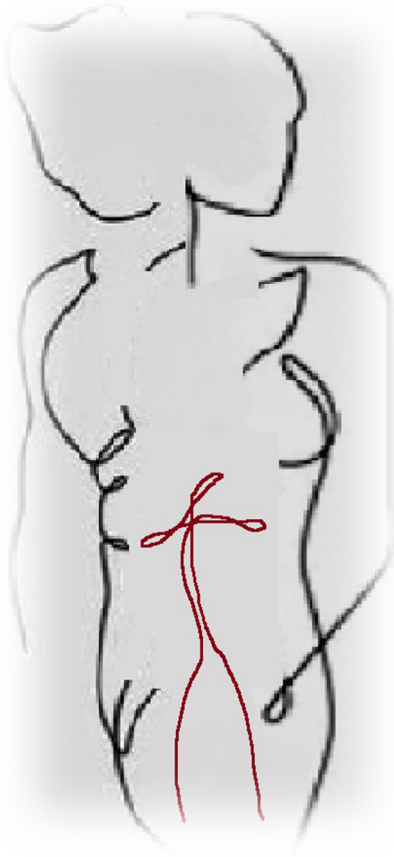


ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

DIÀMETRE AÒRTIC INFRARENAL NORMAL EN LA POBLACIÓ GENERAL. DEFINICIÓ, FACTORS DETERMINANTS I ESTIMACIÓ INDIVIDUAL

Doctorat en Cirurgia i Ciències
Morfològiques

Departament de Cirurgia

Universitat Autònoma de Barcelona

29 de Març de 2023

Doctoranda: Anna Gené Mola

Director i Tutor de la Tesi Doctoral: Dr. Sergi Bellmunt Montoya

*“Dedico aquesta Tesi als meus fills, el Biel i l’Ona,
que són lo més bonic que m’ha donat la vida, al
Marc que fa que el dia a dia sigui fàcil, i a totes les
Dones del món que lluiten per compatibilitzar la
criança i el desig de brillar professionalment”*

INFORME DEL DIRECTOR DE TESIS DOCTORAL

El Dr. Sergi Bellmunt Montoya, professor agregat del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), i Cap del Servei d'Angiologia, Cirurgia Vasculard i Endovascular de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona,

CERTIFICA QUE:

El treball de recerca i tesi doctoral amb títol "DIÀMETRE AÒRTIC INFRARENAL NORMAL EN LA POBLACIÓ GENERAL. DEFINICIÓ, FACTORS DETERMINANTS I ESTIMACIÓ INDIVIDUAL", del que és autora Anna Gené Mola, ha estat realitzat sota la meua direcció i reuneix les condicions tècniques i d'originalitat requerides per la seva lectura i defensa davant del tribunal designat per l'Escola de Doctorat de la Universitat Autònoma de Barcelona, per optar al grau de Doctora en Cirurgia i Ciències Morfològiques.

I per a que consti a efectes que convinguin, signo el present certificat a Barcelona , el 21 de Febrer de 2023

Dr. Sergi Bellmunt Montoya

1. ÍNDEX DE CONTINGUTS

1. ÍNDEX	7
2. AGRAÏMENTS	13
3. FINANCIACIÓ I CONFLICTES D'INTERÉS	17
4. RESUM DEL PROJECTE DE TESI	21
5. ÍNDEX D'ABREVIATURES I SÍMBOLS	33
6. INTRODUCCIÓ	39
6.1. Artèria aorta	41
6.1.1 Definició	
6.1.2 Estructura de la paret	
6.1.3 Anatomia de l'aorta	
6.2. Diàmetre de l'aorta normal	43
6.3. Mètodes de mesura del diàmetre aòrtic	45
6.4. Factors relacionats amb el diàmetre aòrtic	48
6.5. Patologia aòrtica en relació al diàmetre	53
7. JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS	57
7.1. Justificació	59
7.2. Hipòtesi	59
7.3. Objectius	60
8. PROJECTE DE RECERCA	63
9. RESULTATS	71
9.1. Resultats globals publicats	73
9.2. Resultats de l'article "Normal Infrarenal Aortic Diameter in Men and Women in a Mediterranean Area"	74

9.3. Resultats de l'article "Systematic Review and Meta-Analysis of Normal Infrarenal Aortic Diameter in the General Worldwide Population and Changes in Recent Decades"	80
10. DISCUSSIÓ	93
10.1. Que sabem fins a dia d'avui?	96
10.2. Valors globals de DA normal en població general	97
10.3. Variables que es relacionen amb el DA	97
10.3.1. Característiques individuals	
10.3.2. Model de predicció individual del DA	
10.3.3. Característiques poblacionals	
10.3.4. Mètode de mesura del DA	
10.4. Evolució temporal del DA	104
10.5. Anàlisi d'altres factors poblacionals	106
10.6. Limitacions	107
11. CONCLUSIONS	111
12. NOVES PREGUNTES I FUTURES LÍNIES DE RECERCA	115
13. PUBLICACIONS QUE COMPONEN EL COS DE LA TESI	119
14. BIBLIOGRAFIA I REFERÈNCIES	143
15. LLISTAT DE FIGURES I TAULES	165
16. ANNEXES. MATERIALS COMPLEMENTARIS	171
16.1. Annex 1. Estratègia de cerca sistemàtica per cada meta-buscador de la Revisió Sistemàtica	173
16.2. Annex 2. Característiques de les 44 mostres d'estudi de la Revisió Sistemàtica i Meta-anàlisi	177

2. AGRAÏMENTS

Gràcies al Tutor i Director de la Tesi Doctoral, el Dr. Sergi Bellmunt, pel seu recolzament i ajuda indispensables del principi al final. Sense ell aquesta Tesi no hauria estat possible. Gràcies per haver-me introduït en el món científic, i dedicar tot el temps, paciència i motivació per fer que aquest projecte es fes realitat, però sobretot per haver confiat en mi des del primer dia com a part del seu equip.

Gràcies al Dr. Armengol, pels seus consells i experiència tant valuosos, que m'han ajudat a fer millor aquesta Tesi. Gràcies a totes i tots els que heu format part d'aquest projecte, en el programa de cribratge d'AAA, en la recollida de dades o en la realització de les diferents publicacions que la componen. En especial, gràcies al Manolo Quintana pel suport estadístic, i a la Míriam Basagaña per l'ajuda en els primers passos del meta-anàlisi.

Gràcies a totes i tots els que m'heu fet arribar on soc i qui soc ara com a metge i Cirurgiana Vascular, ensenyant-me pas a pas l'Art de la Medicina i la Cirurgia, i transmetent-me la importància de ser Humans en aquesta feina tant bonica que forma el nostre dia a dia. En especial als que formeu part del meu dia a dia més proper, que feu fàcil els dies a l'Hospital. Gràcies en general a tots els Metges i Metgesses, Residents, Infermeria, Auxiliars, Tècnics, i Administratius amb els qui hem compartit els anys de formació i exercici professional com a Cirurgiana Vascular.

Gràcies als amics i amigues que m'han acompanyat sempre fent que la vida sigui més divertida: als de la infància, de l'escola, amigues de la Universitat, companys i companyes de Residència i també de la feina.

De forma molt especial, GRÀCIES als meus pares Mario i Maite, i el meu germà Jordi, per ser-hi sempre incondicionalment, celebrant les victòries i compartint els moments difícils, sou un exemple constant. I gràcies a tota la resta de família, del que és un orgull formar-ne part.

Per acabar, gràcies als meus pilars: Marc i Biel, i la petita Ona que està a punt d'arribar. Sense vosaltres res tindria sentit.

3. FINANCIACIÓ I CONFLICTES D'INTERÉS

Aquesta Tesi doctoral ha rebut finançament parcial , com a suport a la organització i logística de la prova pilot de cribratge poblacional d'aneurisma d'aorta abdominal que s'ha realitzat, per una beca PERIS del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya assignada entre 2016 i 2020, amb número d'expedient SLT002/16/00441.

L'autora de la present Tesi, així com el director de la mateixa i els coautors de les publicacions, certifiquen que no tenen cap conflicte d'interès en relació als continguts i projectes desenvolupats en el marc d'aquesta Tesi Doctoral.

4. RESUM DEL PROJECTE DE TESI

RESUM:

Introducció:

Els primers estudis sobre el diàmetre normal de l'aorta abdominal son dels anys 60 del segle passat, i van determinar que el diàmetre mitjà en homes era 21.4mm i en dones 18.7mm. Basats en aquestes dades, van considerar que un diàmetre >30mm és suficientment superior a la mitja (+2 desviacions estàndard, DE) per establir el límit entre l'aorta normal i aneurismàtica. Aquest fet va comportar que als anys 70 es proposés el diagnòstic d'aneurisma d'aorta abdominal (AAA) si el diàmetre aòrtic (DA) és ≥ 30 mm, definició actualment més utilitzada. Des d'aleshores s'han proposat diferents definicions ja sigui establint un punt de tall entre normalitat/patologia, o bé un valor relatiu al DA normal esperat, però en tots els casos basades en els diàmetres observats en els estudis més primerencs.

Justificació científica:

Actualment no disposem de dades del DA normal en població general de la nostra àrea sanitària, i a nivell mundial les publicacions estan basades en poblacions concretes i reflecteixen un moment temporal determinat, per tant no tenim coneixement global del que passa al món i desconeixem si les dades poblacionals poden haver patit variacions amb el temps. El coneixement actualitzat del DA normal podria ser molt útil per ajustar de forma més precisa el diagnòstic d'AAA a característiques de cada grup poblacional i individuals.

Hipòtesi i objectius:

La nostra hipòtesi és que el DA actual és menor del que relata la literatura, i que en cada individu està influenciat per diferents factors. Probablement el DA normal en la població general ha experimentat canvis amb el temps, pel que els valors de referència actuals podrien no estar vigents.

El nostre objectiu és definir els valors de referència actuals de DA, conèixer els factors determinants, i avaluar l'evolució temporal.

Disseny i metodologia:

En primer lloc, vàrem realitzar un estudi observacional analític de tall transversal en homes i dones de 65 anys al nostre entorn en context d'un programa pilot de cribratge poblacional d'AAA. La variable principal va ser el DA infrarenal màxim inner-to-inner mitjançant ecografia-doppler.

En segon lloc, vàrem dissenyar una revisió sistemàtica (RS) i meta-anàlisi sobre el DA normal en població general a nivell mundial segons les recomanacions PRISMA. Vam utilitzar un model d'efectes aleatoris per estimar la mitja global del DA, i anàlisis de meta-regressió per estudiar els efectes determinants del DA.

Resultats:

El DA mitjà global en el nostre entorn és 16.51mm (IC95%16.38-16.65), major en el sexe masculí significativament (17.91mm (IC95%17.69-18.13) contra 15.25mm (IC95%15.13-15.40)). La mida corporal, tabaquisme actiu i antecedent d'aneurisma no aòrtic abdominal van relacionar-se amb major DA, i la dislipèmia va mostrar relació inversa. Amb les variables relacionades amb el DA, vàrem crear un model de predicció del DA normal segons les característiques de cada individu.

La RS va incloure 32 estudis, amb un total de 941144 participants. El sexe masculí, la superfície corporal, i la tècnica ecogràfica outer-to-outer es van relacionar significativament a major DA. En homes vam observar diferències geogràfiques, sent el DA menor a Àsia i major a Oceania. El DA mitjà a Europa s'ha reduït de forma significativa en les últimes dècades.

Conclusió:

El DA infrarenal normal en població general, tant en el nostre entorn com a nivell mundial, s'associa a factors individuals concrets com el sexe i la mida corporal, i ha experimentat una reducció respecte als valors clàssics de referència utilitzats fins ara. A més, existeixen diferències segons la zona geogràfica a nivell mundial. Per tant, més que tractar-se d'un valor concret, el DA normal és un concepte dinàmic que està influenciat per característiques individuals i poblacionals, fet que podria suposar un canvi en els criteris diagnòstics d'AAA.

RESUMEN:

Introducción:

Los primeros estudios sobre el diámetro normal de la aorta abdominal son de los años 60 del siglo pasado, y determinaron que el diámetro medio en Hombres era de 21.4 mm y en mujeres 18.7mm. Basados en estos datos, consideraron que un diámetro >30mm es suficientemente superior a la media (+2 desviaciones estándar, DE) para establecer el límite entre una aorta normal y una aneurismática. Éste hecho comporto que ya en los años 70 se propusiera el diagnostico de aneurisma de aorta abdominal (AAA) si el diámetro aórtico (DA) es ≥ 30 mm, definición hoy en día más utilizada. Desde entonces se han propuesto distintas definiciones, ya sea estableciendo un punto de corte entre normalidad/patología, o un valor relativo al DA normal esperado, pero en todos los casos basadas en los diámetros observados en los estudios más iniciales.

Justificación científica:

Actualmente no disponemos de datos del DA normal en población general de nuestra área sanitaria, y a nivel mundial las publicaciones están basadas en poblaciones concretas y reflejan momentos temporales determinados, por tanto, no tenemos conocimiento global de lo que pasa en el mundo y desconocemos si los datos poblacionales pueden haber sufrido cambios en el tiempo. El conocimiento actualizado del DA normal podría ser muy útil para ajustar de forma más precisa el diagnostico de AAA a características de cada grupo poblacional e individuales.

Hipótesis y objetivos:

Nuestra hipótesis es que el DA actual es menor del que relata la literatura, y que en cada individuo esta influenciado por distintos factores. Probablemente el DA normal en población general ha experimentado cambios con el tiempo, por lo que los valores de referencia actuales podrían no ser vigentes.

Nuestro objetivo es definir los valores de referencia actuales de DA, conocer los factores determinantes y evaluar la evolución temporal.

Diseño y metodología:

En primer lugar, realizamos un estudio observacional analítico de corte transversal en Hombres y mujeres de 65 años en nuestro entorno en contexto de un programa piloto de cribaje poblacional de AAA. La variable principal fue el DA infrarenal máximo inner-inner medido con ecografía-Doppler.

En segundo lugar, diseñamos una revisión sistemática (RS) y meta-análisis sobre el DA normal en población general a nivel mundial según las recomendaciones PRISMA. Utilizamos un modelo de efectos aleatorios para estimar la media global de DA, y análisis de meta-regresión para estudiar los efectos determinantes del DA.

Resultados:

El DA medio global en nuestro entorno es 16.51mm (IC95%16.38-16.65), mayor en el sexo masculino significativamente (17.91mm (IC95%17.69-18.13) contra 15.25mm (IC95%15.13-15.40)). El tamaño corporal, tabaquismo activo y antecedente de aneurisma no aórtico abdominal se relacionaron con un mayor DA, y la dislipemia mostró una relación inversa. Con las variables relacionadas con el DA creamos un modelo de predicción individual del DA normal según las características de cada sujeto.

La RS incluyó 32 estudios, con un total de 941144 participantes. El sexo masculino, la superficie corporal, y la técnica ecográfica outer-to-outer se relacionaron significativamente con un mayor DA. En hombres observamos diferencias geográficas, siendo el DA menor en Asia y mayor en Oceanía. El DA medio en Europa se ha reducido significativamente en las últimas décadas.

Conclusión:

El DA infrarenal normal en población general, tanto en nuestro entorno como a nivel mundial, se asocia a factores individuales concretos como el sexo y el tamaño corporal, y ha experimentado una reducción respecto los valores clásicos de referencia utilizados hasta día de hoy. Además, existen diferencias según la zona geográfica a nivel mundial. Por tanto, más que tratarse de un valor concreto, el DA es un concepto dinámico que está influenciado por características individuales y poblacionales, hecho que podría suponer un cambio en los criterios diagnósticos de AAA.

SUMMARY:

Introduction:

The first studies on the normal diameter of the abdominal aorta date to the 1960s, and determined that the mean diameter in men was 21.4 mm and in women 18.7 mm. Based on these data, they considered that a diameter >30mm is sufficiently greater than the mean (+2 standard deviations, SD) to establish the limit between a normal and an aneurysmal aorta. In the 1970s, the diagnosis of abdominal aortic aneurysm (AAA) was proposed if the aortic diameter (AD) is greater than or equal to 30 mm, the currently most widely used definition. Since then, different definitions have been proposed, either establishing a cut-off point between normality and pathology, or establishing a value relative to the expected normal AD, but in all cases based on the diameters observed in the earliest studies.

Scientific justification:

We currently do not have data on normal AD in the general population of our health area, and worldwide publications are based on specific populations and reflect specific moments in time, therefore, we do not have global knowledge of what is happening in the world and we do not know if the population data may have undergone changes over time. Up-to-date knowledge of normal AD could be very useful to more accurately adjust the diagnosis of AAA to the characteristics of each population group and individuals.

Hypothesis and objectives:

Our hypothesis is that the current AD is lower than that reported in the literature, and that in each individual it is influenced by different factors. Probably the normal AD in general population has undergone changes over time, so the current reference values may not be valid.

Our objective is to define the current reference values of AD, to know the determining factors and to evaluate the temporal evolution.

Design and methodology:

First, we designed a cross-sectional analytical observational study in 65-year-old men and women in our environment in the context of a pilot AAA population screening program. The main variable was the maximum inner-inner infrarenal AD measured with Doppler ultrasound.

Second, we designed a systematic review (SR) and meta-analysis on normal AD in the general population worldwide according to PRISMA recommendations. We used a random effects model to estimate the overall mean AD, and meta-regression analysis to study the determinant effects of AD.

Results:

The overall mean AD in our health area population is 16.51mm (95%CI 16.38-16.65), significantly higher in males (17.91mm (95%CI 17.69-18.13) versus 15.25mm (95%CI 15.13-15.40)). Body size, active smoking, and a history of abdominal non-aortic aneurysm were associated with a higher AD, and dyslipidemia showed an inverse relationship. With the variables related to AD, we created an individual prediction model of normal AD according to the characteristics of each subject.

The SR included 32 studies, with a total of 941144 participants. Male sex, body surface area, and outer-to-outer ultrasound technique were significantly related to a higher DA. In men we observed geographic differences, with AD being lower in Asia and higher in Oceania. The global mean AD in Europe population has decreased significantly in the last decades.

Conclusion:

Normal infrarenal AD in general population, both in our health area and worldwide, is associated with specific individual factors such as sex and body size, and has experienced a reduction compared to the classical reference values used up to now. In addition, there are differences according to the geographical area worldwide. Therefore, rather than being a specific value, AD is a dynamic concept that is influenced by individual and population characteristics, a fact that could imply a change in the diagnostic criteria for AAA.

5. ÍNDEX D'ABREVIATURES I SÍMBOLS

ABREVIATURES I SÍMBOLS:

- AAA _____ Aneurisma d'Aorta abdominal
- AMI _____ Artèria mesentèrica inferior
- AMS _____ Artèria mesentèrica superior
- AngioTC ___ Angio-Tomografia computeritzada (amb contrast intra-vascular)
- AP _____ Antero-posterior
- ARs _____ Artèries renals
- CAP _____ Centres d'Atenció primària
- DA _____ Diàmetre aòrtic infrarenal
- EDA _____ Eco-doppler abdominal
- ESVS _____ European Society of Vascular Surgery (Societat Europea de Cirurgia Vascular)
- EVAR _____ Endovascular aortic repair (Reparació endovascular de l'aorta abdominal)
- FRCV _____ Factors de risc càrdio-vasculars
- HTA _____ Hipertensió arterial
- IMC _____ Índex de massa corporal
- ITI _____ Tècnica de mesura ecogràfica inner-to-inner
- JBI _____ Joanna Briggs Institute
- LTL _____ Tècnica de mesura ecogràfica leading edge-to-leading edge
- OTO _____ Tècnica de mesura ecogràfica outer-to-outer

PET-TC ____ Tomografia per emissió de positrons

PRISMA ____ Preferred and Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

RMN _____ Ressonància magnètica nuclear

RS _____ Revisió sistemàtica

SC _____ Superfície corporal

SEACV ____ Societat Espanola d'Angiologia i Cirurgia Vascular

T _____ Transversal

TAC _____ Tomografia computeritzada

TC _____ Tronc Celíac

6. INTRODUCCIÓ

6.1. ARTÈRIA AORTA

6.1.1. Definició:

L'artèria aorta és el vas de major calibre del cos humà, de la que s'originen tota la resta de vasos de l'organisme. La seva principal funció és transportar i distribuir la sang oxigenada en cada cicle cardíac a la resta de l'organisme, a través de la xarxa arterial. És un conducte elàstic, de forma que quan es produeix la sístole cardíaca l'aorta es distén i absorbeix l'ona de pressió sistòlica, acumulant un volum que és impulsat posteriorment durant la diàstole, mantenint així el flux perifèric.

6.1.2. Estructura de la paret:

A nivell histològic, la paret de l'aorta es conforma de tres capes concèntriques, igual que la resta d'artèries de l'organisme: la íntima (essent aquesta la més interna, en contacte amb la llum del vas), la mitja i l'adventícia. Entre elles hi ha grans diferències a nivell tissular:

- Capa íntima: La capa luminal més interna de la paret arterial, s'estén des de la llum fins a la làmina elàstica interna. La superfície luminal està revestida per l'endoteli. La capa íntima és una capa fina, i consisteix principalment en escassos leucòcits, cèl·lules de múscul llis, i fibres de teixit connectiu. Les fibres de la matriu consisteixen principalment en fibres elàstiques, de col·lagen i proteoglicans. L'endoteli participa tant en processos fisiològics com patològics, i reacciona a forces físiques, químiques i mediadors immunològics. L'endoteli es capaç d'interaccionar amb l'entorn, essent un important regulador del to vasomotor, hemostàtic, de la permeabilitat, proliferació cel·lular, supervivència i immunitat¹.

- Capa mitja: S'estén des de la làmina elàstica interna fins a l'adventícia. La seva composició i arquitectura estan dissenyades per donar estabilitat a l'artèria. La elasticitat de la capa mitja és la responsable de la distensibilitat de les grans artèries, i l'estat metabòlic d'aquesta capa també juga un paper important en la patogènia de l'aterosclerosi. Està formada bàsicament per diferents capes de cèl·lules musculars llises, sobre una matriu de teixit connectiu dens ric en col·lagen i elastina, que produeixen les pròpies cèl·lules musculars^{1,2}. La elastina és la que confereix distensibilitat i compliança a l'aorta davant els polsos de pressió sanguínia generats per la sistole cardíaca. La elastina és més abundant de forma fisiològica en l'aorta més proximal i va disminuint en sentit distal, de forma que la capa mitja és més rica en elastina a l'aorta toràctica, i més rica en col·lagen en l'aorta abdominal. Aquest fet té importants implicacions biofísiques i és determinant en la diferència de patologies i prevalença de les mateixes entre l'aorta toràctica i abdominal.³
- Capa adventícia: s'estén des de la làmina elàstica externa fins un límit mal definit contigu al teixit conjuntiu perivascular. Aquesta capa varia d'espessor i organització segons la localització, tenint l'aorta un mínim teixit conjuntiu fibrós. La cel·lularitat de la capa adventicial és escassa i consisteix principalment en fibroblasts. L'adventícia conté el *vasa vasorum* i nervis, que proporcionen la nutrició al vas i contribueixen a la regulació de la funció de la musculatura llisa de la capa mitja.¹

6.1.3. Anatomia de l'aorta:

L'artèria aorta és l'artèria més gran de l'organisme i és l'origen de tot l'arbre arterial, a excepció de les artèries pulmonars, que neixen del ventricle dret. L'aorta s'inicia a la part superior del ventricle esquerra del cor. La dividim en dos grans parts en el seu recorregut: aorta toràctica i aorta abdominal.

L'aorta toràtica es subdivideix en tres porcions segons la seva localització. L'aorta ascendent és la porció inicial, i d'ella s'originen les artèries coronàries. Té un trajecte recte ascendent i lleugerament cap a la dreta fins a nivell de la segona articulació esternocostal a partir de la que s'obliqua i arqueja en direcció esquerra i posterior donant lloc a la segona porció anomenada crossa aòrtica. D'aquesta segona porció en tenen origen els troncs supraaòrtics (trunc braquio-cefàlic, caròtida comú esquerra i subclàvia esquerra) responsables de la irrigació cerebral i d'extremitats superiors. Posteriorment, en la seva tercera porció, l'aorta toràtica té un trajecte descendent en el mediastí posterior al costat esquerra de les vertebres T5-T12, nivell al que penetra al hiatus aòrtic en el diafragma. En aquest últim recorregut descendent pel tòrax, s'originen les branques bronquials, esofàgiques, mediastíniques i intercostals.⁴

L'aorta abdominal s'estén des del diafragma fins a la bifurcació aòrtica, a nivell de la quarta vèrtebra lumbar aproximadament. Ocupa una posició central (antero-lateral esquerra als cossos vertebrals) a l'espai retroperitoneal de la cavitat abdominal. A nivell abdominal, l'aorta dona un grup de branques parietals o menors (frèniques inferiors, artèries lumbars i artèria sacra mitja), i les artèries visceral (TC, AMS, ARs i AMI).⁵

6.2. DIÀMETRE DE L'AORTA NORMAL

L'aorta té un major calibre a nivell toràctic, i va reduint-se a mesura que descendeix en el seu recorregut corporal. A nivell abdominal també s'experimenta aquesta reducció, essent aproximadament 2mm major a nivell suprarenal que a nivell de la bifurcació aòrtica.⁶ En aquesta tesi ens centrarem en l'estudi del diàmetre de l'aorta normal a nivell abdominal infrarenal.

El diàmetre normal de l'aorta abdominal infrarenal experimenta un creixement fisiològic amb la edat, passant d'uns 8 mm als 5 anys fins a una mitjana de 21 mm en homes de 70 anys.⁷⁻⁹ Tot i aquest creixement fisiològic, el DA mitjà es manté pràcticament estable sobretot a partir dels 55 anys, considerant-se valors normals en adults sans al voltant de 19-21 mm en homes i 16-18 mm en dones.^{6,7}

Les primeres descripcions del diàmetre de l'aorta normal van ser realitzades als anys 60 per Steinberg i col·laboradors, en estudis que realitzaven les mesures a través d'angiografies translumbars. Varen observar una important associació del DA amb la edat en tots els individus, i una diferència molt significativa entre sexes, essent el DA infrarenal normal de 21.4mm (SD 3.65) en homes i de 18.7mm (SD 3.36) en dones.^{10,11} Després de més de 800 mesures, van considerar que un diàmetre superior a 30mm és suficientment superior a la mitja (+2 desviacions estàndard) per considerar-lo com a límit entre una aorta normal i una aneurismàtica, tant en homes com en dones¹¹. Poc després, altres estudis varen obtenir mesures similars amb eco-doppler abdominal¹² i amb TAC^{9,13}.

Com a tal no existeixen guies de consens que defineixin el diàmetre aòrtic infrarenal normal, i existeix una important variabilitat en la literatura. Clàssicament els valors normals del diàmetre aòrtic només han tingut interès en el context del diagnòstic i tractament de l'AAA, de forma que l'objectiu ha estat diferenciar entre aortes normals de patològiques i definir el punt de tall per fer la indicació quirúrgica en funció del risc de ruptura. Tot i que aquests l·lindars son molt útils en el maneig de l'AAA, no tenen en compte la biologia vascular, la fisiopatologia de l'aorta abdominal, la localització de la mesura, ni la modalitat d'imatge utilitzada.

6.3. MÈTODES DE MESURA DEL DIÀMETRE AÒRTIC

6.3.1. Eco-doppler abdominal (EDA):

L'EDA presenta una sensibilitat i especificitat properes al 100% en el diagnòstic d'AAA,¹⁴ fet que la converteix en la prova de primera elecció en el cribratge i diagnòstic inicial d'aquesta patologia.¹⁵ Les avantatges que ofereix son: (1) no és invasiva, (2) no requereix radiació, (3) és reproducible, (4) és accessible, i (5) és barata. Algunes de les limitacions que presenta son: (1) que és una prova explorador dependent, (2) la obesitat i/o excés de gas intestinal interfereixen de forma important en la qualitat de la imatge i correcta visualització, (3) la variació del DA amb el cicle cardíac, (4) la impossibilitat de reconstrucció d'imatges cara a la planificació terapèutica, (5) i que no permet una correcta visualització de l'aorta suprarenal i no hi ha possibilitat de visualització de l'aorta toràctica amb els ultrasons.

La validesa i reproductibilitat de la mesura aòrtica amb EDA depenen d'una sèrie de factors que contribueixen a una certa variabilitat. Més enllà de la pròpia anatomia i morfologia de l'aorta (tortuositat, calcificació, trombus mural), factors relacionats amb la pròpia tècnica de mesura (el pla d'adquisició de la imatge, l'eix de mesura, i la selecció dels límits la paret aòrtica) fan que no hi hagi un consens clar per determinar el millor mètode de mesura del diàmetre aòrtic màxim amb EDA, i per aquest motiu les principals guies de pràctica clínica i revisions bibliogràfiques posen èmfasi en la importància de definir amb claredat quina ha estat la tècnica utilitzada en qualsevol publicació sobre aquest tema¹⁵⁻¹⁷.

Les mesures es prendran en un pla perpendicular a l'eix longitudinal aòrtic, ja sigui en pla axial (més utilitzat) o longitudinal. En el pla axial, podem prendre diferents mesures del diàmetre (antero-posterior (AP) o transversal (T)), tot i que els coeficients de correlació intra-observador mostren millors resultats amb les mesures AP¹⁶, pel que és el pla recomanat en les guies de pràctica clínica, i en general el més utilitzat.¹⁵

En la mesura AP, el posicionament del cursor ecogràfic que defineix els límits de la paret aòrtica també és un altre aspecte que confereix variabilitat a la mesura del diàmetre màxim. Existeixen 3 tipus de mesura (Figura 1): (1) outer-to-outer (OTO): des del punt més extern de la paret aòrtica superior al punt més extern de la paret a nivell inferior, (2): inner-to-inner (ITI): entre els límits interns de la paret aòrtica (en contacte amb la llum), (3) leading edge-to-leading edge (LTL): mesura intermitja que va des del límit extern de la paret aòrtica superior, al límit intern de la paret aòrtica a nivell inferior. Les mesures OTO ofereixen majors diàmetres aòrtics que les ITI de forma significativa¹⁸⁻²⁰, i fins i tot s'ha observat que la prevalença d'AAA en els programes de cribratge podria canviar segons el mètode de mesura utilitzat.²¹ Tot i que la literatura no es decanta per quin és el mètode d'elecció, múltiples publicacions han observat una major reproductibilitat intra i inter-observador amb les mesures ITI i LTL respecte a OTO^{18,21,22}, pel que son les que s'utilitzen de forma més habitual.

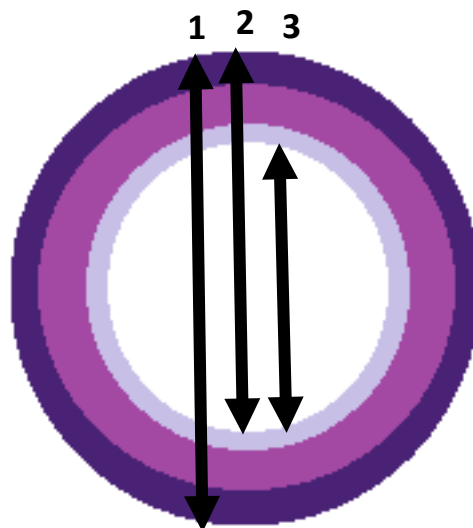


Figura 1 _ Esquema dels tres tipus de mesura ecogràfica del diàmetre aòrtic màxim antero-posterior en respecte als límits de la paret aòrtica: 1) Outer-to-outer (OTO), 2) Leading edge-to-leading edge (LTL), 3) Inner-to-inner (ITI).

6.3.2. AngioTC:

L'angioTC permet una avaluació morfològica més acurada i permet estudiar l'aorta en tota la seva extensió, pel que té un paper important en el diagnòstic de l'abast i localització de la patologia aòrtica, i la presa de decisions terapèutiques. Permet el post-processament de la imatge i la reconstrucció 3D, fet que fa que sigui la tècnica d'elecció en cas de planificació de reparació endovascular (EVAR). A més, és la tècnica d'elecció en cas de sospita de complicació aòrtica, i també té un paper important en el seguiment post-quirúrgic. Els principals inconvenients respecte l'EDA son: (1) l'ús de radiació ionitzant, i (2) la nefrotoxicitat del contrast iodat.

