

Ο ρόλος των ορμονών του άξονα ρενίνης-αγγειο-τενσίνης-αλδοστερόνης στην αρτηριακή σκληρία*

Π. Ζεμπεκάκης
Γ. Κλαδάς
Γ. Χατζής
Μ. Ποικιλίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γενικευμένη σκλήρυνση των αγγείων ως σήμα κατατεθέν της φυσιολογικής γήρανσης έχει αναγνωριστεί ακόμη και σε αρχαία ιστορικά κείμενα. Συνεχίζει, ωστόσο να αποτελεί αντικείμενο παρατήρησης και έρευνας κυρίως λόγω συσχέτισης της με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) είναι γνωστό ότι εμπλέκεται στον έλεγχο της υπέρτασης. Παράλληλα, μελέτες in vitro και σε πειραματόζωα και λιγότερο σε ανθρώπους καταδεικνύουν την επίδραση ΣΡΑΑ στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας με μηχανισμούς που βλάπτουν κυρίως τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων. Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με τις ορμόνες του άξονα και ιδίως της αλδοστερόνης στην αρτηριακή σκληρία.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι μεσαίες και μεγάλες αρτηρίες με την πάροδο των ετών επηρεάζονται από δύο διαφορετικές αλλά σχετιζόμενες νοσογόνες διαδικασίες: την αθηροσκλήρωση που χαρακτηρίζεται από συσσώρευση λιπιδίων, φλεγμονή, ίνωση και τοπικό σχηματισμό πλακών και την αρτηριοσκλήρυνση, δηλαδή τις σχετιζόμενες με την ηλικία και τα μεταβολικά νοσήματα δομικές αλλαγές στο αρτηριακό τοίχωμα που σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία. Με την αύξηση της ηλικίας παρατηρείται επασβέστωση είτε στον έσω είτε στο μέσο χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος: η πρώτη σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση ενώ η δεύτερη με την αρτηριοσκλήρυνση. Κυρίως η επασβέστωση του μέσου χιτώνα φαίνεται να αυξάνει την αρτηριακή σκληρία¹. Παράλληλα εκφυλιστικές αλλοιώσεις στις ελαστικές ίνες του αγγειακού τοιχώματος που προηγούνται της αρτηριακής σκληρίας καθιστούν τα αγγεία περισσότερο ευπαθή στην επασβέστωση, υποδεικνύοντας την ύπαρξη φαύλου κύκλου μεταξύ των δύο διαδικασιών¹⁻³.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ανεξάρτητος σημαντικός προγνωστικός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο και καρδιαγγειακού θανάτου⁴⁻⁶.

Συμβάλλει σημαντικά σε καρδιαγγειακές νόσους σε ηλικιω-

Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση,
Α' Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο
ΑΧΕΠΑ

* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

μένα άτομα⁷⁻¹¹ και συνδέεται θετικά με τη συστολική υπέρταση¹², τη στεφανιαία νόσο, τα αγγειακά εγγεφαλικά⁶, την καρδιακή ανεπάρκεια¹³ και την κολπική μαρμαρυγή¹⁴. Η αρτηριακή σκληρία αναγνωρίζεται σήμερα ως μια σημαντική συνέπεια της γήρανσης που έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί επιβλαβείς αγγειακές εκδηλώσεις όπως ο διαβήτης, η αθηροσκληρώση και η νεφρική νόσος μεταξύ άλλων¹⁵. Ως εκ τούτου, υπάρχει μια σταθερή αύξηση στην επίπτωση και τον επιπολασμό των δεικτών αγγειακής ακαμψίας σε αυτές τις συνθήκες και αυτοί είναι συνήθως η πίεση παλμού και η μεμονωμένη συστολική υπέρταση¹⁶⁻¹⁹.

Μελέτες δείχνουν ότι η αλδοστερόνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, μυοκαρδιακής ίνωσης και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας συμβάλλοντας έτσι στην αρτηριακή σκληρία.

Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα μέχρι τώρα δεδομένα σχετικά με τις ορμόνες του άξονα και ιδίως της αλδοστερόνης στην αρτηριακή σκληρία.

ΟΡΜΟΝΕΣ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ-ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS) ή το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) είναι ένα σύστημα ορμονών που ρυθμίζει την αρτηριακή πίεση και την ισορροπία των υγρών²⁰.

