



Επιπολασμός και σημασία των υποκλινικών βλαβών μακρο- και μικρο-αγγειοπάθειας στα υγιή άτομα

A. Τριανταφύλλου¹
N. Κολέτσος¹
Σ. Λάμπρου¹
K. Δίπλα²
E. Γκαλιαγκούση¹

A. Μαθλιώρα¹
A. Λαζαρίδης¹
A. Δημητριάδου¹
E. Δούμα¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Τόσο η μακρο- όσο και η μικροαγγειακή δυσλειτουργία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν αναπτυχθεί αρκετοί δείκτες για την άμεση ή έμμεση μελέτη της δομής της μακρο- και μικροκυκλοφορίας μη επεμβατικά, συμπεριλαμβανομένης της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV), του πάχους του μέσου-έσω χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT), της απεκκρινόμενης αθουμίνης ούρων, της αγγειακής ερήμωσης των τριχοειδών του δέρματος και της διαμέτρου των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Οι παραπάνω δείκτες έχουν μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη ή αυτοάνοσα νοσήματα, ενώ επιπλέον έχουν ανιχνευθεί και στις πρόδρομες καταστάσεις αυτών (προϋπέρταση και προδιαβήτη), καθώς και σε υγιείς και νορμοτασικούς πληθυσμούς χωρίς καρδιαγγειακά ή άλλα νοσήματα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να συνοψίσουμε, για πρώτη φορά, τα δεδομένα από τις σχετικές με τους παραπάνω δείκτες μελέτες σε υγιή ή/και νορμοτασικά άτομα και να προσπαθήσουμε να ερμηνεύσουμε την κλινική τους σημασία και το ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν στην έγκαιρη ανίχνευση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Λέξεις-κλειδιά: βλάβη οργάνων-στόχων, μακροκυκλοφορία, μικροκυκλοφορία, υγιείς

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα καρδιαγγειακά (ΚΑ) νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Περίπου 18 εκατομμύρια άνθρωποι απεβίωσαν, 32% του συνόλου των θανάτων διεθνώς, το 2019 από ΚΑ συμπτώματα¹. Σημαντικός παράγοντας για τη μείωση των ΚΑ θεωρείται η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση

των παθήσεων που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η δυσλιπιδαιμία. Χαρακτηριστικό όλων των παραπάνω νοσημάτων είναι η βλαπτική επίδραση που ασκείται στη μακρο- και μικροκυκλοφορία, με αποτέλεσμα τη γενικευμένη αγγειοπάθεια η οποία ανιχνεύεται σε διάφορες αγγειακές κοίτες ασθενών υψηλού ΚΑ κινδύνου.

¹Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης ²Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού Σερρών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Καρδιολογικό Τμήμα, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, ΓΝΜ «Ελένα Βενιζέλου»

✉ **Αλληλογραφία:** Αρετή Τριανταφύλλου, Παπαγεωργίου Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Αγίου Παύλου 76, Παύλος Μελάς, ΤΚ 564 29
• Τηλ.: 2313323164

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές που επιτρέπουν την εύκολη και μη επεμβατική απεικόνιση της μακρο- και μικροκυκλοφορίας με σχετικά χαμηλό κόστος. Οι πιο μελετημένοι δομικοί αγγειακοί δείκτες αφορούν στην αρτηριακή σκλήρυνση (ΑΣ), με κυριότερο εκπρόσωπο την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) και το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων (Intima Media Thickness, IMT) για τη μακροκυκλοφορία, και τη διάμετρο των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, την απέκκριση της αλβουμίνης στα ούρα και την αγγειακή ερήμωση των τριχοειδών του δέρματος για τη μικροκυκλοφορία.

Όλοι οι παραπάνω δείκτες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε διάφορους πληθυσμούς. Πιο συγκεκριμένα, η αμφιβληστροειδοπάθεια έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε υπερτασικούς², διαβητικούς ασθενείς^{3,4} και στον γενικό πληθυσμό⁴. Η αγγειακή ερήμωση, παρ'όλο που δεν έχει μελετηθεί σε προοπτικές μελέτες, έχει συσχετιστεί σε μελέτες χρονικής στιγμής με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο στον γενικό πληθυσμό⁵, όσο και σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα⁶. Η αλβουμινουρία και η ΑΣ έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στον γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, ΣΔ τύπου II και ΑΥ^{3,7-12}. Τέλος, το IMT όχι μόνο έχει συσχετιστεί με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, αλλά έχει διαπιστωθεί ότι συμβάλλει στην επαναδιαστροφάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου πέρα από τους κλασικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται ευρέως στα σκορ¹³.

