

Ε. Αναστασάκης<sup>1</sup>, Ν. Παπαντωνίου<sup>1</sup>,  
Γ. Δασκαλάκης<sup>1</sup>, Ι. Ανδρεάδου<sup>2</sup>,  
Σ. Μεσογίτης<sup>1</sup>, Α. Αντσακλής<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλε-  
ξάνδρα»

<sup>2</sup>Εργαστήριο Φαρμακολογίας του Πανεπι-  
στημίου Αθηνών

# Πιλοτική μελέτη της Doppler Υπερηχογραφίας των Μητριάιων Αρτηριών και της Ενδοθηλιακής Λειτουργίας με την εμφάνιση Προεκλαμψίας

## Περίληψη

### Σκοπός

Η προεκλαμψία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Ερευνήσαμε την συσχέτιση μεταξύ της παθολογικής Doppler ροομετρίας των μητριάιων αρτηριών, του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας και των δεικτών ενδοθηλιακής λειτουργίας.

### Υλικό-μέθοδος

Μετρήσαμε το πάχος του έσω χιτώνα της καρωτιδικής αρτηρίας (cIMT: υποκατάστατος δείκτης αρτηριοσκλήρυνσης και προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών επεισοδίων) σε 34 επίτοκες με φυσιολογική μητροπλακουντιακή ροή σε σύγκριση με ομάδα 30 επιτόκων με παθολογική μητροπλακουντιακή ροή κατά την Doppler εξέταση των μητριάιων αρτηριών [μέσος δείκτης παλμικότητας (PI)  $\geq 1.6$ ] διακολπικά στο αναλυτικό γεννητικό υπερηχογράφημα (20-23 εβδομάδες κύησης). Μετρήσαμε επίσης την ταχύτητα του παλμικού κύματος (PWV) και την ενδοθήλιο-εξααρτώμενη αγγειοδιαστολή (FMD) της βραχιόνιου αρτηρίας.

### Αποτελέσματα

Οι επίτοκες με αυξημένη αντίσταση ροής στις μητριάιες αρτηρίες είχαν σημαντικά μεγαλύτερο cIMT στην έσω (αλλά όχι στην κοινή) καρωτιδική αρτηρία ( $0.58 \pm 0.06$  vs  $0.53 \pm 0.08$ , αντίστοιχα,  $p=0.005$ ). Ο κίνδυνος για εμφάνιση προεκλαμψίας ήταν σημαντικά υψηλότερος (6/30 vs 0/34 δηλ 20% vs 0% αντί-

Αλληλογραφία: Ε. Αναστασάκης  
Κουντουριώτου 14, 15235  
Ανω Βοιλήσια, Αθήνα  
Τηλ.: 210-8032236, Fax: 210-8054928

e-mail:  
loufty28@yahoo.gr

Κατατέθηκε 21/1/08  
Έγινε δεκτή 26/1/08

στοιχα,  $p=0.0079$ ) σε σύγκριση με τις επίτοκες με φυσιολογική μητροπλακουντιακή ροή. Το PWV και το FMD δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

#### Συμπέρασμα

Οι επίτοκες με παθολογικά αποτελέσματα κατά την Doppler εξέταση των μητριάων αρτηριών βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο όχι μόνο για εμφάνιση προεκλαμψίας αλλά και για μελλοντική εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος είναι ανεξάρτητος από την εμφάνιση της προεκλαμψίας. Η Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών στις 20-23 εβδομάδες κύησης θα μπορούσε να αποτελέσει προγνωστικό δείκτη για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου.

*Λέξεις - κλειδιά:* προεκλαμψία, Doppler υπερηχογραφία μητριάων αρτηριών, έσω χιτώνας καρωτίδας, καρδιαγγειακός κίνδυνος

#### Εισαγωγή

Πρόσφατη εκτεταμένη μετα-ανάλυση ( $n=3,488,160$  από τις οποίες 198,252 επιπλέχθηκαν με προεκλαμψία) ανέδειξε ότι το ιστορικό προεκλαμψίας αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου στο μέλλον (αρτηριακή υπέρταση, θρομβοεμβολική νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).<sup>1</sup>

Πρόσφατη μελέτη παρουσίασε ότι οι γυναίκες έπειτα από εμφάνιση προεκλαμψίας έχουν αυξημένο πάχος του έσω χιτώνα στις μητριάες και καρωτιδικές αρτηρίες σε σύγκριση με γυναίκες έπειτα από ανεπίπλεκτες κύσεις.<sup>2</sup> Το πάχος του έσω χιτώνα της καρωτίδας [Carotid Intima Media Thickness (cIMT)] αποτελεί δείκτη προκλινικής αρτηριοσκλήρυνσης και ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>3-6</sup>

Η ενδοθήλιο-εξαρωόμενη αγγειοδιαστολή [Flow Mediated Dilatation (FMD)] στη βραχιόνια αρτηρία αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που μπορεί να αναγνωρίσει τους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>7-8</sup> Επιπρόσθετα, μη φυσιολογικό FMD της βραχιόνιας αρτηρίας συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμ-

ψίας.<sup>9-10</sup> Κατ'αυτό τον τρόπο έχει δημιουργηθεί υπόθεση συσχέτισης της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος [pulse wave velocity (PWV)], της υπέρτασης και της εμφάνισης προεκλαμψίας.<sup>11-12</sup> Οι προεκλαμπτικές κύσεις συσχετίζονται με αυξημένη PWV, που αντανακλά την αυξημένη αρτηριακή σκληρία.<sup>11-12</sup>

Παθολογικά αποτελέσματα κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών στις 23 εβδομάδες κύησης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο προεκλαμψίας και υπολειπόμενης ανάπτυξης εμβρύου (IUGR).<sup>13-15</sup>

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η προσπάθεια συσχέτισης της Doppler υπερηχογραφίας των μητριάων αρτηριών κατά το γενετικό υπερηχογράφημα στις 20-23 εβδομάδες κύησης με δομικούς και λειτουργικούς αρτηριακούς δείκτες (cIMT, βραχιόνιο FMD, PWV).

