 vs Συγκεντρική αναδιαμόρφωση,

‡p < 0.05 vs Συγκεντρική υπερτροφία

Πίνακας 6. Εργαστηριακά δεδομένα του συνολικού πληθυσμού και των υποομάδων της μελέτης (γεωμετρία της ΑΚ με διόρθωση της μάζας ΑΚ με το ύψος^{2,7})

Παράμετροι	Συνολικός Πληθυσμός (n=512)	Φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (n=192)	Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (n=217)	Συγκεντρική υπερτροφία ΑΚ (n=68)	Έκκεντρη υπερτροφία ΑΚ (n=35)
Σάκχαρο (mg/dl)	98.2±12.7	96.8±11.0‡	97.1±11.9‡	105.6±15.3*†	96.9±15.6‡
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.94±0.19	0.94±0.18	0.96±0.18	0.93±0.24	0.86±0.17*†
BNP (pg/ml)	22.2±7.3	22.6±7.4‡	17.6±6.2‡	32.1±10.5*†	27.7±9.7*†
Ολική CHOL (mg/dl)	221±38	221±35	223±41	213±35	220±34
LDL (mg/dl)	145±33	146±31	147±36	142±33	141±25
HDL (mg/dl)	50±12	51±12‡	49±12‡	47±11*†	55±13*†‡
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	125±64	120±69	130±61	127±63	124±56

*p < 0.05 vs Φυσιολογική γεωμετρία, †p < 0.05 vs Συγκεντρική αναδιαμόρφωση,
‡p < 0.05 vs Συγκεντρική υπερτροφία

Στους ασθενείς με ΥΑΚ το 28.9% είχαν αυξημένο διορθωμένο όγκο (26.3 ± 7.7 ml/m²) και το 65.0% αυξημένη διάμετρο Ακ (4.08 ± 0.43 cm) σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς ΥΑΚ που είχαν 7.4% ($\Delta\text{ΟΑκ} = 22.3 \pm 5.7$ ml/m²) και 33.1% (Διάμετρος Ακ = 3.79 ± 0.44 cm) αντίστοιχα. Στους ασθενείς με υπερτροφία της ΑΚ το μέγεθος του Ακ ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς υπερτροφία της ΑΚ (Πίνακας 7).

Η μάζα της ΑΚ διορθωμένη με την ύψος σώματος σχετιζόταν στατιστικά θετικά με την ηλικία ($r=0.132$, $p<0.005$), την επιφάνεια σώματος ($r=0.374$, $p<0.001$), την 24ωρη συστολική ΑΠ ($r=0.223$, $p<0.001$), την 24ωρη πίεση σφυγμού ($r=0.223$, $p<0.001$), την

διάμετρο του Ακ ($r=0.369$, $p<0.001$), την διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος διάμετρο του Ακ ($r=0.258$, $p<0.001$), την διορθωμένη με το ύψος διάμετρο του Ακ ($r=0.429$, $p<0.001$), τον όγκο του Ακ ($r=0.338$, $p<0.001$), τον διορθωμένο με την επιφάνεια σώματος όγκο του Ακ ($r=0.327$, $p<0.001$), τον διορθωμένο με το ύψος όγκο του Ακ ($r=0.376$, $p<0.001$), τον χρόνο ισοογκοτικής χάλασης ($r=0.146$, $p=0.001$), το λόγο του διαμιτροειδικού Ε προς το Ε του TDI (E/Em) ($r=0.214$, $p<0.001$), το λόγο του διορθωμένου όγκου του Ακ προς το Α του TDI ($r=0.338$, $p<0.001$), το BNP ($r=0.172$, $p<0.05$) και αρνητικά με το Em ($r=-0.232$, $p<0.001$) και το λόγο Em/Am ($r=-0.125$, $p<0.05$).

Πίνακας 7. Στους ασθενείς με υπερτροφία της ΑΚ ($>44\text{g/m}^{2.7}$ στις γυναίκες, $>48\text{ g/m}^{2.7}$ στους άνδρες) το μέγεθος του Ακ ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς υπερτροφία της ΑΚ.

Παράμετροι	Υπερτροφία ΑΚ N=103	Φυσιολογική μάζα ΑΚ N=409	p
Διάμετρος Ακ	40.3±4.4	37.6±4.4	<0.001
Διάμετρος Ακ/BSA	20.7±2.2	19.4±2.4	<0.001
Διάμετρος Ακ/Η	24.1±2.3	22.0±2.6	<0.001
Όγκος Ακ	51.9±17.0	43.8±12.3	<0.001
Όγκος Ακ/BSA	26.3±7.7	22.3±5.7	<0.001
Όγκος Ακ/Η	30.8±9.3	25.5±6.9	<0.001±

Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι η διορθωμένη με το ύψος διάμετρος του Ακ ($B=0.161$, $p<0.05$), ο δείκτης όγκου Ακ ($B=0.236$, $p<0.005$) και ο

δείκτης μάζας σώματος ($B=0.269$, $p<0.001$) είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του δείκτη μάζας ΑΚ.

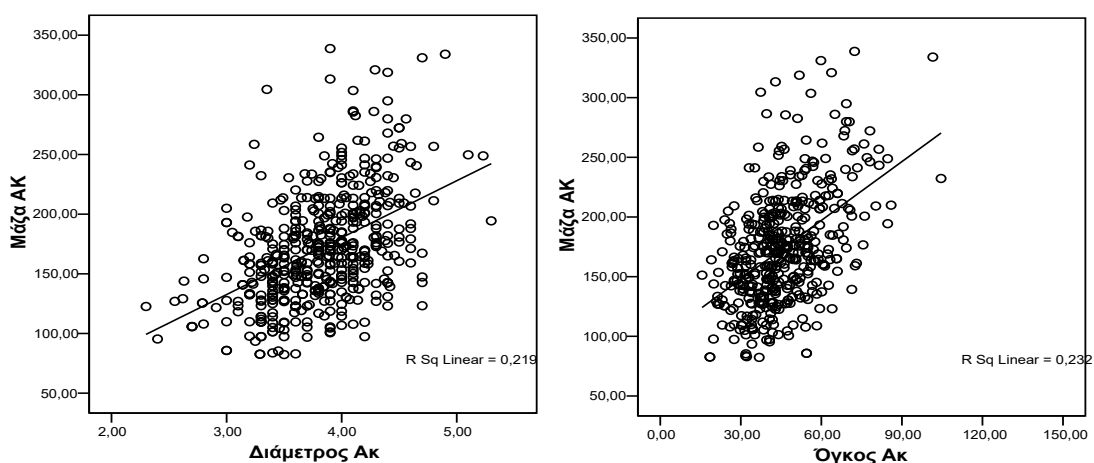
Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
	(Constant)	-2,050	7,286		-,281	,779
	Διάμετρος Ακ/h	6,826	3,525	,161	1,937	,048
	BMI	,606	,157	,269	3,863	,000
	Όγκος Ακ/BSA	,382	,132	,236	2,885	,004

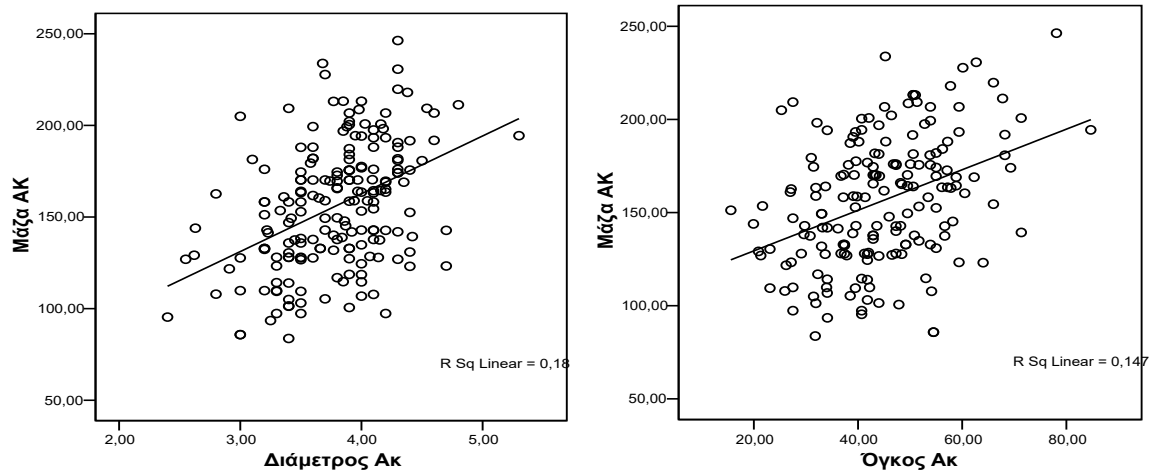
Dependent Variable: Μάζα ΑΚ διορθωμένη με το ύψος^{2.7}

Η θετική συσχέτιση μεταξύ ΑΚ και Ακ διατηρούνταν σε όλες τις υποομάδες της γεωμετρίας της ΑΚ (Σχήματα1-5).

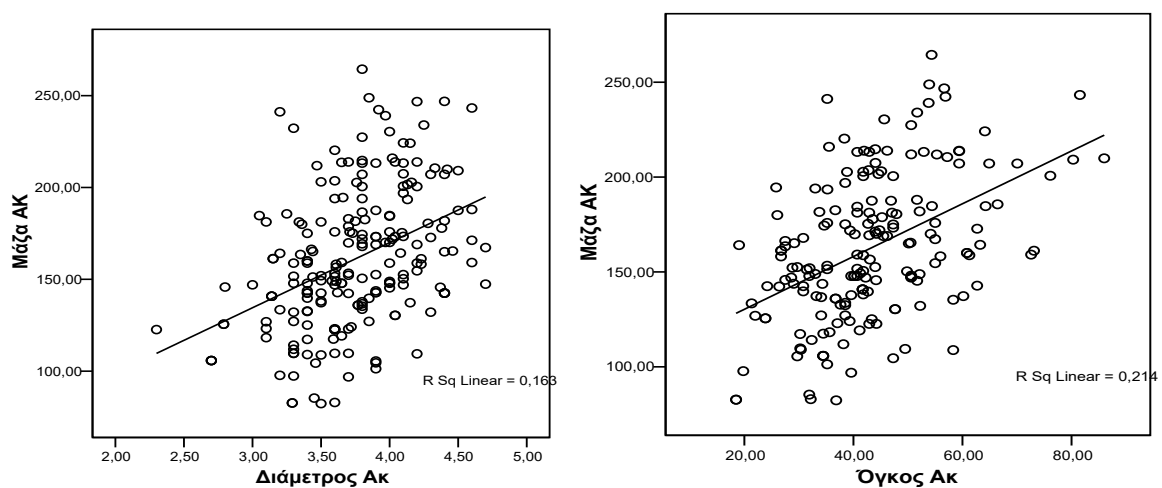
Σχήμα 1. Συσχέτιση της διαμέτρου του Ακ ($r=0.468$, $p<0.001$) και του όγκου του Ακ ($r=0.482$, $p<0.001$) με τη μάζα της ΑΚ στον συνολικό πληθυσμό



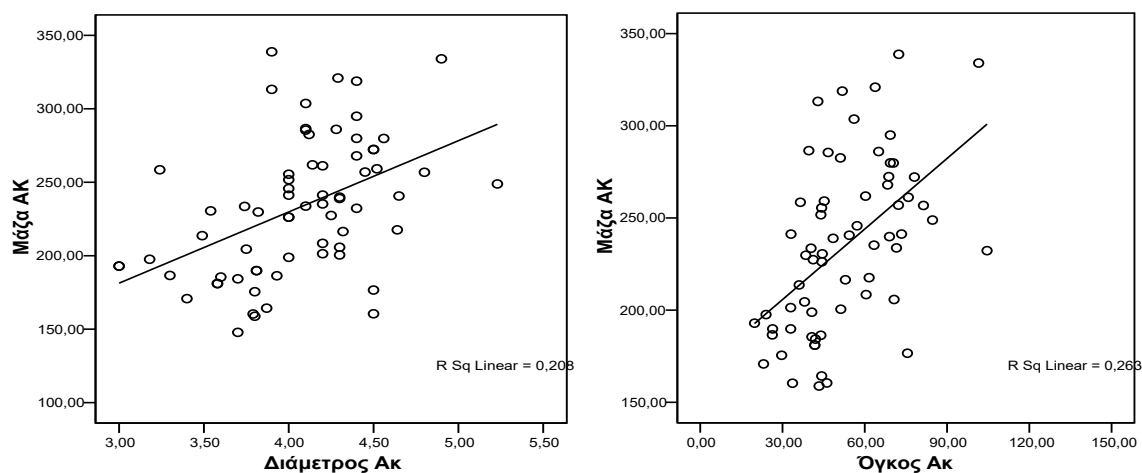
Σχήμα 2. Συσχέτιση της διαμέτρου του Ακ ($r=0.424$, $p<0.001$) και του όγκου του Ακ ($r=0.383$, $p<0.001$) με τη μάζα της ΑΚ στην υποομάδα με φυσιολογική γεωμετρία της ΑΚ



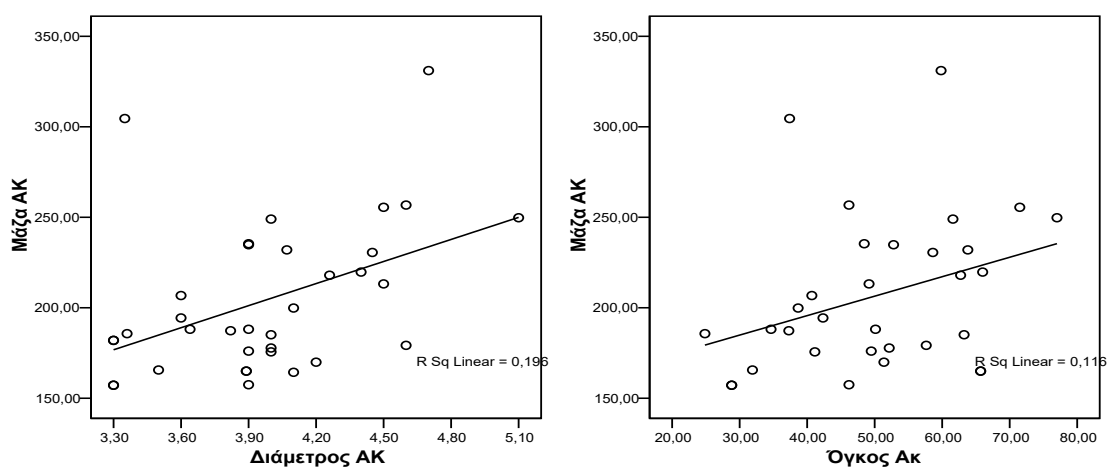
Σχήμα 3. Συσχέτιση της διαμέτρου του ΑΚ ($r=0.403$, $p<0.001$) και του όγκου του ΑΚ ($r=0.462$, $p<0.001$) με τη μάζα της ΑΚ στην υποομάδα με συγκεντρική αναδιαμόρφωση της ΑΚ



Σχήμα 4. Συσχέτιση της διαμέτρου του Ακ ($r=0.456$, $p<0.001$) και του όγκου του Ακ ($r=0.512$, $p<0.001$) με τη μάζα της ΑΚ στην υποομάδα με συγκεντρική υπερτροφία της ΑΚ



Σχήμα 5. Συσχέτιση της διαμέτρου του Ακ ($r=0.442$, $p<0.01$) και του όγκου του ΑΚ ($r=0.341$, $p<0.05$) με τη μάζα της ΑΚ στην υποομάδα με έκκεντρη υπερτροφία της ΑΚ



Διαιρώντας αντίθετα, τον πληθυσμό της μελέτης με βάση το αυξημένο ή όχι RWT («συγκεντρική» ή «έγκεντρη» γεωμετρία της ΑΚ) δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο μέγεθος του Ακ ανεξάρτητα με τον τρόπο υπολογισμού (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Μέγεθος του Ακ σε σχέση με «συγκεντρική» ή «έγκεντρη» γεωμετρία της ΑΚ

Μέθοδος μέτρησης Ακ	«Συγκεντρική γεωμετρία» ΑΚ RWT ≥ 0.43 N = 285	«Έγκεντρη γεωμετρία» ΑΚ RWT < 0.43 N = 227	P
Διάμετρος Ακ	3.82 $\pm$ 0.45	3.81 $\pm$ 0.46	NS
Διάμετρος Ακ/BSA	1.96 $\pm$ 0.23	1.97 $\pm$ 0.25	NS
Διάμετρος Ακ/Η	2.24 $\pm$ 0.26	2.24 $\pm$ 0.27	NS
Όγκος Ακ	45.7 $\pm$ 14.9	45.4 $\pm$ 12.4	NS
Όγκος Ακ/BSA	23.0 $\pm$ 6.7	23.3 $\pm$ 6.0	NS
Όγκος Ακ/Η	26.6 $\pm$ 8.2	26.6 $\pm$ 7.2	NS

Η μάζα της ΑΚ ήταν αυξημένη στους ασθενείς με αυξημένο μέγεθος του Ακ, όπως και αν προσδιορίζονταν το μέγεθος του Ακ (Πίνακες 9-11)

Πίνακας 9. Σύγκριση υποομάδων με βάση τη διάμετρο του Ακ.

