

Università degli Studi di Palermo

Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Cardiovascolari e Nefrourologiche

Dottorato di Ricerca in Fisiopatologia e Diagnostica per Immagini in ambito Cardiovascolare, Renale e dello Sport

Direttore: Prof. Giovanni Cerasola

**FATTORI ASSOCIATI ALL'AUMENTO DELLA
STIFFNESS AORTICA
IN PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA**

Tesi della Dott.ssa Paola Cusimano

Il Coordinatore del Dottorato:

Ch.mo Prof. Giovanni Cerasola

Il Tutor:

Ch.mo Prof. Giuseppe Mulè

Med 09

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione dello studio suddivisa nei due sottogruppi con e senza CKD

	Pazienti senza CKD (n = 57)	Pazienti con CKD (n = 126)	p
Età, anni	43.7 ± 13	57.8 ± 13.4	0.0001
Sesso (maschi/ femmine), %	67 / 33	56 / 44	0.25
Fumatori, %	19	26	0.41
Indice di massa corporea, Kg/m²	27.1 ± 4.5	27.9 ± 4.8	0.27
PAS clinica, mmHg	137 ± 12	146 ± 27.5	0.001
PAD clinica, mmHg	85 ± 9.7	83 ± 12.8	0.31
PAM clinica, mmHg	102 ± 9.5	109 ± 11.4	0.28
FC clinica, bpm	73 ± 7.8	77 ± 10	<0.0001
PP clinica, mmHg	52 ± 11.8	63 ± 22.9	<0.0001
PAS 24-h, mmHg	130 ± 12.2	136 ± 15.2	0.004
PAD 24-h, mmHg	81 ± 9.5	80 ± 11.3	0.32
PP 24-h, mmHg	49 ± 9.15	56 ± 12.2	<0.0001
PAM 24-h, mmHg	97 ± 9.5	98 ± 11.4	0.55
Precedente terapia antipertensiva, %	33.3	81.6	<0.0001
Diabete, %	3.5	31.5	<0.0001
Glicemia, mg/dl	94.4 ± 17.1	113.3 ± 44.6	<0.0001
Trigliceridi, mg/dl *	88 (63-126)	137 (97-184.3)	<0.0001
HDL colesterolo, mg/dl	47.2 ± 9.5	42.1 ± 10	0.001
Colesterolo totale, mg/dl	188.3 ± 30.1	195.7 ± 44.6	0.18
LDL colesterolo, mg/dl	121.7 ± 27.6	126.8 ± 38.3	0.31
Creatininemia, mg/dl	0.93 ± 0.2	1.97 ± 1	<0.0001
Clearance della creatinina/BSA, ml/min/1.73 m²*	95.9 ± 25.3	50.2 ± 28.5	<0.0001
eGFR (MDRD), ml/min/1.73 m²	90.1 ± 18.9	44.5 ± 26.5	<0.0001
Albuminuria, µg/min **	8.3 (4.3-13.6)	136.5 (21-474)	<0.0001
Emoglobina, g/dl	14.4 ± 1.4	12.6 ± 2	<0.0001

* La clearance della creatinina è stata stimata mediante la formula di Cockcroft-Gault e corretta per la superficie corporea (BSA) ** Valori espressi come mediana e range interquartile

Tabella 2 Parametri relativi al metabolismo calcio-fosforo, molecole di derivazione endoteliale, indici di flogosi subclinica, markers di sintesi e di degradazione del collagene e di stress ossidativo dei due gruppi dello studio con e senza CKD

	Pazienti senza CKD	Pazienti con CKD	P
	(n = 57)	(n = 126)	
Calcemia (mg/dl)	9.3 ± 0.4	9.1 ± 0.8	0.12
Fosforemia (mg/dl)	3.2 ± 0.5	3.9 ± 0.9	<0.0001
Prodotto calcio-fosforo (mg²/dl²)	29.4 ± 4.2	35.4 ± 9.3	<0.0001
Paratormone (pg/ml)	---	139.1 ± 184.5	---
Fetuina (g/l)*	0.8 ± 0.14	0.62 ± 0.1	<0.0001
ICAM-1 (ng/ml)	306.9 ± 65.4	399 ± 72.7	<0.0001
VCAM-1 (ng/ml)	1065.4 ± 204.4	1291.2 ± 195.2	<0.0001
Endotelina-1 (pg/ml)	3.25 ± 0.52	4.07 ± 0.85	<0.0001
TGF-beta (ng/ml)	27.4 ± 5.4	36.3 ± 8.7	<0.0001
hs-PCR (mg/l)	1.5 ± 0.56	2.6 ± 1.2	<0.0001
IL-6 (ng/ml)	73.1 ± 35.5	129.1 ± 53.9	<0.0001
PIP (ng/ml)	45.1 ± 23.2	92.8 ± 38.5	<0.0001
CT-1 (pg/ml)	32.3 ± 22.6	72.3 ± 31.2	<0.0001
8-iso-PGF2-alfa (pg/ml)	211.5 ± 91.5	363.4 ± 128.7	<0.0001

* Dati disponibili per 16 pazienti nel gruppo senza CKD e per 75 pazienti nel gruppo con CKD

Tabella 4 Variabili associate in modo indipendente alla PWV nell'intera popolazione dello studio (n = 183) e nel gruppo dei pazienti con CKD (n = 126) all'analisi di regressione multipla stepwise

	Popolazione dello studio (n = 183)		Pazienti con CKD (n = 126)	
	β	p	β	p
	$R^2 = 48\%$		$R^2 = 38\%$	
Età	0.22	0.002	0.21	0.018
Fumo di sigaretta	0.13	0.028	NS	NS
Diabete	0.12	0.037	0.17	0.044
PAM	0.17	0.004	0.20	0.015
Prodotto calcio-fosforo	0.15	0.023	NS	NS
(Log) Albuminuria	0.26	<0.0001	0.18	0.034
8-iso-PGF2-alfa	0.21	0.003	0.23	0.007

Le altre covariate incluse nell'analisi comprendono, oltre le variabili sopra riportate, il sesso, il BMI, il GFR, la trigliceridemia ed anche, nell'intera popolazione esaminata, ma non nei pazienti con CKD, il colesterolo HDL e l'uricemia, le cui relazioni con la PWV, presenti all'analisi univariata, perdono significatività statistica all'analisi multivariata. La successiva introduzione nei modelli multivariati accanto all'8-ISO-PGF 2 α , di ICAM-1, VCAM-1, TGF- β , ET-1, PIP, CT-1, HS-PCR, IL-6, fetuina, ciascuna inserita separatamente dalle altre, non ha evidenziato associazioni statisticamente significative di nessuna di tale molecole con la PWV. L'inclusione in questi modelli della pressione di polso o della pressione sistolica in luogo della pressione media o la sostituzione dei valori pressori clinici con i corrispondenti valori tensivi delle 24 ore od ancora l'inserimento della clearance della creatinina stimata mediante la formula di Cockcroft, invece del GFR stimato mediante l'equazione dello studio MDRD, non modifica sostanzialmente il risultato delle analisi di regressione.

Tabella 6 Predittori indipendenti della A1x nell'intera popolazione dello studio (n = 183) e nel gruppo dei pazienti con CKD (n = 126)

	Popolazione dello studio (n = 183)		Pazienti con CKD (n = 126)	
	β	p	β	p
Età	0.21	0.001	0.23	0.005
Sesso (0 = Donne; 1= Uomini)	-0.15	0.026	-0.003	NS
Altezza	-0.16	0.022	- 0.16	0.05
PAM	0.27	<0.0001	0.31	<0.0001
Frequenza cardiaca	- 0.38	<0.0001	- 0.45	<0.0001
(Log) Albuminuria	0.19	0.002	0.22	0.004

Le altre covariate incluse nell'analisi comprendono, oltre le variabili sopra riportate, il prodotto Ca x P e, nell'intera popolazione esaminata, ma non nei pazienti con CKD, anche l'eGFR le cui correlazioni con l'A1x presenti all'analisi univariata, perdono significatività statistica all'analisi multivariata. La successiva introduzione nei modelli multivariati di ICAM-1, VCAM-1, TGF- β , ET-1, PIP, CT-1, HS-PCR, IL-6, 8-ISO-PGF 2 α , fetuina, ciascuna inserita separatamente dalle altre, non ha evidenziato associazioni statisticamente significative di nessuna di tale molecole con l'A1x,. L'inclusione in questi modelli della pressioni di polso o della pressione sistolica in luogo della pressione media o la sostituzione dei valori pressori clinici con i corrispondenti valori tensivi delle 24 ore od ancora l'inserimento della clearance della creatinina stimata mediante la formula di Cockcroft, invece del GFR stimato mediante l'equazione dello studio MDRD, non modifica sostanzialmente il risultato delle analisi di regressione.