#### Υλικό-Μέθοδος

Μεταξύ Οκτωβρίου 2005 και Φεβρουαρίου 2007, μελετήθηκαν προοπτικά 64 επίτοκες που παρακολουθούνταν στην Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα». Όλες οι επίτοκες κυφορούσαν μονήρεις κύσεις και είχαν ανεπίπλεκτο ιατρικό και μαιευτικό ιστορικό. Με τη χρήση ερωτηματολογίου καταγράφηκαν τα σχετιζόμενα στοιχεία που αφορούσαν το κάπνισμα και το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό (1ου και 2ου βαθμού συγγενείς) που υποδήλωνε την ύπαρξη πρόωρης καρδιαγγειακής νόσου (άνδρες < 55 έτη, γυναίκες < 65 έτη). Καμία από τις επίτοκες δεν λάμβανε φαρμακευτική αγωγή για χρόνια νόσημα και δεν παρουσίαζε καρδιαγγειακή νόσο, υπέρτατική νόσο της κύησης ή σακχαρώδη διαβήτη. Το κάπνισμα ορίστηκε ως  $\geq 1$  τσιγάρο ημερησίως σε διάστημα έως 5 έτη προ της εισόδου στη μελέτη.<sup>16</sup>

Σε όλες τις επίτοκες που παρακολουθούνται στο Νοσοκομείο Αλεξάνδρα προσφέρεται το αναλυτικό υπερηχογράφημα 2ου τριμήνου από τη μονάδα Εμβρυομητρικής Ιατρικής.

Η υπερηχογραφική εξέταση διενεργείται στις 20-23 εβδομάδες κύησης σύμφωνα με τις οδη-

**Πίνακας 1:** Κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά των 2 ομάδων. Η τιμή  $p < 0.032$  θεωρήθηκε σημαντική λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων.

Χαρακτηριστικά	Φυσιολογικά Doppler (n=34)	Παθολογικά Doppler (n=30)	p
Ηλικία (έτη)	29.4 ± 3.5	30.8 ± 3.1	*
Βάρος (kg)	69.7 ± 7.4	71.9 ± 5.3	*
Ύψος (cm)	167 ± 5	166 ± 5	*
BMI πριν την σύλληψη (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 3.0	23.9 ± 2.2	*
BMI στη μελέτη (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 4.7	26.1 ± 4.2	0.74
Κάπνισμα (%)	7 (20.6%)	6 (20%)	*
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	126 ± 7	127 ± 7	0.55
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	78 ± 4	79 ± 5	0.87
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	235 ± 9	240 ± 10	*
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	136 ± 9	140 ± 9	*
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	78 ± 5	77 ± 6	*
LDL/HDL λόγος	1.75 ± 0.15	1.82 ± 0.21	0.15
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	170 ± 7	168 ± 10	0.35
Σάκχαρο πλάσματος (mg/dl)	89 ± 8	90 ± 7	*
Κρεατινίνη πλάσματος (mg/dl)	0.89 ± 0.09	0.91 ± 0.1	*
Ουρικό οξύ πλάσματος (mg/dl)	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.3	0.3
MDA (μmol/l)	1.15 ± 0.28	1.57 ± 0.9	0.011
Ηλικία κύησης στον τοκετό (wk)	39 ± 0.7	37.5 ± 1.2	*
Βάρος νεογνού (g)	3418 ± 216	2908 ± 464	*
Μέσο PI μητριάων αρτηριών	1.08 ± 0.18	1.77 ± 0.24	*
Μέσο cIMT κοινής καρωτίδος (mm)	0.62 ± 0.11	0.63 ± 0.12	0.76
Μέσο cIMT έσω καρωτίδος (mm)	0.53 ± 0.08	0.58 ± 0.06	0.005
FMD (%)	6.54 ± 2.08	5.79 ± 2.28	0.171
PWV καρωτίδος-κερκιδικής (m/sec)	9.11 ± 1.26	9.14 ± 1.34	0.939
PWV καρωτίδος-μηριαίας (m/sec)	6.44 ± 1.07	6.08 ± 1.15	0.202

BMI: Body Mass Index, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, MDA: Μυλονική διαλδεϋδη, PI: δείκτης παλμικότητας, cIMT: carotid intima-media thickness, FMD: ενδοθήλιο-εξααρτώμενη αγγειοδιαστολή, PWV: ταχύτητας του σφνγμικού κύματος

\*Το βάρος και το ύψος δεν συγκρίθηκαν στατιστικά καθώς εμπεριέχονται στο BMI. Η ολική χοληστερόλη δεν συγκρίθηκε στατιστικά καθώς οι υπο-ομάδες των λιπιδίων είχαν μετρηθεί. Η LDL και HDL υπο-ομάδα συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας το λόγο LDL/HDL. Η ηλικία και το κάπνισμα αναμένονταν να είναι παρόμοιες και στις δύο ομάδες. Για το σάκχαρο και την κρεατινίνη όλες οι επιτόκες της μελέτης δεν ήταν διαβητικές και είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Το μέσο PI είχε οριστεί από την ερευνητική ομάδα (βλέπε Μέθοδος) και έτσι δεν ήταν κατάλληλο για συγκρίσεις. Η ηλικία κύησης στον τοκετό και το βάρος νεογνού επηρεάζονται από την προεκλαμψία.