Παράμετροι	Αυξημένη διάμετρος Ακ ($>40\text{mm}$ άνδρες, $>38\text{mm}$ γυναίκες) N=203	Φυσιολογική διάμετρος Ακ ($\leq 40\text{mm}$ άνδρες, $\leq 38\text{mm}$ γυναίκες) N=309	p
Μάζα ΑΚ (gr)	190.0 $\pm$ 49.5	159.4 $\pm$ 39.7	<0.001
Μάζα ΑΚ/BSA (gr/m^2)	94.8 $\pm$ 21.7	82.7 $\pm$ 17.6	<0.001
Μάζα ΑΚ/ $h^{2.7}$ ($\text{gr}/\text{m}^{2.7}$)	44.8 $\pm$ 10.8	38.0 $\pm$ 8.8	<0.001

Πίνακας 10. Σύγκριση υποομάδων με βάση τον όγκο του Ακ.

Παράμετροι	Αυξημένος όγκος Ακ ($>58\text{ ml}$ άνδρες, $>52\text{ml}$ γυναίκες) N=101	Φυσιολογικός όγκος Ακ ($\leq 58\text{ ml}$ άνδρες, $\leq 52\text{ml}$ γυναίκες) N=411	p
Μάζα ΑΚ (gr)	204.6 $\pm$ 53.8	165.7 $\pm$ 42.0	<0.001
Μάζα ΑΚ/BSA (gr/m^2)	99.4 $\pm$ 24.9	85.2 $\pm$ 18.5	<0.001
Μάζα ΑΚ/ $h^{2.7}$ ($\text{gr}/\text{m}^{2.7}$)	46.5 $\pm$ 12.0	39.5 $\pm$ 9.5	<0.001

Πίνακας 11. Σύγκριση υποομάδων με βάση τον διορθωμένο με το BSA όγκο του Ακ.

Παράμετροι	Όγκος Ακ $\geq 29 \text{ ml/m}^2$ N=104	Όγκος Ακ $< 29 \text{ ml/m}^2$ N=408	P
Ηλικία (έτη)	53.9 $\pm$ 9.9	50.7 $\pm$ 9.6	<0.005
BMI (Kg/m ²)	29.6 $\pm$ 4.4	28.8 $\pm$ 4.3	NS
Βάρος (Kg)	87.6 $\pm$ 16.6	83.8 $\pm$ 15.1	<0.05
Περιμετρος μέσης (cm)	101.0 $\pm$ 11.8	97.9 $\pm$ 12.9	<0.05
Περίμετρος περιφέρειας (cm)	108.5 $\pm$ 8.6	107.9 $\pm$ 9.2	NS
Μέση/Περιφέρεια	0.93 $\pm$ 0.08	0.91 $\pm$ 0.08	<0.01
Συστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	155.7 $\pm$ 17.5	150.8 $\pm$ 15.0	<0.05
Διαστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	97.9 $\pm$ 12.3	97.2 $\pm$ 9.9	NS
Πίεση σφυγμού ιατρείου (mmHg)	57.9 $\pm$ 13.1	53.6 $\pm$ 13.5	<0.01
24ωρη συστολική ΑΠ (mmHg)	137.4 $\pm$ 11.8	134.9 $\pm$ 11.0	NS
24ωρη διαστολική ΑΠ (mmHg)	83.6 $\pm$ 10.0	84.5 $\pm$ 9.6	NS
24ωρη Πίεση Σφυγμού (mmHg)	53.8 $\pm$ 8.8	50.3 $\pm$ 8.1	NS
Σχετικό πάχος τοιχώματος	0.44 $\pm$ 0.07	0.44 $\pm$ 0.08	NS
Μάζα ΑΚ (gr)	200.1 $\pm$ 56.0	166.5 $\pm$ 42.0	<0.001
Μάζα ΑΚ/BSA (gr/m ²)	99.7 $\pm$ 24.5	85.0 $\pm$ 18.4	<0.001
Μάζα ΑΚ/h ^{2.7} (gr/m ^{2.7})	46.4 $\pm$ 12.0	39.5 $\pm$ 9.5	<0.001
Κλάσμα εξώθησης (EF%)	64.3 $\pm$ 5.5	65.3 $\pm$ 5.2	NS
E/A διαμτροειδικής ροής (°)	1.01 $\pm$ 0.28	1.01 $\pm$ 0.27	NS
Χρόνος ισοογκοτικής χάλασης (msec)	99.9 $\pm$ 20.8	93.8 $\pm$ 18.7	<0.01
Χρόνος επιβράδυνσης (DT) (msec)	242.3 $\pm$ 48.3	230.7 $\pm$ 43.1	<0.05
Em/Am του TDI	0.79 $\pm$ 0.22	0.85 $\pm$ 0.24	<0.05
E/Em	9.9 $\pm$ 3.5	8.8 $\pm$ 2.4	<0.01
Όγκος Ακ/Am	3.13 $\pm$ 0.78	2.01 $\pm$ 0.58	<0.001
Σάκχαρο (mg/dl)	99.8 $\pm$ 15.3	98.0 $\pm$ 11.8	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.98 $\pm$ 0.20	0.95 $\pm$ 0.18	NS
Ολική Χοληστερίνη (mg/dl)	215 $\pm$ 35	221 $\pm$ 39	NS
LDL (mg/dl)	140 $\pm$ 29	146 $\pm$ 34	NS
HDL (mg/dl)	49 $\pm$ 12	50 $\pm$ 12	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	131 $\pm$ 78	124 $\pm$ 62	NS
BNP (pg/dl)	32.2 $\pm$ 10.1	19.7 $\pm$ 7.8	<0.005

Η μάζα της ΑΚ και όχι η γεωμετρία της φαίνεται ότι σχετίζονται με το μέγεθος του Ακ και στις υποομάδες ανδρών και γυναικών, με τη μόνη διαφορά ότι ο διορθωμένος όγκος Ακ διέφερε στις γυναίκες στην υποομάδα με έγκεντρη γεωμετρία σε σύγκριση με τις υπολοιπες υποομάδες της γεωμετρίας ΑΚ (Πίνακες 12,13).

Πίνακας 12. Μέγεθος Ακ σε σχέση με τη γεωμετρία της ΑΚ στους άνδρες.

Παράμετροι	Συνολικός Πληθυσμός (n=331)	Φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (n=133)	Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (n=146)	Συγκεντρική υπερτροφία ΑΚ (n=37)	Έκκεντρη υπερτροφία ΑΚ (n=15)
Διάμετρος Ακ (mm)	39.2±4.4	38.7±4.4‡	38.5±4.0‡	42.3±3.9*†	42.0±4.7*†
Διάμετρος Ακ/BSA (mm/m ²)	19.2±2.3	19.1±2.3‡	18.9±2.0‡	20.4±1.8*†	20.5±2.3*†
Διάμετρος Ακ/ύψος (mm/m)	22.4±2.6	22.1±2.6‡	22.0±2.4‡	24.3±1.9*†	24.5±2.5*†
Όγκος Ακ (ml)	48.2±14.3	46.3±12.4‡	45.2±12.9‡	61.0±17.8*†	55.8±11.7*†
Όγκος Ακ/BSA (ml/m ²)	23.4±6.5	22.8±5.9‡	22.0±5.7‡	29.2±8.0*†	27.1±5.0*†
Όγκος Ακ/ύψος (ml/m)	27.5±8.0	26.3±7.1‡	25.8±7.0‡	34.9±9.7*†	32.5±6.4*†

*p < 0.05 vs Φυσιολογική γεωμετρία, †p < 0.05 vs Συγκεντρική αναδιαμόρφωση,

‡p < 0.05 vs Συγκεντρική υπερτροφία

Στην υποομάδα των ανδρών η μάζα της ΑΚ διορθωμένη με την ύψος σώματος σχετιζόταν στατιστικά θετικά με την διάμετρο του Ακ (r=0.379, p<0.001), την διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος διάμετρο του Ακ (r=0.322, p<0.001), την διορθωμένη με το

ύψος διάμετρο του Ακ ($r=0.443$, $p<0.001$), τον όγκο του Ακ ($r=0.389$, $p<0.001$), τον διορθωμένο με την επιφάνεια σώματος όγκο του Ακ ($r=0.405$, $p<0.001$), τον διορθωμένο με το ύψος όγκο του Ακ ($r=0.427$, $p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι ο διορθωμένος με το ύψος δείκτης όγκου Ακ ($p<0.001$), ο όγκος Ακ ($p<0.005$) και η 24ωρη συστολική πίεση ($p<0.05$) είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του δείκτη μάζας ΑΚ.

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
3	(Constant)	7,335	10,096		,727	,469
	Όγκος Ακ/Υψος	2,744	,761	2,077	3,605	,000
	Όγκος Ακ	-1,296	,430	-1,746	-3,018	,003
	24ωρη Συστολική ΑΠ	,147	,072	,172	2,041	,043

Dependent Variable: Διορθωμένη με το ύψος μάζα ΑΚ

Πίνακας 13. Μέγεθος Ακ σε σχέση με τη γεωμετρία της ΑΚ στις γυναίκες.

Παράμετροι	Συνολικός Πληθυσμός (n=181)	Φυσιολογική γεωμετρία ΑΚ (n=59)	Συγκεντρική αναδιαμόρφωση ΑΚ (n=71)	Συγκεντρική υπερτροφία ΑΚ (n=31)	Έκκεντρη υπερτροφία ΑΚ (n=20)
Διάμετρος Ακ (mm)	36.3±4.3	35.8±4.3‡	35.3±4.1‡	38.5±4.1*†	38.0±3.6*†
Διάμετρος Ακ/BSA (mm/m ²)	20.4±2.4	20.1±2.4	20.3±2.3	20.5±2.3	22.0±2.4*†‡
Διάμετρος Ακ/ύψος (mm/m)	22.5±2.8	22.1±2.8‡	21.9±2.7‡	23.8±2.7*†	24.0±2.4*†
Όγκος Ακ (ml)	40.3±11.2	40.4±10.1	38.1±10.2	41.8±13.0	45.2±13.3†
Όγκος Ακ/BSA (ml/m ²)	22.6±6.2	22.5±5.5	21.8±5.6	22.1±5.9	26.3±7.7*†‡
Όγκος Ακ/ύψος (ml/m)	25.0±7.0	24.9±6.2	23.6±6.4	25.8±8.2	28.6±8.3†

*p < 0.05 vs Φυσιολογική γεωμετρία, †p < 0.05 vs Συγκεντρική αναδιαμόρφωση,

‡p < 0.05 vs Συγκεντρική υπερτροφία

Στην υποομάδα των γυναικών η μάζα της ΑΚ διορθωμένη με την ύψος σώματος σχετιζόταν στατιστικά θετικά με την διάμετρο του Ακ ($r=0.393$, $p<0.001$), την διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος διάμετρο του Ακ ($r=0.186$, $p<0.05$), την διορθωμένη με το ύψος διάμετρο του Ακ ($r=0.408$, $p<0.001$), τον όγκο του Ακ ($r=0.267$, $p=0.001$), τον διορθωμένο με την επιφάνεια σώματος όγκο του Ακ ($r=0.185$, $p<0.05$), τον διορθωμένο με το ύψος όγκο του Ακ ($r=0.286$, $p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι η διορθωμένη με την επιφάνεια σώματος δείκτης διαμέτρου Ακ ($B=0.273$, $p<0.001$), ο δείκτης μάζας σώματος ($B=0.458$, $p<0.005$) και η 24ωρη συστολική πίεση ($B=0.146$, $p<0.05$) είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του δείκτη μάζας ΑΚ.

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
3	(Constant)	-33,513	12,090		-2,772	,006
	BMI	1,009	,152	,458	6,651	,000
	Διάμετρος Ακ/BSA	12,759	3,201	,273	3,986	,000
	24ωρη Συστολική ΑΠ	,144	,068	,146	2,125	,035

a Dependent Variable: Μάζα ΑΚ/ύψος^{2.7}

Αριστερός κόλπος και 24ωρη περιπατητική καταγραφή

Ο δείκτης όγκου Ακ (όγκος Ακ/BSA) όπως αναμένονταν παρουσίαζε θετική συσχέτιση με παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσεως. Συγκεκριμένα, παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την 24ωρη συστολική πίεση ($r=0.111$, $p<0.05$), την 24ωρη πίεση σφυγμού ($r=0.191$, $p<0.001$), την συστολική πίεση κατά την διάρκεια της νύχτας ($r=0.167$, $p<0.001$), την πίεση σφυγμού κατά την διάρκεια της ημέρας ($r=0.197$, $p<0.001$) και την νυχτερινή πίεση σφυγμού ($r=0.213$, $p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσεως η νυχτερινή πίεση σφυγμού αποτελούσε το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα του δείκτη όγκου του Ακ ($B=0.213$, $p<0.001$).