	Tutti i soggetti		Soggetti con CKD	
	r	p	r	p
Età'	0.49	< 0.0001	0.38	< 0.0001
Indice di massa corporea	0.21	0.005	0.23	0.002
PAS clinica	0.39	< 0.0001	0.40	< 0.0001
Pressione di polso (PP) clinica	0.42	< 0.0001	0.42	< 0.0001
PAM clinica	0.26	0.0004	0.29	0.0002
Glicemia	0.33	< 0.0001	0.28	0.0003
Creatininemia	0.39	< 0.0001	0.19	0.01
Clearance della creatina/BSA*	-0.46	< 0.0001	-0.20	0.008
eGFR (equazione MDRD)	-0.48	< 0.0001	-0.22	0.004
(Log) Escrezione urinaria di albumina	0.50	< 0.0001	0.43	< 0.0001
Fosforemia	0.42	< 0.0001	0.32	< 0.0001
Calcemia x Fosforemia	0.45	< 0.0001	0.37	< 0.0001
HDLc	-0.17	0.02	-0.09	NS
(Log) trigliceridemia	0.33	< 0.0001	0.24	0.002
Uricemia	0.33	< 0.0001	0.13	NS
PAS 24 ore	0.44	< 0.0001	0.45	< 0.0001
PP 24 ore	0.49	< 0.0001	0.47	< 0.0001
PAM 24 ore	0.23	0.001	0.26	0.0007
Endotelina-1	0.44	< 0.0001	0.34	< 0.0001
ICAM-1 solubile	0.42	< 0.0001	0.31	< 0.0001
VCAM-1 solubile	0.38	< 0.0001	0.29	0.0001
Transforming growth factor- β	0.42	< 0.0001	0.24	0.002
Proteina C-reattiva HS	0.46	< 0.0001	0.33	< 0.0001
8-ISO-prostaglandina-F2 α	0.50	< 0.0001	0.37	< 0.0001
Interleuchina-6	0.41	< 0.0001	0.26	0.0006

Tabella 3. Correlazioni univariate della PWV aortica nell'intera popolazione studiata (n = 183) e nei soggetti con CKD (n = 126)

* La clearance della creatinina è stata stimata mediante la formula di Cockcroft-Gault e corretta per la superficie corporea (BSA)

	Tutti i soggetti		Soggetti con CKD	
	r	p	r	p
Età'	0.44	< 0.0001	0.30	0.0001
Altezza	- 0.40	< 0.0001	- 0.34	< 0.001
Indice di massa corporea	0.15	0.05	0.22	0.003
PAS clinica	0.39	< 0.0001	0.43	< 0.0001
PAD clinica	0.17	0.02	0.19	0.01
Pressione di polso (PP) clinica	0.35	< 0.0001	0.40	< 0.0001
PAM clinica	0.33	< 0.0001	0.36	< 0.0001
Frequenza cardiaca clinica	- 0.45	< 0.0001	- 0.40	< 0.0001
Creatininemia	0.22	0.004	0.06	NS
Clearance della creatinina/BSA*	-0.35	< 0.0001	-0.07	NS
eGFR (equazione MDRD)	-0.35	< 0.0001	-0.08	NS
(Log) Escrezione urinaria di albumina	0.43	< 0.0001	0.32	< 0.0001
Fosforemia	0.30	< 0.0001	0.19	0.01
Calcemia x Fosforemia	0.30	< 0.0001	0.24	0.002
PAS 24 ore	0.33	< 0.0001	0.40	< 0.0001
PAD 24 ore	0.14	0.07	0.17	0.027
PP 24 ore	0.28	0.0002	0.35	< 0.0001
PAM 24 ore	0.24	0.002	0.29	0.0002
Frequenza cardiaca delle 24 ore	- 0.39	< 0.0001	- 0.35	< 0.0001
Endotelina-1	0.35	< 0.0001	0.24	0.002
ICAM-1 solubile	0.32	< 0.0001	0.17	0.027
VCAM-1 solubile	0.31	< 0.0001	0.19	0.01
Transforming growth factor- β	0.29	0.00015	0.14	0.06
Proteina C-reattiva HS	0.30	0.0001	0.17	0.02
8-ISO-prostaglandina-F2 α	0.36	< 0.0001	0.22	0.003
Interleuchina-6	0.30	0.0001	0.15	0.05

Tabella 5. Correlazioni univariate della AIX aortico nell'intera popolazione studiata (n = 183) e nei soggetti con CKD (n = 126)

* La clearance della creatinina è stata stimata mediante la formula di Cockcroft-Gault e corretta per la superficie corporea (BSA)

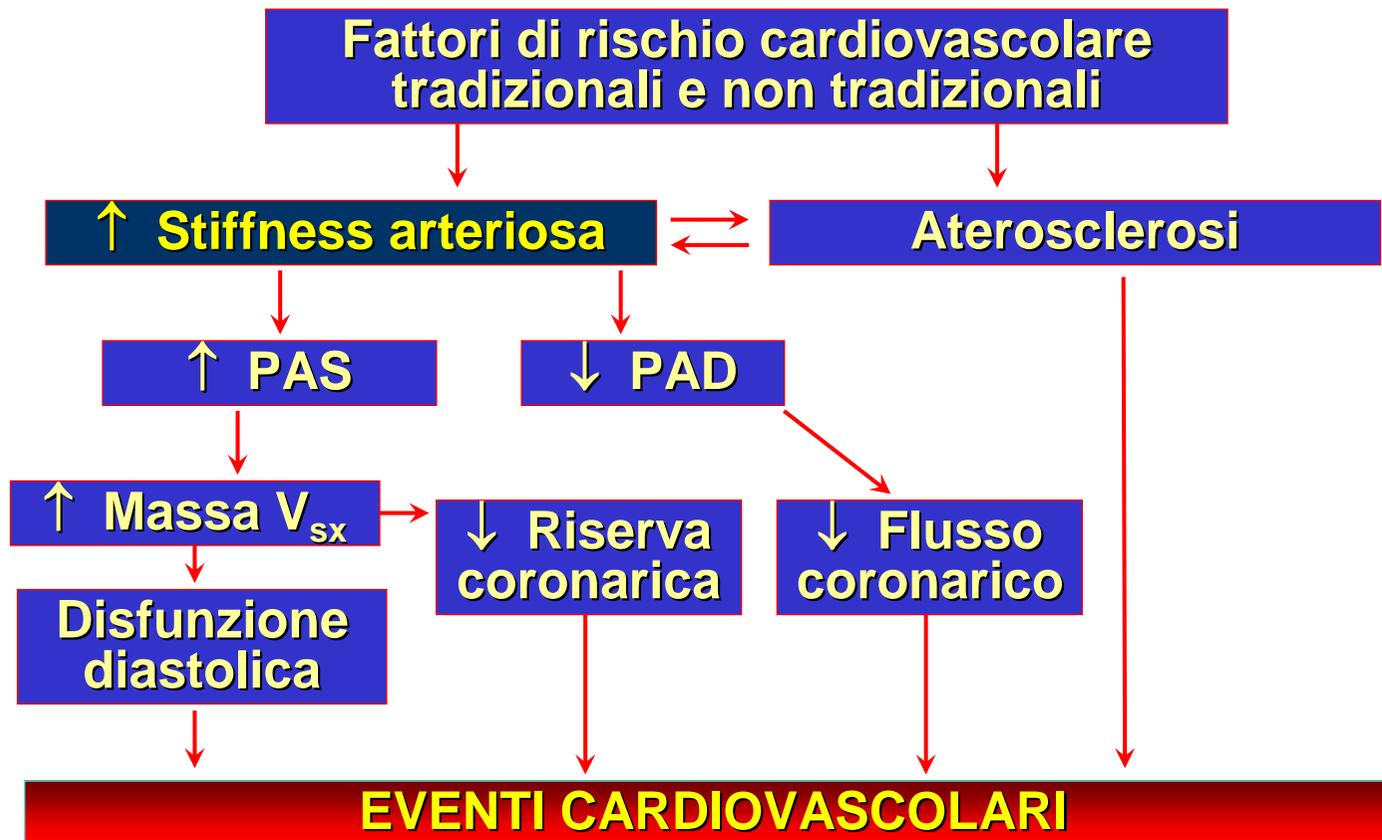


Figura 1. Meccanismi attraverso i quali l'aumento della stiffness arteriosa conduce ad un aumento del rischio cardiovascolare

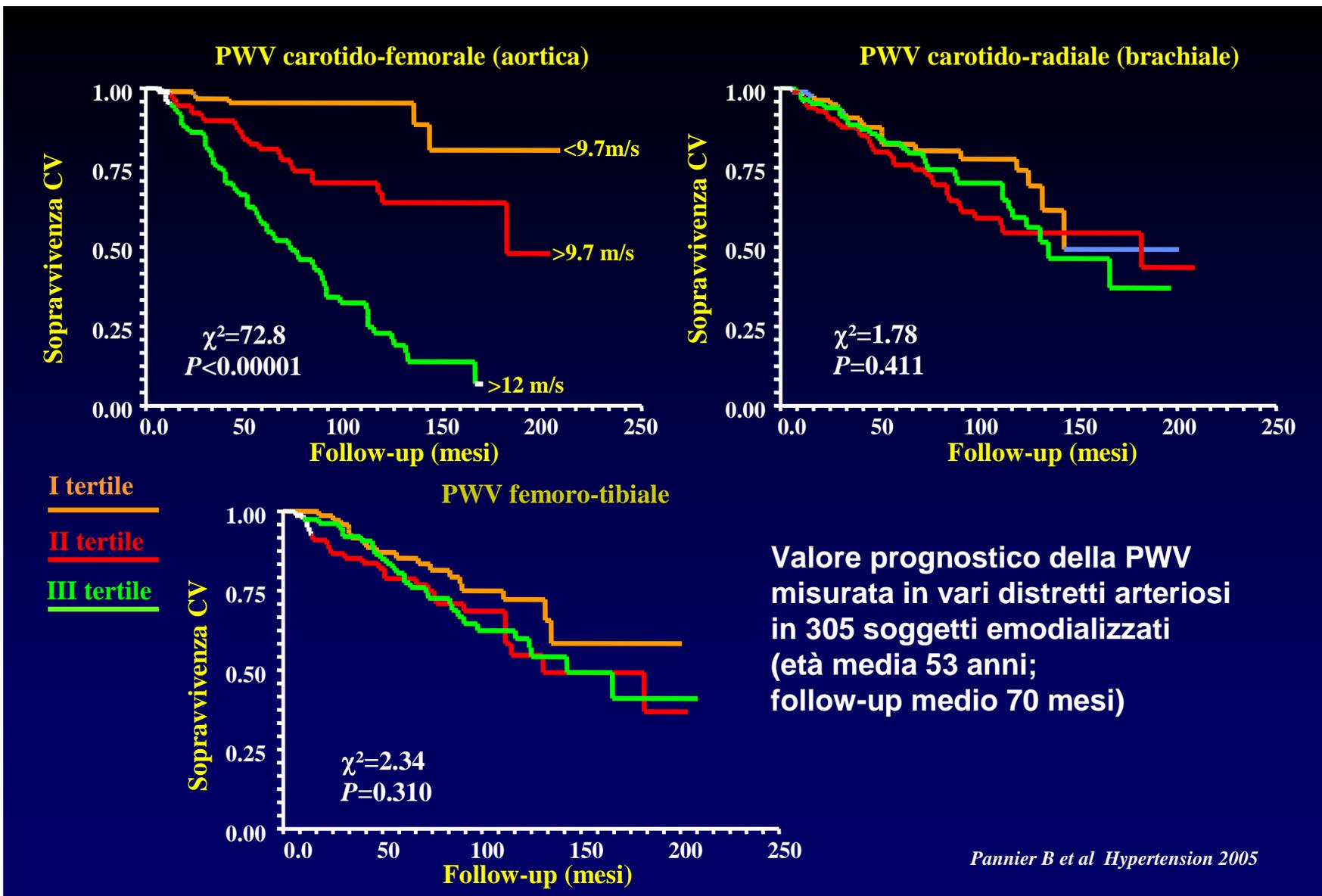
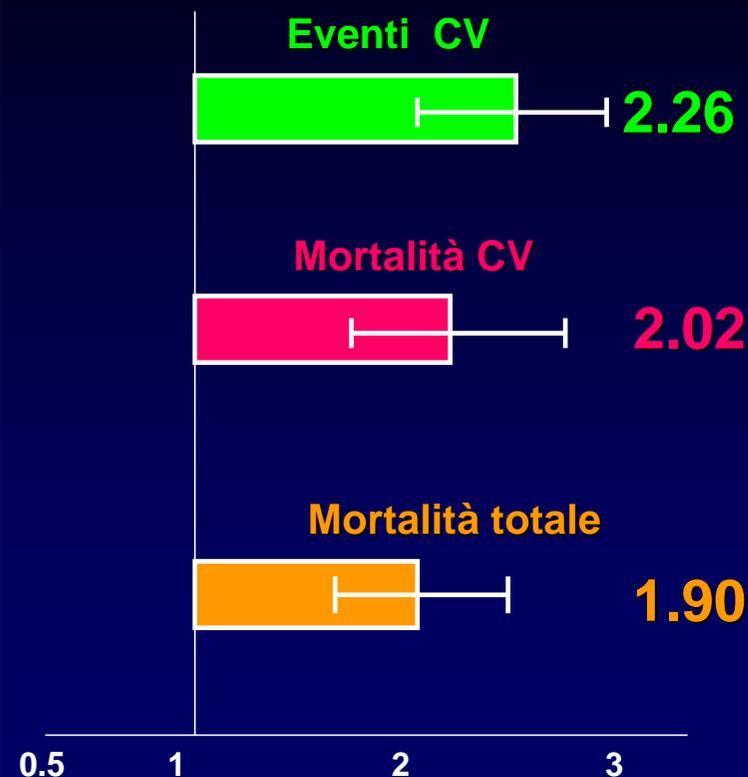