**Πίνακας 2.** Σύγκριση των επιτόκων με φυσιολογικό PI (n=34) με τις επίτοκες που επιπλέχθηκαν από προεκλαμψία (n=6). Η τιμή p <0.032 θεωρήθηκε σημαντική λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων.

Χαρακτηριστικά	Φυσιολογικά Doppler (n=34)	Προεκλαμψία (n=6)	p
Ηλικία (έτη)	29.4 ± 3.5	30.6 ± 2.5	*
Βάρος (kg)	69.7 ± 7.4	73.5 ± 6	*
Ύψος (cm)	167 ± 5	168 ± 4	*
BMI πριν την σύλληψη (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 3.0	25.2 ± 2.7	*
BMI στη μελέτη (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 4.7	26.9 ± 3.2	0.31
Κάπνισμα (%)	7 (20.6%)	1 (16.6%)	*
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	126 ± 7	132 ± 4	0.052
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	78 ± 4	79 ± 3	0.84
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	235 ± 9	236 ± 6	*
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	136 ± 9	143 ± 6	*
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	78 ± 5	76 ± 5	*
LDL/HDL λόγος	1.75 ± 0.15	1.88 ± 0.19	0.061
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	170 ± 7	170 ± 7	0.97
Σάκχαρο πλάσματος (mg/dl)	89 ± 8	90 ± 8	*
Κρεατινίνη πλάσματος (mg/dl)	0.89 ± 0.09	0.96 ± 0.09	*
Ουρικό οξύ πλάσματος (mg/dl)	3.4 ± 0.4	3.6 ± 0.3	0.35
MDA (μmol/l)	1.15 ± 0.28	1.6 ± 0.8	0.014
Ηλικία κύησης στον τοκετό (wk)	39 ± 0.7	37.1 ± 1.1	*
Βάρος νεογνού (g)	3418 ± 216	2867 ± 467	*
Μέσο PI μητριάων αρτηριών	1.08 ± 0.18	1.99 ± 0.1	*
Μέσο cIMT κοινής καρωτίδος (mm)	0.62 ± 0.11	0.64 ± 0.1	0.745
Μέσο cIMT έσω καρωτίδος (mm)	0.53 ± 0.08	0.6 ± 0.03	0.029
FMD (%)	6.54 ± 2.08	4.95 ± 1.35	0.081
PWV καρωτίδος-κερκιδικής (m/sec)	9.11 ± 1.26	9.08 ± 1.51	0.961
PWV καρωτίδος-μηριαίας (m/sec)	6.44 ± 1.07	6.20 ± 1.54	0.636

BMI: Body Mass Index, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, MDA: Μυλονική διαλδεύδη, PI: δείκτης παλμικότητας, cIMT: carotid intima-media thickness, FMD: ενδοθήλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, PWV: ταχύτητας του σφυγμικού κύματος

\* Βλέπε υποσημείωση, πίνακας 1

γίες του Fetal Medicine Foundation, London (<http://fetalmedicine.com/>). Σε αυτό εμπεριέχεται η Doppler εξέταση των μητριάων αρτηριών και η μέτρηση του δείκτη παλμικότητας [pulsatility index (PI)]. Οι επίτοκες που συμφώνησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη χωρίστηκαν σε δύο ομάδες με κριτήριο το μέ-

σο PI: μέσο PI ≥ 1.6 χαρακτηρίστηκε παθολογικό καθώς υπερβαίνει την 95η εκατοστιαία θέση του πληθυσμού.<sup>17</sup> Στην ομάδα εξέτασης (study group) συμπεριλαμβάνονταν 30 επίτοκες με μέσο PI ≥ 1.6. Η ομάδα ελέγχου (control group) περιελάμβανε 34 επίτοκες με φυσιολογικές αντιστάσεις κατά την Doppler

υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών (PI <1.6). Η εξέταση των μητριάων αρτηριών διενεργήθηκε σε όλες τις περιπτώσεις διακολπικά. Επιπρόσθετα, μετρήθηκε το οξειδωτικό stress του πλάσματος με τη μέτρηση της μυλονικής διαλδεϋδης [malondialdehyde, (MDA)].<sup>18-19</sup> Τέλος, σε όλες τις επίτοκες μετρήθηκε το σάκχαρο νηστείας, η κρεατινίνη, τα τριγλυκερίδια, η υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη (HDL-C), η χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη (LDL-C), η ολική χοληστερόλη και τα επίπεδα ουρικού οξέος.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά κατεγράφησαν πριν την υπερηχογραφική εξέταση.