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	15,390	1,698		9,062	,000
	Night PP	,157	,034	,213	4,641	,000

Dependent Variable: Όγκος Ακ διορθωμένος με το BSA

Ο όγκος του Ακ διορθωμένος με το ύψος (όγκος Ακ/h) παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την 24ωρη συστολική πίεση ($r=0.146$, $p<0.005$), την 24ωρη πίεση σφυγμού ($r=0.212$, $p<0.001$), την συστολική πίεση κατά την διάρκεια της ημέρας ($r=0.109$, $p<0.05$), την συστολική πίεση κατά την διάρκεια της νύχτας ($r=0.209$, $p<0.001$), την πίεση σφυγμού κατά την διάρκεια της ημέρας ($r=0.202$, $p<0.001$) και την νυχτερινή πίεση σφυγμού ($r=0.232$, $p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσεως η νυχτερινή πίεση σφυγμού αποτελούσε το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα του δείκτη όγκου του Ακ ($B=0.232$, $p<0.001$).

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	16,353	2,051		7,973	,000
	Νυχτερινή PP	,207	,041	,232	5,080	,000

Dependent Variable: Όγκος Ακ/h

Ο όγκος Ακ παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την 24ωρη συστολική πίεση ($r=0.174$, $p<0.001$), την 24ωρη πίεση σφυγμού ($r=0.187$, $p<0.001$), την συστολική πίεση κατά την διάρκεια της ημέρας ($r=0.137$, $p<0.005$), την συστολική πίεση κατά την διάρκεια της νύχτας ($r=0.223$, $p<0.001$), την πίεση σφυγμού κατά την διάρκεια της ημέρας ($r=0.172$, $p<0.001$) και την νυχτερινή πίεση σφυγμού ($r=0.203$, $p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσεως η συστολική ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας αποτελούσε το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα του όγκου του Ακ ($B=0.223$, $p<0.001$).

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	16,410	5,993		2,738	,006
	Νυχτερινή Συστολική ΑΠ	,231	,047	,223	4,882	,000

Dependent Variable: Όγκος Ακ

Η διάμετρος του Ακ παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την 24ωρη συστολική πίεση ($r=0.162$, $p<0.001$), την 24ωρη πίεση σφυγμού ($r=0.178$, $p<0.001$), την συστολική πίεση κατά την διάρκεια της ημέρας ($r=0.116$, $p<0.01$), την συστολική πίεση κατά την διάρκεια

της νύχτας ($r=0.224$, $p<0.001$), την διαστολική πίεση κατά την διάρκεια της νύχτας ($r=0.141$, $p=0.001$), την πίεση σφυγμού κατά την διάρκεια της ημέρας ($r=0.148$, $p=0.001$) και την νυχτερινή πίεση σφυγμού ($r=0.175$, $p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσεως η νυχτερινή συστολική ΑΠ αποτελούσε το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα της διαμέτρου του Ακ ($B=0.224$, $p<0.001$).

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	2,857	,187		15,279	,000
	Νυχτερινή Συστολική ΑΠ	,008	,001	,224	5,160	,000

Dependent Variable: Διάμετρος του Ακ

Η διορθωμένη διάμετρος του Ακ (Διάμετρος Ακ/BSA) παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την 24ωρη πίεση σφυγμού ($r=0.166$, $p<0.001$), την πίεση σφυγμού κατά την διάρκεια της ημέρας ($r=0.181$, $p<0.001$) και την νυχτερινή πίεση σφυγμού ($r=0.153$, $p=0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσεως η πίεση σφυγμού κατά τη διάρκεια της ημέρας αποτελούσε το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα της διορθωμένης διαμέτρου του Ακ ($B=0.176$, $p<0.001$).

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,709	,065		26,221	,000
	PP ημέρας	,005	,001	,176	4,006	,000

Dependent Variable: Διορθωμένη διάμετρος του Ακ (Διάμετρος Ακ/BSA)

Ο διορθωμένη διάμετρος του Ακ με το ύψος παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την 24ωρη συστολική πίεση ($r=0.096$, $p<0.05$), την 24ωρη πίεση σφυγμού ($r=0.225$, $p<0.001$), την συστολική πίεση κατά την διάρκεια της νύχτας ($r=0.176$, $p<0.001$), την πίεση σφυγμού κατά την διάρκεια της ημέρας ($r=0.208$, $p<0.001$) και την νυχτερινή πίεση σφυγμού ($r=0.225$, $p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσεως η πίεση σφυγμού κατά τη διάρκεια της νύχτας αποτελούσε το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα της διορθωμένης με το ύψος διαμέτρου του Ακ ($B=0.225$, $p<0.001$).

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	1,907	,066		28,818	,000
	Νυχτερινή PP	,007	,001	,225	5,182	,000

Dependent Variable: Όγκος Ακ/ύψος

Όταν ο πληθυσμός της μελέτης διαιρέθηκε με βάση τη νυχτερινή μείωση της αρτηριακής πίεσεως σε nondippers (αυτούς που παρουσίαζαν $< 10\%$ μείωση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσεως κατά την διάρκεια της νύχτας) και σε dippers (αυτούς με φυσιολογική πτώση $\geq 10\%$ της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσεως κατά την διάρκεια του ύπνου), διαπιστώθηκε ότι οι nondippers σε σύγκριση με τους dippers παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά μέγεθος Ακ ανεξάρτητα με τον τρόπο που αυτό εκφράζονταν (Πίνακας 14).

Αλλά και οι dippers παρουσίαζαν σε σχέση με τους extreme dippers (ασθενείς με πτώση $\geq 20\%$ της αρτηριακής πίεσεως κατά την διάρκεια του ύπνου), αυξημένη διάμετρο (37.5 ± 4.5 mm vs 35.8 ± 4.4 , $p<0.05$) και δείκτη όγκου Ακ (22.8 ± 6.5 vs 20.2 ± 6.2 ml/m², $p<0.05$).

Πίνακας 14. Οι non-dippers σε σύγκριση με τους dippers παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά μέγεθος Ακ ανεξάρτητα με τον τρόπο που αυτό εκφράζονταν

Παράμετροι	Non Dippers N=262	Dippers N=250	p
Ηλικία (έτη)	52,5±9,9	50,0±9,2	<0.005
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	29,6±4,36	28,1±4,26	<0.001
24h Συστολική ΑΠ (mmHg)	135, 8±11,7	133,9±10,5	NS
24h Διαστολική ΑΠ (mmHg)	84,1±9,8	84,2±9,0	NS
24h Πίεση σφυγμού (mmHg)	51,7±8,5	49,6±8,1	<0.01
Πίεση σφυγμού ημέρας (mmHg)	51,5±8,6	51,7±8,3	NS
Πίεση σφυγμού νύχτας (mmHg)	51,6±9,2	46,6±7,3	<0.001
Μάζα ΑΚ (gr)	178,9±48,3	163,7±42,7	<0.001
Μάζα ΑΚ/BSA	90,0±21,0	84,6±18,7	<0.005
Μάζα ΑΚ / h ^{2.7}	42,2±10,5	39,0±9,3	<0.001
EF (%)	65,3±5,4	64,6±5,2	NS
Διάμετρος Ακ (mm)	39,1±3,4	37,2±4,6	<0.001
Διάμετρος Ακ/BSA	19,9±2,3	19,4±2,4	<0.05
Διάμετρος Ακ/h	22,9±2,6	21,9±2,7	<0.001
Όγκος Ακ (ml)	47,2±13,7	43,6±13,8	<0.01
Όγκος Ακ/BSA	23,7±6,3	22,5±6,5	<0.05
Όγκος Ακ/h	27,6±7,7	25,6±7,8	<0.01
BNP (pg/ml)	23,7±7,5	20,1±6,9	<0.01
Σάκχαρο (mg/dl)	99,4±13,7	96,9±11,4	<0.05
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,95±0,20	0,93±0,17	NS
Ολική Χοληστερίνη (mg/dl)	220±38	221±37	NS
HDL (mg/dl)	48±11	51±12	<0.05
LDL (mg/dl)	145±34	144±31	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	127±64	123±64	NS

Αριστερός κόλπος και BNP

Όσον αφορά την σχέση του μεγέθους του Ακ με το BNP, αυξημένα επίπεδα BNP παρουσίαζαν οι υποομάδες των ασθενών με αυξημένη διάμετρο Ακ (n=203, 25.1±8.7 vs 19.5±7.6 pg/ml, p<0.005) και αυξημένη διορθωμένη διάμετρο Ακ (n=38, 35.3±10.7 vs 20.7±8.2 pg/ml, p<0.001) σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογική διάμετρο Ακ, όπως επίσης οι ασθενείς με αυξημένο όγκο Ακ (n=101, 33.9±10.2 vs 19.3±7.4 pg/ml, p<0.001) και δείκτη όγκου Ακ (n=104, 32.2±9.1 vs 19.7±7.8 pg/ml, p<0.001) (Σχήματα 6-9). Τα επίπεδα του BNP σχετιζόταν θετικά με θετικά με την ηλικία (r=0.315, p<0.001), την 24ωρη

πίεση σφυγμού ($r=0.305$, $p<0.001$), την πίεση σφυγμού κατά τη διάρκεια της ημέρας ($r=0.300$, $p<0.001$) και της νύχτας ($r=0.282$, $p<0.001$), την διορθωμένη με το ύψος^{2.7} μάζα της ΑΚ ($r=0.172$, $p<0.05$), την διάμετρο του Ακ ($r=0.152$, $p<0.05$), την διορθωμένη διάμετρο του Ακ με το BSA ($r=0.271$, $p<0.001$) και το ύψος ($r=0.287$, $p<0.001$), τον όγκο του Ακ ($r=0.204$, $p<0.01$) και τον δείκτη όγκου του Ακ με το BSA ($r=0.279$, $p<0.001$) και το ύψος ($r=0.266$, $p<0.001$) καθώς και με τους διαστολικούς δείκτες E/Em ($r=0.296$, $p<0.001$) και Όγκος Ακ/Am ($r=0.300$, $p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι η ηλικία ($B=0.277$, $p<0.001$) και ο δείκτης όγκου του Ακ ($B=0.233$, $p=0.001$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της τιμής του BNP.

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
1	(Constant)	-33,858	10,025		-3,377	,001
	Ηλικία	,657	,165	,277	3,983	,000
	Όγκος Ακ/BSA	,907	,271	,233	3,353	,001

Dependent Variable: BNP in pg/ml

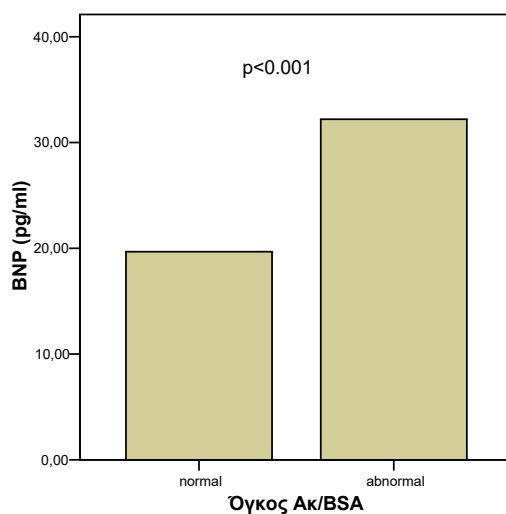
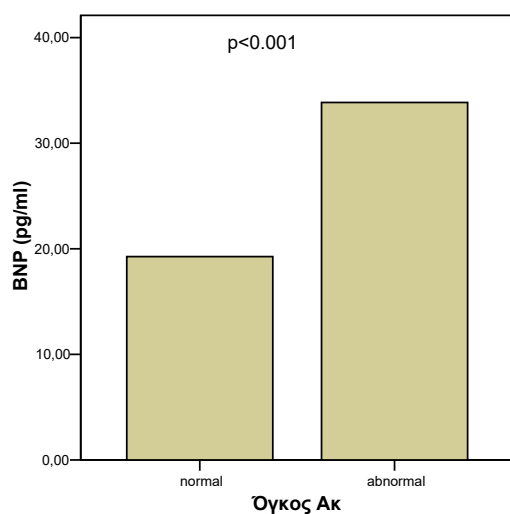
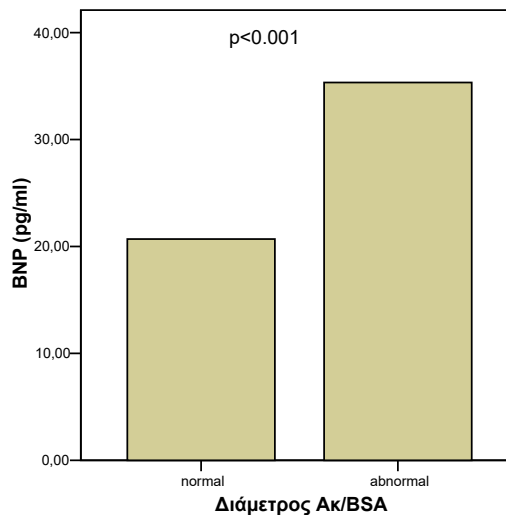
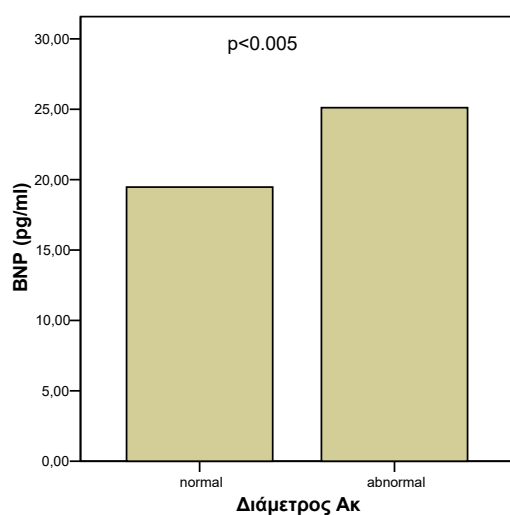
Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης ο όγκος του Ακ παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την ηλικία ($r=0.204$, $p<0.001$), το δείκτη μάζας σώματος ($r=0.97$, $p<0.05$), την 24ωρη συστολική ΑΠ ($r=0.111$, $p<0.05$), την 24ωρη πίεση σφυγμού ($r=0.191$, $p<0.001$), την πίεση σφυγμού κατά τη διάρκεια της ημέρας ($r=0.197$, $p<0.001$) και της νύχτας ($r=0.213$, $p<0.001$), το δείκτη μάζας ΑΚ ($r=0.341$, $p<0.001$), το E/Em ($r=0.201$, $p<0.001$) και το BNP ($r=0.279$, $p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι ο δείκτης μάζας ΑΚ ($B=0.301$, $p<0.001$), το BNP ($B=0.175$, $p<0.05$) και ο διαστολικός δείκτης E/Em ($B=0.159$, $p<0.001$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του δείκτη όγκου του Ακ.