Οι παραπάνω μακρο- και μικροαγγειακοί δείκτες έχουν, επίσης, ανιχνευθεί και στις πρόδρομες μορφές των παραπάνω νοσημάτων όπως είναι ο προδιαβήτης, οι ενδιάμεσοι φαινότυποι της ΑΥ και η προϋπέρταση. Πιο συγκεκριμένα ασθενείς με προδιαβήτη^{3,14-17} καθώς και υπέρταση της λευκής μπλούζας ή συγκαλυμμένη υπέρταση¹⁸⁻²⁵ έχουν συσχετιστεί με ευρήματα αμφιβληστροειδοπάθειας, αυξημένο λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης (Urine Albumin Creatinine Ratio, UACR), αυξημένη ΑΣ και IMT. Επίσης, αυξημένη αλβουμινουρία, αύξηση της ΑΣ και του IMT έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο²⁶ καθώς και σε άτομα με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση^{3,27,28}.

Μελέτες των παραπάνω δεικτών σε νορμοτασικά και κλινικά υγιή άτομα ανέδειξαν όχι μόνο την παρουσία τους σε ορισμένες περιπτώσεις και σε αυτούς του χαμηλού κινδύνου πληθυσμούς, αλλά το σημαντικότερο την επαναλαμβανόμενη συσχέτισή τους με την αυξημένη επίπτωση της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο μέλλον. Ωστόσο δεν ανευρέθηκε στη βιβλιογραφία κάποιο άρθρο που να καταγράφει και να συγκεντρώνει τα δεδομένα από μελέτες των δεικτών μακρο- και μικροαγγειοπάθειας σε υγιείς πληθυσμούς. Ως εκ τούτου, σκοπός ήταν να συνοψίσουμε, για πρώτη φορά, τα δεδομένα από τις σχετικές με τους παραπάνω δείκτες μελέτες σε υγιή ή/και νορμοτασικά άτομα και να προσπαθήσουμε να ερμηνεύσουμε την κλινική τους σημασία και τον ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν στην έγκαιρη ανίχνευση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η παρουσία αμφιβληστροειδοπάθειας ως δείκτης πρόβλεψης της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Ο αμφιβληστροειδής προσφέρει ένα εύκολα προσβάσιμο παράθυρο για τη μελέτη της μικροκυκλοφορίας²⁹. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανίχνευση αλλαγών στη διάμετρο των αρτηριών και των φλεβών του αμφιβληστροειδούς μπορεί να προβλέψει την επίπτωση της ΑΥ στα νορμοτασικά άτομα. Αποτελέσματα πολλών μελετών³⁰⁻³³ έχουν δείξει ότι η στένωση των αμφιβληστροειδικών αρτηριών σε συνδυασμό κατά περίπτωση και με τη διεύρυνση των φλεβών, συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με αυξημένη επίπτωση ΑΥ. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και από μία πρόσφατη ιαπωνική μελέτη³⁵ που, αν και εκτίμησε τα αμφιβληστροειδικά αγγεία μόνο ποιοτικά από φωτογραφίες του βυθού του οφθαλμού, επιβεβαίωσε τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αμφιβληστροειδοπάθειας και της εμφάνισης ΑΥ σε ένα ιδιαίτερα μεγάλο δείγμα αποτελούμενο από 34.649 νορμοτασικούς χωρίς ΚΔ νοσήματα.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα για το θέμα αυτό, ωστόσο, προέρχονται από την εκτίμηση των διαμέτρων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς στη μετα-ανάλυση του Ding και των συνεργατών του³⁶. Η μετα-ανάλυση αυτή αναλύει τα πρωτογενή δεδομένα από 6 μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν συνολικά 10.229 άτομα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τόσο η στένωση των αρτηριών όσο

και η διεύρυνση των φλεβών αποτελούν στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΑΥ σε νορμοτασικά άτομα. Η μελέτη αυτή μας έδωσε για πρώτη φορά πολύ ισχυρά στοιχεία ότι η ανίχνευση των πρώιμων σημείων της αμφιβληστροειδοπάθειας στους νορμοτασικούς μπορεί να αποτελέσει δείκτη πρόβλεψης της ΑΥ, ωστόσο χαρακτηρίστηκε επίσης και από δύο μειονεκτήματα. Κατ' αρχάς ότι δεν συμπεριέλαβε τον λόγο αρτηριών-φλεβών (Arteriovenous Ratio, AVR), που δεν εξαρτάται από τις μονάδες και θεωρείται ο περισσότερο αντικειμενικός και ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης εκτίμησης της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς και ότι οι ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί σε 24ωρη εκτίμηση της ΑΠ, με αποτέλεσμα κάποιοι από αυτούς πιθανώς να είχαν συγκαλυμμένη ΑΥ, η οποία έχει σχετιστεί με αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή^{19,37}.

