

Université de Montréal

**L'évaluation des déterminants des paramètres
hémodynamiques centraux à l'aide de la cohorte
populationnelle CARTaGENE**

par Rémi Goupil

Département de Médecine
Faculté de Médecine

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de
M.Sc. en Sciences Biomédicales
Option Générale

Avril 2016

© Rémi Goupil, 2016

Université de Montréal
Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé :
L'évaluation des déterminants des paramètres hémodynamiques centraux à l'aide de la cohorte
populationnelle CARTaGENE

Présenté par :
Rémi Goupil

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Madeleine Durand
Président-rapporteur

Stéphan Troyanov
Directeur de recherche

Mikhael Laskine
Membre du jury

Résumé

Les maladies cardiovasculaires ont un impact considérable sur la vie des Canadiens, et de nombreux efforts ont permis d'identifier différents facteurs de risque associés à cette condition. L'hypertension artérielle représente un de ces facteurs modifiables les plus importants. Quoique l'hypertension est définie à l'aide de mesures de pression artérielle en périphérie, il devient de plus en plus apparent que la mesure de pression centrale et de ses composantes auraient des avantages au niveau de la prédiction de la survenue d'événements cardiovasculaires. Le présent mémoire vise à mieux caractériser deux déterminants de cette pression centrale, le traitement antihypertenseur à base de bêtabloqueurs et l'insuffisance rénale chronique précoce.

En utilisant les données recueillies dans la banque de données populationnelle CARTaGENE, il a été possible à l'aide d'analyses statistiques par appariement basé sur le coefficient de propension de démontrer que l'utilisation d'agents antihypertensifs de type bêtabloqueurs était associée à un profil hémodynamique central défavorable. Ainsi, les individus recevant ces agents avaient une pression centrale et une amplification artérielle plus élevées que des individus du groupe contrôle apparié et ce, malgré une pression périphérique identique. Cet effet semblait être incomplètement expliqué par la réduction du rythme cardiaque associé à l'utilisation de bêtabloqueurs.

Aussi, il a été démontré que l'insuffisance rénale chronique de stade 3 (débit de filtration glomérulaire estimé entre 30 et 60 mL/min/1.73m²) n'était pas associée à une élévation des paramètres hémodynamiques centraux, contrairement à ce qui avait déjà été décrit chez des individus avec insuffisance rénale chronique plus avancée. De plus, le niveau d'albuminurie ne serait également pas associé à un changement du profil central dans un sous-groupe de la cohorte CARTaGENE.

Mots-clés : Hypertension, Pression artérielle centrale, Paramètres hémodynamiques centraux, Index d'augmentation, Pression pulsée centrale, CARTaGENE, Bêtabloqueurs, Insuffisance rénale chronique

Abstract

Cardiovascular diseases have a large impact on Canadian's lives, and throughout the years, several risk factors associated with this condition have been identified. Hypertension represents an important of the modifiable risk factors. While high blood pressure is usually defined using peripheral blood pressure measurements, it has recently been shown that measurements of the central blood pressure and its components are more precise predictors of incident cardiovascular events. The thesis aims at better characterising mainly two determinants of central blood pressure: beta-blocker use for the treatment of hypertension and early chronic kidney disease.

Using data from the CARTaGENE populational cohort and propensity score matching techniques, it was shown that beta-blockers use in the treatment of hypertension are associated with an unfavorable central hemodynamic profile. Hence, individuals receiving these agents had higher central blood pressures and arterial amplification than individuals of the matched control group, despite identical peripheral blood pressures. This effect was mostly, but not only, explained by the associated reduction of the heart rate.

It was also shown that stage 3 chronic kidney disease (estimated glomerular filtration rate between 30 and 60 mL/min/1.73m²) was not associated with an increase in central hemodynamic parameters, unlike what was previously shown in individuals with more advanced chronic kidney disease. Furthermore, albuminuria was not associated with detrimental changes in the central hemodynamic profile in a subset of CARTaGENE.

Keywords: Hypertension, Central blood pressure, Central hemodynamic parameters, Augmentation index, Central pulse pressure, CARTaGENE, Beta-blocker, Chronic kidney disease

Table des matières

Résumé.....	ii
Abstract.....	iii
Table des matières.....	iv
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	ix
1. Introduction.....	1
1.1 Le fardeau des maladies cardiovasculaires au Canada.....	1
1.2 Les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires.....	2
1.2.1 Facteurs non-modifiables.....	3
1.2.2 Facteurs modifiables.....	4
1.3 L’hypertension artérielle et ses différentes méthodes de mesure.....	6
1.3.1 Pression artérielle périphérique.....	7
1.3.2 Pression artérielle centrale.....	10
1.4 Les déterminants de la pression centrale.....	14
1.4.1 Le rôle des différents agents antihypertenseurs.....	15
1.4.2 La maladie rénale chronique.....	16
2. Méthodologie.....	18
2.1 Base de données populationnelle CARTaGENE.....	18
2.2 Questions de recherche.....	19
2.3 Devis des études.....	19
2.4 Approche statistique.....	20
3. Articles.....	22
3.1 Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters: a propensity score analysis.....	22
Figures.....	36
Tables.....	38

Supplementary data.....	43
3.2 Central blood pressures in early chronic kidney disease: an analysis of CARTaGENE	50
Abstract.....	52
Introduction.....	54
Subjects and Methods	55
Results.....	58
Discussion.....	59
Figures.....	64
Tables.....	66
Supplementary data.....	72
4. Discussion.....	74
4.1 Sommaire des études.....	74
4.2 Limites des études.....	76
4.2.1 Limites liées à la base de données CARTaGENE	76
4.2.2 Limites liées aux analyses statistiques.....	76
4.2.3 Limites spécifiques à chacun des articles	78
4.3 Forces des études	79
4.3 Perspectives.....	79
5. Conclusion	81
6. Bibliographie.....	82

Liste des tableaux

Article 1

Table 1: Characteristics of hypertensive patients treated with or without beta-blockers.	38
Table 2: Characteristics of propensity score-matched cohorts with (Model 1) and without (Model 2) adjustment for heart rate.	39
Table 3: Central hemodynamic parameters of propensity score-matched cohorts with (Model 1) and without (Model 2) adjustment for heart rate.	40
Table 4: Association of atenolol, metoprolol and bisoprolol use with central blood pressure parameters – Multivariate regression analysis with or without adjustment for heart rate using all participants with hypertension.	41
Table S1: Distribution of beta-blocker types in the overall cohort and all Models.	43
Table S2: Central hemodynamic parameters of all hypertensive patients treated with or without beta-blockers.	44
Table S3: Characteristics of PS-matched cohort with matching for the number of antihypertensive medication. Data presented with (Model 3) and without (Model 4) adjustment for HR.	45
Table S5: Association of beta blocker use with central blood pressure parameters – Multivariate regression analysis with or without adjustment for heart rate using all participants with hypertension.	47
Table S6: Association of beta blocker use with central blood pressure parameters – Multivariate regression analysis with adjustment for ejection duration and dP/dT.	48

Article 2

Table 5: Characteristics of overall cohort	66
Table 6: Unadjusted central hemodynamic parameters in regards to CKD status.	68
Table 7: Characteristics and covariate balance of PS-matched cohort.	69
Table 8: Central hemodynamic parameters for PS-matched subgroups	71
Table S7: Adjusted central hemodynamic parameters in regards to CKD status	72

Table S8: Association of log-transformed albuminuria with peripheral and central blood pressure parameters – Multivariate linear regression analysis. 73

Liste des figures

Introduction

Figure 1: Onde pulsatile centrale.	12
--	----

Article 1

Figure 2: Study design and population.	36
--	----

Figure 3: Central pulse pressure and Brachial-Central systolic blood pressure between hypertensive treated with or without beta-blockers for each model and overall hypertensive cohort.	37
--	----

Figure S1: Diagram of aortic pulse wave and its related parameters.	49
---	----

Article 2

Figure 4: Diagram of aortic pulse wave and its related parameters.....	64
---	----

Figure 5: Study flowchart.	65
--	----

Liste des abréviations

AIx	Index d'augmentation / Augmentation index
AP	Pression augmentée / Augmented pressure
BB	Béta-bloqueurs / Beta-blockers
BMI	Body mass index
BP	Blood pressure
CaG	CARTaGENE
CKD	Chronic kidney disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation
CKD-MD	Chronic kidney disease metabolic bone disease
CV	Cardiovascular
DBP	Diastolic blood pressure
dP/dT	Rate of pressure rise in early systole
ED	Ejection duration
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
ESRD	End-stage kidney disease
HbA1c	Glycosylated hemoglobin A1c
HR	Heart rate
IQR	Interquartile range
IRC	Insuffisance rénale chronique
MAPA	Monitoring de la pression artérielle ambulatoire
MCV	Maladies cardiovasculaires
MPAC-OS	Mesure en clinique avec appareil oscillométrique en série
P1	First peak of pressure
PECH	Programme éducatif canadien sur l'hypertension
PP	Pulse pressure
PPA	Pulse pressure amplification
PSM	Propensity score matching
SBP	Systolic blood pressure
SD	Standard deviation

- T1 Timing of the first peak of pressure
- T2 Timing of the systolic pressure
- Tr Timing of reflection wave

1. Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCV) forment un groupe de maladie du cœur et des vaisseaux qui inclue principalement la maladie cardiaque athérosclérotique, l'ischémie du myocarde, l'insuffisance cardiaque, les ischémies cérébrales transitoires, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies vasculaires périphériques. Ces maladies représentent un fardeau considérable pour la population canadienne, autant au niveau personnel, que social et économique. Plusieurs facteurs de risques sont associés aux MCV, et représentent ainsi des cibles thérapeutiques intéressantes. Un des facteurs de risque de grande importance est l'hypertension artérielle, qui est définie selon des critères de pression artérielle mesurée en périphérie. Au cours des dernières années, les mesures de pression centrale et de rigidité vasculaire se sont avérées être des marqueurs cardiovasculaires prometteurs.

Le présent mémoire a pour sujet l'étude des déterminants du profil hémodynamique central, en particulier l'insuffisance rénale légère à modérée et le traitement anti-hypertensif, en utilisant les données recueillies dans la cohorte populationnelle CARTaGENE.

1.1 Le fardeau des maladies cardiovasculaires au Canada

Au Canada, les MCV représentent la première cause de mortalité chez les femmes, et la seconde chez les hommes, causant 30% des décès annuellement ¹. Le risque d'une personne de 30 ans en bonne santé de développer une MCV durant sa vie s'approche de 50% ². De plus, ses maladies sont associées à un fardeau économique de plus de 20 milliards de dollars par année, ce qui représente un coût supérieur à toute autre maladie ³. L'impact social des MCV n'est également pas à négliger auprès des individus atteints et de leurs familles, considérant l'atteinte de la qualité de vie et la restriction de certaines activités qui y sont associées ^{4,5}.

L'hypertension artérielle, un facteur de risque important de MCV, touchait 6 millions d'adultes canadiens en 2006-2007, et cette prévalence n'a fait qu'augmenter depuis ⁶. Environ 20% des individus hypertendus au Canada n'auraient pas connaissance de leur condition⁷, et le tiers aurait un contrôle insuffisant de leur pression artérielle ^{8, 9}. L'étude internationale INTERHEART a d'ailleurs estimé qu'éliminer l'hypertension dans le monde entrainerait une réduction de 18% des infarctus du myocarde et de 35% des accidents vasculaires cérébraux^{10, 11}.

Les MCV sont également associées à l'insuffisance rénale chronique (IRC), qui touchait trois millions d'adultes canadiens en 2013, dont 42 000 nécessitant une thérapie de remplacement rénale (dialyse ou greffe rénale) ^{12, 13}. La sévérité de la maladie est telle qu'en insuffisance rénale terminale, moins que la moitié des patients survivent plus de cinq ans en dialyse ¹².

1.2 Les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires

L'estimation du risque cardiovasculaire a été rendu possible par l'identification de nombreux facteurs de risques au cours des dernières décennies. Ces facteurs sont habituellement divisés en facteurs non-modifiables (âge, sexe, histoire familiale et origine ethnique) et modifiables par un ajustement des habitudes de vie et alimentaires ou un traitement pharmacologique (hypertension, diabète, dyslipidémie, tabagisme, obésité, sédentarité) Au fil des ans, des équations basées sur la présence ou non de ces facteurs de risque ont été développées afin d'estimer le risque cardiovasculaire global ¹⁴⁻¹⁷. Cette section présentera un aperçu des principaux facteurs de risque des MCV outre l'hypertension artérielle, qui sera discutée plus en détail dans la section suivante.

1.2.1 Facteurs non-modifiables

Âge

L'âge et le vieillissement sont des facteurs de risque bien connus des MCV. En effet, dans une récente étude de 3.6 millions d'individus de plus de 40 ans, la prévalence de MCV augmentait proportionnellement de 2% entre 40 et 50 ans à 32.5% entre 91 et 100 ans¹⁸. De plus, après ajustement pour la présence de facteurs de risque concomitants, cette étude a établi que le risque de MCV doublerait approximativement à chaque décennie de vie.

Sexe

Le sexe masculin est un facteur de risque indépendant reconnu de MCV^{16, 19}. De plus, le sexe influence l'impact d'autres facteurs de risques concomitants. Par exemple, la présence de diabète chez la femme est associée à une mortalité cardiovasculaire 50% plus élevée que chez les hommes diabétiques²⁰. Aussi, le tabagisme est associé à un plus grand risque relatif d'infarctus du myocarde chez la femme que chez l'homme^{21, 22}. De plus, certains facteurs de risque sont spécifiques aux femmes, telle la survenue précoce de la ménarche et de la ménopause²³⁻²⁶.

Antécédents familiaux

La présence d'antécédents de MCV au sein de la famille de 1^{er} degré (fratrie et parenté) augmente le risque de la survenue d'un événement cardiovasculaire, surtout en présence de MCV familiale précoce (< 55 ans chez les hommes et < 65 ans chez les femmes)²⁷⁻²⁹. Le risque de développer une maladie coronarienne athérosclérotique serait d'environ 40 à 60% plus élevé en présence d'antécédents familiaux positifs^{28, 30-32}.

Origine ethnique

L'origine ethnique est également un facteur de risque cardiovasculaire indépendant. Par exemple, les individus de descendance afro-américaine ont un risque 50% plus élevé de maladie vasculaire périphérique que les individus de descendance caucasienne, même après ajustement pour la présence concomitante de facteurs de risque cardiovasculaire³³. À

l'inverse, les individus d'ethnicité hispanique ou chinoise auraient un risque de MCV plus faible ³³.

1.2.2 Facteurs modifiables

Les facteurs de risque cardiovasculaire modifiables les plus courants sont l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie, l'IRC, le tabagisme, l'obésité, la sédentarité, la consommation d'alcool et la faible consommation de fruits et légumes. Il est estimé que plus de 90% des événements cardiovasculaires vont avoir lieu chez des individus possédant au moins un de ces facteurs de risque ^{10, 34}. De plus, même la présence de ces facteurs à la limite supérieure de la normalité serait associée à un accroissement du risque cardiovasculaire, ce qui expliquerait la survenue de MCV chez 8% des individus. En contrepartie, l'absence de ces facteurs de risque procure un bénéfice important en termes de mortalité et de longévité. Ainsi, des individus non-fumeurs avec pression artérielle et cholestérolémie normales sans diabète ni antécédents de MCV (donc faible risque cardiovasculaire) auraient une augmentation de longévité variant de 5.8 à 9.5 ans comparativement à des individus à risque cardiovasculaire plus élevé ³⁵.

Diabète

Le diabète est considéré comme conférant un risque cardiovasculaire équivalent à un antécédent de maladie coronarienne athérosclérotique ¹⁵. Ainsi, la présence de diabète de type 2 doublerait le risque de MCV chez l'homme, et le triple chez la femme ³⁶⁻³⁸. Le diabète de type 1 quant à lui serait associé une augmentation du risque encore plus grande, avec une mortalité due à la maladie coronarienne athérosclérotique de 35% à 55 ans comparativement à 8% et 4% chez les hommes et femmes non-diabétiques dans la cohorte de Framingham ³⁹. De plus, une étude canadienne a démontré que le risque associé au diabète équivaldrait à un risque associé à un vieillissement de 15 ans ⁴⁰.

Le risque associé au diabète augmente également en relation avec le degré d'hyperglycémie associé. Ainsi, chaque élévation de 1% de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) serait accompagnée d'une augmentation du risque d'événement cardiovasculaire de 18% ⁴¹. D'ailleurs, le risque de MCV augmente en fonction de la glycémie même chez des individus sans diabète ^{42, 43}.

Insuffisance rénale chronique

Tout comme le diabète, l'IRC (débit de filtration glomérulaire < 60 mL/min/1.73m²) est également considérée comme conférant un risque cardiovasculaire équivalent à un antécédent de maladie coronarienne athérosclérotique ^{44, 45}. La réduction du débit de filtration glomérulaire et la protéinurie sont toutes deux associées à un important risque cardiovasculaire. Dans une méta-analyse de 14 études faites à partir de cohorte d'individus issus de la population générale (n=105,872 participants), le risque de mortalité cardiovasculaire était similaire chez des individus avec des débits de filtration glomérulaire estimés entre 75 et 120 cc/min/1.73m², mais augmentait progressivement chez des individus avec des débits de filtration glomérulaire estimés 60, 45 et 15 cc/min/1.73m² de 40%, 99% et 166% respectivement. Dans cette même étude, le niveau d'albuminurie était également associé à la mortalité cardiovasculaire, et ce, sans effet de seuil ⁴⁶.

En insuffisance rénale terminale sous dialyse, 50% de la mortalité découle des MCV, dont 20% est due à la maladie coronarienne athérosclérotique ⁴⁷. A l'initiation de l'hémodialyse, 80% des patients souffrent d'au moins une maladie cardiaque (maladie cardiaque athérosclérotique, insuffisance cardiaque, arythmie ou autre atteinte cardiaque) ⁴⁸, avec par la suite une incidence annuelle d'ischémie du myocarde ou angine instable d'environ 10% ⁴⁷.

Dyslipidémie

Une élévation des lipides sanguins (cholestérol et triglycérides) est également associée à une augmentation du risque de MCV. Parmi les individus avec antécédents familiaux de maladie coronarienne athérosclérotique précoce, 73.5% auraient une dyslipidémie (comparativement à 38.2% des contrôles sains appariés pour l'âge), et environ 75% de ceux-ci

auraient un désordre de type familial ⁴⁹. De plus, la réduction des lipides à l'aide de statines réduit l'incidence (prévention primaire) et la récurrence (prévention secondaire) des événements cardiovasculaires et de leur mortalité autant chez des individus à haut risque qu'à bas risque ⁵⁰⁻⁵⁵.

Obésité, sédentarité, diète et tabagisme

Dans l'étude INTERHEART, l'obésité, la sédentarité, la diète pauvre en fruits et le tabagisme représentent respectivement 20.1%, 12.2%, 13.7% et 35.7% du risque populationnel attribuable d'ischémie du myocarde dans le monde ¹⁰. En effet, l'obésité (indice de masse corporel > 30 kg/m²) prédit l'occurrence de MCV de manière indépendante à la présence concomitante de facteurs de risques additionnels ⁵⁶. A l'inverse, la perte de poids et l'exercice régulier réduiraient la survenue de complications cardiovasculaires ⁵⁷⁻⁵⁹.

La diète jouerait un rôle important dans la détermination du risque cardiovasculaire. Par exemple, une diète riche en glucides est associée à un risque augmenté de MCV chez les femmes, mais pas chez les hommes ^{60, 61}. Une pauvre consommation de fruits, de légumes et de fibres ainsi qu'une forte consommation de sodium et de viandes rouges seraient aussi associées à une augmentation de l'incidence de MCV ^{10, 62-67}.

Tel que mentionné plus haut, le risque cardiovasculaire attribuable au tabagisme varie selon le sexe. Ainsi, une consommation de plus de 20 cigarettes par jour est associée à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde de six fois chez la femme comparativement à trois fois chez l'homme ^{21, 22}. Une consommation moindre est également associée à un risque accru de MCV et ce risque augmente proportionnellement à la consommation ²².

1.3 L'hypertension artérielle et ses différentes méthodes de mesure

L'hypertension artérielle (pression artérielle \geq 140/90 mmHg ou prise de médicament anti-hypertenseur) est un facteur de risque cardiovasculaire de haute prévalence, avec environ 6 millions de canadiens atteints de cette condition et un nombre équivalent atteint de pré-hypertension (pression artérielle 120/80 à 139/89 mmHg) ^{68, 69}. Dans une étude

populationnelle de 1.25 millions individus de 30 ans et plus, la présence d'hypertension était associée à un risque à vie de MCV de 63.3% par rapport à 46.1% en présence de pression artérielle normale ². De plus, l'apparition de MCV surviendrait 5.0 ans plus tôt en présence d'hypertension. L'étude du groupe INTERHEART attribuerait à l'hypertension 14.9% du risque de MCV chez les hommes et 29.0% chez les femmes dans le monde (52 pays) après ajustement pour la présence des autres facteurs de risques reconnus ¹⁰.

Le risque de MCV varie également en fonction du degré d'élévation de la pression artérielle. Ainsi, l'incidence de MCV et la mortalité cardiovasculaire augmentent progressivement et linéairement à partir d'une pression artérielle aussi basse que 115/75 mmHg et ce, indépendamment de l'âge de l'individu. Aussi, pour chaque tranche d'augmentation de 20 mmHg de pression systolique (ou 10 mmHg de pression diastolique), la mortalité due à la maladie coronarienne athérosclérotique et les accidents vasculaires cérébraux double ⁷⁰.

1.3.1 Pression artérielle périphérique

Le diagnostic de l'hypertension artérielle est basé sur la mesure de la pression artérielle périphérique. Le programme éducatif canadien sur l'hypertension (PECH) recommande de mesurer la pression artérielle périphérique chez tous les adultes à chaque consultation pour le diagnostic et le suivi de l'hypertension ⁷¹. Quatre manières sont reconnues pour mesurer la pression artérielle périphérique : la mesure en clinique, la mesure en clinique avec appareil oscillométrique en série (MPAC-OS), la mesure à domicile et le monitoring ambulateur (MAPA). La précision de l'estimation du risque associé à une élévation de la pression artérielle varie selon chacun de ces méthodes.