Figura 8. Valore prognostico della PWV misurata in vari distretti arteriosi in un gruppo di soggetti emodializzati

Rischio relativo indipendente di outcomes CV e di mortalità totale nei soggetti con elevata PWV aortica in una meta-analisi che ha incluso 17 studi per un totale di 15877 soggetti (follow-up medio 7.7 aa)

Autore (anno)	Tipo di pazienti (n)
Anderson (2009)*	Pop.generale (174)
Blacher (1999)	ESRD (241)
Choi (2007)	Paz. con CHD (497)
Cruickshank (2002)*	Diabetici (394)
Laurent (2001)	Ipertesi (1980)
Mattace-Raso (2006)	Pop. generale (2835)
Meaume (2001)	Anziani >70 aa (141)
Mitchell (2010)	Pop.generale (2232)
Pannier (2005)	ESRD (305)
Shoji (2001)	ESRD (265)
Shokawa (2005)	Pop.generale (492)
Sutton-Tyrrell (2005)	Anziani (2488)
Terai (2008)	Ipertesi (676)
Wang (2010) (uomini)	Pop.generale (674)
Wang (2010) (donne)	Pop.generale (598)
Willum-Hansen (2006)	Pop.generale (1678)
Zoungas (2007)	ESRD (207)

* Solo dati di mortalità totale



Vlachopoulos C et al, JACC 2010;55:1318-27

Figura 9. Rischio relativo indipendente di outcomes cardiovascolari e di mortalità totale nei soggetti con elevata PWV aortica in una meta-analisi che ha incluso 17 studi per un totale di 15.877 soggetti

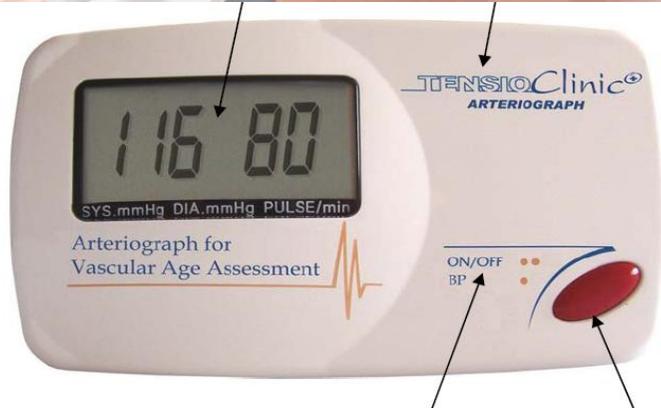
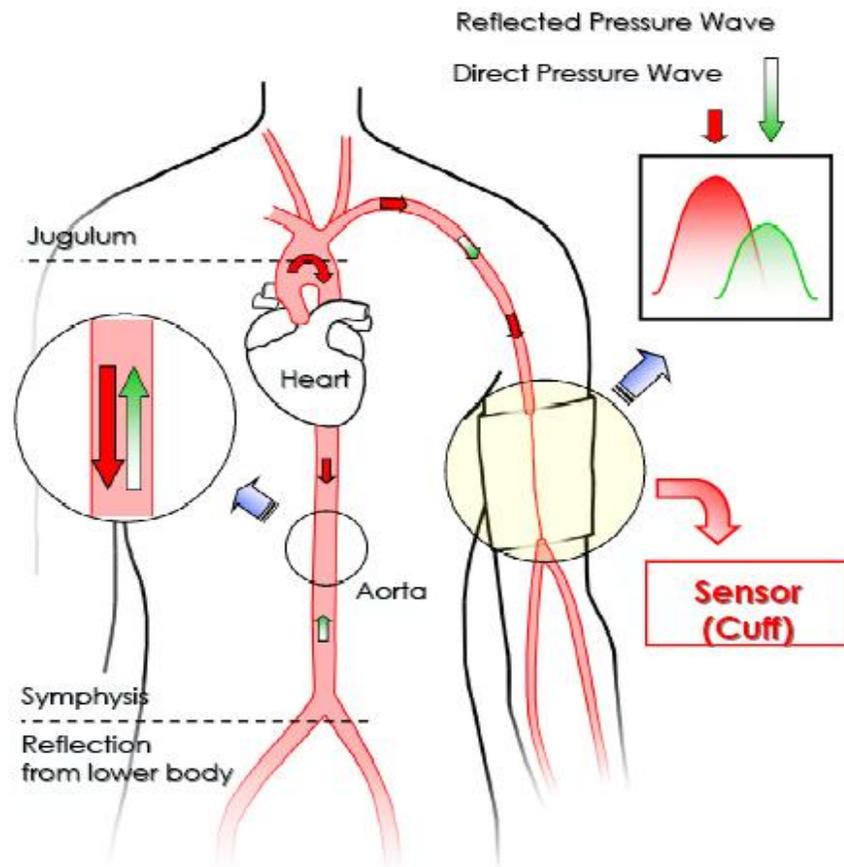
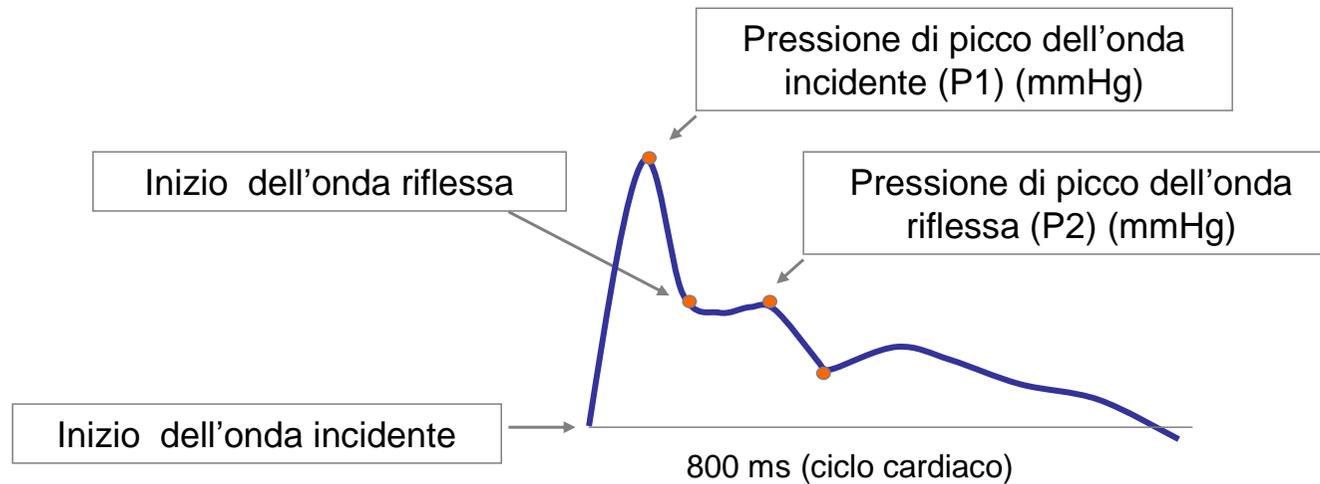


Figura 2. Dispositivo oscillometric ARTERIOGRAPH che consente la misurazione simultanea della pressione arteriosa brachiale, della PWV aortica e dell'augmentation index.

Calcolo della PWV e dell'Alx con il sistema oscillometrico Arteriograph



La *pulse wave velocity* (PWV) è calcolata come rapporto tra la distanza giugulo/sinfisi (in metri) ed il tempo/2 (in secondi) che intercorre tra l'inizio dell'onda incidente e l'inizio dell'onda riflessa (determinati matematicamente come derivata prima e derivata seconda).