Όταν η νεφρική αιμάτωση είναι μειωμένη, τα νεφρικά παρασπειραματικά κύτταρα μετατρέπουν την προρενίνη (ήδη παρούσα στο αίμα), σε ρενίνη και την εκκρίνουν απευθείας στην κυκλοφορία. Η ρενίνη του πλάσματος πραγματοποιεί τη μετατροπή του αγγειοτενσινογόνου που απελευθερώνεται από το ήπαρ σε αγγειοτενσίνη I²¹. Η αγγειοτενσίνη I μετατρέπεται στη συνέχεια σε αγγειοτενσίνη II από το μετατροπτικό ενζύμο της αγγειοτενσίνης, ένζυμο που βρίσκεται στους πνεύμονες. Η αγγειοτενσίνη II είναι ένα ισχυρό αγγειο-ενεργό πεπτίδιο που προκαλεί σύσπαση των αιμοφόρων αγγείων, με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης του αίματος²². Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει επίσης την έκκριση της ορμόνης αλδοστερόνης από το φλοιό των επινεφριδίων. Η αλδοστερόνη αυξάνει την επαναπορρόφηση νατρίου και νερού από τα νεφρικά σωληνάκια, με αποτέλεσμα αύξηση του όγκου

των εξωκυττάρων υγρών του σώματος, που αυξάνει επίσης την αρτηριακή πίεση.

Η σχέση των δύο ορμονών πιο συχνά περιγράφεται με το λόγο της ρενίνης προς την αλδοστερόνη (aldosterone to renin ratio-ARR). Αύξηση του λόγου αυτού δηλώνει απρόσφορη έκκριση αλδοστερόνης και αλατοευαισθησία ακόμα και όταν τα επίπεδα των ορμονών είναι φυσιολογικά.

Η μελέτη Framingham ανέδειξε τα επίπεδα της ρενίνης και αλδοστερόνης ως ένα κληρονομικό χαρακτηριστικό και έδειξε ότι υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ του ARR και του κινδύνου να εμφανιστεί υπέρταση^{22,23}. Επίσης ο δείκτης ARR βρέθηκε να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου σε μία ομάδα ιαπώνων μετά από 18 έτη παρακολούθησης²⁴.

Ο πρωτοπαθείς αλδοστερονισμός (ΠΑ) είναι η συχνότερη αιτία δευτεροπαθούς υπέρτασης με επικράτηση 19% σε μέτρια προς σοβαρή υπέρταση²⁵ μεταξύ των ασθενών που εισάγονται σε κέντρα υπέρτασης.

Μπορεί να διακριθεί σε ιδιοπαθή υπερπλασία των επινεφριδίων, σε αδένωμα που παράγει αλδοστερόνη (σπάνια καρκίνωμα), και σε σπάνιες οικογενείς μορφές.

Η ταξινόμηση αυτή διευκολύνει τον εντοπισμό των δυνητικά χειρουργικά ιάσιμων περιπτώσεων.

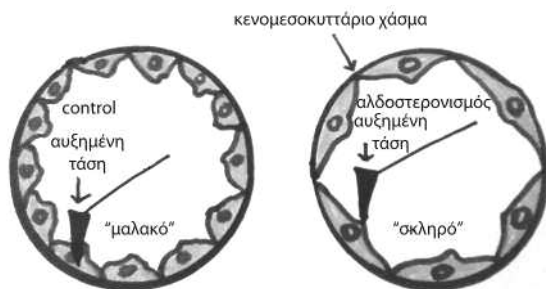
Θεραπεία του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού αποτελεί η ετερόπλευρη επινεφριδεκτομή ή χορήγηση ανταγωνιστών των αλατοκορτικοειδών, τα οποία μειώνουν την επιβλαβή επίδραση της αλδοστερόνης στο καρδιαγγειακό σύστημα²⁶.