Mesure en clinique

La mesure en clinique est celle effectuée par un professionnel de la santé lors d'une visite médicale. Historiquement, l'étalon standard pour la mesure de la pression artérielle a

toujours été la méthode auscultatoire à l'aide d'un sphygmomanomètre au mercure. Au cours des dernières années, cette méthode a graduellement été abandonnée pour des raisons d'imprécisions résultant en de mauvaises classifications de l'hypertension, ainsi que des raisons environnementales. L'utilisation d'un appareil oscillométrique est maintenant préférable aux mesures manuelles due à une meilleure précision et reproductibilité ⁷¹. Pour être valide, cette mesure de pression doit être effectuée dans des conditions optimales, telles que celles rencontrées en recherche clinique. Ainsi, le patient doit être assis seul dans une pièce calme avec une période de repos de 5 minutes avant la prise de pression, qui doit être effectuée avec brassard de taille adéquate. Ces conditions ne sont malheureusement pas respectées systématiquement, ce qui fait que les valeurs de pression artérielle mesurées « de routine » diffèrent grandement des valeurs qui auraient été obtenues en recherche clinique (différence moyenne de 10/7 mmHg) ^{72, 73}. De plus, le nombre de visites influence grandement les valeurs de pression artérielle, avec des différences qui peuvent être de 15/7 mmHg entre la première et la troisième visite médicale ⁷⁴. Tout ceci contribue à l'effet « sarrau blanc », qui peut faussement entraîner un diagnostic d'hypertension artérielle chez un patient ne rencontrant pas les critères diagnostiques à domicile ⁷⁵. Il est estimé qu'environ 10-20% de la population d'hypertendus aurait un diagnostic d'hypertension de type « sarrau-blanc » et le traitement de ces individus, chez qui le risque cardiovasculaire est similaire à la population générale avec pression artérielle normale, peut entraîner des complications et des coûts importants à la société ⁷⁶⁻⁷⁸. Finalement, la mesure de pression artérielle « de routine » en clinique corrèle pauvrement avec l'index de masse ventriculaire gauche (un marqueur intermédiaire de MCV) par rapport aux mesures obtenues en contexte de recherche clinique ⁷⁵. Tous ces facteurs font de la mesure de la pression en cabinet « de routine » un pauvre outil pour le suivi et le traitement de l'hypertension.

Mesure en clinique avec appareil oscillométrique en série

Le nombre de mesures de pression artérielle influence grandement la précision et la qualité des valeurs obtenues. Pour cette raison, des appareils capables de prendre la pression de manière sériee et automatisée ont été développés. Une étude utilisant un tel appareil (BpTru[™]) a démontré que chez 50 patients, la première mesure enregistrée par l'appareil était similaire à la moyenne de deux mesures effectuées manuellement par le médecin

(162±27/85±12 vs 163±23/86±12 mmHg), mais que ces deux types de mesures étaient plus élevées que la moyenne des cinq mesures suivantes (142±21/80±12 mmHg, $p<0.001$)⁷⁹. La MPAC-OS atténue la réponse de type « sarrau-blanc » et possède également une meilleure corrélation avec la pression artérielle ambulatoire moyenne de jour, l'indice de masse ventriculaire gauche et l'épaisseur de la couche intima-media de l'artère carotidienne que la mesure en clinique simple⁸⁰⁻⁸⁴. Depuis 2010, le PECH recommande la MPAC-OS comme méthode alternative à la mesure en clinique, mais avec un seuil de 135/85 mmHg pour le diagnostic de l'hypertension⁸⁵.

Mesure à domicile

Le PECH recommande de mesurer la pression artérielle à domicile afin de confirmer le diagnostic d'hypertension artérielle. L'auto-mesure à domicile est une méthode simple et peu coûteuse de procéder. En comparaison avec la mesure en clinique, ce type de mesure corrèle mieux avec les mesures obtenues par MAPA et est un meilleur prédicteur de la survenue d'événements cardiovasculaires⁸⁶⁻⁸⁸. Un autre avantage de la mesure de pression à domicile est une meilleure implication du patient dans ses soins de santé. D'ailleurs, une méta-analyse de 52 études a démontré que la mesure de pression à domicile était associée à une plus grande diminution de la pression artérielle (3.9/2.4 mmHg) par rapport à un suivi en clinique seul⁸⁹.

Monitoring de la pression ambulatoire

Le MAPA est une mesure de pression artérielle effectuée à domicile, à l'aide d'un appareil automatisé mesurant des pressions à intervalles réguliers pendant 24 à 48 heures. Ce type de mesure, qui permet d'obtenir un profil de pression sur 24h ainsi que de jour et de nuit, est rapidement devenue le nouvel étalon standard pour le traitement et le suivi de l'hypertension. Le MAPA élimine l'imprécision liée à l'effet « sarrau-blanc » et identifie les individus avec hypertension « masquée » (critères diagnostiques de l'hypertension rencontrés à domicile mais pas en clinique). L'hypertension « masquée » est rencontrée chez jusqu'à 40% des individus faussement identifiés comme « normotendus » en clinique et est associée à un mauvais pronostic cardiovasculaire^{76, 90, 91}. La moyenne des pressions obtenues par le MAPA est meilleure pour prédire la morbidité et mortalité cardiovasculaires que les pressions artérielles mesurées en clinique dans des conditions de routine ou de recherche et à un

moindre degré la MPAC-OC⁹²⁻⁹⁶. De plus, le MAPA est la seule méthode permettant une évaluation de la pression nocturne, qui est un important prédicteur de mortalité, complications cardiovasculaires et de détérioration de la fonction rénale, avec un pouvoir prédictif supérieur à la pression de jour et la moyenne de 24h^{93,97-101}.

1.3.2 Pression artérielle centrale

La pression artérielle peut également être mesurée de manière invasive au niveau de l'aorte (pression artérielle « centrale »). Au cours des dernières années, plusieurs techniques ont été développées afin d'estimer cette pression centrale de manière non-invasive. Une de ces techniques consiste à analyser l'onde de pouls radiale par tonométrie d'aplanissement et en utilisant une fonction de transfert généralisée¹⁰². Cette méthode simple et rapide permet de dériver la pression aortique centrale ainsi que des paramètres de l'onde de pouls représentatifs de la rigidité artérielle. Bien que de nombreuses publications aient démontré l'utilité de mesurer la pression aortique centrale et la rigidité artérielle afin d'améliorer l'évaluation du risque cardiovasculaire au sein de différentes populations, ceci n'est pas encore répandu en clinique.

Analyse de l'onde de pouls

L'analyse de l'onde de pulsation repose sur le fait que la pression systolique (et donc de pulsation) diffère dans les artères centrales par rapport à dans les artères périphériques, suite à une amplification de l'onde pulsatile. En effet, l'onde pulsative antégrade (*forward pressure wave*) réverbère sur les sites d'embranchements et les lits vasculaires en périphérie et se transforme alors en une onde rétrograde (*backward pressure wave*). L'amplification de l'onde de pouls résulte de la sommation de ces deux ondes et est proportionnelle à la rigidité vasculaire. En effet, lorsque la rigidité artérielle augmente, la vitesse de l'onde pulsatile s'accélère et accroît la probabilité que la sommation de l'onde antégrade et l'onde rétrograde s'effectue en fin de systole au lieu d'en diastole, ce qui créera une onde résultante de plus forte amplitude^{103, 104}. Cette amplification occasionne une plus grande charge de pression sur le

cœur et les vaisseaux centraux, un stress pulsatile aux différents organes et élève les pressions systoliques et de pulsations centrales ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

La rigidité artérielle peut être directement estimée en mesurant la vitesse de l'onde de pouls (étalon standard). Quoique l'analyse de l'onde de pouls ne permette pas de mesurer directement la vitesse de l'onde pulsatile, elle permet de voir les conséquences d'une rigidité augmentée à travers la mesure des pressions centrales et des indices d'augmentation ¹⁰². En effet, plusieurs paramètres hémodynamiques centraux peuvent être dérivés de l'analyse de l'onde de pulsation et de son amplification, soit la pression systolique centrale, la pression de pulsation centrale et des indices de rigidité artérielle comme l'amplification de la pression de pulsation, la pression augmentée et l'index d'augmentation (**Figure 1**).

Parmi ces indices, la pression de pulsation centrale représente la différence entre les pressions systolique et diastolique centrales. L'amplification de la pression de pulsation représente le ratio d'amplification entre les pressions de pulsation des artères centrales à périphériques (pressions de pulsation périphérique / centrale) et la pression amplifiée représente la magnitude de l'onde rétrograde (pression systolique centrale – pression antégrade). L'index d'augmentation quant à lui représente la charge additionnelle à laquelle le ventricule gauche est soumis suite à l'arrivée de l'onde rétrograde [(pression augmentée / pression de pulsation centrale) x 100].

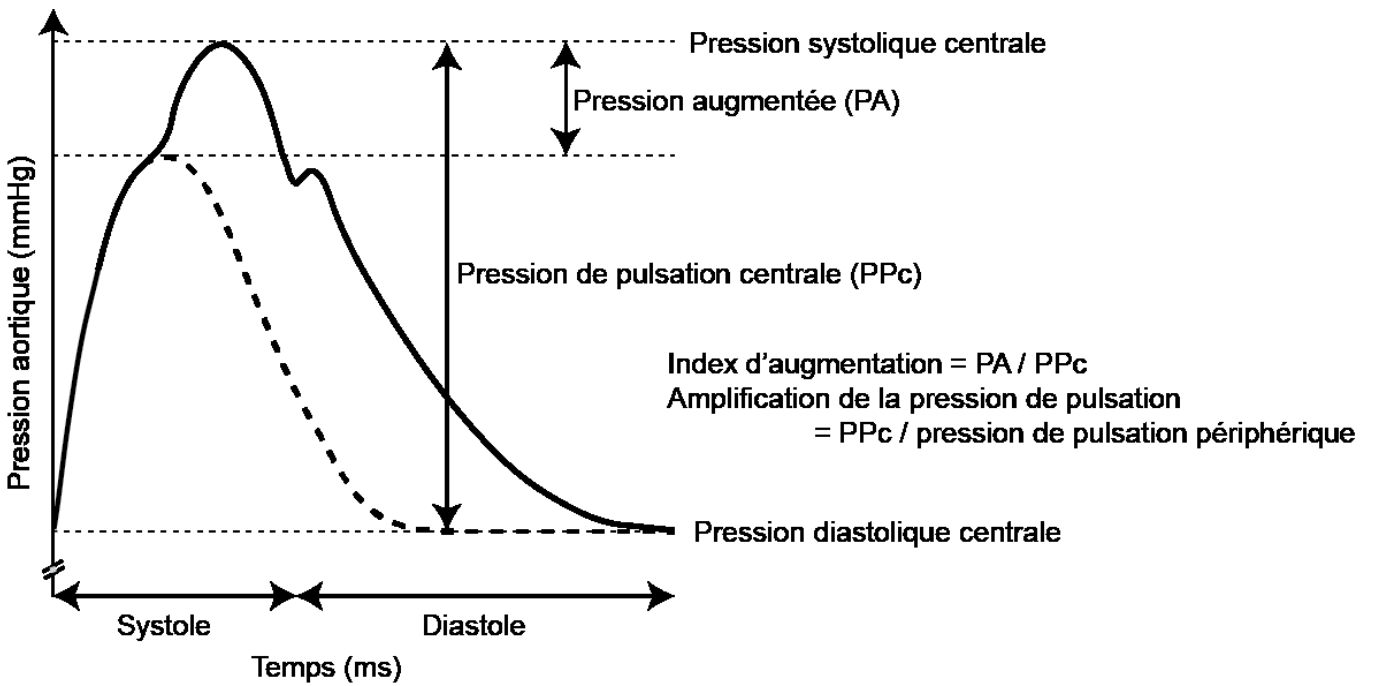


Figure 1: Onde pulsatile centrale.

Schématisme de l'onde de pouls « augmentée » qui résulte de la sommation de l'onde antégrade (ligne en pointillée) et l'onde rétrograde, avec différents paramètres hémodynamiques centraux pouvant être dérivés de l'analyse de cette l'onde pulsatile.

Les paramètres hémodynamiques centraux comme marqueurs cardiovasculaires

La pression aortique centrale et la rigidité artérielle (mesurée par vitesse de l'onde de pouls) sont des marqueurs d'événements cardiovasculaires indépendants de la pression artérielle périphérique. En effet, ces paramètres hémodynamiques centraux (rigidité artérielle, pression systolique centrale et pression de pulsation centrale) sont de meilleurs prédicteurs de mortalité cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'angine instable, d'insuffisance cardiaque et d'accident vasculaires cérébraux que la pression artérielle périphérique¹⁰⁸⁻¹¹⁷. Par exemple, l'étude Strong Heart (étude prospective de 3250 individus) a démontré qu'une pression de pulsation centrale élevée (en particulier si ≥ 50 mmHg) était associée à une hypertrophie vasculaire et une progression de l'athérosclérose ainsi qu'à la survenue de complications cardiovasculaires autant chez les hommes que les femmes, avec ou sans diabète et peu importe l'âge. De plus, cette corrélation était supérieure à celle retrouvée avec les mesures de pressions systolique et pulsatiles périphériques^{114,115}. Aussi, la pression systolique centrale corrèlerait mieux avec l'hypertrophie ventriculaire gauche que la pression systolique périphérique et les pressions de pulsation centrale et périphérique¹¹⁷.

L'impact cardiovasculaire des autres marqueurs hémodynamiques centraux (index d'augmentation, pression augmentée, amplification de la pression de pulsation) est par contre moins bien documenté. Par exemple, une méta-analyse de 2010 (11 études, n=5648) a démontré une association entre l'index d'augmentation et la mortalité et morbidité cardiovasculaires¹¹⁸. Dans cette étude, une augmentation de 10% en absolu de l'index d'augmentation était associée à un risque relatif ajusté pour l'âge et les comorbidités de 1.38 pour la mortalité et 1.32 pour la survenue de MCV. Depuis, des études prospectives de grande ampleur ont été publiées avec des données contradictoires. Ainsi, les études de cohorte Hoorn (n=579)¹¹⁹ et Framingham Heart Study (n=2232)¹¹³ suggéraient que l'index d'augmentation n'était pas associé de manière indépendante à un risque accru de MCV, alors que MESA (n=5960)¹²⁰ et une étude de cohorte chinoise (n=1272)¹²¹ ont démontré une association positive.

De plus, une élévation des paramètres hémodynamiques centraux est retrouvée dans des conditions à haut risque cardiovasculaire, telles que le grand âge, le diabète,

l'hypertension, la dyslipidémie et l'insuffisance rénale terminale, et ce de manière indépendante à la pression périphérique ^{110, 122-127}. Par contre, il demeure incertain si une élévation de la pression centrale est associée à des conditions à plus faible risque cardiovasculaire, telle l'insuffisance rénale chronique légère.

De manière intéressante, l'étude randomisée-contrôlée BP GUIDE (n=286) a évalué l'impact d'utiliser la pression systolique centrale comme cible thérapeutique en hypertension au lieu de la pression mesurée en périphérie ¹²⁸. Dans cette étude, l'utilisation de la pression centrale comme cible thérapeutique a mené à une réduction du nombre de médicaments anti-hypertenseurs nécessaire au contrôle tensionnel et ce, sans impact négatif sur la qualité de vie, l'hypertrophie ventriculaire gauche, la pression ambulatoire de 24h (MAPA), la pression artérielle au domicile et la rigidité vasculaire.

Somme toute, ces données appuient l'hypothèse que la mesure des paramètres hémodynamiques centraux permettrait d'identifier des individus à risque de MCV au-delà de la mesure des pressions périphériques, ce qui pourrait mener à un changement de paradigme dans le traitement des MCV et de l'hypertension.

1.4 Les déterminants de la pression centrale

La pression systolique centrale est fortement corrélée à la pression systolique périphérique. Par contre, la différence entre les pressions artérielles centrale et périphérique varie de 2 à 30 mmHg et ce, même chez des individus de même âge, sexe et comorbidités ^{129, 130}. Il a été estimé que les déterminants traditionnels (âge, sexe, taille, poids, pression artérielle systolique périphérique et rythme cardiaque) expliqueraient 90-95% de la variabilité de la pression systolique centrale et de la pression de pulsation centrale, mais seulement 60% de la variabilité de l'index d'augmentation, de l'amplification de la pression pulsative et de la pression augmentée ¹⁰³. D'autres facteurs de risques cardiovasculaires ont également été

identifiés comme étant des déterminants importants des paramètres hémodynamiques centraux, tels le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie et l'insuffisance rénale sévère^{110, 122-127}. De plus, la taille semble avoir une importance dans la détermination de la pression centrale¹³¹.

Le présent mémoire s'intéresse en particulier à deux autres déterminants: le traitement anti-hypertenseur à base d'agents bêtabloqueurs et l'insuffisance rénale légère à modérée.

1.4.1 Le rôle des différents agents antihypertenseurs

En 1990, une première étude a démontré un effet différentiel d'un antihypertenseur sur les pressions artérielles centrale et périphérique. En effet, il avait été démontré que la nitroglycérine sous-linguale produisait une chute de pression systolique centrale pouvant être jusqu'à 10 mmHg supérieure à l'effet sur la pression périphérique¹³². De plus, il est bien reconnu que les différentes classes d'agents antihypertenseurs ne diminuent pas de manière équivalente les complications des MCV et ce, même en présence d'une diminution de pression artérielle périphérique similaire. Par exemple, l'étude ASCOT (n=19 257) a démontré une réduction des événements cardiovasculaires avec un traitement à base d'un bloqueur de canaux calciques et d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par rapport à un traitement à base d'un diurétique de type thiazidique et d'un bêtabloqueur. Cette réduction n'était pas entièrement expliquée par une différence de pression périphérique^{133, 134}. L'étude CAFE, une sous-étude d'ASCOT, a démontré que cet effet était probablement expliqué par une moindre réduction de la pression aortique centrale par le traitement à base de diurétique/bêtabloqueur malgré un effet similaire sur la pression périphérique^{108, 133}. En effet, dans cette étude de 2199 patients, il n'y avait pas de différence significative de pression systolique périphérique entre les deux groupes [0.7 mmHg (95% CI -0.4, 1.7) p=0.2] alors que le traitement à base d'amlodipine/perindopril engendrait des diminutions significativement plus importantes de pression systolique centrale [différence de 4.3 mmHg (95% CI 3.3, 5.4) p<0.0001] et de pression pulsatile centrale [différence de 3.0 mmHg (95% CI 2.1, 3.9)

p<0.0001] comparativement au traitement à base de diurétique/bêtabloqueur. De plus, ceci se traduisait par une diminution de la survenue d'événements cardiovasculaires et d'IRC. D'autres études ont également démontré que les bloqueurs de canaux calciques et les antagonistes du système rénine-angiotensine sont plus efficaces pour prévenir les complications cardiovasculaires que les bêtabloqueurs ¹³⁵⁻¹³⁷.

Globalement, il semblerait que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine et les bloqueurs de canaux calciques de type dihydropyridine ont un effet bénéfique sur les paramètres hémodynamiques centraux, alors que les diurétiques thiazidiques et les bloqueurs de canaux calciques non-dihydropyridine auraient un effet plutôt neutre à légèrement positif et les bêtabloqueurs auraient un effet négatif ^{108, 138-143}. Par contre, l'importance de l'effet des bêtabloqueurs et à quel point cet effet est dépendant de la réduction concomitante du rythme cardiaque demeure incertain.

Le premier article de ce mémoire présentera une analyse de l'impact de différents agents bêtabloqueurs sur les paramètres hémodynamiques centraux, en plus de préciser la physiopathologie d'un tel impact. Une meilleure compréhension des conséquences hémodynamiques centrales des bêtabloqueurs pourrait entraîner un choix d'agent antihypertenseur plus judicieux pour le traitement de l'hypertension artérielle.

1.4.2 La maladie rénale chronique

Les paramètres hémodynamiques centraux sont augmentés de manière indépendante à la pression périphérique en IRC avancée (stades 4 et 5; débit de filtration glomérulaire estimé < 30 mL/min/1.73m²) et insuffisance rénale terminale (sous dialyse) ^{109-111, 126, 127, 144}. Par contre, il demeure incertain si l'IRC de stade 3 (débit de filtration glomérulaire estimé 30-60 mL/min/1.73m²) est elle aussi associée à un changement précoce des pressions centrales et ce, de manière indépendante à la présence de comorbidités cardiovasculaires et à la pression périphérique ¹⁴⁵⁻¹⁵⁰. En effet, l'incidence de l'IRC augmente avec l'âge et elle s'accompagne

fréquemment de diabète, hypertension et dyslipidémie, qui sont toutes des conditions associées à une augmentation de rigidité vasculaire et des pressions centrales ¹²²⁻¹²⁵. Également, l'albuminurie, un marqueur précoce de dommage rénal, a été associée à une augmentation de la pression de pulsation centrale, mais pas de l'index d'augmentation ni de la pression augmentée ¹⁴⁵.

L'association entre la maladie rénale chronique et une élévation des pressions centrale sera donc adressée dans le 2^e article présenté dans ce mémoire. Il s'agit d'une question qui demeure importante à approfondir, car une meilleure compréhension de l'impact de l'IRC précoce sur la pression centrale pourrait faire de celle-ci une cible thérapeutique précoce afin de prévenir les complications cardiovasculaires et la progression vers des stades de maladie rénale chronique plus avancés.

2. Méthodologie

La section suivante présente un bref aperçu de la méthodologie générale utilisée pour mener à terme les deux études présentées dans ce mémoire. Des sections plus détaillées sont incluses dans chacun des articles.

2.1 Base de données populationnelle CARTaGENE

CARTaGENE est une banque de données et de spécimens biologiques conçue afin d'étudier les déterminants des maladies chroniques ^{151, 152}. Pour cette fin, des individus de 40 à 69 ans des régions métropolitaines de Montréal, Québec, Sherbrooke et Saguenay ont été contactés de manière aléatoire afin de participer à une collecte de données. A ce jour, les données de plus de 40 000 individus sont incluses dans CARTaGENE. Les études présentées dans ce mémoire utilisent les données de la Phase A, qui a eu lieu entre juillet 2009 et octobre 2010. Cette phase inclut 20 004 participants, soit environ 1% de la population québécoise de cette tranche d'âge. Cet échantillon possède des caractéristiques démographiques et des comorbidités relativement similaires à la population générale du même âge ¹⁵¹.

Pour chaque participant de la Phase A de CARTaGENE, les données suivantes ont été recueillies par une infirmière de recherche: questionnaire sur la santé et les habitudes de vie, mesures anthropométriques, mesures de pression artérielle brachiale, analyse de l'onde de pulsation centrale, analyses sanguines et recueil de la prise de médicaments.