L' "*augmentation index*" (Alx) brachiale è calcolato come $P2 - P1 / \text{pressione di polso} \times 100$.

Baulmann J et al J Hypertens 2008, 26:523–528

Figura 3. Calcolo della PWV e dell'augmentation index brachiale mediante il dispositivo oscillometrico ARTERIOGRAPH

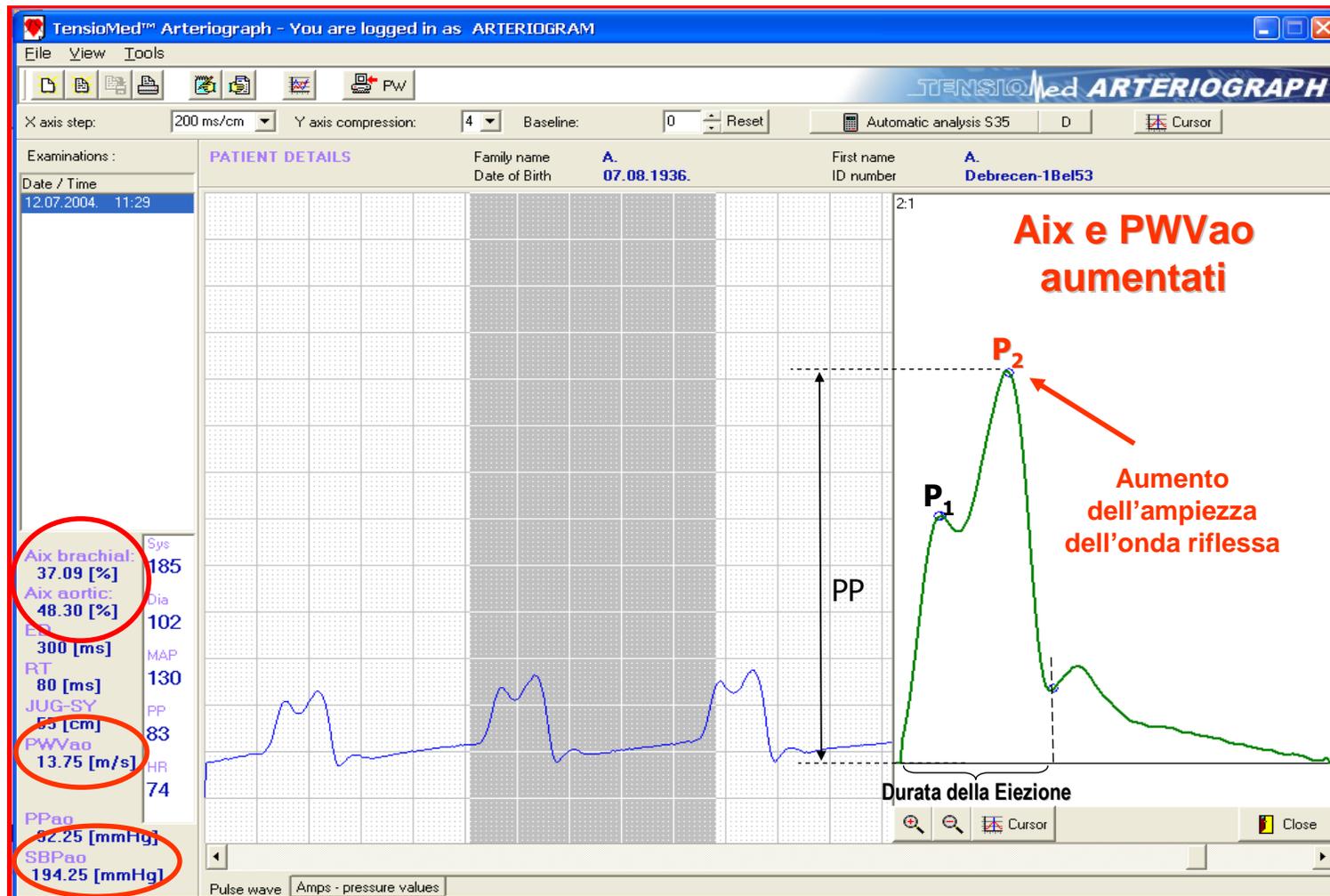


Figura 4. Esempio di determinazione dell'augmentation index mediante ARTERIOGRAPH

TENSIOMED™
TensioMed™ Arteriograph
 Arterial Stiffness Report

Patient details

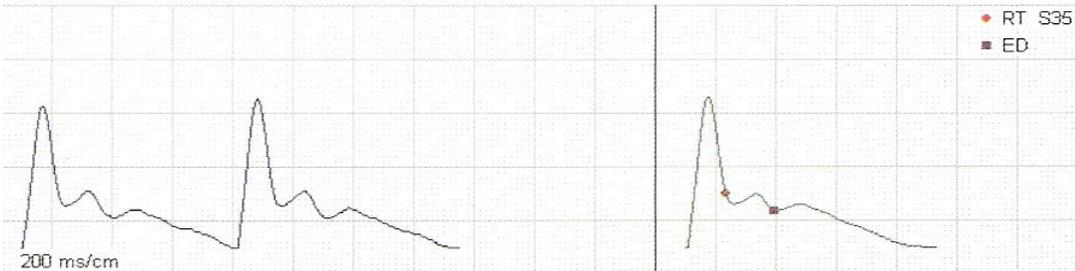
Name: FM
 Date of Birth: 1981.02.22. Height: 170 cm BMI: 19.03 Cholesterol: 4.00 mmol/l
 Sex: Female Weight: 55 kg Smoker: No
 Comment:
 10 year risk of fatal CVD (EHRC score): 0% (low risk)

Study data

Examination date and time: 2006.05.26. 13:08 JUG-SY: 50 cm
 Operator's name: ARTERIOGRAM
 Sys: 140 mmHg Dia: 71 mmHg HR: 78 /min MAP: 94 mmHg PP: 69 mmHg

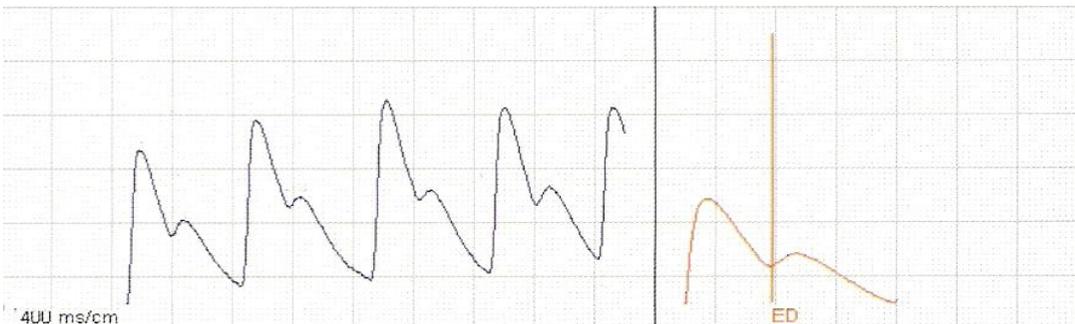
Results S 35

Aix brachial: -64.17 % ED: 295 ms PWVao: 7.46 m/s SBPao: 119.60 mmHg
 Aix aortic: 5.36 % RT: 134 ms SD_{PWVao}: 0.19 m/s



Results D

DRA: 57 SAI: 51.32 % DAI: 48.68 %



Automatic analysis

Aix brachial: -64.17 % PWVao: 7.46 m/s

Figura 5. Esempio di report fornito dall'ARTERIOGRAPH

A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods

Johannes Baulmann^a, Ulrich Schillings^b, Susanna Rickert^b, Sakir Uen^b, Rainer Düsing^b, Miklos Illyes^c, Attila Cziraki^c, Georg Nickenig^b and Thomas Mengden^b

Introduction Pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (AIx) are parameters of arterial stiffness and wave reflection. PWV and AIx are strong indicators for cardiovascular risk and are used increasingly in clinical practice. Previous systems for assessment of PWV and AIx are investigator dependent and time consuming. The aim of this study was to validate the new oscillometric method (Arteriograph) for determining PWV and AIx by comparing it to two clinically validated, broadly accepted tonometric and piezo-electronic systems (SphygmoCor and Complior).

versus Arteriograph) were very closely correlated ($r = 0.92$, $P < 0.001$).

Perspectives The Arteriograph is a new, easy-to-use and time-effective method for assessing arterial stiffness and wave reflection. *J Hypertens* 26:523–528 © 2008 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins.

Journal of Hypertension 2008, 26:523–528

Keywords: arterial stiffness, Arteriograph, augmentation index, Complior, oscillometry, pulse wave velocity, SphygmoCor, tonometry, validation

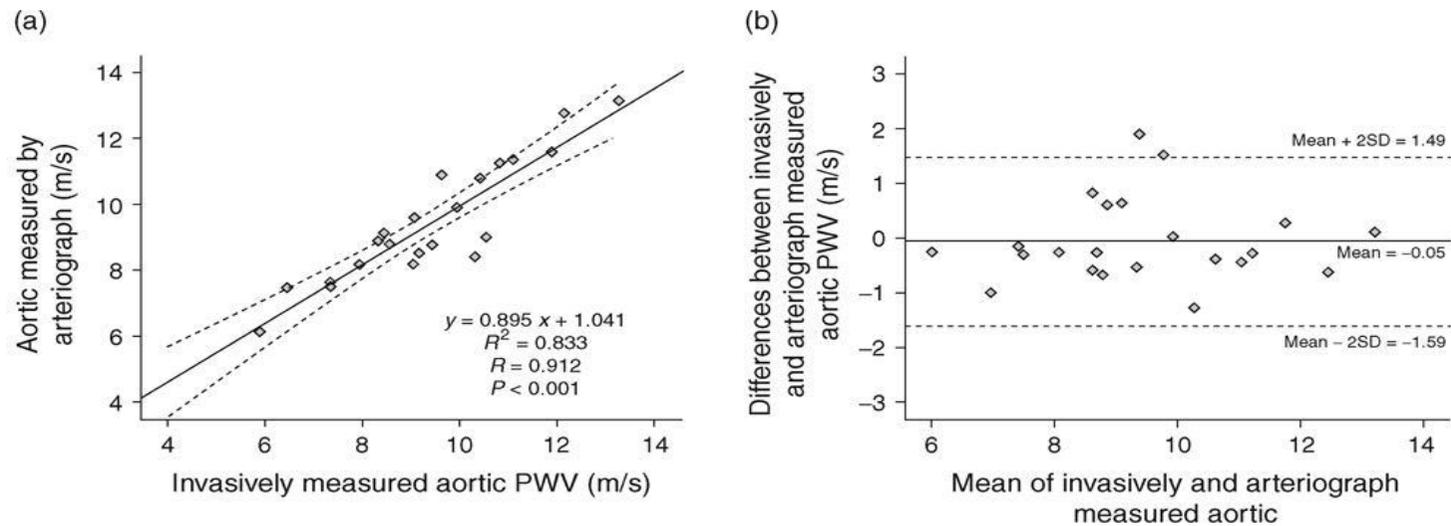
	n	Media	DS
SphygmoCor PWV	86	7.62	1.92
Complior PWV	78	8.08	1.84
Arteriograph PWV	77	7.82	1.55