Η έκβαση της κύησης, η ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, ο τρόπος μαιεύσης και το σωματικό βάρος του νεογνού ανακτήθηκαν από τους ιατρικούς φακέλους των επιτόκων. Στην ομάδα ελέγχου 12 επίτοκες (35.3%) ήταν πρωτότοκες. Ο αντίστοιχος αριθμός στην ομάδα εξέτασης ήταν 10 επίτοκες (33.3%). Η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική. Οι θεράποντες μαιευτήρες γνώριζαν τα αποτελέσματα της Doppler υπερηχογραφίας των μητριάων αρτηριών αλλά όχι τα αποτελέσματα των δοκιμασιών του ενδοθηλίου καθώς και του MDA. Η διάγνωση της προεκλαμψίας είναι σύμφωνη με τα κριτήρια της International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy.<sup>20</sup> Ως IUGR νεογνά ορίστηκαν εκείνα που είχαν σωματικό βάρος κάτω από την 5η εκατοστιαία κλίμακα για την ηλικία κύησης και το φύλο του νεογνού.

Τα άτομα της μελέτης συμμετείχαν εθελοντικά, αφού τους είχε εξηγηθεί προηγουμένως ο σκοπός και η διαδικασία της μελέτης με κάθε λεπτομέρεια. Η μελέτη είχε εγκριθεί από την Επιστημονική Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα».

#### **Εξέταση του έσω χιτώνα των καρωτίδων**

Όλες οι επίτοκες υποβλήθηκαν σε υπερηχογραφική εξέταση της δεξιάς και αριστερής καρωτιδικής αρτηρίας. Οι εξεταζόμενες ήταν νηστικές και δεν είχαν καπνίσει για τουλάχιστον 12 ώρες. Χρησιμοποιήθηκε υψηλής ευκρίνειας υπερηχογράφος Doppler (Acuson 128 XP, Mountain View, CA) με κεφαλή συ-

χνότητας 7MHz. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από 2 χειριστές κατά το ίδιο χρονικό διάστημα (Pearson correlation coefficient  $r = 0.96$ ) όπως έχει περιγραφεί σε προηγούμενες μελέτες.<sup>22-23</sup>

#### **Εξέταση της Ενδοθήλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής [Flow Mediated Dilatation (FMD)] και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος [pulse wave velocity (PWV)].**

Το FMD μετρήθηκε σύμφωνα με καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες.<sup>24</sup> Οι μετρήσεις άρχισαν στις 8:30 το πρωί και αφού οι επίτοκες ήταν νηστικές για περίπου 12 ώρες. Παρέμεναν σε ύπτια θέση, σε ένα ήσυχο σκοτεινό δωμάτιο σταθερής θερμοκρασίας 20°C-26°C σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνταν έπειτα από 10λεπτη παραμονή σε αυτή τη θέση και αφού η επίτοκος συνδεόταν με ηλεκτρόδια για συνεχές ηλεκτροκαρδιογράφημα. Στη συνέχεια γινόταν μέτρηση της αρτηριακής πίεσεως και εντοπιζόταν η θέση της βραχιόνιου αρτηρίας σε απόσταση 5-10 εκατοστά από τον αγκώνα. Για μεγαλύτερη ακρίβεια, η θέση της βραχιόνιου αρτηρίας σημειωνόταν στον βραχίονα. Η μέτρηση της διαμέτρου γινόταν κατά την τελοδιαστολή (στην κορυφή του QRS κύματος) υπολογίζοντας την απόσταση των γραμμών M από τον ορογόνο του εγγύς τοιχώματος της βραχιόνιου στον ορογόνο χιτώνα του άπω τοιχώματος. Η παροδική ταχύτητα ροής [(Transient Arterial Velocity, (TAV)] προσδιοριζόταν με τη χρήση παλμικού κύματος Doppler σε γωνία 60ο στο κέντρο της αρτηρίας (φάση ηρεμίας). Κατά τη διάρκεια μέτρησης της ταχύτητας ροής καταγραφόταν και η καρδιακή συχνότητα. Στη συνέχεια, εφαρμοζόταν περιχειρίδα στο δεξιό αντιβράχιο με πίεση 250-300 mmHg (φάση περιέδεσης) με σκοπό τη δραστική μείωση της ροής στη βραχιόνιο αρτηρία. Κατά τη διάρκεια της περιέδεσης γίνονταν μετρήσεις όπως και στη φάση ηρεμίας (ταχύτητα ροής, διάμετρος, καρδιακή συχνότητα). Μετά την πάροδο 5 λεπτών γινόταν άρση της περιέδεσης, η ροή αυξανόταν (αντιδραστική υπεραιμία-ερέθισμα

**Πίνακας 3.** Σύγκριση των επιτόκων με φυσιολογική τιμή PI (n=34) με τις επίτοκες με παθολογικό PI, αλλά χωρίς προεκλαμψία (n=24). Η τιμή p <0.032 θεωρήθηκε σημαντική λόγω των πολλαπλών συγκρίσεων.