En quant a la tècnica de mesura, comparteix molts dels mateixos problemes que l'EDA (el pla d'adquisició de la imatge, l'eix de mesura, i la selecció dels límits la paret aòrtica). Existeixen diferències en les mesures de diàmetre aòrtic màxim amb EDA en comparació amb angioTC^{17,23}, i novament el més probable és que en gran part siguin degudes a la manca d'estandardització en el mètode de mesura. En la majoria d'estudis s'observa un DA major amb angioTC en comparació amb l'EDA. En aquest sentit, Foo i col·laboradors varen observar una infraestimació del diàmetre màxim en el diagnòstic d'AAA de 2.1 +- 3.9 mm amb EDA, i reporten que només el 70% dels DA entre 50-55mm per EDA, superaven els 55mm en angioTC.²³

6.3.3. Ressonància magnètica nuclear (RMN):

La RMN també ofereix una bona definició morfològica i permet l'estudi en extensió de tota l'aorta. No obstant, és menys disponible que l'angioTC, més cara, i té alguns desavantatges com la claustrofòbia i alguns implants metàl·lics. Les potencials avantatges son que no utilitza radiació ionitzant ni contrastes iodats. Hi ha poques dades de l'ús rutinari de la RMN en la pràctica clínica de la patologia aòrtica.

6.3.4. Angiografia:

Els primers estudis de mesura del diàmetre aòrtic varen ser realitzats a través d'angiografia, ja sigui translumbar o trasnfemoral^{10,11,24,25}. L'angiografia presenta clars desavantatges respecte les proves d'imatge prèviament esmentades: és invasiva, només permet una valoració de la llum del vas i no de la seva morfologia global (trombus, calcificació, engruïment de la paret...), i requereix de l'ús de radiació i contrastes iodats. Actualment l'angiografia amb finalitats diagnòstiques està en desús i en cap cas estaria indicada per l'estudi del diàmetre de l'aorta normal.

6.3.5. Altres:

Actualment es realitzen un gran nombre de proves d'imatge en el diagnòstic d'altres patologies no relacionades amb l'aorta (ecocardiografia, tomografia per emissió de positrons (PET-TC), colonoscòpia virtual, etc...) que de forma incidental permeten la visualització de l'aorta, i per tant podrien ser útils en la mesura del diàmetre, tot i que no hi ha literatura sobre la utilitat d'aquestes proves amb aquesta finalitat a dia d'avui.

6.4. FACTORS RELACIONATS AMB EL DIÀMETRE AÒRTIC

6.4.1. Edat:

La relació entre el DA i la edat és coneguda des dels primers estudis realitzats *post-mortem*, que daten de principis del segle XX^{26,27}, en els que ja atribueixen aquest creixement a un procés fisiològic secundari a l'envelliment i no tant relacionat a

patologia aterosclerosa o a l'exposició a FRCV. El creixement fisiològic de l'aorta no és lineal, sinó que aproximadament a partir dels 60 anys experimenta un estancament i posteriorment el creixement és mínim, mantenint-se la mediana del DA en uns 21mm.^{9,27,28} Grimshaw, als anys 90, va remarcar la importància de tenir en compte l'edat a l'establir un valor llindar a partir del qual considerem una aorta patològica, fent especial èmfasi als programes de cribratge on és d'especial importància per establir el diagnòstic i un programa de seguiment.^{28,29}

6.4.2. Sexe:

El DA infrarenal és major en el sexe masculí de forma significativa. Les diferències del DA entre sexes son conegudes des dels primers estudis^{9,10,13} i han estat reportades en nombrosos estudis posteriorment.³⁰⁻³⁷ En aquesta línia, les guies de pràctica clínica de la Societat Europea de Cirurgia Vasculat (ESVS) suggereixen que seria apropiat adaptar el llindar diagnòstic d'AAA en el sexe femení, tot i que no proposen un valor concret.¹⁵

Alguns estudis assenyalen que quan ajustem el DA per superfície corporal, les diferències entre sexes desapareixen³⁸⁻⁴⁰, i que per tant les diferències de mida corporal entre sexes son les que expliquen les diferències de DA i no a la inversa. En aquesta línia, Sonneson i col·laboradors proposen nomogrames de predicció individual del DA tenint en compte l'edat i la SC.³⁸

6.4.3. Mida corporal:

La mida corporal és un dels factors individuals més fortament associats a un major DA. Aquesta relació va ser observada inicialment per Tilson i Dang a la dècada dels '80 en la que van estudiar 24 homes (12 amb AAA i 12 amb malaltia arterioescleròtica oclusiva) i

observaren que els pacients afectes d'AAA eren més alts i tenien una major SC de forma significativa.²⁵ Aquesta associació va ser confirmada en adults sans per Sonesson³⁸, i s'ha reportat en nombrosos estudis posteriorment.^{7,32,36,41,42} En general, el paràmetre antropomètric que s'ha descrit més fortament associat al DA és la SC (per obre del pes, alçada o índex de massa corporal (IMC))^{7,43}, tot i que la bibliografia és variable.

Recentment s'ha observat que la prevalença real d'AAA en homes i dones quan ajustem el DA per SC pràcticament és la mateixa, fet que fa plantejar una possible necessitat de revisar els protocols de diagnòstic en els programes de cribratge d'AAA en dones.³⁹

6.4.4. Factors de risc càrdio-vascular (FRCV):

La relació dels FRCV amb l'aterosclerosi és clarament coneguda i ha estat àmpliament estudiada, i a la vegada aquesta es pot manifestar en forma de patologia obliterant o bé formació d'aneurismes en l'arbre arterial. No obstant, la relació entre el DA en la població general i els FRCV genera més controvèrsia i els resultats dels diferents estudis sovint son poc concloents i variables.

El tabaquisme és el principal factor de risc pel desenvolupament d'AAA, amb una *odds ratio* >3, no obstant la relació de l'hàbit tabàquic amb el DA normal és menys clara. Alguns estudis han mostrat una tendència a un major DA en individus fumadors, tot i que no en tots els grups aquesta diferència ha estat estadísticament significativa³²⁻³⁴; mentre que altres autors fins i tot han observat DA discretament menors en homes fumadors⁴⁴, fet que s'ha atribuït a l'estreta relació del tabac amb la patologia obliterant.

La relació entre la hipertensió arterial (HTA) i el DA també ha mostrat resultats variables segons els estudis. Rogers i col·laboradors varen estudiar més de 3000 individus de l'estudi Framingham observant que els individus afectes d'HTA presenten un major DA

a nivell toràctic mentre que aquesta relació no es manté a nivell abdominal.³² Altres estudis han obtingut resultats poc clars, observant una relació significativa entre el DA i la pressió arterial diastòlica, mentre que el diagnòstic d'HTA en sí no mostrava cap efecte en relació al DA.⁴⁴ Finalment, en un estudi sobre el DA i l'aterosclerosi en gairebé 2000 individus, la HTA va mostrar-se com un factor independent de major DA de forma significativa.³⁴

Ni la dislipèmia ni els valors d'LDL o HDL han mostrat relació amb un major DA en cap dels estudis revisats^{34,44}, i fins i tot en alguns d'ells s'ha observat una relació inversa.^{32,35,45} L'ús d'estatines en el tractament de la hipercolesterolèmia s'ha relacionat amb una reducció en la velocitat de creixement dels AAA en diferents estudis^{46,47}, i l'ús d'aquest fàrmac també ha estat definit com un factor predictor de menor DA en individus de la població general amb un efecte equivalent a una reducció de 5 anys d'edat.³⁴

L'associació negativa entre la diabetis mellitus i l'AAA també ha estat observada en relació al DA⁴⁸, tot i que també hi ha estudis que no han mostrat cap relació en població general.^{33,34}

6.4.5. Ètnia, raça i/o zona geogràfica:

La població asiàtica presenta una menor prevalença d'AAA i un menor DA en població general, fet que alguns autors posen en dubte la necessitat de programes de cribratge en el continent Asiàtic^{49,50}. Les guies de pràctica clínica de la ESVS consideren que seria apropiat disminuir el llindar diagnòstic d'AAA en algunes poblacions asiàtiques, tot i que no defineix quin seria el valor adequat.¹⁵

En quant a la relació del DA amb la raça o ètnia, podem observar resultats diversos en la literatura. Lederle i cols van observar un major DA en la població de raça negra,³⁶ mentre que Laughlin i cols, en un estudi posterior, van observar un major DA en la població caucàsica en relació a la resta d'ètnies i races estudiades.³⁴

6.4.6. Antecedents familiars de patologia aòrtica:

Els individus amb antecedents familiars de primer grau amb AAA presenten un major DA i el doble de prevalença d'AAA,⁵¹ i fins i tot alguns estudis suggereixen una heretabilitat de l'AAA de fins al 70%.^{52,53} En població sana, també ha estat descrit que el diàmetre de l'aorta abdominal està determinat en gran part per factors genètics, observant-se que entre un 34-40% de la variància fenotípica del diàmetre aòrtic normal d'un individu està determinada per una base genètica i és heretable.^{54,55}

6.4.7. Altres:

Tot i que la relació entre l'AAA i alguns biomarcadors plasmàtics ha estat ben estudiada, existeix poca literatura sobre la seva relació amb el DA pròpiament. El "Multi-ethnic study of atherosclerosis" va estudiar sis biomarcadors plasmàtics (Dímer-D, proteïna C reactiva, interleukina-6, fibrinogen, Factor VIII, homocisteïna), i tan sols el dímer-D va mostrar una relació amb el DA de forma significativa. Els nivells de Dímer-D són més alts en individus amb AAA fet que s'atribueix al resultat de la alliberació de productes de degradació de la fibrina produïts durant la remodelació del trombus intraluminal. Els nivells de Dímer-D elevats en individus sans s'han relacionat amb un major DA, fet que podria transcriure una activitat fibrinolítica augmentada i podria ser un indicador precoç de patogènesi d'AAA.³⁴

6.5. PATOLOGIA AÒRTICA EN RELACIÓ AL DIÀMETRE

6.5.1. Aneurisma d'aorta:

L'estudi del diàmetre aòrtic a qualsevol nivell de l'organisme sempre s'ha dut a terme en context de l'estudi de la patologia aneurismàtica. Per tal d'estandarditzar el coneixement sobre els aneurismes arterials, l'any 1991 es varen publicar els Reporting Standards⁶, que defineixen aneurisma com una dilatació localitzada, focal i permanent de l'artèria d'almenys un 50% en relació al seu diàmetre normal. En la mateixa publicació es resumeixen els principals treballs que havien estudiat fins a la data el diàmetre de l'aorta normal als diferents nivells, però reconeixen que la literatura és variable i per algunes artèries el valor considerat normal és desconegut, pel que proposen com a definició alternativa prendre com a referència el segment arterial proximal a la dilatació, i si es sobrepassa el 50% d'aquesta mida també es considera aneurisma. Finalment defineixen arteriomegàlia com una dilatació de més del 50% de l'artèria normal, però en aquest cas amb afectació difusa (no focal); i èctasi arterial com una dilatació focal de menys del 50% del diàmetre normal.

A nivell de l'aorta abdominal, els valors de referència considerats normals en els estudis epidemiològics clàssics son al voltant de 20mm^{9,10,12,13}, pel que McGregor l'any 1975 va proposar el diagnòstic d'AAA si el DA és major o igual a 30mm⁵⁶, la definició que actualment segueix sent més utilitzada a nivell mundial, i la que es recomana en les guies de pràctica clínica actual de la ESVS.¹⁵ Des d'aleshores, s'han proposat diferents definicions, ja sigui establint un punt de tall entre normalitat i patologia, o bé un valor relatiu al DA normal esperat, però en tots els casos basat en els diàmetres observats en els estudis més primerencs^{31,36,57,58}. La prevalença i la incidència d'AAA s'ha reduït de forma important en els últims 20 anys sobretot en relació a la disminució del tabaquisme⁵⁹⁻⁶¹, i alguns estudis de cribratge amb més anys d'experiència també han observat una reducció en el DA normal de la població general^{62,63}. No obstant, aquests

resultats no han estat estudiats de forma dirigida, ni han estat validats de forma global ni se'n coneix el significat clínic i/o repercussió que podria tenir sobre el diagnòstic i/o la prevalença actual d'AAA.

6.5.2. Mortalitat cardíoc-vascular:

Clàssicament només s'ha donat importància al DA en context del diagnòstic i/o tractament d'AAA, però és conegut que variacions en el rang de DA normal s'associa a un augment la mortalitat cardíoc-vascular. L'associació entre mortalitat i DA va ser inicialment demostrada en individus amb AAA⁶⁴⁻⁶⁶, tot i que posteriorment va ser demostrat que un DA infrarenal augmentat és un marcador independent de la mortalitat global i en especial d'origen cardíoc-vascular en qualsevol valor fins i tot dins els límits de normalitat, essent el rang de menor mortalitat el DA entre 19-22mm.⁶⁷⁻⁶⁹ La magnitud del risc és d'entre un 4-6% d'excés de mortalitat cardíoc-vascular per cada mil·límetre per sobre de 23mm.⁷ També ha estat descrit un augment de la mortalitat cardíoc-vascular en individus amb un DA inferior a la normalitat, tot i que l'excés de risc en aquest cas no ha estat quantificat.

Els motius que expliquen la relació entre les variacions de DA i la mortalitat cardíoc-vascular no son clars. La majoria d'estudis ho atribueixen a que comparteixen els mateixos factors de risc, i per tant consideren que el DA actuaria tan sols com a marcador. Variacions en el DA normal pot estar associat a canvis crònics de al paret arterial, amb augment de la rigidesa i calcificació, fet que comporta conseqüències clíniques adverses com la hipertensió, augment de la pressió del pols i hipertròfia ventricular esquerra. A més, es conegut que la dilatació aòrtica fins i tot en individus sense diagnòstic d'AAA és una font de citocines inflamatòries circulants, que poden contribuir a l'aparició d'esdeveniments cardíoc-vasculars.⁷⁰ Finalment, la formació de trombus mural que es produeix de forma habitual en qualsevol tipus de patologia aòrtica

associada a l'aterosclerosi (ja sigui dilatació o patologia obliterant), també podria contribuir a l'augment d'esdeveniments cardío-vasculars, per l'alliberació dels productes de degradació del propi trombus, com el dímer-D i les citocines. Concentracions elevades de dímer-D en pacients amb dilatació aòrtica s'han associat de forma independent a esdeveniments cardío-vasculars en pacients amb aterosclerosi.^{34,71}

7. JUSTIFICACIÓ, HIPÒTESI I OBJECTIUS.

7.1. JUSTIFICACIÓ DEL PROJECTE DE TESI

La principal aplicació clínica del coneixement del diàmetre aòrtic és en el diagnòstic i tractament de l'AAA. A més, tot i que clàssicament se li ha donat menys rellevància, les variacions del DA fora del rang normal, tot i no superar el llindar diagnòstic d'AAA, són un conegut marcador de risc de mortalitat cardíoc-vascular.

Els valors de DA normals en població general són molt variables segons la literatura revisada, i es basen en estudis epidemiològics antics. A més, el DA normal està influenciat per característiques individuals, poblacionals, i està relacionat amb alguns FRCV. Actualment no tenim coneixement de totes aquestes dades en la nostra àrea sanitària, i els estudis publicats sobre aquest tema sovint estan basats en poblacions concretes i reflecteixen un moment temporal determinat, per tant no tenim un coneixement global del que passa al món i desconeixem si les dades poblacionals poden haver patit variacions al llarg del temps.

Per tant, considerem que el coneixement precís i actualitzat de la mida aòrtica normal en la població general i els seus factors determinants és molt important, i podria ser molt útil per ajustar de forma més precisa el diagnòstic d'AAA a les característiques de cada grup poblacional i fins i tot individuals.

7.2. HIPÒTESI

La nostra hipòtesi és que el DA normal en la nostra població és menor del que relata la literatura, i depèn de variables individuals i poblacionals, pel que més enllà de parlar d'un valor concret de DA normal de forma genèrica, en cada individu o grup poblacional el DA hauria de ser ajustat per aquests factors determinants.

7.3. OBJECTIUS

7.3.1. Objectiu principal:

L'objectiu principal d'aquesta tesi és definir el diàmetre aòrtic considerat normal en individus de la població general actualment, tant a nivell local en la nostra població de referència com a nivell global en la resta de població mundial.

7.3.2. Objectius secundaris:

- Avaluat els factors determinants del diàmetre aòrtic.
- Avaluat quina ha estat l'evolució temporal del DA normal a la literatura mundial.
- Avaluat les possibles diferències en el DA normal en la població general segons la zona geogràfica a nivell mundial.
- Determinat la possibilitat d'individualitzar el valor de DA normal a través d'un model de predicció tenint en compte les característiques de cada individu.

8. PROJECTE DE RECERCA

PROJECTE I METODOLOGIA DE RECERCA:

Aquesta Tesi Doctoral forma part d'un projecte de recerca més ampli que es va iniciar l'any 2017, de forma conjunta amb la implicació de diferents especialitats mèdiques de l'Hospital de Sant Pau i la Santa Creu, l'Hospital de la Vall d'Hebron i l'Atenció Primària de l'àrea integral de Salut dreta de Barcelona. Es va crear un protocol per establir un programa pilot de cribratge poblacional d'AAA a tota l'Àrea integral de salut (AIS) dreta de Barcelona. El disseny i protocol de l'estudi pilot van ser aprovats pel Comitè d'ètica de l'Institut de Recerca Biomèdica de l'Hospital de Sant Pau amb el número de registre IIBSP-AAA-2013-88, i el comitè ètic d'investigació clínica i comissió de projectes de recerca de l'Hospital Vall d'Hebron amb número PR(AG)221/2017. El projecte es troba registrat a Clinicaltrials.gov amb referència NCT036166139.⁷²

Es va crear un equip de treball multidisciplinari format per: 15 metges de l'Atenció Primària dels diferents Centres d'Atenció Primària (CAP) de la zona sanitària, facultatius especialistes del Servei d'Epidemiologia Clínica i d'Angiologia i Cirurgia Vasculardel Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, i facultatius especialistes del Servei de Cirurgia Vasculardel Hospital de la Vall d'Hebron de Barcelona. Es va sol·licitar i obtenir finançament a través d'una beca PERIS del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, que va permetre gestionar la contractació d'una coordinadora logística del projecte, i assumir els costos derivats de la comunicació amb els pacients i materials, així com la creació d'una plataforma digital per al registre de pacients i explotació de dades anomenada Clinapsis®. En el protocol del programa es va prendre com a referència el programa de Cribratge poblacional del Regne Unit (NAAASP).^{73,74} Es va establir un circuit de cribratge amb invitació de tota la població de la zona sanitària que complia 65 anys en aquell any natural (nascuts el 1952), tant homes com dones. Les dades poblacionals varen ser sol·licitades al PADRIS (Programa d'analítica de dades per a la recerca i la innovació en salut), basades en el RCA (registre central d'assegurats). Es va citar a tots els possibles participants al CAP per la realització d'un examen de salut basic, un qüestionari de qualitat de vida, i un eco-doppler abdominal amb mesures del

diàmetre aòrtic antero-posterior màxim inner-to-inner a nivell infrarenal, dut a terme pels professionals d'atenció primària. Tots ells van rebre una formació teòrica i pràctica, acreditada i homologada pel capítol de diagnòstic vascular no invasiu de la SEACV (Societat Espanyola d'Angiologia i Cirurgia Vascular). A més, es va fer una anàlisi pilot a doble cec per valorar la correlació entre les mesures aòrtiques realitzades per un especialista en cirurgia vascular en comparació al metges de família en una submostra de la població.

Paral·lelament, part dels fons de la beca de recerca es van dedicar a la realització d'accions informatives de difusió poblacional per augmentar la possible participació en la prova pilot, a través de tríptics informatius, pòsters, emissió d'una nota de premsa via Europapress i la realització de conferències informatives sobre el programa d'accés lliure a l'Hospital de Sant Pau. Es va fer un seguiment del programa per control de qualitat i incidències a través de reunions periòdiques amb tots els serveis implicats. Al finalitzar es va realitzar una anàlisi del procés i de les participacions/exclusions a través d'un diagrama de flux i una anàlisi descriptiva de totes les dades demogràfiques i variables obtingudes, a través de IBM SPSS statistics V.26.

Amb les dades poblacionals obtingudes en aquest programa de cribratge d'AAA, vàrem dissenyar el primer estudi que ens permetés avaluar el DA normal i les seves característiques en la població del nostre entorn més proper. Els factors de risc i antecedents registrats van ser registrats d'acord a les definicions de l'Enquesta de Salut Poblacional del Catalunya 2019 (pública i disponible a la web: https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/) i van ser: gènere, pes, estatura, índex de massa corporal, perímetre de cintura, tabaquisme, antecedents familiars d'AAA de primer i segon grau, presència d'altres aneurismes coneguts (no abdominals aòrtics), hipertensió arterial, diabetis mellitus,

dislipèmia, antecedents personals de cardiopatia isquèmica, patologia cerebrovascular o malaltia arterial perifèrica.

Es va realitzar un estudi descriptiu de la característiques de la població d'estudi, i es va prendre com a variable principal la mesura del DA en mm. En l'estudi referent al DA es van excloure els pacients amb diagnòstic d'AAA. Es van avaluar els factors associats al diàmetre aòrtic i es va realitzar un anàlisi de regressió lineal múltiple per determinar els factors que es relacionen de forma independent amb el DA. Vàrem obtenir el millor model seleccionant aleatòriament el 70% de la mostra i es va validar amb el 30% restant, escollint el model amb una major variabilitat explicada (R^2) de la variable resposta. Amb les variables obtingudes, es va utilitzar la mostra global per obtenir els coeficients Beta que es van utilitzar per construir un algoritme per predir el millor diàmetre aòrtic de forma individual.

Després de l'estudi poblacional relacionat amb el DA en el nostre entorn, vàrem dissenyar una revisió sistemàtica (RS) i meta-anàlisi per estudiar-ho a nivell global en la població, seguint les recomanacions de la Declaració PRISMA (Preferred and Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses),⁷⁵ els resultats de la qual donen lloc al segon article d'aquesta Tesi.

La pregunta clínica i criteris d'inclusió van ser definits segons els criteris PICOS: 1) *Participants*: individus majors de 18 anys, homes i/o dones de la població general, sans, no preseleccionats per cap condició mèdica i/o factor de risc previ. 2) *Intervention*: mesura del DA infrarenal amb EDA, mesurat amb qualsevol tècnica. 3) *Comparison*: no aplica. 4) *Outcomes*: DA màxim de l'aorta abdominal infrarenal descrit amb una mesura de tendència central i una mesura de dispersió. 5) *Study Design*: qualsevol tipus d'estudi va ser inclòs. Per les característiques de les dades analitzades, la majoria de publicacions incloses era esperable que fossin estudis transversals o de prevalença i de cribratge

d'AAA, tot i que no es va descartar cap tipus d'estudi per la seva metodologia sempre que no s'hagués reclutat la mostra en base a una patologia o factor de risc concret. S'inclogueren estudis de qualsevol moment temporal i zona geogràfica a nivell mundial, en llengua anglesa o espanyola.

Tenint en compte aquests criteris d'inclusió, vam definir una estratègia de cerca electrònica en les bases de dades PubMed, Cochrane Library i Web of Science, la sintaxi de la qual fos reproduïble, estratificada en quatre esglaons utilitzant termes MESH i sinònims per cada grup, combinats amb l'operador "AND": 1) zona anatòmica d'interès: "aorta abdominal" o sinònims, 2) efecte que busquem: "diameter", "calibre", "size" i termes similars, 3) prova diagnòstica utilitzada: "ultrasonography" i derivats, i 4) població d'estudi i tipus d'estudis inclosos. La sintaxi específica de cada meta buscador es detalla en l'Annex 1. Els registres obtinguts van ser cribrats seqüencialment per títol, resum i lectura completa, per dos investigadors independents, d'acord als criteris d'inclusió i exclusió prèviament establerts. En la preselecció per títol i resum, els motius d'exclusió varen ser els següents:

- Mesura aòrtica d'una part no corresponent a l'aorta abdominal infrarenal.
- Població preseleccionada per algun factor de risc i/o característica concreta que no reflecteix la població general.
- Cribratge oportunista de l'AAA.
- Prova d'imatge per la realització de mesura del DA diferent al EDA.
- Edat de la població d'estudi < 18 anys.
- Publicació en llengua no anglesa o espanyola.

En la lectura completa de la publicació, es va revisar novament el correcte compliment dels criteris PICOS establerts, i sobretot es va verificar que l'article especificqués un valor concret de DA expressat com mesura de tendència central i mesura de dispersió.

Tots els articles potencialment elegibles varen ser posats en comú i, en cas de discrepància, es va realitzar un desempat per un tercer investigador independent. La qualitat dels estudis inclosos va ser valorada amb l'escala del Joanna Briggs Institute (JBI) per estudis de prevalença, sent acceptats només els estudis amb una qualitat mitjana o alta (mínim 5 de 9 ítems valorats positivament).

El meta-anàlisi va ser realitzat amb els paquets 'tidyverse', 'meta', 'metafor' and 'dmetar' del software R (versió 4.0) i la plataforma RStudio (versió 1.2.5042). Es va utilitzar un model d'efectes aleatoris per estimar la mitja global del DA, i un anàlisi de meta-regressió per estudiar els efectes determinants del DA.

9. RESULTATS

9.1. RESULTATS GLOBALS PUBLICATS

Els resultats d'aquesta Tesi doctoral han estat publicats en els articles que es referencien a continuació, el text complert dels quals s'adjunta en la secció número 13 d'aquesta Tesi:

- Gené Mola A, Casasa A, Puig Reixach T, de La Figuera M, Jimenez MJ, Fité Matamoros J, Roman Escudero J, Bellmunt Montoya S. Normal Infrarenal Aortic Diameter in Men and Women in a Mediterranean Area. *Ann Vasc Surg.* 2023 Jan 11:S0890-5096(23)00005-5. doi: 10.1016/j.avsg.2022.12.087. Epub ahead of print. PMID: 36639098.

Revista: *Annals of Vascular Surgery.*

Quartil: 2

Factor Impacte 1.466

- Mola AG, Díaz CT, Martins GG, Sari XT, Montoya SB. Editor's Choice - Systematic Review and Meta-Analysis of Normal Infrarenal Aortic Diameter in the General Worldwide Population and Changes in Recent Decades. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Jul;64(1):4-14. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.04.014. Epub 2022 Apr 26. Erratum in: *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Dec;64(6):740. PMID: 35483578.

- o (Corrigendum to "Systematic review and meta-analysis of normal infrarenal aortic diameter in the world general population and changes in recent decades. [*Eur J Vasc Endovasc Surg* (2022) 64, 4-14]"). Gené A, Tello C, Gonçalves G, Tenezaca X, Bellmunt S. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022 Dec;64(6):740. doi: 10.1016/j.ejvs.2022.08.035. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36307275).

Revista: *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*

Quartil: 1

Factor Impacte 7.069

9.2. RESULTATS DE L'ARTICLE "NORMAL INFRARENAL AORTIC DIAMETER IN MEN AND WOMEN IN A MEDITERRANEAN AREA"

La població global de l'àrea sanitària estudiada, l' AIS-Dreta de la ciutat de Barcelona, era de 400000 habitants, de les quals 4730 persones complien 65 anys durant l'any natural de l'estudi (nascuts l'any 1952: 2089 homes i 2641 dones). Es varen realitzar diverses rondes de citació, i finalment la taxa de participació va ser de 50.4% en els homes (N = 1004) i 44% en dones (N = 1123).

Les característiques de la mostra de població inclosa son descrites de forma detallada en el manuscrit de l'article i en la taula 1. En resum, de forma significativa els homes eren més fumadors i presentaven major prevalença d'hipertensió arterial i diabetis mellitus; en canvi, no es van observar diferències significatives en la dislipèmia entre sexes. De forma similar, els homes presentaven una major prevalença de malalties cardíco-vasculars (antecedents personals de cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular i isquèmia crònica d'extremitats inferiors). Finalment, totes les variables antropomètriques van ser significativament majors en el sexe masculí.

Només 5 individus van ser diagnosticats d'AAA (0.24% del total), tots ells homes. En els càlculs dels paràmetres relacionats amb el DA normal aquests 5 individus van ser exclosos.

Taula 1. Característiques basals de la població d'estudi de forma global i diferències entre sexes.

	Total (n=2 127)	Homes (n=1 004)	Dones (n=1 123)	p *
FRCV – N (%)				
Hipertensió arterial	826 (38.8)	478 (47.6)	348 (31.0)	<0.001
Dislipèmia	897 (42.2)	429 (42.7)	468 (41.7)	0.887
Diabetis Mellitus	242 (11.4)	158 (15.7)	84 (7.5)	<0.001
Tabaquisme	1 165 (54.8)	683 (68.1)	483 (43.0)	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fumador actiu ▪ Ex-fumador 	345 (16.2) 820 (38.6)	187 (18.6) 495 (49.3)	158 (14.1) 325 (28.9)	0.004
HISTÒRIA FAMILIAR D'AAA – N (%)				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Primer grau ▪ Segon grau 	64 (3.3) 31(1.6)	23 (2.3) 13 (1.3)	41 (3.7) 18 (1.6)	0.063
ANTECEDENT PERSONAL D'ANEURISMA EN ALTRA LOCALITZACIÓ– N (%)				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Aorta toràcica ▪ Aneurisma Cerebral ▪ Aneurisma perifèric 	10 (0.4) 12 (0.6) 5 (0.2)	8 (0.8) 6 (0.6) 4 (0.4)	2 (0.2) 6 (0.5) 1 (0.1)	0.062
PARÀMETRES ANTROPOMÈTRICS - Mitja (DE)				
Pes (kg)	74.3 (14.8)	82.8 (12.7)	66.7 (12.1)	<0.001
Talla(cm)	164.6 (9.3)	171.7 (6.8)	158.3 (6.1)	<0.001
IMC (kg/m ²)	27.3(4.5)	28.1(4.1)	26.6(4.8)	<0.001
Perímetre abdominal (cm)	95.1(13.3)	101.1(11.5)	89.7(12.5)	<0.001
SC (m ²)	1.81 (0.2)	1.95 (0.2)	1.68 (0.2)	<0.001
PATOLOGIA CÀRDIO-VASCULAR – N (%)				
Malaltia cerebro-vascular	54 (2.7)	36 (3.6)	18 (1.6)	0.004
Cardiopatia isquèmica	126 (6.3)	102 (10.2)	24 (2.1)	<0.001
Isquèmia crònica d'extremitats inferiors	33 (1.7)	23 (2.3)	10 (0.9)	0.009
*Diferències entre homes i dones				

El DA mitjà global de la població va ser de 16.51 mm (SD 3.2, IC 95%: 16.38 - 16.65) (figura 2), major en el sexe masculí de forma molt significativa (homes 17.91 mm (SD 3.51, IC 95%: 17.69 - 18.13) i dones 15.25mm (SD 2.32, IC 95%: 15.13 - 15.40) $p < 0.001$) (figura 3).

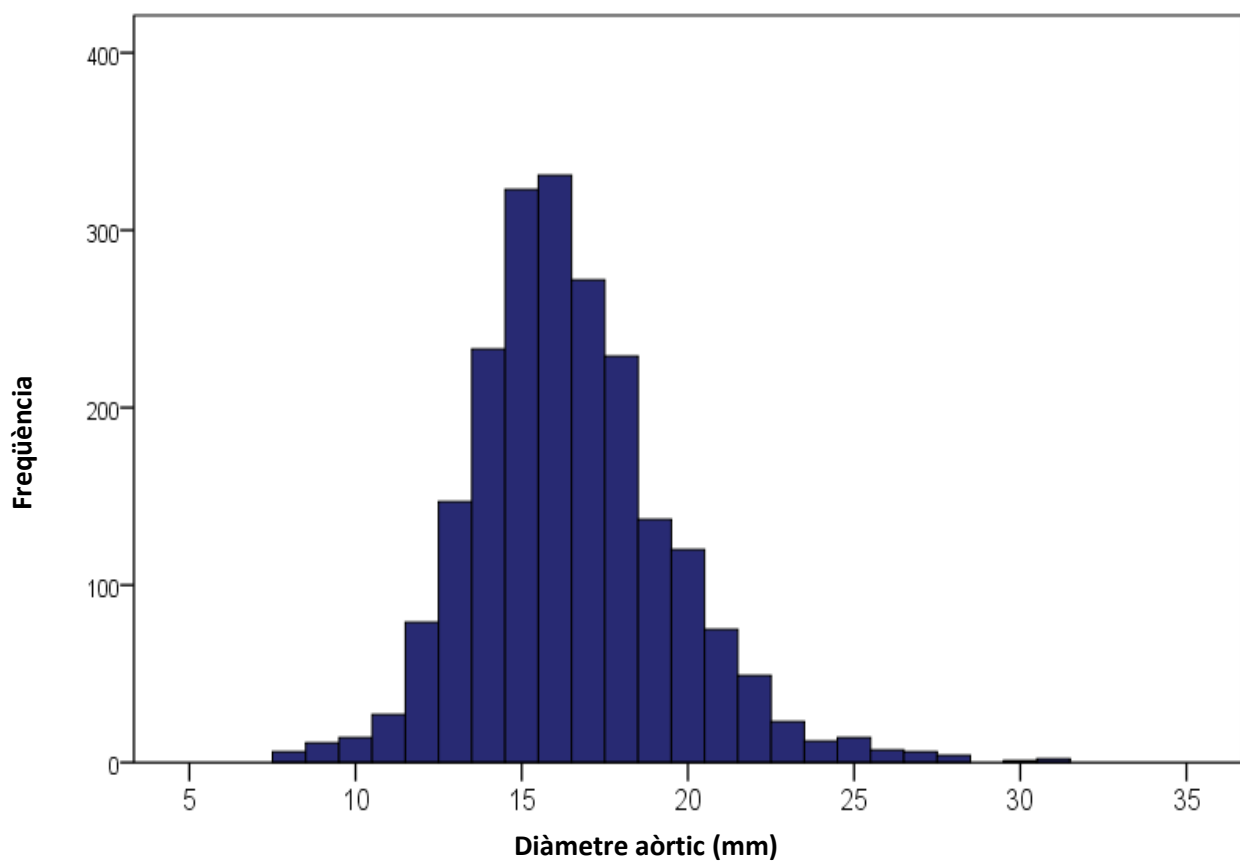


Figura 2 _ Histograma de la distribució global del DA (mm).