Figura 6. Valori medi di PWV aortica ottenuti con le tre metodiche nello studio di Baulman (29)

Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity

Horváth, Iván G; et al

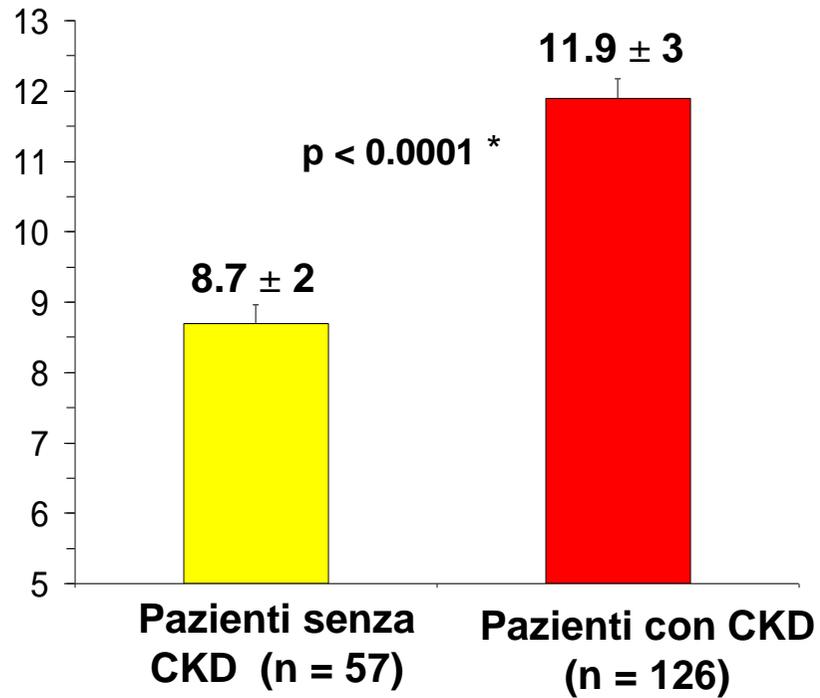
Journal of Hypertension. 28(10):2068-2075, October 2010.



Comparison of the aortic pulse wave velocity between the aortic root and bifurcation, measured invasively with intra-aortic catheter and with oscillometric Arteriograph device. (a) Relationship between invasively measured aortic PWV (mean of manually and automatically obtained values) and aortic PWV measured by Arteriograph. (b) Bland–Altman analysis of mean values and differences. PWV, pulse wave velocity.

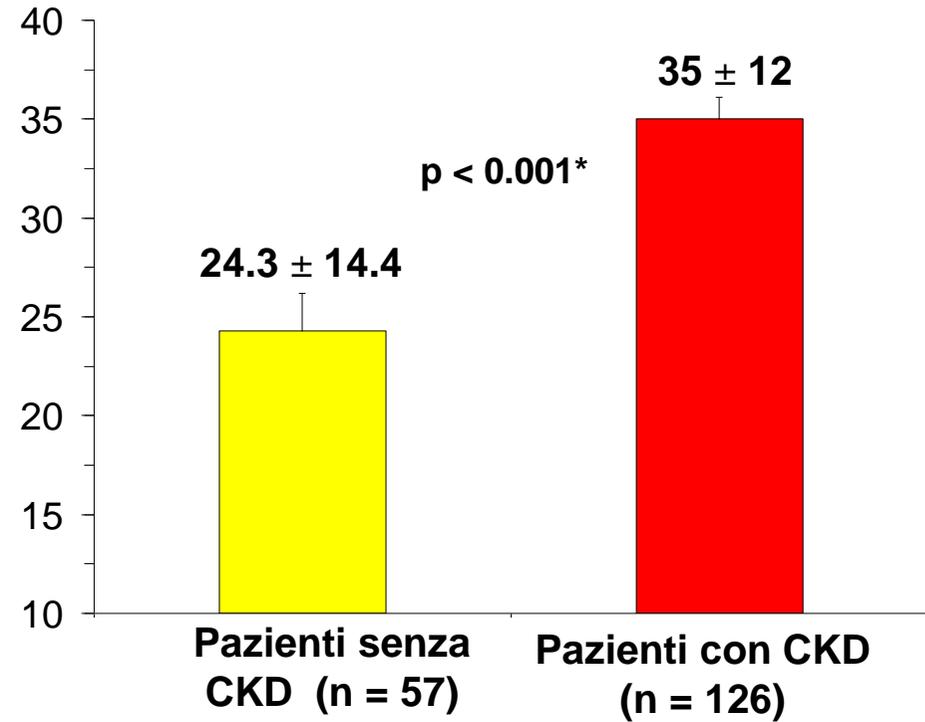
Figura 7. Comparazione tra la PWV aortica ottenuta con metodica invasiva e quella ottenuta mediante ARTERIOGRAPH (32)

Pulse wave velocity aortica (m/s)



* ANCOVA: $p < 0.001$ dopo correzione per l'età e la PAM

Augmentation index (%)



* ANCOVA: $p = 0.013$ dopo correzione per l'età e la PAM

Figura 10. Pulse wave velocity ed Augmentation index aortici nei pazienti con e senza CKD. I numeri sugli istogrammi rappresentano le medie e le deviazioni standard e le barre sugli istogrammi gli errori standard (SEM)

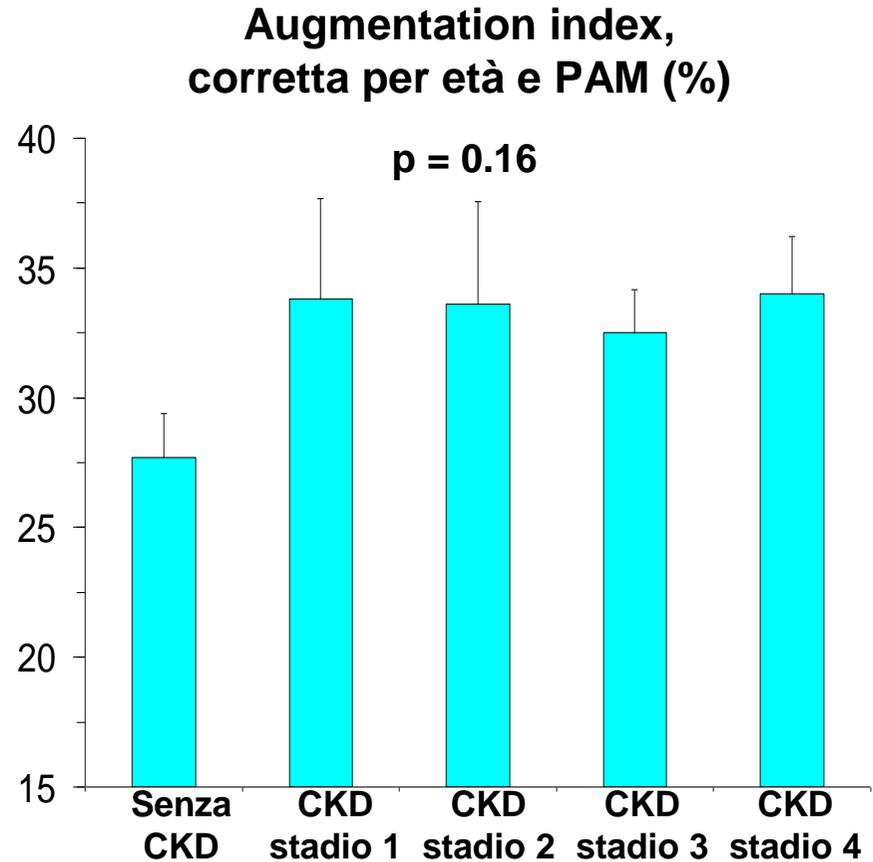
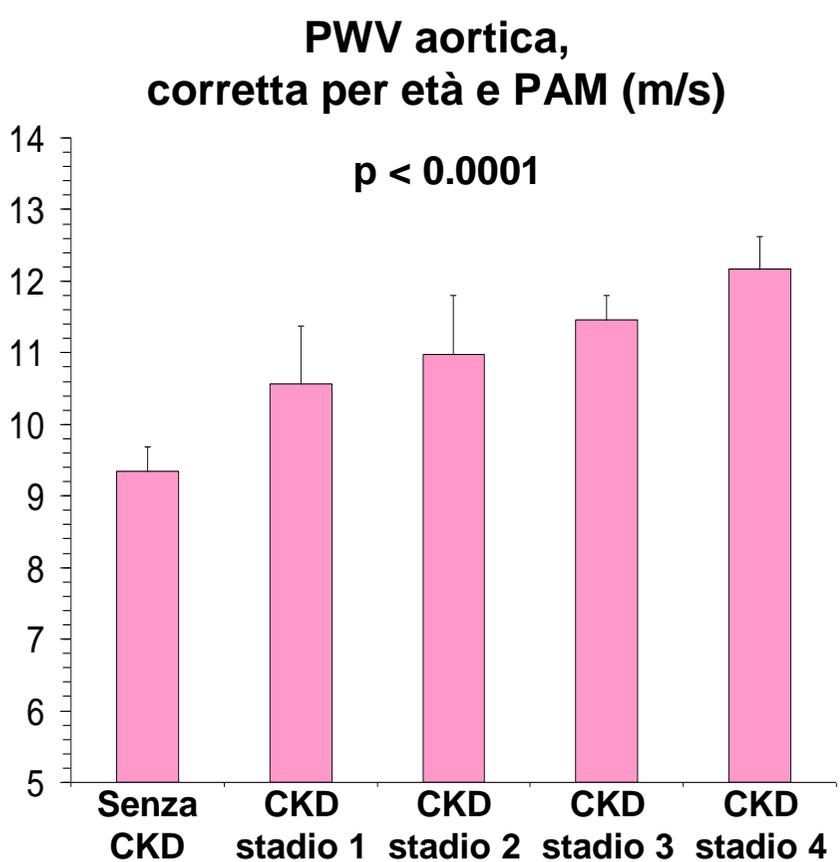
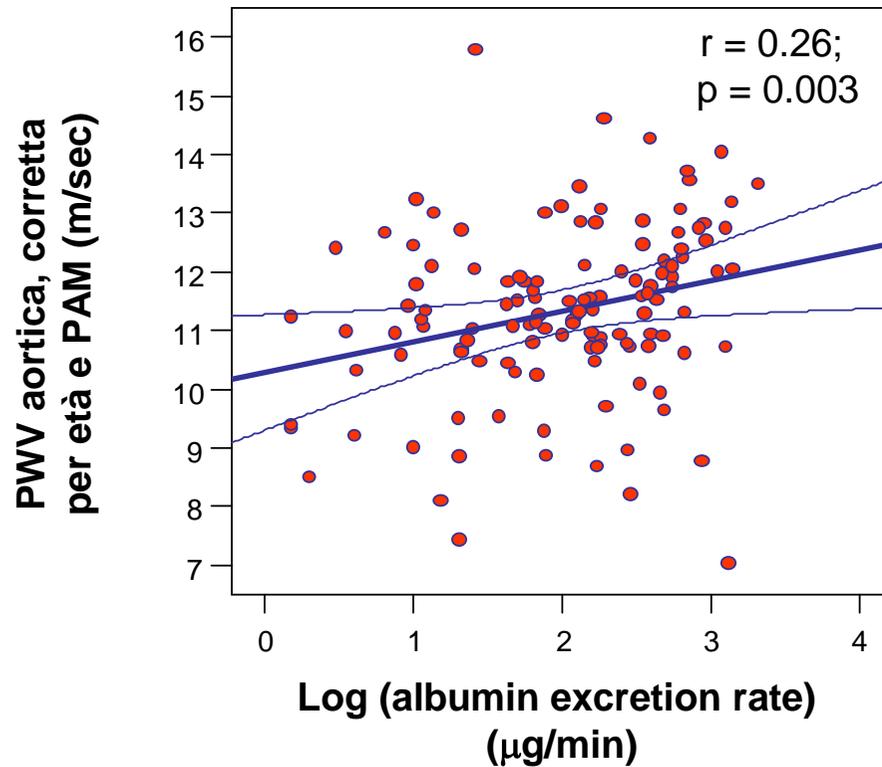