Η παρουσία αγγειακής ερήμωσης ως δείκτης πρόβλεψης της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Η τριχοειδοσκόπηση αποτελεί μια μη επεμβατική τεχνική κατά την οποία, με τη βοήθεια ενός στερεομικροσκοπίου, πραγματοποιείται η δισδιάστατη ή τρισδιάστατη απεικόνιση του τριχοειδικού δικτύου του οργάνου που εξετάζεται, συνηθέστερα η κοίτη των ονύχων των δακτύλων των άνω άκρων. Η τεχνική αυτή μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για πολλαπλές παραμέτρους της δερματικής μικροκυκλοφορίας, με κυριότερους εκπροσώπους τη μορφολογία και την πυκνότητα του τριχοειδικού δικτύου. Η μείωση της αγγειακής πυκνότητας των τριχοειδών του δέρματος είναι γνωστή ως αγγειακή ερήμωση και είναι η πιο συνηθισμένη αλλοίωση που ανευρίσκεται στους υπερτασικούς ασθενείς.³⁸ Ωστόσο, η προβλεπτική ικανότητα της αγγειακής ερήμωσης για την ανάπτυξη ΑΥ στους νορμοτασικούς δεν έχει διερευνηθεί μέχρι σήμερα με προοπτικές μελέτες. Τα στοιχεία που έχουμε προέρχονται από μικρές μελέτες παρατήρησης που έγιναν σε ασθενείς με προϋπέρταση³⁹ και σε υγιή άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΑΥ^{40,41}, οι οποίες δείχνουν ότι η ερήμωση αυτή ενδέχεται να προϋπάρχει και να ευθύνεται εν μέρει για την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και την εγκατάσταση της ίδιας της ΑΥ. Ένας από τους προτεινόμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εμπλέκει και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα ο Serne και οι συνεργάτες του⁴², χρησιμοποιώντας το ευγλυκαιμικό clamp, έδειξαν σημαντική συσχέτιση της αντίστασης

στην ινσουλίνη με την πυκνότητα των τριχοειδών σε νορμοτασικά άτομα (18 άτομα). Η συσχέτιση αυτή ωστόσο δεν επιβεβαιώθηκε όταν μελετήθηκε σε μία μεγαλύτερη (105 άτομα) ομάδα υγιών ατόμων, με τη χρησιμοποίηση όμως του δείκτη HOMA, που είναι έμμεσος και λιγότερο ακριβής τρόπος εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, σε σύγκριση με το ευγλυκαιμικό clamp που είχε χρησιμοποιηθεί στην πρώτη μελέτη⁴³. Τέλος, μια μελέτη σε 66 νορμοτασικούς, η οποία εξέτασε τη δυνητική σχέση μεταξύ επηρεασμένου μεταβολικού προφίλ και αγγειακής ερήμωσης, κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και την αγγειακή πυκνότητα των τριχοειδών⁴⁴.

Η αλβουμινουρία ως δείκτης πρόβλεψης της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Η μέτρια αυξημένη αλβουμινουρία (MAA), γνωστή μέχρι πρότινος ως μικροαλβουμινουρία, ορίζεται ως η έκκριση 30-300 mg αλβουμίνης σε ούρα 24ώρου ή ως ο λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων μεταξύ 30-300 mg/g και αποτελεί έναν αναγνωρισμένο μη επεμβατικό αλλά έμμεσο δείκτη αξιολόγησης της νεφρικής μικροκυκλοφορίας^{45,46}. Ο επιπολασμός της MAA στον γενικό πληθυσμό βρέθηκε να είναι 7,8%⁴⁷.

Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρουσία της αλβουμίνης στα ούρα ακόμα και σε τιμές εντός του φυσιολογικού, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΥ. Πιο αναλυτικά, τα αποτελέσματα από την Framingham Offspring Study έδειξαν ότι όσο μεγαλύτερο το UACR, ακόμη και εντός των φυσιολογικών ορίων, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ σε νορμοτασικά και ευγλυκαιμικά άτομα⁴⁸. Συμπληρωματικά, τα αποτελέσματα από μια μικρή μελέτη ανέδειξαν πως νορμοτασικοί απόγονοι υπερτασικών γονέων έχουν υψηλότερη απέκκριση αλβουμίνης σε σύγκριση με τους απογόνους γονέων χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΑΥ⁴⁹. Πιο πρόσφατα, οι Zhang και συνεργάτες επιβεβαίωσαν επίσης από την ανάλυση ενός κινεζικού πληθυσμού, την αμφίδρομη σχέση μεταξύ της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα και της ΑΥ, διαπιστώνοντας τόσο ότι η παρουσία MMA προέβλεπε στα νορμοτασικά άτομα την ανάπτυξη ΑΥ στο μέλλον, όσο και ότι τα αρχικά επίπεδα της αρτηριακής πίεσης προέβλεπαν τον κίνδυνο εμφάνισης MMA σε άτομα με φυσιολογική απέκκριση αλβουμίνης, κατά τη χρονική στιγμή ένταξής τους στη μελέτη⁵⁰.

Συγκριτικά με άλλους βιολογικούς δείκτες, ανά-λυση του πληθυσμού της Framingham Offspring έδειξε ότι μεταξύ 9 διαφορετικών βιολογικών δεικτών που μετρήθηκαν, η λευκωματίνη ήταν από τους τρεις δείκτες [μαζί με την CRP και το PAI (plasminogen activator inhibitor-1)] που παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης των νέων περιστατικών ΑΥ⁴⁸. Επομένως, ολόένα και περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι τόσο η διαπιστωμένη ΜΑΑ, όσο όμως και μικρή αύξηση της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα, εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορούν να αποτελέσουν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΑΥ σε νορμοτασικούς⁵¹⁻⁵⁴ και υγιείς⁵⁵⁻⁵⁸ πληθυσμούς.