Les mesures de pression artérielle ont été effectuées par des professionnels de la santé selon des conditions de recherche optimales ¹⁵³. Ainsi, les pressions ont été mesurées à trois reprises (pour ensuite calculer la moyenne) en utilisant un brassard de taille adéquate alors que l'individu était seul dans une pièce depuis 10 minutes. Les pressions ont été mesurées à l'aide du même type d'appareil oscillométrique pour la cohorte entière. Une mesure des paramètres hémodynamiques centraux a été effectuée après la mesure des pressions brachiales à l'aide d'un appareil de tonométrie d'aplanissement (SphygmoCor Px) au niveau de l'artère radiale ¹⁵⁴. Au moins deux enregistrements ont été effectués après un repos de 10 minutes en position assise.

2.2 Questions de recherche

L'objectif principal de ce mémoire était d'évaluer l'association entre les valeurs des paramètres hémodynamiques centraux (pression systolique centrale, pression de pulsation centrale, amplification de la pression de pulsation, pression amplifiée et index d'augmentation) et certains déterminants importants des maladies cardiovasculaires. L'hypothèse de travail était que certaines conditions ou traitements influencent la pression centrale de manière indépendante à la pression périphérique. Considérant la meilleure association des pressions centrales au pronostic cardiovasculaire, cette influence distincte pourrait permettre de mieux caractériser le risque cardiovasculaire associé à chacun de ces déterminants. Ce mémoire s'attardera plus précisément à deux de ces déterminants, qui sont le traitement antihypertenseur à base d'agents bêtabloqueurs et l'IRC de stade 3.

2.3 Devis des études

Les deux études présentées dans ce mémoire ont été réalisées avec les données collectées à travers la banque populationnelle CARTaGENE. Ces données ayant été assemblées de manière ponctuelle et sans suivi longitudinal, les deux articles comportent donc chacune une analyse trans-sectionnelle observationnelle de CARTaGENE.

Le premier article évalue l'impact de l'utilisation des bêtabloqueurs dans le traitement de l'hypertension sur les paramètres de pression centrale, ainsi que le rôle joué par leur effet chronotropique négatif. Le second article analyse si l'IRC de stade 3 (débit de filtration glomérulaire estimé entre 30 et 60 mL/min/1.73m²) est associée à une élévation des paramètres hémodynamiques centraux de manière indépendante aux changements de pression périphérique qui y sont associés.

2.4 Approche statistique

La principale analyse effectuée dans les articles présentés dans ce mémoire est basée sur un appariement selon le score de propension. Le coefficient de propension est une probabilité de recevoir un traitement ou d'être atteint d'une condition basée sur la présence d'une série de cofacteurs qui sont choisis en fonction de leur association avec le traitement mais aussi l'issue étudiée ¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Il est calculé à l'aide d'une régression logistique où l'exposition d'intérêt est la variable dépendante (traitement à base de bêta-bloqueur ou IRC stade 3 dans les articles inclus dans ce mémoire) et les cofacteurs sont utilisés comme variables indépendantes (prédicteurs). Pour effectuer l'appariement, chaque « cas » est apparié avec un « témoin » (pairage 1 :1) ayant un score de propension à l'intérieur de 0.2 fois la déviation standard de la moyenne du score de la population sélectionnée ¹⁵⁸. Les « cas » pour lesquels aucun « témoin » avec une différence de score de propension ≤ 0.2 fois la déviation standard de la moyenne du score n'est disponible au moment de l'appariement sont ainsi exclus. Il est ainsi possible de sélectionner une cohorte de cas avec des caractéristiques de base similaires à une cohorte de témoins. Ceci est vérifié en calculant la différence standardisée pour chacune des caractéristiques, où une différence inférieure à 10% signe une balance adéquate entre les groupes appariés ¹⁵⁹. En l'occurrence, l'appariement par score de propension peut être décrit comme une « pseudo-randomisation » et dans notre cas, permettait donc une comparaison directe entre les valeurs de paramètres hémodynamiques centraux au sein de la cohorte appariée. Également, cette technique permettait de réduire le biais potentiel lié à des possibles relations non-linéaires entre les paramètres centraux et certains cofacteurs (âge et index de masse corporel).

Dans le premier article, des cohortes appariées ont été créées à l'aide de score de propensions calculés à l'aide de variables associées à l'utilisation de médicaments de type bêtabloqueurs, afin de sélectionner des cas et des témoins qui ont globalement la même probabilité de recevoir le traitement, donc les mêmes caractéristiques de base. Différents modèles ont ainsi été utilisés afin de tester l'impact du rythme cardiaque sur l'effet des bêtabloqueurs sur les paramètres centraux. Des analyses secondaires ont été effectuées à l'aide

de régressions linéaires multivariées pour (1) confirmer les résultats de l'analyse primaire, (2) évaluer l'impact individuel des bêtabloqueurs les plus utilisés dans CARTaGENE (atenolol, bisoprolol et metoprolol) et (3) déterminer avec plus grande précision l'impact du rythme cardiaque et de la durée de la systole sur les effets centraux des bêtabloqueurs.

Pour le second article une cohorte de patients avec et sans IRC de stade 3 a également été créée à l'aide d'un appariement par score de propension. Une analyse complémentaire a été effectuée en comparant les moyennes marginales estimées (*estimated marginal means*) des individus avec et sans IRC à l'aide d'un modèle linéaire général et d'un analyse de variance (ANOVA). Une dernière analyse par régression linéaire multivariée a été réalisée en utilisant les données des patients chez qui l'albuminurie avait été mesurée afin de déterminer l'association de ce marqueur de dommage rénal avec les paramètres hémodynamiques centraux.

3. Articles

3.1 Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters: a propensity score analysis

Le manuscrit ci-dessous a été accepté pour publication dans le Journal of Hypertension le 26 avril 2016 et a été publié en ligne le 23 mai 2016 ¹⁶⁰.

Pour cet article, j'ai joué un rôle de premier plan dans l'élaboration de la question de recherche et des hypothèses, de la revue de littérature, de la conception et l'exécution de l'analyse statistique, ainsi que de la rédaction. Pour ces raisons, je suis le premier auteur, ainsi que l'auteur de correspondance.

Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters: a propensity score analysis

Short title: Beta-blockers and central hemodynamics

Authors: Rémi GOUPIL ^a, Dominique DUPUIS ^a, Stéphan TROYANOV ^a, François MADORE ^a, Mohsen AGHARAZII ^b

Affiliations:

a) Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, Montreal, Canada

b) CHU de Québec, Hôtel-Dieu de Québec, Université Laval, Quebec City, Canada

Source of funding : None

Conflict of interest / Disclosure: None

Corresponding author and author to whom requests for reprints should be made:

Dr Rémi Goupil

XX

XX.

Tel.: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX; Fax: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Email: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Word count: 5266

Tables: 4 (+6 Supplementary)

Figures: 2 (+1 Supplementary)

Abstract

Objectives: Central hemodynamic parameters are better predictors of the cardiovascular burden than peripheral blood pressure (BP). Beta-blockers (BB) are known to reduce central BP to a lesser extent than peripheral BP, a hypothesized mechanistic consequence of heart rate (HR) reduction.

Methods: The association between BB use, HR and central hemodynamics indices were studied in treated hypertensive participants of the CARTaGENE study using propensity score analyses and multivariate linear regressions.

Results: Of the 20,004 participants, 2,575 were treated hypertensives with valid pulse wave analysis. Using propensity score analyses, BB users (n=605) were matched to non-users having similar clinical characteristics with (Model 1) and without (Model 2) adjustment for HR. This resulted in 457 and 510 pairs with adequate balance, except for a HR difference in Model 2 (62.5 ± 10.5 vs. 70.4 ± 11.5 bpm, $p < 0.001$). In Model 1, the central pulse pressure was 46.5 ± 12.9 mmHg with BB compared to 45.4 ± 11.0 mmHg without ($p = 0.045$). Pulse pressure amplification, augmentation index and augmented pressure were also less favorable with the use of BB. The HR difference in Model 2 further increased the difference in central pulse pressure observed with BB to 46.5 ± 13.0 vs. 43.3 ± 11.3 without ($p < 0.001$). These findings were similar when atenolol, metoprolol and bisoprolol were assessed separately using multivariate linear regression models.

Conclusion: This study shows that the unfavourable central hemodynamic profile of BB has both HR-dependent and HR-independent components, which are similar for all frequently used β_1 -selective BB.

Keywords

Hypertension; beta-adrenergic receptor blockers; central blood pressure; central pulse pressure; central hemodynamic parameters.

Introduction

Previous studies have reported that aortic stiffness increases central systolic and pulse pressures and is highly correlated with cardiovascular events and deaths^{112, 113}. Increased aortic stiffness and central blood pressure (BP) parameters associated with cardiovascular disease are found with advanced age, hypertension, diabetes, dyslipidemia and end-stage kidney disease^{110, 111, 122-124}. Central systolic blood pressure (SBP) and aortic stiffness parameters have been reported to predict cardiovascular disease and end-organ damage more accurately than brachial SBP^{112, 114}, prompting interest in targeting central instead of peripheral BP for the treatment of hypertension¹²⁸.

Different classes of antihypertensive agents vary in their ability to reduce cardiovascular events despite similar peripheral BP reduction. Calcium channel blockers and renin-angiotensin system antagonists may be superior to beta-blockers (BB) even when similar peripheral BP targets are achieved^{133, 135-137}. In addition, BB appear to be associated with an increased risk of cerebrovascular disease, as opposed to other classes of medication¹⁶¹. Higher central SBP, central pulse pressure (PP) and augmentation index (AIx) were proposed with the use of BB, mostly atenolol, in the CAFE study¹⁰⁸ and other smaller randomised studies¹³⁹⁻¹⁴¹. A reduction of the heart rate (HR) with BB could explain these unfavourable central hemodynamic parameters through a prolongation of the ejection duration (ED) and/or a decrease in the rate of pressure rise in early systole (dP/dT)^{103, 162}. However, in a subgroup analysis of the CAFE study, carotid-femoral pulse-wave velocity, the gold standard to assess central arterial stiffness, was similar in the treatment groups with and without BB. It thus remains uncertain whether BB use is associated with unfavourable central hemodynamic parameters that are independent of heart rate reduction. This study aimed to (1) quantify the impact of BB on central BP parameters in a well-matched hypertensive patients, (2) study the impact of HR and its hemodynamic consequences as possible modifiers of the BB effect on central BP and (3) evaluate whether these effects differ between specific types of BB (atenolol, metoprolol, bisoprolol). To address these issues, propensity score matching analyses and multivariate regression analyses were performed using data from participants of a large population-based study.

Methods

Study design and population

This study is a cross-sectional analysis of the CARTaGENE population-based survey, which randomly recruited participants between July 2009 and October 2010. CARTaGENE was designed as a data- and bio-bank aimed at investigating determinants of chronic diseases. Detailed descriptions of the survey methods and sampling have been previously published ¹⁵¹, ¹⁵². Briefly, participants aged 40-69 were randomly selected from the population of four metropolitan areas in the province of Quebec (Canada) through identification with the governmental health insurance database. Overall participation rate was 25% with data collected from 20,004 participants or 1% of the Quebec population of the same age group. This resulted in a cohort with socio-demographic characteristics comparable to those of the general population of Quebec of similar age ¹⁵¹. All participants provided signed informed consent and the study adhered to the Declaration of Helsinki. For the purpose of this study, only study participants in which pulse wave analysis was performed with an operator index above the limit of validity (80%) were included. Furthermore, to study the central hemodynamic impact of BB use in the treatment of hypertension, only patients who answered positively to the question “Has a doctor ever told you that you had high blood pressure or hypertension?” were included, provided they were receiving at least one antihypertensive medication. Patients with missing data were all excluded from analysis.

Questionnaire, measures and definitions

The CARTaGENE survey included a complete health questionnaire, anthropometric physical measurements, brachial BP measurements, central pulse wave analysis, blood samples and prescribed medication. Peripheral BP was measured after 10 minutes of seated rest alone in a quiet room ¹⁵³ using an automated oscillometric device (BP monitor, Omron 907XL; Omron, Lake Forest, IL), with optimal cuff size was determined by upper arm measurement. Peripheral SBP and diastolic BP were recorded three times at two minutes intervals and averaged. Peripheral PP was calculated by subtracting SBP and diastolic BP. Diagnosis of hypertension and cardiovascular disease (previous myocardial infarct, angina, stroke or transient ischemic attack) were self-reported. Presence of diabetes was defined as: glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) $\geq 6.5\%$ and/or fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L and/or

non-fasting glucose \geq 11.1 mmol/L and/or use of hypoglycemic agents ¹⁶³. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation ¹⁶⁴. All medication taken by each participant was recorded after verification for treatment adherence by the nurse performing the questionnaire.

Central pulse wave analysis

Central pulse wave profile was obtained immediately after the brachial BP measurements (with peripheral systolic and diastolic BPs used for calibration) by trained operators with SphygmoCor Px (AtCor Medical, Lisle, IL) by applanation tonometry using a generalized transfer function ¹⁵⁴. Recordings were made after 10 minutes of seated rest with quality assessed using the operator index, a composite score of quality indices (average pulse height, pulse height variation, diastolic variation and shape variation). At least two recordings were performed for each patient in the same session with data subsequently averaged. Central systolic and diastolic BPs were derived from pulse wave analysis (Figure S1). The Brachial-Central SBP was calculated by subtracting peripheral and central SBP. The augmented pressure (AP) was defined as the difference between the central SBP and the forward pressure wave amplitude, and the AIx as the percentage of the central PP attributable to the augmented pressure [AIx = (augmented pressure / central PP) x 100]. PP amplification corresponded to the ratio of pulse pressures [PP amplification = peripheral / central PP]. Other recorded parameters included timing of reflection wave (Tr), first peak of pressure (P1) with its timing (T1), timing of systolic pressure peak (T2), ejection duration (ED) and rate of pressure rise in early systole ($dP/dT = (\text{central diastolic BP} - P1) / T1$).

Statistical analyses

To minimize confounding by indication bias of BB use, matching was performed using a propensity score methodology ¹⁵⁶. To ensure that groups were comparable in terms of comorbidities, cardiovascular risk factors and pharmacological therapy, the following variables were included in a logistic regression model to derive the probability (propensity score) of receiving a BB: age, gender, body mass index, diabetes, cardiovascular disease, history of smoking, total cholesterol, HDL cholesterol, peripheral systolic and diastolic BP,

eGFR and use of renin-angiotensin system blockers, calcium channel blockers and diuretics. These covariables were pre-specified based on literature and biological plausibility and are related to the exposure or the outcome, as inclusion of both types of variables has been shown to decrease the variance of the exposure effect without increasing bias ¹⁵⁷. To address the specific role of the HR, Model 1 included this parameter in the matching process while Model 2 did not. Using these propensity score, nearest-neighbor 1:1 matches (without replacement) were performed with caliper widths equal to 0.2 of the standard deviations of the logit for each propensity score to pair similar individuals using or not a BB ¹⁵⁸. Absolute standardized differences less than 10% between each covariate were considered negligible and indicated appropriate balance between the matched groups ¹⁵⁹.

Additional analyses were performed to evaluate the central hemodynamic impact of BB use and whether this effect is independent of HR. Considering that the different classes of antihypertensive medication were added to the propensity score calculation to account for their possible opposing effects on central BP parameters, a higher number of antihypertensive drugs in the BB groups was expected, which could have resulted in unmeasured differences even in presence of well-balanced matching. To address this potential bias, the propensity score matching process was repeated using the same variables listed above but with the addition of the total number of antihypertensive drugs and adjustment only for renin-angiotensin system blockers and dihydropyridine calcium channel blockers, as these two classes are thought to affect strongly central hemodynamic parameters ¹³⁸. Again, separate analyses were performed with and without adjusting for HR (Models 3 and 4, respectively).

In secondary analyses, multivariate linear regressions were performed on the overall hypertensive cohort to evaluate how frequently used agents (atenolol, metoprolol, bisoprolol) influenced central BP parameters. For these analyses, adjustments were made for age, gender, body mass index, diabetes, cardiovascular disease, history of smoking, total cholesterol, HDL cholesterol, peripheral systolic and diastolic BP, eGFR and use of renin-angiotensin system blockers, calcium channel blockers and diuretics with and without adjustments for HR.

Finally, multivariate linear regressions were again carried out using data from the overall cohort of hypertensive participants in an attempt to better characterise the mechanisms responsible for the influence of BB on central hemodynamic parameters. For these analysis, adjustments were made for the same covariates listed above (1) with and without HR to replicate findings of the primary propensity score analyses and (2) with ED and dP/dT instead of HR, as changes in these parameters are thought to mediate the effects of the reduction of HR on central BP.

Categorical data were compared with Pearson's chi-square. Normally distributed numerical variables were expressed as mean \pm standard deviation and compared using Student t-test. Non-normally distributed variables were expressed as median (interquartile range; IQR) and compared with Mann-Whitney U tests. All p-values are two-sided and values < 0.05 were considered significant. Analyses were performed with IBM SPSS Statistics software, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Population and matched cohort characteristics

Of the 20,004 CARTaGENE study participants, 14,158 underwent pulse wave analysis profiles with a valid quality index (**Figure 2**). Of these, 2,575 were hypertensive patients receiving antihypertensive treatment at time of study (139 were excluded due to missing data). The 605 subjects on a BB had more comorbidities and required more antihypertensive medication for a similar BP control compared to BB non users (**Table 1**). Using a PS-matching methodology, 457 pairs of BB users and non-users for Model 1 and 510 pairs for Model 2 were obtained, both with appropriate covariate balance, including peripheral BPs (**Table 2**). As expected, HR did not match in Model 2 as opposed to Model 1 and adjusting for each other drug class resulted in a higher number of antihypertensive medications in the BB groups compared to the non-users groups [median 2 (IQR 1-2) vs 1 (IQR 0-2), $p < 0.001$ for both models]. Most BB taken by participants were β 1-selective agents (84.1%), with a similar distribution of atenolol, metoprolol and bisoprolol for all models (**Table S1**). The proportions of the types of agents remained similar in the BB groups of all matched cohorts.

Association of BB use with central hemodynamic parameters

In the overall hypertensive cohort, patients treated with BB had higher central BPs compared to other hypertensive patients (**Table S2**). In Model 1 (matched for covariates including HR), BB use was associated with a higher central PP (**Figure 3**), AIx and augmented pressure, and lower PP amplification (**Table 3**). While the difference between central SBP was not statistically significant ($p=0.067$), BB use was associated with a lower Brachial-Central SBP (**Figure 3**). Central hemodynamic profiles obtained with Model 2 (matched for covariates except HR) showed that the reduction of HR with BB use was associated with even greater effects on central pulse wave profile.

Since Models 1 and 2 matched for other classes of antihypertensive drugs, it inevitably resulted in greater use of antihypertensive drugs in the BB groups. Therefore, other PS-matched cohorts were created specifically adjusting for the total number of antihypertensive drugs and only classes of drugs known to significantly affect central hemodynamics (renin-angiotensin system blockers and dihydropyridine calcium channel blockers). This resulted in a cohort of 380 (Model 3, HR included) and 434 (Model 4, HR excluded) pairs with adequate covariate balance (**Table S3**). Data from these Models yielded similar results to Models 1 and 2, demonstrating unfavourable central BP profiles in the BB groups compared to control groups, again with more important changes in the PS-matched cohort unadjusted for HR (**Table S4**).

Secondary analyses

Multivariate analyses were performed to separately evaluate the impact of atenolol, metoprolol and bisoprolol on central BP parameters (**Table 4**). These analyses revealed that all three frequently used agents had important HR-dependent influence on every parameters, while atenolol, metoprolol and bisoprolol had HR-independent effects on central SBP, central PP, PP amplification and augmented pressure. Only metoprolol appeared to have an HR-independent effect on AIx.

In multivariate regression analyses performed on the overall hypertensive cohort, BB use remained strongly associated with negative effects on central SBP, central PP, PP amplification, AIx and augmented pressure in HR-dependent and HR-independent manners

(**Table S5**). For each central BP parameters analysed, the impact of BB use was smaller when adjusting for HR. When analyses were repeated with adjustments for ED and dP/dT instead of HR, BB use was associated with similar effects on central SBP, central PP, PP amplification and augmented pressure, further demonstrating the HR-independent effects (**Table S6**).

Discussion

In this study, the association of BB with unfavourable central blood pressure profiles was confirmed using PS-matching methods. Since the treatment groups contrasted markedly, adjusting each difference using multivariate analysis while respecting at all time the underlining premises of linear regression was uncertain. A propensity score method was thus favoured for the primary analysis, creating matched cohorts where further adjustments were not necessary. Adequate balancing of confounders permitted the direct comparison of central BP profiles between BB treated and untreated groups. The results of the present study support that BB are strongly associated with unfavourable central hemodynamic effects, which are mostly mediated by their impact on HR. The present analyses show highly significant associations between BB use and central PP, PP amplification, AIX and augmented pressure even after adjustment for HR. Furthermore, BB use was associated with lower Brachial-Central BP, indicating that for any given peripheral SBP, the treatment with BB resulted in a lesser reduction of central SBP. These results were replicated in secondary analyses using multivariate linear regressions, which were also used to assess the impact of individual types of BB on central hemodynamic parameters. These analyses suggested that atenolol, metoprolol and bisoprolol all had important HR-dependent effects on all parameters and HR-independent effects on central SBP, central PP, PP amplification and augmented pressure. Lastly, the effects of BB on central BP parameters were shown to be independent of ED and dP/dT, further suggesting HR-independency.

In high-risk patients, central hemodynamic parameters are predictive of future myocardial infarction, unstable angina, heart failure and stroke ¹⁰⁸⁻¹¹³. The Strong Heart study identified a central PP greater than 50 mmHg as a better predictor of adverse cardiovascular events than peripheral PP ¹¹⁴. Furthermore, Pini *et al.* found that central PP predicts cardiovascular events independently of brachial BP in older individuals ¹¹⁶. Central SBP is also more strongly

associated with end-organ damage than peripheral SBP ¹¹⁷. Recently, a randomised-controlled trial showed that targeting central SBP instead of clinic peripheral SBP for hypertension treatment resulted in a decreased use of medication without adverse impact on left ventricular mass, 24h ambulatory BP, home SBP and arterial stiffness, although after a relatively short follow-up duration ¹²⁸. These findings underline the importance of central BP parameters in treatment of hypertension and cardiovascular risk assessment.