Coefficients(a)

Model		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.
		B	Std. Error	Beta		
3	(Constant)	12,029	2,159		5,571	,000
	LVMi/BSA	,088	,021	,301	4,293	,000
	BNP	,046	,019	,175	2,400	,017
	E/Em	,348	,160	,159	2,170	,031

Dependent Variable: Δείκτης όγκου Ακ

Σχήματα 6-9. Παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα BNP οι υποομάδες των ασθενών με αυξημένη διάμετρο Ακ ($p<0.005$), αυξημένη διορθωμένη διάμετρο Ακ ($p<0.001$) σε σύγκριση με αυτούς με φυσιολογική διάμετρο Ακ, όπως επίσης οι ασθενείς με αυξημένο όγκο Ακ ($p<0.001$) και δείκτη όγκου Ακ ($p<0.001$).



Συζήτηση

Το κύριο εύρημα της μελέτης ήταν ότι ο τύπος της γεωμετρίας της ΑΚ δεν έχει καμία επίδραση στο μέγεθος του Ακ (είτε αυτό εκφράζεται με την διάμετρο είτε με τον όγκο του Ακ), στα πρώιμα στάδια της ΑΥ. Επιπλέον, ο δείκτης μάζας της ΑΚ αναδεικνύεται ως κύριος προγνωστικός παράγοντας του μεγέθους του Ακ ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες.

Ισχυρά δεδομένα δείχνουν ότι οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές του μεγέθους του Ακ που συμβαίνουν στην υπέρταση, σχετίζονται με την παρουσία κολπικής μαρμαρυγής²⁶⁵, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου^{78,253,265} και καρδιακής ανεπάρκειας.²⁶⁶ Έτσι οι πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης υπογραμίζουν την επιπρόσθετη σημασία του προσδιορισμού του μεγέθους του Ακ για την σταδιοποίηση του κινδύνου των υπερτασικών ασθενών. Σε αυτή τη βάση ο όγκος του Ακ σε σύγκριση με την διάμετρο του Ακ φαίνεται να αντιπροσωπεύει μία πιο ακριβής μέθοδο για τον υπολογισμό του μεγέθους του Ακ χωρίς όμως να έχει την ίδια απήχηση στην κλινική πράξη.⁵⁹ Αυτή είναι η πρώτη μελέτη στην οποία η συσχέτιση του μεγέθους του Ακ με την γεωμετρία της ΑΚ προσδιορίστηκε με τον υπολογισμό τόσο της διαμέτρου όσο και του όγκου του Ακ σε υπερτασικούς ασθενείς. Γνωρίζοντας την επίδραση των ανθρωπομετρικών παραμέτρων στις μεταβολές του μεγέθους του Ακ, επιπλέον υπολογίσαμε τους δείκτες διαμέτρου και όγκου με βάση την επιφάνεια σώματος. Διαπιστώσαμε ότι οι δυο αυτές μεταβλήτες όχι μόνο συσχετίζονται μεταξύ τους αλλά έχουν κοινούς προγνωστικούς παράγοντες μεταξύ των οποίων η μάζα της ΑΚ έχει προέχουσα θέση. Με άλλα λόγια, ασθενείς με συγκεντρική και έκκεντρη υπερτροφία της ΑΚ που αντιπροσωπεύουν τις υποομάδες ασθενών με αυξημένη μάζα ΑΚ παρουσίαζαν αυξημένη διάμετρο και όγκο Ακ σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική γεωμετρία και συγκεντρική αναδιαμόρφωση αριστεράς κοιλίας.

Εστιάζοντας στη συσχέτιση μεταξύ του μεγέθους του Ακ και συγκεκριμένων γεωμετρικών τύπων της αριστεράς κοιλίας, τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι μάλλον σπάνια. Διαπιστώσαμε ότι η γεωμετρία της ΑΚ δεν συμμετέχει στην διαδικασία της αναδιαμόρφωσης του Ακ, είτε χρησιμοποιώντας στον προσδιορισμό του μεγέθους αυτού τον δείκτη της διαμέτρου είτε το δείκτη όγκου Ακ. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με προηγούμενη μελέτη των Cuspidi et al.²⁶⁷ στην οποία η διάμετρος του Ακ δεν συσχετιζόταν με τον τύπο της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας. Σε αντίθεση, σε υπομελέτη της μελέτης LIFE σε υπερτασικούς ασθενείς με ηλεκτροκαρδιογραφική υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, η διάμετρος του Ακ συσχετιζόταν ισχυρά με την παρουσία έκκεντρης υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας.¹⁴⁶ Αντίθετα σε άλλη μελέτη σε πληθυσμό υπερτασικών ασθενών η συγκεντρική υπερτροφία της ΑΚ σχετιζόταν με αυξημένο μέγεθος Ακ από ότι η έκκεντρη υπερτροφία.¹⁴⁸ Η ασυμφωνία αυτή στα αποτελέσματα των μελετών και της δικής μας μελέτης ίσως αντανakλούν τις διαφορές στην διάρκεια και την σοβαρότητα της υπέρτασης στους διαφορετικούς πληθυσμούς υπερτασικών ασθενών, στο αν ελάμβαναν ή όχι αντιυπερτασική αγωγή και έλλειψη προσδιορισμού των μεγεθών σε συνάρτηση με ανθρωπομετρικές παραμέτρους.

Η μάζα της αριστεράς κοιλίας, η περιπατητική πίεση σφυγμού και ο λόγος E/Em φαίνεται να αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες του μεγέθους του Ακ (της διαμέτρου και του όγκου του Ακ) στον πληθυσμό της μελέτης μας. Οι συσχετίσεις αυτές προσθέτουν έναν κρίκο στην παθοφυσιολογική αλυσίδα μεταξύ της αρτηριακής σκληρίας, της διαστολικής δυσλειτουργίας της ΑΚ και του Ακ στους υπερτασικούς ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα, η καταλυτική επίδραση της μάζας της ΑΚ στην διάταση του Ακ δικαιολογεί εν μέρει τον αυξημένο κίνδυνο που συνοδεύει την υπερτροφία της ΑΚ στην υπέρταση.^{111,140,268}

Παράλληλα η πίεση σφυγμού αντανακλά την αυξημένη αορτική σκληρία η οποία πυροδοτεί διεργασίες που περιλαμβάνουν την αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας, την επηρεασμένη στεφανιαία εφεδρία και την επιδείνωση της διαστολικής δυσλειτουργίας, οδηγώντας έτσι σε λειτουργικές και δομικές μεταβολές του Ακ. Η συσχέτιση του λόγου E/Em, που αντανακλά την αυξημένη τελοδιαστολική πίεση, με το μέγεθος του Ακ, υποστηρίζει την προηγούμενη υπόθεση και βρίσκεται σε συμφωνία με προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές.^{68,269}

Εύλογη είναι λοιπόν η διερεύνηση της επίδρασης των αιμοδυναμικών παραμέτρων στο μέγεθος του Ακ καθώς και παραμέτρων με νευροορμονικές προεκτάσεις που αυξάνουν με την υπερφόρτωση πίεσης των καρδιακών κοιλοτήτων, όπως το BNP. Κύριο εύρημα από την παρούσα μελέτη είναι ότι σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ, ο όγκος του Ακ συσχετίζονταν θετικά με την πίεση σφυγμού της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής και περισσότερο ίσως με την νυχθερινή πίεση σφυγμού καθώς και με τα επίπεδα πλάσματος του BNP. Και δύο παράμετροι συσχετίζονταν σημαντικά και ανεξάρτητα με το ΔΟΑκ.

Καθώς ο Ακ μπορεί να γίνεται λιγότερο σφαιρικός καθώς διατείνεται, ο Lester et al.⁵⁹ έδειξε ότι ο όγκος του Ακ παρέχει μια πιο ακριβή μέτρηση του μεγέθους του Ακ και είναι πιο ευαίσθητος στις αλλαγές του μεγέθους του Ακ. Στην ίδια κατεύθυνση, ο όγκος του Ακ έχει δείχθει ότι σχετίζεται πιο στενά με την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, και έτσι ίσως πρέπει να αντικαταστήσει την μέτρηση της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του Ακ όχι μόνο για ερευνητικούς σκοπούς αλλά και στην καθημέρα κλινική πράξη.⁸⁸ Με βάση τα παραπάνω και έχοντας υπ' όψη ότι ο Ακ επηρεάζεται από το σωματικό μέγεθος^{88,146}, εξαιρέσαμε τους παθολογικά παχύσαρκους ασθενείς, και ο όγκος του Ακ διαιρέθηκε με την επιφάνεια σώματος για τον υπολογισμό του ΔΟΑκ. Επιπλέον για τον υπολογισμό του φορτίου πίεσης χρησιμοποιήσαμε τις τιμές της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ αντί

των τιμών των μετρήσεων της ΑΠ στο ιατρείο, λόγω της υπεροχής της περιπατητικής καταγραφής ως προγνωστικός δείκτης για τον προσδιορισμό του κινδύνου για βλάβες στα όργανα στόχους^{233,234}, καθώς και της δυνατότητας που παρέχει για την ανίχνευση ασθενών με υπέρταση λευκής μπλούζας ή συγκαλυμμένη υπέρταση^{239,240}, και τον προσδιορισμό του dipping/non-dipping status.^{241,242}

Ο ΔΟΑκ φάνηκε να συσχετίζεται με την πίεση σφυγμού στην περιπατητική καταγραφή της ΑΠ. Τα αποτελέσματα αυτά ταυτίζονται με τη μελέτη του Mansoor et al²⁷⁰, στην οποία η 24ωρη πίεση σφυγμού συσχετιζόταν με το μέγεθος του Ακ σε ολόκληρο τον πληθυσμό της μελέτης καθώς και στην υποομάδα των υπερτασικών ασθενών. Ωστόσο, η διάμετρος του Ακ χρησιμοποιήθηκε αντί του όγκου του Ακ για να υπολογισθεί η αύξηση του μεγέθους του Ακ, ενώ σε άλλες μελέτες η διάμετρος του Ακ συσχετιζόταν με την πίεση σφυγμού ιατρείου αντί της περιπατητικής πίεσης σφυγμού.^{146,271} Όσον αφορά την πίεση σφυγμού, διάφορες μελέτες υποστηρίζουν την θεωρία ότι η αυξημένη πίεση σφυγμού είναι καλύτερος προγνωστικός παράγοντας δυσμενών καρδιαγγειακών από την συστολική ή διαστολική αρτηριακή πίεση.²⁷²⁻²⁷⁴ Επιπρόσθετα, ο Verdecchia et al.²³⁸ ανέφεραν ότι η περιπατητική πίεση σφυγμού είναι ισχυρός προνωστικός δείκτης στην ιδιοπαθή ΑΥ, και πιο ισχυρό προγνωστικό παράγοντα για καρδιαγγειακή νοσηρότητα από την πίεση σφυγμού ιατρείου συσχέτιση που διατηρείται και μετά από προσαρμογή για πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου.

Τέλος, τα επίπεδα του BNP βρέθηκε ότι συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τον όγκο του Ακ στον πληθυσμό της μελέτης μας. Τα αποτελέσματα αυτά ίσως ενισχύουν τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης του Murakami et al.²⁷⁵, στην οποία τα επίπεδα πλάσματος του BNP συσχετίζονται σημαντικά με το δείκτη μάζας ΑΚ, την πίεση ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών και τη διάμετρο του Ακ, αντανakλώντας την αύξηση της πίεσης του Ακ στην υπερτροφία της ΑΚ χωρίς συστολική δυσλειτουργία.

Παρομοίως, ο Uusimaa et al.²⁷⁶ έδειξαν ότι το BNP αντανακλά τη διαδικασία της καρδιακής αναδιαμόρφωσης στην υπέρταση, και ο Wei et al.²⁷⁷ ότι τα επίπεδα πλάσματος του BNP σε ασθενείς με υπέρταση σχετίζονται στενά με την υπερτροφία της ΑΚ και τη διαταραχή πλήρωσης. Όλες οι προαναφερθείσες συσχετίσεις με την διάταση του Ακ πιθανώς αντιπροσωπεύουν διαφορετικές πτυχές της ίδιας παθοφυσιολογικής διαδικασίας. Για το μεγαλύτερο μέρος, η σχετικά απλή αιμοδυναμική εξήγηση φαίνεται πως έχει νόημα. Οι ασθενείς με υπέρταση φαίνεται να αναπτύσουν καρδιαγγειακές μεταβολές σαν αποτέλεσμα του αυξημένου αιμοδυναμικού φορτίου που ασκείται επάνω στην καρδιά, το οποίο με τη σειρά του υπολογίζεται καλύτερα με τις παραμέτρους της περιπατητικής καταγραφής. Η υπερτροφία της ΑΚ γενικά συσχετίζεται με την σκληρότητα της κοιλότητας, τις αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις πλήρωσης και τις επηρεασμένες ιδιότητες της διαστολικής πλήρωσης, οι οποίες προκαλούνται τόσο από την υπερτροφία των καρδιακών κυττάρων, όσο και από αλλαγές στην εξωκυττάρια ουσία. Επιπλέον, η αυξημένη πίεση σφυγμού αντανακλά την αυξημένη αορτική σκληρία, και, όπως έχει ήδη δειχθεί, στα πρώιμα στάδια της ανεπίπλεκτης ΑΥ, η αυξημένη αορτική σκληρία συνοδεύεται με διαστολική δυσλειτουργία της ΑΚ ακόμη και επί απουσίας υπερτροφίας.²⁶⁴ Για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, ο Ακ είναι αντιμέτωπος με αυξημένες πιέσεις πλήρωσης, που με τη σειρά τους οδηγούν μέσω του μηχανισμού του Franck–Starling, σε διάταση του Ακ.²⁷⁸ Συγχρόνως, οι αυξημένες τελοδιαστολικές πιέσεις της ΑΚ δίνουν το ερέθισμα για αύξηση της παραγωγής του BNP τόσο από το κοιλιακό όσο και από το κολπικό μυοκάρδιο.²⁷⁵

Κλινικές προεκτάσεις

Από κλινικής σκοπιάς, τα δεδομένα της μελέτης μας υποδεικνύουν ότι τόσο η διάμετρος όσο και ο όγκος του Ακ μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά για την εκτίμηση της σχέσης του μεγέθους του Ακ με τον τύπο της γεωμετρίας της αριστεράς κοιλίας. Επιπλέον, με την μελέτη μας επιβεβαιώνεται ο ρόλος της υπερτροφίας της ΑΚ στην αύξηση του μεγέθους του Ακ, ισχυροποιώντας την ανάγκη για πιο επιθετική και κατάλληλη αντιυπερτασική αγωγή, εστιάζοντας στο υπόστρωμα της αναδιαμόρφωσης και των δύο κοιλότητων. Μπορούμε να υποθέσουμε ότι η αύξηση του ΔΟΑκ ίσως αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο σημείο μυοκαρδιακών προσαρμογών στην ΑΥ. Το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης έχει πρόσφατα ενοχοποιηθεί στη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης του Ακ, και η αναστολή του με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχει αναφερθεί να έχουν ευνοϊκές επιδράσεις στην πρόληψη ή την αναδιαμόρφωση του Ακ.^{279,280} Λαμβάνοντας υπ' όψη τα παραπάνω ευρήματα, γίνεται προφανές ότι η έγκαιρη αναγνώριση της διάτασης του Ακ και η έναρξη αγωγής με τους προαναφερθέντες παράγοντες, ακόμη από τα πρώιμα στάδια της υπέρτασης χωρίς υπερτροφία της ΑΚ, ίσως μπορεί να καθυστερήσει την ανάπτυξη υπερτασικής καρδιοπάθειας από την αρχή της. Παρόλα αυτά, αυτή η προοπτική θα πρέπει να εξετασθεί περεταίρω σε μελλοντικές κατάλληλα σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες.