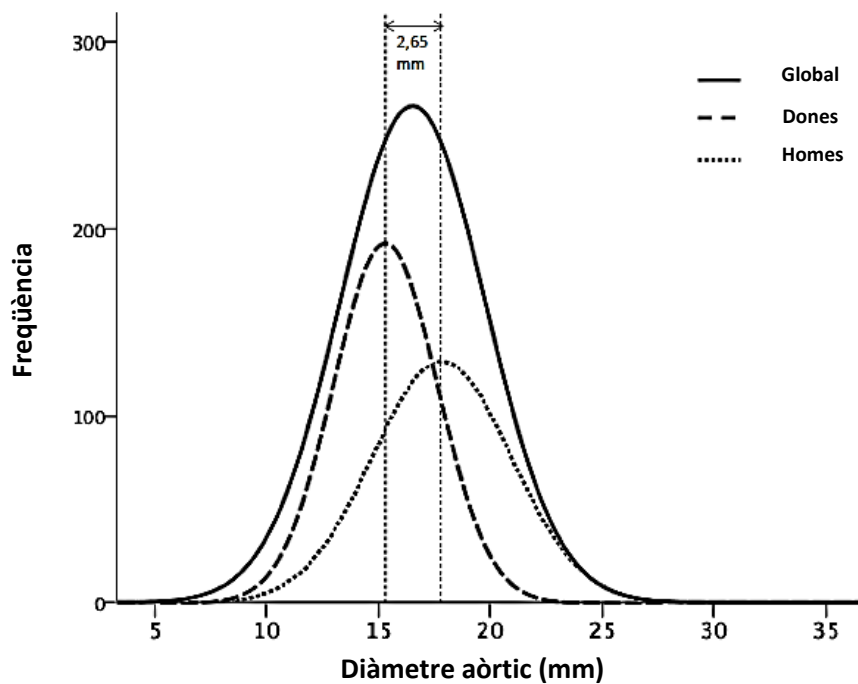


Figura 3 _ Corba que mostra la distribució normal del DA en la població global i per sexes.

A l'anàlisi bivariant, el tabaquisme actiu, diagnòstic previ d'un aneurisma en altres localitzacions i la hipertensió arterial, van relacionar-se amb un major DA; mentre que la dislipèmia va mostrar una associació negativa amb el DA. A més, totes les mesures antropomètriques es van relacionar amb un major DA, sent la SC la que presentà major força d'associació.

L'anàlisi de regressió lineal múltiple va determinar les variables associades de forma independent al DA. La SC va ser la que va mostrar una major associació ($p < 0.001$), amb un coeficient de correlació de 0.41 (figura 4). També es van associar de forma independent al DA: el sexe masculí ($p < 0.001$), el tabaquisme actiu ($p = 0.012$) i l'antecedent d'aneurisma en una altra localització ($p = 0.013$). En el sentit contrari, la dislipèmia va associar-se a un menor DA ($p < 0.001$).

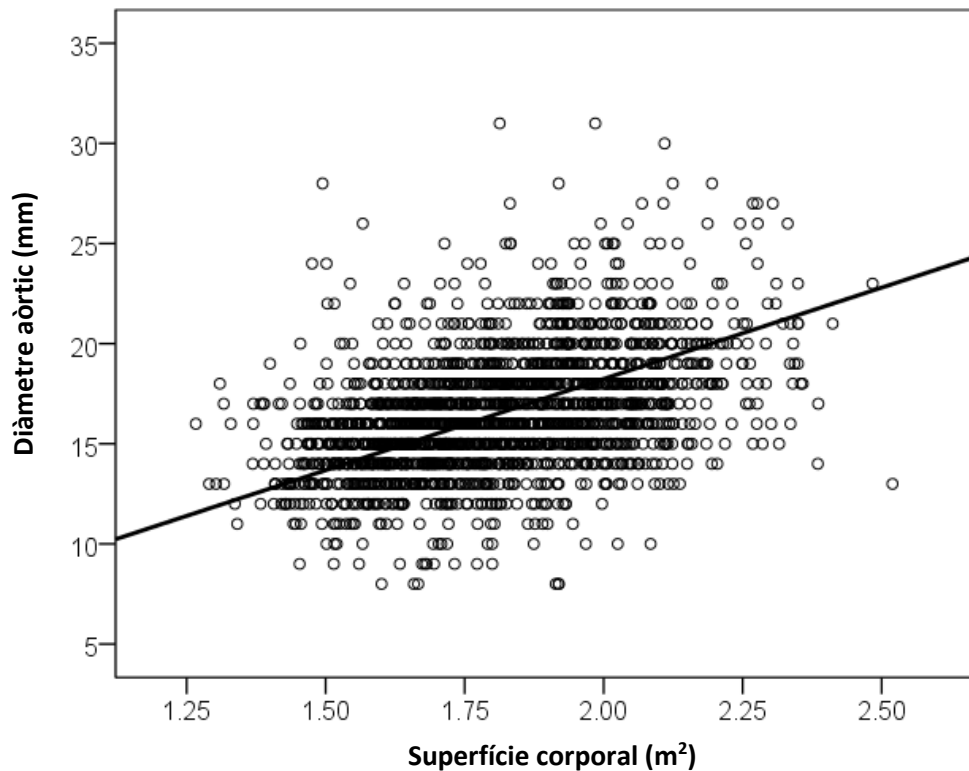


Figura 4 _ Correlació entre Superfície corporal i DA (R: 0.411, p < 0.001).

Amb els coeficients de regressió obtinguts, vàrem construir un model de predicció individual del DA esperat segons les característiques de cada pacient, de forma que partint d'un valor constant de 8.9mm, s'ajusta la part proporcional corresponent a cada factor associat al DA. L'equació resultant del model de regressió per predir el diàmetre aòrtic és la següent:

$$DA \text{ (mm)} = 8.9 + 3.9*SC + 1.5*\text{sexe masculí} + 1.3*\text{aneurisma en altra localització} + 0.4*\text{fumador/a} - 0.5*\text{dislipèmia}$$

Aquest és el millor model, escollint de forma aleatòria un 70% de la mostra, amb una variabilitat explicada (R^2) del 23.3%, i l'error mitjà de la estimació de ± 1.9 mm. Aquest model posteriorment va ser validat amb el 30% d'individus restants, obtenint una variabilitat explicada molt similar (R^2 : 22.8%), i mantenint una molt bona precisió en la estimació del DA (± 1.9 mm).

En la taula 2 es defineixen els quatre perfils d'individus més habituals, combinant el sexe i el tabaquisme. De manera addicional, es sumarà 1.3 mm en cas d'aneurismes en altres localitzacions (situació poc freqüent), i es restaran 0.5 mm en cas de diagnòstic de dislipèmia.

Taula 2 _ Resum del model de predicció individual del DA: Diàmetre aòrtic normal esperat per sexe, tabaquisme i SC.

	No fumador/a	Fumador/a
Homes	10.4 + (3.9 x SC*)	10.8 + (3.9 x SC*)
Dones	8.9 + (3.9 x SC*)	9.3 + (3.9 x SC*)
+ Sumar 1.3 mm si aneurisma en altres localitzacions		
- Restar 0.5 mm si dislipèmia		
* SC (Superfície corporal) = $0.007184 \times \text{pes}^{0.425} \times \text{altura}^{0.725}$		

9.3. RESULTATS DE L'ARTICLE "SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF NORMAL INFRARENAL AORTIC DIAMETER IN THE GENERAL WORLDWIDE POPULATION AND CHANGES IN RECENT DECADES"

Un cop realitzada la recerca sistemàtica en les bases de dades bibliogràfiques, es van obtenir un total de 964 referències, distribuïdes de la següent forma:

- Pubmed _____ 410
- Cochrane library _____ 56
- Web of Science _____ 498

Seguidament es va realitzar una revisió i detecció dels articles duplicats, obtenint finalment un total de 648 articles potencialment seleccionables. Els articles varen ser cribrats seqüencialment per dos revisors independents, i finalment se'n varen seleccionar 51 que complien els criteris d'inclusió. Entre aquests, 19 reportaven resultats sobre la mateixa població d'estudi. En aquests casos es va seleccionar l'article amb una major mostra poblacional i que aportés un major detall de la població d'estudi que ens permetés l'anàlisi del DA separat per sexes, mètode de mesura ecogràfica i definició clara del període de recollida de dades. Finalment 32 estudis van ser inclosos en la revisió sistemàtica i meta-anàlisi. En la figura 5 es mostra el diagrama PRISMA de selecció dels articles inclosos.

Els 32 estudis inclosos complien els criteris de qualitat JBI, 18 presentaven una valoració positiva en els 9 ítems de l'escala, 11 amb un total de 7-8 ítems positius, i només 3 amb 5-6 ítems positius.

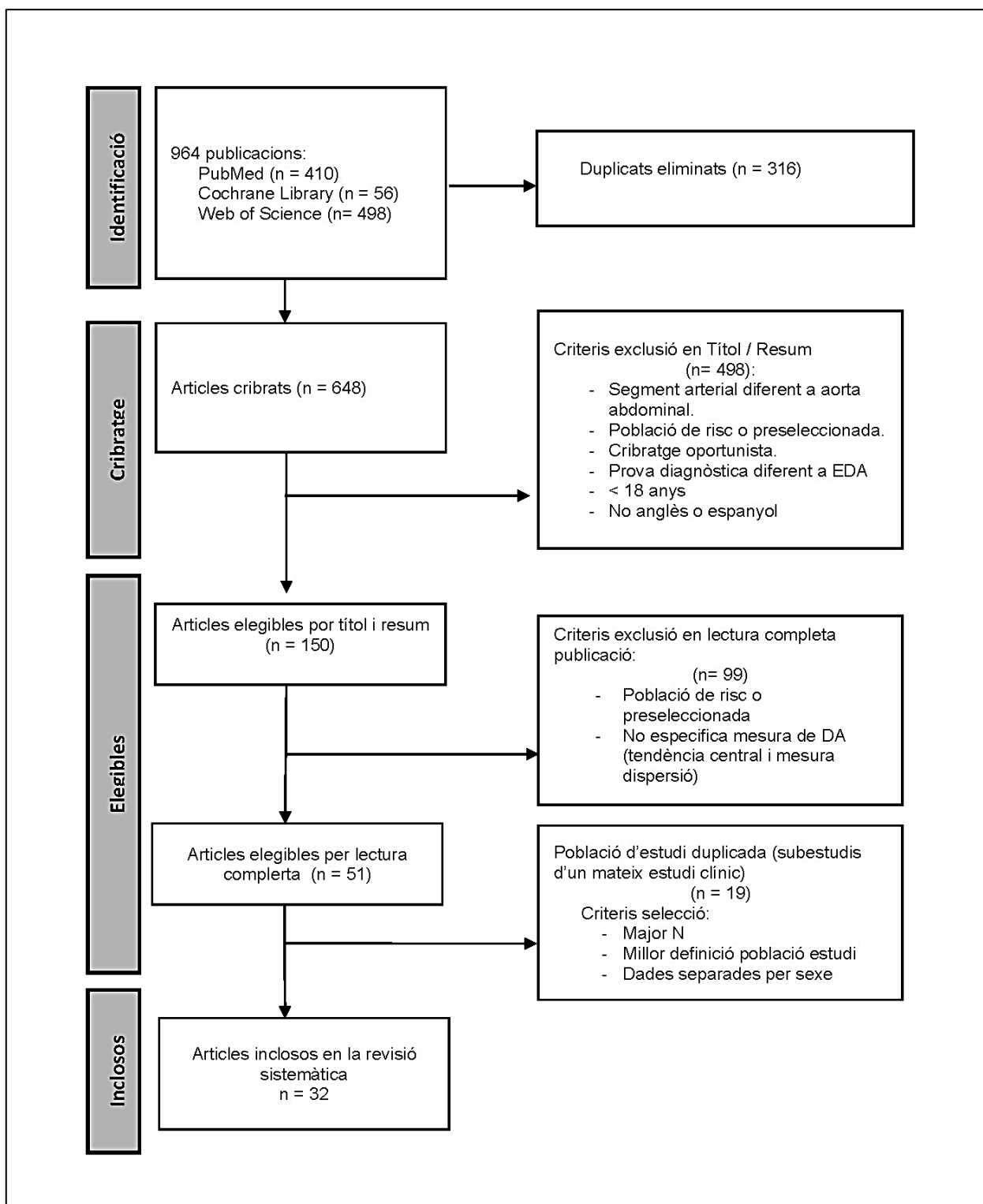


Figura 5 _ Diagrama de flux PRISMA del procés de selecció de publicacions per la inclusió en la Revisió Sistemàtica i Meta-anàlisi del DA a nivell mundial.

En les publicacions on es proporcionaven dades del DA separades per sexe, diferents mètodes de mesura ecogràfica o dades corresponents a diferents períodes d'estudi, la població d'aquests articles es va subdividir en submostres, de forma que finalment vàrem definir 44 submostres d'estudi. En només un article⁷⁶ aquesta separació no va ser possible, donat que només proporcionaven dades de DA global (incloent homes i dones, sense especificar les diferències entre sexes) de forma que aquest tan sols va ser analitzat en l'estudi global del DA.

La població total estudiada va ser de 941144 individus, el 98% homes (N = 921939) i 2% dones (N = 19205). El rang d'edat de la població inclosa fou estret, de 61 a 78 anys, fruit que la majoria d'estudis inclosos eren estudis de prevalença d'AAA o resultats de programes de cribratge d'AAA, els quals habitualment es realitzen en subjectes amb edats al voltant de 65 anys. De forma característica, vàrem observar que cap dels articles inclosos recollien dades entre els anys 2002 i 2007, pel que les submostres d'estudi van ser categoritzades en dos grups segons el període d'estudi: "antics" si reportaven dades del 2001 o prèvies, o "actuals" si eren de 2008 o posteriors. La majoria d'estudis inclosos recollien dades de poblacions Europees (24 de les 32 publicacions), 3 de Nord i Sud Amèrica, 2 d'Àsia, i 2 d'Oceania. Cap dels estudis inclosos tenia procedència africana, i els estudis provinents d'Oceania només incloïen dades centrades en el sexe masculí. Les característiques detallades de cada una de les publicacions incloses es detallen en l'Annex 2.

El DA global de la població va ser de 19.4 ± 2.05 mm (IC 95% 18.8 – 20.1), amb diferències molt significatives entre sexes, sent el DA mitjà en homes de 20.1 mm (IC 95% 19.4 – 20.8) i en les dones de 18.8 mm (IC 95% 16.5 – 19.1) ($p = 0.001$). La gràfica forest plot de la figura 6 mostra el DA global i la distribució per sexes en les 44 submostres d'estudi.

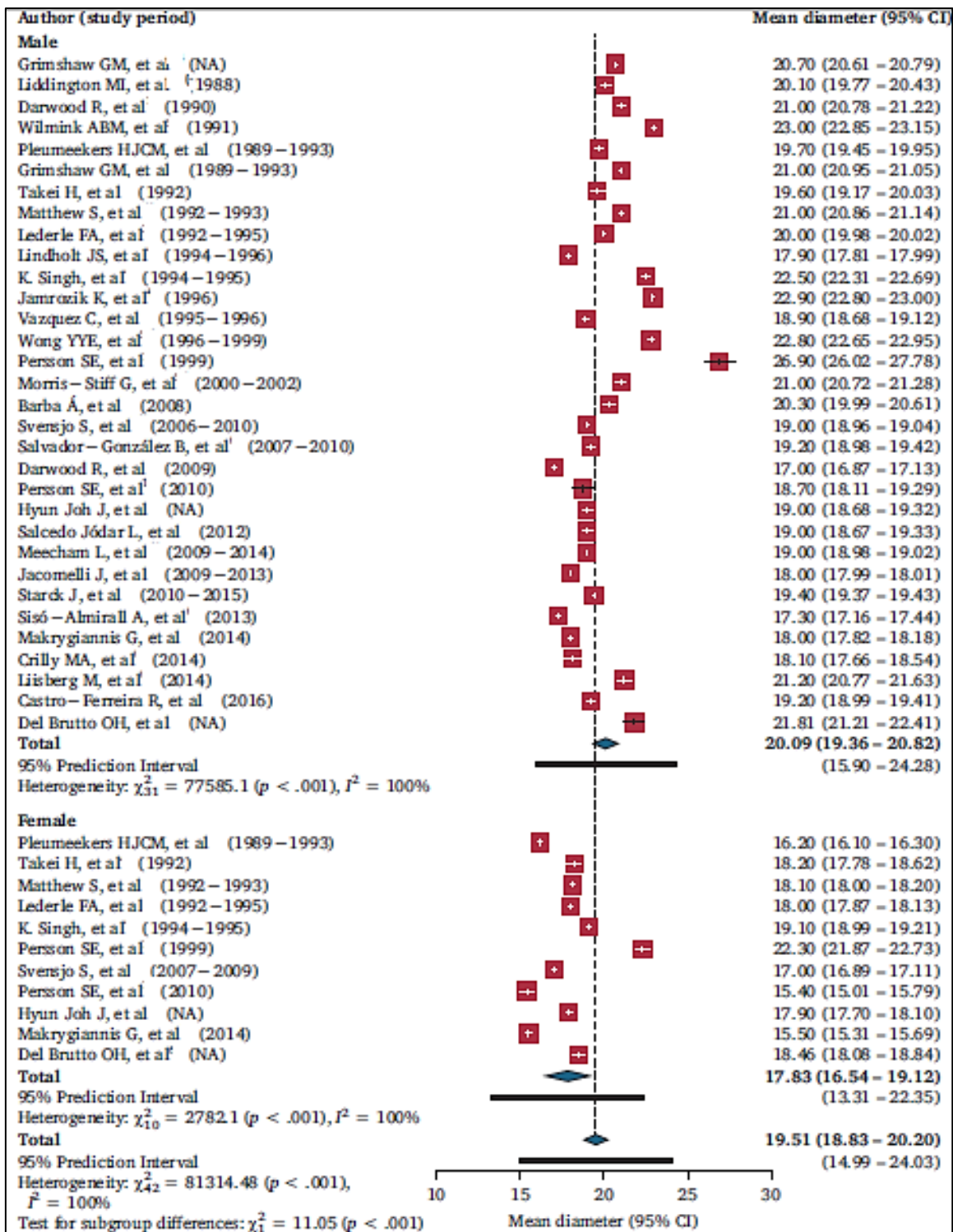


Figura 6 _ Forest plot que mostra els resultats del meta-anàlisi, que inclou 32 publicacions i 44 submostres poblacionals. Es mostra el DA mitjà global i per sexes. Les mostres estan ordenades segons el període de recollida de dades.

Seguidament vàrem analitzar per separat les diferents característiques del DA i factors que poden influir en els seus valors normals:

- Edat:

La edat de la població global va ser de 68.7 anys (DE 3.9), amb un rang entre 61 i 78 anys. A la revisió no es van observar diferències significatives del DA associades a l'edat (coef -0.04; IC 95% -0.2 – 0.13, $p = 0.6$).

- Mida corporal:

Tretze de les 32 publicacions proporcionaven dades antropomètriques de la població. En 10 articles es proporcionaven dades de pes i talla, que ens van permetre el càlcul de la SC i IMC, i en 3 articles es proporcionaven dades calculades d'IMC. En global, vàrem poder estudiar la SC en 14 submostres i l'IMC en 20, i vam observar que la SC s'associa a un major DA de forma significativa tant en homes com en dones ($p = 0.011$), mentre que l'IMC no va mostrar associació ($p = 0.3$).

La correlació entre la mida corporal (SC i IMC) amb el període d'estudi no va ser estadísticament significativa ($p = 0.16$ i $p = 0.81$ respectivament), però els coeficients de correlació van ser positius ($\rho = 0.334$ i $\rho = 0.0748$), pel que podem afirmar que existeix una tendència a major mida corporal quan més ens apropem a l'actualitat.

- Factors de risc cardío-vasculars:

Vàrem obtenir dades sobre prevalença de tabaquisme actiu en 19 estudis, hipertensió arterial en 18, dislipèmia en 14 i diabetis mellitus en 15.

De forma global, en el període actual hi ha una menor prevalença de tabaquisme actiu, tot i que les diferències no son estadísticament significatives ($23.68\% \leq 2001$, 13.40%

≥ 2008 , $p = 0.233$). No obstant, la prevalença de la resta de FRCV estudiats tendeix a augmentar amb el pas dels anys a les mostres estudiades (hipertensió arterial: 37.19% contra 54.14%, $p = 0.014$; dislipèmia: 39.16% contra 53.77%, $p = 0.163$; diabetis: 13.00% contra 21.12%, $p < 0.001$).

Malgrat aquestes variacions en la prevalença dels diferents FRCV en els diferents períodes d'estudi, en les anàlisis de meta-regressió realitzades, cap dels FRCV analitzats va tenir efecte significatiu sobre la reducció del DA amb el temps.

- Prevalença d'AAA:

Hem analitzat si les diferents publicacions de la RS inclouen individus amb diagnòstic d'AAA en la població d'estudi per tal d'investigar si aquest fet pot haver influenciat en els resultats de DA normal com a potencial factor de confusió. En 23 articles la població d'estudi inclou individus amb diagnòstic d'AAA.

Els resultats mostren que la prevalença d'AAA s'ha reduït en les últimes dècades de forma significativa en homes ($5.88\% \leq 2001$, $2.83\% \geq 2008$, $p = 0.036$). En el sexe femení ($1.40\% \leq 2001$, $0.5\% \geq 2008$, $p = 0.23$) i de forma global ($4.32\% \leq 2001$, $2.31\% \geq 2008$, $p = 0.084$) també s'observa aquesta tendència però les diferències no han mostrat significació estadística.

El DA mitjà de les publicacions on s'inclou el diagnòstic d'AAA va ser de 19.2 mm (IC95% 18.4 - 20.1) mentre que en les que els individus amb AAA no han estat inclosos el DA és de 20.1 mm (IC95% 18.9 - 21.3) ($p = 0.19$); i en l'estudi de meta-regressió ajustant la relació DA-període d'estudi pel diagnòstic d'AAA, la reducció del DA amb el temps segueix essent significativa ($p = 0.001$), pel que podem concloure que el fet d'incloure els AAA en la població d'estudi no ha tingut cap efecte en el DA mitjà estudiat.

- Tècnica ecogràfica:

En 22 publicacions es va mesurar el DA en un eix antero-posterior (AP), mentre que només una va utilitzar un eix transversal (T).

27 estudis detallen la tècnica de mesura ecogràfica utilitzada (OTO, ITI, LTL). Cal destacar que si el que analitzem és el mètode més freqüentment utilitzat, en més de la mitat de submostres (23 de les 44) es va utilitzar la mesura OTO; no obstant, quan tenim en compte el número de població estudiada amb cada mètode veiem que en el 84.1% de la població la mesura del DA màxim va ser amb ITI (766044 persones).

EL DA mitjà segons el tipus de mesura ecogràfica utilitzada va ser:

ITI: 19.0mm (IC 95% 18.1 – 19.9)

LTL: 18.3 mm (IC 95% 16.4 – 20.1)

OTO: 19.8 mm (IC 95% 18.6 – 20.9)

Observem una tendència a un major DA quan s'utilitza el mètode OTO, no obstant les diferències no son significatives ($p = 0.2$).

La literatura prèvia sobre aquest tema és àmplia i clarament reporta que les mesures OTO ofereixen un major DA, pel que vam investigar més profundament aquesta qüestió per determinar possibles factors de confusió que expliquessin els nostres resultats. Vam observar que quan separem els estudis per sexe, el 90% dels que havien utilitzat ITI eren estudis d'homes, mentre que els estudis OTO en homes només representen el 64%. Els anàlisis de meta-regressió ajustant la relació DA-mètode ecogràfic per sexe, van mostrar que efectivament les mesures OTO son significativament majors que les no-OTO ($B=+1.612$, IC 95% 0.328 - 2.897, $p = 0.015$).

- Distribució geogràfica:

Vam observar diferències significatives en el DA mitjà segons el continent estudiat ($p < 0.001$), de major a menor DA:

Oceania _____ 22.9 mm (IC 95% 22.3 - 23.5)

Nord-Sud Amèrica ____ 19.6 mm (IC 95% 17.9 - 21.2)

Europa _____ 19.4 mm (IC 95% 18.5 - 20.3)

Àsia _____ 18.4 mm (IC 95% 17.2 - 19.5)

Aquestes diferències també es van observar en homes, però no en dones, probablement per la falta de dades procedents d'Oceania. La figura 7 mostra de forma detallada aquests resultats.

Per tal de confirmar aquestes troballes, es va realitzar una subanàlisi de les diferències geogràfiques de DA, estratificat per tècnica ecogràfica i sexe.

En homes, vam confirmar que efectivament el DA és major a Oceania que a Europa i Amèrica quan s'utilitza el mètode OTO ($p < 0.001$), i que els Asiàtics tenen un menor DA (amb mètode ITI) ($p = 0.002$). Només disposem de dades amb LTL procedents d'Europa, pel que no varem poder fer anàlisis específiques per aquest mètode.

En dones només disposem de dades d'Europa i Amèrica amb mètode OTO, sense observar diferències entre ambdós continents ($p = 0.52$). No disposem de dades d'Oceania ni Àsia amb mètode ITI, pel que no vam poder realitzar estudis específics en aquests subgrups.

Finalment, donat que el 90.1% d'estudis son procedents d'Europa, vam fer un estudi de subgrups comparant les diferents regions europees, sense observar-se diferències significatives rellevants entre elles ($p = 0.6$).

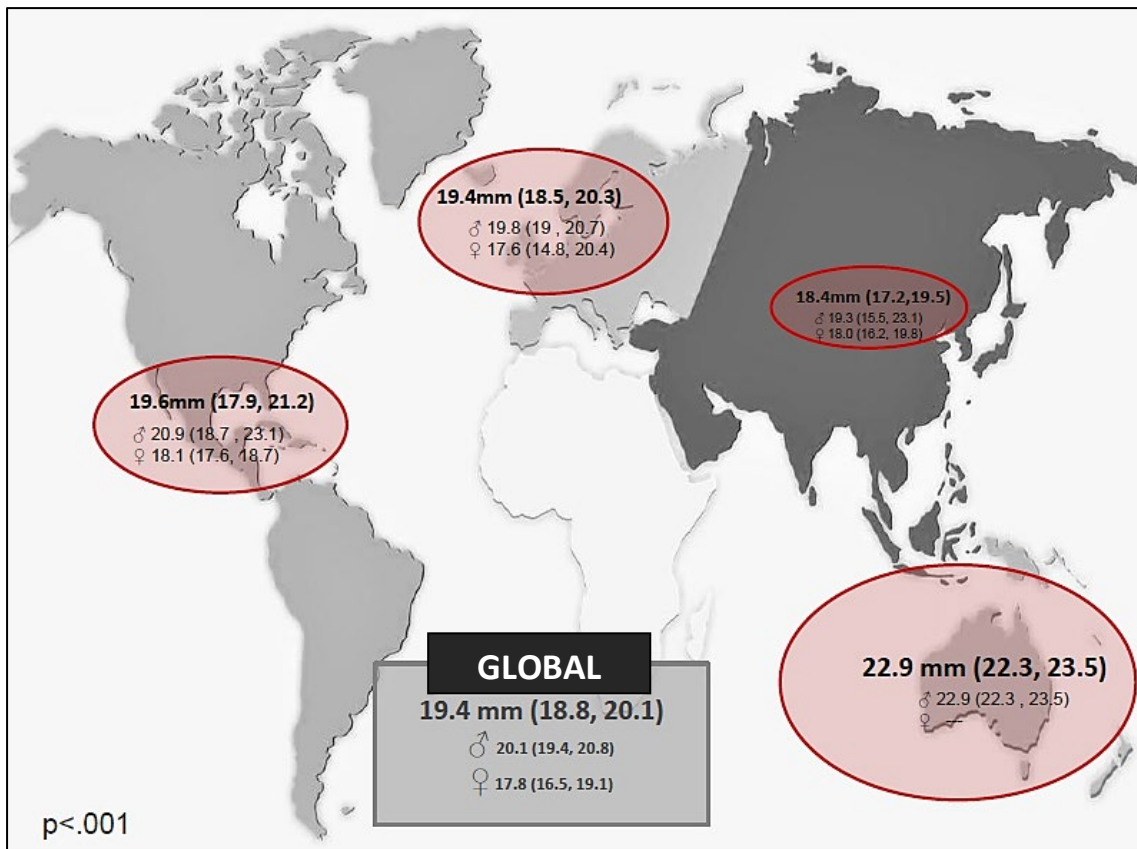


Figura 7 _ Mapa-mundi que mostra la distribució geogràfica del DA per continents, de forma global i per sexe. El cercle és proporcional al DA mitjà basat en els resultats de la revisió sistemàtica.

- Període d'estudi:

En 28 publicacions es detalla el període en el que van ser dutes a terme les mesures de DA. L'estudi més antic recull dades de 1988⁴¹, mentre que el més recent de 2016⁷⁷.

Tots els estudis actuals son procedents d'Europa, pel que l'evolució temporal del DA només va ser estudiada en aquest continent.

De forma global, hem observat una reducció significativa del DA amb el temps (coeficient -0.10, IC 95% - 0.19, -0.01; $p = 0.026$), corresponent a 0.1 mm cada any (1 mm cada 10 anys).

El DA mitjà en els estudis antics era de 20.7 mm (IC 95% 19.1 – 22.3), mentre que en els més actuals és de 18.3 mm (IC 95% 17.5 – 19.1), $p = 0.003$. En la figura 8 podem observar de forma molt visual aquesta important reducció.

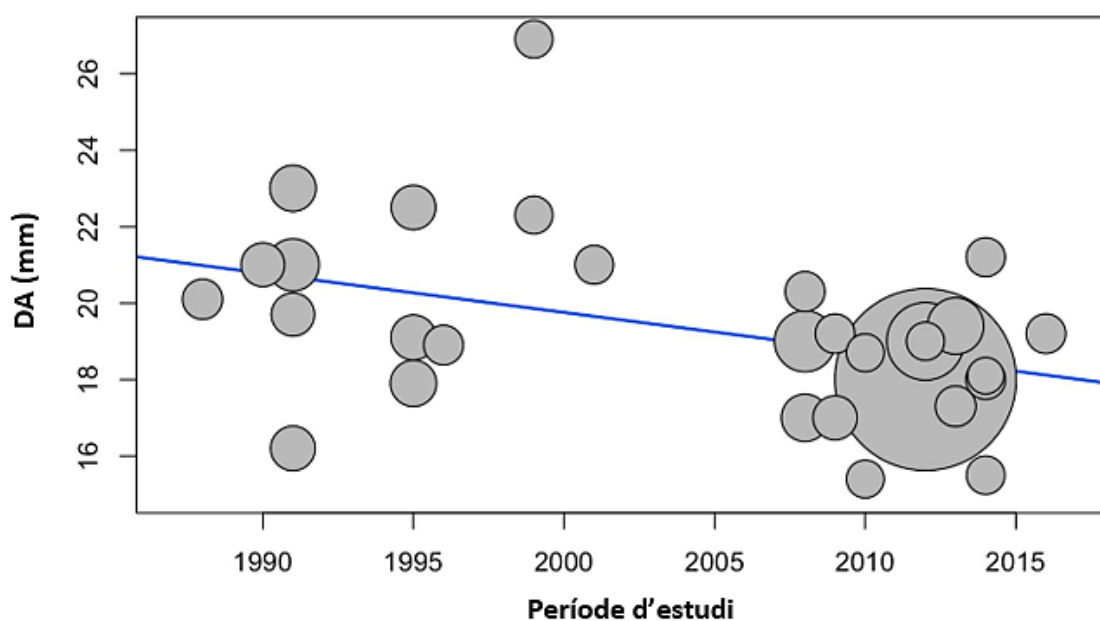


Figura 8 _ Gràfica de bombolles que mostra l'evolució temporal del DA a Europa. Cada bombolla representa una mostra poblacional, i el diàmetre és proporcional a la N inclosa en la mostra.