Arterial stiffness can be estimated by pulse wave velocity, and its hemodynamic impact on central BP can be evaluated through central pulse wave analysis using non-invasive applanation tonometry ¹⁰². BB have been shown to have either a neutral or a beneficial effect on aortic pulse wave velocity, the gold standard in assessing central vascular stiffness ^{139, 143, 162}. This is likely explained by the negative chronotropic effect of BB which decreases arterial stiffness through the visco-elastic properties of the vascular wall ^{103, 162, 165}. Despite this, it is usually thought that arterial stiffness results in increased central BP, but BB are associated with reduced benefits in terms of central hemodynamic parameters assessed by pulse wave analysis (central SBP, central PP, AIX) compared to other vasodilating drugs ^{108, 141}. The reason why such HR-related reduction in arterial stiffness does not translate into central BP improvement remains to be fully elucidated. Current hypotheses include: 1) prolongation of the ED and decreased dP/dT during ventricular contraction (due to a reduction of HR) resulting in a delay in the timing of the forward wave, which both increase the probability of coincidence of the reflected wave with late systole, ultimately resulting in increased central SBP and AIX; and 2) increased stroke volume in response to a reduction of the HR ^{103, 162}.

The differential response of peripheral and central SBP to certain antihypertensive medication classes has been known since 1990, when Kelly *et al.* demonstrated that sublingual nitroglycerin could produce a 10 mmHg greater reduction of central than peripheral SBP ¹³². More recently, the CAFE study demonstrated that atenolol +/- thiazide-based therapy was less effective at decreasing central SBP and central PP than amlodipine +/- perindopril therapy despite similar peripheral SBP control, potentially explaining the difference in clinical outcomes with each treatment regimen in the ASCOT trial ^{108, 133}. The CAFE investigators later found that HR and brachial BP explained 92% of the variability of the central parameters

and that adjustment for both greatly reduced the differences in central hemodynamics between the drugs ¹⁰³. Similar findings were also observed in smaller short-term studies, although most did not account for HR changes or lacked power to do so ¹³⁹⁻¹⁴³. Interestingly, nebivolol, a highly beta1-selective BB with vasodilatory properties, appear to improve central hemodynamic parameters compared to older agents ¹⁶⁶. Renin-angiotensin system blockers and dihydropyridine calcium channel blockers appear to have beneficial effects on central blood pressure indices, while diuretics and non-dihydropyridine calcium channel blockers probably have only a neutral or slightly beneficial effect ¹³⁸.

The present study expands the available data on the effects of BB on central BP indices. The size of the overall hypertensive cohort allowed adequate matching of baseline characteristics and peripheral hemodynamic parameters to reduce confounding due to the differential effect of BB on HR and peripheral SBP. In addition, the groups were well matched for the use of other classes of antihypertensive agents that could have had opposing effects on central pulse wave profile. Although initial pairing inevitably resulted in a higher median number of antihypertensive drugs in the BB group, similar results were obtained after repeating the propensity score matching process with inclusion of the number of antihypertensive drugs and only classes of drugs with definitive influence on central BP parameters (Models 3 and 4). The HR-independent effects of BB use on the studied parameters were highly statistically significant but the clinical relevance of these small changes is unknown. While it is thought that the negative effect of BB on stroke prevention and their reduced benefit on left ventricular hypertrophy reduction could be associated with their suboptimal central hemodynamic profile ^{108, 161}, the degree to which these changes are explained by BB use in a manner independent of the associated negative chronotropic effects has yet to be determined. Interestingly, all β 1-selective agents were associated with HR-independent unfavourable central BP parameters.

In addition, the present study adds weight to the physiopathological hypothesis explaining the negative effects of BB use on central hemodynamic parameters. First, the HR-dependent effects of BB appeared to be associated with a longer ejection duration, a delayed reflected wave (increased T2, Tr) and decreased dP/dT, resulting in loss of pulse pressure amplification (increased central SBP, AIx, augmented pressure). A similar pattern was observed when

adjusting for HR and ED, suggesting an additional HR-independent effect. In addition, adjustments for dP/dT did not account for the association between BB and increased central hemodynamic parameters. It is possible that the HR-independent effect of BB could be mediated by a slight vasoconstrictive effect in resistance vessels (from unopposed alpha-receptor stimulation), which could lead to proximalization of reflection sites. In fact, highly cardioselective BB may result in a better central hemodynamic profile than less beta1-selective agents¹⁶⁷. Furthermore, a small residual HR-independent effect could also be related to the inherent bias of estimating pulse wave profile through the generalized transfer function algorithm.

The study's strengths should be balanced against its limitations. First, an indication bias and residual confounding remain possible. While PS-match is a great tool to lessen these limitations, unmeasured biases may exist despite appropriate covariate balance. For example, patients more likely to have CAD may have been given more BB. Such unmeasured treatment choices could have resulted in a higher representation of conditions associated with increased arterial wall stiffness in the BB-treated group. Second, the cross-sectional design of the study cannot confirm causality, although this has previously been suggested with other study designs^{103, 108}. As in all voluntary surveys, selection bias cannot be excluded in CARTaGENE. While participants were recruited from different geographical areas thought to be representative of the overall population of the province of Quebec, small differences remained between the characteristics of the CARTaGENE survey and the general population¹⁵¹, possibly limiting external validity. Furthermore, only individuals aged 40-69 were included and it is uncertain how these results would be applicable to younger or older patients. Most of the comorbidities were self-reported and subject to misclassification. When possible, comorbidity diagnosis was confirmed using biochemical assessment and/or treatment (diabetes, dyslipidemia). The diagnosis of hypertension could not be accurately determined as BP was only measured during outpatient visit. To address this limitation, it was decided to select patients with both self-declared hypertension with concomitant use of drugs indicated for its treatment. A dose-dependent relationship would have been interesting to investigate, but accurate drug posology was not available for all participants. Finally, in light of increasingly recognised importance of the aortic reservoir pressure and its contribution to pulse wave analysis and quantification of

wave reflection,^{168, 169} it would have been interesting to explore the effects of BB on aortic reservoir and excess pressures. These analyses were not possible as the pulse raw data of pulse wave profile were not available.

Conclusions

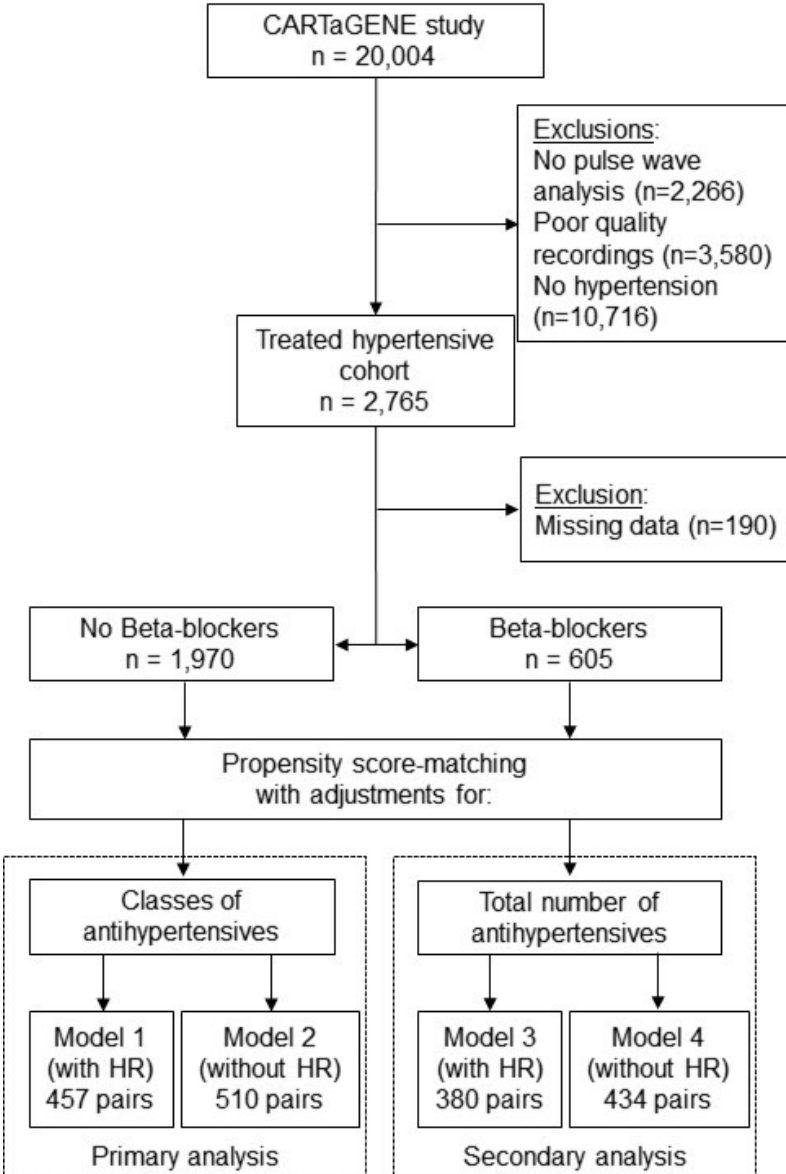
Using PS-matched and multivariate regression analyses, this study suggests that BB is associated with unfavourable central hemodynamic parameters independently of the peripheral hemodynamic changes associated with these drugs, including HR. Although the effects of BB use were in part independent of HR, the clinical relevance of such relatively small changes needs to be further studied. While all β 1-selective BB appeared to have similar impacts on central BP parameters, the effects of other types of BB (nonselective agents, BB with alpha-blocking activity, and with intrinsic sympathomimetic activity) will need to be studied specifically. In addition, dose-response relationships will need to be examined for each agent. Lastly, as most of the unfavourable central effects of BB were attributable to the related changes in HR, this study highlights the importance of controlling for this parameter when assessing central BP and arterial stiffness, but also raises questions as to the potentially important contribution of HR in the clinical management of hypertension.

Acknowledgements

R.G. received salary support from the Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQ-S) and the Société québécoise d'hypertension artérielle. M.A. holds a scholarship from FRQ-S and a research chair in nephrology from Université Laval. S.T. is supported by the FRQ-S.

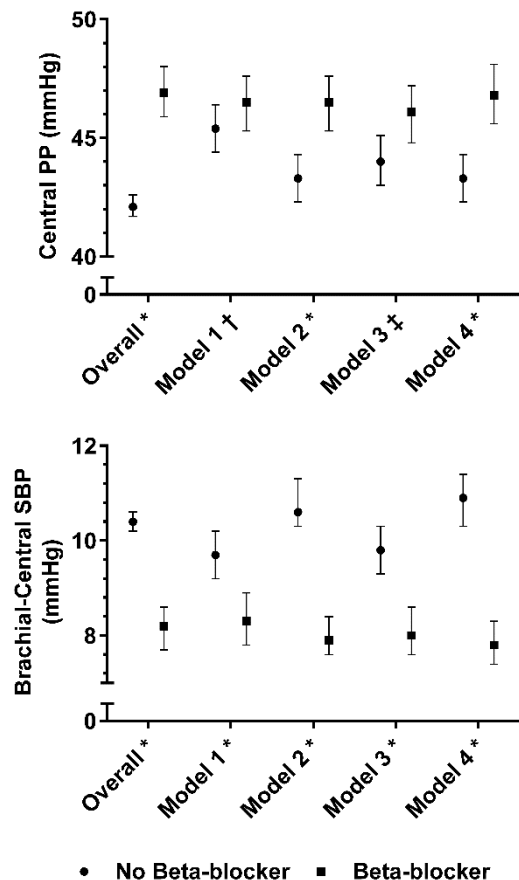
Figures

Figure 2: Study design and population.



Description of inclusions, exclusions and propensity score models used. Models 1 and 2: adjusted for all antihypertensive medication classes (Model 1 with inclusion of heart rate, Model 2 without); Models 3 and 4: adjusted for the number of antihypertensive medication (Model 3 with inclusion of heart rate, Model 4 without). HR, Heart rate.

Figure 3: Central pulse pressure and Brachial-Central systolic blood pressure between hypertensive treated with or without beta-blockers for each model and overall hypertensive cohort.



Values expressed as mean (central PP) and median (Brachial-Central SBP) with error bar representing 95% confidence intervals for participants treated without (circles) and with (squares) beta-blockers. Models 1 and 2: adjusted for all antihypertensive medication classes (Model 1 with inclusion of heart rate, Model 2 without); Models 3 and 4: adjusted for the number of antihypertensive medication (Model 3 with inclusion of heart rate, Model 4 without). * p-value <0.001; † p-value=0.049; ‡ p-value=0.019. PP, pulse pressure; SBP, systolic blood pressure.

Tables

Table 1: Characteristics of hypertensive patients treated with or without beta-blockers.

Characteristics	No beta-blocker n = 1,970	Beta-blocker n = 605	p-value
Age (years)	59.0 (52.5, 64.8)	61.1 (54.2, 65.8)	<0.001
Male gender	54%	58%	0.061
Body mass index (kg/m ²)	29.2 (26.3, 32.7)	29.6 (26.6, 33.9)	0.061
Diabetes	20%	31%	<0.001
Cardiovascular disease	9 %	33%	<0.001
Smoking (past or present)	61%	65%	0.079
eGFR (mL/min/1.73m ²)	84.1 ± 15.7	81.1 ± 17.6	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	4.91 ± 1.08	4.54 ± 1.14	<0.001
HDL cholesterol (mmol/L)	1.17 ± 0.38	1.04 ± 0.34	<0.001
Antihypertensive drugs (n)	1 (1, 2)	2 (1.5, 3)	<0.001
Renin-angiotensin blockers	82%	60%	<0.001
Diuretics	32%	30%	0.28
Calcium channel blockers	27%	26%	0.40
Peripheral systolic BP (mmHg)	131.0 ± 14.8	129.5 ± 17.1	0.043
Peripheral diastolic BP (mmHg)	76.8 ± 10.4	72.7 ± 10.3	<0.001
Peripheral pulse pressure (mmHg)	54.2 ± 11.7	56.8 ± 13.7	<0.001
Heart rate (bpm)	70.5 ± 10.8	62.4 ± 10.4	<0.001

Values are expressed mean ± standard deviation or median (interquartile range) as appropriate. eGFR, estimated glomerular filtration rate; BP, blood pressure.

Table 2: Characteristics of propensity score-matched cohorts with (Model 1) and without (Model 2) adjustment for heart rate.

Characteristics	Propensity score-matched cohort Model 1 (heart rate matched)			Propensity score-matched cohort Model 2 (heart rate not matched)		
	No beta-blocker n = 457	Beta-blocker n = 457	Absolute standardized difference	No beta-blocker n = 510	Beta-blocker n = 510	Absolute standardized difference
Age (years)	61.1 (54.5, 66.1)	60.8 (53.9, 65.5)	7.2%	60.6 (53.8, 66.1)	60.9 (54.0, 65.4)	0.3%
Male gender	59%	58%	1.6%	55%	57%	4.4%
Body mass index (kg/m ²)	29.5 (26.5, 32.9)	29.6 (26.7, 34.0)	2.4%	30.0 (26.6, 33.4)	29.8 (26.7, 34.1)	0.7%
Diabetes	30%	29%	3.3%	29%	29%	0.9%
Cardiovascular disease	25%	24%	2.6%	28%	26%	2.9%
Smoking (past or present)	65%	63%	5.8%	65%	64%	2.9%
eGFR (mL/min/1.73m ²)	81.2 ± 16.4	82.0 ± 17.8	4.7%	82.3 ± 15.8	82.1 ± 17.6	1.4%
Total cholesterol (mmol/L)	4.59 ± 1.04	4.64 ± 1.13	3.9%	4.63 ± 1.13	4.62 ± 1.15	0.4%
HDL cholesterol (mmol/L)	1.07 ± 0.67	1.07 ± 0.35	0.9%	1.06 ± 0.34	1.06 ± 0.34	0.5%
Antihypertensive drugs (n)	1 (1, 2)	2 (2, 3)	*	1 (1, 2)	2 (2, 3)	*
Renin-angiotensin blockers	69%	67%	2.4%	65%	65%	0.8%
Diuretics	34%	33%	1.1%	35%	32%	6.1%
Calcium channel blockers	31%	27%	9.2%	28%	26%	3.8%
Peripheral systolic BP (mmHg)	130.4 ± 14.7	129.6 ± 16.6	5.3%	129.6 ± 15.1	129.6 ± 16.8	0.3%
Peripheral diastolic BP (mmHg)	73.7 ± 10.6	73.6 ± 10.2	1.3%	73.7 ± 10.4	73.5 ± 10.1	2.7%
Heart rate (bpm)	64.4 ± 9.7	64.0 ± 10.7	4.2%	70.4 ± 11.5	62.5 ± 10.5	*

Values are expressed mean ± standard deviation or median (interquartile range) as appropriate. All p-values between the matched covariables of the BB users and non-users groups were non-significant (< 0.05). Absolute standardized differences < 10% were considered negligible differences between matched characteristics. * denotes characteristics not included as covariables in the propensity scores (all p <0.001 between groups). eGFR, estimated glomerular filtration rate; BP, blood pressure.

Table 3: Central hemodynamic parameters of propensity score-matched cohorts with (Model 1) and without (Model 2) adjustment for heart rate.

Central hemodynamic Parameters	Propensity score-matched cohort Model 1 (heart rate matched)			Propensity score-matched cohort Model 2 (heart rate not matched)		
	No beta-blocker n = 457	Beta-blocker n = 457	p-value	No beta-blocker n = 510	Beta-blocker n = 510	p-value
Central SBP (mmHg)	120.0 ± 14.7	120.8 ± 16.3	0.067	118.1 ± 14.7	120.8 ± 16.5	0.006
Brachial-Central SBP (mmHg)	9.7 (7.1, 13.5)	8.3 (5.8, 11.6)	<0.001	10.6 (8.1, 14.3)	7.9 (5.6, 11.0)	<0.001
Central PP (mmHg)	45.4 ± 11.0	46.5 ± 12.9	0.045	43.3 ± 11.3	46.5 ± 13.0	<0.001
PP amplification	1.25 (1.17, 1.34)	1.21 (1.14, 1.30)	<0.001	1.29 (1.20, 1.41)	1.20 (1.13, 1.29)	<0.001
Augmentation Index (%)	28.7 ± 10.6	30.7 ± 10.6	0.005	26.5 ± 10.5	31.2 ± 10.3	<0.001
Augmented pressure (mmHg)	12.8 (8.5, 17.3)	13.4 (9.1, 19.1)	<0.001	11.2 (6.9, 15.7)	13.7 (9.3, 19.7)	<0.001
Ejection duration (ms)	308.2 ± 25.3	316.9 ± 38.8	<0.001	298.8 ± 24.9	319.3 ± 27.4	<0.001
Tr (ms)	138.7 ± 14.8	140.3 ± 15.7	0.13	136.6 ± 13.1	140.6 ± 15.4	<0.001
P1 (mmHg)	106.5 ± 11.8	105.8 ± 12.8	0.39	106.1 ± 12.0	105.7 ± 12.8	0.67
T1 (ms)	107.6 ± 14.5	109.3 ± 15.5	0.082	105.9 ± 12.7	109.8 ± 15.5	<0.001
T2 (ms)	223.7 ± 20.1	229.8 ± 23.3	<0.001	215.1 ± 21.3	232.0 ± 22.5	<0.001
dP/dT (mmHg/s)	299.4 ± 73.4	289.4 ± 77.5	0.045	298.7 ± 76.4	289.5 ± 77.9	0.059

Values are expressed mean ± standard deviation or median (interquartile range) as appropriate. SBP, systolic blood pressure; Brachial-Central SBP, difference between peripheral and central SBP; PP, pulse pressure; Tr, timing of reflected wave; P1, first peak of pressure; T1, timing of P1; T2, timing of central SBP; dP/dT, rate of pressure rise in early systole.

Table 4: Association of atenolol, metoprolol and bisoprolol use with central blood pressure parameters – Multivariate regression analysis with or without adjustment for heart rate using all participants with hypertension.

Central hemodynamic parameters	Adjusted for heart rate		Not adjusted for heart rate	
	Change associated with BB Use* (95% CI)	p-value	Change associated with BB Use* (95% CI)	p-value
Atenolol (n=155)				
Central SBP	1.03 (0.49, 1.56)	<0.001	2.98 (2.33, 3.63)	<0.001
Central PP	1.03 (0.51, 1.55)	<0.001	3.20 (2.53, 3.87)	<0.001
PP amplification	-1.87 (-3.50, -0.25)	0.024	-8.86 (-10.97, -6.74)	<0.001
Augmentation Index	1.20 (-0.20, 2.60)	0.093	5.00 (3.43, 6.56)	<0.001
Augmented pressure	1.14 (0.42, 1.86)	0.002	3.29 (2.46, 4.12)	<0.001
Metoprolol (n=158)				
Central SBP	1.42 (0.88, 1.96)	<0.001	3.02 (2.36, 3.68)	<0.001
Central PP	1.38 (0.86, 1.90)	<0.001	3.16 (2.48, 3.84)	<0.001
PP amplification	-2.91 (-4.54, -1.28)	<0.001	-8.59 (-10.73, -6.45)	<0.001
Augmentation Index	2.19 (0.78, 3.59)	0.002	5.29 (3.70, 6.88)	<0.001
Augmented pressure	1.69 (0.96, 2.42)	<0.001	3.46 (2.62, 4.30)	<0.001
Bisoprolol (n=196)				
Central SBP	0.77 (0.28, 1.25)	0.002	2.42 (1.83, 3.01)	<0.001
Central PP	0.82 (0.35, 1.29)	0.001	2.67 (2.07, 3.27)	<0.001
PP amplification	-1.92 (-3.40, 0.44)	0.011	-7.89 (-9.80, -5.97)	<0.001
Augmentation Index	1.23 (-0.05, 2.52)	0.059	4.47 (3.04, 5.89)	<0.001
Augmented pressure	0.88 (0.22, 1.54)	0.009	2.70 (1.95, 3.45)	<0.001

Multivariate analysis adjusted for age, gender, body mass index, diabetes, cardiovascular disease, history of smoking, total cholesterol, HDL cholesterol, eGFR and use of renin-

angiotensin system blockers, calcium channel blockers and diuretics, peripheral systolic and diastolic BP with and without adjustments for HR Abbreviations as defined in Table 1 and 4. Augmentation index expressed as %, PP amplification as 0.01 unit and other as mmHg. * A positive value indicates a greater measurement with the use of BB.

Supplementary data

Table S1: Distribution of beta-blocker types in the overall cohort and all Models.

	Overall		Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
β 1-selective agents	509	84.1%	380	83.1%	419	82.1%	310	81.6%	359	82.7%
Bisoprolol	196	32.4%	144	31.5%	166	32.5%	120	31.6%	146	33.6%
Metoprolol	158	26.1%	119	26.0%	125	24.5%	94	24.7%	102	23.5%
Atenolol	155	25.6%	117	25.6%	128	25.1%	96	25.3%	111	25.6%
Nonselective agents	49	8.1%	39	8.5%	47	9.2%	37	9.7%	41	9.4%
Other agents	47	7.8%	36	7.9%	41	8.1%	31	8.1%	33	7.6%

Nonselective agents include propranolol, nadolol, pindolol and sotalol. Other agents include β 1-selective agents with intrinsic sympathomimetic activity (acebutolol) and agents with alpha-blocking activity (carvedilol and labetalol).