Figura 11. Valori di pulse wave velocity (a sinistra) e di augmentation index (a destra), corretti per età e pressione arteriosa media (PAM), nei pazienti ipertesi senza CKD ed in quelli con CKD distinti sulla base della stadiazione NKF in 4 stadi . I dati sono espressi come medie + SEM.

PAZIENTI CON CKD (N = 126)



TUTTI I PAZIENTI (N = 183)

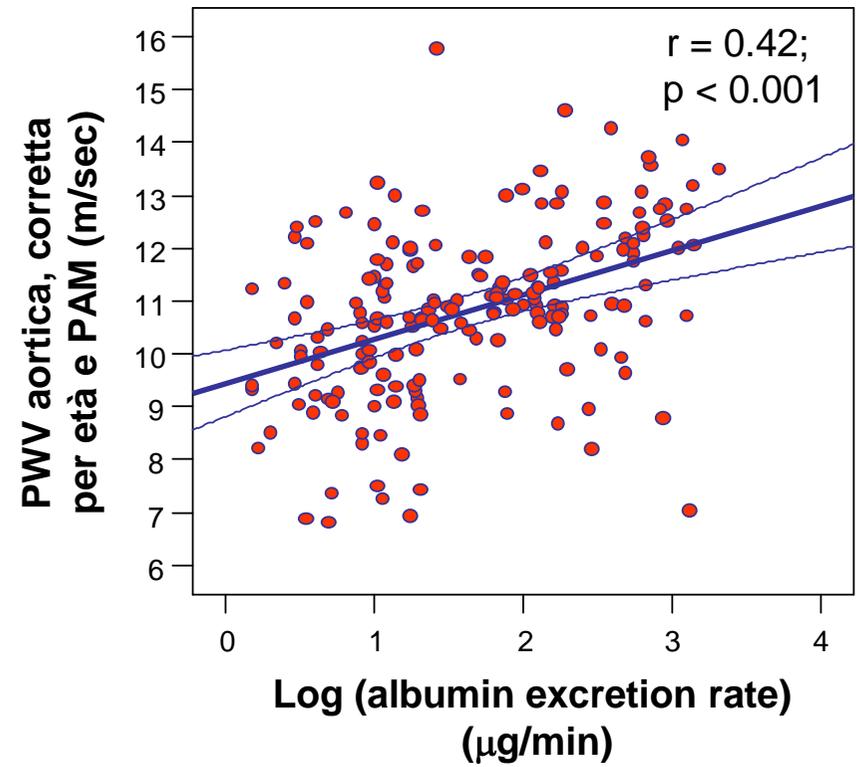
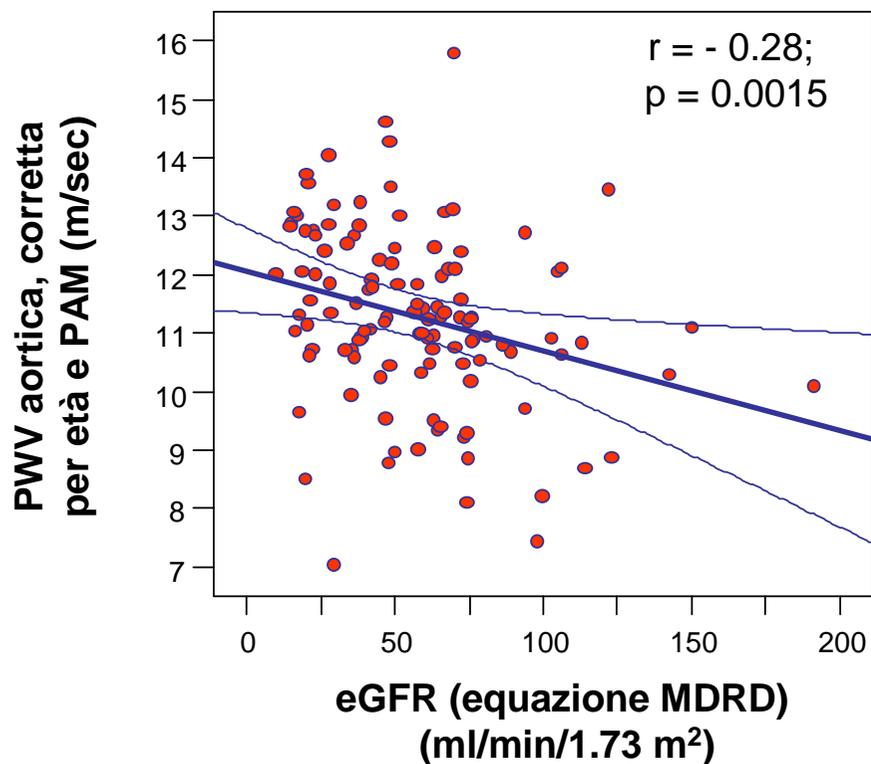


Figura 12. Correlazioni tra la PWV aortica, corretta per età e PAM, e l'escrezione urinaria di albumina, trasformata logaritmicamente, nei soggetti con CKD e nella totalità dei pazienti esaminati.

PAZIENTI CON CKD (N = 126)



TUTTI I PAZIENTI (N = 183)