Es va analitzar l'evolució temporal de forma més detallada realitzant estudis estratificats per sexe i per mètode ecogràfic. En totes les subanàlisi realitzades la reducció del DA amb el temps segueix sent rellevant, tot i que les diferències no varen

arribar a la significació estadística en alguns subgrups, donat el baix nombre d'individus presents en alguns d'ells. Els resultats s'especifiquen en la taula 3. Finalment, els estudis de meta-regressió de la relació DA-període d'estudi ajustat per BSA i IMC van verificar que la reducció del DA amb els anys segueix essent significativa tot i ajustar-ho per SC ($p = 0.041$) i IMC ($p=0.045$), tant de forma global com per sexes.

Taula 3 _ Evolució temporal del DA infrarenal a Europa, comparant les dades \leq a 2001 i \geq 2008, estratificat per tipus de tècnica ecogràfica i sexe.

EUROPA	DA Homes (mitja (IC95%)) (N=817 136)		DA Dones (mitja (IC95%)) (N=12 540)		DA Global (mitja (IC95%)) (N=829 676)	
	≤ 2001	≥ 2008	≤ 2001	≥ 2008	≤ 2001	≥ 2008
OTO (N= 20 391)	22.2 (18.3- 26.1)	19.2 (16.2- 22.1)	19.2 (11.6- 26.8)	15.5 (15.3- 15.7)	21.1 (18.3- 23.8)	18.4 (15.6- 21.3)
	n=10 224	n=3 042	n=6 746	n=379	n=16 970	n=3 421
	p=0.076		p=0.036		p=0.092	
ITI (N= 765 696)	21.0 (20.8- 21.2)	18.4 (17.5- 19.3)	---	---	21.0 (20.8- 21.2)	18.4 (17.5- 19.3)
	n=2 499	n=763 197			n=2 499	n=763 197
	p<0.001		---		p<0.001	
LTL (N= 43 589)	20.1 (19.8- 20.4)	19.1 (18.3- 19.9)	---	16.2 (6.0-26.4)	20.1 (19.8- 20.4)	17.9 (15.8- 20.0)
	n=906	n=37 268		n=5 415	n=906	n=42 682
	p<0.001		---		p=0.004	
GLOBAL (N= 829 676)	21.2 (19.4- 23.0)	18.8 (18.1- 19.5)	19.2 (11.6- 26.8)	16.0 (13.7- 18.2)	20.7 (19.1- 22.3)	18.3 (17.5- 19.1)
	n=13 629	n=803 507	n=6 746	n=5 794	n=20 375	n=809 301
	p=0.005		p=0.079		P=0.003	

10. DISCUSSIÓ

DISCUSSIÓ:

Aquesta tesi profunditza sobre l'estudi del diàmetre aòrtic abdominal infrarenal normal en població general, fent especial èmfasi en les seves característiques determinants i la seva evolució temporal, per tal d'actualitzar les dades que podrien resultar obsoletes a dia d'avui. Aquest estudi s'ha dut a terme en primer lloc des d'una mirada més propera en la població del nostre entorn, i en segon lloc de forma àmplia, fent una revisió extensa i actualitzada de la literatura mundial, essent el primer meta-anàlisi i revisió sistemàtica sobre el DA normal en població general publicat fins a dia d'avui.

Hem observat que a nivell local, la població general del nostre entorn presenta uns DA menors als que clàssicament s'han considerat normals tant en homes com en dones, i que el DA és significativament major en el sexe masculí i està estretament relacionat amb la mida corporal, sobretot la SC, tot i que la resta de paràmetres antropomètrics també hi han mostrat relació. El tabaquisme actiu va mostrar una associació amb un major DA mentre que la dislipèmia ha mostrat una relació inversa. Entre els antecedents patològics personals, només el diagnòstic previ d'un aneurisma de localització no aòrtica abdominal va mostrar relació amb un major DA. El coneixement dels valors normals de DA i els seus factors determinants ens ha permès crear un model de predicció individual del DA normal en cada persona tenint en compte les seves característiques.

En segon lloc, en la RS amb dades a nivell mundial també hem observat que el DA és significativament major en el sexe masculí i està determinat per la mida corporal, tot i que hem observat que només la SC s'hi associa de forma significativa. A nivell poblacional, ni la prevalença dels diferents FRCV ni de l'AAA es van associar amb un major DA normal en la població general. La tècnica de mesura ecogràfica utilitzada influeix en la mesura del DA normal, mostrant majors DA la tècnica OTO respecte la resta (ITI i LTL) de forma significativa. La majoria dels estudis de la RS eren procedents del continent Europeu, on vàrem poder estudiar l'evolució temporal del DA, observant una

reducció important en les últimes dècades. A nivell mundial també vam observar diferències segons l'àrea geogràfica, sent el DA poblacional menor a Àsia i major a Oceania.

10.1. QUE SABEM FINS A DIA D'AVUI?

Els valors de referència del diàmetre aòrtic abdominal considerats normals en la població general estan basats en els primers estudis epidemiològics fets fa més de 50 anys i recollits en els primers Reporting Standards sobre la patologia aneurismàtica l'any 1991.⁶ El DA normal varia entre 19-21 mm en homes i 16-18 mm en dones,⁷ tot i que els valors son variables segons la literatura consultada i no hi ha un consens clar sobre quins son els valors de referència en població general, però clàssicament s'ha considerat que de forma global el DA en població sana es troba entorn als 20 mm.

A Espanya no existeix cap publicació prèvia específicament dirigida a l'estudi del DA normal en la població general. Les dades de les que disposem son de publicacions centrades en els resultats de programes locals de cribratge poblacional d'AAA o estudis de prevalença d'AAA. En aquestes, el DA normal oscil·la entre 17 i 19.2 mm en homes majors de 65 anys⁷⁸⁻⁸¹. Totes les publicacions son recents, publicades entre el 2013 i el 2017, amb una mida mostral relativament petita, i en cap cas s'inclouen dones en la població d'estudi. Per tant, el nostre estudi és el major fet fins ara a l'Estat, ens permet comparar dades entre sexes i és el primer que estudia les característiques individuals relacionades amb el DA normal.

10.2. VALORS GLOBS DE DA NORMAL EN POBLACIÓ GENERAL

Amb els resultats d'aquesta tesi hem definit de forma actualitzada els valors de diàmetre aòrtic abdominal en la població general. En el nostre entorn, el DA normal observat ha estat de 16.51 mm, major en el sexe masculí de forma molt significativa (17.9 mm en homes contra 15.25 mm en dones). Mentre que a nivell mundial el DA mitjà global tenint en compte qualsevol període temporal ha estat de 19.4 mm, també amb diferències molt significatives entre sexes, sent en homes de 20.1 mm i en dones de 18.8 mm. A nivell mundial, si tenim en compte només el període d'estudi més recent el DA global actual és de 18.3 mm; i per sexes 18.8 mm en homes i 16.0 mm en dones.

10.3. VARIABLES QUE ES RELACIONEN AMB EL DA

Més enllà de la pròpia definició del DA normal, hem analitzat de forma extensa tots els possibles paràmetres que s'hi relacionen. Hem fet un estudi de les característiques individuals, factors de risc o antecedents patològics (tant personals com familiars), característiques poblacionals, factors relacionats amb el mètode de mesura aòrtica, i finalment hem dut a terme una anàlisi temporal.

10.3.1. Característiques individuals:

Sexe:

La primera característica que destaca en l'estudi del DA és la seva relació amb el sexe. Tal i com hem observat en els nostres resultats, el sexe masculí s'associa a major DA de forma molt significativa, fet que ha estat reportat prèviament en la literatura de forma àmplia, des dels primers estudis fins a l'actualitat.^{10,13,30,32,33,35,38} Wanhainen i

col·laboradors van observar diferències de fins a 3 mm entre homes i dones de 70 anys mitjançant RMN³¹ i Pedersen de 2.3 mm amb EDA⁸². Els nostres resultats mostren xifres similars, amb diferències entre homes i dones de 2.7 mm en el nostre entorn i 2.3 mm a nivell global.

Edat:

El següent paràmetre individual que s'ha mostrat relacionat clàssicament amb el DA és la edat. Els estudis que componen aquesta Tesi han estat basats en població general adulta (a nivell local en individus de 65 anys i en la RS el rang d'edat ha estat molt estret) i per tant no hem pogut analitzar de forma específica la edat com a factor determinant del DA, fet que comentarem més endavant en l'apartat de limitacions. No obstant, la relació de la edat i el DA és àmpliament coneguda.^{9,27,28,68} L'aorta abdominal experimenta un creixement fisiològic, des d'uns 8mm als 5 anys fins al voltant dels 21 mm als 70 anys, tot i que aquest creixement no és lineal i la mitjana persisteix estable al voltant de 21 mm a partir dels 55 anys.⁷ Més enllà d'aquesta edat, en població adulta el creixement del DA és molt menor, fet que explica perquè no hem observat diferències en el rang d'edat estudiat en la RS (61-78 anys) i per tant és concordant amb els nostres resultats. En l'estudi ADAM, que inclou individus entre 50 i 79 anys, només van observar diferències d'aproximadament 1 mm entre diferents edats⁸³, i en l'estudi Rotterdam es va observar que el creixement amb l'edat s'atenuava a partir dels 70 anys tant, en homes com en dones.⁸⁴ La progressió del DA en individus d'edat més avançada només es produeix en un subgrup de població (aproximadament el 25% d'homes i 15% en dones) que correspon probablement als que tenen una veritable predisposició a la dilatació aòrtica^{28,85}, i per tant podria estar lligat al risc cardíoc-vascular i no a un fenomen fisiològic.

Mida corporal:

Entre la resta de característiques individuals, una de les més conegudes és la relació amb la mida corporal. En la nostra població hem observat com totes les mesures

antropomètriques (pes, alçada, perímetre abdominal, IMC i SC) es relacionen amb un major DA, tot i que la SC és el paràmetre més estretament relacionat. A nivell global, la SC s'ha relacionat amb un major DA de forma significativa, però l'IMC no ha mostrat relació. Tot i que la majoria d'estudis conclouen que el DA es relaciona amb la mida corporal en major o menor mesura, els resultats de les diferents publicacions son variables. Alguns autors han observat associació amb tots els paràmetres de mida corporal³⁸, altres només amb l'alçada^{41,44}, i altres només amb la SC però no amb pes o alçada⁴³. En general, la SC és el paràmetre que ha mostrat una major associació en la majoria d'estudis.^{7,34,38,85} Es desconeix quin podria ser l'efecte de la obesitat en aquesta relació del DA amb la mida corporal, ja que el pes està íntimament relacionat amb la obesitat i forma part del càlcul de la SC, pel que alguns autors han qüestionat aquesta relació.³⁸ En aquesta línia, un grup Italià ha proposat l'ús de la circumferència de canell (CC) com a paràmetre antropomètric no influenciat per l'adipositat i greix corporal, i en la seva publicació proposen que un índex de DA/CC major al 15% podria ser el punt de tall per diferenciar entre l'aorta normal i aneurismàtica.⁸⁶ Per altra banda, l'ús de la massa corporal magra com a indicador de mida corporal també podria ser més sensible, però les tècniques per calcular aquest paràmetre son més complexes i indirectes⁴¹, i no existeix bibliografia que hagi estudiat la seva relació amb el DA.

La majoria d'estudis assenyalen que possiblement la diferència de diàmetre entre homes i dones no està determinada pel sexe en sí, sinó que quan ajustem el DA per mida corporal les diferències entre sexes es redueixen o desapareixen.^{38-40,84} En canvi, altres autors defenen que la variabilitat del DA entre sexes podria estar explicada només en un petit percentatge per variacions en la mida corporal.^{31,36} Jones i col·laboradors en un estudi recent han observat que la prevalença d'AAA s'equipara entre sexes si tenim en compte el diàmetre aòrtic ajustat per superfície corporal enlloc del punt de tall arbitrari de 3cm, i apunten que aquest fet podria tenir implicacions en el plantejament del cribratge d'AAA en dones.³⁹

Factors de risc càrdio-vasculars:

En el meta-anàlisi global, cap dels FRCV va mostrar relació amb el DA normal, mentre que en la nostra població el tabaquisme actiu es va associar a un major diàmetre de forma significativa (17.1 mm (DE 4.6) contra 16.4 mm (DE 2.9)). És ben conegut que el tabaquisme és el principal factor de risc pel desenvolupament de l'AAA però la seva relació amb el DA normal és menys clara, i tot i que alguns estudis han observat un major DA en fumadors^{32,34}, no s'ha associat de forma independent al DA en la majoria d'estudis.^{33,35,44}

De forma poc esperable, en la nostra població la dislipèmia va mostrar una relació inversa amb el DA, associant-se a un menor diàmetre. No obstant, la diferència de DA entre la població amb i sense dislipèmia és menor a 0.5mm (16.67 mm contra 16.28 mm), pel que considerem que aquesta diferència no és clínicament rellevant tot i que sigui estadísticament significativa. La relació entre la dislipèmia i el diàmetre aòrtic és controvertida, amb resultats diversos en la literatura.^{35,44,45,87} De forma lògica, caldria esperar que es relacionés amb qualsevol malaltia càrdio-vascular degut al seu conegut paper com a factor de risc, tot i que en realitat no s'ha relacionat amb el DA ni amb el risc de patir AAA en la majoria d'estudis.^{34,44} La relació inversa entre la dislipèmia i el DA ja havia estat descrita prèviament per altres grups.^{35,45} Una de les principals hipòtesis que podrien explicar aquest resultat és el tractament amb estatines, molt habitual en aquests pacients, tot i que en el nostre estudi no vàrem poder verificar aquest efecte perquè no es van recollir dades específiques del tractament mèdic de la població d'estudi. En un estudi sobre aterosclerosi i FRCV, el tractament amb estatines es va mostrar com a factor independent associat a un menor DA.³⁴

Antecedents personals patològics:

L'únic antecedent patològic que es va associar a un major DA individual va ser el diagnòstic previ d'un aneurisma en una altra localització diferent a l'aorta abdominal. Els aneurismes arterials perifèrics més freqüents són els aneurismes poplitis, i s'ha descrit una important associació amb l'AAA (en el 40% dels casos, i fins a un 70% en cas de ser bilaterals^{88,89}), però no disposem de treballs previs que hagin estudiat la relació del DA normal amb la presència d'altres aneurismes no aòrtics.

Factors genètics i herència:

En la nostra població l'antecedent familiar d'aneurismes aòrtics no ha resultat ser un factor relacionat amb el DA normal, tot i que estudis previs mostren resultats en la línia contrària^{51,54}. En l'estudi VIVA a Dinamarca amb més de 18000 homes cribrats, 569 tenien almenys un antecedent familiar de primer grau amb diagnòstic d'AAA. Van observar que el DA era significativament major en aquest grup respecte als que no presentaven antecedents familiars, sobretot quan el familiar de primer grau diagnosticat d'AAA era una dona.⁵¹ Els autors van descartar que aquest increment fos degut a causes ambientals o major prevalença de factors de risc en aquest grup, i conclouen que el major DA en les famílies amb individus afectes d'AAA és secundari a un component genètic. En el nostre cas, probablement la manca de relació entre el DA individual i els antecedents familiars d'aneurisma està relacionada amb el baix nombre d'individus inclosos amb aquesta característica (64 subjectes en total amb antecedents familiars de primer grau i 31 de segon).

10.3.2. Model de predicció individual del DA:

El coneixement de les variables individuals relacionades amb el DA normal ens ha permès crear un model de predicció del diàmetre aòrtic infrarenal ajustat a les

característiques de cada persona. L'equació resultant parteix d'un valor fix de 8.9 mm al qual es suma o resta la part proporcional de cada factor relacionat amb el DA ($+ 3.9*SC + 1.5*home + 1.3*aneurisma \text{ en una altra localització} + 0.4*fumador/a - 0.5*dislipèmia$). D'aquesta manera, mantenint la definició d'aneurisma arterial (>50% del DA normal esperat) podríem establir quin és el valor exacte de DA a partir del qual considerem patològica l'aorta de cada individu, fet que permetria un diagnòstic més precís i individualitzat que l'ús d'un valor genèric com es realitza avui en dia (30 mm). Si tenim en compte les dades actualitzades que hem obtingut com a resultat d'aquesta Tesi, 2 desviacions estàndard per sobre del valor normal o 1.5 vegades el diàmetre aòrtic esperat (les definicions més utilitzades d'AAA) representen uns valors molt allunyats als 30 mm. A mode d'exemple, en dones el DA mitjà ha estat de 15.3 mm, pel que no diagnosticaríem un AAA fins que el DA és pràcticament el doble que l'esperat i no 1.5 vegades major com recomanen les guies de pràctica clínica actuals. Altres autors ja havien remarcat la importància de predir de forma individual el DA i havien definit fórmules similars o nomogrames de predicció ajustats a la edat, sexe o SC, tant a nivell de l'aorta abdominal com toràcica.^{32,37,38,90} El grup de Rogers i col·laboradors amb dades procedents de l'estudi Framingham van realitzar un estudi per determinar el DA normal en els diferents segments aòrtics amb TAC, i després d'analitzar els seus factors determinants van crear una equació de predicció individual del DA per cada segment, sent la corresponent a l'aorta infrarenal la següent: $8.6\text{mm} + 0.1*(\text{edat}) + /- 2.03*(\text{gènere}) + 2.64*(\text{SC})$.³²

La definició d'AAA no és un aspecte clínicament rellevant per si mateix, però el creixent augment de proves de cribratge ja sigui dirigit u oportunista fa que aquesta qüestió prengui rellevància, ja que la majoria d'AAA detectats en programes de cribratge poblacionals son de petita mida, i per tant detectar si un determinat valor de DA és patològic per un individu concret ens permetria ajustar millor el tipus de seguiment i el tractament mèdic a aplicar. A més, més enllà del diagnòstic d'AAA, les variacions en el DA normal ja sigui per sobre o per sota del rang considerat fisiològic s'associen a un augment de la morbi-mortalitat càrdio-vascular.^{7,61,67,69,87} Per tant, les dades de DA obtingudes en els programes de cribratge poblacional d'AAA també podrien ser útils per

una avaluació més individualitzada del risc càrdio-vascular, i així orientar millor estratègies de prevenció primària en individus seleccionats.

10.3.3. Característiques poblacionals:

A banda de les característiques individuals comentades fins ara, en la revisió sistemàtica també hem analitzat els factors que influeixen en la determinació del DA normal que responen a característiques poblacionals com la zona geogràfica de procedència o relacionats amb la pròpia tècnica de mesura utilitzada.

Hem observat diferències en el DA mitjà poblacional segons la zona geogràfica estudiada, tot i que aquestes diferències només varen poder ser verificades en el sexe masculí donat la manca de dades de dones en alguns continents. La població Asiàtica presenta un menor DA en comparació a la resta de continents, tal i com ja s'havia reportat prèviament^{49,50,91}. Dades procedents de diferents països asiàtics descriuen un DA normal de 16.5mm en homes i 14.5mm en dones a la Xina⁹¹, 19.6 mm en homes i 18.2 mm en dones a Japó⁹², 14mm en homes i 12mm en dones a la Índia⁹³, 18.4 mm en homes i 14.4 mm en dones a Pakistan⁹⁴, o 19 mm en homes i 18mm en dones a Corea del Sur⁹⁵. De fet, tenint en compte aquestes diferències geogràfiques, les guies de pràctica clínica de la ESVS suggereixen adaptar el llinar diagnòstic d'AAA en la població Asiàtica, tot i que no defineixen quin hauria de ser el valor exacte.¹⁵

10.3.4. Mètode de mesura del DA:

La determinació del DA màxim en cada estudi pot ser variable en funció de la prova d'imatge o del propi mètode de mesura utilitzat. Les guies de pràctica clínica de la Societat Europea actuals reconeixen que actualment no hi ha un consens sobre quin és el millor mètode pel que es recomana especificar de forma clara quin ha estat el protocol utilitzat en quant al tipus mesura del diàmetre aòrtic en qualsevol publicació sobre

aquest tema.¹⁵ En la mesura del DA les proves d'imatge més freqüentment utilitzades son l'EDA i el TAC. Els estudis comparatius entre ambdues han descrit diferències en les mesures obtingudes en ambdós sentits (alguns d'ells han mostrat majors DA amb EDA, mentre que en altres un major diàmetre amb TAC)¹⁷, considerant-se clínicament acceptable una diferència de fins a 5 mm⁹⁶. Les mesures antero-posteriors han mostrat una menor variabilitat interobservador i major reproductibilitat que les transversals tant amb EDA com amb TAC, pel que és considera el mètode d'elecció.^{23,96} En les mesures amb EDA, la literatura no defineix quina és la tècnica d'elecció en quant a la determinació dels límits de la paret aòrtica, però múltiples estudis han observat una major reproductibilitat intra i inter-observador amb les mesures ITI i LTL respecte a OTO^{18,21,22}, pel que son les que s'utilitzen de forma més habitual. Els resultats inicials del nostre meta-anàlisi mostraven una tendència no significativa a un major DA amb la mesura OTO, i a l'ajustar l'anàlisi per sexe vàrem verificar que efectivament les mesures OTO ofereixen majors diàmetres en relació a la resta, tal i com assenyala la majoria de literatura prèvia¹⁸⁻²⁰. Fins i tot s'ha observat que la prevalença d'AAA en els programes de cribratge podria canviar segons el mètode de mesura ecogràfica utilitzat.²¹

10.4. EVOLUCIÓ TEMPORAL DEL DA

Tal i com hem comentat al principi, els valors aòrtics de referència que utilitzem de forma habitual estan basats en estudis molt antics, pel que un dels principals objectius d'aquesta Tesi era l'estudi temporal del DA normal en població general. Hem observat que el DA poblacional global mitjà ha passat de valors de 20.7 mm a 18.3 mm. L'anàlisi específica de l'evolució temporal del DA només va poder ser realitzada al continent Europeu, ja que totes les publicacions del període d'estudi més recent tenen origen en aquest continent. Per sexes, la reducció del DA mitjà ha estat de 21.2 mm a 18.8 mm en homes; i de 19.2 mm a 16.0 mm en dones. Per tant, les dades de DA actual obtingudes en la població del nostre entorn i comentades a l'inici son concordants al que s'observa a nivell Europeu actualment. Per verificar aquests resultats i estudiar si aquesta evolució

temporal podria explicar-se per canvis en algun paràmetre concret, vàrem fer un anàlisi específic de la relació de cada variable i l'evolució temporal, però en cap cas es va demostrar cap associació significativa. Els estudis epidemiològics mostren un augment de les característiques antropomètriques poblacionals amb els anys⁹⁷⁻⁹⁹ i l'estudi de la mida corporal (SC i IMC) en relació al període d'estudi en el nostre meta-anàlisi també han mostrat coeficients de correlació positius. Per tant caldria esperar que si la mida corporal ha augmentat, també ho hagués fet el diàmetre aòrtic normal, però en l'anàlisi de meta-regressió ajustant el DA per SC hem pogut observar el contrari, verificant com la reducció del DA amb el temps es manté significativa.

La reducció del DA amb els anys havia estat observada en alguns dels programes de cribatge d'AAA amb més anys d'experiència. El programa de cribatge d'AAA de Gloucestershire pertanyent a la NAASP (NHS Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme) al Regne Unit, es va iniciar al 1990 i des d'aleshores ha ofert cribatge a tots els homes de 65 anys any rere any fins a 2009.⁶² En aquests 20 anys, han recollit dades de més de 52500 homes, i s'ha observat una reducció del DA mitjà de 21 mm al 1990 a 17 mm al 2009, el que representa una reducció de 0.15mm/any, és a dir 1.5 mm cada 10 anys. A més, aquesta reducció del DA va ser observada en tots els rangs de DA, no tan sols en les aortes de major diàmetre. Els autors assenyalen com a possibles factors de confusió canvis en el mètode de mesura del DA o canvis en la població d'estudi. No obstant, puntualitzen que el mètode de mesura (ITI) s'ha mantingut estable al llarg dels anys, i tot i que els aparells d'ecografia-doppler han millorat en tecnologia, probablement això no ha suposat una millora en una mesura tant senzilla com el DA. En quant a la població d'estudi, no han observat canvis en el perfil de subjectes cribrats i la taxa de participació en el programa s'ha mantingut similar al llarg dels anys. Suggereixen que podria haver una millora en el control i tractament dels FRCV, tot i que no ho han estudiat de forma dirigida en la seva població d'estudi i tampoc han estudiat el seu efecte en el DA normal. Per altra banda, el grup de Persson i col·laboradors recentment han publicat un estudi comparatiu de dos períodes del programa de cribatge d'AAA de Norsjo a Suècia, al 1999 i al 2010.⁶³ En aquest cas el cribatge es va dur a terme tant en homes com en dones de 65 a 75 anys, tot i que el total de subjectes cribrats va ser molt

menor (504 en el primer estudi i 540 en el segon). En ambdós sexes varen observar una reducció molt significativa del DA, de 27 a 19 mm en homes, i de 22 a 15 mm en dones. No obstant en aquest estudi els autors assenyalen un possible factor de confusió important en el mètode de mesura, ja que en el primer estudi es va aplicar el mètode OTO mentre que en el segon LTL, fet que podria explicar part de les diferències observades entre ambdós períodes.

10.5. ANÀLISI D'ALTRES FACTORS POBLACIONALS

Finalment, tot i que no és motiu d'estudi específic d'aquesta Tesi, la revisió sistemàtica ens ha permès fer una valoració d'alguns trets poblacionals que poden resultar d'interès en el camp que ens ocupa.

Hem observat una reducció de la prevalença de tabaquisme i un augment de la prevalença de la resta de FRCV (dislipèmia, hipertensió arterial i diabetis mellitus) amb els anys, fet que podria indicar canvis en l'estil de vida de forma global. Recentment, alguns estudis han atribuït la reducció del tabaquisme a la davallada de la prevalença i mortalitat per AAA.^{63,100} No obstant, en la RS aquesta reducció del tabaquisme no s'ha relacionat amb la reducció DA normal en població general.

També hem observat canvis en la prevalença d'AAA, que ha presentat una davallada en les últimes dècades del 4.3% al 2.3% de forma global, i més marcada en el sexe masculí, passant del 5.9% al 2.8% de la població. En l'anàlisi de meta-regressió aquest fet tampoc ha tingut cap influència en l'evolució temporal del DA normal de la població general. Els programes de cribratge poblacional d'AAA més llargs ja havien assenyalat aquests canvis en la epidemiologia de l'AAA, amb una reducció de la incidència, prevalença i mortalitat associada, sobretot associat a un canvi en l'estil de vida relacionat amb la reducció del tabaquisme i millor tractament d'altres FRCV.^{59-63,100} Actualment s'estima que la prevalença d'AAA en homes de 65 anys a Suècia es del 1.7%⁶⁰, de l'1.3% en els

registres nacionals del Regne Unit¹⁰¹, i del 3.3% a Dinamarca¹⁰². En contrapartida, als Estats Units, on només s'ofereix cribratge la població fumadora, la prevalença d'AAA es troba al voltant del 5%.¹⁰³

10.6. LIMITACIONS

Una de les principals limitacions és que no s'ha pogut estudiar de forma dirigida l'efecte de l'edat en el DA. Com hem comentat prèviament, la majoria d'estudis inclosos en la revisió sistemàtica procedeixen de programes de cribratge poblacional d'AAA que solen aplicar-se en edats al voltant dels 65 anys, pel que el rang d'edat de la població global és estret entre 61 i 78 anys. De la mateixa manera, les dades de l'estudi descriptiu del DA en el nostre entorn procedeixen d'un programa pilot de cribratge poblacional d'AAA, i en aquest cas només s'han inclòs individus de 65 anys.

En l'estudi descriptiu del DA en el nostre entorn, la principal limitació és que la població inclosa és molt concreta (població mediterrània, urbana, amb uns hàbits dietètics i accés als recursos sanitaris determinats) i podria no ser reproduïble en altres llocs del món o fins i tot en altres àrees del nostre país. El model de predicció individual del DA al validar-lo amb el 30% de la mostra va mostrar una variabilitat explicada molt similar a la obtinguda amb el total de la població i a més mantenia un nivell de precisió força bo en la estimació del DA, però per una correcta aplicació a la pràctica clínica seria necessària la validació externa en altres trams d'edat i subgrups poblacionals.

Els estudis inclosos en la revisió sistemàtica eren molt heterogenis en la metodologia i forma de reportar els resultats, fet que va requerir un processament i estandardització de les dades per poder dur a terme el meta-anàlisi. A més, tot i que el número total de dones incloses en la població global no és menyspreable, hi ha molta diferència amb la població global d'homes i falten dades geogràfiques i de tècnica de mesura utilitzada en alguns subgrups de dones, fet que limita l'estudi dels diferents paràmetres relacionats amb al DA en aquests subgrups. Finalment, la majoria d'estudis inclosos son procedents d'Europa, fet que fa difícil comparar resultats entre territoris.

11. CONCLUSIONS

CONCLUSIONS:

- El DA mitjà actual en la població general adulta del nostre entorn és de 16.51 mm (IC 95% 16.38 - 16.65), i a nivell mundial els estudis més recents (≥ 2008) han mostrat un DA mitjà global de 18.3 mm (IC 95% 17.5 – 19.1).
- Els factors individuals determinants del DA normal són el sexe masculí, la mida corporal (SC el que ha presentat major associació), el tabaquisme actiu, la dislipèmia i l'antecedent personal d'aneurisma en una localització no aòrtica abdominal, tots ells associats a un major DA excepte la dislipèmia, que ha mostrat una relació inversa. La tècnica ecogràfica utilitzada en la mesura del diàmetre també s'ha observat que influeix en el valor resultant, observant-se majors mesures de DA normal amb la tècnica OTO respecte la resta (ITI i LTL).
- Tots els valors obtinguts són molt inferiors als diàmetres considerats normals en els estudis clàssics. A Europa, el DA normal en població general s'ha reduït de 20.7 mm (IC 95% 19.1 – 22.3) a 18.3 mm (IC 95% 17.5 – 19.1) de forma global. Per sexes, la reducció del DA mitjà ha estat de 21.2 mm (IC 95% 19.4 - 23.0) a 18.8 mm (IC 95% 18.1 - 19.5) en homes; i de 19.2 mm (IC 95% 11.6 - 26.8) a 16.0 mm (IC 95% 13.7 - 18.2) en dones.
- A nivell mundial, existeixen diferències geogràfiques en homes, amb un menor DA normal observat en la població Asiàtica i un major DA a Oceania. En dones no s'ha pogut analitzar aquest aspecte per manca de dades en la majoria dels continents.
- El coneixement dels factors individuals determinants del DA normal ens ha permès crear un model de predicció individualitzada segons les característiques de cada subjecte.

12. NOVES PREGUNTES I FUTURES LÍNIES **DE RECERCA**

Amb els resultats i conclusions obtinguts en el present treball se'ns plantegen noves preguntes obertes, que podrien encaminar futures línies de recerca en aquest àmbit:

1. A què és deguda l'evolució temporal del DA normal en la població general? Realment hi ha una base fisio-patològica com per exemple un canvi en els factors de risc i/o característiques poblacionals, o bé respon a una millora en la qualitat d'imatge i les tècniques de mesura aplicades en la determinació del diàmetre?
2. Té algun significat clínic i possible aplicabilitat pràctica el fet que el DA normal sigui menor del que hem considerat fins ara? Modificar el punt de tall diagnòstic d'AAA tindria algun benefici en termes de millora del tractament mèdic i / o adaptació dels programes de seguiment pels pacients diagnosticats d'AAA?
3. La determinació individualitzada del DA normal segons les característiques de cada pacient pot ser d'utilitat per predir el possible creixement i risc de ruptura aòrtica?
4. Més enllà de l'ús en el maneig de l'AAA, podria ser realment útil l'ús del coneixement del DA en accions de prevenció primària o secundària del risc cardíoc-vascular?
5. En base al coneixement actual sobre les diferències de DA entre sexes i la seva relació amb la mida corporal, seria més sensible i específic establir el diagnòstic d'AAA en base a un valor de diàmetre aòrtic indexat per superfície corporal, més que un punt de tall universal?