Table S2: Central hemodynamic parameters of all hypertensive patients treated with or without beta-blockers.

Central hemodynamic Parameters	No beta-blocker n = 1,970	Beta-blocker n = 605	p-value
Central SBP (mmHg)	120.1 ± 14.5	120.5 ± 16.9	0.56
Brachial-Central SBP (mmHg)	10.4 (7.6, 13.9)	8.2 (5.7, 11.4)	<0.001
Central PP (mmHg)	42.1 ± 10.9	46.9 ± 13.3	<0.001
PP amplification	1.28 (1.20, 1.40)	1.21 (1.13, 1.29)	<0.001
Augmentation Index (%)	26.6 ± 10.5	31.1 ± 10.4	<0.001
Augmented pressure (mmHg)	11.0 (6.9, 15.5)	13.7 (9.4, 19.8)	<0.001
Ejection duration (ms)	298.7 ± 23.9	318.9 ± 27.7	<0.001
Tr (ms)	137.8 ± 12.9	140.2 ± 15.8	0.001
P1 (mmHg)	108.4 ± 11.9	105.3 ± 13.0	<0.001
T1 (ms)	106.5 ± 12.3	109.5 ± 15.8	<0.001
T2 (ms)	216.1 ± 20.7	231.4 ± 22.9	<0.001
dP/dT (mmHg/s)	288.5 ± 72.0	293.5 ± 79.8	0.14

Values are expressed mean ± standard deviation or median (interquartile range) as appropriate. SBP, systolic blood pressure; Brachial-Central SBP, difference between peripheral and central SBP; PP, pulse pressure; Tr, timing of reflected wave; P1, first peak of pressure; T1, timing of P1; T2, timing of cSBP; dP/dT, rate of pressure rise in early systole.

Table S3: Characteristics of PS-matched cohort with matching for the number of antihypertensive medication. Data presented with (Model 3) and without (Model 4) adjustment for HR.

Characteristics	Propensity score-matched cohort Model 3 (heart rate matched)			Propensity score-matched cohort Model 4 (heart rate not matched)		
	No beta-blocker n = 380	Beta-blocker n = 380	Absolute standardized difference	No beta-blocker n = 434	Beta-blocker n = 434	Absolute standardized difference
Age (years)	59.8 (53.5, 65.3)	60.7 (53.9, 65.2)	1.9%	60.7 (54.0, 66.1)	60.7 (54.0, 65.3)	3.6%
Male gender	56%	54%	4.8%	54%	56%	4.6%
Body mass index (kg/m ²)	29.7 (26.6, 33.2)	29.5 (26.6, 33.9)	0.3%	29.7 (26.8, 33.2)	29.5 (26.5, 33.9)	2.4%
Diabetes	29%	27%	4.0%	28%	28%	0.4%
Cardiovascular disease	24%	21%	6.9%	24%	24%	0.7%
Smoking (past or present)	65%	61%	6.6%	65%	63%	2.9%
eGFR (mL/min/1.73m ²)	81.7 ± 16.9	82.2 ± 17.0	3.0%	82.0 ± 16.5	82.0 ± 17.3	0.2%
Total cholesterol (mmol/L)	4.67 ± 1.16	4.71 ± 1.15	2.9%	4.71 ± 1.17	4.67 ± 1.15	3.2%
HDL cholesterol (mmol/L)	1.07 ± 0.33	1.08 ± 0.36	3.5%	1.07 ± 0.33	1.07 ± 0.35	0.6%
Antihypertensive drugs (n)	2 (1, 3)	2 (1, 3)	0.4%	2 (1, 2.25)	2 (1, 3)	5.4%
Renin-angiotensin blockers	64%	62%	4.8%	59%	60%	2.2%
Diuretics	72%	17%	*	77%	20%	*
Calcium channel blockers						
Dihydropyridine	20%	20%	0.0%	22%	22%	1.0%
Non-dihydropyridine	19%	0%	*	18%	0%	*
Peripheral SBP (mmHg)	130.1 ± 15.2	130.2 ± 17.2	0.7%	129.7 ± 15.0	130.3 ± 17.1	4.0%
Peripheral DBP (mmHg)	74.5 ± 10.5	74.2 ± 10.1	3.3%	73.7 ± 10.3	74.0 ± 10.1	2.3%
Heart rate (bpm)	65.4 ± 9.8	64.6 ± 10.7	1.9%	70.6 ± 11.2	62.7 ± 10.5	*

Values are expressed mean ± standard deviation or median (interquartile range) as appropriate.

* Characteristics not included as covariables in propensity scores (all p<0.001 between groups). Absolute standardized differences < 10% were considered negligible differences between matched characteristics. eGFR, estimated glomerular filtration rate; HbA1c, hemoglobin A1c; HDL, high-density lipoprotein; pSBP, peripheral systolic blood pressure; pDBP, peripheral diastolic blood pressure.

Table S4: Central hemodynamic parameters of PS-matched cohort with matching for the number of antihypertensive medication. Data presented with (Model 3) and without (Model 4) adjustment for HR.

Central hemodynamic Parameters	Propensity score-matched cohort Model 3 (heart rate matched)			Propensity score-matched cohort Model 4 (heart rate not matched)		
	No beta-blocker n = 380	Beta-blocker n = 380	p-value	No beta-blocker n = 434	Beta-blocker n = 434	p-value
Central SBP (mmHg)	119.5 ± 15.2	121.2 ± 17.0	0.15	118.1 ± 14.5	121.7 ± 16.9	0.001
Brachial-Central SBP (mmHg)	9.8 (7.4, 13.2)	8.0 (5.6, 11.3)	<0.001	10.9 (8.0, 14.6)	7.8 (5.4, 10.9)	<0.001
Central PP (mmHg)	44.0 ± 10.6	46.1 ± 13.2	0.019	43.3 ± 10.9	46.8 ± 13.1	<0.001
PP amplification	1.25 (1.18, 1.36)	1.21 (1.14, 1.30)	<0.001	1.29 (1.20, 1.40)	1.20 (1.13, 1.29)	<0.001
Augmentation Index (%)	28.1 ± 10.5	31.1 ± 10.6	<0.001	26.4 ± 10.2	31.8 ± 10.5	<0.001
Augmented pressure (mmHg)	12.3 (7.9, 16.6)	13.5 (9.3, 19.4)	0.001	11.0 (7.0, 15.7)	14.2 (9.6, 20.6)	<0.001
Ejection duration (ms)	305.6 ± 24.9	316.5 ± 8.1	<0.001	298.0 ± 25.3	319.5 ± 27.7	<0.001
Tr (ms)	138.1 ± 13.5	139.8 ± 15.7	0.11	136.7 ± 12.8	140.0 ± 15.4	<0.001
P1 (mmHg)	106.6 ± 12.2	106.3 ± 13.2	0.73	106.3 ± 11.8	106.3 ± 13.0	1.00
T1 (ms)	107.1 ± 12.8	109.1 ± 15.8	0.060	106.0 ± 12.7	109.3 ± 15.4	0.001
T2 (ms)	221.0 ± 21.4	230.1 ± 23.6	<0.001	214.1 ± 21.4	232.7 ± 22.8	<0.001
dP/dT (mmHg/s)	293.7 ± 68.8	289.4 ± 79.8	0.423	299.5 ± 74.2	289.9 ± 76.4	0.061

Values are expressed mean ± standard deviation or median (interquartile range) as appropriate.

Abbreviations as defined in Supplemental Table 1.

Table S5: Association of beta blocker use with central blood pressure parameters – Multivariate regression analysis with or without adjustment for heart rate using all participants with hypertension.

Parameters	Adjusted for heart rate		Not adjusted for heart rate	
	Change associated with BB Use* (95% CI)	p-value	Change associated with BB Use* (95% CI)	p-value
Central SBP (mmHg)	0.93 (0.61, 1.25)	<0.001	2.61 (2.23, 2.99)	<0.001
Central PP (mmHg)	0.96 (0.64, 1.27)	<0.001	2.82 (2.43, 3.21)	<0.001
PP amplification (0.01 unit)	-2.13 (-3.09, -1.16)	<0.001	-8.03 (-9.25, -6.80)	<0.001
Augmentation Index (%)	1.41 (0.56, 2.26)	0.001	4.66 (3.73, 5.59)	<0.001
Augmented pressure (mmHg)	1.06 (0.62, 1.50)	<0.001	2.93 (2.43, 3.43)	<0.001
Ejection duration (ms)	7.66 (5.93, 9.39)	<0.001	19.4 (17.2, 21.7)	<0.001
Tr (ms)	1.66 (0.31, 3.02)	0.016	3.16 (1.83, 4.48)	<0.001
P1 (mmHg)	-0.13 (-0.38, 0.12)	0.31	-0.32 (-0.56, -0.08)	0.010
T1 (ms)	2.06 (0.70, 3.41)	0.003	3.42 (2.10, 4.74)	<0.001
T2 (ms)	5.18 (3.83, 6.52)	<0.001	16.1 (14.1, 18.1)	<0.001
dP/dT (mmHg/s)	-6.43 (-9.07, -3.80)	<0.001	-10.3 (-12.9, -7.7)	<0.001

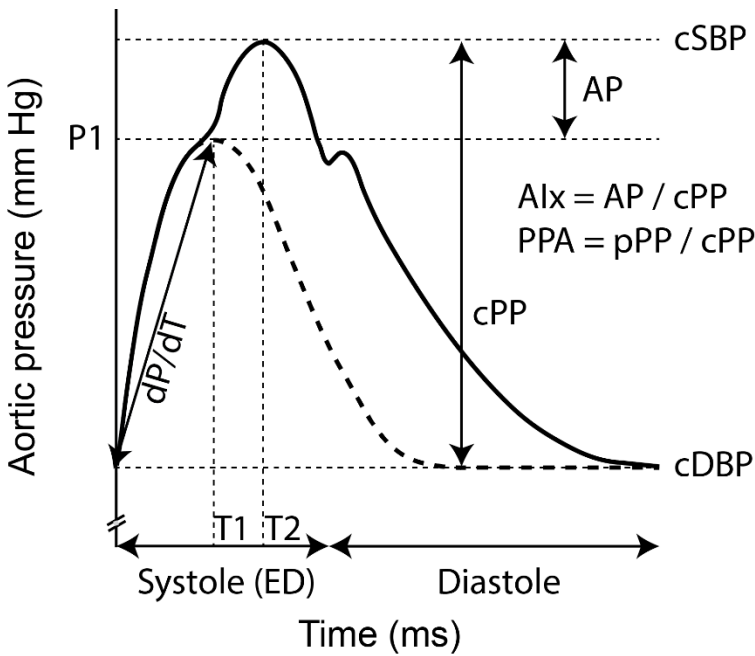
BB, beta-blocker; CI, confidence intervals. Other abbreviations as defined in Supplemental Table 1. * A positive value indicates a greater measurement with the use of BB.

Table S6: Association of beta blocker use with central blood pressure parameters – Multivariate regression analysis with adjustment for ejection duration and dP/dT.

Parameters	Change associated with BB use* (95% CI)	p-value
Central SBP (mmHg)	0.43 (0.14, 0.72)	0.004
Central PP (mmHg)	0.56 (0.27, 0.85)	<0.001
PP amplification (0.01 unit)	-1.29 (-2.24, -0.35)	0.008
Augmentation Index (%)	0.80 (-0.04, 1.63)	0.063
Augmented pressure (mmHg)	0.59 (0.16, 1.02)	0.007

Multivariate analysis adjusted for ejection duration and the rate of pressure rise in early systole (dP/dT) in addition to age, gender, body mass index, diabetes, cardiovascular disease, history of smoking, total cholesterol, HDL cholesterol, eGFR and use of renin-angiotensin system blockers, calcium channel blockers and diuretics, peripheral SBP and peripheral DBP. Abbreviations as defined in Supplemental Table 1 and 4. * A positive value indicates a greater measurement with the use of BB.

Figure S1: Diagram of aortic pulse wave and its related parameters.



Dotted line represents a modelled forward wave. cSBP, central systolic blood pressure; cDBP, central diastolic blood pressure; cPP, central pulse pressure; AP, augmented pressure; AIx, augmentation index; PPA, pulse pressure amplification; P1, first peak of pressure; T1, timing of P1; T2, timing of cSBP; dP/dT, rate of pressure rise in early systole; ED, ejection duration.

3.2 Central blood pressures in early chronic kidney disease: an analysis of CARTaGENE

Le manuscrit ci-dessous a été accepté pour publication dans journal Nephrology Dialysis Transplantation le 1^{er} mars 2016 et a été publié en ligne le 13 avril 2016 (doi:10.1093/ndt/gfw059)¹⁷⁰.

Pour cet article, j'ai joué un rôle de premier plan dans la revue de littérature, de la conception et l'exécution de l'analyse statistique, ainsi que de la rédaction. Je partage le rôle de premier auteur avec Dr. Dominique Dupuis, qui a débuté ce projet de recherche et participé à la rédaction du manuscrit.

Central blood pressures in early chronic kidney disease: an analysis of CARTaGENE

Authors : Rémi Goupil MD ^{1*}, Dominique Dupuis MD ^{1*}, Mohsen Agharazii MD ², Pavel Hamet MD ³, Stéphan Troyanov MD ¹, François Madore MD ¹

* These authors contributed equally to this work.

Affiliations:

1- Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Canada

2- CHU de Québec, Hôtel-Dieu de Québec and Université Laval, Québec, Canada

3- CHUM, Université de Montréal, Québec, Canada

Corresponding author:

Dr. François Madore

XX

XX.

Tel.: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX; Fax: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Email: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Short title: Central BP in early CKD

Keywords: albuminuria; central blood pressure; chronic kidney disease; central systolic blood pressure; central pulse pressure; central hemodynamic parameters; pulse wave analysis

Word count: Abstract, 269; Manuscript, 3392

Tables: 4 (+ 2 supplemental)

Figures: 2

Abstract

Background: Vascular stiffness and advanced chronic kidney disease (CKD) are strong determinants of higher central blood pressure (BP) and are associated with high cardiovascular morbidity and mortality. Whether mild to moderate CKD is associated with higher central BP independently of other comorbid conditions remains uncertain.

Methods: We evaluated the central hemodynamic profile [central systolic BP, central pulse pressure (PP), augmentation index, PP amplification, augmented pressure] of stage 3 CKD patients and compared it to participants with eGFR > 60 mL/min/1.73m² in the CARTaGENE populational cohort through propensity score matching and multivariate regression analyses.

Results: Of the 20,004 participants, 13,114 had valid pulse wave analysis and estimated glomerular filtration rates > 30 mL/min/1.73m², of which 515 had stage 3 CKD. These 515 patients had significantly higher peripheral systolic BP (127 ± 16 vs. 125 ± 15 mmHg, p=0.01) and central PP (43.0 ± 11.4 vs. 39.7 ± 10.0 mmHg, p<0.001) than control group (eGFR > 60 mL/min/1.73m²). Propensity score matching allowed the creation of 500 pairs with similar clinical characteristics. In this matched cohort, central BPs were similar in stage 3 CKD patients compared to controls (central PP 42.9 ± 11.3 vs. 43.7 ± 11.3, p=0.3). Multivariate analysis using data from all patients also found that the higher central hemodynamic readings found in stage 3 CKD patients disappeared after adjusting for comorbid conditions. In a subset of 609 participants in whom albuminuria levels were measured, urine albumin excretion was not independently associated with higher central hemodynamic indices.

Conclusion: In this large cohort from the general population, early CKD and albuminuria was not independently associated with detrimental central hemodynamic parameters.

Short summary:

Using the CARTaGENE populational cohort and propensity score analyses, we have shown that stage 3 CKD is not associated with elevated central blood pressure parameters. Furthermore, in multivariate analyses of a subset of patient, albuminuria was not independently associated with detrimental central hemodynamic parameters.

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is a worldwide health burden with increasing prevalence and associated cardiovascular (CV) morbidity and mortality¹⁷¹. The treatment of CV risk factors, mainly hypertension, remains the cornerstone of CKD management. Isolated systolic hypertension is highly prevalent in CKD, and it is caused, at least in part, by the impact of aortic stiffness on central blood pressures. Indeed, aortic stiffness is strongly associated with detrimental central hemodynamic parameters and CV mortality in various populations and including advanced CKD and end-stage renal disease (ESRD)^{109-113, 144}.

The nature of the association of central hemodynamic blood pressures and advanced CKD or ESRD is well described. Advanced CKD, through various mechanisms, such as endothelial dysfunction, accumulation of uremic toxins such as advanced glycation end-products¹⁷² and CKD-related abnormal mineral disorder¹²⁶ lead to aortic stiffness and increased aortic blood pressures. Whether the same can be said, although to a lesser degree, of mild to moderate CKD (KDIGO stage 3) remains to be elucidated. Aortic stiffness could also lead to CKD through a higher pulse pressure transmission into the microcirculation of the kidneys, leading to organ damage and dysfunction¹⁰⁷. While most studies attempted to determine the impact of early CKD on arterial stiffness, sparse data exists on the association between early CKD and central hemodynamic parameters, and whether this association is independent of important comorbid conditions and peripheral BP, or related to shared confounding factors such as advanced age, hypertension and diabetes^{123-125, 145-150}. If metabolic complications in early CKD directly promote an increase in central BP and vascular stiffness, the early treatment of such conditions could be considered as potential therapeutic targets of cardiovascular and renal protection. As there is ongoing debate as to how aggressively classical and non-classical risk factors for CV disease should be treated in CKD, there is a need to study the impact of early CKD on central blood pressures using large populational cohorts.

We used multiple complementary approaches to study the association between stage 3 CKD and central hemodynamic parameters by examining the data from the CARTaGENE cohort, a large randomly selected cohort from the general population of Quebec.

Subjects and Methods

Study design and population

This study is a cross-sectional analysis of CARTaGENE (CaG), a population-based survey designed to investigate social, environmental and medical determinants of chronic diseases. The CaG cohort is comprised of individuals aged 40 to 69 years old from the province of Quebec (Canada). Details of the survey methods and sampling results have previously been published^{151, 152, 173}. To summarise, participants were randomly selected between July 2009 to October 2010 from the population of four urban regions (Montreal, Quebec City, Sherbrooke, Saguenay) using the governmental health insurance database for identification. Data was collected from 20,004 individuals, which represents 1% of the 40-69 years old population of the province of Quebec. All participants provided signed informed consent and the study adhered to the Declaration of Helsinki. This study has been approved by all appropriate Ethics Committees. For the specific purposes of the present study, participants with available pulse wave analysis data were selected, provided the overall quality of the recording was adequate as defined by the manufacturer (operator index $\geq 80\%$). Participants without serum creatinine measurements or any other missing covariables were excluded. Furthermore, considering the strong evidence regarding increased central hemodynamic parameters in advanced CKD and dialysis^{110, 111, 144}, individuals with KDIGO stage 4-5 CKD¹⁷⁴ and/or a previous history of dialysis or kidney transplantation were excluded.

Measures and definitions

Participants of CaG were evaluated during a single clinic visit with health and lifestyle questionnaires, brachial BP measurements and central pulse wave analysis, with blood samples subsequently collected. Estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated from IDMS-calibrated serum creatinine using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation¹⁶⁴. CKD stage 3 includes all participants with an eGFR 30-60 mL/min/1.73m² in accordance to the KDIGO classification. Albuminuria measurements were available in a subset sample of CARTaGENE participants, precluding further characterisation of CKD using “A” categories. The control group consisted of individuals with

eGFR > 60 mL/min/1.73m² ^{145, 175}. Brachial BP were measured in accordance to recommended guidelines after ten minutes of seated rest in an isolated room, with prior upper arm measurement to determine adequate BP cuff size ¹⁷⁶. Averages of three measurements performed at two-minute intervals using an automated oscillometric device (BP monitor, Omron 907L; Omron Lake Forest, IL) were recorded. Pulse pressure (PP) was defined as the difference between systolic (SBP) and diastolic blood pressures. Diagnosis of diabetes was defined as: glycosylated hemoglobin A1c (HbA1c) ≥ 6.5% and/or fasting glucose ≥ 7.0 mmol/L and/or non-fasting glucose ≥ 11.1 mmol/L and/or use of hypoglycemic agents ¹⁶³. Presence of hypertension and CV disease (previous myocardial infarct, angina, stroke or transient ischemic attack) were self-reported by the participants. All medication taken by each participant was recorded after verification for treatment adherence by the nurse performing the questionnaire. Albuminuria was measured in a subset of the overall cohort ¹⁷⁷.

Central pulse wave analysis

Central pulse wave analysis was recorded by trained operators with applanation tonometry using a generalized transfer function (SphygmoCor Px, AtCor Medical, Lisle, IL) ¹⁵⁴. At least two recordings were obtained for each subjects after a 10-minute seated rest in a quiet room, with data subsequently averaged. These recordings were obtained in the same sitting as brachial BP measurements. Quality of recordings was assessed using the operator index, a composite of quality indices (average pulse height, diastolic variation and shape variation). Participants with recordings failing to meet the minimally acceptable operator index (80%) were excluded from further analysis, in accordance with manufacturer's instructions. The following parameters were derived from central pulse wave analysis (**Figure 4**): (1) the central SBP, (2) the central PP, (3) the PP amplification [brachial PP / central PP], which consists in the amplification ratio of the PP from central to peripheral arteries, (4) the augmented pressure [central SBP – forward wave pressure], representing the magnitude of the reflected wave, and (5) the augmentation index [(augmented pressure / central PP) x 100], which represents the additional load to which the left ventricle is subjected because of backward wave reflection and depends on the cardiac cycle (thus heart rate), the velocity of the pulse wave and the amplitude of the reflected wave. The PP amplification, augmented pressure and augmentation index are considered indirect markers of arterial stiffness.

Statistical analyses

To compare central hemodynamic parameters between stage 3 CKD and control patients, propensity score matching was performed. This analysis allows direct unadjusted comparison of matched patients, and minimizes confounding due to measured and unmeasured differences between groups ¹⁵⁶. Furthermore, it eliminates the potential bias due to possible non-linear relationships between central hemodynamic parameters and certain continuous covariables, such as age and body mass index (BMI). The propensity score was calculated using a binary logistic regression and the following covariables: age, gender, mean arterial pressure, heart rate, BMI, presence of hypertension, diabetes and CV disease, past or present smoking, total cholesterol, HDL cholesterol, uric acid and use of statin, beta-blockers, renin-angiotensin system blockers, calcium channel blockers and diuretics. These covariables were pre-specified based on literature and biological plausibility and are related to the exposure or the outcome, as inclusion of both types of variables has been shown to decrease the variance of the exposure effect without increasing bias ¹⁵⁷. Subsequently, a nearest-neighbor 1:1 match (without replacement) was performed using caliper widths equal to 0.2 of the standard deviation of the logit of the propensity score ¹⁵⁸. Absolute standardized differences less than 10% between each covariate were indicative of appropriate balance between the matched groups ¹⁵⁹.