Ο μάλλον επιλεγμένος πληθυσμός από πρόσφατα διεγνωσθέντες και χωρίς αγωγή υπερτασικούς ασθενείς και τα σχετικά αυστηρά ειδικά για το φύλο κριτήρια για τον προσδιορισμό της υπέρτροφίας της αριστεράς κοιλίας, μας περιορίζουν στο να επεκτείνουμε τα αποτελέσματα αυτά σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς.

Ο περιορισμένος αριθμός των ασθενών της μελέτης και η φύση της μελέτης δεν μας επιτρέπει να διερευνήσουμε την πιθανή συσχέτιση του Ακ και της ΑΚ με μελλοντικά

καρδιαγγειακά συμβάντα και περιορίζουν περεταίρω την γενίκευση των αποτελεσμάτων μας.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, το μέγεθος του Ακ που υπολογίζεται είτε με την μέτρηση της διαμέτρου είτε με τον όγκο του Ακ σχετίζεται στενά μόνο με τον δείκτη μάζας της ΑΚ και όχι με τον τύπο γεωμετρίας της, στα πρώιμα στάδια της ιδιοπαθούς ΑΥ. Η στενή συσχέτιση μεταξύ του αιμοδυναμικού φορτίου όπως αυτό εκφράζεται με την πίεση σφυγμού, της μάζας της αριστεράς κοιλίας, της διαστολικής δυσλειτουργίας, του BNP και του μεγέθους του Ακ εξηγεί επιπλέον τον παθοφυσιολογικό σύνδεσμο μεταξύ των δομικών και λειτουργικών ιδιοτήτων των δύο αυτών κοιλοτήτων στην ιδιοπαθή υπέρταση.

Συνοπτικά:

- 1) Η γεωμετρία της αριστερής κοιλίας δεν σχετίζεται με το μέγεθος του Ακ, ανεξάρτητα με τον τρόπο που αυτό εκφράζεται (διάμετρος ή όγκος). Επιπλέον, η μάζα της αριστερής κοιλίας φαίνεται ότι αποτελεί προγνωστικό παράγοντα του μεγέθους του Ακ.
- 2) Η 24ωρη πίεση σφυγμού και κυρίως η νυχτερινή πίεση σφυγμού, καθώς και η κιρκάδια διακύμανση της αρτηριακής πίεσεως και ιδιαίτερα το nondipping status, φαίνεται ότι αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες του μεγέθους του Ακ.
- 3) Το μέγεθος του Ακ σχετίζεται με τα επίπεδα πλάσματος του BNP και μάλιστα ο δείκτης όγκου του Ακ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα των τιμών του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου.

Περίληψη

Η αύξηση των διαστάσεων του Ακ αντιπροσωπεύει ένα πρώιμο αλλά και συνηθισμένο εύρημα της υπερτασικής καρδιοπάθειας και έχει αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της πρωτοεμφανιζόμενης κολπικής μαρμαρυγής και του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Συγχρόνως η υπερτροφία ΑΚ αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Ακόμη και μικρές, εντός των φυσιολογικών ορίων, μεταβολές στη μάζα της ΑΚ αποτελούν προγνωστικό παράγοντα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Μάλιστα σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης, όχι μόνο η ύπαρξη υπερτροφίας της ΑΚ αλλά και το είδος της γεωμετρίας της ΑΚ συμμετέχει στη διαστρωμάτωση κινδύνου για τους υπερτασικούς ασθενείς. Παρόλα αυτά, διαφορετικά δεδομένα υπάρχουν για το αν το είδος της γεωμετρίας της ΑΚ επηρεάζει το μέγεθος του Ακ σε υπερτασικούς ασθενείς. Όσον αφορά τις νευροορμονικές παραμέτρους, το εγκεφαλικό νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) που εκκρίνεται σε απάντηση της υπερφορτώσεως πίεσης ή όγκου και της αυξημένης τοιχωματικής τάσης των κοιλοτήτων, έχει πρόσφατα αναγνωρισθεί ως δείκτης καρδιακής νόσου, χρήσιμο στην διάγνωση και τη σταδιοποίηση κινδύνου σε διάφορες κλινικές μελέτες. Με βάση τα δεδομένα αυτά σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η πιθανή συσχέτιση ανάμεσα στον όγκο του Ακ με τους τύπους της γεωμετρίας της ΑΚ, τα επίπεδα πλάσματος του BNP και με τις παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής ΑΠ σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ιδιοπαθή ΑΥ.

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 512 διαδοχικά άτομα (μέσης ηλικίας 51 ± 10 έτη, 65% άνδρες), πάσχοντα από ιδιοπαθή ΑΥ σταδίου I-II (ΑΠ ιατρείου=152/98mmHg) που απευθύνθηκαν στο Αντιυπερτασικό Ιατρείο της Ά Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής κλινικής του Ιπποκράτειου ΓΝΑ. Οι ασθενείς του πρωτοκόλλου υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ, αιμοληψία με σκοπό τη μέτρηση των επιπέδων BNP πλάσματος και

πλήρης υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη. Ο πληθυσμός της μελέτης διαιρέθηκε σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με τον τύπο γεωμετρίας της ΑΚ. Ο διορθωμένος με την επιφάνεια σώματος όγκος του Ακ ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος στις ομάδες των ασθενών με συγκεντρική και έκκεντρη υπερτροφία της ΑΚ σε σχέση με τις υποομάδες με φυσιολογική γεωμετρία και τη συγκεντρική αναδιαμόρφωση. Αντιθέτως ο διορθωμένος όγκος του Ακ δεν διέφερε μεταξύ των πληθυσμών με φυσιολογική γεωμετρία ή συγκεντρική αναδιαμόρφωση καθώς και στους πληθυσμούς με συγκεντρική ή έκκεντρη γεωμετρία της ΑΚ ($p=NS$). Η μάζα της ΑΚ σχετιζόταν στατιστικά θετικά με τον όγκο του Ακ ($r=0.327$, $p<0.001$). Ο πληθυσμός των ασθενών με ΥΑΚ ($N=103$) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ΥΑΚ ($N=409$) παρουσίαζε αυξημένο όγκο Ακ ($26.3\pm 7.7\text{ ml/m}^2$ vs $22.3\pm 5.7\text{ ml/m}^2$, $p<0.001$). Ο δείκτης όγκου Ακ όπως αναμένονταν παρουσίαζε θετική συσχέτιση την 24ωρη πίεση σφυγμού, την πίεση σφυγμού κατά την διάρκεια της ημέρας και την νυχτερινή πίεση σφυγμού ($p<0.001$). Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι μεταξύ των παραμέτρων της 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσεως η νυχτερινή πίεση σφυγμού αποτελούσε το σημαντικότερο προγνωστικό παράγοντα του δείκτη όγκου του Ακ ($B=0.213$, $p<0.001$). Διαπιστώθηκε επίσης ότι οι nondippers σε σύγκριση με τους dippers παρουσίαζαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο δείκτη όγκου Ακ ($23.7\pm 6.3\text{ ml/m}^2$ vs $22.5\pm 6.5\text{ ml/m}^2$, $p<0.05$). Τα επίπεδα του BNP σχετιζόταν θετικά με θετικά με την ηλικία, την 24ωρη πίεση σφυγμού, την διάμετρο και τον δείκτη όγκου του Ακ. Η ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξε ότι η ηλικία και ο δείκτης όγκου του Ακ ($B=0.233$, $p=0.001$) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες της τιμής του BNP.

Συμπερασματικά, το μέγεθος του Ακ σχετίζεται στενά μόνο με τον δείκτη μάζας της ΑΚ και όχι με τον τύπο γεωμετρίας της, στα πρώιμα στάδια της ιδιοπαθούς ΑΥ. Η στενή συσχέτιση μεταξύ του αιμοδυναμικού φορτίου όπως αυτό εκφράζεται με την πίεση σφυγμού, της μάζας της αριστεράς κοιλίας, της διαστολικής δυσλειτουργίας, του BNP και

του μεγέθους του Ακ εξηγεί επιπλέον τον παθοφυσιολογικό σύνδεσμο μεταξύ των δομικών και λειτουργικών ιδιοτήτων των δύο αυτών κοιλοτήτων στην ιδιοπαθή υπέρταση.

Summary

Left atrial (LA) enlargement represents an early and common finding in hypertensive heart disease and along with increased left ventricular (LV) mass, has been identified as an independent determinant of new-onset atrial fibrillation and ischemic stroke. According to the recent European Society of Hypertension guidelines, not only LV hypertrophy but also its geometric pattern contributes to the risk stratification of hypertensive patients. However, controversial data still exist, as to whether the type of LV geometry affects LA size in hypertensive patients. Simultaneously, increased LV end-diastolic pressures give rise to increased BNP production both from ventricular and atrial myocardial fibres. Therefore, the aim of our study was to investigate the possible interrelationship between LA size and the type of LV geometry, BNP levels and haemodynamic load as it is expressed by parameters of ambulatory blood pressure (BP) measurements, in untreated essential hypertensive patients.

We studied 512 consecutive patients, with newly diagnosed essential hypertension (aged 51 ± 10 years, 65% men) with uncomplicated stage I–II essential hypertension (office BP = 152/98 mmHg), who were referred to the outpatient hypertension unit. All participants underwent 24-h BP monitoring and a complete echocardiographic examination. Blood samples were taken for evaluation of BNP levels. All subjects divided in four groups according to the geometric patterns of LV geometry. LA volume index was significantly increased in the subgroup with concentric and eccentric LV geometry compared with the subgroups with normal geometry and concentric remodelling. LA volume index did not differ between the subgroups with normal geometry or concentric remodelling, as well as between the subgroups with normal geometry or concentric remodelling ($p = \text{NS}$). LV mass showed positive correlation with LA volume index ($r = 0.327$, $p < 0.001$). The study subgroup with LV hypertrophy ($N = 103$) has greater LA volume compared with normal LV mass

(N=409) ($26.3 \pm 7.7 \text{ ml/m}^2$ vs $22.3 \pm 5.7 \text{ ml/m}^2$, $p < 0.001$). LA volume index showed positive correlations with 24-h pulse pressure, day and night pulse pressure ($p < 0.001$). Multiple regression analysis model revealed that between parameters of 24-h BP monitoring night BP was significant prognostic factor of LA volume index ($B=0.213$, $p < 0.001$). On the other hand nondippers had significant augmented LA volume index compared to dippers ($23.7 \pm 6.3 \text{ ml/m}^2$ vs $22.5 \pm 6.5 \text{ ml/m}^2$, $p < 0.05$). BNP level showed positive correlations with age, 24-h pulse pressure, LA diameter and LA volume index. Multiple regression analysis model revealed that only age and LA volume index ($B=0.233$, $p=0.001$) were significant prognostic factor of BNP levels.

In conclusion, LA size is closely related only to LV mass index and not to any specific LV geometric pattern in the early stages of essential hypertension. The close association between pulsatile load, LV mass, diastolic properties and LA size further explains the pathophysiological link between the structural and functional properties of these two chambers in essential hypertension.

Βιβλιογραφία

1. Kaplan NM. Kaplan's clinical hypertension, 8th edition
2. Izzo JL, Sica DA, Black HR. Hypertension Primer, Fourth Edition. The essentials of high blood pressure: Basic Science, Population Science and Clinical Management. From the Council on High Blood Pressure Research, American Heart Association.
3. Στεφανάδης Χ. Παθήσεις της Καρδιάς. Εκδόσεις Πασχαλίδη 2009
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009; 27(11):2121-58.
5. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of

- Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007; 25(6):1105-87.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7th report. *JAMA*. 2003; 289:2560-2572.
 7. Tsioufis CP, Tsiachris DL, Selima MN, Dimitriadis KS, Thomopoulos CG, Tsiliggiris DC, Gennadi AS, Syrseloudis DC, Stefanadi ES, Toutouzas KP, Kallikazaros IE, Stefanadis CI. Impact of waist circumference on cardiac phenotype in hypertensives according to gender. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(1):177-82
 8. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 7th edition
 9. Weber Michael A. Hypertension medicine.
 10. Laragh JH, Brenner BM: Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, 2nd edition
 11. Heart Disease and Stroke Statistics - 2007 Update. A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115:e69-e171
 12. Prospective studies collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-1913.

13. Adrogue HJ, Madias NE. Sodium and potassium in the pathogenesis of hypertension. *N Eng J Med* 2007;356:1966-78
14. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217-223
15. Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, Thomopoulos C, Mihas C, Skiadas I, Tousoulis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Low-grade inflammation and hypoadiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2007;28:1162-9
16. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, Anastasopoulos I, Tsiachris D, Papademetriou V, Stefanadis C. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens*. 2011 Jan 20;2011:642416.
17. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Baurecht H, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, Facchetti R, Mancia G. Baseline values but not treatment induced changes in carotid intima media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensives. Findings in the ELSA. *Circulation* 2009; 120:1084–1090.
18. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen C, Olsen MH. Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? *J Hypertens* 2009; 27:1165–1171.
19. Inoue M, Maeda R, Kawakami H, Shokawa T, Yamamoto H, Ito C, Sasaki H. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in middle-aged and elderly Japanese men. *Circ J* 2009; 73:549–553.
20. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, Yin FCP, Chou P, Chen CH. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27:461–467.

21. Cuspidi C. Cardio-renal organ damage and cardiovascular outcomes in hypertension. *J Hypertens* 2009; 27:702–706.
22. Laurent S, Boutoyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A: Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37:1236-1241
23. Tsioufis C, Vezali E, Tsiachris D, Dimitriadis K, Taxiarchou E, Chatzis D, Thomopoulos C, Syrseloudis D, Stefanadi E, Mihas C, Katsi V, Papademetriou V, Stefanadis C: Left ventricular hypertrophy versus chronic kidney disease as predictors of cardiovascular events in hypertension: a Greek 6-year-follow-up study. *J Hypertens.* 2009; 27(4):744-752
24. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, Dahlöf B, Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wan Y: Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension.* 2005;45(2):198-202
25. Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, McInnes GT, Segura J, Stolt P, Hua TA, Weber MA, Jamerson K, for the VALUE investigators. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. *J Hypertens* 2007; 25:1473–1479.
26. De Leeuw PW, Thijs L, Birkenhäger WH, Voyaki SM, Efstratopoulos AD, Fagard RH, Leonetti G, Nachev C, Petrie JC, Rodicio JL, Rosenfeld JJ, Sarti C, Staessen JA; Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Prognostic

significance of renal function in elderly patients with isolated systolic hypertension: results from the Syst-Eur trial. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2213–2222.