13. PUBLICACIONES QUE COMPONEN EL COS DE LA TESI



Clinical Research

Normal Infrarenal Aortic Diameter in Men and Women in a Mediterranean Area

Anna Gené Mola,^{1,2} Albert Casasa,³ Teresa Puig Reixach,⁴ Mariano de La Figuera,³ Maria Jose Jimenez,⁵ Joan Fité Matamoros,⁶ Jose Roman Escudero,⁶ and Sergi Bellmunt Montoya,^{1,2} Barcelona, Spain

Background: Infrarenal aortic diameter (AD) values currently considered normal are based on measurements from epidemiologic studies performed over 20 years ago. Knowledge of expected normal AD is important for understanding the relevance of abdominal aortic dilatation. The aim of this study was to define contemporary reference values for normal infrarenal AD and build a predictive model based on individual features.

Methods: A cross-sectional study of participants in a population-based screening program for abdominal aortic aneurysm (AAA) was performed in a healthcare district with 400,000 inhabitants. Men and women aged 65 years were invited to participate. Cardiovascular (CV) risk factors, family history of AAA, personal history of other aneurysms, CV disease, and anthropometric parameters were evaluated. The largest anteroposterior inner-inner diameter of the infrarenal aorta was measured by ultrasound. Multiple linear regressions were used to determine independent predictors of AD. The best-fit model was obtained by randomly selecting 70% of the sample and validating the results in the remaining 30%.

Results: A total of 4,730 people (2,089 men and 2,641 women) were invited. The participation rate was 50.4% for men and 44.0% for women. Mean AD (standard deviation, SD) was 16.51 (3.2) mm in the overall group, 17.91 (3.51) mm in men, and 15.25 (2.32) mm in women ($P < 0.001$). Male sex ($P < 0.001$), body surface area ($P < 0.001$), smoking habit ($P = 0.012$), and history of arterial aneurysms ($P = 0.013$) were independently associated with increased AD. Dyslipidemia was associated with decreased AD ($P < 0.001$). The findings were used to build a model for predicting AD based on individual characteristics.

Conflict of interest: None.

Funding sources: This work was logistically supported by PERIS 2016–2020 medical research grant from Generalitat de Catalunya (Spain). Expedient number SLT002/16/00441.

Author contributions: All authors read and approved the final version of the manuscript. Anna Gené Mola: Basic research and data acquisition, analysis and interpretation, paper design and writing. Albert Casasa: Basic research and data acquisition. Teresa Puig Reixach: Project design and basic research. Mariano de La Figuera: Basic research and data acquisition. Maria Jose Jimenez: Basic research and data acquisition. Joan Fité Matamoros: Basic research and data acquisition, support in translating and revision. Jose Roman Escudero: Basic research and data acquisition. Sergi Bellmunt Montoya: Project design, coordination and basic research, analysis and interpretation, support in writing and revision.

¹Vascular and Endovascular Surgery Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

²Departament de Cirurgia i Ciències Morfològiques, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Barcelona, Spain.

³EAP Universitari Sardenya, Barcelona, Spain.

⁴Epidemiology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, IIB Sant Pau, CIBER Cardiovascular, Barcelona, Spain.

⁵EAP Dreta Eixample, Barcelona, Spain.

⁶Vascular Surgery Department Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBER cardiovascular, Barcelona, Spain.

Correspondence to: Anna Gené Mola, MD, Vascular and Endovascular Surgery Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Cirurgia i Ciències morfològiques, Passeig de la Vall d'Hebron, 119, Barcelona 08035, Spain; E-mail: anna.gene@vallhebron.cat

Ann Vasc Surg 2023; ■: 1–9

<https://doi.org/10.1016/j.avsg.2022.12.087>

© 2023 Elsevier Inc. All rights reserved.

Manuscript received: September 23, 2022; manuscript accepted: December 26, 2022; published online: ■ ■ ■

Conclusions: ADs in our study population are smaller than those described in classic epidemiological studies. Men have a significantly larger diameter than women and the strongest predictor of increased AD is body surface area. A greater understanding of factors associated with AD will help predict expected sizes in individual members of the population.

INTRODUCTION

Aortic diameters in healthy people were initially described by Steinberg et al.¹ in 1965. Using abdominal angiography, the authors observed a strong correlation between AD and age and a significantly larger infrarenal AD in men (21.4 mm [standard deviation, SD 3.65]) compared with women (18.7 mm [SD 3.36]). After more than 800 measurements, they considered that an AD of 30 mm was sufficiently higher than the mean measurement (>2 SD) to be used as a threshold for distinguishing between a normal aorta and an abdominal aortic aneurysm (AAA) in both men and women.² In addition to age and male sex, most subsequent studies found that body size was also predictive of AD,^{3–9} although earlier findings were less consistent.^{1,3,4}

These initial studies were the basis for the most widely accepted definition of AAA, which was established by McGregor in 1975 as a maximum infrarenal AD of 30 mm or more.⁵ Since then, other definitions have been proposed over the decades, all based on early measurements from the 1960s.^{6–9} These measurements, however, may no longer be valid, as several studies have reported significant reductions in the diameter of healthy aortas over recent decades.^{10,11}

The aim of this study was to define infrarenal AD in general population in our geographic area and describe related variables to build a model for predicting individual expected AD.

MATERIALS AND METHODS

Study Design and Population

We performed a descriptive study of participants in an AAA screening pilot program implemented in a healthcare district including 400,000 inhabitants in Barcelona, Spain. Everyone aged 65 years old at the time of the study—4370 people (2,089 men and 2,641 women)—was invited to participate. The recruitment methods, inclusion and exclusion criteria, and screening circuit are described elsewhere¹² and summarized in the flowchart in Figure 1.

All participants underwent a basic physical examination, and information on cardiovascular (CV) risk factors (smoking habit, hypertension, diabetes,

dyslipidemia), family history of AAA, personal history of other arterial aneurysms or CV disease (peripheral artery disease, coronary heart disease, cerebrovascular disease) was collected. Smoking habit was defined according to the categories and definitions used in the 2019 Catalan Health Survey (active smoker, former smoker [≥ 6 months without smoking], and nonsmoker). Anthropometric parameters (weight [kg], height [cm], and waist circumference [cm]) were recorded and used to estimate body surface area (BSA) (m^2) using the DuBois and DuBois formula¹³ and calculate body mass index (weight [kg]/height [m^2]).

Infrarenal AD was measured by previously trained primary care physicians ($N = 15$) using abdominal Doppler ultrasound with a convex 3.5–5 MHz probe. The theoretical and practical training course was certified by the Spanish Society of Angiology and Vascular Surgery. A subset of patients underwent a double-blinded ultrasound aortic measurement performed by both the primary care physicians and a vascular surgeon. Intraclass correlation coefficient obtained was 0.668 (0.487–0.781; confidence interval 90%), with an average difference in measurements of 1.91 (SD 1.87) and very high sensitivity and specificity in the detection of subaneurysmal aortic disease and AAA.¹²

Infrarenal AD was measured as the largest inner-inner diameter of the infrarenal aorta on the anteroposterior transverse plane and reported in millimeters. People with unclear images were referred for a second Doppler ultrasound performed by an experienced vascular surgeon in the area's reference hospital. Aortas with a diameter ≥ 30 mm were diagnosed as AAAs.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics software version 26.0 for Windows. Descriptive statistics were summarized as frequencies and percentages for categorical variables and means and SD for continuous variables. Histograms were used to show the distribution of AD in the overall group and in men and women separately. To compare variables between men and women, the Pearson chi-square test was used for categorical variables and the *t*-test for men and women.

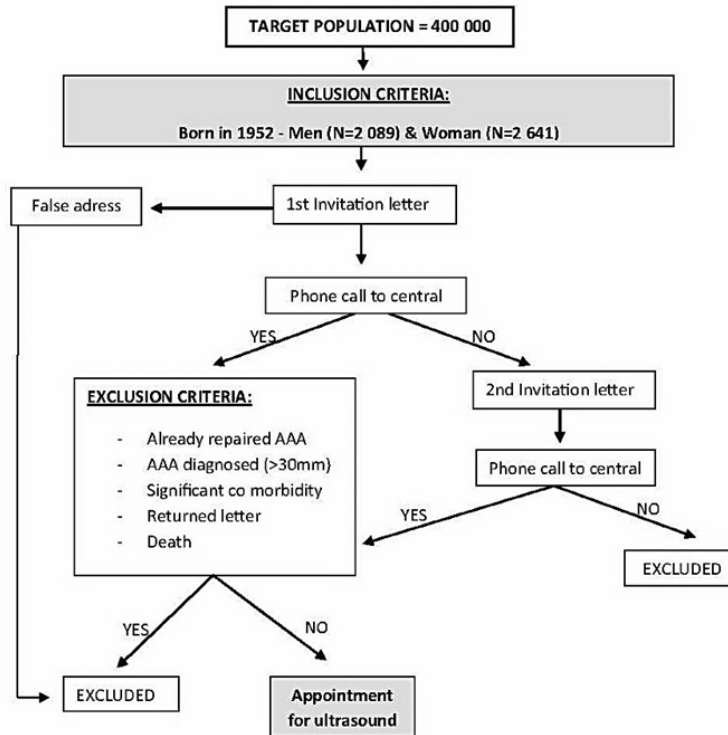


Fig. 1. Screening process and inclusion-exclusion criteria.

Screening participants with an AD ≥ 30 mm were excluded from further analyses. Associations with AD were investigated using Pearson's correlation coefficient for quantitative variables, the *t*-test for dichotomous variables, and analysis of variance for categorical variables with more than 2 categories. Multiple linear regression was used to determine independent predictors of AD, and the best-fit model was obtained by randomly selecting 70% of the sample and validating the results in the remaining 30%. The model was built using the forward selection method ($P < 0.05$ to add a variable at each step) and the backward selection method ($P > 0.05$ to remove a variable at each step). The model with the highest explained variance (R^2) for the dependent variable (AD) was selected after confirming the absence of multicollinearity (variance inflation factor < 3). The resulting variables were then applied to the overall sample to obtain the beta coefficients (B) for a new algorithm to provide more accurate predictions of individual expected ADs.

A significance level of $< 5\%$ was established for all analyses.

Ethics and Quality Control

This trial design is registered at Clinicaltrials.gov (NCT036166139). It was approved by the Ethics Committee of Institut de Recerca Biomèdica in Hospital Sant Pau (file code IIBSP-AAA-2013-88) and the health department of the regional government (Generalitat de Catalunya). The investigators declared no disclosures and all patients signed informed consent to participate.

RESULTS

Of the 4,730 people (2,089 men and 2,641 women) invited to participate in the screening program, 2,127 (1,004 men and 1,123 women) accepted. The participation rate was 50.4% for men and 44.0% for women. A flowchart of the inclusion process separated by sex is shown in Figure 2.

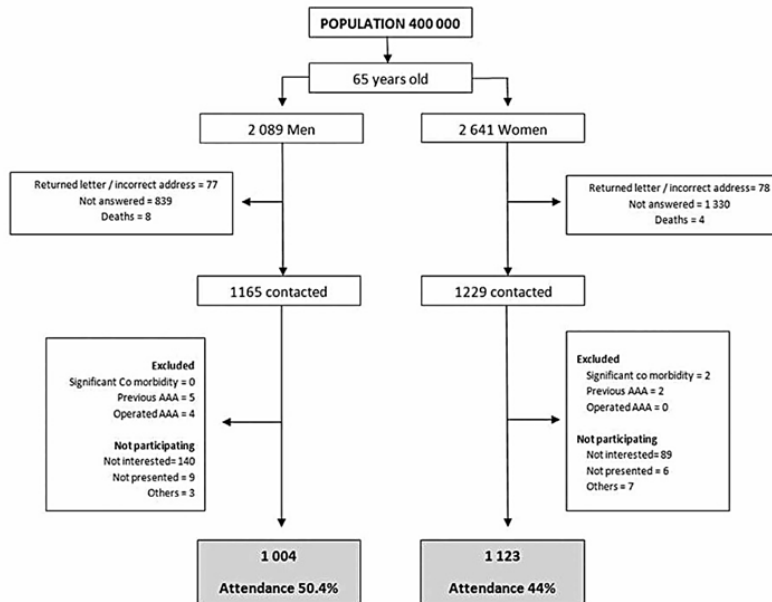


Fig. 2. Flowchart of the study population selection separated by sex.

The baseline characteristics of the study population are shown in Table I. Men were significantly more likely to be smokers and to have hypertension or diabetes mellitus. No significant differences were observed for dyslipidemia. Men also showed higher rates of CV disease (coronary heart disease, cerebrovascular disease, and peripheral arterial disease) and higher anthropometric values.

Five people (0.24%), all men, were diagnosed with an AAA and excluded from the analysis. The mean AD for the overall group was 16.51 mm (SD 3.2), and it was much higher in men (17.91 mm [SD 3.51]) than in women (15.25 mm [SD 2.32]) ($P < 0.001$). The overall distribution of AD and differences stratified by sex are shown in Figure 3.

Active smoking, personal history of other arterial aneurysms, and hypertension were significantly associated with an increased AD, while dyslipidemia was significantly associated with a decreased AD. All the anthropometric parameters, and especially BSA, were correlated with AD. The associations are summarized in Table II.

BSA was the strongest independent predictor of an increased AD in the multiple linear regression analysis ($P < 0.001$), with a correlation coefficient (R) of 0.41 (Fig. 4). Other determinants were male

sex ($P < 0.001$), smoking habit ($P = 0.012$), and personal history of other aneurysms ($P = 0.013$). Dyslipidemia was associated with a decreased diameter ($P < 0.001$). The results of the multivariable analysis are summarized in Table III.

Regression coefficients from the multivariable analysis were used to build a model for predicting individual expected AD, which is described as the following equation: $AD \text{ (mm)} = 8.9 + 3.9 \cdot BSA + 1.5 \cdot \text{male sex} + 1.3 \cdot \text{aneurysm at another site} + 0.4 \cdot \text{smoker} - 0.5 \cdot \text{dyslipidemia}$. The R^2 was 23.3% with a mean estimation error of ± 1.9 mm.

The same model built with 70% of the sample and validated in the remaining 30% showed a lower R^2 (22.8%), but the mean estimation error remained stable at ± 1.9 mm.

DISCUSSION

Mean infrarenal AD in our population was 16.51 mm, and it was significantly larger in men (17.91 mm) than in women (15.25 mm). Sex-related differences in AD have been described since the first morphological studies by Steinberg et al.¹ in the 1960s. In our series, however, ADs in both men

Table I. Baseline characteristics of study population

	Total (n = 2,127)	Men (n = 1,004)	Women (n = 1,123)	P value*
Cardiovascular risk factors—N (%)				
Hypertension	826 (38.8)	478 (47.6)	348 (31)	<0.001
Dyslipidemia	897 (42.2)	429 (42.7)	468 (41.7)	0.887
Diabetes	242 (11.4)	158 (15.7)	84 (7.5)	<0.001
Smoking history	1,165 (54.8)	683 (68.1)	483 (43.0)	
Active smoker	345 (16.2)	187 (18.6)	158 (14.1)	0.004
Former smoker	820 (38.6)	495 (49.3)	325 (28.9)	
Family history of AAA—N (%)	102 (4.8)	39 (3.9)	63 (5.6)	0.063
First-degree relative	64 (3.3)	23 (2.3)	41 (3.7)	
Second-degree relative	31 (1.6)	13 (1.3)	18 (1.6)	
Personal history of other aneurysm—N (%)	26 (1.2)	17 (1.7)	9 (0.8)	0.062
Thoracic aorta	10 (0.4)	8 (0.8)	2 (0.2)	
Cerebral aneurysm	12 (0.6)	6 (0.6)	6 (0.5)	
Peripheral aneurysm	5 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.1)	
Anthropometric parameters—mean (SD)				
Weight (kg)	74.3 (14.8)	82.8 (12.7)	66.7 (12.1)	<0.001
Height (cm)	164.6 (9.3)	171.7 (6.8)	158.3 (6.1)	<0.001
Body mass index (kg/m ²)	27.3 (4.5)	28.1 (4.1)	26.6 (4.8)	<0.001
Waist circumference (cm)	95.1 (13.3)	101.1 (11.5)	89.7 (12.5)	<0.001
Body surface area (m ²)	1.81 (0.20)	1.95 (0.17)	1.68 (0.146)	<0.001
Cardiovascular disease—N (%)				
Cerebrovascular disease	54 (2.7)	36 (3.6)	18 (1.6)	0.004
Coronary heart disease	126 (6.3)	102 (10.2)	24 (2.1)	<0.001
Peripheral artery disease	33 (1.7)	23 (2.3)	10 (0.9)	0.009

*Differences between men and women.

and women were significantly smaller than these early measurements, supporting findings from a Swedish study published in 2017 in which mean diameters were 18.7 mm for men and 15.4 mm for women. The authors of that study also observed a significant reduction in AD in both sexes relative to measurements reported for the same geographic area in 1999.¹¹ Similar findings were described in the Gloucestershire screening program in the United Kingdom in a data review spanning 20 years.¹⁰ Studies reporting AD in our geographic area have described diameters ranging from 17 to 19.2 mm for older men (>65 years),^{14–17} but all the studies are recent, so we cannot analyze changes over time. There are also no data on AD for women in our area.

In the multivariable regression analysis, male sex, smoking, other arterial aneurysms, and anthropometric parameters were all independent predictors of increased AD.

Smoking is the main risk factor for AAA, with an odds ratio >3,¹⁸ but its relationship with AD in healthy people is less clear. While most studies have described larger ADs in active smokers, they have not found these 2 factors to be independently

associated.^{19–21} Similarly, other arterial aneurysms have not been previously linked to larger ADs in healthy populations, although patients with a past history of arterial aneurysms are known to have a higher risk of AAA development.²² All the anthropometric parameters were associated with increased AD in our series, and the correlation with BSA was particularly strong (R = 0.41). This association was first described by Sonesson et al.²³ in the 1990s and has subsequently been confirmed in several studies.^{8,24–28}

Unlike other authors, we did not observe an association between family history of AAA and AD, probably because of the small size of this subgroup in our sample (4.8% of our study population). It has been reported that individuals with at least one first-degree relative with a history of AAA have a larger AD and are more than twice as likely to develop AAA than those without this history.²⁹ Some studies have suggested that up to 70% of AAA cases may be hereditary,^{30,31} and the Triple-A Genomic Analysis (TAGA) study found that 34% of variations in AD in healthy individuals from high-risk families could be explained by genetic factors.³²

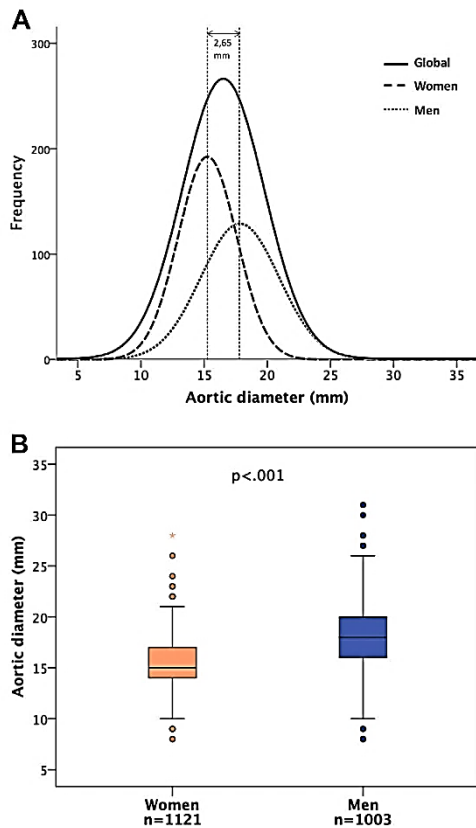


Fig. 3. (A) Aortic diameter distribution in overall study population and differences between sexes. (B) Box plot of aortic diameter stratified by sex.

One surprising finding in our series is that men and women with dyslipidemia had a significantly smaller AD. The actual difference, however, was less than 0.5 mm (16.67 vs. 16.28 mm), which, while statistically significant ($P = 0.08$), is probably not clinically relevant. Conflicting data on the relationship between hyperlipidemia and AD have been reported.^{19,20,33,34} As a well-established CV risk factor, dyslipidemia would be expected to be associated with different types of CV disease, but most studies have not found a link with either AD or AAA.^{20,35} In a series of 395 people with known atherosclerotic disease and/or CV risk factors, Wang et al.³³ reported an inverse relationship between dyslipidemia and AD. Allison et al.¹⁹ reported a similar relationship in a study of 504

patients, but their results were not statistically significant. Statins are widely used in patients with atherosclerotic disease and/or CV risk factors and could explain why dyslipidemia was inversely associated with AD in our series. Statin use has been significantly linked to smaller ADs in patients with atherosclerosis³⁵ and in some cases to slower AAA growth.^{36,37} We were unable to further investigate this association as information on statin use was not collected.

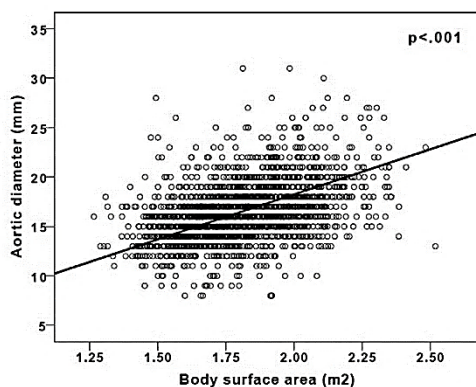
Finally, once the independent factors associated with a greater AD were known, we create a model to predict the normal AD based on individual characteristics. This model was tested by random selection of 70% of the sample and validating the results in the remaining 30%.

A greater understanding of the significance of individual AD measurements is essential in order to correctly select patients for further evaluation and follow-up and, in some cases, avoid unnecessary distress caused by an AAA diagnosis. The definition of AAA itself is not clinically relevant, but considering the increasing levels of selective and opportunistic screening, it is becoming increasingly important, as most AAAs detected by screening are small. In our series, AD values > 2 SDs larger than the mean value or 1.5 times larger than expected are far from the current threshold of 30 mm, which, in the case of women, is almost twice the size of the mean diameter observed (15.3 mm). In other words, a woman would not be diagnosed with an AAA until her aorta had expanded to almost twice its normal size. We believe that an individualized approach for calculating expected ADs could improve diagnostic accuracy in AAA, although more specific studies are needed to explore this hypothesis. The consideration of an AD < 30 mm as healthy may also explain why certain sub-aneurysmal aortas (25–29 mm) progress to AAA in long-term follow-up.³⁸

The main limitation of this study is that we only analyzed individuals aged 65 years old. Our predictive model cannot, therefore, be applied to other populations. Nonetheless, we believe that it could be useful for estimating individual ADs in screening programs, which mainly target people aged ≥ 65 years. The model showed good internal consistency, although to be correctly used in daily clinical practice, it should be previously externally validated in other age groups and populations, as our sample is a Mediterranean urban population with specific dietary habits and wide access to health resources, factors that may not be reproducible in other parts of the world.

Table II. Association between aortic diameter and study variables

Study variables		N	AD	P value
Sex	Men	1,003	17.9 (3.5)	<0.001
	Women	1,121	15.3 (2.3)	
Active smoker	No	1,767	16.4 (2.9)	0.006
	Yes	345	17.1 (4.6)	
Family history of AAA	No	2,014	16.5 (3.2)	0.617
	Yes	102	16.7 (3.0)	
Coronary heart disease	No	1,998	16.5 (3.0)	0.074
	Yes	126	17.4 (5.5)	
Cerebrovascular disease	No	2,070	16.5 (3.3)	0.167
	Yes	54	17.1 (3.1)	
Peripheral artery disease	No	2,091	16.5 (3.2)	0.209
	Yes	33	17.2 (3.7)	
Diabetes mellitus	No	1,882	16.5 (3.1)	0.057
	Yes	242	17.0 (4.2)	
Other arterial aneurysm	No	2,098	16.5 (3.2)	0.008
	Yes	26	18.2 (2.5)	
Dyslipidemia	No	1,216	16.7 (2.9)	0.008
	Yes	897	16.3 (3.6)	
Hypertension	No	1,283	16.2 (2.8)	<0.001
	Yes	825	16.9 (3.7)	
			R	
Weight (kg)			0.37	<0.001
Size (cm)			0.39	<0.001
Body mass index			0.19	<0.001
Waist circumference (cm)			0.25	<0.001
Body surface area (m ²)			0.41	<0.001

**Fig. 4.** Correlation between aortic diameter and body surface area (R: 0.41, $P < 0.001$).

CONCLUSIONS

Mean infrarenal AD in our population was 16.51 mm and the difference between men

(17.9 mm) and women (15.3 mm) was highly significant. All the values were much smaller than those considered normal in classic epidemiological studies. Smoking, personal history of other arterial aneurysms, and anthropometric parameters (particularly BSA) were all predictive of an increased AD, while dyslipidemia was predictive of a decreased AD. No significant associations were observed for family history of AAA. Using regression coefficients from a multivariable analysis of factors associated with AD, we have built a model for predicting expected normal ADs based on individual characteristics.

This study was conducted within the context of the "Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques" doctoral program at Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). The authors thank Manuel Quintana and Judit Solà for statistical and technical support. We also thank Olga Solà (logistics coordinator) for her project organization and development work, and for acting as liaison between the researchers and the target population.

Table III. Multivariate analysis results - Independent factors related to aortic diameter

Factors related to AD	B coefficient ^a	95% CI for B	P value
(Constant)	8.9	7.6 to 10.2	<0.001
Male sex	1.5	1.2 to 1.8	<0.001
Smoking habit	0.4	0.1 to 0.7	0.012
Other arterial aneurysm	1.3	0.3 to 2.3	0.013
Dyslipidemia	-0.5	-0.7 to -0.3	<0.001
Body surface area	3.89	3.1 to 4.6	<0.001
^b R ² = 0.23, adjusted R ² = 0.23			

CI, confidence interval.

^aBeta coefficient.^bExplained variances.

REFERENCES

- Steinberg CR, Archer M, Steinberg I. Measurement of the abdominal aorta after intravenous aortography in health and arteriosclerotic peripheral vascular disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965;95:703-8.
- Steinberg I. Arteriosclerotic abdominal aneurysms. Report of 200 consecutive cases diagnosed by intravenous aortography. *JAMA* 1966;195:1025-9.
- Liddington MI, Heather BP. The relationship between aortic diameter and body habitus. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:89-92.
- Cronenwett JL, Garrett HE. Arteriographic measurement of the abdominal aorta, iliac, and femoral arteries in women with atherosclerotic occlusive disease. *Radiology* 1983;148:389-92.
- McGregor JC, Pollock JG, Anton HC. The value of ultrasonography in the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *Scott Med J* 1975;20:133-7.
- Sterpetti AV, Schultz RD, Feldhaus RJ, et al. Factors influencing enlargement rate of small abdominal aortic aneurysms. *J Surg Res* 1987;43:211-9.
- Collin J, Walton J, Araujo L, et al. Oxford screening programme for abdominal aortic aneurysm in men aged 65 to 74 years. *Lancet* 1988;332:613-5.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, et al. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. *J Vasc Surg* 1997;26:595-601.
- Wanhainen A, Themudo R, Ahlström H, et al. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women - a population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg* 2008;47:504-12.
- Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg* 2012;56:8-13.
- Persson SE, Boman K, Wanhainen A, et al. Decreasing prevalence of abdominal aortic aneurysm and changes in cardiovascular risk factors. *J Vasc Surg* 2017;65:651-8.
- Fite J, Gayarre-Aguado R, Puig T, et al. Feasibility and efficiency study of a population-based abdominal aortic aneurysm screening program in men and women in Spain. *Ann Vasc Surg* 2020;73:429-37.
- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989;5:303-11.
- Salvador-González B, Martín-Baranera M, Borque-Ortega A, et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysm in men aged 65-74 years in a metropolitan area in north-east Spain. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:75-81.
- Sisó-Almirall A, Kostov B, González MN, et al. Abdominal aortic aneurysm screening program using hand-held ultrasound in primary healthcare. *PLoS One* 2017;12:1-16.
- Barba Á, De Céniga MV, Estallo L, et al. Prevalence of abdominal aortic aneurysm is still high in certain areas of Southern Europe. *Ann Vasc Surg* 2013;27:1068-73.
- Salcedo Jódar L, Alcázar Carmona P, Tenías Burillo JM, et al. Prevalencia del aneurisma de aorta abdominal en varones de 65-80 años de una población rural. *Semergen* 2014;40:425-30.
- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, et al. Editor's choice - European society for vascular surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:8-93.
- Allison MA, Kwan K, DiTomasso D, et al. The epidemiology of abdominal aortic diameter. *J Vasc Surg* 2008;48:121-7.
- Päivänsalo MJ, Merikanto J, Jerkkola T, et al. Effect of hypertension and risk factors on diameters of abdominal aorta and common iliac and femoral arteries in middle-aged hypertensive and control subjects: a cross-sectional systematic study with duplex ultrasound. *Atherosclerosis* 2000;153:99-106.
- Esposito R, Ilardi F, Schiano Lomoriello V, et al. Identification of the main determinants of abdominal aorta size: a screening by Pocket Size Imaging Device. *Cardiovasc Ultrasound* 2017;15:1-7.
- Ravn H, Wanhainen A, Björck M. Risk of new aneurysms after surgery for popliteal artery aneurysm. *Br J Surg* 2008;95:571-5.
- Sonesson B, Länne T, Hansen F, et al. Infrarenal aortic diameter in the healthy person. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:89-95.
- Starck J, Aaltonen HL, Björkes K, et al. A significant correlation between body surface area and infrarenal aortic diameter is detected in a large screening population with possibly clinical implications. *Int Angiol* 2019;38:395-401.
- Rogers IS, Massaro JM, Truong QA, et al. Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the framingham heart study). *Am J Cardiol* 2013;111:1510-6.
- Nyrønning LÅ, Skoog P, Videm V, et al. Is the aortic size index relevant as a predictor of abdominal aortic aneurysm? A population-based prospective study: the Tromsø study. *Scand Cardiovasc J* 2020;54:130-7.
- Norman PE, Muller J, Golledge J. The cardiovascular and prognostic significance of the infrarenal aortic diameter. *J Vasc Surg* 2011;54:1817-20.

28. Pearce WH, Slaughter MS, LeMaire S, et al. Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery* 1993;114:691–7.
29. Joergensen TMM, Houliind K, Green A, et al. Abdominal aortic diameter is increased in males with a family history of abdominal aortic aneurysms: results from the Danish viva-trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2014;48:669–75.
30. Wahlgren CM, Larsson E, Magnusson PKE, et al. Genetic and environmental contributions to abdominal aortic aneurysm development in a twin population. *J Vasc Surg* 2010;51:3–7.
31. Joergensen TMM, Christensen K, Lindholt JS, et al. Editor's choice - high heritability of liability to abdominal aortic aneurysms: a population based twin study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:41–6.
32. Peypoch O, Paüls-Vergés F, Vázquez-Santiago M, et al. The TAGA study: a study of factors determining aortic diameter in families at high risk of abdominal aortic aneurysm reveal two new candidate genes. *J Clin Med* 2020;9:1242.
33. Wang JA, Chen XF, Yu WF, et al. Relationship of heavy drinking, lipoprotein (a) and lipid profile to infrarenal aortic diameter. *Vasc Med* 2009;14:323–9.
34. Patel AS, Mackey RH, Wildman RP, et al. Cardiovascular risk factors associated with enlarged diameter of the abdominal aortic and iliac arteries in healthy women. *Atherosclerosis* 2005;178:311–7.
35. Laughlin GA, Allison MA, Jensky NE, et al. Abdominal aortic diameter and vascular atherosclerosis: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41:481–7.
36. Schouten O, van Laanen JHH, Boersma E, et al. Statins are associated with a reduced infrarenal abdominal aortic aneurysm growth. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:21–6.
37. Guessous I, Periard D, Lorenzetti D, et al. The efficacy of pharmacotherapy for decreasing the expansion rate of abdominal aortic aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2008;3:e1895.
38. Wild JB, Stather PW, Biancari F, et al. A multicentre observational study of the outcomes of screening detected sub-aneurysmal aortic dilatation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2013;45:128–34.