To complement the propensity score, a secondary analysis was performed on the overall cohort of stage 3 CKD and the control group. Univariate analyses of variance (ANOVA) were performed and estimated marginal means were calculated using general linear models with adjustments for all the covariates included in the calculation of the propensity score.

Finally, multivariate linear regressions were used to evaluate the association between albuminuria and central BP indices, with adjustments for all covariates listed above. Albuminuria levels were log-transformed before analysis to account for the skewed distribution of this parameter. As only 25 of 609 participants with available albuminuria measurement had moderately elevated albuminuria (defined as a urine albumin-to-creatinine ratio between 3.4 to 34 mg/mmol of creatinine), analysis of albuminuria using as a dichotomous outcome could not be performed.

Normally distributed continuous data were presented as mean \pm standard deviation (SD) and compared with Student t-tests while non-normally distributed data were expressed as median (interquartile range; IQR) and compared using Mann-Whitney U tests. Categorical data were compared with Pearson's chi-square. All p-values < 0.05 were considered significant. Analyses were performed with IBM SPSS Statistics software, version 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Characteristics of the overall cohort

Of the 20,004 CaG study participants, 14,158 had pulse wave analysis of acceptable quality. Individuals without serum creatinine measurements (n=320), with missing covariate data (n=705), with an eGFR < 30 mL/min/1.73m² or history of hemodialysis and/or kidney transplantation (n=19) were excluded from analysis (**Figure 5**). Of the remaining 13,114 participants, 515 had stage 3 CKD at the time of the survey. Participants with stage 3 CKD had significant differences in baseline characteristics compared to the controls with eGFR > 60 mL/min/1.73m² (**Table 5**). They were older (age of 63 (IQR 57-67) vs. 53 (48-61), $p<0.001$), had a higher prevalence of hypertension (46% vs 24%, $p<0.001$), diabetes (21% vs 9%, $p<0.001$) and CV disease (11% vs 6%, $p<0.001$). Stage 3 CKD patients also had significantly higher peripheral SBP (127 ± 16 vs 125 ± 15 mmHg, $p=0.01$) despite a higher use of all antihypertensive medication classes. Excluded individuals had similar baseline characteristics to the control group.

Comparison of unadjusted central hemodynamic parameters showed that stage 3 CKD patients had significantly higher central PP (43.0 ± 11.4 vs 39.7 ± 10.0 mmHg, $p<0.001$) and augmented pressure [11.6 (7.4-15.6) vs 10.4 (6.7-14.6), $p<0.001$; **Table 6**]. Central SBP, PP amplification and augmentation index were similar between the groups.

Propensity score matched cohort

Using the propensity score, we were able to match 500 of the 515 stage 3 CKD individuals to 500 controls with similar age, size and comorbid conditions. Covariate balance was appropriate, apart from a slightly higher prevalence of CV disease in the CKD group (11% vs 9%, standardized difference 15.3%, $p=0.02$; **Table 7**). In this propensity score matched cohort, there were no significant differences in central SBP, central PP, augmentation index, PP amplification and augmented pressure between groups (**Table 8**).

Adjusted central hemodynamic parameters

To complement the propensity score, a general linear model was also used to calculate adjusted central hemodynamic parameters on the entire cohort. Using this approach, stage 3 CKD status was also not associated with increases of central SBP, central PP, augmentation index and augmented pressure (**Table S7**). Only PP amplification was shown to be slightly but statistically higher in the presence of stage 3 CKD [1.30 (1.29-1.31) vs 1.29 (1.28-1.29), $p=0.01$].

Albuminuria

Of the 13,114 included participants, a subset of 608 had albuminuria measurements available (25 with moderately increased albuminuria). In multivariate linear regressions, log-transformed albuminuria levels were not associated with changes in central SBP, central PP, PP amplification, augmentation index and augmented pressure despite being associated with increased peripheral SBP and PP (**Table S8**).

Discussion

This analysis of a large cohort of randomly selected individuals aged 40-69 attempted to demonstrate an association between central hemodynamic parameters measured by pulse wave analysis and stage 3 CKD. Using a propensity score matching procedure, stage 3 CKD and control cohorts were created to directly compare central BP indices. In this analysis, central SBP, central PP, augmentation index, PP amplification and augmented pressure were similar between early CKD and control patients with matched peripheral BP. In secondary linear regression analyses using data from the overall cohort, adjusted central BP indices were also

similar between stage 3 CKD and control individuals. Only PP amplification was shown to be higher in CKD patients after adjustments with important covariables. Finally, using data from a subset of the overall CaG cohort with available albuminuria, it was demonstrated that urine albumin excretion levels are not associated with elevated central BP indices despite being associated with increased peripheral BP. The results of the present study argue against an independent association between detrimental central hemodynamic parameters and early CKD.

Uncertainty remains in regards to the association of increased central hemodynamic parameters and renal function in mild to moderate CKD (stages 1-3). Most studies evaluated the impact of CKD on arterial stiffness (through measurement of the pulse wave velocity) but few directly addressed the impact of CKD on central BP indices. Indeed, while some studies have suggested that in CKD stages 1-3, a lower eGFR is associated with increased pulse wave velocity^{107, 149}, others have found that the association of pulse wave velocity with eGFR could be explained by age and traditional CV risk factors^{145-148, 150}. The most comprehensive data on central BP comes from The Framingham Heart, which study failed to identify an association between central PP, augmentation index, augmented pressure and renal function¹⁴⁵. In contrast it was shown that albuminuria is associated with higher central PP, but not augmentation index and augmented pressure. However, the conclusions of this study may have been hampered by the use of the MDRD formula to estimate renal function, which is less accurate than the CKD-EPI equation, particularly at higher GFR (above 60 ml/min/1.73 m²) and could result in misclassification of CKD stages^{178, 179}.

Central hemodynamic and arterial stiffness parameters are associated with CV events in high risk patients^{112, 113} and in patients with coronary artery disease¹⁸⁰, hypertension¹⁰⁸, advanced CKD¹⁰⁹ and ESRD^{110, 111}. In addition, central SBP and PP appear to predict the occurrence of CV events and end-organ damage more accurately than brachial BP^{116, 117}. A decreased PP amplification (representing a lower amplification of the pressure wave from central to peripheral arteries) has also been linked to adverse CV outcomes¹⁸¹. While the pathophysiology of arterial stiffness and increased central hemodynamic parameters in moderate to severe CKD remains to be fully elucidated, vascular calcification^{126, 182, 183} and

CKD metabolic bone disease (CKD-MBD) appear to be important mediators. It has been shown that higher phosphate and osteoprotegerin^{184, 185} as well as decreased klotho and fetuin-A^{185, 186} are independently associated with increased arterial stiffness. Others suggested that accumulation of advanced glycation products could also contribute to this phenomenon¹⁷². Increased central BP could also contribute to CKD progression. It is believed that as stiffness increases, the low resistance and impedance of afferent arterioles exposes the renal microcirculation to increasing pulsatile stress and wide variations of systolic and diastolic flows, leading to vasoconstriction and increased resistance^{106, 107}. Stiffness also increases blood pressure variability by decreasing baroreflex sensitivity and arterial wall elasticity, which could enhance renal flow pulsatility and vascular damage. More recently, it was suggested that aortic blood flow reversal caused by aortic stiffening could reduce the blood flow into the kidney¹⁸⁷. Overall, these mechanisms progressively lead to parenchymal damage and structural remodeling, with subsequent loss of renal function. The results of our study suggest that in early stages of CKD, the central hemodynamic effects of arterial stiffness are not significant.

This study is noteworthy for several reasons when compared to the available literature. This is the largest study used to assess the impact of stage 3 CKD on central hemodynamic parameters. Renal function was estimated using the CKD-EPI equation, which provides a more accurate estimation of GFR above 60 mL/min/1.73m². Peripheral and central BP were measured under strict conditions, with exclusion of recordings failing to meet strict quality criteria. Furthermore, the size of the cohort and quality of data collection allowed matching and adjustments for the use of all classes of antihypertensive medication, which are known to greatly impact central BP and arterial stiffness¹³⁸. While all central hemodynamic parameters were similar between stage 3 CKD and control patients in the primary analysis, a small (<1%) relative difference in PP amplification was found to be associated with CKD in the secondary analysis. However, the clinical relevance of this finding remains unknown. First, this finding was not found in the propensity score analysis, which is more suited to compare individual parameters, with less dependence to linearity assumption than regression analysis. Second, lower levels are usually associated with adverse CV outcomes and in this analysis, CKD patients had higher values than control subjects. Third, the large size of the present cohort

provided statistical power to detect small differences in central parameters but with unknown clinical significance.

This study has several limitations. First, selection bias cannot be excluded due to the voluntary nature of the survey and low participation rate. Only individuals 40-69 year old were studied, which may limit generalisation to younger and older patients. Participants had a single measurement of serum creatinine whereas multiple samplings are required for CKD diagnosis. Participants with $eGFR > 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ were used as a non-CKD control group, although some individuals may have been classified as CKD stages 1-2 if urinalysis and renal imaging were available. However, in the albuminuria sub-analysis (performed using data from a representative subset of CARTaGENE participants with similar characteristics to the overall cohort), this parameters was not associated with changes of central hemodynamic parameters. Our data cannot exclude that central blood pressures differ in more advanced stage 3 CKD. Finally, the carotid-femoral pulse wave velocity, currently considered the best parameter to assess central arterial stiffness, was not measured in participants. However, it was our goal to assess the central hemodynamic consequences of early CKD, of which arterial stiffness is an important determinant.

To conclude, in this large cohort from the general population, stage 3 CKD and albuminuria were not independently associated with detrimental central hemodynamic parameters. This suggests that the impact of kidney function on central BP may only be manifest at more advanced stages of kidney disease, and raises questions as to the importance of specifically targeting these parameters in early CKD.

Disclosures

The authors have nothing to disclose

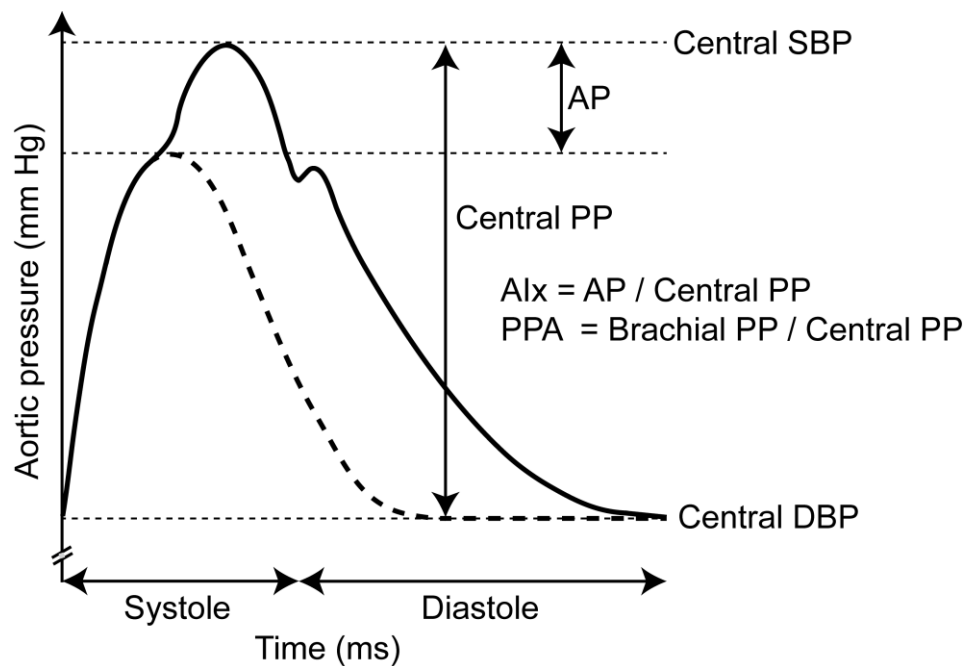
Acknowledgements

R.G. received salary support from the Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQ-S) and the Société québécoise d'hypertension artérielle. M.A. holds a scholarship from FRQ-S and a research chair in nephrology from Université Laval. S.T. is supported by the FRQ-S.

Preliminary data from this study was presented in poster form at the 2014 American Society of Nephrology Kidney Week in Philadelphia, USA.

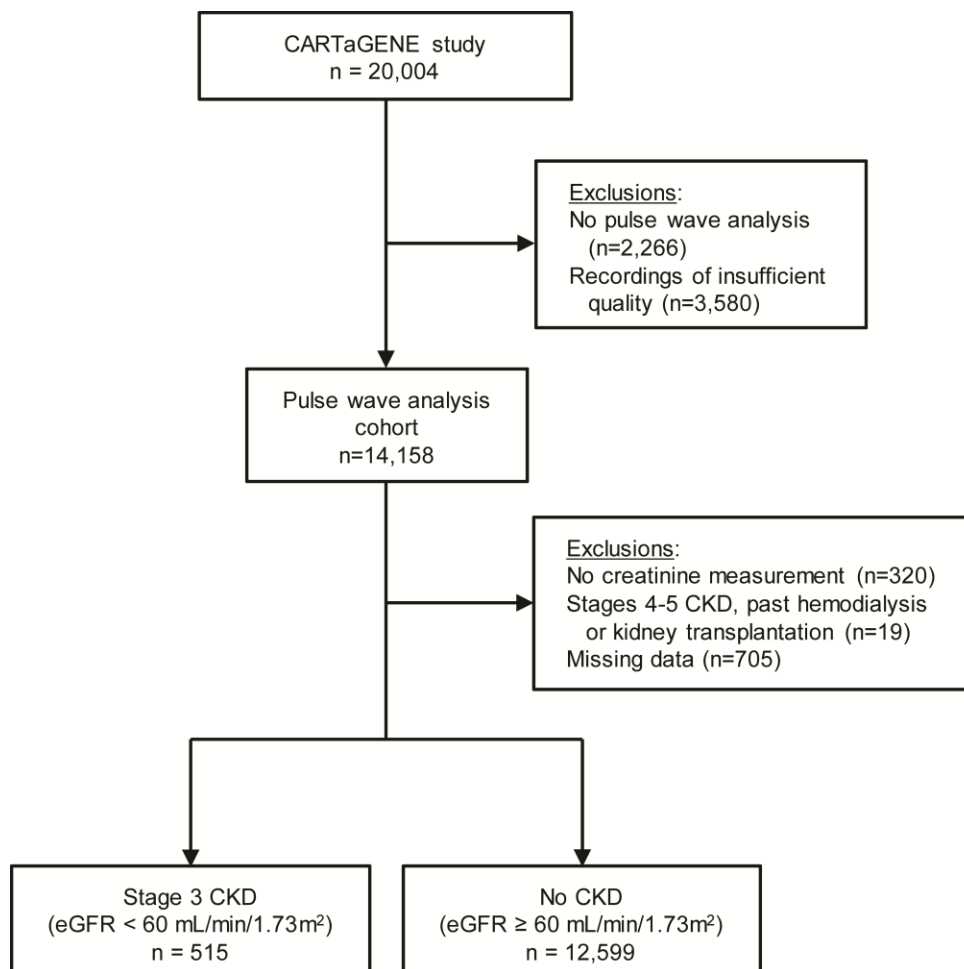
Figures

Figure 4: Diagram of aortic pulse wave and its related parameters.



Dotted line represents a modelled forward wave. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure; AP, augmented pressure; Alx, augmentation index; PPA, PP amplification.

Figure 5: Study flowchart.



CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate (by CKD-EPI formula).

Tables

Table 5: Characteristics of overall cohort

Characteristics	Controls n = 12,599	Stage 3 CKD n = 515	p-value
Age (years)	53 (48-61)	63 (57-67)	<0.001
Male gender (%)	51	49	0.4
Body mass index (kg/m ²)	27 (24-30)	28 (25-31)	<0.001
Height (cm)	168 ± 9	166 ± 9	<0.001
Weight (kg)	78 ± 17	80 ± 18	0.002
Hypertension (%)	24	46	<0.001
Diabetes (%)	9	21	<0.001
Cardiovascular disease (%)	6	11	<0.001
Smoking (past or present) (%)	59	60	0.6
eGFR (mL/min/1.73m ²)	89 ± 13	52 ± 6	<0.001
Uric acid (µmol/L)	301 ± 78	364 ± 88	<0.001
HbA1c (%)	5.7 ± 0.7	5.9 ± 0.9	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	5.1 ± 1.0	5.0 ± 1.1	0.09
HDL cholesterol (mmol/L)	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.01
Statin (%)	18	32	<0.001
Antihypertensive medication (n)	0 (0-0)	0 (0-2)	<0.001
Renin-angiotensin blockers (%)	16	38	<0.001
Beta-blockers (%)	6	17	<0.001
Diuretics (%)	6	20	<0.001
Calcium channel blockers (%)	5	15	<0.001
Brachial systolic BP (mmHg)	125 ± 15	127 ± 16	0.01
Brachial diastolic BP (mmHg)	74 ± 10	72 ± 10	<0.001
Brachial mean BP (mmHg)	91 ± 11	90 ± 11	0.06
Brachial pulse pressure (mmHg)	51 ± 11	55 ± 13	<0.001
Heart rate (bpm)	68 ± 11	68 ± 11	0.2

Values are expressed mean \pm standard deviation or median (interquartile range) as appropriate. The control group consists of participants with eGFR > 60 mL/min/1.73m². CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; BP, blood pressure.

Table 6: Unadjusted central hemodynamic parameters in regards to CKD status.

Central hemodynamic parameters	Controls n = 12,599	Stage 3 CKD n = 515	p-value
Central SBP (mmHg)	114.8 ± 14.8	115.8 ± 15.3	0.1
Central PP (mmHg)	39.7 ± 10.0	43.0 ± 11.4	<0.001
Augmentation Index (%)	27.0 ± 10.7	27.5 ± 10.8	0.3
PP amplification	1.27 (1.19-1.38)	1.27 (1.19-1.36)	0.3
Augmented pressure (mmHg)	10.4 (6.7-14.6)	11.6 (7.4-15.6)	<0.001

Values are expressed as mean ± standard deviation. The control group consists of participants with eGFR > 60 mL/min/1.73m². CKD, chronic kidney disease; SBP, systolic blood pressure; PP, pulse pressure.

Table 7: Characteristics and covariate balance of PS-matched cohort.

Characteristics	Controls n = 500	Stage 3 CKD n = 500	Absolute standardized difference (%)	p-value
Age (years)	63 (57-66)	63 (56-67)	1.1	0.8
Male gender (%)	47	49	2.8	0.7
Body mass index (kg/m ²)	28 (25-31)	28 (25-31)	1.8	0.4
Height (cm)	166 ± 9	166 ± 9	*	0.7
Weight (kg)	80 ± 16	80 ± 18	*	0.9
Hypertension (%)	46	45	5.2	0.5
Diabetes (%)	17	19	3.5	0.6
Cardiovascular disease (%)	9	11	15.3	0.02
Smoking (past or present) (%)	62	60	5.3	0.4
eGFR (mL/min/1.73m ²) *	83 ± 13	53 ± 6	*	<0.001
Uric acid (umol/L)	357 ± 83	359 ± 83	2.5	0.7
HbA1c (%)	5.9 ± 0.7	5.9 ± 0.9	*	0.6
Total cholesterol (mmol/L)	5.0 ± 1.2	5.0 ± 1.2	2.2	0.7
HDL cholesterol (mmol/L)	1.2 ± 0.4	1.2 ± 0.4	0.6	0.9
Statin (%)	30	31	9.4	0.2
Antihypertensive medication (n) *	0.5 (0-2)	0 (0-2)	*	0.8
Renin-angiotensin blockers (%)	38	37	5.0	0.5
Beta-blockers (%)	12	16	3.2	0.7
Diuretics (%)	20	19	1.0	0.9
Calcium channel blockers (%)	13	14	6.1	0.4
Brachial systolic BP (mmHg) *	127 ± 16	127 ± 16	*	0.9
Brachial diastolic BP (mmHg) *	72 ± 11	72 ± 10	*	0.9
Brachial mean BP (mmHg)	90 ± 11	90 ± 11	1.2	0.8
Brachial pulse pressure (mmHg) *	54 ± 11	55 ± 13	*	0.9
Heart rate (bpm)	67 ± 11	68 ± 11	7.9	0.2

Values are expressed mean \pm standard deviation or median (interquartile range) as appropriate. The control group consists of participants with eGFR > 60 mL/min/1.73m². Absolute standardized differences $< 10\%$ indicate adequate balance. * denotes covariables not included in propensity score. Abbreviations as defined in Table 1.

Table 8: Central hemodynamic parameters for PS-matched subgroups

Central hemodynamic parameters	Controls	Stage 3 CKD	p-value
Central SBP (mmHg)	116.8 ± 15.4	115.9 ± 15.4	0.4
Central PP (mmHg)	43.7 ± 11.3	42.9 ± 11.3	0.3
Augmentation Index (%)	28.6 ± 10.0	27.5 ± 10.8	0.08
PP amplification	1.25 (1.18-1.36)	1.26 (1.19-1.36)	0.06
Augmented pressure (mmHg)	12.3 (8.0-17.1)	11.6 (7.4-15.6)	0.05

Values are expressed mean ± standard deviation. The control group consists of participants with eGFR > 60 mL/min/1.73m². Abbreviations as defined in Table 2.

Supplementary data

Table S7: Adjusted central hemodynamic parameters in regards to CKD status

Central hemodynamic parameters	Controls n = 12,599	Stage 3 CKD n = 515	p-value
Central SBP (mmHg)	116.6 (116.3-116.9)	116.7 (116.2-117.2)	0.8
Central PP (mmHg)	42.6 (42.2-43.0)	43.0 (42.3-43.8)	0.2
Augmentation Index (%)	27.7 (27.2-28.2)	27.0 (26.1-27.8)	0.05
PP amplification	1.29 (1.28-1.29)	1.30 (1.29-1.31)	0.01
Augmented pressure (mmHg)	12.4 (12.1-12.7)	12.2 (11.7-12.6)	0.3

Values are expressed as estimated marginal means (95% CI). The control group consists of participants with eGFR > 60 mL/min/1.73m². Variables included in multivariate adjusted analysis: age, gender, mean arterial pressure, heart rate, body mass index, presence of hypertension, diabetes and cardiovascular disease, past or present smoking, total cholesterol, HDL cholesterol, uric acid and use of statin, beta-blockers, renin-angiotensin system blockers, calcium channel blockers and diuretics. CKD, chronic kidney disease; SBP, systolic blood pressure; PP, pulse pressure.