Η απέκκριση αλβουμίνης εκτός όμως από την αύξηση της επίπτωσης της ΑΥ, έχει συσχετιστεί στους υγιείς, με την αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη συνολική θνησιμότητα^{59,60}. Ειδικότερα, η ανάλυση των δεδομένων από τη μελέτη Framingham⁴⁸ έδειξε ότι παρουσία αλβουμίνης στα ούρα πάνω από τη διάμεση τιμή, $\geq 3,9$ mg/mg στους άνδρες και $\geq 7,5$ mg/mg στις γυναίκες, συσχετίστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, η δετής παρακολούθηση⁵⁹ 1.568 συμμετεχόντων, χωρίς ΑΥ, ΣΔ ή ΚΔ, έδειξε πως η αύξηση του UACR, ακόμη και εντός του φυσιολογικού εύρους, αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Τέλος, σε μια κορεατική μελέτη⁶¹ σε 1.318 συμμετέχοντες, χωρίς ιστορικό ΣΔ, ΑΥ, στεφανιαίας νόσου και χρόνιας νεφρικής νόσου, ο UACR συσχετίστηκε με την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων, όπως αυτή ανιχνεύθηκε με την αξονική στεφανιογραφία.

Ο ρόλος της αυξημένης αρτηριακής σκλήρυνσης ως δείκτη πρόβλεψης της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Οι δείκτες ΑΣ αποτελούν ιδιαίτερα μελετημένους δείκτες πρόωμης αγγειακής βλάβης στους νορμοτασικούς. Στοιχεία από την Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)⁶² έδειξαν ότι η ΑΣ (εκτιμώμενη με υπερήχους) αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ανάπτυξης ΑΥ μετά από 6 χρόνια παρακολούθησης 6.992 νορμοτασικών ατόμων. Παρομοίως, στην Baltimore Longitudinal Study of Aging⁶³ η υψηλή PWV, που αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της ΑΣ, αποτέλεσε επίσης ανεξάρτητο παράγοντα ανάπτυξης ΑΥ. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης κατέδει-

ξαν πως αύξηση της PWV κατά 1 m/s προκαλεί αύξηση της εμφάνισης ΑΥ κατά 10%. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από την ανάλυση των νορμοτασικών ατόμων της Framingham Offspring Study⁶⁴. Στοιχεία ότι η αορτική σκληρία συσχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση της ΑΥ έχουμε και από τον ελληνικό χώρο από μια μελέτη που διεξήχθη στη Μυτιλήνη⁶⁵. Η μελέτη αυτή έδειξε, χρησιμοποιώντας την υπερηχογραφική μέθοδο (stiffness index beta, β δείκτης σκλήρυνσης), ότι τα άτομα με μειωμένη ελαστικότητα στην αορτή είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αποκτήσουν ΑΥ μετά από παρακολούθηση 4 ετών. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε 3 ιαπωνικές μελέτες⁶⁶⁻⁶⁸, σε τρεις μελέτες σε υγιείς πληθυσμούς, χωρίς ιστορικό ΑΥ, ΣΔ και ΚΔ, δύο ιαπωνικές^{67,68}, καθώς και τη Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis⁶⁹ που περιλάμβανε μεικτούς πληθυσμούς (Ιάπωνες που ζουν στην Αμερική, Λευκούς, Ισπανούς και Αφρο-Αμερικανούς).

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μελέτες που χρησιμοποίησαν το brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV). Πιο αναλυτικά, τόσο σε έναν κορεατικό⁷⁰ πληθυσμό 10.360 νέων και μεσήλικων υγιών ενηλίκων, όσο και σε άλλες μικρότερες μελέτες σε νορμοτασικούς⁷¹⁻⁷⁵, μεγαλύτερη baPWV συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ΑΥ. Τέλος, ο cardio-ankle vascular index (CAVI), ένας άλλος δείκτης ΑΣ, συσχετίστηκε πρόσφατα με αυξημένη επίπτωση ΑΥ σε μια ιαπωνική μελέτη³⁵ σε 34.649 νορμοτασικούς χωρίς ΚΔ.

Ενισχυτικό της συσχέτισης της αυξημένης ΑΣ με την επίπτωση ΑΥ είναι και το γεγονός ότι σε προϋπερτασικά άτομα, η PWV έχει βρεθεί να είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς^{76,77}, καθώς και ότι οι υγιείς απόγονοι υπερτασικών γονέων έχει αποδειχθεί πως έχουν αυξημένη ΑΣ σε σύγκριση με τα υγιή τέκνα νορμοτασικών γονέων⁷⁸⁻⁸¹. Μάλιστα, μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη κατέδειξε πως οι νέοι και μεσήλικες απόγονοι υπερτασικών γονέων έχουν συγκριτικά με απογόνους νορμοτασικών γονιών, αυξημένο αυξητικό δείκτη και δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας πολύ πριν αποκτήσουν αρτηριακή υπέρταση⁸².