Χαρακτηριστικά	Φυσιολογικά Doppler (n=34)	Παθολογικά Doppler αλλά όχι προεκλαμψία (n=24)	P
Ηλικία (έτη)	29.4 ± 3.5	30.8 ± 3.3	*
Βάρος (kg)	69.7 ± 7.4	71.4 ± 5.1	*
Ύψος (cm)	167 ± 5	166 ± 5	*
BMI πριν την σύλληψη (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 ± 3.0	23.6 ± 2.0	*
BMI στη μελέτη (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 4.7	25.9 ± 3.7	0.53
Κάπνισμα (%)	7 (20.6%)	5 (20.8%)	*
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	126 ± 7	125 ± 7	0.92
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	78 ± 4	78 ± 5	0.92
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	235 ± 9	241 ± 11	*
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	136 ± 9	139 ± 9	*
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	78 ± 5	78 ± 6	*
LDL/HDL λόγος	1.75 ± 0.15	1.77 ± 0.1	0.36
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	170 ± 7	167 ± 11	0.29
Σάκχαρο πλάσματος (mg/dl)	89 ± 8	90 ± 10	*
Κρεατινίνη πλάσματος (mg/dl)	0.89 ± 0.09	0.9 ± 0.11	*
Ουρικό οξύ πλάσματος (mg/dl)	3.4 ± 0.4	3.5 ± 0.4	0.43
MDA (μmol/l)	1.15 ± 0.28	1.56 ± 0.91	0.016
Ηλικία κύησης στον τοκετό (wk)	39 ± 0.7	37.5 ± 1.2	*
Βάρος νεογνού (g)	3418 ± 216	2918 ± 472	*
Μέσο PI μητριάων αρτηριών	1.08 ± 0.18	1.72 ± 0.24	*
Μέσο cIMT κοινής καρωτίδος (mm)	0.62 ± 0.11	0.62 ± 0.13	0.872
Μέσο cIMT έσω καρωτίδος (mm)	0.53 ± 0.08	0.57 ± 0.06	0.024
FMD (%)	6.54 ± 2.08	6.00 ± 2.40	0.362
PWV καρωτίδος-κερκιδικής (m/sec)	9.11 ± 1.26	9.15 ± 1.33	0.912
PWV καρωτίδος-μηριαίας (m/sec)	6.44 ± 1.07	6.05 ± 1.06	0.179

BMI: Body Mass Index, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, MDA: Μυλονική διαλδεύδη, PI: δείκτης παλμικότητας, cIMT: carotid intima-media thickness, FMD: ενδοθήλιο-εξααρτώμενη αγγειοδιαστολή, PWV: ταχύτητας του σφυγμικού κύματος

\* Βλέπε υποσημείωση, πίνακας 1. Επιπρόσθετα, δεν συγκρίναμε το βάρος των νεογνών και την ηλικία κύησης τοκετού καθώς οι παράμετροι αυτοί επηρεάζονται από τις κλινικές αποφάσεις. Έτσι, τα IUGR έμβρυα γεννήθηκαν σε μικρότερη ηλικία κύησης.

προς ενδοθήλιο-εξααρτώμενη αγγειοδιαστολή) και λαμβάνονταν όμοιες μετρήσεις όπως στις προηγούμενες 2 φάσεις. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση ειδικού λογισμικού (Data Translation Inc, MA, USA). Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV) καρωτίδας-κερκιδικής και καρωτίδας-μηριαίας αρ-

τηρίας μετρήθηκε χρησιμοποιώντας αυτοματοποιημένη υπολογιστική μέθοδο, όπως έχει περιγραφεί.<sup>25</sup>

#### Στατιστική ανάλυση

Οι αριθμητικές τιμές εκφράζονται ± SD. Εφαρμόστηκαν οι δοκιμές στατιστικής ανά-

λυσης Kolmogorov-Smirnov test. Τα Chi-square και Fisher's exact tests χρησιμοποιήθηκαν για την διερεύνηση της σχέσης των μεταβλητών. Για τις συγκρίσεις μεταξύ της ομάδας μελέτης και της ομάδας εξέτασης χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test για την εκτίμηση των φυσιολογικά κατανομημένων μεταβλητών ενώ για τις μη παραμετρικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney test. Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0.032 εξαιτίας των πολλαπλών συσχετίσεων.<sup>26</sup> Η ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 13 για Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA).

### Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Καμία από τις επίτοκες με φυσιολογικά αποτελέσματα κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών δεν παρουσίασε προεκλαμψία. Όλες οι γυναίκες σε αυτή την ομάδα γέννησαν νεογνά φυσιολογικού σωματικού βάρους (μέσο βάρος νεογνού = 3.418 ± 216 γρ). Σε αντίθεση, 6 επίτοκες εμφάνισαν προεκλαμψία και 10 επίτοκες γέννησαν IUGR νεογνά στην ομάδα των παθολογικών PI (και οι 6 επίτοκες στην ομάδα της προεκλαμψίας ενώ 4 στην ομάδα των παθολογικών PI αλλά όχι στην ομάδα προεκλαμψίας). Το μέσο βάρος των νεογνών στην ομάδα των παθολογικών PI ήταν 2.908 ± 414 γρ (p < 0.001).

Οι επίτοκες με παθολογικά PI χωρίστηκαν σε 2 υποομάδες με κριτήριο την εμφάνιση προεκλαμψίας. Τα χαρακτηριστικά των επιτόκων με φυσιολογικό PI (n=34) και εκείνων που εμφάνισαν προεκλαμψία (n=6) παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Τα χαρακτηριστικά των επιτόκων με φυσιολογικό PI (n=34) και των επιτόκων με παθολογικό PI αλλά χωρίς προεκλαμψία (n=24) παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Η ανίχνευση παθολογικής ροής στις μητριάες αρτηρίες συσχετίζεται με αυξημένο πάχος του έσω χιτώνα της έσω καρωτιδικής αρτηρίας αριστερά (p=0.011) αλλά και στις μέσες τιμές (p=0.005) των καρωτιδών αμφοτερόπλευρα.