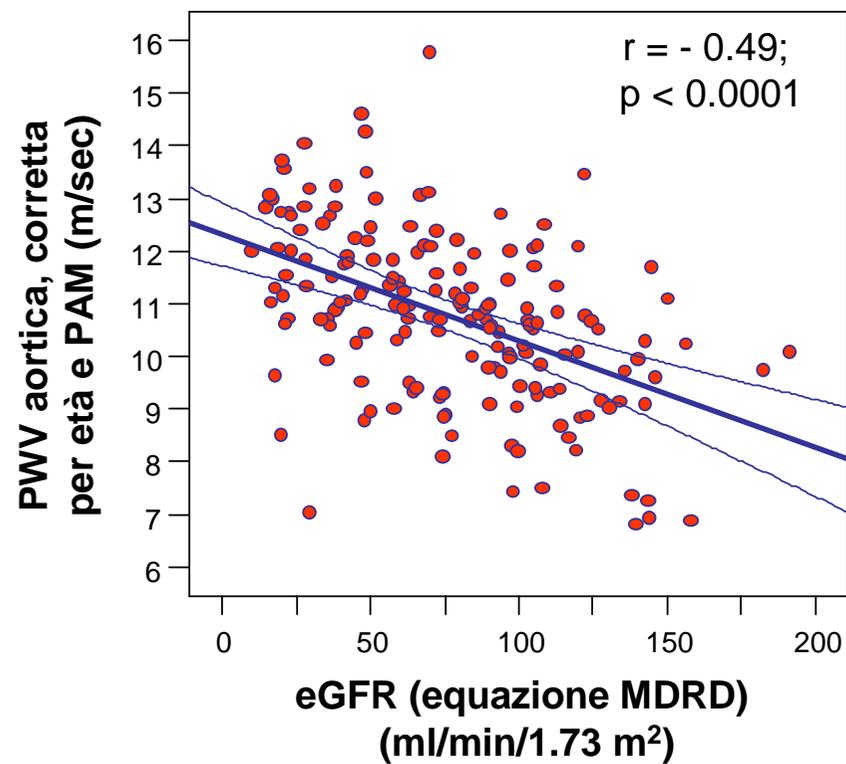
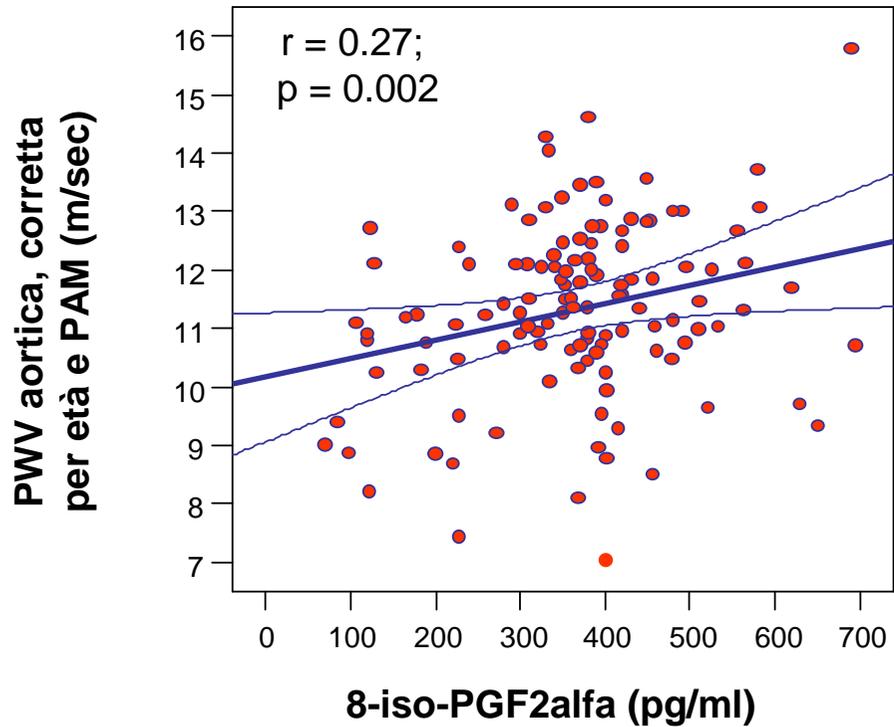


Figura 13. Correlazioni inverse tra la PWV aortica, corretta per età e PAM, ed il filtrato glomerulare, stimato mediante l'equazione MDRD a 4 variabili (eGFR), nei soggetti con CKD e nella totalità dei pazienti esaminati.

PAZIENTI CON CKD (N = 126)



TUTTI I PAZIENTI (N = 183)

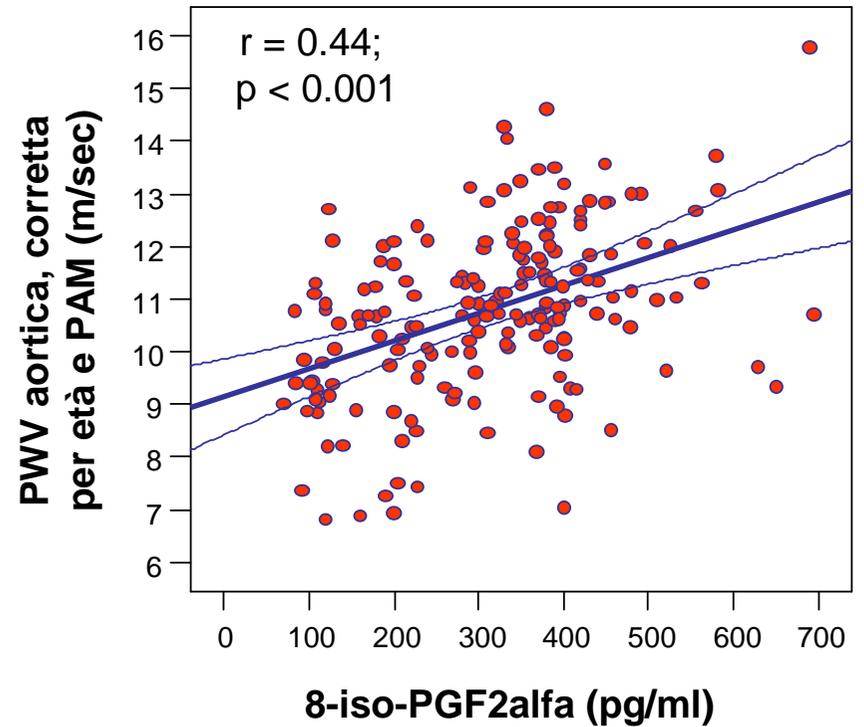
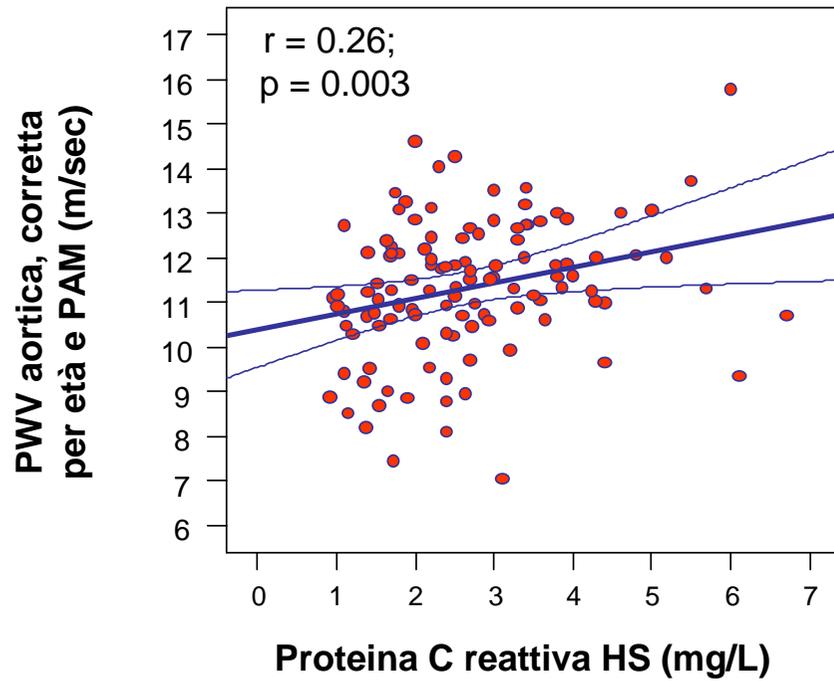


Figura 14. Correlazioni dirette tra la PWV aortica, corretta per età e PAM, e l'isoprostano 8-iso-PGF-2 α , nei soggetti con CKD e nella totalità dei pazienti esaminati.

PAZIENTI CON CKD (N = 126)



TUTTI I PAZIENTI (N = 183)

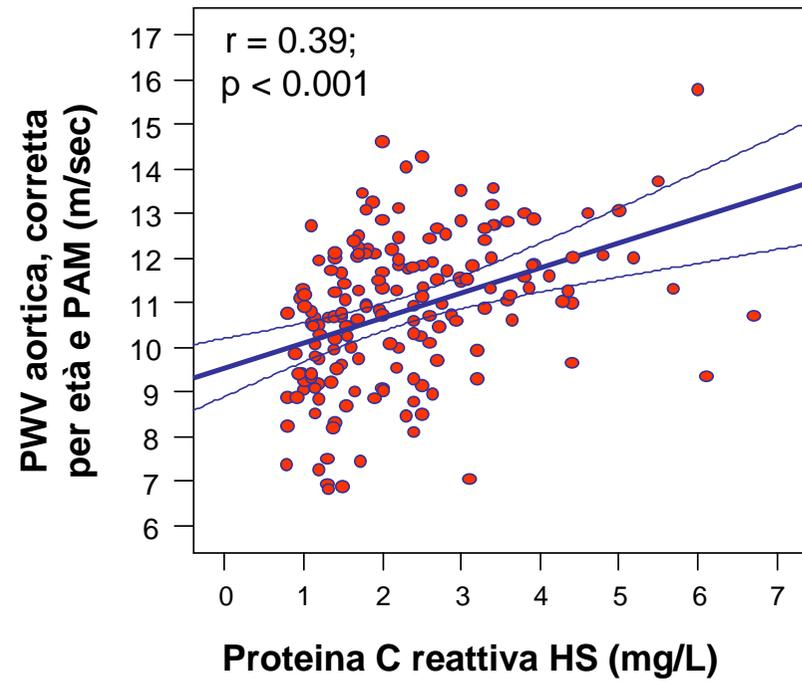
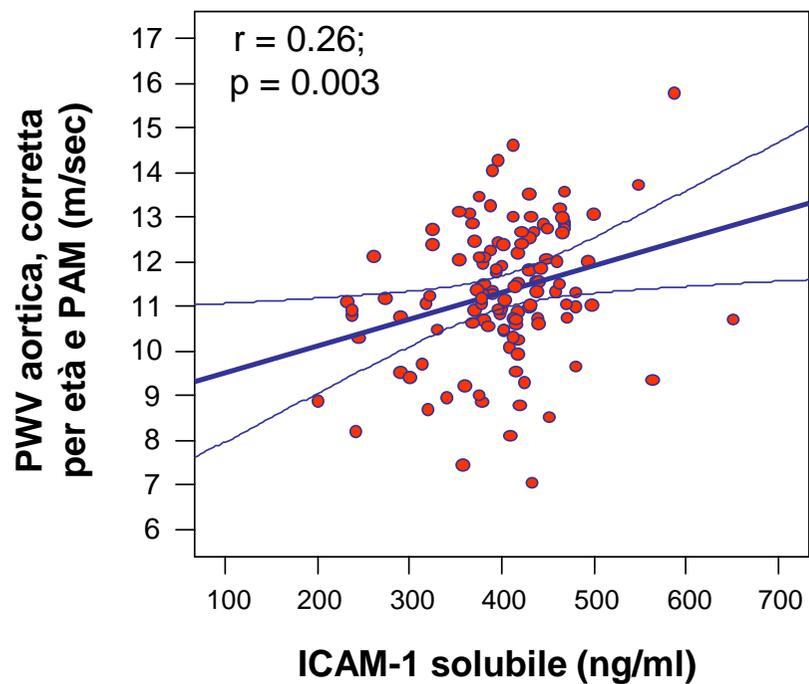


Figura 15. Correlazioni dirette tra la PWV aortica, corretta per età e PAM, e la proteina C reattiva ad alta sensibilità (HS) nei soggetti con CKD e nella totalità dei pazienti esaminati.