Το IMT ως δείκτης εμφάνισης ΑΥ και καρδιαγγειακών σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Αναφορικά με το IMT, υπάρχουν μελέτες^{83,84} που υποδεικνύουν ότι έχει ανευρεθεί αυξημένο σε υγιείς απογόνους υπερτασικών, σε σύγκριση με τους υγιείς απογόνους νορμοτασικών, υποδηλώνοντας ότι μπο-

ρεί να προϋπάρχει αυξημένο ήδη στα άτομα με γενετική προδιάθεση ανάπτυξης ΑΥ. Τη γραμμική συσχέτιση του IMT με την εμφάνιση ΑΥ στο μέλλον έχουν αναδείξει αρκετές μελέτες. Πιο συγκεκριμένα στη Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis⁶⁹, 2.512 νορμοτασικοί συμμετέχοντες, με μέση ηλικία τα 58 έτη, υποβλήθηκαν σε B-mode υπερήχους υψηλής ανάλυσης, με τους οποίους μετρήθηκε το IMT. Μετά από παρακολούθηση 4,3 ετών, προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του IMT και της ανάπτυξης ΑΥ. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μια κορεατική μελέτη παρακολούθησης 4 ετών σε 1.785 μη υπερτασικούς ενήλικες, ηλικίας 40-69 ετών,⁷⁴ καθώς και από μια κινεζική μελέτη σε 672 νορμοτασικούς,⁸⁵ στην οποία ο μέσος όρος του IMT των κοινών καρωτίδων συσχετίστηκε με την επίπτωση της ΑΥ. Τέλος, μια ιαπωνική μελέτη παρατήρησης⁸⁶ με 867 νορμοτασικούς συμμετέχοντες ηλικίας 25 ετών και άνω απέδειξε ότι η αύξηση του καρωτιδικού IMT αυξάνει τον κίνδυνο ΑΥ κατά 63%, χωρίς ωστόσο να τεκμηριώσει την αιτία της σχέσης αυτής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που καταδεικνύουν ότι πρώιμες βλάβες τόσο στη μακρο- όσο και στη μικροκυκλοφορία μπορεί να είναι παρούσες και σε υγιή ή/και νορμοτασικά άτομα, προβλέποντας τόσο την ανάπτυξη ΑΥ όσο και την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου τους στο μέλλον. Το κατά πόσο οι διαταραχές αυτές προηγούνται και προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της υπέρτασης, μέσω της αναδιαμόρφωσης των αγγείων και της συμμετοχής τους στις αγγειακές αντιστάσεις, ή αν ενδεχομένως είναι ένας πολύ ευαίσθητος δείκτης, που ανευρίσκεται αυξημένος σε αυτούς που θα αποκτούσαν έτσι και αλλιώς υπέρταση, δεν μπορεί να απαντηθεί από αυτές τις μελέτες. Ωστόσο, όποια κι αν είναι η πραγματικότητα, η ανίχνευση των παραπάνω βλαβών στα νορμοτασικά άτομα πριν την εγκατάσταση της αρτηριακής υπέρτασης, μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη, οδηγώντας αφενός στην πιο αυστηρή παρακολούθηση και έγκαιρη διάγνωση της ΑΥ σε αυτά τα άτομα, καθώς επίσης, εάν αποδειχθεί μελλοντικά από προοπτικές μελέτες, ακόμα και στην έγκαιρη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.

SUMMARY

A. Triantafyllou, A. Malliora, N. Koletsos, S. Lamprou, A. Lasaridis, A. Dimitriadou, K. Dipla, S. Douma, E. Gkaliagkousi

Prevalence and importance of macro- and microangiopathy subclinical lesions in healthy individuals

Arterial Hypertension 2021; 30: 238-245.

Cardiovascular disease is the main cause of death worldwide. Both macro- and microvascular dysfunction have been associated with increased cardiovascular risk (CVD). During the last decades, several indices have been developed for the study of the structure of the macro- and microcirculation non-invasively. These include pulse wave velocity, intima-media thickness, urinary albumin excretion, capillary rarefaction and retinal vessels alterations. Macro- and microcirculation alterations have been extensively studied in patients with cardiovascular disease risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus or autoimmune diseases. However, those subclinical vascular alterations have been detected in their precursor state (prehypertension, or prediabetes) as well as in healthy participants. The purpose of this review was to summarize, for the first time, the existing evidence of macro- or microvascular structural changes in healthy and/or normotensive individuals and try to interpret their clinical importance.