27. Ruilope LM, Salvetti A, Jamerson K, Hansson L, Warnold I, Wedel H, Zanchetti A. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:218–225.
28. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT Jr, Whelton PK, Barzilay J, Batuman V, Eckfeldt JH, Farber MA, Franklin S, Henriquez M, Kopyt N, Louis GT, Saklayen M, Stanford C, Walworth C, Ward H, Wiegmann T; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144:172–180.
29. Cirillo M, Lanti MP, Menotti A, Laurenzi M, Mancini M, Zanchetti A, De Santo NG. Definition of kidney dysfunction as a cardiovascular risk factor: use of urinary albumin excretion and estimated glomerular filtration rate. *Arch Intern Med* 2008; 168:617–624.
30. Patel A; ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (theADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):829-40
31. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, Patel A, Cass A, Neal B, Poulter N, Mogensen CE, Cooper M, Marre M, Williams B, Hamet

- P, Mancia G, Woodward M, MacMahon S, Chalmers J, ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:1813–1821.
32. Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM. Target organ damage: how to detect it and how to treat it? *J Hypertens* 2009; 27 (Suppl 3):S13–S1
33. Tsioufis C, Stougiannos P, Taxiarchou E, Skiadas I, Chatzis D, Thomopoulos C, Lalos P, Stefanadis C, Kallikazaros I. The interplay between hemodynamic load, brain natriuretic peptide and left atrial size in the early stages of essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:965-972
34. Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanadis C, Kallikazaros I. Inter-relationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2004;17:470-6
35. Tsioufis C, Dimitriadis K, Chatzis D, Vasiliadou C, Tousoulis D, Papademetriou V, Toutouzas P, Stefanadis C, Kallikazaros I. Relation of microalbuminuria to adiponectin and augmented C-reactive protein levels in men with essential hypertension. *Am J Cardiol*. 2005;96:946-51
36. Mancia G, Backer GD, Dominiczak A, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
37. Mac Mahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, coronary heart disease, part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
38. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-1576.

39. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-1562.
40. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-386.
41. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996;334:13-18.
42. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P. Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol* 1998; 82:756-61.
43. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 2357- 2363.
44. Kennedy JW, Yarnall SR, Murray JA, Figley MM. Quantitative angiocardiology. IV. Relationships of left atrial and ventricular pressure and volume in mitral valve disease. *Circulation*. 1970; 41: 817-824.
45. Dalsgaard M, Egstrup K, Wachtell K, Gerds E, Cramariuc D, Kjaergaard J, et al. Left atrial volume in patients with asymptomatic aortic valve stenosis (the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study). *Am J Cardiol*. 2008; 101:1030-1034.
46. Casaclang-Verzosa G, Gersh BJ, Tsang TSM. Structural and functional remodeling of the left atrium: clinical and therapeutic implications for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 1-11.
47. Greenberg B, Chatterjee K, Parmley WW, Werner JA, Holly AN. The influence of left ventricular filling pressure on atrial contribution to cardiac output. *Am Hear J*. 1979; 98: 742-751.

48. D'Andrea A, Riegler L, Cocchia R, Scarafile R, Salerno G, Gravino R, et al. Left atrial volume index in highly trained athletes. *Am Hear J*. 2010; 159: 1155-1161.
49. Pelliccia A, Maron BJ, Di Paolo FM, Biffi A, Quattrini FM, Pisicchio C, et al. Prevalence and clinical significance of left atrial remodeling in competitive athletes. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 690-696.
50. Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function. *Circulation*. 2000; 101: 336-344.
51. Thomas L, Levett K, Boyd A, Leung DYC, Schiller NB, Ross DL. Changes in regional left atrial function with aging: evaluation by Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2003; 4: 92-100.
52. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of non-rheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-730.
53. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96:2455-2461.
54. Tsang TS, Barnes ME, Bailey KR, Leibson CL, Montgomery SC, Takemoto Y, et al. Left atrial volume: important risk marker of incident atrial fibrillation in 1,655 older men and women. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:467-475.
55. The stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Predictors of thromboembolism in atrial fibrillation: II. Echocardiographic features of patients at risk. *Ann Intern Med* 1992; 116:6-12.
56. Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, Koilpillai C, Limacher MC, Shindler DM, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left

- ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. *Studies of left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1237-1244.
57. Frohlich ED, Tarazi RC, Dustan HP. Clinical-physiological correlation in the development of hypertensive heart disease. *Circulation* 1971; 44:446-455.
 58. Simek CL et al. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size : comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8:37-47.
 59. Lester SJ, Ryan EW, Schiller NB, Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol* 1999; 84:829-832.
 60. Roelandt Joseph. *Practical Echocardiology, Ultrasound in Medicine Series, Vol. 1*, Denis White, ed., Research Studies Press, 1977, p. 270.
 61. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Eur J Echocard* 2006; 7:79-108.
 62. Aune E, Baekkevar M, Roislien J, et al. Normal reference ranges for left and right atrial volume indexes and ejection fractions obtained with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur J Echocard* 2009; 10:738-44.
 63. Azar F, Perez de Isla L, Moreno M, et al. Three-Dimensional Echocardiographic Assessment of Left Atrial Size and Function and the Normal Range of Asynchrony in Healthy Individuals. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(7):816-9.

64. Zhang Q, Kum LCC, Lee PW, et al. Effect of Age and Heart Rate on Atrial Mechanical Function Assessed by Doppler Tissue Imaging in Healthy Individuals. *J Am Soc of Echo* 2006; 19(4):422-8.
65. Di Salvo G, Caso P, Lo Piccolo R, et al. Atrial myocardial deformation properties predict maintenance of sinus rhythm after external cardioversion of recent-onset lone atrial fibrillation: a color Doppler myocardial imaging and transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *Circulation* 2005; 112(3):387-95.
66. Tsai WC, Lee CH, Lin CC, et al. Association of left atrial strain and strain rate assessed by speckle tracking echocardiography with paroxysmal atrial fibrillation. *Echocardiography* 2009; 26(10):1188-94.
67. Tsang TSM, Abhayaratna WP, Barnes ME, Miyasaka Y, Gersh BJ, Bailey KR, et al. Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter? *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1018-1023.
68. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left ventricular volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90:1284-1289.
69. Kircher B, Abbott JA, Pau S, Gould RG, Himelman RB, Higgins CB, et al. Left atrial volume determination by biplane twodimensional echocardiography: validation by cine computed tomography. *Am Hear J*. 1991; 121: 864-871.
70. Himelman RB, Cassidy MM, Landzberg JS, Schiller NB. Reproducibility of quantitative two-dimensional echocardiography. *Am Hear J*. 1988; 115: 425-431.
71. Rodevan O, Bjornerheim R, Ljosland M, Maehle J, Smith HJ, Ihlen H. Left atrial volumes assessed by three- and twodimensional echocardiography compared to MRI estimates. *Int J Cardiac Imag*. 1999; 15: 397-410.

72. Poutanen T, Jokinen E, Sairanen H, Tikanoja T. Left atrial and left ventricular function in healthy children and young adults assessed by three dimensional echocardiography. *Heart*. 2003; 89: 544-549.
73. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield MM. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 87-92.
74. Hoogsteen J, Hoogeveen A, Schaffers H, Wijn PFF, van der Wall EE. Left atrial and ventricular dimensions in highly trained cyclists. *Int J Card Imag*. 2003; 19: 211-217.
75. Lai ZY, Chang NC, Tsai MC, Lin CS, Chang SH, Wang TC. Left ventricular filling profiles and angiotensin system activity in elite baseball players. *Int J Cardiol*. 1998; 67: 155-160.
76. Takemoto Y, Barnes ME, Seward JB, Lester SJ, Appleton CA, Gersh BJ, et al. Usefulness of left atrial volume in predicting first congestive heart failure in patients >or 65 years of age with wellpreserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol*. 2005; 96: 832-836.
77. Gottdiener JS, Kitzman DW, Aurigemma GP, Arnold AM, Manolio TA. Left atrial volume, geometry, and function in systolic and diastolic heart failure of persons >or 65 years of age (the cardiovascular health study). *Am J Cardiol*. 2006; 97: 83-89.
78. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995; 92: 835-841.
79. Barnes ME, Miyasaka Y, Seward JB, Gersh BJ, Rosales AG, Bailey KR, et al. Left atrial volume in the prediction of first ischemic stroke in an elderly cohort without atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 1008-1014.

80. Fatema K, Bailey KR, Petty GW, Meissner I, Osranek M, Alsaileek AA, et al. Increased left atrial volume index: potent biomarker for first-ever ischemic stroke. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83: 1107-1115.
81. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Takemoto Y, Rosales AG, Bailey KR, et al. Prediction of risk for first age-related cardiovascular events in an elderly population: the incremental value of echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 42: 1199-1205.
82. Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK, et al. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol.* 2010; 105: 1635-1639.
83. Tsang TSM, Gersh BJ, Appleton CP, Tajik AJ, Barnes ME, Bailey KR, et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1636-1644.
84. Høglund C, Rosenhamer G. Echocardiographic left atrial dimension as a predictor of maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. *Acta Medica Scandinavica.* 1985; 217: 411-415.
85. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M, et al. Pre-procedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Hear J.* 2007; 28: 836-841.
86. Hof I, Chilukuri K, Arbab-Zadeh A, Scherr D, Dalal D, Nazarian S, et al. Does left atrial volume and pulmonary venous anatomy predict the outcome of catheter ablation of atrial fibrillation? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2009; 20: 1005-1010.
87. Ristow B, Ali S, Whooley MA, Schiller MD. Usefulness of Left Atrial Volume Index to Predict Heart Failure Hospitalization and Mortality in Ambulatory Patients

- With Coronary Heart Disease and Comparison to Left Ventricular Ejection Fraction (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol* 2008; 102(1):70-76.
88. Pritchett AM, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Left atrial volume as an index of left atrial size: a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 4:1036-43.
 89. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, Sandrini R, Golia G, Zardini P, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1425.
 90. Losi M-A, Betocchi S, Barbatì G, Parisi V, Tocchetti C-G, Pastore F, et al. Prognostic significance of left atrial volume dilatation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22: 76-81.
 91. Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive Cardiac Imaging in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2410-22.
 92. Rakowski H, Carasso S. Quantifying Diastolic Function in Hypertrophic Cardiomyopathy. The Ongoing Search for the Holy Grail. *Circulation* 2007; 116:2662-5.
 93. Chinali M, de Simone G, Wachtell K, et al. Left atrial systolic force in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Hypert* 2008; 26(7):1472-6.
 94. Pavlopoulos H, Nihoyannopoulos P. Left atrial size: a structural expression of abnormal left ventricular segmental relaxation evaluated by strain echocardiography. *Eur J Echocard* 2009; 10:865-71.
 95. Tsang TSM, Barnes ME, Abhayaratna WP, Cha SS, Gersh BJ, Langins AP, et al. Effects of quinapril on left atrial structural remodeling and arterial stiffness. *Am J Cardiol*. 2006; 97: 916-920.

96. Breslin DJ, Gifford RW Jr, Fairbairn JF II. Essential hypertension: a twenty-year follow-up study. *Circulation* 1966; 23:697-713.
97. Kannel WB, Castelli WP, McNamara PM, McKee PA, Feinleib M. Role of blood pressure in the development of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1972; 287:781-787.
98. Isles CG, Walker LV, Beevers DG et al. Mortality in the Glasgow blood pressure clinic. *J Hypertens* 1987; 4:141-156.
99. Kannel WB, Abbott RD. A prognostic comparison of asymptomatic left ventricular hypertrophy and unrecognized myocardial infarction: the Framingham Study. *Am Heart J* 1986; 111:391-397.
100. Koren MJ, Devereux RB, Pappas TW, et al. Echocardiographic left ventricular mass predicts complications of hypertension in both men and women. *Am J Hypertens* 1988; 1:12A.
101. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, Kannel WB, Castelli WP: Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990 322: 1561–1566.
102. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five years findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program: reduction of mortality of persons with high blood pressure, including mild hypertension. *JAMA* 1979; 242: 2562-2571.
103. Savage DD, Drayer JIM, Henry WL, Mathews EC, Ware JH, Gardin JM, Cohen ER, Epstein SE, Laragh JH. Echocardiographic assessment of cardiac anatomy and function in hypertensive subjects. *Circulation*. 1979;59:623-632.

104. Hammond IW, Devereux RB, Alderman MH, et al. The prevalence and correlates of echocardiographic left ventricular hypertrophy among employed patients with uncomplicated hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:639-650.
105. Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
106. Laufer E, Jennings GL, Korner PI, Dewar E. Prevalence of cardiac structural and functional abnormalities in untreated primary hypertension. *Hypertension* 1989; in press.
107. Devereux RB, Pickering TG, Harshfield GA et al. Left ventricular hypertrophy in patients with hypertension: importance of blood pressure responses to regularly recurring stress. *Circulation* 1983; 68:470-476.
108. Devereux RB, Savage DD, Sachs I, Laragh JH. Relation of hemodynamic load to left ventricular hypertrophy and performance in hypertension. *Am J Cardiol* 1983;51:171-176.
109. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Pickering TG, Harshfield GA, Laragh JH. Sensitivity of echocardiography for detection of left ventricular hypertrophy. In: ter Keurs HEDJ, Schipperheyn JJ, eds. *Cardiac left ventricular hypertrophy*. The Hague: Martinus Nijhoff, 1983;16-37.
110. Abi-Samra F, Fouad RM, Tarazi RC. Determinants of left ventricular hypertrophy and function in hypertensive patients. *Am J Med* 1983;75(Suppl 3A):26-33.
111. Hammonds IW, Devereux RB, Alderman MH, Laragh JH. Relation of blood pressure and body build to left ventricular mass in normotensive and hypertensive employed adults. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:996-1004.

112. Lima JAC, Gerstenblith G, et al. Systolic blood pressure, not age, mediates the age-related increase in left ventricular wall thickness within a normotensive population. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:81A.
113. Beverly H. Lorell, MD; Blase A. Carabello, MD. Left ventricular hypertrophy. Pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102:470.
114. Lauer MS, Okin PM, Anderson KM, Levy D. Impact of echocardiographic left ventricular mass on mechanistic implications of exercise testing parameters. *Am J Cardiol*. 1995;76:952–956.
115. Ghali JK, Liao Y, Simmons B, Castaner A, Cao G, Cooper RS. The prognostic role of left ventricular hypertrophy in patients with or without coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1992;117:831– 836.
116. Mensah GA, Koren MJ, Ulin R, et al. Comparison of classification of the severity of hypertension by blood pressure level and by World Health Organization criteria in the prediction of concurrent cardiac abnormalities and subsequent complications in essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11:1429-1440.
117. Casale PN, Devereux RB, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105:173-178.
118. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345-352.
119. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure: an independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension*. 1994;24:793–801. Erratum *Hypertension*. 1995;25:462.