Σύμφωνα με τον Hans Oberleithner η αλδοστερόνη δρα όχι μόνο στα επιθηλιακά κύτταρα του νεφρού και του εντέρου αλλά και σε μη επιθηλιακά σημεία στον εγκέφαλο, την καρδιά και στα αγγεία. Πιο συγκεκριμένα σε επίπεδο ενδοθηλίου φαίνεται να προκαλούνται διαταραχές στην ελαστικότητα και το κολλαγόνο, φλεγμονώδης αντίδραση των κυττάρων, υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την μυϊκή ακαμψία²⁷. Το νεφρικό και το αγγειακό επιθήλιο έχουν κοινά χαρακτηριστικά. Εκφράζουν υποδοχείς αλατοκορτικοειδών και διαύλους νατρίου. Επιπλέον το ενδοθήλιο απαντά στην αμιλορίδη. Παρατηρήθηκε αύξηση της ακαμψίας των ενδοθηλιακών κυττάρων σε θεραπεία με αλδοστερόνη, λόγω αυξημένης πίεσης στο κορυφαίο τμήμα της μεμβράνης. Αυξημένη κυτταρική ακαμψία αναμένεται σύμφω-

να με το νόμο Laplace. Η τάση στην μεμβράνη θα έπρεπε να αυξάνει με την αύξηση της κυτταρικής διαμέτρου. Εκτός αυτής της «βιοφυσικής εξήγησης» της προκαλούμενης από την αλδοστερόνη η ακαμψία των ενδοθηλιακών κυττάρων μπορεί επίσης να εξηγηθεί από την τροποποίηση των NADH/NADPH εξαρτώμενων οξειδασών και/ή το μονοπάτι της συνθάσης του νιτρικού οξειδίου. Προφανώς η αλδοστερονοεπαγόμενη παραγωγή ανιόντος υπεροξειδίου θα μπορούσε να προκαλέσει σκλήρυνση των ενδοθηλιακών κυττάρων με άγνωστους προς το παρόν μοριακούς μηχανισμούς. Μπορούμε να υποθέσουμε πως κατά την έκθεση στην αλδοστερόνη ένα μικρό ποσοστό κυτταρικών συνάψεων δεν μπορεί να ανεχθεί τις αυξημένες μηχανικές δυνάμεις (π.χ. τάση κυτταρικών μεμβρανών) και ως εκ τούτου αναπτύσσονται χάσματα. Ένας τέτοιος μηχανισμός θα μπορούσε να συνεισφέρει στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που παρατηρείται στον υπεραλοστερονισμό^{7,26,28-31}.

Μελέτες της δράσης των ορμονών του άξονα στην αρτηριακή σκληρία *in vitro* και σε πειραματόζωα.

In vitro μελέτες σε καλλιέργειες ανθρωπίνων ενδοθηλιακών κυττάρων έδειξαν πως η αλδοστερόνη αυξάνει τον όγκο, την ακραία επιφάνεια και την κυτταρική ακαμψία. Αναδείχθηκαν κενά μεταξύ των κυτταρικών συνάψεων καθώς και αύξηση της εναπόθεσης πρωτεϊνών κάτω από τη στοιβάδα των ενδοθηλιακών κυττάρων. Συμπερασματικά, η αλδοστερόνη αναδιαμορφώνει το ανθρώπινο ενδοθήλιο *in vitro*.



Εικόνα 1. Δομικές και λειτουργικές αλλαγές στο ενδοθήλιο που προκαλούνται από την αλδοστερόνη. Τα κύτταρα αναπτύσσονται σε μέγεθος και επιφάνεια ενώ ο αριθμός των κυττάρων ανά τμήμα του ενδοθηλίου μειώνεται. Η κυτταρική επιπέδωση προκαλεί αυξημένη τάση στην κυτταρική μεμβράνη και το σχηματισμό μεσοκυττάρων χάσμάτων. Τα κύτταρα γίνονται άκαμπτα και παρατηρείται μη εκλεκτική ενδοθηλιακή απώλεια ουσιών³².

In vitro μελέτες επίσης ανέδειξαν την προκαλούμενη από την αλδοστερόνη συσώρευση διαφορετικών τύπων κολλαγόνων ινών και αυξητικών παραγόντων στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα³³.

Έμμεση πληροφόρηση για τη σχέση της αλδοστερόνης παρέχεται από μελέτες σε πειραματόζωα. Η επλερενόνη και η υδραλαζίνη εμπόδισαν την αυξημένη αναλογία μέσου-έσω χιτώνα σε ποντικούς που υποβλήθηκαν σε φόρτηση με αλάτι. Στα ίδια πειραματόζωα φάνηκε η επλερενόνη να δύναται να αποτρέψει την αυξημένη αγγειακή ακαμψία³⁴.