Key-words: target organ damage, macrocirculation, microcirculation, healthy

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Published 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002; 86 (9): 1002-6.
3. Strain WD, Pald nius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 1-10. doi:10.1186/s12933-018-0703-2.
4. Guo VY, Cao B, Wu X, Lee JJW, Zee BCY. Prospective Association between Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Disease – A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(7): 1688-95. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.009.
5. IJzerman RG, De Jongh RT, Beijl MAM, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(7): 536-42. doi:10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x.
6. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, et al. Dermal capillary rarefaction as a marker of microvascular dam-

- age in patients with rheumatoid arthritis: Association with inflammation and disorders of the macrocirculation. *Microcirculation* 2018; 25(5): 1-8. doi:10.1111/micc.12451
7. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004; 17(10): 986-993. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.08.010
 8. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: The Framingham study. *Am Heart J* 1984; 108(5): 1347-1352. doi:10.1016/0002-8703(84)90763-4
 9. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: Marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002; 7(1): 35-43. doi:10.1191/1358863x02vm412ra
 10. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45(2): 198-202. doi:10.1161/01.HYP.0000154082.72286.2a
 11. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vascul Pharmacol.* 2016;77:1-7. doi:10.1016/j.vph.2015.11.083
 12. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731): 2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
 13. van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013; 228(1): 1-11. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.025
 14. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379(9833): 2279-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
 15. Çakar M, Balta Ş, Şarлак H, et al. Arterial stiffness and endothelial inflammation in prediabetes and newly diagnosed diabetes patients. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59(5): 407-13. doi:10.1590/2359-3997000000061
 16. Wasserman DH, Wang TJ BN. The Vasculature in Prediabetes David. *Physiol Behav.* 2018;122(8):1135-1150. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311912.The
 17. Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(44): e17805. doi:10.1097/MD.00000000000017805
 18. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G. When office blood pressure is not enough: The case of masked hypertension. *Am J Hypertens* 2019; 32(3): 225-33. doi:10.1093/ajh/hpy183
 19. Triantafyllou A, Doumas M, Anyfanti P, et al. Divergent retinal vascular abnormalities in normotensive persons and patients with never-treated, masked, white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2013; 26(3): 318-25. doi:10.1093/ajh/hps040
 20. Peacock J, Diaz KM, Viera AJ, Schwartz JE, Shimbo D. Unmasking masked hypertension: Prevalence, clinical implications, diagnosis, correlates and future directions. *J Hum Hypertens* Published online 2014: 521-28. doi:10.1038/jhh.2014.9
 21. Høegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JW HJ. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. *Hypertension* 1994; 24(1): 101-5.
 22. Karter Y, Çurgunlu A, Altinişik S, et al. Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Press* 2003; 12(5-6): 307-13. doi:10.1080/08037050310021406
 23. Cai P, Peng Y, Wang Y, Wang X. Effect of white-coat hypertension on arterial stiffness A meta-analysis. *Med (United States)* 2018; 97(42). doi:10.1097/MD.00000000000012888
 24. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Untreated masked hypertension and carotid atherosclerosis: A meta-analysis. *Blood Press* 2015; 24(2): 65-71. doi:10.3109/00365521.2014.992185
 25. Antza C, Vazakidis P, Doundoulakis I, et al. Masked and white coat hypertension, the double trouble of large arteries: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2020; 22(5): 802-11. doi:10.1111/jch.13876
 26. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: Role of blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(5): 731-43. <http://www.expert-reviews.com/doi/pdf/10.1586/14779072.6.5.731%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=r eference&D=emed8&NEWS=N&AN=2008517703>
 27. Gedikli O, Kiris A, Ozturk S, et al. Effects of prehypertension on arterial stiffness and wave reflections. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32(2): 84-9. doi:10.3109/10641960902993103
 28. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Pre-hypertension and subclinical carotid damage: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2019; 33(1): 34-40. doi:10.1038/s41371-018-0114-6
 29. Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1(2): 156-61. doi:10.1161/CIRCIMAGING.108.784876
 30. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BEK, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *Br Med J* 2004; 329(7457): 79-82. doi:10.1136/bmj.38124.682523.55
 31. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal Arteriolar Diameter and Risk for Hypertension. *Ann Intern Med* 2004; 140(4). doi:10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00006
 32. Tanabe Y, Kawasaki R, Wang JJ, et al. Retinal arteriolar narrowing predicts 5-year risk of hypertension in Japanese people: the Funagata study. *Microcirculation.* 2010; 17(2): 94-102. doi:10.1111/j.1549-8719.2009.00006.x
 33. Ikram MK, Wittteman JC, Vingerling JR, Breteler MM, Hofman A de JP. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2006; 47(2): 189-94. doi:10.1097/HJH.0b013e3283310f7e
 34. Kawasaki R, Cheung N, Wang JJ, et al. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Hypertens* 2009; 27(12): 2386-93. doi:10.1097/HJH.0b013e3283310f7e
 35. Kazuomi Kario, Hiroshi Kanegae, Takamitsu Oikawa KS.