SYSTEMATIC REVIEW

Editor's Choice – Systematic Review and Meta-Analysis of Normal Infrarenal Aortic Diameter in the General Worldwide Population and Changes in Recent DecadesAnna Gené ^{a,b}, Cristina Tello ^c, Gabriela Goncalves ^{a,b,c}, Xavier Tenezaca ^a, Sergi Bellmunt ^{a,b}^a Servicio de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain^b Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Departament de Cirurgia i Ciències morfològiques, Barcelona, Spain^c Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBER Cardiovascular, Barcelona, Spain**WHAT THIS PAPER ADDS**

This systematic review and meta-analysis of infrarenal aortic diameter in the general adult population includes data on almost one million individuals worldwide and provides a basis for updating current reference values, which are based on studies conducted over 50 years ago. Significant reductions in aortic diameter over recent decades in Europe have been observed together with significant differences according to sex, ultrasound measurement method, and geographical area. These findings suggest a need to revise current reference values and thresholds for healthy and diseased infrarenal aortas and may have practical implications for the diagnosis of abdominal aorta aneurysm, both in general and specific population groups.

Objective: To analyse the characteristics of normal infrarenal aortic diameter (AD) in the general worldwide population, to examine changes over time, and to investigate geographical differences.

Data Sources: PubMed, Cochrane Library, and Web of Science.

Review Methods: This was a systematic review and meta-analysis of studies published up to October 2020 describing infrarenal AD measured by ultrasound in the general adult population. The study was conducted in accordance with the PRISMA statement and placed no restrictions on geographical location or year of publication. Studies of individuals pre-selected for certain diseases or risk factors and opportunistic screening were excluded. A random effects model was used to estimate pooled mean AD, and meta-regression analysis was used to study the effects of determinants of AD.

Results: Thirty-two studies were included, reporting data for 941 144 individuals (98% were men). The pooled mean AD was 19.4 mm (95% confidence interval [CI] 18.8 – 20.1), being 20.1 mm (95% CI 19.4 – 20.8) in men and 17.8 mm (95% CI 16.5 – 19.1) in women ($p < .001$). Outer edge to outer edge (OTO) caliper placement method ($p = .015$) and body surface area (BSA; $p = .010$) were significantly associated with larger AD. In men, the largest mean AD was observed in Oceania ($p < .001$) and the smallest in Asia ($p < .020$). As none of the studies collected data between 2002 and 2007, the studies were divided into two periods: 2001 and before, and 2008 and after. All recent studies were European, with the diameters being significantly smaller ($p = .003$) in the latter period (18.3 mm [95% CI 17.5 – 19.1] vs. 20.7 mm [95% CI 19.1 – 22.3]). In the meta-regression models, the reduction in AD over time remained significant after adjustment for potential effect modifiers such as sex, age, geographical area, body size, cardiovascular risk factors, and ultrasound method.

Conclusion: Mean infrarenal AD in older European adults has decreased significantly in recent decades. Male sex, BSA, and OTO ultrasound measurement method are associated with larger AD, and geographical differences were observed in men.

Keywords: Abdominal aorta, Diameter, Screening, Systematic review, Ultrasonography

Article history: Received 8 September 2021, Accepted 14 April 2022, Available online 26 April 2022

© 2022 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

* Corresponding author. Servicio de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig de la Vall d'Hebron, 119, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail address: martinsgabriela@gmail.com (Gabriela Goncalves).
1078-5884/© 2022 European Society for Vascular Surgery. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.04.014>

INTRODUCTION

Reference values for abdominal aortic size in healthy individuals were first described by Steinberg *et al.*,¹ in a series of epidemiological studies conducted in the 1960s. The initial measurements were obtained using translumbar

aortography, and were confirmed shortly afterwards in other studies, using abdominal Doppler ultrasound² and computed tomography (CT).^{3,4}

An important clinical application of aortic diameter (AD) measurements is to establish thresholds for the diagnosis of abdominal aortic aneurysm (AAA). According to current recommendations, AAA is diagnosed in patients with an AD \geq 30 mm (2 standard deviations [SD] above the mean for men) or 1.5 times larger than what is considered normal (approximately 20 mm).⁵ AD measurements are also important because sizes outside normal ranges have been linked to an increased risk of cardiovascular disease and death. Recent studies have highlighted the potential role of AD as a marker of future cardiovascular disease, thus providing an opportunity for early intervention through risk factor modification.^{6–8} In a review published in 2011, Norman *et al.*⁹ reported increased cardiovascular risk in individuals with an AD outside the normal range and estimated that the risk of death increased by approximately 4%–6% for each millimetre increase above 23 mm. They also reported an increased risk in individuals with a smaller than expected diameter but were unable to determine the magnitude of this risk.

In recent decades, there have been reports of a reduction in the overall prevalence and incidence of AAA,¹⁰ primarily owing to improved control of cardiovascular risk factors and in particular lower smoking rates.¹¹ Long term population based AAA screening programmes have also detected reductions in AD over time,^{12,13} but these have not been validated or studied in different geographical areas.

The aim of this systematic review and meta-analysis was to estimate mean AD in the general adult population, examine changes over time, and compare measurements from different geographical regions.

METHODS

A systematic review and meta-analysis was conducted in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.¹⁴

Literature search and study selection

A systematic search in the PubMed, Cochrane Library, and Web of Science databases for articles describing infrarenal AD measurements obtained by ultrasonography in the general adult population was conducted. A four step literature search using medical subject heading terms and synonyms combined with the Boolean operator “AND” was applied. The four search groups and main terms were (1) anatomical site: “abdominal aorta”; (2) effect: “diameter”, “calibre”, and “size”; (3) diagnostic test: “ultrasonography”; and (4) study population and study type. The specific strategy used for each metasearch engine is detailed in [Supplementary Appendix 1](#). The search was conducted between July and October 2020. The articles retrieved were sequentially screened (title, abstract, and full text) by two researchers working independently, who applied the inclusion and exclusion criteria described below. A third

researcher was consulted to resolve any discrepancies that arose. A grey literature search was not performed.

Inclusion and exclusion criteria

The Population, Intervention, Comparison, Outcomes, and Study Design (PICOS) framework was used to define the eligibility and inclusion criteria. The population was male or female adults (> 18 years) from the general population who had not been pre-selected based on any medical conditions or risk factors, the intervention was measurement of infrarenal AD using abdominal ultrasound, and the outcome was maximum anteroposterior infrarenal abdominal AD reported with a measure of central tendency and a measure of dispersion. Because of the topic of the systematic review and meta-analysis, most studies were expected to be cross sectional or prevalence studies, or reports on AAA screening programmes. No restrictions were placed on year of publication or geographical area. Only studies published in English or Spanish were eligible for inclusion.

Studies of individuals pre-selected for certain diseases or risk factors and studies reporting on opportunistic population screening programmes were excluded, ensuring that the final sample was as representative of the general population as possible. Studies that used imaging modalities other than abdominal ultrasound to measure AD (CT, magnetic resonance imaging, etc.) were also excluded.

Data extraction and quality assessment

The primary outcome measure was infrarenal AD (in mm) and its 95% confidence interval (CI). The following data were extracted from each study: study period; number of participants; geographical area (continent and country/region); population characteristics (sex, age, cardiovascular risk factors [CVRFs], anthropometric variables); and ultrasound measurement method (measurement plane [anteroposterior or transverse], and caliper placement [inner edge to inner edge (ITI), outer edge to outer edge (OTO), or leading edge to leading edge (LTL)]). The characteristics of the population of all the included articles were analysed in detail to detect any abnormalities that could be indicative of a pre-selected population (e.g., an excessively high prevalence of a specific disease or a specific risk factor).

Where necessary, corresponding authors were contacted to clarify uncertainties or obtain missing data or additional data from tables or figures.

Study quality was assessed using the nine item Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal checklist for prevalence studies.¹⁵ Studies that complied with at least five of the nine items were considered to be of medium or high quality and were included in the analysis.

Statistical analysis

The meta-analysis was conducted using the R software packages ‘tidyverse’, ‘meta’, ‘metafor’, and ‘dmetar’ (version 4.0) in the RStudio platform (version 1.2.5042).¹⁶

AD values expressed as mean, median, interquartile range (IQR), range, SD, or 95% CIs were extracted for the

meta-analysis. Most of these values were taken from the text or tables, although in some cases they had to be estimated from graphs.

When means and/or SDs were not available, they were estimated using one of the three scenarios described by Wan *et al.*¹⁷ Preferably, the formula for scenario 2 was used (knowledge of minimum, first quartile, median, third quartile, maximum, sample size). When range was not reported, scenario 3 (first quartile, median, third quartile, sample size) was used and when IQR was missing, scenario 1 (minimum, median, maximum, sample size) was used. The corresponding calculations were made using the formulas in the Microsoft Excel sheet included in the article by Wan *et al.*,¹⁷ which is open access. A maximum diameter of 30 mm was used as larger diameters would have biased estimates of means and/or variances in the different scenarios, as it was assumed that the data were normally distributed.

Darwood *et al.*¹² described the results of a 20 year review of an AAA screening programme in the UK, but they only reported mean and SD values for the first and last years and provided results for the overall population. The authors were contacted for data on the other years, but the raw data were not available. Therefore, only data for 1990 and 2009 were included in the meta-analysis. To estimate the population screened in 1990 and 2009, the total population screened was considered ($n = 52\,690$; 65 year old men from Gloucestershire) and a population increase of +10.8% over the 20 years was calculated.

As the standard error of the mean (SEM) was not reported for AD, the formula $SEM = SD/\sqrt{n}$ was applied to all data. When the mean was reported with its 95% CI, the SEM was calculated using the following formula: $95\% \text{ CI} = (\text{mean} - 1.96 * SEM, \text{mean} + 1.96 * SEM)$, which is equivalent to $SEM = (\text{upper limit} - \text{lower limit})/3.92$.¹⁸

As the intervention characteristics and methods varied across the studies, mean effect size was calculated using a random effects model with the inverse variance method. Forest plots were used to show individual and pooled effect sizes. Heterogeneity was assessed using Cochran's Q test and the I^2 statistic, which estimates the percentage of variation across studies due to heterogeneity rather than chance. A value of 50% or higher indicates substantial heterogeneity. The *find.outliers* function in the 'dmetar' package was used to check for outliers, while the *InfluenceAnalysis* function was used to detect studies with a strong influence on overall results. As expected, heterogeneity was high and meta-regression analysis was performed to investigate the effects of different characteristics on mean AD values. The Q statistic was used to assess differences in the subgroup analyses, and random effects linear regression models were used to assess correlations with quantitative variables. Meta-regression outputs were plotted using the *bubble* function in the 'meta' package. The analysis was also stratified by sex, with separate meta-analyses performed to investigate differential effects in men and women.

A p value $< .05$ was considered statistically significant for all subgroup and meta-regression analyses.

RESULTS

Study selection

The initial search strategy retrieved 964 articles (410 from PubMed, 56 from the Cochrane Library, and 498 from the Web of Science). After the removal of duplicates, 648 articles remained for screening. Fifty-one articles met the inclusion criteria and, of these, 19 reported on the same population. In such cases, the article with the largest sample that provided the most details on the study population or that provided separate AD measurements for men and women was selected. This left 32 studies for inclusion in the systematic review and meta-analysis. Details of the study selection process are shown in the PRISMA flowchart (Fig. 1).

Study characteristics and patient demographics

The 32 publications selected for the final systematic review reported data on 44 study samples. These data were extracted and included in the meta-analysis after grouping, where possible, by sex, measurement method, and year of data collection. One article did not provide separate data for men and women.¹⁹ The total study population across the studies comprised 941 144 people (98% men [$n = 921\,939$] and 2% women [$n = 19\,205$]). Most of the studies were AAA prevalence studies or reports on screening programmes targeting people aged around 65 years of age, so the age range was quite narrow (61 – 78 years). As there were no publications reporting on data collected between 2002 and 2007, the articles were categorised into two study periods: 2001 and before (' ≤ 2001 ') and 2008 or later (' ≥ 2008 '). The vast majority of studies ($n = 24/32$) were from Europe; three were from North and South America, three from Asia, and two from Oceania. There were no studies from Africa, and the Oceanian studies only described AD for men.

All 32 studies met the JBI quality inclusion criteria. Eighteen complied with all nine items, 11 complied with seven or eight items, and three complied with five or six items (Supplementary Appendix 2).

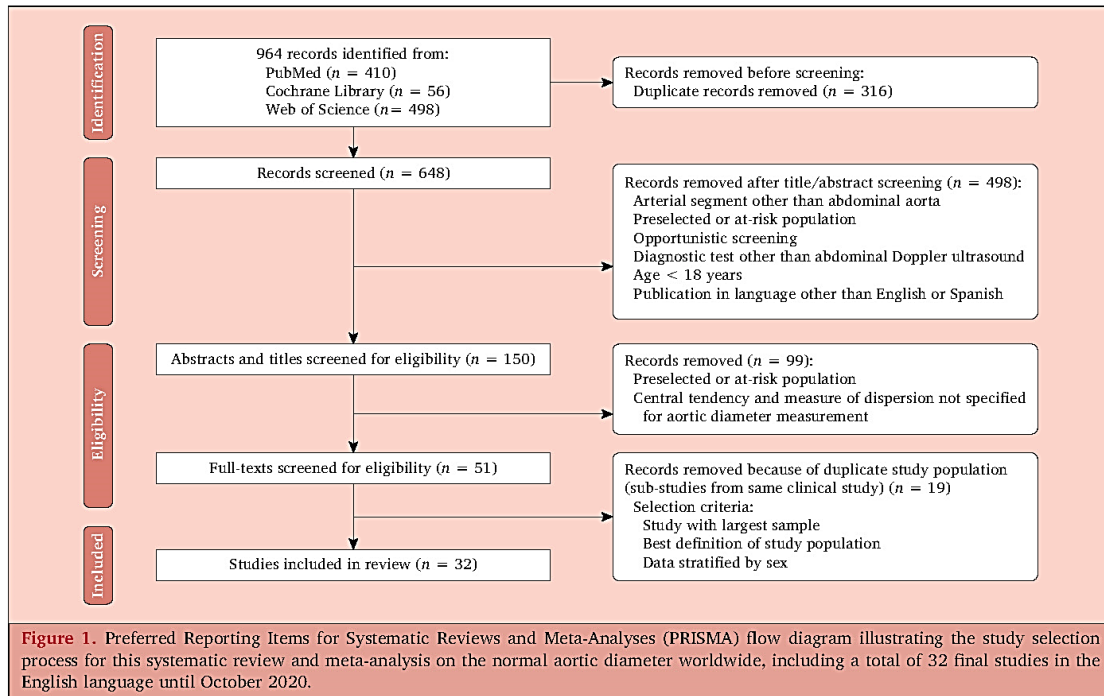
The characteristics of the studies are summarised in a Supplementary Table S1.

Outcomes

Overall description of AD. The pooled mean \pm SD AD for the overall population was 19.4 ± 2.05 mm (95% CI 18.8 – 20.1). Heterogeneity across the studies was substantial ($I^2 = 99.9\%$). The overall results of the meta-analysis are summarised in Table 1 and Figure 2.

Distribution by sex. Mean AD was significantly larger in men (20.1 mm, 95% CI 19.4 – 20.8) than in women (17.8 mm, 95% CI 16.5 – 19.1; $p = .001$). The specific difference was 2.26 mm. The forest plot in Figure 2 shows the distribution of AD by sex.

Age. The global mean \pm SD age was 68.7 ± 3.9 (range 61 – 78 years). No significant differences were observed for



mean AD across age groups (coefficient -0.04 ; 95% CI $-0.2 - 0.13$, $p = .60$).

Body size. Ten articles provided data on weight and height, enabling calculation of body surface area (BSA) using the Du Bois and Du Bois method,²⁰ and body mass index (BMI). Another three articles reported the mean BMI of the population. Overall, BSA was calculated for 14 samples and BMI for 20. Waist circumference was only present in four articles and was therefore excluded from further analysis.

BSA and AD were significantly associated both overall and for men and women separately ($p = .011$). The larger the BSA, the larger the AD. The association between BMI and AD was not significant ($p = .30$).

The correlation between body size (BMI and BSA) and study period was not significant ($p = .16$ and $p = .81$, respectively), but the coefficients were positive ($\rho = 0.334$ and $\rho = 0.0748$, respectively), showing that there was a tendency for body size to increase with time.

In the meta-regression models investigating the effects of body size, the reduction in AD over time remained significant after adjustment for BSA ($p = .041$) and BMI ($p = .045$). The reduction remained significant in both cases after adjustment for sex.

Cardiovascular risk factors. Prevalence rates were reported for active smoking in 19 articles, hypertension in 18, dyslipidaemia in 14, and diabetes in 15. The history of tobacco use expressed in pack years was only detailed in five of the articles; therefore, an analysis was not performed owing to the lack of data representative of the global population.

Overall smoking rates decreased over time, but the differences were not significant (23.7% for ≤ 2001 and 13.4% for ≥ 2008 ; $p = .23$). An increase in prevalence between the two periods was observed for the other CVRFs, with hypertension increasing from 37.2% to 54.1% ($p = .014$), dyslipidaemia from 39.2% to 53.8% ($p = .16$), and diabetes from 13.0% to 21.1% ($p < .001$). Similar findings for all CVRFs were observed in the sex stratified analyses.

Prevalence of AAA. Twenty-three articles included individuals with AAA. The prevalence of AAA in the overall population reduced from 4.3% (≤ 2001) to 2.3% (≥ 2008), but the difference was not significant ($p = .084$). In the sex stratified analyses, the reduction was significant in men (5.9% for ≤ 2001 vs. 2.8% for ≥ 2008 ; $p = .036$) but not in women (1.4% for ≤ 2001 vs. 0.5% for ≥ 2008 ; $p = .23$).

The difference in mean AD for the general adult population between studies that took AAA into account and those that did not was not significant (19.2 mm [95% CI 18.4 – 20.1] vs. 20.1 mm [95% CI 18.9 – 21.3]; $p = .19$). In addition, the reduction observed over time remained significant ($p = .001$) after adjustment for AAA in the meta-regression analysis.

Ultrasound measurement method. Twenty-eight articles specified the plane used to measure AD. The anteroposterior plane was used in 22 studies, while the transverse plane was used in just one. Five studies used both planes and reported the higher value.

Twenty-seven studies provided details on caliper placement in the ultrasound assessment of maximum infrarenal

Table 1. Meta-analysis results of the 32 articles and 44 study cohorts included in this systematic review on the normal infrarenal aortic diameter in the general population, globally and by sex

	Overall population (n=941 144)	Men (n=921 939)	Women (n=19 205)
Infrarenal aortic diameter, pooled – mm	19.4 (18.8–20.1)	20.1 (19.4–20.8)	17.8 (16.5–19.1)
Prediction interval – 95% CI	14.9–24.0	15.9–24.3	13.3–22.3
<i>Test of heterogeneity</i>			
<i>I</i> ² – %	99.9	100	99.6
<i>p</i> value	<.001	<.001	<.001
<i>Sex</i>			
Men	20.1 (19.4–20.8)	20.1 (19.4–20.8)	—
Women	17.8 (16.5–19.1)	—	17.8 (16.5–19.1)
<i>p</i> value	<.001	—	—
<i>Study period (Europe)</i>			
< 2001	20.7 (19.1–22.3)	21.2 (19.4–23)	19.2 (11.6–26.8)
≥ 2008	18.3 (17.5–19.1)	18.8 (18.1–19.5)	16.0 (13.7–18.2)
<i>p</i> value	.003	.005	.07
<i>Continent</i>			
Europe	19.4 (18.5–20.3)	19.8 (19.0–20.7)	17.6 (14.8–20.4)
Asia	18.4 (17.2–19.5)	19.3 (15.5–23.1)	18.0 (16.2–19.8)
North and South America	19.6 (17.9–21.2)	20.9 (18.7–23.1)	18.1 (17.6–18.7)
Oceania	22.9 (22.3–23.5)	22.9 (22.3–23.5)	—
<i>p</i> value	<.001	<.001	.67
<i>Europe</i>			
Scandinavia/Northern Europe	20.4 (17.5–23.3)	21.3 (17.0–25.6)	20.0 (13.7–26.3)
Central Europe	19.2 (18.2–20.3)	19.6 (18.7–20.6)	17.4 (13.6–21.2)
South Europe	19.0 (17.7–20.3)	19.0 (17.6–20.3)	—
<i>p</i> value	.56	.29	.19
<i>Age</i>			
Coefficient (95% CI)	–0.04 (–0.22–0.13)	0.03 (–0.18–0.23)	–0.12 (–0.45–0.21)
<i>p</i> value	.61	.78	.44
<i>Measurement method*</i>			
ITI	19.0 (18.1–19.9)	19.1 (18.1–20.1)	18.2 (17.8–18.6)
LTL	18.3 (16.4–20.1)	19.3 (18.4–20.3)	16.2 (6.0–26.4)
OTO	19.8 (18.6–20.9)	20.9 (19.5–22.3)	18.2 (16.5–19.9)
<i>p</i> value	.23	.060	.055

Data are presented as mean (95% confidence interval [CI]), unless otherwise stated. ITI = inner edge to inner edge; LTL = leading edge to leading edge; OTO = outer edge to outer edge.

* The analysis of the ultrasound measurement method was not adjusted for sex. Meta-regression analysis for the effects of OTO vs. non-OTO with adjustment for sex showed a significantly larger AD for OTO ($B = +1.612$, 95% CI 0.328–2.897; $p = .015$).

AD (OTO, ITI, and LTL). The OTO method was used in 23 of the 44 samples analysed, but the ITI method was used in 84.1% of the total study population (766 044 people). The mean measurements according to method were 19.0 mm (95% CI 18.1 – 19.9) for ITI, 18.3 mm (95% CI 16.4 – 20.1) for LTL, and 19.8 mm (95% CI 18.6 – 20.9) for OTO. A trend towards a larger diameter was observed for OTO, but the differences were not statistically significant ($p = .20$). As these results were not in accordance with previous literature on the subject, these data were further analysed to determine any possible confounders that could explain this outcome, and it was observed that 90% of the studies that had used the ITI method had been conducted in men vs. 64% of the studies that had used the OTO method. Meta-regression analysis for the effects of OTO vs. non-OTO with adjustment for sex showed a significantly larger AD for OTO ($B = +1.612$, 95% CI 0.328 – 2.897; $p = .015$).

Specific meta-regression analyses were also performed to investigate the effects of geographical area and study period on these results, which showed that, even adjusted to these parameters, AD measurement with the OTO method remained significantly higher.

Geographic distribution. Differences in mean AD by continent were significant ($p < .001$), with the largest diameter observed in Oceania (22.9 mm, 95% CI 22.3 – 23.5) and the smallest in Asia (18.4 mm, 95% CI 17.2 – 19.5). The results for Europe and North and South America were very similar, with respective measurements of 19.4 mm (95% CI 18.5 – 20.3) and 19.6 mm (95% CI 17.9 – 21.2). Geographical differences were also observed for men, but not for women, probably because of the lack of data from Oceania (Fig. 3).

In order to confirm these geographical differences, a stratified analysis by ultrasound measurement method and sex was performed. In men, it could be confirmed that Oceanian males have a higher AD than Europeans and Americans when the OTO method is used ($p < .001$), and that Asian males have a smaller AD than the European population when the ITI method is used ($p = .002$). With regard to the LTL method, only data from Europe were available, so no further analysis of this method could be done. In women, only Europe and America could be compared with the OTO method, and no significant differences were observed ($p = .52$). There were no data on

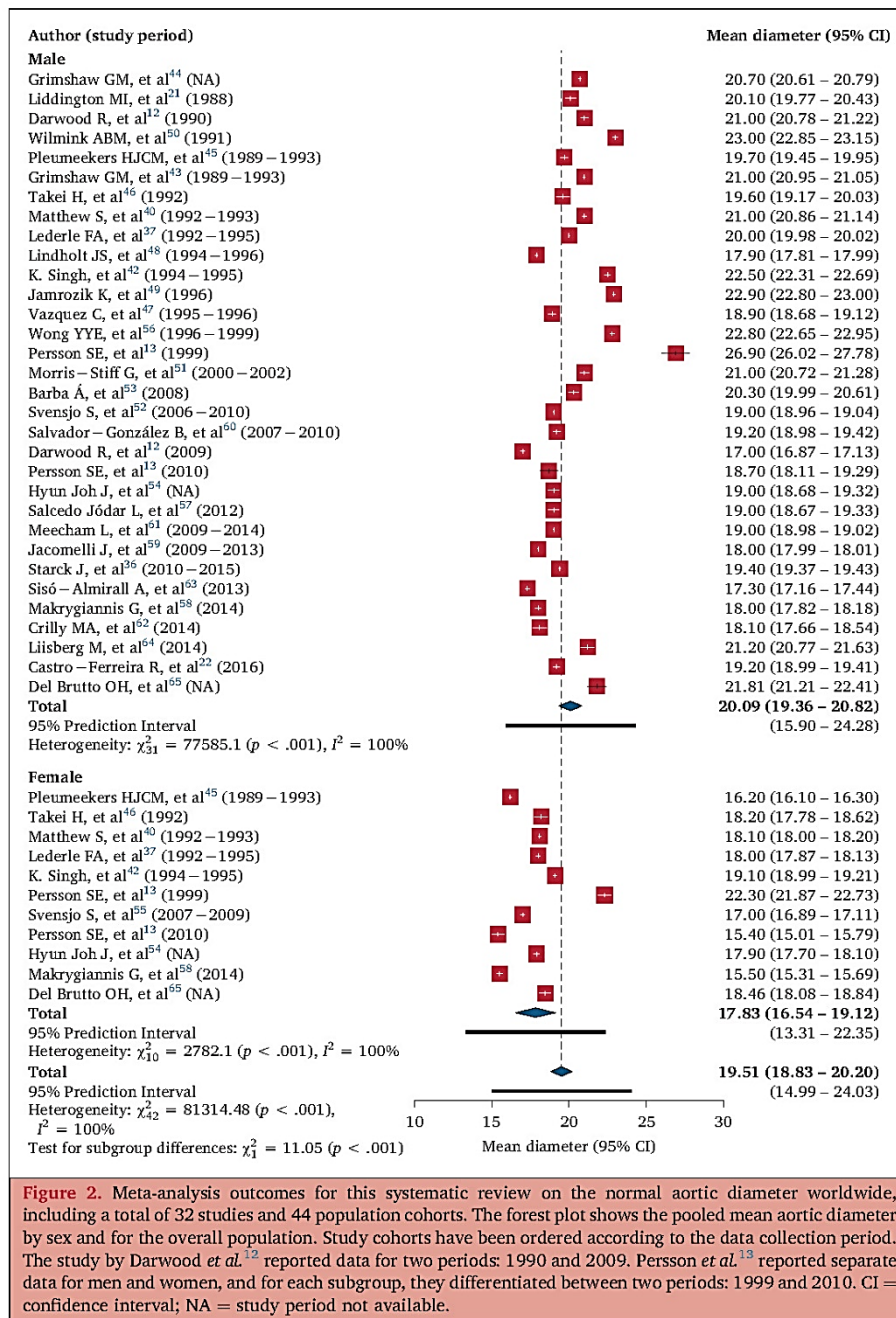


Figure 2. Meta-analysis outcomes for this systematic review on the normal aortic diameter worldwide, including a total of 32 studies and 44 population cohorts. The forest plot shows the pooled mean aortic diameter by sex and for the overall population. Study cohorts have been ordered according to the data collection period. The study by Darwood *et al.*¹² reported data for two periods: 1990 and 2009. Persson *et al.*¹³ reported separate data for men and women, and for each subgroup, they differentiated between two periods: 1999 and 2010. CI = confidence interval; NA = study period not available.

Oceania or Asia with the ITI method, so no comparison in these subgroups of women could be performed.

Finally, as the vast majority of studies were European (90.1%), a subgroup analysis comparing different regions was conducted, but no significant differences were seen ($p = .60$). The mean AD in Scandinavia/Northern Europe was 20.4 mm (95% CI 17.5 – 23.3), in Central Europe 19.2

mm (95% CI 18.2 – 20.3), and in Southern Europe 19.0 mm (95% CI 17.7 – 20.3).

Study period. Twenty-eight of the 32 articles specified the period during which the AD measurements had been obtained. The earliest study was from 1988²¹ and the most recent from 2016.²² All the studies reporting on data collected

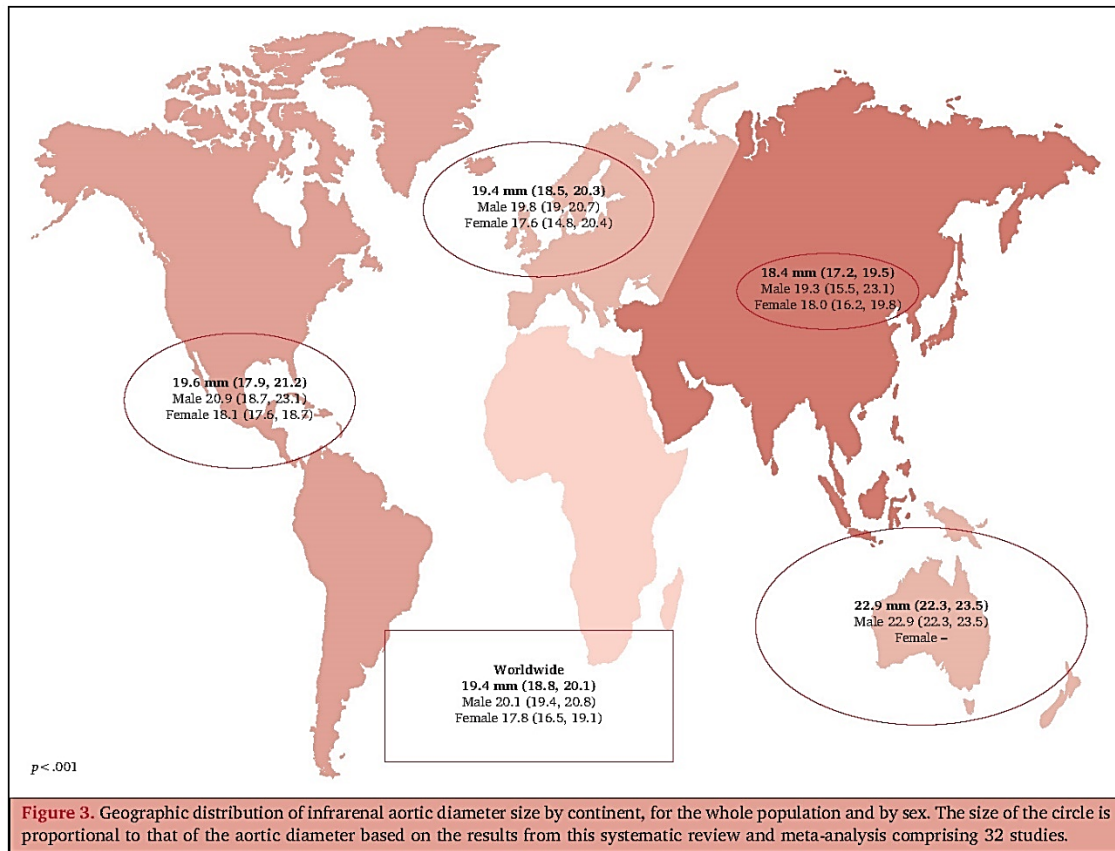


Figure 3. Geographic distribution of infrarenal aortic diameter size by continent, for the whole population and by sex. The size of the circle is proportional to that of the aortic diameter based on the results from this systematic review and meta-analysis comprising 32 studies.

in 2008 or later were European and therefore the analysis of AD evolution over time could only be assessed in this continent. Globally, a significant reduction in mean AD over time was observed (coefficient -0.10 , 95% CI $-0.19 - -0.01$; $p = .026$). The change corresponded to a reduction of 0.1 mm every year, which is nearly 1 mm every 10 years. The mean AD was 20.7 mm (95% CI 19.1 – 22.3) in all studies published up to 2001 and 18.3 mm (95% CI 17.5 – 19.1) in those published in 2008 or later ($p = .003$), representing a mean reduction of 2.4 mm between the time periods (Fig. 4). In the global analysis stratified by sex, AD reduction between both periods remained statistically significant in men (21.2 mm vs. 18.8 mm; $p = .005$). However, in women, although a reduction in AD was observed, it was not statistically significant (19.2 mm vs. 16.0 mm; $p = .079$).