120. de Simone G, Daniels SR, Devereux RB, Meyer RA, Roman MJ, De Divitiis O, Alderman MH. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and the impact of overweight. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1251–1260.
121. Marcus R, Krause L, Weder AB, Dominguez-Meja A, Schork NJ, Julius S. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh Blood Pressure Study. *Circulation*. 1994;90:928–936.
122. Matthew Weir (Baltimore, Md), Jackson Wright (Cleveland, Ohio), Julius S, Kjeldsen S, Kristianson K, Lederballe-Petersen O, Omvik P, Nieminen MS, Oparil S, Wedel H. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension Study. *Am J Hypertens* 1997;10:705–713.
123. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichek N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 450–458.
124. Daniels SR, Meyer RA, Liang Y, Bove KE. Echocardiographically determined left ventricular mass index in normal children, adolescents and young adults. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:703-708.
125. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1987; 59:956-960.
126. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisen ED, et al. Dimorphic cardiac adaptation to obesity and arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1983;99:757-761.
127. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Ventura HO, Dunn FG, Oigman W, Frohlich ED. Clinical and hemodynamic determinants of left ventricular dimensions. *Arch Intern Med* 1984;144:477-481.

128. Devereux RB. Left ventricular mass in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:709-711.
129. Kristian Wachtell, Jonathan N. Bella, Philip R. Liebson, Eva Gerds, Bjorn Dahlof, Tapio Aalto, Mary J. Roman, Vasilios Papademetriou, Hans Ibsen, Jens Rokkedal, Richard B. Devereux. Impact of Different Partition Values on Prevalences of Left Ventricular Hypertrophy and Concentric Geometry in a Large Hypertensive Population. *The Life Study. Hypertension*. 2000;35:6-12.
130. Devereux RB, de Simone G, Koren MJ, Roman MJ, Laragh JH. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. *Am J Hypertens*. 1991;4:603S– 607S.
131. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension*. 1994;23:600–606.
132. de Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Koren MJ, Meyer RA, Laragh JH. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1056 –1062.
133. Daniels SR, Kimball TR, Morrison JA, Khoury P, Meyer RA. Indexing left ventricular mass to account for differences in body size in children and adolescents without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 1995;76: 699–701.
134. Okim PM, Devereux RB, Jern S, Julius S, Kjeldsen SE, Dahlof B. Relation of echocardiographic left ventricular mass and hypertrophy to persistent electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: The Life Study. *Am J Hypertens* 2001;8:775-782.

135. Verdecchia P, Porcellati C, Zampi I, Schillaci G, Gatteschi C, Battistelli M, Bartoccini C, Borgioni C, Ciucci A. Asymmetric left ventricular remodeling due to isolated septal thickening in patients with systemic hypertension and normal left ventricular masses. *Am J Cardiol.* 1994;73: 247–252.
136. Reichek N, Devereux RB. Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echographic-determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients. *Am Heart J.* 1982;103:202–209.
137. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Association of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:83–90.
138. Giovanni de Simone; Stephen R. Daniels; Thomas R. Kimball; Mary J. Roman; Carmela Romano; Marcello Chinali; Maurizio Galderisi; Richard B. Devereux. Evaluation of Concentric Left Ventricular Geometry in Humans. Evidence for Age-Related Systematic Underestimation. *Hypertension.* 2005;45:64.
139. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Pickering TG, Saba PS, Vargiu P, Simongini I, Laragh JH. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1992;19:1550 – 1558.
140. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Bartoccini C, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25: 871–878.
141. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:879–884.

142. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, Porcellati C. Prognostic value of left ventricular mass and geometry in systemic hypertension with left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1996;78:197–202.
143. Ghali JK, Liao Y, Cooper RS. Influence of left ventricular geometric patterns on prognosis in patients with or without coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1635–1640.
144. Devereux RB. Left ventricular geometry, pathophysiology and prognosis. *JACC* 1995;25:885-887.
145. Devereux RB, Roman MJ. Left ventricular hypertrophy in hypertension: stimuli, patterns, and consequences. *Hypertens Res.* 1999 Mar;22(1):1-9.
146. Gerds E, Oikarinen L, Palmieri V, Otterstad JE, Wachtell K, Boman K, Dahlof B, Devereux RB. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Life Study.* 2002;39:739-743.
147. Daniels SR, Witt SA, Glascock B, Choury PR, Kimball TR. LA size in children with hypertension;the influence of obesity, blood pressure and left ventricular mass.*J Paediat* 2002; 141:159-161.
148. Cioffi G, Mureddu GF, Stefenelli C, de Simone G. Relationship between left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with systemic hypertension. *J Hypertens* 2004; 22: 1589-1596.
149. Needleman P, Greenwald JE. Atriopeptin: a cardiac hormone intimately involved in fluid, electrolyte, and blood pressure homeostasis. *N Engl J Med.* 1986;314:828-834.

150. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y, Shirakami G, Jougasaki M, Yasue H, Kanbayashi Y, Inoue K, Imura H. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest.* 1991;87:1402-1412.
151. Buckley MG, Markandu ND, Miller MA, Sagnella GA, MacGregor AM. Plasma concentrations and comparisons of brain and atrial natriuretic peptide in normal subjects and in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1993;7:245-250.
152. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, Ogawa H, Jougasaki M, Matsumura T, Mukoyama M, Nakao K. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation.* 1993;88:82-91.
153. Motwani JG, McAlpine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet.* 1993;341:1109-1113.
154. Hasegawa K, Fujiwara H, Doyama K, Miyamae M, Fujiwara T, Suga S, Mukoyama M, Nakao K, Imura H, Sasayama S. Ventricular expression of natriuretic peptide in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1993;88:372-380.
155. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:976–982
156. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of Btype natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation.* 1994;90:195–203.

157. Lubien E, De Maria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction : comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105(5):595-601.
158. Toshio Nishikimi; Fumiki Yoshihara; Atsushi Morimoto; Kazuhiko Ishikawa; Toshihiko Ishimitsu; Yoshihiko Saito; Kenji Kangawa; Hisayuki Matsuo; Teruo Omae; Hiroaki Matsuoka. Relationship Between Left Ventricular Geometry and Natriuretic Peptide Levels in Essential Hypertension. *Hypertension*. 1996;28:22-30.
159. Yamamoto K, Burnett Jr JC, Jougasaki M, Nishimura RA, Bailey KR, Saito Y, Nakao K, Redfield MM 1996 Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 28:988–994.
160. Kohno M, Horio T, Yokokawa K, Murakawa K, Yasunari K, Akioka K, Tahara A, Toda I, Takeuchi K, Kurihara N 1992 Brain natriuretic peptide as a cardiac hormone in essential hypertension. *Am J Med* 92:29–34.
161. Cheung BM 1997 Plasma concentration of brain natriuretic peptide is related to diastolic function in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 24:966–968.
162. Grantham JA, Borgeson DD, Burnett JC. BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am J Physiol* 1997;92:R1077-R1083.
163. Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992;86:1081-1088.

164. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, et al. Comparison of atrial natriuretic peptide, B type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. *Am J Cardiol* 1996;77:828-831.
165. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Mechanisms of disease: natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-328.
166. Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, et al. Biosynthesis, secretion and receptor selectivity of human brain natriuretic peptide. *Can J Physiol Pharmacol* 1991;87:1402-1412.
167. Krupicka J, Janota T, Kasalova Z, Hradec J. Natriuretic peptides-physiology, pathophysiology and clinical use in heart failure. *Physiol Res*. 2008 [Epub ahead of print].
168. Woodard GE, Rosado JA. Recent advances in natriuretic peptide research. *J Cell Mol Med*. 2007;11(6):1263-71.
169. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2357-2368.
170. Vickery S, Price CP, John RL, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with CKD: relationship to renal function and left ventricular hypertrophy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:610-620.
171. Daniels LB, Allison MA, Clopton P, et al. Use of natriuretic peptides in pre-participation screening of college athletes. *Int J Cardiol* 2007 [e-pub ahead of print]
172. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:161-167.

173. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal proBNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005;95:948-954.
174. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004;350:647-654.
175. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation* 2007;115:3103-3110.
176. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:379-385.
177. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349-1353.
178. Nishii M, Inomata T, Takehana H, Naruke T, Yanagisawa T, Moriguchi M, Takeda S, Izumi T. Prognostic utility of B-type natriuretic peptide assessment in stable low-risk outpatients with nonischemic cardiomyopathy after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 17;51(24):2329-35.
179. Jankowski M. B-type natriuretic Peptide for diagnosis and therapy. *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov*. 2008 Jun;3(2):77-83.
180. Alehagen U, Svensson E, Dahlström U. Natriuretic peptide biomarkers as information indicators in elderly patients with possible heart failure followed over

- six years: a head-to-head comparison of four cardiac natriuretic peptides. *J Card Fail.* 2007;13(6):452-61.
181. Scardovi AB, De Maria R, Coletta C, Aspromonte N, Perna S, Cacciatore G, Parolini M, Ricci R, Ceci V. Multiparametric risk stratification in patients with mild to moderate chronic heart failure. *J Card Fail.* 2007;13(6):445-51.
 182. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:202-209.
 183. Christ M, Thuerlimann A, Laule K, Klima T, Hochholzer W, Perruchoud AP, Mueller C. Long-term prognostic value of B-type natriuretic peptide in cardiac and non-cardiac causes of acute dyspnoea. *Eur J Clin Invest.* 2007;37(11):834-41.
 184. Koglin J, Pehlivani S, Schwaiblmair M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1934-1941.
 185. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Burnett JC Jr, Jaffe AS. Troponin, B-type natriuretic peptides and outcomes in severe heart failure: differences between ischemic and dilated cardiomyopathies. *Clin Cardiol.* 2007;30(5):245-50.
 186. Cleland JG, Coletta AP, Clark AL. Clinical trials update from the American College of Cardiology 2007: ALPHA, EVEREST, FUSION II, VALIDD, PARR-2, REMODEL, SPICE, COURAGE, COACH, REMADHE, pro-BNP for the evaluation of dyspnoea and THIS-diet. *Eur J Heart Fail.* 2007 ;9(6-7):740-5.
 187. Spanaus KS, Kronenberg F, Ritz E, Schlapbach R, Fliser D, Hersberger M, Kollerits B, König P, von Eckardstein A; Mild-to-Moderate Kidney Disease Study Group. B-type natriuretic peptide concentrations predict the progression of

- nondiabetic chronic kidney disease: the Mild-to-Moderate Kidney Disease Study. Clin Chem. 2007;53(7):1264-72.
188. Lainscak M, von Haehling S, Springer J, Anker SD. Biomarkers for chronic heart failure. Heart Fail Monit. 2007;5(3):77-82
 189. Sun T, Wang L, Zhang Y. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with chronic and advanced heart failure. Intern Med J. 2007 ;37(3):168-71.
 190. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. Lancet 2000;355:1126-1130.
 191. Coppola A, De Paola G, Suppa M, Maggi B, Giancaspro G, Colzi M, Scarpellini MG, Lacenere L, Gerratana G, Aguglia F. Therapy optimization of heart failure through the evaluation of the plasma concentration variation of B-type natriuretic peptide Clin Ter. 2006;157(6):495-505.
 192. Hama N, Itoh H, Shirakami G, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Circulation 1995;92:1558-1564.
 193. Tousoulis D, Kampoli AM, Stefanadi E, Antoniadis C, Siasos G, Papavassiliou AG, Stefanadis C. New biochemical markers in acute coronary syndromes. Curr Med Chem. 2008;15(13):1288-96.
 194. Palazzuoli A, Rizzello V, Calabrò A, Gallotta M, Martini G, Quatrini I, Campagna MS, Franci B, Nuti R. Osteoprotegerin and B-type natriuretic peptide in non-ST elevation acute coronary syndromes: relation to coronary artery narrowing and plaques number. Clin Chim Acta. 2008;391(1-2):74-9.
 195. Campbell DJ. Can measurement of B-type natriuretic peptide levels improve cardiovascular disease prevention? Clin Exp Pharmacol Physiol. 2008;35(4):442-6

196. Omland T. B-type natriuretic peptides: prognostic markers in stable coronary artery disease. *Expert Rev Mol Diagn.* 2008;8(2):217-25
197. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation* 1996;93:1963-1969.
198. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2786-2792.
199. Weber M, Hamm C. Redefinition of myocardial infarction-relevance of biomarkers. *Herz.* 2008 ;33(2):115-21.
200. Barbosa MM, Nunes Mdo C, Castro LR, Nominato LF, Alencar MC, Ribeiro AL. Correlation between NT-pro BNP levels and early mitral annulus velocity (E') in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Echocardiography.* 2008;25(4):353-9.
201. Palazzuoli A, Giannotti G, Iovine F, Nuti R. Natriuretic peptides in coronary disease with non-ST elevation: new tools ready for clinical application? *Recent Patents Cardiovasc Drug Discov.* 2007 ;2(1):1-4.
202. Mottram PM, Leano R, Marwick TH. Usefulness of B-type natriuretic peptide in hypertensive patients with exertional dyspnea and normal left ventricular ejection fraction and correlation with new echocardiographic indexes of systolic and diastolic function. *Am J Cardiol* 2003;92(12):1434-1438.
203. Liang F, Gardner DC. Mechanical strain activates BNP gene transcription through a p38/NF-kB-dependent mechanism. *J Clin Invest* 1999;104:1603-1612.

204. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:55-60.
205. Martínez-Dolz L, Almenar L, Hervás I, Moro J, Agüero J, Sánchez-Lázaro I, Mateo A, Salvador A. Prognostic relationship between two serial determinations of B-type natriuretic peptide and medium-long-term events in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008;27(7):735-40.
206. Scardovi AB, De Maria R, Celestini A, Coletta C, Aspromonte N, Perna S, Parolini M, Ricci R. Prognostic value of brain natriuretic peptide and enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure. *Intern Emerg Med*. 2008 Jun 17 (ahead of print).
207. Celik T, Iyisoy A, Yuksel UC, Kardesoglu E. The prolonged lowering effect of levosimendan on brain natriuretic peptide levels in patients with decompensated heart failure: clinical implications. *Int J Cardiol*. 2008 1;128(1):97-9; authr reply 100-2.
208. Waldo SW, Beede J, Isakson S, Villard-Saussine S, Fareh J, Clopton P, Fitzgerald RL, Maisel AS. Pro-B-type natriuretic peptide levels in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008 13;51(19):1874-82.
209. Kallistratos MS, Dritsas A, Laoutaris ID, Cokkinos DV. N-terminal prohormone brain natriuretic peptide plasma levels in heart failure are affected both directly and indirectly by carvedilol. *Angiology*. 2008;59(3):323-328.
210. Ohsaka T, Inomata T, Naruke T, Shinagawa H, Koitabashi T, Nishii M, Takeuchi I, Takehana H, Izumi T. Clinical impact of adherence to guidelines on the outcome of chronic heart failure in Japan. *Int Heart J*. 2008;49(1):59-73.