ΜΕΛΕΤΕΣ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΤΟΥ ΑΞΟΝΑ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ

Περιορισμένα δεδομένα παρέχονται για συσχέτιση αλδοστερόνης και αρτηριακής σκληρίας σε ανθρώπους λόγω του μικρού αριθμού μελετών.

Λόγω αδυναμίας χειρουργικής προσέγγισης της αορτής για αιμοδυναμικές μετρήσεις, έμμεσοι τρόποι και τεχνικές έχουν εξελιχθεί για να αξιολογηθεί η ελαστικότητα της αορτής και ειδικότερα η αρτηριακή σκληρία. Μερικές από αυτές τις τεχνικές είναι χρήσιμες για την εκτίμηση κεντρικής αρτηριακής ακαμψίας, ενώ άλλοι, παρέχουν πληροφορίες σχετικά με την ελαστικότητα περιφερικών αγγείων πιο προσιτών σε μέτρηση. Ο Cooper et al εξέτασαν τη συσχέτιση της κυκλοφορούσας αλδοστερόνης με την αρτηριακή σκληρία σε νορμοτασικούς υπέρβαρους και παχύσαρκους νεαρούς ενήλικες³⁵. Εξέτασαν δείγμα νεαρών ενηλίκων με BMI $32,5 \pm 3,9$ Kg/m² (mean \pm sd) και συμπέραναν πως τα επίπεδα αλδοστερόνης του ορού παίζουν ρόλο στη φλεγμονώδη αντίδραση του αγγειακού τοιχώματος και την αορτική σκληρία των συγκεκριμένων ασθενών^{35,36}.

Ο Rosa et al διερεύνησαν την επίδραση της υπερπαραγωγής αλδοστερόνης στην περιφερική αρτηριακή σκληρία, σε ασθενείς με ΠΑ σε σύγκριση με ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Σαράντα εννέα ασθενείς με επιβεβαιωμένο ΠΑ και 49 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση εξισώθηκαν ως προς την ηλικία, πίεση του αίματος, το δείκτη μάζας σώματος, λιπιδαιμικό προφίλ και τη γλυκόζη νηστείας. Τόσο η περιφερική όσο και η κεντρική PWV ήταν σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς ΠΑ σε σύγκριση με τους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, ενώ η κλινική αρτηριακή πίεση ήταν παρόμοια. Τα επίπεδα αλδοστε-

ρόνης πλάσματος ήταν ο κύριος προγνωστικός δείκτης της περιφερικής PWV σε ΠΑ. Τα δεδομένα δείχνουν ότι η υπερπαραγωγή της αλδοστερόνης της ΠΑ δεν επηρεάζει κατά προτίμηση το κεντρικό αρτηριακό σύστημα. Η ινοβλαστική επίδραση των υψηλότερων επιπέδων της αλδοστερόνης προκαλεί αλλαγές σε κεντρικές ελαστικού τύπου καθώς και περιφερικές μυϊκού τύπου αρτηρίες με επακόλουθη αύξηση της αρτηριακής σκληρίας³³.

Η ομάδα του Shapiro έχει ερευνήσει μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ της υπερβολικής αλδοστερόνης, που αντικατοπτρίζεται στην αυξημένη αναλογία αλδοστερόνης: ρενίνης (aldosterone to renin ratio, ARR) και της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) σε νεαρούς υγιείς ενήλικες. Εξήντα άτομα αξιολογήθηκαν για το προφίλ των λιπιδίων, γλυκόζης, hs-CRP, ρενίνης και αλδοστερόνης. Η PWV μετρήθηκε χρησιμοποιώντας Sphygmocor (έκδοση 7 • 1, AtCor Ιατρική, Σίδνεϊ, Αυστραλία). Η ARR συσχετίστηκε σημαντικά με την PWV ($r = 0,298$, $P = 0,02$). Η ARR φάνηκε να μην σχετίζεται με τις ανθρωπομετρικές μεταβλητές, την αρτηριακή πίεση, τις μεταβολικές και φλεγμονώδεις παραμέτρους. Εν κατακλείδι, η ARR συσχετίστηκε σημαντικά με PWV και μπορεί η αλδοστερόνη να έχει άμεσες επιδράσεις στο αγγειακό τοίχωμα, οι οποίες δεν σχετίζονται με αλλαγές σε συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου³⁷.