Οι επίτοκες με αυξημένες αντιστάσεις στις μητριάες αρτηρίες είχαν σημαντικά (p=0.0079) αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας συγκριτικά με τις επίτοκες που είχαν φυσιολογική μητροπλακουντιακή ροή (6/30 vs 0/34 δηλ 20% vs 0%).

### Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι η αυξημένη αντίσταση στην Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών συσχετίζεται με αυξημένη cIMT της έσω καρωτιδικής αρτηρίας και αυξημένο κίνδυνο για προεκλαμψία. Σύμφωνα με τα κριτήρια της International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy<sup>20</sup> η προεκλαμψία ορίζεται ως εμφάνιση διαστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 90 mm Hg σε 2 μετρήσεις με διαφορά το λιγότερο 4 ωρών σε συνδυασμό με λευκωματουρία (≥300 mg /24ωρο ή 2+ στο stick ούρων) έπειτα από τις 20 εβδομάδες κύησης. Στον ανεπτυγμένες χώρες η προεκλαμψία επιπλέκει το 3-5% των κυήσεων.<sup>27-28</sup> Πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι το ιστορικό προεκλαμψίας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης σχεδόν 4 φορές (OR=2.70, 95% CI =2.70-5.05), τον κίνδυνο ισχαιμικής καρδιακής νόσου 2 φορές (OR=2.16, 95% CI=1.86-2.52), τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου σχεδόν 2 φορές (OR=1.79, 95% CI=1.37-2.33) και τον συνολικό κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σχεδόν 2 φορές (OR=1.81, 95% CI=1.45-2.27).<sup>1</sup> Η έγκαιρη αναγνώριση των ατόμων υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου μπορεί να έχει θετικές επιπτώσεις στη στρατηγική πρόβλεψης των αγγειακών παθήσεων.

Στο παρελθόν, έγκριτο περιοδικό δημοσίευσε μελέτη που περιελάμβανε 43 επίτοκες με παθολογικές κυματομορφές κατά την Doppler εξέταση των μητριάων αρτηριών στις 23 εβδομάδες και 43 άτομα που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.<sup>28</sup> Καμία από τις επίτοκες με φυσιολογικές κυματομορφές δεν εμφάνισε προεκλαμψία, ενώ πάνω από τις μισές (n=24, 56%) από εκείνες με παθολογικά αποτελέσματα επιπλέχθηκαν με προεκλαμψία (n=10, 23%) ή νεογνό IUGR (n=14, 33%).<sup>28</sup> Οι κυή-

σεις που επιπλέχθηκαν με προεκλαμψία είχαν παθολογικά αποτελέσματα κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών και δυσμενή FMD της βραχιόνιου αρτηρίας στις 23-25 εβδομάδες κύησης, γεγονός που υποδήλωνε ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία προηγείται της εμφάνισης της προεκλαμψίας.<sup>28</sup> Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι οι γυναίκες έπειτα από φυσιολογική εγκυμοσύνη παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο IMT στις μηριαίες αρτηρίες ( $0.55 \pm 0.16$  vs  $0.63 \pm 0.14$ mm,  $p=0.005$ ) σε σύγκριση με γυναίκες που εμφάνισαν προεκλαμψία. Ωστόσο, η διαφορά στο cIMT δεν ήταν σημαντική ( $0.65 \pm 0.07$  vs  $0.62 \pm 0.08$ ).<sup>2</sup> Στη μελέτη μας χρησιμοποιήσαμε το cIMT ως υποκατάστατο δείκτη αρτηριοσκλήρυνσης και μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου.<sup>3-6</sup>

Οι επίτοκες με παθολογικά αποτελέσματα στην Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα MDA συγκριτικά με τις επίτοκες με φυσιολογική μητροπλακουντιακή ροή. Αριθμός μελετών αναδεικνύει ότι η προεκλαμψία και τα IUGR νεογνά σχετίζονται με την παρουσία αυξημένου οξειδωτικού stress.<sup>29-31</sup> Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι η αυξημένη παρουσία MDA στο 2ο τρίμηνο της κύησης συνδέεται με την εμφάνιση προεκλαμψίας ανεξάρτητα από το επίπεδα λιπιδίων στο πλάσμα.<sup>32</sup> Το οξειδωτικό stress ίσως συμβάλλει στη δημιουργία αγγειακής νόσου,<sup>33-34</sup> και τα αποτελέσματα της μελέτης μας στηρίζουν αυτή την υπόθεση.

Στη μελέτη μας δεν κατορθώσαμε να αναδείξουμε συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της Doppler υπερηχογραφίας των μητριάων αρτηριών και του FMD της βραχιόνιου αρτηρίας. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι κύσεις που επιπλέχθηκαν από προεκλαμψία παρουσίαζαν μειωμένες τιμές FMD νωρίτερα στην κύηση.<sup>9</sup> Στη μελέτη μας το εύρημα αυτό δεν αναπαράχθηκε, ίσως λόγω του μικρού αριθμού των προεκλαμπτικών κύσεων ( $n=6$ ) στον πληθυσμό μας.