Finally, the evolution of AD over time stratified by ultrasound measurement method and sex was analysed. Although a reduction in the mean values of AD was observed in all cases, in some subgroup of subjects these differences were not statistically significant, probably owing to a low number of participants. In men, a statistically significant reduction of AD between both periods in the studies that used ITI (21.0 mm vs. 18.4 mm) and LTL (20.1 mm vs. 19.1 mm) methods was observed (both $p < .001$). Using the OTO method, the reduction was from 22.2 mm to 19.2 mm, but was not

statistically significant ($p = .076$). In women, only the OTO method was analysed owing to missing data on ITI and LTL, and AD reduction with the OTO method was significant (19.2 mm vs. 15.5 mm; $p = .036$) (Table 2).

DISCUSSION

The reference values currently used to indicate normal ADs are based on epidemiological studies conducted over 50

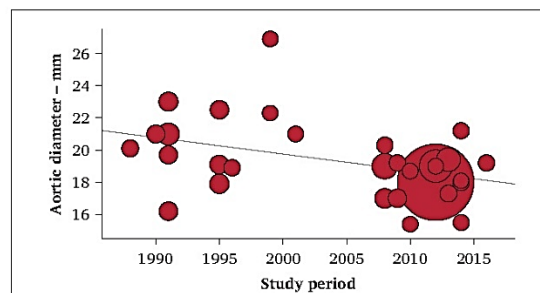


Figure 4. Bubble plot representing the meta-regression analysis of the aortic diameter (AD) in Europe by year of study publication, with weighting proportional to the square root of total sample ($p < .001$).

Table 2. Evolution of infrarenal aortic diameter over time in Europe, comparing data obtained before 2001 and after 2008, stratified by ultrasound measurement method and sex

	OTO (n=20 391)			ITI (n=765 696)			LTL (n=43 589)			Global (n=829 676)		
	<2001	>2008	p	<2001	>2008	p	<2001	>2008	p	<2001	>2008	p
<i>Males (n = 817 136)</i>												
n	10 224	3 042		2 499	763 197		906	37 268		13 629	803 507	
Diameter	22.2	19.2	.076	21.0	18.4	<.001	20.1	19.1	<.001	21.2	18.8	.005
– mm	(18.3–26.1)	(16.2–22.1)		(20.8–21.2)	(17.5–19.3)		(19.8–20.4)	(18.3–19.9)		(19.4–23.0)	(18.1–19.5)	
<i>Females (n = 12 540)</i>												
n	6 746	379						5 415		6 746	5 794	
Diameter	19.2	15.5	.036					16.2		19.2	16.0	.079
– mm	(11.6–26.8)	(15.3–15.7)						(6.0–26.4)		(11.6–26.8)	(13.7–18.2)	
<i>Global (n = 829 676)</i>												
n	16 970	3 421		2 499	763 197		906	42 682		20 375	809 301	
Diameter	21.1	18.4	.092	21.0	18.4	<.001	20.1	17.9	.004	20.7	18.3	.003
– mm	(18.3–23.8)	(15.6–21.3)		(20.8–21.2)	(17.5–19.3)		(19.8–20.4)	(15.8–20.0)		(19.1–22.3)	(17.5–19.1)	

Data are presented as mean (95% confidence interval). ITI = inner edge to inner edge; LTL = leading edge to leading edge; OTO = outer edge to outer edge.

years ago. This systematic review and meta-analysis of AD measurements from the general adult population, the first of its kind, confirms that men have a larger diameter than women and shows that sizes vary geographically and have decreased significantly in recent decades.

The findings are consistent with previous reports of larger ADs in men. Sex differences in abdominal aortic size were observed in early epidemiological studies,^{1,2,3} and have been reported in numerous studies since.^{3,24–27} Accordingly, the European Society for Vascular Surgery clinical practice guidelines suggest that it may be more appropriate to use a lower AD threshold to detect AAA in women.⁵ More targeted strategies for women have been analysed, such as lowering the diagnostic threshold for AAA to 25 mm or increasing the screening age to 70 years. While these strategies are more cost effective, they can result in over-diagnosis and overtreatment.²⁸

The present findings also support previous reports of smaller ADs in Asian populations.^{29,30} No geographical differences in AD among women were detected, probably because of the small sample and the lack of data from other continents. Other authors have suggested lowering the threshold for diagnosing AAA in Asian populations and questioned the usefulness of screening programmes in this population.^{5,29,30} European populations were also analysed separately, as they accounted for > 90% of the total sample, and the differences between regions were not significant.

Differences between ultrasound methods have been studied previously, and numerous publications have reported larger diameters with the OTO vs. the ITI method and intermediate diameters observed with the LTL method.^{31–34} The initial results showed a tendency towards larger diameters when the OTO method was used, but these differences were not statistically significant. Therefore, specific studies were conducted to determine whether these results might have been influenced by other factors and found that, in fact, the OTO method was associated with significantly larger AD values after adjustment for sex.

Differences of 5 mm have been described between ITI and OTO, and it has even been suggested that the prevalence of AAA in screening programmes could vary significantly depending on the measurement method used.³⁴ Nonetheless, the literature is unclear on which method offers the best reproducibility and the lowest interobserver variability, so it is recommended that screening programmes or clinical studies use a consistent, well defined method and specify the plane of measurement.⁵

One of the main findings of this meta-analysis was that AD in older adults from the general population has decreased in recent decades in Europe. Recent data on AD from other continents were not available, so this reduction cannot be confirmed globally. In Europe, it was found that mean size decreased from 20.7 mm (95% CI 19.1 – 22.3) in the early studies (< 2001) to 18.3 mm (95% CI 17.5 – 19.1) in the later period (≥ 2008). This corresponds to a mean reduction of 0.1 mm every year and almost 1 mm every 10 years. In the analysis adjusted by ultrasound measuring method and sex, the reduction of AD was confirmed to be statistically significant in men with ITI and LTL method. In women, on the OTO method could be evaluated, and the reduction of AD was also observed in the last decades. This downward trend has been detected by AAA screening programmes, which have been in place for many years,^{12,13} but the meta-analysis highlights its global nature. It probably also explains why a high proportion of subaneurysmal aortas (25 – 30 mm) progress to AAA, as the aortic dilation relative to the real normal diameter was probably greater than thought.

Study population characteristics were analysed to investigate their potential effect on the reduction observed in AD over time. Body size, for example, is one of the main determinants of AD. Tilson and Dang³⁵ first observed the link between AD and body size in the 1980s. They studied 24 men (12 with AAA and 12 with atherosclerotic occlusive disease) and found that the AAA patients were taller and had a larger BSA. This association was confirmed in healthy adults by Sonesson *et al.*,²³ and has been reported in multiple studies since.^{9,21,36,37} A recent study from New Zealand found that

the differences in AD and the prevalence of AAA between men and women were greatly reduced after adjustment for BSA.³⁸ A significant association between AD and BSA both overall and in men and women separately was observed, but a positive correlation showing that body size tended to increase with time was also detected. In addition, the association between AD and study period remained significant both overall and in the sex stratified analyses on adjusting for the effects of BSA. These findings indicate that the reduction observed in AD in recent decades is not due to a reduction in body size. In the present analysis of CVRFs, a reduction in smoking rates and an increase in the prevalence of hypertension, dyslipidaemia, and diabetes mellitus were detected. Smoking is the main risk factor for AAA, with an odds ratio of > 3 .⁵ However, its association with AD in healthy people is less clear. While most studies have described larger ADs in active smokers, they have not found the two factors to be independently associated.^{26,27,39} One recent study described a reduction in AAA incidence and mortality related to reduced smoking.¹¹ In the present study, neither smoking nor any of the other CVRFs analysed had a significant effect on the reduction in AD observed over time in the meta-regression models.

These findings and observations suggest a need to adapt reference ranges for normal ADs to recent data. This may improve the diagnosis of AAA and result in more appropriate treatment and follow up. The findings also support previous proposals that lower AAA thresholds be used in certain groups, such as women and Asian people. However, more specific studies are needed to examine the clinical benefit of such changes to avoid overdiagnosis and overtreatment.

Finally, it is believed that further research is needed on the role of AD as a risk marker for cardiovascular disease and death. Aortic size is important for AAA diagnosis, but it is also important because changes outside the normal range have been linked to an increased risk of cardiovascular disease and death.^{6–8,40} The mechanism underlying this relationship is unclear, although the most widely accepted hypothesis is the presence of common risk factors. Chronic aortic wall changes such as stiffness and calcification can affect both large and small aortas and can therefore cause hypertension, increased pulse pressure, and left ventricular hypertrophy in both cases.⁹ AD data from AAA screening programmes in the general population could be useful for more individualised evaluations of cardiovascular risk and for guiding primary prevention strategies in selected individuals.

Limitations

The studies included in the meta-analysis were highly heterogeneous owing to differences in study populations, methodologies, and reporting of results. To address this heterogeneity, the extracted data had to be processed to standardise them for analysis.

One of the main limitations of this study is that the effect of age on AD could not be assessed because of the narrow age range of the study participants, and therefore the results

obtained are only applicable to the elderly population. This was to be expected as most of the publications included in the meta-analysis were reports of AAA screening programmes or prevalence studies. Nonetheless, the link between age and AD has been amply studied over the decades.^{4,41–43} AD in men increases progressively with age, from about 8 mm at five years of age to about 21 mm at ≥ 70 years. However, the increase is not linear, as the median has been found to remain stable, particularly after the age of 55 years.⁹ The range in the present study was 61–78 years, which would explain why no significant association between age and AD was observed.

Although ADs have been described for women, few studies have been published. Complete data from all the continents were not available and some data from certain subgroups were also missing. Thus, although a reduction of AD with the OTO method in women was observed, further studies are needed in women to further verify these results using other ultrasound measuring methods and globally.

Finally, although data from several continents were studied, the bulk of studies were from Europe, making it difficult to compare findings. More research into the distribution of ADs in other geographical regions and associated risk factors is needed to establish more accurate reference ranges and diagnostic thresholds.

Conclusions

Based on current reference values, infrarenal ADs in older European adults have decreased significantly in both men and women in recent decades. Male sex, ultrasound assessment using OTO caliper placement method, and BSA were significantly associated with larger AD. There also appear to be geographical differences in men, with smaller diameters observed in Asian populations and larger diameters in Oceania. These findings suggest a need to revise current reference values and diagnostic thresholds for AAA, both in general and specific population groups. More longitudinal studies are needed on AD in the general population of other geographical regions, as well as in women, in order to be able to confirm these results globally, and investigate associations with cardiovascular risk.

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT AND FUNDING

None.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was conducted as part of the “Doctorat en Cirurgia i Ciències Morfològiques” doctoral programme at Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). The authors thank Manuel Quintana for providing statistical and technical support. They also thank the librarians at Hospital Universitari Vall d’Hebron, in particular Miriam Basagaña, for bibliographic support and assistance with designing the search strategy for the systematic review.

APPENDIX A. SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2022.04.014>.

REFERENCES

- Steinberg CR, Archer M, Steinberg I. Measurement of the abdominal aorta after intravenous aortography in health and arteriosclerotic peripheral vascular disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965;95:703–8.
- Goldberg BB. Ultrasonic aortography. *JAMA* 1966;198:353.
- Horejs D, Gilbert PM, Burstein S, Vogelzang RL. Normal aortoiliac diameters by CT. *J Comput Assist Tomogr* 1988;12:602–3.
- Dixon AK, Lawrence JP, Mitchell JRA. Age-related changes in the abdominal aorta shown by computed tomography. *Clin Radiol* 1984;35:33–7.
- Wanhainen A, Verzini F, Van Herzele I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 clinical practice guidelines on the management of abdominal aorto-iliac artery aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:8–93.
- Norman P, Le M, Pearce C, Jamrozik K. Infrarenal aortic diameter predicts all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1278–82.
- Patel AS, Mackey RH, Wildman RP, Thompson T, Matthews K, Kuller L, et al. Cardiovascular risk factors associated with enlarged diameter of the abdominal aortic and iliac arteries in healthy women. *Atherosclerosis* 2005;178:311–7.
- Sidloff DA, Saratzis A, Thompson J, Katsogridakis E, Bown MJ. Editor's Choice – Infra-renal aortic diameter and cardiovascular risk: making better use of abdominal aortic aneurysm screening outcomes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2021;62:38–45.
- Norman PE, Muller J, Golledge J. The cardiovascular and prognostic significance of the infrarenal aortic diameter. *J Vasc Surg* 2011;54:1817–20.
- Sampson UKA, Norman PE, Fowkes FGR, Aboyans V, Song Y, Harrell FE, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;9:159–70.
- Johansson M, Zahl PH, Stiersma V, Jørgensen KJ, Marklund B, Brodersen J. Benefits and harms of screening men for abdominal aortic aneurysm in Sweden: a registry-based cohort study. *Lancet* 2018;391:2441–7.
- Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, Shaw E, Whyman M, Poskitt K, et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg* 2012;56:8–13.
- Persson SE, Boman K, Wanhainen A, Carlberg B, Arnerlov C. Decreasing prevalence of abdominal aortic aneurysm and changes in cardiovascular risk factors. *J Vasc Surg* 2017;65:651–8.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372.
- Munn Z, MclinSc SM, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc* 2015;13:147–53.
- RStudio Team. *RStudio: Integrated Development for R*. Boston, MA: RStudio, PBC; 2020. URL <http://www.rstudio.com/>.
- Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:1–13.
- Higgins JPT, Li T, Deeks JJ. Choosing effect measures and computing estimates of effect. Available at: <https://training.cochrane.org/handbook> [Accessed 3 May 2022].
- Adachi K, Iwasawa T, Ono T. Screening for abdominal aortic aneurysms during a basic medical checkup in residents of a Japanese rural community. *Surg Today* 2000;30:594–9.
- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition* 1989;5:303–11.
- Liddington MI, Heather BP. The relationship between aortic diameter and body habitus. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:89–92.
- Castro-Ferreira R, Barreira R, Mendes P, Couto P, Peixoto F, Aguiar M, et al. First population-based screening of abdominal aortic aneurysm in Portugal. *Ann Vasc Surg* 2019;59:48–53.
- Sonesson B, Länne T, Hansen F, Sandgren T. Infrarenal aortic diameter in the healthy person. *Eur J Vasc Surg* 1994;8:89–95.
- Wanhainen A, Themudo R, Ahlström H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women – a population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg* 2008;47:504–12.
- Rogers IS, Massaro JM, Truong QA, Mahabadi AA, Krieger MF, Fox CS, et al. Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2013;111:1510–6.
- Esposito R, Iardi F, Schiano Lomoriello V, Sorrentino R, Sellitto V, Giugliano G, et al. Identification of the main determinants of abdominal aorta size: a screening by Pocket Size Imaging Device. *Cardiovasc Ultrasound* 2017;15:1–7.
- Allison MA, Kwan K, DiTomaso D, Wright CM, Criqui MH. The epidemiology of abdominal aortic diameter. *J Vasc Surg* 2008;48:121–7.
- Sweeting MJ, Masconi KL, Jones E, Ulug P, Glover MJ, Michaels JA, et al. Analysis of clinical benefit, harms, and cost-effectiveness of screening women for abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2018;392:487–95.
- Li K, Zhang K, Li T, Zhai S. Primary results of abdominal aortic aneurysm screening in the at-risk residents in middle China. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:1–6.
- Salem MK, Rayt HS, Hussey G, Rafelt S, Nelson CP, Sayers RD, et al. Should Asian men be included in abdominal aortic aneurysm screening programmes? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:28–32.
- Gürtelschmid M, Björck M, Wanhainen A. Comparison of three ultrasound methods of measuring the diameter of the abdominal aorta. *Br J Surg* 2014;101:633–6.
- Meecham L, Evans R, Buxton P, Allingham K, Hughes M, Rajagopalan S, et al. Abdominal aortic aneurysm diameters: a study on the discrepancy between inner to inner and outer to outer measurements. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:28–32.
- Hartshorne TC, McCollum CN, Earnshaw JJ, Morris J, Nasim A. Ultrasound measurement of aortic diameter in a national screening programme. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42:195–9.
- Borgbjerg J, Bøgsted M, Lindholt JS, Behr-Rasmussen C, Hørlyck A, Frøkjær JB. Superior reproducibility of the leading to leading edge and inner to inner edge methods in the ultrasound assessment of maximum abdominal aortic diameter. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2018;55:206.
- Tilson MD, Dang C. Generalized arteriomegaly. *Arch Surg* 1981;116:1030.
- Starck J, Aaltonen HL, Björse K, Lundgren F, Gottsäter A, Sonesson B, et al. A significant correlation between body surface area and infrarenal aortic diameter is detected in a large screening population with possibly clinical implications. *Int Angiol* 2019;38:395–401.
- Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Gordon IL, Chute EP, Littooy FN, et al. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. *J Vasc Surg* 1997;26:595–601.
- Jones GT, Sandiford P, Hill GB, Williams MJA, Khashram M, Tilyard MW, et al. Correcting for body surface area identifies the true prevalence of abdominal aortic aneurysm in screened women. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;57:221–8.
- Päiväsalo MJ, Merikanto J, Jerkkola T, Savolainen MJ, Rantala AO, Kauma H, et al. Effect of hypertension and risk factors on diameters of abdominal aorta and common iliac and femoral arteries in middle-aged hypertensive and control subjects: a cross-sectional systematic study with duplex ultrasound. *Atherosclerosis* 2000;153:99–106.
- Freiberg MS, Arnold AM, Newman AB, Edwards MS, Kraemer KL, Kuller LH. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident

- cardiovascular disease events-10-year follow-up data from the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;**117**:1010–7.
- 41 Mitchell JRA, Adams JH. Aortic size and aortic calcification. *Atherosclerosis* 1977;**27**:437–46.
- 42 Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: the Tromsø study. *Am J Epidemiol* 2001;**154**:236–44.
- 43 Grimshaw GM, Thompson JM. Changes in diameter of the abdominal aorta with age: an epidemiological study. *J Clin Ultrasound* 1997;**25**:7–13.

14. BIBLIOGRAFIA I REFERÈNCIES

- 1 Sumpio Bauer, Huang Christina. Chapter3. Arterial wall biology. Rutherford's Vascular Surgery, vol. 1. Elsevier; 2010. pp. 31–52.
- 2 Kuivaniemi H, Ryer EJ, Elmore JR, Tromp G. Understanding the pathogenesis of abdominal aortic aneurysms. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015;975–87. Doi: 10.1586/14779072.2015.1074861.
- 3 Halloran BG, Davis VA, McManus BM, Lynch TG, Baxter BT. Localization of Aortic Disease Is Associated with Intrinsic Differences in Aortic Structure. *Journal of Surgical Research* 1995;59(1):17–22. Doi: 10.1006/jsre.1995.1126.
- 4 Dagenais F. Anatomy of the Thoracic Aorta and of Its Branches. *Thorac Surg Clin* 2011;219–27. Doi: 10.1016/j.thorsurg.2010.12.004.
- 5 FELLER I, WOODBURNE RT. Surgical Anatomy of the Abdominal Aorta. *Ann Surg* 1961;154(6):239–52. Doi: 10.1097/00000658-196112000-00033.
- 6 Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. *J Vasc Surg* 1991;452–8. Doi: 10.1067/mva.1991.26737.
- 7 Norman PE, Muller J, Golledge J. The cardiovascular and prognostic significance of the infrarenal aortic diameter. *J Vasc Surg* 2011;54(6):1817–20. Doi: 10.1016/j.jvs.2011.07.048.
- 8 Länne T, Sonesson B, Bergqvist D, Bengtsson H, Gustafsson D. Diameter and compliance in the male human abdominal aorta: Influence of age and aortic aneurysm. *Eur J Vasc Surg* 1992;6(2):178–84. Doi: 10.1016/S0950-821X(05)80237-3.
- 9 Dixon AK, Lawrence JP, Mitchell JRA. Age-related changes in the abdominal aorta shown by computed tomography. *Clin Radiol* 1984;35(1):33–7. Doi: 10.1016/S0009-9260(84)80228-7.
- 10 Steinberg CR, Archer M, Steinberg I. Measurement of the abdominal aorta after intravenous aortography in health and arteriosclerotic peripheral vascular

- disease. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965;**95**(3):703–8. Doi: 10.2214/ajr.95.3.703.
- 11 Steinberg I. Arteriosclerotic abdominal aneurysms. Report of 200 consecutive cases diagnosed by intravenous aortography. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1966;**195**(12):1025–9. Doi: 10.1001/jama.195.12.1025.
 - 12 Goldberg BB. Ultrasonic Aortography. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 1966;**198**(4):353. Doi: 10.1001/jama.1966.03110170065018.
 - 13 Horejs D, Gilbert PM, Burstein S, Vogelzang RL. Normal aortoiliac diameters by CT. *J Comput Assist Tomogr* 1988;**12**(4):602–3. Doi: 10.1097/00004728-198807000-00011.
 - 14 Lindholt JS, Vammen S, Juul S, Henneberg EW, Fasting H. The validity of ultrasonographic scanning as screening method for abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1999;**17**(6):472–5. Doi: 10.1053/ejvs.1999.0835.
 - 15 Wanhainen A, Verzini F, van Herzelee I, Allaire E, Bown M, Cohnert T, et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2019;**57**(1):8–93. Doi: 10.1016/j.ejvs.2018.09.020.
 - 16 Beales L, Wolstenhulme S, Evans JA, West R, Scott DJA. Reproducibility of ultrasound measurement of the abdominal aorta. *British Journal of Surgery* 2011:1517–25. Doi: 10.1002/bjs.7628.
 - 17 Long A, Rouet L, Lindholt JS, Allaire E. Measuring the maximum diameter of native abdominal aortic aneurysms: Review and critical analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2012:515–24. Doi: 10.1016/j.ejvs.2012.01.018.

- 18 Gürtelschmid M, Björck M, Wanhainen A. Comparison of three ultrasound methods of measuring the diameter of the abdominal aorta. *British Journal of Surgery* 2014;**101**(6):633–6. Doi: 10.1002/bjs.9463.
- 19 Meecham L, Evans R, Buxton P, Allingham K, Hughes M, Rajagopalan S, et al. Abdominal aortic aneurysm diameters: A study on the discrepancy between inner to inner and outer to outer measurements. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2015;**49**(1):28–32. Doi: 10.1016/j.ejvs.2014.10.002.
- 20 Hartshorne TC, McCollum CN, Earnshaw JJ, Morris J, Nasim A. Ultrasound measurement of aortic diameter in a national screening programme. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2011;**42**(2):195–9. Doi: 10.1016/j.ejvs.2011.02.030.
- 21 Borgbjerg J, Bøgsted M, Lindholt JS, Behr-Rasmussen C, Hørlyck A, Frøkjær JB. Superior Reproducibility of the Leading to Leading Edge and Inner to Inner Edge Methods in the Ultrasound Assessment of Maximum Abdominal Aortic Diameter. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2018;**55**(2):206. Doi: 10.1016/j.ejvs.2017.11.019.
- 22 Thapar A, Cheal D, Hopkins T, Ward S, Shaloub J, Yusuf S. Internal or external wall diameter for abdominal aortic aneurysm screening? *The Annals of The Royal College of Surgeons of England* 2010;**92**(6):503–5. Doi: 10.1308/003588410X12699663903430.
- 23 Foo FJ, Hammond CJ, Goldstone AR, Abuhamdiah M, Rashid ST, West RM, et al. Agreement between computed tomography and ultrasound on abdominal aortic aneurysms and implications on clinical decisions. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2011;**42**(5):608–14. Doi: 10.1016/j.ejvs.2011.07.003.
- 24 Cronenwett JL, Garrett HE. Arteriographic measurement of the abdominal aorta, iliac, and femoral arteries in women with atherosclerotic occlusive disease. *Radiology* 1983;**148**(2):389–92. Doi: 10.1148/radiology.148.2.6867331.
- 25 Tilson MD. Generalized Arteriomegaly. *Archives of Surgery* 1981;**116**(8):1030. Doi: 10.1001/archsurg.1981.01380200038007.

- 26 Wilens SL. The Postmortem Elasticity of the Adult Human Aorta. Its Relation to Age and to the Distribution of Intimal Atheromas. *Am J Pathol* 1937;**13**(5):811-834.3.
- 27 Mitchell JRA, Adams JH. Aortic size and aortic calcification. *Atherosclerosis* 1977;**27**(4):437–46. Doi: 10.1016/0021-9150(77)90162-9.
- 28 Grimshaw GM, Thompson JM. Changes in diameter of the abdominal aorta with age: An epidemiological study. *Journal of Clinical Ultrasound* 1997;**25**(1):7–13. Doi: 10.1002/(SICI)1097-0096(199701)25:1<7::AID-JCU2>3.0.CO;2-M.
- 29 Grimshaw GM, Thompson JM. The abnormal aorta: A statistical definition and strategy for monitoring change. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1995;**10**(1):95–100. Doi: 10.1016/S1078-5884(05)80204-7.
- 30 Svensjö S, Björck M, Wanhainen A. Current prevalence of abdominal aortic aneurysm in 70-year-old women. *British Journal of Surgery* 2013;**100**(3):367–72. Doi: 10.1002/bjs.8984.
- 31 Wanhainen A, Themudo R, Ahlström H, Lind L, Johansson L. Thoracic and abdominal aortic dimension in 70-year-old men and women - A population-based whole-body magnetic resonance imaging (MRI) study. *J Vasc Surg* 2008;**47**(3):504–12. Doi: 10.1016/j.jvs.2007.10.043.
- 32 Rogers IS, Massaro JM, Truong QA, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS, et al. Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the framingham heart study). *American Journal of Cardiology* 2013;**111**(10):1510–6. Doi: 10.1016/j.amjcard.2013.01.306.
- 33 Esposito R, Ilardi F, Schiano Lomoriello V, Sorrentino R, Sellitto V, Giugliano G, et al. Identification of the main determinants of abdominal aorta size: A screening by Pocket Size Imaging Device. *Cardiovasc Ultrasound* 2017;**15**(1):1–7. Doi: 10.1186/s12947-016-0094-z.

- 34 Laughlin GA, Allison MA, Jensky NE, Aboyans V, Wong ND, Detrano R, et al. Abdominal aortic diameter and vascular atherosclerosis: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2011;**41**(4):481–7. Doi: 10.1016/j.ejvs.2010.12.015.
- 35 Allison MA, Kwan K, DiTomasso D, Wright CM, Criqui MH. The epidemiology of abdominal aortic diameter. *J Vasc Surg* 2008;**48**(1):121–7. Doi: 10.1016/j.jvs.2008.02.031.
- 36 Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Gordon IL, Chute EP, Littooy FN, et al. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter. *J Vasc Surg* 1997;**26**(4):595–601. Doi: 10.1016/S0741-5214(97)70057-0.
- 37 Wolak A, Gransar H, Thomson LEJ, Friedman JD, Hachamovitch R, Gutstein A, et al. Aortic Size Assessment by Noncontrast Cardiac Computed Tomography: Normal Limits by Age, Gender, and Body Surface Area. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;**1**(2):200–9. Doi: 10.1016/j.jcmg.2007.11.005.
- 38 Sonesson B, Länne T, Hansen F, Sandgren T. Infrarenal aortic diameter in the healthy person. *Eur J Vasc Surg* 1994;**8**(1):89–95. Doi: 10.1016/S0950-821X(05)80127-6.
- 39 Jones GT, Sandiford P, Hill GB, Williams MJA, Khashram M, Tilyard MW, et al. Correcting for Body Surface Area Identifies the True Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Screened Women. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2019;**57**(2):221–8. Doi: 10.1016/j.ejvs.2018.08.048.
- 40 Nyrønning LÅ, Skoog P, Videm V, Mattsson E. Is the aortic size index relevant as a predictor of abdominal aortic aneurysm? A population-based prospective study: the Tromsø study. *Scandinavian Cardiovascular Journal* 2020;**54**(2):130–7. Doi: 10.1080/14017431.2019.1707864.
- 41 Liddington MI, Heather BP. The relationship between aortic diameter and body habitus. *Eur J Vasc Surg* 1992;**6**(1):89–92. Doi: 10.1016/S0950-821X(05)80101-X.

- 42 Starck J, Aaltonen HL, Björres K, Lundgren F, Gottsäter A, Sonesson B, et al. A significant correlation between body surface area and infrarenal aortic diameter is detected in a large screening population with possibly clinical implications. *International Angiology* 2019;**38**(5):395–401. Doi: 10.23736/S0392-9590.19.04071-9.
- 43 Pearce WH, Slaughter MS, LeMaire S, Salyapongse AN, Feinglass J, McCarthy WJ, et al. Aortic diameter as a function of age, gender, and body surface area. *Surgery* 1993;**114**(4):691–7. Doi: 10.5555/uri:pii:003960609390256D.
- 44 Päivänsalo MJ, Merikanto J, Jerkkola T, Savolainen MJ, Rantala AO, Kauma H, et al. Effect of hypertension and risk factors on diameters of abdominal aorta and common iliac and femoral arteries in middle-aged hypertensive and control subjects: A cross-sectional systematic study with duplex ultrasound. *Atherosclerosis* 2000;**153**(1):99–106. Doi: 10.1016/S0021-9150(00)00374-9.
- 45 Wang JA, Chen XF, Yu WF, Chen H, Lin XF, Xiang MJ, et al. Relationship of heavy drinking, lipoprotein (a) and lipid profile to infrarenal aortic diameter. *Vascular Medicine* 2009;**14**(4):323–9. Doi: 10.1177/1358863X09104223.
- 46 Schouten O, van Laanen JHH, Boersma E, Vidakovic R, Feringa HHH, Dunkelgrün M, et al. Statins are Associated with a Reduced Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm Growth. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2006;**32**(1):21–6. Doi: 10.1016/j.ejvs.2005.12.024.
- 47 Guessous I, Periard D, Lorenzetti D, Cornuz J, Ghali WA. The efficacy of pharmacotherapy for decreasing the expansion rate of abdominal aortic aneurysms: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2008;**3**(3). Doi: 10.1371/journal.pone.0001895.
- 48 Le MTQ, Jamrozik K, Davis TME, Norman PE. Negative Association between Infra-renal Aortic Diameter and Glycaemia: The Health In Men Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2007;**33**(5):599–604. Doi: 10.1016/j.ejvs.2006.12.017.

- 49 Li K, Zhang K, Li T, Zhai S. Primary results of abdominal aortic aneurysm screening in the at-risk residents in middle China. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;**18**(1):1–6. Doi: 10.1186/s12872-018-0793-5.
- 50 Salem MK, Rayt HS, Hussey G, Rafelt S, Nelson CP, Sayers RD, et al. Should Asian Men be Included in Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programmes? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2009;**38**(6):748–9. Doi: 10.1016/j.ejvs.2009.07.012.
- 51 Joergensen TMM, Houliind K, Green A, Lindholt JS. Abdominal aortic diameter is increased in males with a family history of abdominal aortic aneurysms: Results from the Danish viva-trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2014;**48**(6):669–75. Doi: 10.1016/j.ejvs.2014.09.005.
- 52 Wahlgren CM, Larsson E, Magnusson PKE, Hultgren R, Swedenborg J. Genetic and environmental contributions to abdominal aortic aneurysm development in a twin population. *J Vasc Surg* 2010;**51**(1):3–7. Doi: 10.1016/j.jvs.2009.08.036.
- 53 Joergensen TMM, Christensen K, Lindholt JS, Larsen LA, Green A, Houliind K. Editor’s Choice - High Heritability of Liability to Abdominal Aortic Aneurysms: A Population Based Twin Study. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2016;**52**(1):41–6. Doi: 10.1016/j.ejvs.2016.03.012.
- 54 Peypoch O, Paüls-Vergés F, Vázquez-Santiago M, Dilme J, Romero J, Giner J, et al. The TAGA Study: A Study of Factors Determining Aortic Diameter in Families at High Risk of Abdominal Aortic Aneurysm Reveal Two New Candidate Genes. *J Clin Med* 2020;**9**(4):1242. Doi: 10.3390/jcm9041242.
- 55 Tarnoki AD, Tarnoki DL, Littvay L, Garami Z, Karlinger K, Berczi V. Genetic and environmental effects on the abdominal aortic diameter development. *Arq Bras Cardiol* 2016;**106**(1):13–7. Doi: 10.5935/abc.20150140.
- 56 McGregor JC, Pollock JG, Anton HC. The value of ultrasonography in the diagnosis of abdominal aortic aneurysm. *Scott Med J* 1975;**20**(3):133–7. Doi: 10.1177/003693307502000313.