Από την cross-sectional μελέτη των Wolfgang et al υποδεικνύεται θετική συσχέτιση της σκλήρυνσης όλων των αρτηριών με βιοδείκτες ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ, του αναστολέα-1 ενεργοποίησης του πλασμινογόνου με την κεντρική αρτηριακή σκληρία και την c-αντιδρώσα πρωτεΐνη με την ανάκλαση του κύματος. Αυτές οι παρατηρήσεις υποστηρίζουν τη σκέψη διαφορετικών επιδράσεων των βιολογικών οδών στις μετρήσεις της αγγειακής σκληρίας³⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ακαμψία στο μεγαλύτερο κεντρικό αρτηριακό σύστημα, δηλαδή το αορτικό δένδρο, συμβάλλει σημαντικά στα καρδιαγγειακά νοσήματα σε ηλικιωμένα άτομα και συσχετίζεται με τη συστολική υπέρταση, στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια και κολπική μαρμαρυγή, που είναι οι κύριες αιτίες θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Έτσι, λιγότερο επεμβατικές και πιο ακριβείς μετρήσεις της αρτηριακής σκληρίας έχουν αναπτυχθεί, οι οποίες

αποδεικνύονται χρήσιμες ως διαγνωστικά μέσα, παθολογικοί και προγνωστικοί δείκτες νόσου.

Η ιδιοπαθής υπέρταση συνδέεται με αναδιαμόρφωση των μεγάλων και μικρών αγγείων που επηρεάζει την καρδιαγγειακή πρόγνωση.

Διαχρονική παρακολούθηση των υπερτασικών ασθενών έδειξε μείωση της σκληρίας των μεγάλων αγγείων εν μέρει ανεξάρτητα από τη μείωση της πίεσης του αίματος, γεγονός που υποδηλώνει ειδικές φαρμακολογικές επιδράσεις της αντιυπερτασικής θεραπείας. Οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης ανήκουν στους παράγοντες που έχουν αποδειχθεί ότι επηρεάζουν την αγγειακή αναδιαμόρφωση σε μεγαλύτερο βαθμό.

Η τροποποίηση του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της σωματικής άσκησης και της μείωσης του βάρους, βελτιώνει επίσης την αναδιαμόρφωση μεγάλων και μικρών αγγείων.

Νέα αντιυπερτασικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της νεπριλυσίνης που σχετίζονται με έναν αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης, των αναστολέων της συνθάσης της αλδοστερόνης και νέες τεχνικές όπως η νεφρική συμπαθητική απονεύρωση³⁹ και διέγερση τασεοϋποδοχέων, μπορούν να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην αγγειακή αναδιαμόρφωση και είναι επί του παρόντος υπό αξιολόγηση.

SUMMARY

Zebekakis P, Pikilidou M, Kladas G, Hatzis G. The role of the renin-angiotensin-aldosterone axis hormones on arterial stiffness. *Arterial Hypertension* 2016; 25: 15-20.

Vascular stiffening as a sign of aging has already been recognized even through ancient historic texts. As arterial stiffening is correlated with cardiovascular diseases, it remains really interesting for scientists. Activation of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is related to regulation of arterial hypertension. Many studies in vitro and laboratory animals and less in human specimens seem to prove the relationship between RAAS and arterial stiffening through mechanisms that damage the endothelial cells.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mackey RH, Venkitachalam L, Sutton-Tyrrell K. Calcifications, arterial stiffness and atherosclerosis. *Adv Cardiol* 2007; 44: 234-244.