Η σχέση του βραχιόνιου FMD και της προεκλαμψίας θα μπορούσε να αποδειχθεί ίσως σε πιο προχωρημένη ηλικία κύησης.<sup>9</sup> Επιπρό-

σθετα, δεν μπορέσαμε να συλλέξουμε ακριβείς πληροφορίες σχετικά με το παθητικό κάπνισμα, ένα σημαντικό παράγοντα της βραχιόνιου FMD.<sup>35</sup> Δεν ανευρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των παθολογικών Doppler ροών των μητριάων αρτηριών και καρωτιδικής-κερκιδικής ή καρωτιδικής-μηριαίας PWV. Αντιθέτως, άλλοι ερευνητές έχουν δημοσιεύσει την ύπαρξη αυξημένης αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με προεκλαμψία.<sup>11</sup> Ξανά, η αποτυχία συμφωνίας των ευρημάτων θα μπορούσε να αποδοθεί στον μικρό αριθμό προεκλαμπτικών επιτόκων της μελέτης μας ( $n=6$ ).

### Συμπεράσματα

Η αυξημένη αντίσταση ροής κατά την Doppler υπερηχογραφία των μητριάων αρτηριών στις 20-23 εβδομάδες κύησης σχετίζεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Οι επίτοκες με παθολογικά αποτελέσματα κατά την Doppler υπερηχογραφία (με ή χωρίς την εμφάνιση προεκλαμψίας) είχαν σημαντικά αυξημένο cIMT σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αυτό το εύρημα είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα πρόσφατης εκτεταμένης μετα-ανάλυσης<sup>1</sup> που έδειξε ότι το ιστορικό προεκλαμψίας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης, καρδιακής ισχαιμικής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού καθώς το cIMT αποτελεί προγνωστικό δείκτη μελλοντικής αρτηριοσκλήρυνσης.<sup>3-6</sup> Βασιζόμενοι σε αυτά τα ευρήματα, υποστηρίζουμε ότι οι παθολογικές τιμές της Doppler εξέτασης των μητριάων αρτηριών στις 20-23 εβδομάδες κύησης μπορούν να αναγνωρίσουν τις γυναίκες που βρίσκονται σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, ανεξάρτητα από την εμφάνιση προεκλαμψίας.

Η Doppler εξέταση των μητριάων αρτηριών μπορεί να αποτελέσει εργαλείο πρόγνωσης όχι μόνο για την εμφάνιση προεκλαμψίας και IUGR νεογνών, αλλά και για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα της μελέτης μας χρειάζονται επιβεβαίωση από μεγάλης κλίμακας κλινικές μελέτες. Οι μελέτες αυτές είναι επιβεβλημένες καθώς η αναγνώριση των γυναικών αυ-



ξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου θα επιτρέψει την έγκαιρη εφαρμογή μέτρων πρόληψης.

---

## Association between abnormal uterine artery Doppler flow velocimetry, risk of pre-eclampsia and indices of arterial function. A pilot study.

E. Anastasakis, N. Papantoniou, G. Daskalakis, I. Andreadou, S. Mesogitis, A. Antsaklis

<sup>1</sup>1st Department of Obstetrics and Gynaecology, "Alexandra" Maternity Hospital, University of Athens, Athens, Greece

<sup>2</sup> Department of Pharmacology, University of Athens

Correspondence: Eleftherios Anastasakis, MD  
14, Kountouriotou street  
152 35, Ano Vrilissia, Athens, Greece  
Tel: +30 6944697762  
Fax: +30 210 8054928  
E-mail: loufty28@yahoo.gr

### Summary

**Background and Aim:** Pre-eclampsia increases the risk of future cardiovascular disease. We investigated the association between abnormal uterine artery Doppler flow velocimetry, risk of pre-eclampsia and several indices of arterial structure and function.

**Methods:** The carotid intima-media thickness (cIMT; a surrogate marker for atherosclerosis and predictor of future cardiovascular events) of 34 pregnant women with normal uteroplacental flow was compared with 30 women with abnormal uterine artery Doppler analysis (mean pulsatility index [PI]  $\geq 1.6$ ) during the transvaginal assessment of the uterine arteries at the routine anomaly scan (20-23 weeks of gestation). Pulse wave velocity (PWV) and brachial flow mediated dilatation (FMD) were also measured.

**Results:** Women with abnormal uterine artery

PI had a greater mean internal (but not common) cIMT ( $0.58 \pm 0.06$  vs.  $0.53 \pm 0.08$ , respectively;  $p = 0.005$ ) and risk of developing pre-eclampsia (6 of 30 vs. 0 of 34, or 20% vs. 0%, respectively;  $p = 0.0079$ ) compared with those with normal uteroplacental flow. PWV and FMD did not differ significantly between the groups.

**Conclusions:** Women with abnormal uterine artery Doppler results may be at increased risk not only of developing subsequent pre-eclampsia but also future cardiovascular disease. This increased risk may be present prior to and/or independently from the development of pre-eclampsia. Abnormal uterine artery Doppler results at 20-23 weeks of gestation may be a prognostic marker for future cardiovascular disease and events.

*Key words:* pre-eclampsia, abnormal uterine artery Doppler velocimetry, carotid intima-media thickness, cardiovascular events, cardiovascular risk.