PAZIENTI CON CKD (N = 126)



TUTTI I PAZIENTI (N = 183)

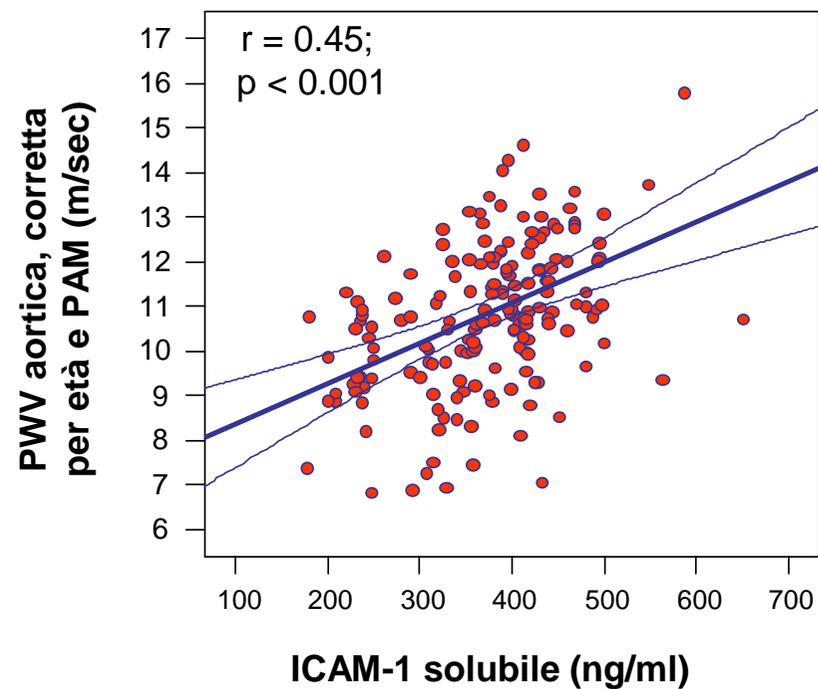
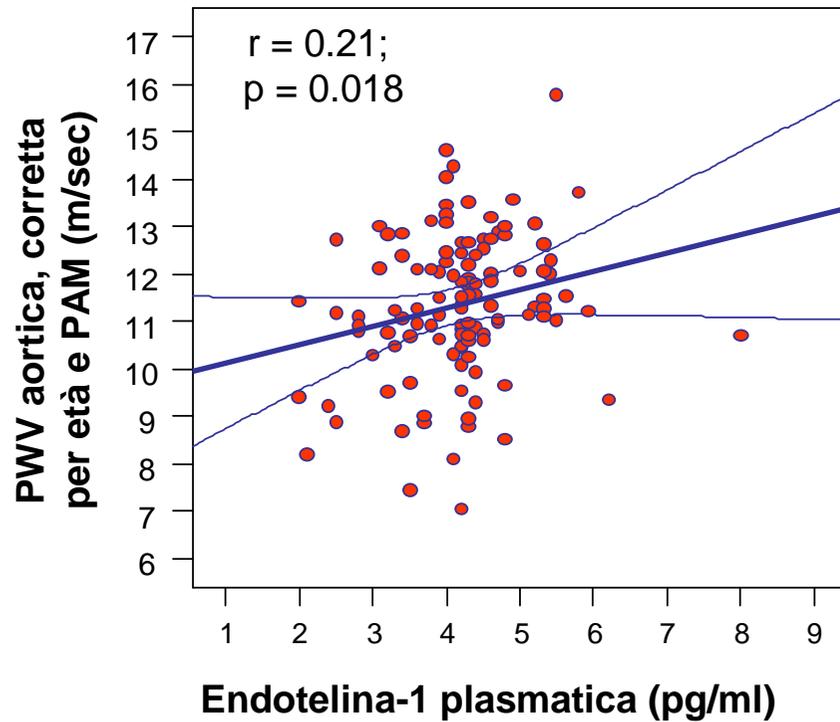


Figura 16. Correlazioni positive tra la PWV aortica, corretta per età e PAM, ed i livelli plasmatici di ICAM-1 solubile nei soggetti con CKD e nella totalità dei pazienti esaminati.

PAZIENTI CON CKD (N = 126)



TUTTI I PAZIENTI (N = 183)

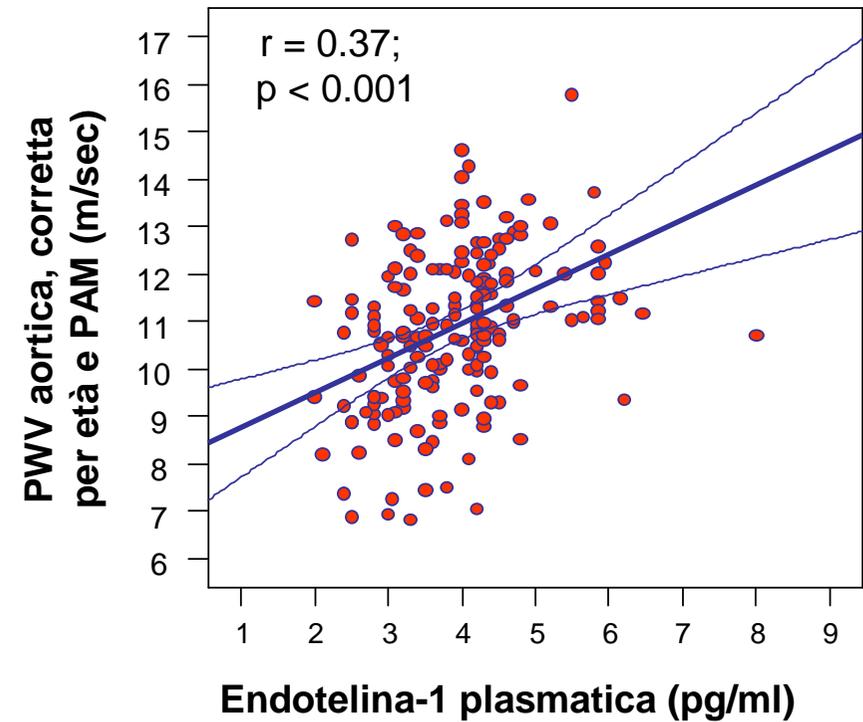


Figura 17. Correlazioni positive tra la PWV aortica, corretta per età e PAM, ed i livelli plasmatici di endotelina-1 nei soggetti con CKD e nella totalità dei pazienti esaminati.

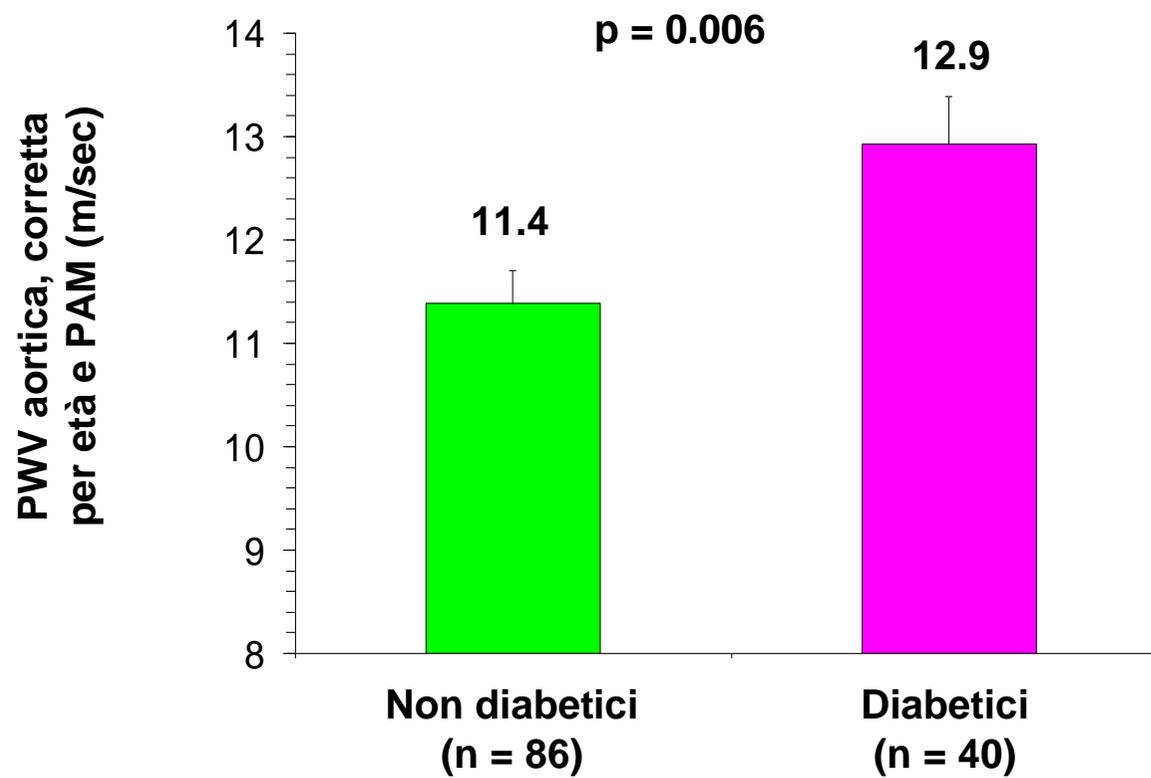


Figura 18. Valori di PWV aortica, corretta per età e PAM, in pazienti con CKD, in presenza ed in assenza di diabete.