- Hypertension Is Predicted by Both Large and Small Artery Disease. *Hypertension* 2019; 73(1): 75-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11800
36. Ding J, Wai KL, McGeehan K, et al. Review: Retinal vascular caliber and the development of hypertension: A meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens* 2014; 32(2): 207-15. doi:10.1097/HJH.0b013e32836586f4
 37. Triantafyllou A, Anyfanti P, Douma S. Retinal arteriolar diameters and incident hypertension in initially normotensive individuals: A masked hypertension effect? *J Hypertens* 2014; 32(8): 1717. doi:10.1097/HJH.0000000000000225
 38. Triantafyllou A, Anyfanti P, Pyrasopoulou A, Triantafyllou G, Aslanidis S, Douma S. Capillary Rarefaction as an Index for the Microvascular Assessment of Hypertensive Patients. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17(5). doi:10.1007/s11906-015-0543-3
 39. Antonios TFT, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of Skin Capillaries in Borderline Essential Hypertension Suggests an Early Structural Abnormality. *Hypertension* 1999; 34(4): 655-58. doi:10.1161/01.HYP.34.4.655
 40. Antonios TFT, Rattray FM, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart* 2003; 89(2): 175-8. doi:10.1136/heart.89.2.175
 41. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99(8): 1873-79. doi:10.1172/JCI119354
 42. Serné EH, Gans ROB, Ter Maaten JC, Ter Wee PM, Donker AJM, Stehouwer CDA. Capillary recruitment is impaired in essential hypertension and relates to insulin's metabolic and vascular actions. *Cardiovasc Res* 2001; 49(1): 161-8. doi:10.1016/S0008-6363(00)00198-X
 43. Irving RJ, Walker BR, Noon JP, Watt GCM, Webb DJ, Shore AC. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovasc Res* 2002; 53(1): 271-6. doi:10.1016/S0008-6363(01)00450-3
 44. Triantafyllou A, Anyfanti P, Triantafyllou G, Zabulis X, Aslanidis S, Douma S. Impaired metabolic profile is a predictor of capillary rarefaction in a population of hypertensive and normotensive individuals. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10(8): 640-6. doi:10.1016/j.jash.2016.04.007
 45. Bakris G. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5(3): 219-23. doi:10.1097/00041552-199605000-00006
 46. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension 2018; 36: doi:10.1097/HJH.0000000000001961
 47. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(3): 445-59. doi:10.1053/ajkd.2002.31388
 48. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111(11): 1370-76. doi:10.1161/01.CIR.0000158434.69180.2D
 49. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, Gimenez M, Romero JC. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1990; 15(3): 257-61. doi:10.1161/01.HYP.15.3.257
 50. Zhang M, Jiang Y, Zhang Q, et al. Bidirectional and temporal association between hypertension and microalbuminuria: A longitudinal study in Chinese adults. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(22): 1-10. doi:10.1161/JAHA.118.010723
 51. Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. Urine Albumin/Creatinine Ratio Below 30 mg/g is a Predictor of Incident Hypertension and Cardiovascular Mortality. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(9): 1-11. doi:10.1161/JAHA.116.003245
 52. Takase H, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population. *Med (United States)*. 2015; 94(6): 1-7. doi:10.1097/MD.0000000000000511
 53. Yadav D, Kang DR, Koh SB, Kim JY, Ahn SV. Association between urine albumin-to-creatinine ratio within the normal range and incident hypertension in men and women. *Yonsei Med J* 2016; 57(6): 1454-60. doi:10.3349/yjm.2016.57.6.1454
 54. Park SK, Moon SY, Oh CM, Ryoo JH, Park MS. High normal urine albumin-to-creatinine ratio predicts development of hypertension in Korean men. *Circ J* 2014; 78(3): 656-61. doi:10.1253/circj.CJ-13-0745
 55. Forman JP, Fisher NDL, Schopick EL, Curhan GC. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(10): 1983-88. doi:10.1681/ASN.2008010038
 56. Jessani S, Levey AS, Chaturvedi N, Jafar TH. High normal levels of albuminuria and risk of hypertension in Indo-Asian population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (Suppl 3): iii58-iii64. doi:10.1093/ndt/gfr200
 57. Hirayama A, Konta T, Hozawa A, et al. Slight increase in urinary albumin excretion within the normal range predicts incident hypertension in a community-based Japanese population: The Takahata study. *Hypertens Res* 2015; 38(1): 56-60. doi:10.1038/hr.2014.117
 58. Munakata M, Hattori T, Konno S. Relationship between subtle urinary albumin excretion and risk of incident hypertension: Modification by glomerular filtration rate. *Hypertens Res* 2017; 40(12): 994-8. doi:10.1038/hr.2017.77
 59. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The framingham heart study. *Circulation* 2005; 112(7): 969-975. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538132
 60. Tanaka F, Komi R, Makita S, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens* 2016; 34(3): 506-12. doi:10.1097/HJH.0000000000000809
 61. Park HE, Heo NJ, Kim M, Choi SY. Significance of microalbuminuria in relation to subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic nonhypertensive, nondiabetic subjects. *J Korean Med Sci* 2013; 28(3): 409-14. doi:10.3346/jkms.2013.28.3.409
 62. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M et al. Arterial stiffness and the develop-