Table S8: Association of log-transformed albuminuria with peripheral and central blood pressure parameters – Multivariate linear regression analysis.

Parameters	B coefficient (95% CI)	p-value
Peripheral SBP (mmHg)	8.74 (5.52, 11.95)	<0.001
Peripheral PP (mmHg)	4.82 (2.59, 7.04)	<0.001
Central SBP (mmHg)	0.90 (-0.30, 2.10)	0.1
Central PP (mmHg)	1.59 (-0.17, 3.36)	0.08
PP amplification (0.01 unit)	1.36 (-0.97, 3.69)	0.3
Augmentation Index (%)	-1.45 (-3.99, 0.60)	0.3
Augmented pressure (mmHg)	0.04 (-1.22, 1.29)	1.0

B coefficient is expressed per 1 log of albuminuria. All parameters were adjusted for the variables listed in Supplementary Table, with the exception of peripheral SBP and PP which were not adjusted for peripheral mean arterial pressure. Abbreviations are as defined in Supplementary Table 1.

4. Discussion

Une discussion détaillée étant présentée dans chacun des articles reproduits ci-haut, cette section procure un rappel des points les plus importants, avec une mise en contexte des résultats principaux. De plus, les principales limites des données sont rapportées ainsi qu'une perspective des projets qui sont actuellement en cours et à venir afin de poursuivre l'étude des déterminants de la pression centrale.

4.1 Sommaire des études

Dans ce mémoire, l'influence des agents antihypertenseurs de type bêtabloqueurs sur les paramètres hémodynamiques centraux a d'abord été abordée. Dans cet article, la relation défavorable entre les agents bêtabloqueurs et la pression centrale a été confirmée à l'aide d'analyses par appariement basé sur le score de propension, ce qui a permis la création de cohortes où une comparaison directe des paramètres centraux était possible. Ainsi, il a été démontré que l'effet néfaste des bêtabloqueurs sur les pressions centrales était surtout une conséquence de la réduction du rythme cardiaque associée à ce traitement, mais également par un mécanisme indépendant du rythme cardiaque. En effet, l'utilisation de bêtabloqueurs était associée à des valeurs plus élevées de pression de pulsation centrale, d'index d'augmentation, d'amplification de la pression de pulsation et de pression amplifiée et ce de manière plus prononcée en absence d'ajustement pour la différence de rythme cardiaque. Aussi, les résultats illustraient que pour une pression systolique périphérique donnée, les bêtabloqueurs étaient associés à une pression systolique centrale plus élevée. Ces effets étaient similaires pour les trois agents bêtabloqueurs les plus utilisés dans CARTaGENE (atenolol, bisoprolol et metoprolol).

Tout en améliorant la compréhension des effets centraux des bêtabloqueurs, ces données sont en accord avec la littérature précédemment publiée. En effet, il a déjà été suggéré que les bêtabloqueurs avaient un profil de pression central défavorable en comparaison à d'autres classes d'agents antihypertenseurs^{108, 138-143}. Considérant la précision supérieure de la

pression centrale par rapport à la pression périphérique quant à la prédiction de la survenue de MCV, le profil central défavorable de bêtabloqueurs pourrait expliquer une partie de leur infériorité relative dans la prévention des complications cardiovasculaires en présence d'hypertension observé dans d'autres études. Bref, les données présentées dans cet article soulèvent des questions par rapport à la place à accorder aux agents bêtabloqueurs dans le traitement de cette condition.

Le deuxième article exposé dans ce mémoire cherchait à répondre à l'incertitude quant à l'association entre l'IRC de stade 3 (débit de filtration glomérulaire estimé entre 30 et 60 mL/min/1.73m²) et une élévation des paramètres hémodynamiques centraux. Dans cet article, une cohorte d'individus avec et sans IRC de stade 3 a été créée à partir de la population de CARTaGENE par appariement basé sur le score de propension. Comme l'association entre une élévation de la pression centrale et des niveaux plus sévères d'IRC a déjà été établie ¹⁰⁹⁻¹¹¹, les patients avec débit de filtration glomérulaire estimé < 30 mL/min/1.73m² ont été exclus de l'analyse. De cette façon, il a pu être démontré que des individus ayant une IRC de stade 3 avaient des paramètres centraux similaires à des individus avec un débit de filtration glomérulaire > 60 mL/min/1.73m² en présence de caractéristiques démographiques et pression artérielles périphériques similaires. Dans une analyse d'un sous-groupe de CARTaGENE chez qui l'albuminurie a été mesurée, ce paramètre n'était pas associé non plus à une élévation des paramètres de pression centrale, mais uniquement à la pression artérielle périphérique.

Somme toute, cette étude apporte de puissants arguments contre une élévation des paramètres hémodynamiques centraux en IRC précoce. Bien que certaines études avaient préalablement décrit une élévation de la rigidité artérielle (mesurée par vitesse de l'onde de pulsation) en IRC de stades 1 à 3, il demeurait incertain si ceci était dû à la présence de comorbidités associées à une telle élévation, telles l'âge avancé, l'hypertension, le diabète et la maladie coronarienne athérosclérotique ^{107, 149 145-148, 150}. La présente étude, ainsi que des données de la cohorte Framingham Heart Study ¹⁴⁵, suggère que même si la rigidité artérielle est élevée en IRC légère à modérée, il n'y aurait pas d'impact sur la pression artérielle centrale et les indices d'amplification de l'onde de pulsation. Il demeure incertain si un certain seuil de rigidité artérielle doit être franchi en IRC avant que celle-ci ne résulte en une augmentation des paramètres de pression centrale, ou si d'autres facteurs uniquement rencontrés en IRC

avancés pourraient être impliqués. Par exemple, la présence d'importantes calcifications vasculaires ainsi que les altérations métaboliques osseuses expliqueraient une rigidité artérielle plus grande en IRC stades 4-5, ce qui se traduirait en une augmentation significative de la pression centrale ^{126, 172, 182-186}.

4.2 Limites des études

4.2.1 Limites liées à la base de données CARTaGENE

Les études présentées dans ce mémoire comportent certaines limites. Premièrement, certaines limites sont inhérentes à la banque de données CARTaGENE. En effet, il demeure possible que la cohorte soit teintée d'un biais de sélection, considérant l'aspect volontaire du recrutement, le taux de participation relativement bas (25%) et le recrutement exclusivement dans des régions métropolitaines. Ainsi, malgré le caractère aléatoire du recrutement, il persiste de légères différences entre les caractéristiques démographiques des individus inclus dans CARTaGENE et la population générale du Québec ¹⁵¹, ce qui pourrait limiter la validité externe des résultats. Aussi, les individus recrutés étaient uniquement âgés de 40 à 69 ans, il persiste une incertitude quant à la généralisabilité des résultats à des populations d'âges supérieurs ou inférieurs. De plus, la collecte des données a été effectuée à l'aide d'un questionnaire où les diagnostics sont rapportés par chaque individu, ce qui pourrait limiter la précision des données. Finalement, les mesures physiques (pressions artérielles périphérique et centrale) et biochimiques n'ont été effectuées que lors d'une seule visite, alors que les diagnostics d'hypertension et d'IRC nécessitent un suivi longitudinal.

4.2.2 Limites liées aux analyses statistiques

Le devis observationnel des études comporte obligatoirement certaines limites. Malgré l'utilisation de tests statistiques appropriés, les résultats des études observationnelles sont influencés par le biais résiduel et les confondants non-mesurés. Ainsi, dans les études utilisant

les données de CARTaGENE, la mesure imparfaite des variables collectées (les comorbidités étant auto-déclarées) entraîne une confusion résiduelle, ce qui peut empêcher de retirer complètement l'influence de ces variables dans les analyses statistiques. De plus, la dichotomisation de certaines covariables (par exemple la présence ou non de certaines comorbidités) ne permet pas de tenir compte du potentiel effet relié à la sévérité de la condition représentée par cette covariable.

La technique d'appariement par score de propension a été développée pour limiter le biais d'indication et l'effet résiduel de confusion en permettant, théoriquement l'ajustement pour les potentiels facteurs de confusion connus et inconnus. Cette technique demeure toutefois sujette à l'influence de facteurs de confusion non mesurés. Par exemple, un clinicien pourrait décider de prescrire un bêtabloqueur à un patient qu'il soupçonne plus à risque de maladie coronarienne athérosclérotique, sans que cela ne soit tenu en compte par le score de propension. Dans ce cas-ci, la présence d'une maladie athérosclérotique sub-clinique ne serait pas prise en compte dans le calcul de la probabilité d'attribution (score de propension) d'un traitement à base de bêta-bloqueurs. Le score de propension ne peut être calculé qu'en utilisant des variables disponibles dans la cohorte à l'étude. L'ajustement pour les confondants non mesurés n'est donc pas garanti. Bien qu'il soit possible que certains confondants non mesurés soient associés aux variables disponibles, et que l'appariement par score de propension résulte en un meilleur équilibre entre les groupes pour ces facteurs également, cela n'est pas certain. . Ainsi, dans les présents modèles, il n'a pas été possible de tenir compte dans le calcul du score de propension de la présence de maladie vasculaire athérosclérotique périphérique ou de maladie pulmonaire obstructive chronique, qui sont toutes deux des conditions susceptibles d'influencer le choix thérapeutique.

Plusieurs résultats présentés dans ce mémoire sont hautement significatifs au niveau statistique, alors que l'importance clinique de ceux-ci demeure incertaine. L'impact de tels changements, en apparence mineurs, devra être étudié plus en détail à l'aide de données sur les issues cliniques.

Dans les articles présentés, de nombreux patients ont été exclus de l'analyse primaire, principalement dû à une absence de mesure de pression centrale, ou des mesures de qualité sous-optimale. Cette dernière exclusion ayant pu engendrer la sélection d'une population spécifique se comportant différemment par rapport aux issues étudiées (limitant la généralisabilité des résultats), des analyses de sensibilités avaient été effectuées en reproduisant les analyses principales sur une cohorte de patients qui incluait tous les patients avec mesure de pression centrale. Dans ces analyses (non-présentées dans les manuscrits finaux), les résultats étaient identiques aux analyses primaires.

Finalement, considérant les multiples analyses statistiques effectuées et l'absence d'ajustement pour des tests multiples, il demeure possible que certains résultats découlent du hasard.

4.2.3 Limites spécifiques à chacun des articles

Certaines limites sont spécifiques à chacun des articles. Dans le cas de l'article sur l'impact de bêtabloqueurs, le caractère trans-sectionnel de l'étude ne permet pas d'établir une causalité, bien que cela ait déjà été proposé dans des publications antérieures^{103, 108}. Aussi, les données disponibles ne permettaient pas d'évaluer si un effet dépendant de la dose était présent. De plus, quoique l'observance médicamenteuse ait été vérifiée par une infirmière de recherche, il demeure possible que des individus du groupe bêtabloqueurs ne prenaient pas le médicament.

En ce qui concerne l'article sur l'impact de l'IRC précoce, il est possible que des individus avec IRC légère ait été inclus dans le groupe contrôle dû à l'absence de dosage d'albuminurie et d'imagerie chez tous les sujets. En effet, un individu avec un débit de filtration glomérulaire $> 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ serait considéré comme ayant une IRC de stades 1 ou 2 en présence de protéinurie ou anomalies rénales en imagerie. Il se peut donc que ces patients aient réduit la différence entre les paramètres hémodynamiques centraux des groupes IRC stade 3 et contrôle. Par contre, dans l'échantillon avec des données d'albuminurie,

seulement 4% des individus avaient une albuminurie significative et ce paramètre n'était pas associé à un changement des pressions centrales. Finalement, tel que mentionné plus haut, le diagnostic d'IRC requière au moins deux mesures de créatinine sur un intervalle de 3 mois au moins, alors qu'une seule valeur n'a été obtenue dans CARTaGENE.

4.3 Forces des études

La principale force des études présentées dans ce mémoire réside dans l'utilisation des données issues de la base de données populationnelle québécoise CARTaGENE. Cette banque de données est le fruit d'un travail remarquable de l'équipe de recherche de CARTaGENE, et a pour but d'étudier les déterminants des maladies chroniques dans la population québécoise. La qualité et la quantité des données collectées sont remarquables, et ont résulté en de nombreuses publications ^{151, 152, 160, 170, 173, 177, 188-190}. Dans notre cas, la taille de la cohorte a permis de procurer une puissance suffisante pour d'étudier avec précision nos hypothèses de recherche, tout en permettant d'ajuster pour de nombreux facteurs confondants.

De plus, la pression centrale a été mesurée par du personnel entraîné dans des conditions optimales à l'aide du même appareil (SphygmoCor Px) pour tous les participants de CARTaGENE. Cet appareil est couramment utilisé en recherche et possède d'excellentes reproductibilités et répétabilité. En effet, différentes études ont démontré des différences inter-individus de $0.2 \pm 0.7\%$ à $0.4 \pm 6.4\%$ et des différences intra-individus de $0.5 \pm 0.9\%$ à $0.9\% \pm 15.5\%$ ¹⁹¹⁻¹⁹⁴. Une étude a aussi démontré que les différences d'un jour à l'autre de l'index d'augmentation et la pression de pulsation centrale étaient respectivement de $2.6 \pm 11.2\%$ et 0.3 ± 20.9 mmHg avec le SphygmoCor ¹⁹¹.

4.3 Perspectives

La prochaine étape dans mon programme de recherche consiste à analyser l'impact de l'élévation des différents paramètres hémodynamiques centraux sur la survenue de MCV.

Ainsi, les données médico-administratives de la régie d'assurance maladie du Québec seront demandées pour chaque participant de la phase A de CARTaGENE, afin d'identifier les nouveaux événements cardiovasculaires survenus depuis la collecte de données initiale (2009-2010). Ceci procurera un suivi longitudinal de 5-6 ans, et permettra de mieux caractériser comment une élévation des paramètres centraux pourrait être associée à un mauvais pronostic cardiovasculaire dans la population québécoise.

Parallèlement, l'étude des déterminants additionnels de la pression centrale se poursuit, en analysant les données relatives aux niveaux d'acide urique et de différentes mesures anthropomorphiques (taille, poids, index de masse corporel, circonférence abdominale, masse adipeuse et masse maigre). Aussi, il est prévu d'évaluer sous peu l'impact du système rénine-angiotensine-aldostérone sur les paramètres hémodynamiques centraux, en effectuant un dosage des différentes composantes de ce système sur des échantillons conservés dans la bio-banque de CARTaGENE.

5. Conclusion

Les maladies cardiovasculaires ont un impact considérable sur la vie des Canadiens. Dans les dernières décennies, des progrès majeurs ont été réalisés afin d'identifier les individus à risque de tels maladies, ce qui a permis de mieux prévenir leur occurrence. Plusieurs facteurs de risques ont ainsi été identifiés, et l'hypertension artérielle en est un des plus importants. En effet, une élévation de la pression artérielle est associée à une morbidité et mortalité cardiovasculaire importante. Au cours des dernières années, il a été suggéré qu'une mesure de pression centrale prédirait de manière plus précise le pronostic cardiovasculaire que la pression mesurée en périphérie. L'objet de ce mémoire était de mieux caractériser les déterminants de la pression centrale et des paramètres de rigidité centrale. Ainsi, nous avons démontré que l'utilisation des bêtabloqueurs était associée à un profil central défavorable, ce qui offre une hypothèse physiopathologique pour expliquer leur capacité inférieure à réduire les événements cardiovasculaire comparativement à d'autres classes d'agents. Il se peut que l'utilisation de type d'agent puisse être sous-optimale pour le traitement de l'hypertension. Par contre, ceci ne change en rien l'importance du traitement à base de bêta-bloqueurs dans le traitement de la maladie coronarienne athérosclérotique et de l'insuffisance cardiaque. Aussi, nous avons démontré que la détérioration de la fonction rénale n'a pas d'impact précoce sur les paramètres hémodynamiques alors que cela a préalablement été démontré en insuffisance rénale chronique plus avancée.

Bref, considérant les récentes données sur la pression centrale et la rigidité artérielle, ces marqueurs devraient prendre une place de plus en plus importante dans le traitement de l'hypertension artérielle et des maladies cardiovasculaires. Une meilleure connaissance des déterminants du profil hémodynamique central permettra d'identifier les conditions les plus susceptibles de répondre aux interventions ciblant celui-ci.

6. Bibliographie

1. Mortality, summary list of causes 2009. Statistics Canada. 2012
2. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, White IR, Caulfield MJ, Deanfield JE, Smeeth L, Williams B, Hingorani A, Hemingway H. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 2014; **383**: 1899-1911.
3. The Canadian Heart Health Strategy: Risk Factors and Future Cost Implications Report. Conference Board of Canada. 2010.
4. Manuel DG, Leung M, Nguyen K, Tanuseputro P, Johansen H. Burden of cardiovascular disease in Canada. *Canadian Journal of Cardiology* 2003; **19**: 997-1004.
5. Tracking Heart Disease and Stroke in Canada. Public Health Agency of Canada. In, 2009
6. Enquête canadienne sur les mesures de la santé : données sur les ménages et les mesures physiques 2012 à 2013. *Statistiques Canada* 2014.
7. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, McAlister FA, Johansen H, Baclic O, Campbell N. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013; **3**: e003423.
8. McAlister FA, Wilkins K, Joffres M, Leenen FH, Fodor G, Gee M, Tremblay MS, Walker R, Johansen H, Campbell N. Changes in the rates of awareness, treatment and control of hypertension in Canada over the past two decades. *CMAJ* 2011; **183**: 1007-1013.
9. Tension artérielle des adultes au Canada. Rapports sur la santé. *Statistiques Canada* 2010.
10. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, Investigators IS. Effect of potentially modifiable risk

- factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; **364**: 937-952.
11. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S, investigators I. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; **376**: 112-123.
 12. Canadian Organ Replacement Register Annual Report: Treatment of End-Stage Organ Failure in Canada 2004 to 2013. Canadian Institute for Health Information. 2015.
 13. Arora P, Vasa P, Brenner D, Iglar K, McFarlane P, Morrison H, Badawi A. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey. *CMAJ* 2013; **185**: E417-423.
 14. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; **97**: 1837-1847.
 15. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; **106**: 3143-3421.
 16. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; **117**: 743-753.
 17. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM, group Sp. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; **24**: 987-1003.
 18. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, Berger JS. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories:

- a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol* 2013; **61**: 1736-1743.
19. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; **353**: 1547-1557.
 20. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; **332**: 73-78.
 21. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996; **93**: 450-456.
 22. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; **316**: 1043-1047.
 23. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, Green J, Cairns BJ, Million Women Study C. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation* 2015; **131**: 237-244.
 24. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2014; **180**: 29-40.
 25. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol* 2005; **162**: 1089-1097.
 26. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ. Age at natural menopause and risk of cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 1999; **159**: 1061-1066.
 27. Sesso HD, Lee IM, Gaziano JM, Rexrode KM, Glynn RJ, Buring JE. Maternal and paternal history of myocardial infarction and risk of cardiovascular disease in men and women. *Circulation* 2001; **104**: 393-398.

28. Murabito JM, Pencina MJ, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Wang TJ, Lloyd-Jones D, Wilson PW, O'Donnell CJ. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA* 2005; **294**: 3117-3123.
29. Sivapalaratnam S, Boekholdt SM, Trip MD, Sandhu MS, Luben R, Kastelein JJ, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart* 2010; **96**: 1985-1989.
30. Andresdottir MB, Sigurdsson G, Sigvaldason H, Gudnason V, Reykjavik Cohort S. Fifteen percent of myocardial infarctions and coronary revascularizations explained by family history unrelated to conventional risk factors. The Reykjavik Cohort Study. *Eur Heart J* 2002; **23**: 1655-1663.
31. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012; **125**: 3092-3098.
32. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, Wilson PW, O'Donnell CJ. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA* 2004; **291**: 2204-2211.
33. Allison MA, Criqui MH, McClelland RL, Scott JM, McDermott MM, Liu K, Folsom AR, Bertoni AG, Sharrett AR, Homma S, Kori S. The effect of novel cardiovascular risk factors on the ethnic-specific odds for peripheral arterial disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1190-1197.
34. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, Sempos CT, Sundstrom J, Kannel WB, Levy D, D'Agostino RB. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med* 2005; **142**: 393-402.
35. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999; **282**: 2012-2018.
36. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; **59**: 8-13.

37. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; **16**: 434-444.
38. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; **375**: 2215-2222.
39. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, Leland OS, Busick EJ, Asmal AC, Rand LI, Christlieb AR, Bradley RF, Kahn CR. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 750-755.
40. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; **368**: 29-36.
41. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; **141**: 421-431.
42. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 2004; **164**: 2147-2155.
43. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; **22**: 233-240.
44. Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, Granger CB, Lange RA, Mack MJ, Mauri L, Mehran R, Mukherjee D, Newby LK, O'Gara PT, Sabatine MS, Smith PK, Smith SC, Jr. 2016 ACC/AHA Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines: An Update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for

Percutaneous Coronary Intervention, 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2012 ACC/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease, 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction, 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes, and 2014 ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Circulation* 2016.

45. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: S1-266.
46. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, Coresh J, Gansevoort RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; **375**: 2073-2081.
47. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske BL, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers PW, Agodoa L. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010; **55**: S1-420, A426-427.
48. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A, Lewis J, Rocco M, Toto R, Windus D, Ornt D, Levey AS, Group HS. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; **65**: 2380-2389.
49. Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, Silberman SR, Wilson PW, Salem DN, Schaefer EJ. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; **85**: 2025-2033.
50. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson

- JT, Glynn RJ, Group JS. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2195-2207.
51. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **1**: CD004816.
 52. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; **344**: 1383-1389.
 53. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; **282**: 2340-2346.
 54. Marchioli R, Marfisi RM, Carinci F, Tognoni G. Meta-analysis, clinical trials, and transferability of research results into practice. The case of cholesterol-lowering interventions in the secondary prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1996; **156**: 1158-1172.
 55. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1301-1307.
 56. Wilson PW, Bozeman SR, Burton TM, Hoaglin DC, Ben-Joseph R, Pashos CL. Prediction of first events of coronary heart disease and stroke with consideration of adiposity. *Circulation* 2008; **118**: 124-130.
 57. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA* 2009; **301**: 2024-2035.
 58. Wessel TR, Arant CB, Olson MB, Johnson BD, Reis SE, Sharaf BL, Shaw LJ, Handberg E, Sopko G, Kelsey SF, Pepine CJ, Merz NB. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA* 2004; **292**: 1179-1187.
 59. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, Hong Y, Eckel RH, American Heart Association Council on Nutrition PA, Metabolism. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for

- professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2004; **110**: 2952-2967.
60. Dong JY, Zhang YH, Wang P, Qin LQ. Meta-analysis of dietary glycemic load and glycemic index in relation to risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2012; **109**: 1608-1613.
 61. Mirrahimi A, de Souza RJ, Chiavaroli L, Sievenpiper JL, Beyene J, Hanley AJ, Augustin LS, Kendall CW, Jenkins DJ. Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *J Am Heart Assoc* 2012; **1**: e000752.
 62. Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology* 2005; **65**: 1193-1197.
 63. Rimm EB, Ascherio A, Giovannucci E, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Vegetable, fruit, and cereal fiber intake and risk of coronary heart disease among men. *JAMA* 1996; **275**: 447-451.
 64. Wolk A, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Hu FB, Speizer FE, Hennekens CH, Willett WC. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999; **281**: 1998-2004.
 65. Pan A, Sun Q, Bernstein AM, Schulze MB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch Intern Med* 2012; **172**: 555-563.
 66. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, Yan H, Lee SF, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Avezum A, Lanas F, Yusuf K, Iqbal R, Ilow R, Mohammadifard N, Gulec S, Yusufali AH, Kruger L, Yusuf R, Chifamba J, Kabali C, Dagenais G, Lear SA, Teo K, Yusuf S, Investigators P. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014; **371**: 612-623.
 67. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, McQueen M, Sleight P, Sharma AM, Dans A, Probstfield J, Schmieider RE. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA* 2011; **306**: 2229-2238.

68. Robitaille C, Dai S, Waters C, Loukine L, Bancej C, Quach S, Ellison J, Campbell N, Tu K, Reimer K, Walker R, Smith M, Blais C, Quan H. Diagnosed hypertension in Canada: incidence, prevalence and associated mortality. *CMAJ* 2012; **184**: E49-56.
69. Wilkins K, Campbell NRC, Joffres MR, McAlister FA, Nichol M, Quach S, Johansen HL, Tremblay MS. Blood pressure in Canadian adults. *Health Rep* 2010; **21**: 37-46.
70. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Collaboration PS. 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.
71. Daskalopoulou SS, Rabi DM, Zarnke KB, Dasgupta K, Nerenberg K, Cloutier L, Gelfer M, Lamarre-Cliche M, Milot A, Bolli P, McKay DW, Tremblay G, McLean D, Tobe SW, Ruzicka M, Burns KD, Vallee M, Ramesh Prasad GV, Lebel M, Feldman RD, Selby P, Pipe A, Schiffrin EL, McFarlane PA, Oh P, Hegele RA, Khara M, Wilson TW, Brian Penner S, Burgess E, Herman RJ, Bacon SL, Rabkin SW, Gilbert RE, Campbell TS, Grover S, Honos G, Lindsay P, Hill MD, Coutts SB, Gubitz G, Campbell NR, Moe GW, Howlett JG, Boulanger JM, Prebtani A, Larochelle P, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, Kaczorowski J, Trudeau L, Petrella RJ, Hiremath S, Stone JA, Drouin D, Lavoie KL, Hamet P, Fodor G, Gregoire JC, Fournier A, Lewanczuk R, Dresser GK, Sharma M, Reid D, Benoit G, Feber J, Harris KC, Poirier L, Padwal RS. The 2015 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2015; **31**: 549-568.
72. Myers MG. The great myth of office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2012; **30**: 1894-1898.
73. Sebo P, Pechere-Bertschi A, Herrmann FR, Haller DM, Bovier P. Blood pressure measurements are unreliable to diagnose hypertension in primary care. *J Hypertens* 2014; **32**: 509-517.
74. 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 L, Blood Institute Joint National Committee on Prevention DE, Treatment of High Blood P, National High Blood Pressure Education Program Coordinating C. The Seventh Report

- of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; **289**: 2560-2572.
75. Myers MG, Oh PI, Reeves RA, Joyner CD. Prevalence of white coat effect in treated hypertensive patients in the community. *Am J Hypertens* 1995; **8**: 591-597.
 76. Pierdomenico SD, Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis. *Am J Hypertens* 2011; **24**: 52-58.
 77. Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; **259**: 225-228.
 78. Mancia G, Bombelli M, Brambilla G, Facchetti R, Sega R, Toso E, Grassi G. Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements. *Hypertension* 2013; **62**: 168-174.
 79. Myers MG. Automated blood pressure measurement in routine clinical practice. *Blood Press Monit* 2006; **11**: 59-62.
 80. !!! INVALID CITATION !!!
 81. Myers MG, Godwin M, Dawes M, Kiss A, Tobe SW, Grant FC, Kaczorowski J. Conventional versus automated measurement of blood pressure in primary care patients with systolic hypertension: randomised parallel design controlled trial. *BMJ* 2011; **342**: d286.
 82. Myers MG, Valdivieso M, Kiss A. Use of automated office blood pressure measurement to reduce the white coat response. *J Hypertens* 2009; **27**: 280-286.
 83. Andreadis EA, Agaliotis GD, Angelopoulos ET, Tsakanikas AP, Chaveles IA, Mousoulis GP. Automated office blood pressure and 24-h ambulatory measurements are equally associated with left ventricular mass index. *Am J Hypertens* 2011; **24**: 661-666.
 84. Campbell NR, McKay DW, Conradson H, Lonn E, Title LM, Anderson T. Automated oscillometric blood pressure versus auscultatory blood pressure as a predictor of carotid intima-medial thickness in male firefighters. *J Hum Hypertens* 2007; **21**: 588-590.

85. Quinn RR, Hemmelgarn BR, Padwal RS, Myers MG, Cloutier L, Bolli P, McKay DW, Khan NA, Hill MD, Mahon J, Hackam DG, Grover S, Wilson T, Penner B, Burgess E, McAlister FA, Lamarre-Cliche M, McLean D, Schiffrin EL, Honos G, Mann K, Tremblay G, Milot A, Chockalingam A, Rabkin SW, Dawes M, Touyz RM, Burns KD, Ruzicka M, Campbell NR, Vallee M, Prasad GV, Lebel M, Tobe SW, Canadian Hypertension Education P. The 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part I - blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2010; **26**: 241-248.
86. Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, de Leeuw PW. Home blood pressure measurement: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; **46**: 743-751.
87. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D, American Heart A, American Society of H, Preventive Cardiovascular Nurses A. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: executive summary: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008; **52**: 1-9.
88. Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn-Home study. *Hypertension* 2010; **55**: 1346-1351.
89. Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; **159**: 185-194.
90. Hanninen MR, Niiranen TJ, Puukka PJ, Kesaniemi YA, Kahonen M, Jula AM. Target organ damage and masked hypertension in the general population: the Finn-Home study. *J Hypertens* 2013; **31**: 1136-1143.
91. Mallion JM, Clerson P, Bobrie G, Genes N, Vaisse B, Chatellier G. Predictive factors for masked hypertension within a population of controlled hypertensives. *J Hypertens* 2006; **24**: 2365-2370.
92. Hansen TW, Jeppesen J, Rasmussen S, Ibsen H, Torp-Pedersen C. Ambulatory blood pressure and mortality: a population-based study. *Hypertension* 2005; **45**: 499-504.

93. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; **24**: 793-801.
94. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, Den Hond E, McCormack P, Staessen JA, O'Brien E. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; **46**: 156-161.
95. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Prediction of cardiac structure and function by repeated clinic and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 1997; **29**: 22-29.
96. Campbell NR, Culleton BW, McKay DW. Misclassification of blood pressure by usual measurement in ambulatory physician practices. *Am J Hypertens* 2005; **18**: 1522-1527.
97. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; **58**: 1165-1173.
98. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension* 2007; **49**: 1235-1241.
99. Lurbe E, Redon J, Kesani A, Pascual JM, Tacons J, Alvarez V, Battle D. Increase in nocturnal blood pressure and progression to microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2002; **347**: 797-805.
100. Agarwal R, Andersen MJ. Prognostic importance of ambulatory blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; **69**: 1175-1180.
101. Fan HQ, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Boggia J, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen C, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Imai Y, Ibsen H, O'Brien E, Wang J, Staessen JA, International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes I. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. *J Hypertens* 2010; **28**: 2036-2045.

102. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; **27**: 2588-2605.
103. Williams B, Lacy PS. Impact of heart rate on central aortic pressures and hemodynamics: analysis from the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) study: CAFE-Heart Rate. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 705-713.
104. Boutouyrie P, Beaussier H, Achouba A, Laurent S, trialists E. Destiffening effect of valsartan and atenolol: influence of heart rate and blood pressure. *J Hypertens* 2014; **32**: 108-114.
105. Byrom F, Dodson L. The causation of acute arterial necrosis in hypertensive disease. *J Pathol Bacteriol* 1948; **60**: 357-368.
106. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; **46**: 200-204.
107. Woodard T, Sigurdsson S, Gotal JD, Torjesen AA, Inker LA, Aspelund T, Eiriksdottir G, Gudnason V, Harris TB, Launer LJ, Levey AS, Mitchell GF. Mediation Analysis of Aortic Stiffness and Renal Microvascular Function. *J Am Soc Nephrol* 2015; **26**: 1181-1187.
108. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, Hughes AD, Thurston H, O'Rourke M. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; **113**: 1213-1225.
109. Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, Houillier P, Froissart M, Stengel B, Guardiola P, Laurent S, Boutouyrie P, Briet M. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension* 2012; **60**: 1451-1457.
110. Safar ME, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Guyonvarc'h PM, London GM. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; **39**: 735-738.

111. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Aortic-Brachial Stiffness Mismatch and Mortality in Dialysis Population. *Hypertension* 2014; **65**: 378-384.
112. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 1318-1327.
113. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; **121**: 505-511.
114. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, Umans JG, Howard BV. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; **50**: 197-203.
115. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Okin PM, Lee ET, Wang W, Umans JG, Calhoun D, Howard BV. High central pulse pressure is independently associated with adverse cardiovascular outcome the strong heart study. *J Am Coll Cardiol* 2009; **54**: 1730-1734.
116. Pini R, Cavallini MC, Palmieri V, Marchionni N, Di Bari M, Devereux RB, Masotti G, Roman MJ. Central but not brachial blood pressure predicts cardiovascular events in an unselected geriatric population: the ICARE Dicomano Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 2432-2439.
117. Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hypertrophy and geometry: the Strong Heart Study. *J Hypertens* 2010; **28**: 384-388.
118. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; **31**: 1865-1871.
119. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RMA, Stehouwer CDA. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol* 2014; **63**: 1739-1747.

120. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, Bluemke DA, Townsend RR, Vermeersch S, Segers P. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2012; **60**: 2170-2177.
121. Wang K-L, Cheng H-M, Sung S-H, Chuang S-Y, Li C-H, Spurgeon HA, Ting C-T, Najjar SS, Lakatta EG, Yin FCP, Chou P, Chen C-H. Wave reflection and arterial stiffness in the prediction of 15-year all-cause and cardiovascular mortalities: a community-based study. *Hypertension* 2010; **55**: 799-805.
122. Pitsavos C, Toutouzas K, Dernellis J, Skoumas J, Skoumbourdis E, Stefanadis C, Toutouzas P. Aortic stiffness in young patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1998; **135**: 604-608.
123. Lehmann ED, Gosling RG, Sonksen PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992; **9**: 114-119.
124. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, Laurent S. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; **39**: 10-15.
125. Laurent S, Boutouyrie 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.
126. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001; **38**: 938-942.
127. Fortier C, Mac-Way F, Desmeules S, Marquis K, De Serres SA, Lebel M, Boutouyrie P, Agharazii M. Aortic-brachial stiffness mismatch and mortality in dialysis population. *Hypertension* 2015; **65**: 378-384.
128. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, Otahal P, Abhayaratna WP, Stowasser M. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertension* 2013; **62**: 1138-1145.
129. McEniery CM, McDonnell B, Munnery M, Wallace SM, Rowe CV, Cockcroft JR, Wilkinson IB, Investigators A-CCT. Central pressure: variability and impact of

- cardiovascular risk factors: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial II. *Hypertension* 2008; **51**: 1476-1482.
130. Sharman J, Stowasser M, Fassett R, Marwick T, Franklin S. Central blood pressure measurement may improve risk stratification. *J Hum Hypertens* 2008; **22**: 838-844.
 131. Reeve JC, Abhayaratna WP, Davies JE, Sharman JE. Central hemodynamics could explain the inverse association between height and cardiovascular mortality. *Am J Hypertens* 2014; **27**: 392-400.
 132. Kelly RP, Gibbs HH, O'Rourke MF, Daley JE, Mang K, Morgan JJ, Avolio AP. Nitroglycerin has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J* 1990; **11**: 138-144.
 133. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **366**: 895-906.
 134. Poulter NR, Wedel H, Dahlof B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, Pocock S, Investigators A. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; **366**: 907-913.
 135. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; **359**: 2417-2428.
 136. Wing LMH, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GLR, Johnston CI, McNeil JJ, Macdonald GJ, Marley JE, Morgan TO, West MJ. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; **348**: 583-592.
 137. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik

- P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; **359**: 1004-1010.
138. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009; **15**: 272-289.
139. Mackenzie IS, McEniery CM, Dhakam Z, Brown MJ, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Comparison of the effects of antihypertensive agents on central blood pressure and arterial stiffness in isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2009; **54**: 409-413.
140. Asmar RG, London GM, O'Rourke ME, Safar ME. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patient: a comparison with atenolol. *Hypertension* 2001; **38**: 922-926.
141. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P, Laurent S. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension* 2010; **55**: 1314-1322.
142. Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol* 2013; **75**: 79-92.
143. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; **43**: 92-99.
144. Shinohara K, Shoji T, Tsujimoto Y, Kimoto E, Tahara H, Koyama H, Emoto M, Ishimura E, Miki T, Tabata T, Nishizawa Y. Arterial stiffness in predialysis patients with uremia. *Kidney Int* 2004; **65**: 936-943.
145. Upadhyay A, Hwang SJ, Mitchell GF, Vasani RS, Vita JA, Stantchev PI, Meigs JB, Larson MG, Levy D, Benjamin EJ, Fox CS. Arterial stiffness in mild-to-moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; **20**: 2044-2053.

146. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Fakis A, Taal MW. Determinants of arterial stiffness in chronic kidney disease stage 3. *PLoS One* 2013; **8**: e55444.
147. Sengstock D, Sands RL, Gillespie BW, Zhang X, Kiser M, Eisele G, Vaitkevicius P, Kuhlmann M, Levin NW, Hinderliter A, Rajagopalan S, Saran R. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010; **25**: 853-861.
148. Lemos MM, Jancikic AD, Sanches FM, Christofalo DM, Ajzen SA, Miname MH, Santos RD, Fachini FC, Carvalho AB, Draibe SA, Canziani ME. Pulse wave velocity-- a useful tool for cardiovascular surveillance in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22**: 3527-3532.
149. Madero M, Peralta C, Katz R, Canada R, Fried L, Najjar S, Shlipak M, Simonsick E, Lakatta E, Patel K, Rifkin D, Hawkins M, Newman A, Sarnak M, Health ABCS. Association of arterial rigidity with incident kidney disease and kidney function decline: the Health ABC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; **8**: 424-433.
150. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, Kooman JP, Kostense PJ, Nijpels G, Heine RJ, Stehouwer CD. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol* 2007; **18**: 1942-1952.
151. Awadalla P, Boileau C, Payette Y, Idaghmour Y, Goulet JP, Knoppers B, Hamet P, Laberge C. Cohort profile of the CARTaGENE study: Quebec's population-based biobank for public health and personalized genomics. *Int J Epidemiol* 2013; **42**: 1285-1299.
152. Verhave JC, Troyanov S, Mongeau F, Fradette L, Bouchard J, Awadalla P, Madore F. Prevalence, awareness, and management of CKD and cardiovascular risk factors in publicly funded health care. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; **9**: 713-719.
153. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. *Circulation* 2005; **111**: 697-716.
154. Karamanoglu M, Feneley MP. Derivation of the ascending aortic-carotid pressure transfer function with an arterial model. *Am J Physiol* 1996; **271**: H2399-2404.

155. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 2011; **46**: 399-424.
156. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika* 1983; **70**: 41-55.
157. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Sturmer T. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006; **163**: 1149-1156.
158. Austin PC. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat* 2011; **10**: 150-161.
159. Normand ST, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ, Cleary PD, McNeil BJ. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: a matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol* 2001; **54**: 387-398.
160. Goupil R, Dupuis D, Troyanov S, Madore F, Agharazii M. Heart rate dependent and independent effects of beta-blockers on central hemodynamic parameters: a propensity score analysis. *J Hypertens* 2016.
161. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; **366**: 1545-1553.
162. Boutouyrie P, Beaussier H, Achouba A, Laurent S. Destiffening effect of valsartan and atenolol: influence of heart rate and blood pressure. *J Hypertens* 2014; **32**: 108-114.
163. American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; **36 Suppl 1**: S67-74.
164. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 604-612.
165. Boutouyrie P, Bézine Y, Lacolley P, Challande P, Chamiot-Clerc P, Benetos A, de la Faverie JF, Safar M, Laurent S. In vivo/in vitro comparison of rat abdominal aorta wall viscosity. Influence of endothelial function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; **17**: 1346-1355.
166. Agabiti-Rosei E, Porteri E, Rizzoni D. Arterial stiffness, hypertension, and rational use of nebivolol. *Vasc Health Risk Manag* 2009; **5**: 353-360.

167. Zhou WJ, Wang RY, Li Y, Chen DR, Chen EZ, Zhu DL, Gao PJ. A randomized controlled study on the effects of bisoprolol and atenolol on sympathetic nervous activity and central aortic pressure in patients with essential hypertension. *PLoS One* 2013; **8**: e72102.
168. Hametner B, Wassertheurer S, Hughes AD, Parker KH, Weber T, Eber B. Reservoir and excess pressures predict cardiovascular events in high-risk patients. *Int J Cardiol* 2014; **171**: 31-36.
169. Narayan O, Davies JE, Hughes AD, Dart AM, Parker KH, Reid C, Cameron JD. Central aortic reservoir-wave analysis improves prediction of cardiovascular events in elderly hypertensives. *Hypertension* 2015; **65**: 629-635.
170. Goupil R, Dupuis D, Agharazii M, Hamet P, Troyanov S, Madore F. Central blood pressures in early chronic kidney disease: an analysis of CARTaGENE. *Nephrol Dial Transplant* 2016.
171. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1296-1305.
172. McIntyre NJ, Fluck RJ, McIntyre CW, Taal MW. Skin autofluorescence and the association with renal and cardiovascular risk factors in chronic kidney disease stage 3. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; **6**: 2356-2363.
173. El-Bikai R, Tahir MR, Tremblay J, Joffres M, Seda O, Sedova L, Awadalla P, Laberge C, Knoppers BM, Dumas P, Gaudet D, Ste-Marie LG, Hamet P. Association of age-dependent height and bone mineral density decline with increased arterial stiffness and rate of fractures in hypertensive individuals. *J Hypertens* 2015; **33**: 727-735; discussion 735.
174. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; **67**: 2089-2100.
175. Briet M, Bozec E, Laurent S, Fassot C, London GM, Jacquot C, Froissart M, Houillier P, Boutouyrie P. Arterial stiffness and enlargement in mild-to-moderate chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; **69**: 350-357.

176. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation* 2005; **111**: 697-716.
177. Troyanov S, Delmas-Frenette C, Bollee G, Youhanna S, Bruat V, Awadalla P, Devuyst O, Madore F. Clinical, Genetic, and Urinary Factors Associated with Uromodulin Excretion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015.
178. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012; **156**: 785-795.
179. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, Elliott EG, Dekker FW, Krediet RT. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; **5**: 1003-1009.
180. Weber T, Auer J, O'Rourke M F, Kvas E, Lassnig E, Lamm G, Stark N, Rammer M, Eber B. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; **26**: 2657-2663.
181. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, Cockcroft JR, McEniery CM, Protogerou AD, Roman MJ, Safar ME, Segers P, Smulyan H. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009; **54**: 375-383.
182. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Muntner P, Block GA. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007; **71**: 802-807.
183. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Associations between vascular calcification, arterial stiffness and bone mineral density in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 586-593.
184. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, Adeney KL, Duprez DA, Jenny NS, Siscovick DS, Kestenbaum BR. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among

- individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; **4**: 609-615.
185. Pateinakis P, Papagianni A, Douma S, Efstratiadis G, Memmos D. Associations of fetuin-A and osteoprotegerin with arterial stiffness and early atherosclerosis in chronic hemodialysis patients. *BMC Nephrol* 2013; **14**: 122.
186. Kitagawa M, Sugiyama H, Morinaga H, Inoue T, Takiue K, Ogawa A, Yamanari T, Kikumoto Y, Uchida HA, Kitamura S, Maeshima Y, Nakamura K, Ito H, Makino H. A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; **8**: e56695.
187. Hashimoto J, Ito S. Aortic Blood Flow Reversal Determines Renal Function: Potential Explanation for Renal Dysfunction Caused by Aortic Stiffening in Hypertension. *Hypertension* 2015; **66**: 61-67.
188. Delmas-Frenette C, Troyanov S, Bouchard J, Madore F, Goupil R. The Impact of Renin-Angiotensin System Blockers on Renal Sodium Handling: an Analysis of CARTaGENE. . *Kidney Week - American Society of Nephrology annual meeting* 2015.
189. Hussin JG, Hodgkinson A, Idaghdour Y, Grenier JC, Goulet JP, Gbeha E, Hip-Ki E, Awadalla P. Recombination affects accumulation of damaging and disease-associated mutations in human populations. *Nat Genet* 2015; **47**: 400-404.
190. Moura CS, Daskalopoulou SS, Levesque LE, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Tsadok MA, Rajabi S, Pilote L. Comparison of the Effect of Thiazide Diuretics and Other Antihypertensive Drugs on Central Blood Pressure: Cross-Sectional Analysis Among Nondiabetic Patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015; **17**: 848-854.
191. Frimodt-Moller M, Nielsen AH, Kamper AL, Strandgaard S. Reproducibility of pulse-wave analysis and pulse-wave velocity determination in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; **23**: 594-600.
192. Savage MT, Ferro CJ, Pinder SJ, Tomson CR. Reproducibility of derived central arterial waveforms in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Lond)* 2002; **103**: 59-65.
193. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR, Webb DJ. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998; **16**: 2079-2084.

194. Siebenhofer A, Kemp C, Sutton A, Williams B. The reproducibility of central aortic blood pressure measurements in healthy subjects using applanation tonometry and sphygmocardiography. *J Hum Hypertens* 1999; **13**: 625-629.