2. *Cecelja M, Jiang B, Bevan L, Frost ML, Spector TD, Chowienczyk PJ.* Arterial stiffening relates to arterial calcification but not to noncalcified atheroma in women. A twin study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1480-1486.
3. *Ποικιλίδου Μ, Γιαβροπούλου Μ, Παπακωνσταντίνου Ε, Λαζαρίδης Α.* Ο ρόλος των οστεοπρογονικών κυττάρων στην αρτηριακή υπέρταση. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2013; 22: 20-26.
4. *Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002; 39: 10-15.
5. *Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al.* Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657-663.
6. *Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al.* Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-3390.
7. *Bassiouny HS, Zarins CK, Kadowaki MH, Glagov S.* Hemodynamic stress and experimental aortoiliac atherosclerosis. *J Vasc Surg* 1994; 19: 426-434.
8. *Beattie D, Xu C, Vito R, Glagov S, Whang MC.* Mechanical analysis of heterogeneous, atherosclerotic human aorta. *J Biomech Eng* 1998; 120: 602-607.
9. *Galis ZS, Khatri JJ.* Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. *Circ Res* 2002; 90: 251-262.
10. *Kisaka T, Ozono R, Ishida T, Higashi Y, Oshima T, Kihara Y.* Association of elevated plasma aldosterone-to-renin ratio with future cardiovascular events in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 2322-2330.
11. *Wolinsk H, Glagov S.* Structural Basis for the static mechanical properties of the aortic media. *Circ Res* 1964; 14: 400-413.
12. *Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al.* Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-315.
13. *Chae CU, Pfeiffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH.* Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999; 281: 634-639.
14. *Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, et al.* Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007; 297: 709-715.
15. *Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA.* Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 932-943.
16. *Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA.* Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* 2003; S24-S31.
17. *Dart AM, Kingwell BA.* Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 975-984.
18. *Lakatta EG, Levy D.* Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003; 107: 346-354.
19. *Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al.* Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1388-1395.
20. *Boron, Walter F.* Integration of Salt and Water Balance. in Saunders Elsevier, (ed): *Medical Physiology: A Cellular And Molecular Approach*. 2003, pp 866-867.
21. *Kumar, Abbas, Fausto, Aster.* Pathologic Basis of Disease; in Saunders Elsevier, (ed): 2010, p 493.
22. *Yee AH, Burns JD, Wijdicks EF.* Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2010; 21: 339-352.
23. *Douma S, Petidis K, Doulmas M, et al.* Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008; 371: 1921-1926.
24. *Kisaka T, Ozono R, Ishida T, Higashi Y, Oshima T, Kihara Y.* Association of elevated plasma aldosterone-to-renin ratio with future cardiovascular events in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2012; 30: 2322-2330.
25. *Strauch B, Zelinka T, Hampf M, Bernhardt R, Widimsky J, Jr.* Prevalence of primary hyperaldosteronism in moderate to severe hypertension in the Central Europe region. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 349-352.
26. *Chao CT, Wu VC, Kuo CC, et al.* Diagnosis and management of primary aldosteronism: an updated review. *Ann Med* 2013; 45: 375-383.
27. *Mahmud A, Feely J.* Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2004; 5: 102-108.
28. *Shirwany NA, Zou MH.* Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin* 2010; 31: 1267-1276.
29. *Lee SJ, Park SH.* Arterial ageing. *Korean Circ J* 2013; 43: 73-79.
30. *Oberleithner H.* Aldosterone makes human endothelium stiff and vulnerable. *Kidney Int* 2005; 67: 1680-1682.
31. *Widimsky J, Jr., Strauch B, Petrak O, et al.* Vascular disturbances in primary aldosteronism: clinical evidence. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35: 529-533.
32. *Dai J, Sheetz MP.* Membrane tether formation from blebbing cells. *Biophys J* 1999; 77: 3363-3370.
33. *Rosa J, Somloova Z, Petrak O, et al.* Peripheral arterial stiffness in primary aldosteronism. *Physiol Res* 2012; 61: 461-468.
34. *Resch M, Schmid P, Amann K, et al.* Eplerenone prevents salt-induced vascular stiffness in Zucker diabetic fatty rats: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 94.
35. *Cooper JN, Tepper P, Barinas-Mitchell E, Woodard GA, Sutton-Tyrrell K.* Serum aldosterone is associated with inflammation and aortic stiffness in normotensive overweight and obese young adults. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34: 63-70.
36. *Leibovitz E, Ebrahimian T, Paradis P, Schiffrin EL.* Aldosterone induces arterial stiffness in absence of oxidative stress and endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2009; 27: 2192-2200.
37. *Shapiro Y, Boaz M, Matas Z, Fux A, Shargorodsky M.* The

- association between the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial stiffness in young healthy subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68: 510-512.
38. *Lieb W, Larson MG, Benjamin EJ, et al.* Multimarker approach to evaluate correlates of vascular stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 119: 37-43.
39. *Grassi G, Mancia G.* Renal nerve ablation as a tool for studying the interactions between arterial stiffness, blood pressure and sympathetic drive: weight of the evidence. *J Hypertens* 2013; 31: 1782-1784.