- ment of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 34(2): 201-6.
63. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(14): 1377-83. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.065.Pulse
 64. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D et al. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *J Am Med Assoc* 2012; 308(9): 875-81. doi:10.1001/2012.jama.10503.Aortic
 65. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension* 2005; 45(3): 426-31. doi:10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93
 66. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24(6): 667-73. doi:10.1038/ajh.2011.19
 67. Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, et al. Predictors of progression from prehypertension to hypertension in Japanese men. *Am J Hypertens* 2009; 22(6): 630-6. doi:10.1038/ajh.2009.49
 68. Yambe M, Tomiyama H, Yamada J, et al. Arterial stiffness and progression to hypertension in Japanese male subjects with high normal blood pressure. *J Hypertens* 2007; 25(1): 87-93. doi:10.1097/01.hjh.0000254375.73241.e2
 69. Peralta CA, Adeney KL, Shlipak MG, et al. Structural and Functional Vascular Alterations and Incident Hypertension in Normotensive Adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2010; 171(1): 63-71. doi:10.1093/aje/kwp319
 70. Lee SJ, Avolio A, Seo DC, et al. Relationship Between Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Incident Hypertension According to 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guidelines. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(16). doi: 10.1161/JAHA.119.013019
 71. Jiang Y, Fan F, Jia J, et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Predicts New-Onset Hypertension and the Modifying Effect of Blood Pressure in a Chinese Community-Based Population. *Int J Hypertens* 2020; 2020. doi:10.1155/2020/9075636
 72. Koivisto T, Lyytikäinen LP, Aatola H, et al. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. *Hypertension* 2018; 71(3): 451-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10368
 73. Satoh H, Saijo Y, Kishi R, Tsutsui H. Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese normotensive male subjects. *Environ Health Prev Med* 2011; 16(4): 217-23. doi:10.1007/s12199-010-0189-3
 74. Kim SH, Kim YH, Kim JS, et al. Target-organ damage and incident hypertension: The Korean genome and epidemiology study. *J Hypertens* 2016; 34(3): 524-31. doi:10.1097/HJH.0000000000000836
 75. Zheng X, Jin C, Liu Y, et al. Arterial Stiffness as a Predictor of Clinical Hypertension. *J Clin Hypertens* 2015; 17(8): 582-91. doi:10.1111/jch.12556
 76. Obyrcki Ł, Feber J, Dereziński T, Lewandowska W, Kulaga Z, Litwin M. Hemodynamic patterns and target organ damage in adolescents with ambulatory prehypertension. *Hypertension* 2020; 75(3): 826-34. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14149
 77. Urbina EM, Khoury PR, Mccoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth. *J Clin Hypertens* 2011; 13(5): 332-42. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00471.x
 78. Meaney E, Samaniego V, Alva F, et al. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatr Cardiol* 1999; 20(3): 203-5. doi:10.1007/s002469900441
 79. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JMD, Guimarães G V. Haemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities in young normotensive women at high familial risk for hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24(12): 814-22. doi:10.1038/jhh.2010.21
 80. Youssef G, El Tebi I, Osama D, et al. Familial history of hypertension as a predictor of increased arterial stiffness in normotensive offspring. *Egypt Hear J* 2017; 69(1): 37-44. doi:10.1016/j.ehj.2016.07.003
 81. Evrengul H, Tanriverdi H, Kilic ID, et al. Aortic stiffness and flow-mediated dilatation in normotensive offspring of parents with hypertension. *Cardiol Young*. 2012; 22(4): 451-6. doi:10.1017/S104795111200008X
 82. Buus NH, Carlsen RK, Khatir DS, Eiskjaer H, Mulvany MJ, Skov K. Arterial stiffness and peripheral vascular resistance in offspring of hypertensive parents: Influence of sex and other confounders. *J Hypertens* 2018; 36(4): 815-23. doi:10.1097/HJH.0000000000001645
 83. Cuomo S, Gaeta G, Guarini P, et al. Increased carotid intima-media thickness in healthy young subjects with a parental history of hypertension (parental hypertension and vascular health). *Heart* 2007; 93(3): 368-9. doi: 10.1136/hrt.2006.091769
 84. Yildirim A, Kosger P, Ozdemir G, Sahin FM, Ucar B, Kilic Z. Carotid intima-media thickness and elastic properties of aortas in normotensive children of hypertensive parents. *Hypertens Res* 2015; 38(9): 621-6. doi:10.1038/hr.2015.49
 85. Zhang L, Fan F, Qi L, et al. The association between carotid intima-media thickness and new-onset hypertension in a Chinese community-based population. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19(1): 1-6. doi:10.1186/s12872-019-1266-1
 86. Takase H, Sugiura T, Murai S, Yamashita S, Ohte N, Dohi Y. Carotid intima-media thickness is a novel predictor of new onset of hypertension in normotensive subjects. *Med (United States)* 2017; 96(31): 1-5. doi:10.1097/MD.00000000000007710