- 57 Sterpetti A v., Schultz RD, Feldhaus RJ, Cheng SE, Peetz DJ. Factors influencing enlargement rate of small abdominal aortic aneurysms. *Journal of Surgical Research* 1987;**43**(3):211–9. Doi: 10.1016/0022-4804(87)90073-4.
- 58 Collin J, Walton J, Araujo L, Lindsell D. Oxford Screening Programme for Abdominal Aortic Aneurysm in Men Aged 65 To 74 Years. *The Lancet* 1988;**332**(8611):613–5. Doi: 10.1016/S0140-6736(88)90649-6.
- 59 Sampson UKA, Norman PE, Fowkes FGR, Aboyans V, Song Y, Harrell FE, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Glob Heart* 2014;**9**(1):159–70. Doi: 10.1016/j.gheart.2013.12.009.
- 60 Svensjö S, Björck M, Gürtelschmid M, Djavani Gidlund K, Hellberg A, Wanhainen A. Low prevalence of abdominal aortic aneurysm among 65-year-old swedish men indicates a change in the epidemiology of the disease. *Circulation* 2011;**124**(10):1118–23. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.030379.
- 61 Sidloff D, Stather P, Dattani N, Bown M, Thompson J, Sayers R, et al. Aneurysm global epidemiology study public health measures can further reduce abdominal aortic aneurysm mortality. *Circulation* 2014;**129**(7):747–53. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005457.
- 62 Darwood R, Earnshaw JJ, Turton G, Shaw E, Whyman M, Poskitt K, et al. Twenty-year review of abdominal aortic aneurysm screening in men in the county of Gloucestershire, United Kingdom. *J Vasc Surg* 2012;**56**(1):8–13. Doi: 10.1016/j.jvs.2011.12.069.
- 63 Persson SE, Boman K, Wanhainen A, Carlberg B, Arnerlöf C. Decreasing prevalence of abdominal aortic aneurysm and changes in cardiovascular risk factors. *J Vasc Surg* 2017;**65**(3):651–8. Doi: 10.1016/j.jvs.2016.08.091.
- 64 Koskas F, Kieffer E. Long-Term Survival after Elective Repair of Infrarenal Abdominal Aortic Aneurysm: Results of a Prospective Multicentric Study. *Ann Vasc Surg* 1997;**11**(5):473–81. Doi: 10.1007/s100169900078.

- 65 Newman AB, Arnold AM, Burke GL, O'Leary DH, Manolio TA. Cardiovascular Disease and Mortality in Older Adults with Small Abdominal Aortic Aneurysms Detected by Ultrasonography: The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2001;**134**(3):182. Doi: 10.7326/0003-4819-134-3-200102060-00008.
- 66 Brady AR, Fowkes FGR, Thompson SG, Powell JT. Aortic Aneurysm Diameter and Risk of Cardiovascular Mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;**21**(7):1203–7. Doi: 10.1161/hq0701.091999.
- 67 Norman P, Le M, Pearce C, Jamrozik K. Infrarenal aortic diameter predicts all-cause mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;**24**(7):1278–82. Doi: 10.1161/01.ATV.0000131261.12051.7f.
- 68 Forsdahl SH, Solberg S, Singh K, Jacobsen BK. Abdominal aortic aneurysms, or a relatively large diameter of non-aneurysmal aortas, increase total and cardiovascular mortality: The Tromsø study signe. *Int J Epidemiol* 2009;**39**(1):225–32. Doi: 10.1093/ije/dyp320.
- 69 Freiberg MS, Arnold AM, Newman AB, Edwards MS, Kraemer KL, Kuller LH. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident cardiovascular disease events-10-year follow-up data from the cardiovascular health study. *Circulation* 2008;**117**(8):1010–7. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.720219.
- 70 Rohde LEP, Arroyo LH, Rifai N, Creager MA, Libby P, Ridker PM, et al. Plasma Concentrations of Interleukin-6 and Abdominal Aortic Diameter Among Subjects Without Aortic Dilatation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;**19**(7):1695–9. Doi: 10.1161/01.ATV.19.7.1695.
- 71 Diehm N, Baumgartner I. D-dimer measurement: A useful prognostic marker in surveillance of patients with abdominal aortic aneurysm? *Eur Heart J* 2011:258–60. Doi: 10.1093/eurheartj/ehq219.
- 72 Fite J, Gayarre-Aguado R, Puig T, Zamora S, Escudero JR, Solà Roca J, et al. Feasibility and Efficiency Study of a Population-Based Abdominal Aortic Aneurysm

- Screening Program in Men and Women in Spain. *Ann Vasc Surg* 2020;1–9. Doi: 10.1016/j.avsg.2020.11.042.
- 73 Davis M, Harris M, Earnshaw JJ. Implementation of the national health service abdominal aortic aneurysm screening program in England. *J Vasc Surg* 2013;**57**(5):1440–5. Doi: 10.1016/j.jvs.2012.10.114.
- 74 NHS AAA Screening Programme. Essential elements in developing an abdominal aortic aneurysm screening and surveillance programme. <http://aaa.screening.nhs.uk>. Accessed November 26, 2012.
- 75 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* 2021;**372**. Doi: 10.1136/bmj.n71.
- 76 Adachi K, Iwasawa T, Ono T. Screening for abdominal aortic aneurysms during a basic medical checkup in residents of a Japanese rural community. *Surg Today* 2000;**30**(7):594–9. Doi: 10.1007/s005950070098.
- 77 Castro-Ferreira R, Barreira R, Mendes P, Couto P, Peixoto F, Aguiar M, et al. First Population-Based Screening of Abdominal Aortic Aneurysm in Portugal. *Ann Vasc Surg* 2019;**59**(February 2019):48–53. Doi: 10.1016/j.avsg.2018.12.091.
- 78 Salvador-González B, Martín-Baranera M, Borque-Ortega A, Sáez-Sáez RM, de Albert-Delas Vigo M, Carreño-García E, et al. Prevalence of Abdominal Aortic Aneurysm in Men Aged 65-74 Years in a Metropolitan Area in North-East Spain. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2016;**52**(1):75–81. Doi: 10.1016/j.ejvs.2016.04.005.
- 79 Sisó-Almirall A, Kostov B, González MN, Salami DC, Jiménez AP, Solé RG, et al. Abdominal aortic aneurysm screening program using hand-held ultrasound in primary healthcare. *PLoS One* 2017;**12**(4):1–16. Doi: 10.1371/journal.pone.0176877.

- 80 Barba Á, de Céniga MV, Estallo L, de La Fuente N, Viviens B, Izagirre M. Prevalence of abdominal aortic aneurysm is still high in certain areas of southern Europe. *Ann Vasc Surg* 2013;**27**(8):1068–73. Doi: 10.1016/j.avsg.2013.01.017.
- 81 Salcedo Jódar L, Alcázar Carmona P, Tenías Burillo JM, García Tejada R. Prevalencia del aneurisma de aorta abdominal en varones de 65-80 años de una población rural. *Semergen* 2014;**40**(8):425–30. Doi: 10.1016/j.semerg.2014.01.013.
- 82 Raju SM, Pedersen OM, Aslaksen AM. Ultrasound measurement of the luminal diameter of the abdominal aorta and iliac arteries in patients without vascular disease. *J Vasc Surg* 1993;**17**(3):596–601. Doi: 10.1067/mva.1993.39525.
- 83 Lederle FA. The Aneurysm Detection and Management Study Screening Program. *Arch Intern Med* 2000;**160**(10):1425. Doi: 10.1001/archinte.160.10.1425.
- 84 Zhu F, Arshi B, Ikram MA, de Knecht RJ, Kavousi M. Sex-specific normal values and determinants of infrarenal abdominal aortic diameter among non-aneurysmal elderly population. *Sci Rep* 2021;**11**(1):1–7. Doi: 10.1038/s41598-021-97209-3.
- 85 Wilmink ABM, Pleumeekers HJCM, Hoes AW, Hubbard CS, Grobbee DE, Quick CRG. The infrarenal aortic diameter in relation to age: Only part of the population in older age groups shows an increase. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1998;**16**(5):431–7. Doi: 10.1016/S1078-5884(98)80013-0.
- 86 Sconfienza LM, Santagostino I, di Leo G, Piazza R, Gozzi G, Trimarchi S, et al. When the diameter of the abdominal aorta should be considered as abnormal? A new ultrasonographic index using the wrist circumference as a body build reference. *Eur J Radiol* 2013;**82**(10):e532–6. Doi: 10.1016/j.ejrad.2013.06.008.
- 87 Patel AS, Mackey RH, Wildman RP, Thompson T, Matthews K, Kuller L, et al. Cardiovascular risk factors associated with enlarged diameter of the abdominal aortic and iliac arteries in healthy women. *Atherosclerosis* 2005;**178**(2):311–7. Doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.08.026.

- 88 Morris-Stiff G, Haynes M, Ogunbiyi S, Townsend E, Shetty S, Winter RK, et al. Is assessment of popliteal artery diameter in patients undergoing screening for abdominal aortic aneurysms a worthwhile procedure. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2005;**30**(1):71–4. Doi: 10.1016/j.ejvs.2005.02.046.
- 89 Dawson I, van Bockel JH, Brand R, Terpstra JL. Popliteal artery aneurysms. *J Vasc Surg* 1991;**13**(3):398–407. Doi: 10.1067/mva.1991.25131.
- 90 Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic reference values for aortic root size: The Framingham Heart Study. *Journal of the American Society of Echocardiography* 1995;**8**(6):793–800. Doi: 10.1016/S0894-7317(05)80003-3.
- 91 Wang X, Zhao W jun, Shen Y, Zhang R li. Normal Diameter and Growth Rate of Infrarenal Aorta and Common Iliac Artery in Chinese Population Measured by Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Ann Vasc Surg* 2020;**62**:238–47. Doi: 10.1016/j.avsg.2019.05.030.
- 92 Takei H, Ishikawa S, Otaki A, Sakata K, Aizaki M, Sato Y, et al. Screening for abdominal aortic aneurysm and occlusive peripheral vascular disease in Japanese residents. *Surg Today* 1995;**25**(7):608–11. Doi: 10.1007/BF00311434.
- 93 Jasper A, Harshe G, Keshava S, Kulkarni G, Stephen E, Agarwal S. Evaluation of normal abdominal aortic diameters in the Indian population using computed tomography. *J Postgrad Med* 2014;**60**(1):57. Doi: 10.4103/0022-3859.128813.
- 94 Ullah S, Imtiaz N, Ullah S, Fahad MS, Nisar U, Ibrahim N. Evaluation Of Normal Diameter Of Infra-Renal Aorta In A Pakistani Population Using Contrast-Enhanced Computed Tomography. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2022;**34**(4):838–42. Doi: 10.55519/JAMC-04-10969.
- 95 Joh JH, Ahn HJ, Park HC. Reference diameters of the abdominal aorta and iliac arteries in the Korean population. *Yonsei Med J* 2013;**54**(1):48–54. Doi: 10.3349/ymj.2013.54.1.48.

- 96 Jaakkola P, Hippeläinen M, Farin P, Rytönen H, Kainulainen S, Partanen K. Interobserver variability in measuring the dimensions of the abdominal aorta: Comparison of ultrasound and computed tomography. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 1996;**12**(2):230–7. Doi: 10.1016/S1078-5884(96)80112-2.
- 97 National Center for Health Statistics (U.S.), National Health and Nutrition Examination Survey (U.S.), Hispanic Health and Nutrition Examination Survey (U.S.). Anthropometric reference data for children and adults : United States, 2007-2010. n.d.
- 98 McDowell MA, Fryar CD, Ogden CL, National Center for Health Statistics (U.S.), National Health and Nutrition Examination Survey (U.S.). Anthropometric reference data for children and adults, United States, 1988-1994. n.d.
- 99 Gordon CC, Bradtmiller B. Anthropometric change: Implications for office ergonomics. *Work*, vol. 41. 2012. pp. 4606–11.
- 100 Johansson M, Zahl PH, Siersma V, Jørgensen KJ, Marklund B, Brodersen J. Benefits and harms of screening men for abdominal aortic aneurysm in Sweden: a registry-based cohort study. *The Lancet* 2018;**391**(10138):2441–7. Doi: 10.1016/S0140-6736(18)31031-6.
- 101 Jacomelli J, Summers L, Stevenson A, Lees T, Earnshaw JJ. Impact of the first 5 years of a national abdominal aortic aneurysm screening programme. *Br J Surg* 2016;**103**(9):1125–31. Doi: 10.1002/bjs.10173.
- 102 Grøndal N, Sjøgaard R, Lindholt JS. Baseline prevalence of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease and hypertension in men aged 65-74 years from a population screening study (VIVA trial). *British Journal of Surgery* 2015;**102**(8):902–6. Doi: 10.1002/bjs.9825.
- 103 Lee ES, Pickett E, Hedayati N, Dawson DL, Pevec WC. Implementation of an aortic screening program in clinical practice: Implications for the Screen for Abdominal Aortic Aneurysms Very Efficiently (SAAAVE) Act. *J Vasc Surg* 2009;**49**(5):1107–11. Doi: 10.1016/j.jvs.2008.12.008.

- 104 Grimshaw GM, Docker MF. Accurate screening for abdominal aortic aneurysm. *Clinical Physics and Physiological Measurement* 1992;**13**(2):135–8. Doi: 10.1088/0143-0815/13/2/005.
- 105 Pleumeekers HJCM, Hoes AW, van der Does E, van Urk H, Hofman A, de Jong PTVM, et al. Aneurysms of the abdominal aorta in older adults: The rotterdam study. *Am J Epidemiol* 1995;**142**(12):1291–9. Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a117596.
- 106 Vazquez C, Sakalihan N, D’Harcour JB, Limet R. Routine ultrasound screening for abdominal aortic aneurysm among 65- and 75-year-old men in a city of 200,000 inhabitants. *Ann Vasc Surg* 1998;**12**(6):544–9. Doi: 10.1007/s100169900198.
- 107 Singh K, Bønaa KH, Jacobsen BK, Bjørk L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromsø study. *Am J Epidemiol* 2001;**154**(3):236–44. Doi: 10.1093/aje/154.3.236.
- 108 Jamrozik K, Spencer CA, Lawrence-Brown MM, Norman PE. Does the Mediterranean paradox extend to abdominal aortic aneurysm? *Int J Epidemiol* 2001;**30**(5):1071–5. Doi: 10.1093/ije/30.5.1071.
- 109 Wilmink ABM, Hubbard CS, Day NE, Quick CRG. The incidence of small abdominal aortic aneurysms and the change in normal infrarenal aortic diameter: Implications for screening. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2001;**21**(2):165–70. Doi: 10.1053/ejvs.2000.1285.
- 110 Wong YYE, Flicker L, Yeap BB, McCaul KA, Hankey GJ, Norman PE. Is hypovitaminosis D associated with abdominal aortic aneurysm, and is there a dose-response relationship? *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2013;**45**(6):657–64. Doi: 10.1016/j.ejvs.2013.03.015.
- 111 Makrygiannis G, Labalue P, Erpicum M, Schlitz M, Seidel L, el Hachemi M, et al. Extending Abdominal Aortic Aneurysm Detection to Older Age Groups: Preliminary Results from the Liège Screening Programme. *Ann Vasc Surg* 2016;**36**(June 2016):55–63. Doi: 10.1016/j.avsg.2016.02.034.

- 112 Meecham L, Jacomelli J, Pherwani AD, Earnshaw J. Editor's Choice – Self-referral to the NHS Abdominal Aortic Aneurysm Screening Programme. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 2016;**52**(3):317–21. Doi: 10.1016/j.ejvs.2016.04.002.
- 113 Crilly MA, Mundie A, Bachoo P, Bruce P, Colvin FA, Geddes WA, et al. Clinical Agreement between Nurses in the Ultrasound Measurement of Abdominal Aortic Diameter within a National Screening Programme. *Ann Vasc Surg* 2016;**33**:194–201. Doi: 10.1016/j.avsg.2015.11.020.
- 114 Liisberg M, Diederichsen AC, Lindholt JS. Abdominal ultrasound-scanning versus non-contrast computed tomography as screening method for abdominal aortic aneurysm - a validation study from the randomized DANCAVAS study. *BMC Med Imaging* 2017;**17**(1):1–8. Doi: 10.1186/s12880-017-0186-8.
- 115 del Brutto OH, Matcha G, Mera RM, del Brutto VJ, Costa AF, Castillo PR. On the association between abdominal aorta and basilar artery diameters: a population-based study in community-dwelling older adults. *J Ultrasound* 2020;**23**(1):31–5. Doi: 10.1007/s40477-018-0338-x.

15. LLISTAT DE FIGURES I TAULES

FIGURES:

Figura 1 _ Esquema dels tres tipus de mesura ecogràfica del diàmetre aòrtic màxim antero-posterior en respecte als límits de la paret aòrtica: 1) Outer to Outer (OTO), 2) Leading edge to Leading edge (LTL), 3) Inner to inner (ITI).

Figura 2 _ Histograma de la distribució global del DA (mm).

Figura 3 _ Corba que mostra la distribució normal del DA en la població global i per sexes.

Figura 4 _ Correlació entre Superfície corporal i DA (R: 0.411, $p < 0.001$).

Figura 5 _ Diagrama de flux PRISMA del procés de selecció de publicacions per la inclusió en la Revisió Sistemàtica i Meta-anàlisi del DA a nivell mundial.

Figura 6 _ Forest plot que mostra els resultats del meta-anàlisi, que inclou 32 publicacions i 44 submostres poblacionals. Es mostra el DA mitjà global i per sexes. Les mostres estan ordenades segons el període de recollida de dades.

Figura 7 _ Mapa-mundi que mostra la distribució geogràfica del DA per continents, de forma global i per sexe. El cercle és proporcional al DA mitjà basat en els resultats de la revisió sistemàtica.

Figura 8 _ Gràfica de bombolles que mostra l'evolució temporal del DA a Europa. Cada bombolla representa una mostra poblacional, i el diàmetre és proporcional a la N inclosa en la mostra.

TAULES:

Taula 1 _ Característiques basals de la població d'estudi de forma global i diferències entre sexes.

Taula 2 _ Resum del model de predicció individual del DA: Diàmetre aòrtic normal esperat per sexe, tabaquisme i SC.

Taula 3 _ Evolució temporal del DA infrarenal a Europa, comparant les dades \leq a 2001 i \geq 2008, estratificat per tipus de tècnica ecogràfica i sexe.

16. ANNEXES I MATERIALS
COMPLEMENTARIS

ANNEX 1

Estratègia de cerca sistemàtica estratificada en 4 esglaons, específica per cada meta-buscador bibliogràfic.

PUB MED RESEARCH		
ID	Search	Hits
#1	"aorta, abdominal"[MeSH Terms] OR "aortic aneurysm, abdominal"[MeSH Terms] OR "aorta"[MeSH Terms]	136784
#2	"calibre"[Title/Abstract] OR "diameter"[Title/Abstract] OR "measurement"[Title/Abstract] OR "size"[Title/Abstract]	1732981
#3	"ultraso*"[Title/Abstract] OR "Ultrasonography"[MeSH Terms:noexp] OR "ultrasonography, doppler, duplex"[MeSH Terms]	494171
#4	"screen*"[Text Word] OR "prevalence"[Text Word]) OR "mass screening"[MeSH Terms] OR "population-based"[Text Word]	1690209
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	410

COCHRANE LIBRARY RESEARCH		
ID	Search	Hits
#1	(abdominal aortic aneurysm OR abdominal aorta):ti,ab,kw	1910
#2	MeSH descriptor: [Aorta, Abdominal] explode all trees	338
#3	MeSH descriptor: [Aorta] explode all trees	990
#4	#1 OR #2 OR #3	2521
#5	(calibre OR diameter OR measurement OR size):ti,ab,kw	175230
#6	(ultraso*):ti,ab,kw	42658
#7	MeSH descriptor: [Ultrasonography] explode all trees	13820
#8	MeSH descriptor: [Ultrasonography, Doppler, Duplex] explode all trees	890
#9	#6 OR #7 OR #8	46962
#10	MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees	3826
#11	(screen* OR prevalence OR population):ti,ab,kw	203967
#12	#10 OR #11	204268
#13	#12 AND #9 AND #5 AND #4	56

WEB OF SCIENCE RESEARCH		
ID	Search	Hits
#1	TS=(abdominal aorta OR abdominal aortic aneurysm OR infrarenal aorta)	36493
#2	ALL=(calibre OR diameter OR reference values OR size OR measurement)	6252545
#3	TS=(ultraso*)	566891
#4	ALL=(mass screening OR population OR screen* OR population-based OR prevalence)	3704961
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	498

ANNEX 2

Característiques de les 44 submostres d'estudi incloses en la Revisió Sistemàtica i Meta-anàlisi sobre el diàmetre aòrtic normal en la població mundial.

Autor i submostra d'estudi	Any de publicació	Període d'estudi	País, continent	Població (Criteris inclusió)	N	Edat	Mètode de ecogràfic	DA, mm	DA estimat, mm (mitja i IC 95%)
Grimshaw GM, et al ¹⁰⁴	1992	--	England, Europa	Homes 65-75 anys (programa a cribratge AAA)	2668	70.0	ITI	Moda 20 (rang 13-30)	20.7 [20.6; 20.8]
Liddington MI, et al ⁴¹	1992	1988	England, Europa	Homes 65-74 anys (Stroud Aneurysm Survey)	906	68.9	LTL	Mitja 20.1 (DE 5.1) Mediana 19 (rang 12-59)	20.1 [19.8; 20.4]
Pleumeekers HJCM, et al (M) ¹⁰⁵	1995	1989-1993	The Netherlands, Europa	Homes ≥55 anys (Rotterdam Study)	2217	67.2	OTO	Mitja 19.7 (95% IC 19.4-19.9)	19.7 [19.5; 19.9]
Pleumeekers HJCM, et al (F) ¹⁰⁵	1995	1989-1983	The Netherlands, Europa	Dones ≥55 anys (Rotterdam Study)	3066	68.1	OTO	Mitja 16.2 (95% IC 16.1-16.3)	16.2 [16.1; 16.3]
Takei H, et al (M) ⁹²	1995	1992	Japó, Àsia	Homes 60-79 anys (programa a cribratge AAA)	128	70.0	ITI	Mitja 19.6 (DE 2.5)	19.6 [19.2; 20.0]
Takei H, et al (F) ⁹²	1995	1992	Japó, Àsia	Dones 60-79 anys (programa a cribratge AAA)	220	68.0	ITI	Mitja 18.2 (DE 3.2)	18.2 [17.8; 18.6]

Lederle FA, et al (M) ³⁶	1997	1992-1995	USA, North America	Homes actius 50-79 anys als 15Veteran s Affairs medical centers (ADAM study)	67 901	66.0	OTO	Mitja 20.0 (DE 3)	20.0 [20.0; 20.0]
Lederle FA, et al (F) ³⁶	1997	1992-1995	USA, North America	Dones actives 50-79 anys als 15Veteran s Affairs medical centers (ADAM study)	2004	66.0	OTO	Mitja 18.0 (DE 3)	18.0 [17.9; 18.1]
Grimshaw GM, et al. ²⁸	1997	1989-1993	England, Europa	Homes 60-75 anys (Community Aortic Screening Trial)	9771	67.5	--	Mediana (IQR 19-23)	21.0 [20.9; 21.1]
Vazquez C, et al ¹⁰⁶	1998	1995-1996	Belgium, Europa	Homes nascuts entre 1920-1930	727	68.6	OTO	Mitja 18.9 (rang 11.5-60); moda 17; mediana 18	18.9 [18.7; 19.1]
Lindholt JS, et al ¹⁴	1999	1994-1996	Denmark, Europa	Homes 65-73 anys (Programa cribratge AAA)	4176	69.0		Mitja 17.9 (DE 2.9)	17.9 [17.8; 18.0]
Adachi K, et al (*) ⁷⁶	2000	--	Japan, Àsia	Qualsevol persona que assisteix de forma randomitzada a una	1591	68.0	OTO	Mitja 17.2 (DE 2.2)	17.2 [17.1; 17.3]

				visita mèdica bàsica					
K. Singh, et al (M) ¹⁰⁷	2001	1994-1995	Norway, Europa	Homes ≥25 anys (Tromsø Study)	2962	61.3	OTO	Mitja 22.5 (DE 5.4)	22.5 [22.3; 22.7]
K. Singh, et al (F) ¹⁰⁷	2001	1994-1995	Norway, Europa	Dones ≥25 anys (Tromsø Study)	3424	61.4	OTO	Mitja 19.1 (DE 3.3)	19.1 [19.0; 19.2]
Jamrozik K, et al ¹⁰⁸	2001	1996-(?)	Australia, Austràlia	Homes 65-79 anys no institucio nalitzats en (Western Australian AAA screening Program)	12 203	71.6	--	Mitja 22.9 (DE 5.5)	22.9 [22.8; 23.0]
Wilmink ABM, et al ¹⁰⁹	2001	1991-(?)	England, Europa	Homes >50 anys (Huntingdon aneurysm screening programme)	4070	63.0	OTO	Mitja 23 (DE 5)	23.0 [22.8; 23.2]
Morris-Stiff G, et al ⁸⁸	2005	2000-2002	Wales, Europa	Pacients homes (US screening for AAA)	449	67.5	--	Mitja 21 (DE 3)	21.0 [20.7; 21.3]
Matthew S, et al (M) ⁶⁹	2008	1992-1993	USA, North America	Homes 65 anys seleccionats de forma randomitzada dels llistats d'area de salut (Cardiovascular)	1701	75.2	OTO	Mitja 21 (DE 2.9)	21.0 [20.9; 21.1]

				Health Study (CHS))					
Matthew S, et al (F) ⁶⁹	2008	1992-1993	USA, North America	Dones 65 anys seleccionades de forma randomitzada dels llistats d'àrea de salut (Cardiovascular Health Study (CHS))	2617	74.6	OTO	Mitja 18.1 (DE 2.7)	18.1 [18.0; 18.2]
Svensjo S, et al ⁶⁰	2011	2006-2010	Sweden, Europa	Homes 65 anys middle Sweden (programa cribratge AAA)	22,139	65.0	LTL	Mitja i mediana 19 (IC95% 19; 19); rang 9-88; IQR 17-21	19.0 [10.0; 19.0]
Darwood R, et al (1990) ⁶²	2012	1990	England, Europa	Homes 65 anys (segons any naixement) (Gloucestershire AAA screening program)	2499	65.0	ITI	Mitja 21 (DE 5.6)	21.0 [20.8; 21.2]
Darwood R, et al (2009) ⁶²	2012	2009	England, Europa	Homes 65 anys (segons any naixement) (Gloucestershire AAA)	2769	65.0	ITI	Mitja 17 (DE 3.5)	17.0 [16.9; 17.1]

				screening program)					
Barba Á, et al ⁸⁰	2013	2008	Espanya, Europa	Homes nascuts al 1943	781	65.0	OTO	Mitja 20.3 (DE 4.4); rang 14 – 62	20.3 [20.0; 20.6]
Hyun Joh J, et al (M) ⁹⁵	2013	--	South Korea, Àsia	Homes >50 anys (programa a cribratge AAA)	478	63.9	OTO	Mitja 19 (DE 3.6)	19.0 [18.7; 19.3]
Hyun Joh J, et al (F) ⁹⁵	2013	--	South Korea, Àsia	Dones >50 anys. (programa a cribratge AAA)	751	63.9	OTO	Mitja 17.9 (DE 2.8)	17.9 [17.7; 18.1]
Svensjo S, et al. ³⁰	2013	2007-2009	Sweden, Europa	Dones 70 anys (nascudes entre 1937–1939)	5140	70.0	LTL	Mitja 17 (rang 16 - 17); mediana 16 (rang 9 – 54); IQR 15-18	17.0 [16.9; 17.1]
Wong YYE, et al ¹¹⁰	2013	1996-1999	Australia, Austràlia	Homes 65-83 anys (Health in Men Study (HIMS))	4233	76.6	OTO	Mitja 22.8 (DE 4.9); rang 15.9 -79.2 mm	22.8 [22.7; 22.9]
Salcedo Jódar L, et al ⁸¹	2014	2012	Espanya, Europa	Cohort poblacion al homes 65-80 anys	300	72.7	--	Mitja 19; IQR 3.7; rang 13 – 53	19.0 [18.7; 19.3]
Makrygianis G, et al (M) ¹¹¹	2016	2014	Belgium, Europa	Homes 65-85 anys identificats en registre local	722	73.6	OTO	Mitja 18 (DE 2.4)	18.0 [17.8; 18.2]

				(Programa cribratge AAA)					
Makrygianis G, et al (F) ¹¹¹	2016	2014	Belgium, Europa	Dones 74-85 anys identificades en registre local (Programa cribratge AAA)	379	78.8	OTO	Mitja 15.5 (DE 1.9)	15.5 [15.3; 15.7]
Jacomelli J, et al ¹⁰¹	2016	2009-2013	England, Europa	Homes 65 anys (NHS AAA screening program, NAAASP)	700 000	65.0	ITI	Mitja 18; rang 7 - 111; IQR 16-19	18.0 [18.0; 18.0]
Salvador-González B, et al ⁷⁸	2016	2007-2010	Espanya, Europa	Homes 65-74 anys	651	70.2	ITI	Mitja 19.2 (DE 2.9)	19.2 [19.0; 19.4]
Meecham L, et al ¹¹²	2016	2009-2014	England, Europa	Homes >65 anys self-referred to NHS AAA screening program, NAAASP	58,999	73.0	ITI	Mitja 19; rang 8 - 121	19.0 [19.0; 19.0]
Crilly MA, et al ¹¹³	2016	2014	Scotland, Europa	Homes 65 anys, o >65 anys si acudeixen de forma voluntària (programa cribratge AAA)	63	65.5	ITI	Mitja 18.1 (DE 18) ; rang 12.8 – 24.5	18.1 [17.7; 18.5]
Sisó-Almirall A, et al ⁷⁹	2017	2013	Espanya, Europa	Homes >60 anys (Programa cribratge AAA)	1010	71.3	OTO	Mediana 17 (IQR 16 - 19)	17.3 [17.1; 17.4]

Liisberg M, et al ¹¹⁴	2017	2014	Denmark, Europa	Homes 65-74 (DANCAV AS** pilot screening program)	529	69.4	OTO	Mitja 21.2 (DE 5.0)	21.2 [20.8; 21.6]
Persson SE, et al (1999, M) ⁶³	2017	1999	Sweden, Europa	Homes 65-75 anys (programa cribratge AAA)	248	70.3	OTO	Mitja 26.9 (DE 7.1)	26.9 [26.0; 27.8]
Persson SE, et al (1999, F) ⁶³	2017	1999	Sweden, Europa	Dones 65-75 anys (programa cribratge AAA)	256	70.3	OTO	Mitja 22.3 (DE 3.5)	22.3 [21.9; 22.7]
Persson SE, et al (2010, M) ⁶³	2017	2010	Sweden, Europa	Homes 65-75 anys (programa cribratge AAA)	265	70.3	LTL	Mitja 18.7 (DE 4.9)	18.7 [18.1; 19.3]
Persson SE, et al (2010, F) ⁶³	2017	2010	Sweden, Europa	Dones 65-75 anys (Programa cribratge AAA)	275	71.1	LTL	Mitja 15.4 (DE 3.3)	15.4 [15.0; 15.8]
Del Brutto OH, et al (M) ¹¹⁵	2018	--	Ecuador, South America	Homes ≥60 anys identificats per enquesta porta-porta	109	69.5	OTO	Mitja 21.8 (DE 3.2)	21.8 [21.2; 22.4]
Del Brutto OH, et al (F) ¹¹⁵	2018	--	Ecuador, South America	Dones ≥60 anys identificades per enquesta porta-porta	168	69.5	OTO	Mitja 18.5 (DE 2.5)	18.5 [18.1; 18.8]

Starck J, et al ⁴²	2019	2010-2015	Sweden, Europa	Homes 65 anys (National population-based Registry) (programa cribratge AAA)	14,864	65.0	LTL	Mitja 19.4 (IC95% 19.3 - 19.4); mediana 19; IQR: 2.9	19.4 [19.4; 19.4]
Castro-Ferreira R, et al ⁷⁷	2019	2016	Portugal, Europa	Homes 65 anys d'una àrea de Salut d'atenció primària	715	72.3	ITI	Mitja 19.17 (DE 2.8)	19.2 [10.0; 19.4]
(*) Dades estratificades per sexe no disponibles (**) Danish Cardiovascular Screening Trial IC Interval de confiança; DE Desviació estandard; IQR Rang Inter quartil; (M) Homes/Male; (F) Dones/Female; ITI inner edge to inner edge; LTL leading edge to leading edge; OTO outer edge to outer edge.									