---

### Βιβλιογραφία

1. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer later in life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 335:974, 2007.
2. Blaauw J, van Pampus MG, Van Doormaal J, et al. Increased intima-media thickness after early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 107:1345-1351, 2006.
3. Kanadasi M, Cayli M, San M, et al. The presence of a calcific plaque in the common carotid artery as a predictor of coronary atherosclerosis. *Angiology* 57:585-592, 2006.
4. Bots ML. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker for cardiovascular disease in intervention studies. *Curr Med Res Opin* 22:2243-2250, 2006.
5. Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg* 46:373-386, 2007.
6. Cheng KS, Mikhailidis DP, Hamilton G, et al. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc*

- Res 54:528-538, 2002.
7. Stone PH. Evaluating cardiovascular pathophysiology and anatomy in atherosclerosis. *Am Heart Hosp J* 3:187-192, 2005.
  8. Moens AL, Goovaerts I, Claeys MJ, et al. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest* 127:2254-2263, 2005.
  9. Garcia RG, Celedon J, Sierra-Laguado J, et al. Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. *Am J Hypertens* 20:98-103, 2007.
  10. Takase B, Goto T, Hamabe A, et al. Flow-mediated dilation in brachial artery in the second half of pregnancy and prediction of pre-eclampsia. *J Hum Hypertens* 17:697-704, 2003.
  11. Tihtonen KM, Koobi T, Uotila JT. Arterial stiffness in preeclamptic and chronic hypertensive pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 128:180-186, 2006.
  12. Oyama-Kato M, Ohmichi M, Takahashi K, et al. Change in pulse wave velocity throughout normal pregnancy and its value in predicting pregnancy-induced hypertension: a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 195:464-469, 2006.
  13. Papageorgiou AT, Leslie K. Uterine artery Doppler in the prediction of adverse pregnancy outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 19:103-109, 2007.
  14. Espinoza J, Romero R, Nien JK, et al. Identification of patients at risk for early onset and/or severe preeclampsia with the use of uterine artery Doppler velocimetry and placental growth factor. *Am J Obstet Gynecol* 196:326.e1-13, 2007.
  15. Papageorgiou AT, Yu CK, Nicolaides KH. The role of uterine artery Doppler in predicting adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 18:383-396, 2004.
  16. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, et al. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 332:1758-1766, 1995.
  17. Papageorgiou AT, Yu CK, Bindra R, et al; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Multicenter screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by transvaginal uterine artery Doppler at 23 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:441-449, 2001.
  18. Karatzis E, Lekakis J, Papamichael C, et al. Rapid effect of pravastatin on endothelial function and lipid peroxidation in unstable angina. *Int J Cardiol* 101:65-70, 2005.
  19. Papalambros E, Sigala F, Georgopoulos S, et al. Malondialdehyde as an indicator of oxidative stress during abdominal aortic aneurysm repair. *Angiology* 58:477-482, 2007.
  20. Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:892-898, 1988.
  21. Gardose J, Mongelli M, Wilcox M, et al. An adjustable fetal weight standard. *Ultrasound Obstet Gynecol* 6:168-174, 1995.
  22. Stamatiopoulos KS, Lekakis JP, Poulakaki NA, et al. Tamoxifen improves endothelial function and reduces carotid intima-media thickness in postmenopausal women. *Am Heart J* 147:1093-1099, 2004.
  23. Stamatiopoulos KS, Kalpakos D, Protogerou AD, et al. The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle-aged men without cardiovascular disease. *J Hum Hypertens* 20:273-279, 2006.
  24. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al; International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 39:257-265, 2002.
  25. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulsewave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 26:485-490, 1995.
  26. Kusuoka H, Hoffman JL. Advice on statistical analysis for Circulation Research. *Circ Res* 91:662-671, 2002.
  27. World Health Organization Collaboration. The world health report 2005 - make every mother and child count. (<http://www.who.int/whr/2005/en/>). Accessed December 2nd, 2007.
  28. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 361:1511-1517, 2003.
  29. Sharma JB, Sharma A, Bahadur A, et al. Oxidative stress markers and antioxidant levels in normal pregnancy and pre-eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 94:23-27, 2006.
  30. Chamy VM, Lepe J, Catalan A, et al. Oxidative stress is closely related to clinical severity of pre-eclampsia.

- Biol Res 39:229-236, 2006.
31. Karowicz-Bilinska A, Kedziora-Kornatowska K, Bartosz G. Indices of oxidative stress in pregnancy with fetal growth restriction. *Free Radic Res* 41:870-873, 2007.
  32. Rudra CB, Qui C, David RM, et al. A prospective study of early-pregnancy plasma malondialdehyde concentration and risk of preeclampsia. *Clin Biochem* 39:722-726, 2006.
  33. Rojas A, Figueroa H, Morales MA, et al. Facing up the ROS labyrinth--Where to go? *Curr Vasc Pharmacol* 4:277-289, 2006.
  34. Haidara MA, Yassin HZ, Rateb M, et al. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus. *Curr Vasc Pharmacol* 4:215-227, 2006.
  35. Giannini D, Leone A, Di Bisceglie D, et al. The effects of acute passive smoking exposure on endothelium-dependent brachial artery dilation in healthy individuals. *Angiology* 58:211-217, 2007.