211. Seferian KR, Tamm NN, Semenov AG, Tolstaya AA, Koshkina EV, Krasnoselsky MI, Postnikov AB, Serebryanaya DV, Apple FS, Murakami MM, Katrukha AG. Immunodetection of glycosylated NT-proBNP circulating in human blood. *Clin Chem*. 2008 May;54(5):866-73.
212. Omland T. Advances in congestive heart failure management in the intensive care unit: B-type natriuretic peptides in evaluation of acute heart failure. *Crit Care Med*. 2008 Jan;36(1 Suppl):S17-27.
213. Illango RK. Utilizing NT-proBNP in the selection of risks for life insurance. *J Insur Med*. 2007;39(3):182-91.
214. Marttila M, Hautala N, Paradis P, Toth M, Vuolteenaho O, Nemer M, Ruskoaho H. GATA4 mediates activation of the B-type natriuretic peptide gene expression in response to hemodynamic stress. *Endocrinology* 2001;142:4693-4700.
215. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288(17):2144-2150.
216. Lund-Johansen P. The hemodynamic pattern in mild and borderline hypertension. *Acta Med Scand Suppl* 1983;686:15-21.
217. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension: the ARIC study. *Hypertension* 1999;34:201-206.
218. Mourlon-Le Grand MC, Poitevin P, Benessiano J, Duriez M, Michel JB, Levy BI. Effect of a nonhypotensive long-term infusion of ANP on the mechanical and structural properties of the arterial wall in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb* 1993;13:640-650.

219. Schriger JA, Grantham JA, Kullo IJ, Jougasaki M, Wennberg PW, Chen HH, Lisy O, Miller V, Simari RD, John C. Vascular actions of brain natriuretic peptide: modulation by atherosclerosis and neutral endopeptidase inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:796-801.
220. Mitchell GF, Izzo JL Jr, Lacourciere Y, Quellet JP, Neutel J, Qian C, Kerwin LJ, Block AJ, Pfeffer MA. Omataprilat reduces pulse pressure and proximal aortic stiffness in patients with systolic hypertension: results of the Conduit Hemodynamics of Omataprilat International Research Study. *Circulation* 2002;105:2955-2961.
221. Talartschik J, Eisenhauer T, Shrader J, Schoel G, Buhr-Schinner H, Scheler F. Low atrial natriuretic peptide plasma concentrations in 100 patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3:45-47.
222. Flickinger AL, Burnett JC Jr, Turner ST. Atrial natriuretic peptide and blood pressure in a population-based sample. *Mayo Clin Proc* 1995;70:932-938.
223. Wambach G, Gotz S, Suckau G, Bonner G, Kauffman W. Plasma levels of atrial natriuretic peptide are raised in essential hypertension during low and high sodium intake. *Am J Hypertens* 1997;65:232-237.
224. Montorsi P, Tonolo G, Polonia J, Hepburn D, Richards AM. Correlates of plasma atrial natriuretic factor in health and hypertension. *Hypertension* 1987;10:570-576.
225. Suzuki M, Hamada M, Yamamoto K, Kazatani Y, Hiwada K. Brain natriuretic peptide as a risk marker for incident hypertensive cardiovascular events. *Hypertens Res* 2002;25:669-676.

226. Freitag MH, Larson MG, Levy D, et al. Plasma brain natriuretic levels and blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2003; 41: 978-983
227. McDonagh TA, Morisson CE, Lawrence A, et al. Symptomatic and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in an urban population. *Lancet* 1997;350:829-833.
228. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
229. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR, et al. Biochemical detection of left ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998;351:9-13.
230. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide to detect preclinical ventricular systolic or diastolic dysfunction: a community-based study. *Circulation* 2004;109:3176-3181.
231. Nakamura M, Endo H, Nasu M, et al. value of plasma B type natriuretic peptide measurement for heart disease screening in a Japanese population. *Heart* 2002;87:131-135.
232. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004;350:655-663.
233. Ernst ME, Bergus GR. Ambulatory blood pressure monitoring *South Med J* 2003; 96:563–568.
234. Pickering TG. Ambulatory blood pressure monitoring. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2:558–564.

235. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; 29:22-29.
236. Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. *Hypertension* 2000; 35:844-851.
237. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW et al. Predicting cardiovascular risk using conventional versus ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282:539-546.
238. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Pede S, Porcellati C. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension. *Hypertension* 1998; 32:983-988.
239. Messerli FH, Cotiga D. Masked hypertension and white-coat hypertension: therapeutic navigation between scylla and charybdis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:516-517.
240. Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognosis of "masked" hypertension and "white-coat" hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring 10-year follow-up from the Ohasama study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:508-515.
241. Cuspidi C, Michev I, Meani S, Severgnini B, Fusi V, Corti C, et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17:245-251.

242. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, Valerio C, Fusi V, Severgnini B, et al. Cardiovascular target organ damage in essential hypertensives with or without reproducible nocturnal fall in blood pressure. *J Hypertens* 2004; 22:273–280.
243. Galderisi M, Petrocelli A, Fakher A, Izzo A, Alfieri A, de Divitiis O. Influence of nighttime blood pressure on left atrial size in uncomplicated arterial systemic hypertension. *Am J Hypertens* 1997; 10:836–842.
244. Aydin M, Ozeren A, Bilge M, Dursun A, Cam F, Elbey MA. Effects of dipper and non-dipper status of essential hypertension on left atrial mechanical functions. *Int J Cardiol* 2004; 96:419–424.
245. Cuspidi C, Meani S, Valerio C, Fusi V, Catini E, Sala C, Zanchetti A. Ambulatory blood pressure, target organ damage and left atrial size in never-treated essential hypertensive individuals. *J Hypertens* 2005; 23:1589–1595.
246. Omboni S, Parati G, Palatini P, et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. *J Hypertens* 1998;16: 733-8.
247. Manning G, Rushton L, Donnelly R, Millar-Craig MW. Variability of diurnal changes in ambulatory blood pressure and nocturnal dipping status in untreated hypertensive and normotensive subjects. *Am J Hypertens* 2000; 13: 1035-8.
248. Hermida RC, Calvo C, Ayala DE, Fernandez JR, Ruilope LM, Lopez JE. Evaluation of the extent and duration of the _ABPM effect_ in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 710-7.

249. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, Mos L, Pessina AC. Ambulatory blood pressure predicts end-organ damage only in subjects with reproducible recordings. HARVEST Study Investigators. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *J Hypertens* 1999; 17: 465-73.
250. Palatini P, Mormino P, Canali C, Santonastaso M, De Venuto G, Zanata G, et al. Factors affecting ambulatory blood pressure reproducibility. Results of the HARVEST Trial. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *Hypertension* 1994; 23: 211-6.
251. Miller JT, O'Rourke RA, Crawford MH. Left atrial enlargement: an early sign of hypertensive heart disease. *Am Heart J* 1988; 116:1048-1051.
252. Pearson AC, Gudipati C, Nagelhout D, Sear J, Cohen JD, Labovitz AJ. Echocardiographic evaluation of cardiac structure and function in elderly subjects with isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 422-430.
253. Di Tullio MR, Sacco RL, Sciacca RR, Homma S. Left atrial size and risk of ischemic stroke in ethnically mixed population. *Stroke* 1999; 30: 2019-2024.
254. Tsioufis C, Syrseloudis D, Dimitriadis K, et al. Disturbed circadian blood pressure rhythm and C-reactive protein in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2008;22(7):501-8.
255. McCullough PA, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Herrmann HC, Steg PG, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study. *Circulation* 2002; 106:416-422.

256. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:386–391.
257. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
258. Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1991; 84: 280-287.
259. Tsioufis C, Stougiannos P, Kakkavas A, Toutouza M, Mariolis A, Vlasseros I et al. Relation of left ventricular concentric remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A in patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 96: 252-256.
260. Lang RM, Biering M, Devereux RB, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the

European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463.

261. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Julius S, Kjeldsen SE, Dahlof B. Relation of echocardiographic left ventricular mass and hypertrophy to persistent electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the LIFE Study. *Am J Hypertens* 2001; 8: 775-782.
262. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Pini R, Devereux RB. Relations of arterial structure and function to left ventricular geometric patterns in hypertensive adults. *J Am Coll Cardiol.*1996; 28: 751-756.
263. Ilercil A, O' Grady MJ, Roman MJ, Paranicas M, Lee ET, Welty TK et al . Reference values for echocardiographic left ventricular measurements in urban and rural populations of differing ethnicity: the Strong Heart Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 606-611.
264. Tsioufis C, Chatsis D, Dimitriadis K, Stougianos P, Kakavas A, Vlasseros I et al. Left ventricular diastolic dysfunction is accompanied by increased aortic stiffness in the early stages of essential hypertension: a TDI approach. *J Hypertens* 2005; 23: 1745-1750.
265. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-223.
266. Gardin JM, McClelland R, Kitzman D, Lima JA, Bommer W, Klopfenstein HS et al. M-mode echocardiographic predictor of six-to seven-year incidence of

coronary heart disease, stroke, congestive heart failure, and mortality in an elderly cohort (The Cardiovascular Health study). *Am J Cardiol* 2001;87: 1051-1057.

267. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, Valerio C, Catini E, Sala C et al. Prevalence and correlates of left atrial enlargement in essential hypertension:role of ventricular geometry and the metabolic syndrome. *J Hypertens* 2005; 23: 875-882.
268. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK .The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1652.
269. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996; 19: 954-959.
270. Mansoor GA, Suri R, White WB. Determinants of left atrial size in patients with newly diagnosed untreated hypertension. *Blood Press Monit* 2003; 8:3–7.
271. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, Benjamin EJ, Levy D. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1995; 25:1155–1160.
272. Millar JA, Lever AF, Burke V. Pulse pressure as a risk factor for cardiovascular events in the MRC Mild Hypertension Trial. *J Hypertens* 1999; 17:1065–1072.
273. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, Smulyan H, Richard JL, Ducimetiere P, Guize L. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30:1410–1415.
274. Benetos A, Zureik M, Morcet J, Thomas F, Bean K, Safar M, et al. A decrease in diastolic blood pressure combined with an increase in systolic blood

- pressure is associated with a higher cardiovascular mortality in men. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:673–680.
275. Murakami Y, Shimada T, Inoue S, Shimizu H, Ohta Y, Katoh H, et al. New insights into the mechanism of the elevation of plasma brain natriuretic polypeptide levels in patients with left ventricular hypertrophy. *Can J Cardiol* 2002; 18:1294–1300.
 276. Uusimaa P, Tokola H, Ylitalo A, Vuolteenaho O, Ruskoaho H, Risteli J, et al. Plasma B-type natriuretic peptide reflects left ventricular hypertrophy and diastolic function in hypertension. *Int J Cardiol* 2004; 97:251–256.
 277. Wei T, Zeng C, Chen L, Chen Q, Zhao R, Lu G, et al. Bedside tests of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in hypertensive patients. *Eur J Heart Fail* 2005; 7:75–79.
 278. Jennings GL. The left atrium in hypertension: next to the chamber of power. *J Hypertens* 2004; 22:1473–1474.
 279. Donal E, Herpin D. Atrial remodeling, systemic hypertension, stroke [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98:53–57.
 280. Levy S, Sbragia P. Remodelling in atrial fibrillation [in French]. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2005; 98:308–312.
 281. Troy BL, Pombo J, Rackley CE: Measurement of left ventricular wall thickness and mass by echocardiography. *Circulation* 1972, 45:602-611.

282. Devereux RB, Reichek N: Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977, 55:613-618
283. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Giaccone G, Cataliotti A, Seminara G, Stancanelli B, Malatino LS: Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001, 12:2768-2774
284. De Simone G, Devereux RB, Daniels SR, Meyer RA: Gender differences in left ventricular growth. *Hypertension* 1995, 26:979-983.
285. Sjogren AL: Left ventricular wall thickness determined by ultrasound in 100 subjects without heart disease. *Chest* 1971, 60:341-346.
286. Savage DD, Garrison RJ, Kannel WB, Levy D, Anderson SJ, Stokes J III, Feinleib M, Castelli WP: The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: the Framingham Study. *Circulation* 1987, 75:I26-I33.
287. Li L, Shigematsu Y, Hamada M, Hiwada K: Relative wall thickness is an independent predictor of left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in essential hypertension. *Hypertens Res* 2001, 24:493-499.
288. Rohde LE, Zhi G, Aranki SF, Beckel NE, Lee RT, Reimold SC: Gender-associated differences in left ventricular geometry in patients with aortic valve disease and effect of distinct overload subsets. *Am J Cardiol* 1997, 80:475-480
289. Nunez E, Arnett DK, Benjamin EJ, Liebson PR, Skelton TN, Taylor H, Andrew M: Optimal threshold value for left ventricular hypertrophy in blacks: the Atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension* 2005, 45:58-63

290. Zhou BF: Effect of body mass index on all-cause mortality and incidence of cardiovascular diseases – report for meta-analysis of prospective studies open optimal cut-off points of body mass index in Chinese adults. *Biomed Environ Sci* 2002, 15:245-252.
291. Kuch B, Hense HW, Gneiting B, Doring A, Muscholl M, Brockel U, Schunkert H: Body composition and prevalence of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2000, 102:405-410
292. Kuperstein R, Hanly P, Niroumand M, Sasson Z: The importance of age and obesity on the relation between diabetes and left ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:1957-1962.
293. De Simone G, Palmieri V, Bella JN, Celentano A, Hong Y, Oberman A, Kitzman DW, Hopkins PN, Arnett DK, Devereux RB: Association of left ventricular hypertrophy with metabolic risk factors: the HyperGEN study. *J Hypertens* 2002, 20:323-331.
294. Iacobellis G, Ribaudo MC, Leto G, Zappaterreno A, Vecci E, Di Mario U, Leonetti F: Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res* 2002, 10:767-773.
295. Tsioufis C, Taxiarchou E, Syrseloudis D, Chatzis D, Tsiachris D, Chatzistamatiou E, Skiadas I, Metallinos G, Tsiamis E, Stefanadis C. Left ventricular mass but not geometry determines left atrial size in the early stages of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009 Oct;23(10):674-9.
296. In Jeong Cho, Wook Bum Pyun, and Gil Ja Shin. The Influence of the Left Ventricular Geometry on the Left Atrial Size and Left Ventricular Filling Pressure

- in Hypertensive Patients, as Assessed by Echocardiography. Korean Circ J. 2009 April; 39(4): 145–150.
297. Patel DA, Lavie CJ, Milani RV, Gilliland Y, Shah S, Ventura HO. Association of Left Ventricular Geometry With Left Atrial Enlargement in Patients With Preserved Ejection Fraction. Congest Heart Fail. 2011 Nov 9.
 298. Kim H, Jun DW, Cho YK, Nam CW, Han SW, Hur SH, Kim YN, Kim KB. The correlation of left atrial volume index to the level of N-terminal pro-BNP in heart failure with a preserved ejection fraction. Echocardiography. 2008 Oct;25(9):961-7.
 299. Hun-Jun Park, Hae Ok Jung, Jinsoo Min, Mahn Won Park, Chan Seok Park, Dong Il Shin, Woo-Seung Shin, Pum Joon Kim, Ho-Joong Youn, Ki-Bae Seung, Left Atrial Volume Index Over Late Diastolic Mitral Annulus Velocity (LAVi/A') Is a Useful Echo Index to Identify Advanced Diastolic Dysfunction and Predict Clinical Outcomes. Clin. Cardiol. 2011 34, 2, 124–130
 300. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med. 1987 Oct 22;317(17):1098.