

Δείκτες δυσλειτουργίας των μεγάλων αγγείων σε ασθενείς με ήπια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση*

Ε. Γκαλιαγκούση
Σ. Δούμα
Κ. Πετίδης
Π. Σεμερτζίδης
Μ. Δούμας
Χ. Ζαμπούλης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Η μέτρηση της ταχύτητας του αορτικού σφυγμικού κύματος (Aortic Pulse Wave Velocity, PWV) καθώς και του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (Carotid Intima-Media Thickness, CIMT) αποτελούν δείκτες πρώιμης δυσλειτουργίας των μεγάλων αγγείων σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Σκοπός. Ο σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να εκτιμηθεί η λειτουργία των μεγάλων αγγείων σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη ήπια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. **Μέθοδοι.** Οι μετρήσεις των PWV, του κεντρικού αυξητικού δείκτη (Central Augmentation Index, C AIX), και της κεντρικής πίεσης παλμού (Central Pulse Pressure, PP) έγιναν με την χρήση της τονομετρίας. Η μέτρηση του CIMT έγινε με τη χρήση υπερήχων με κεφαλή υψηλής συχνότητας (7-12MHz), 2-3 cm από το διχασμό της κοινής καρωτίδας αρτηρίας στην δεξιά και αριστερή κοινή καρωτίδα. **Υλικό/Αποτελέσματα.** Στην μελέτη έλαβαν μέρος 21 ασθενείς με σταδίου I ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση που δεν ελάμβαναν θεραπεία (Υπερτασικοί χωρίς αγωγή, ΥΧΑ; ΑΠ: $151.6 \pm 1.8/92.8 \pm 1.7$ mmHg) και ισάριθμοι νορμοτασικοί εθελοντές (Νορμοτασικοί, ΝΤ; ΑΠ: $117.9 \pm 2.3/74.8 \pm 1.8$ mmHg). Ο AIX C δεν ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στους ΥΧΑ σε σύγκριση με τους ΝΤ (37.2 ± 8.1 vs $22.7 \pm 3.1\%$, $p=0.07$). Αντιθέτως η PWV βρέθηκε αυξημένη στους ΥΧΑ σε σχέση με τους ΝΤ (10.2 ± 0.5 vs 8.0 ± 0.6 m/s, $p<0.05$). Ο CIMT βρέθηκε αυξημένος στους ΥΧΑ σε σύγκριση με τους ΝΤ (0.99 ± 0.06 vs 0.79 ± 0.04 mm, και 0.99 ± 0.08 vs 0.73 ± 0.03 mm, $p<0.01$ για την αριστερή και τη δεξιά κοινή καρωτίδα αρτηρία αντίστοιχα). **Συμπέρασμα.** Οι ασθενείς με σταδίου I και πρόσφατα διαγνωσμένη αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν πρώιμα ενδείξεις δυσλειτουργίας και αθηρωματικών αλλοιώσεων των μεγάλων αγγείων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μέτρηση της ταχύτητας του αορτικού σφυγμικού κύματος (Aortic Pulse Wave Velocity, PWV) στην αορτή είναι η πιο αξιόπιστη μέθοδος για την εκτίμηση της αρτηριακής ανελαστικότητας τόσο σε υγιείς όσο και σε ασθενείς με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου¹. Ο κεντρικός αυξητικός δείκτης (Central Augmen-

tation Index, C AIX), είναι έμμεσος δείκτης αρτηριακής ανελαστικότητας, και μαζί με την κεντρική πίεση παλμού (η διαφορά μεταξύ της αορτικής συστολικής και διαστολικής πίεσης, Central Pulse Pressure, PP) είναι προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακών επεισοδίων σε υπερτασικούς ασθενείς². Η μέτρηση των ανωτέρω δεικτών μας δίνει χρήσιμες πληροφορίες για τη λειτουργία των μεγάλων αγγείων στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

Η μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αρτηρίας (CIMT) αντιπροσωπεύει όχι μόνο την τοπική ανάπτυξη αθηρωματικών βλαβών τόσο στο σημείο μέτρησης³, αλλά και σε άλλα σημεία της ίδιας αρτηρίας (π.χ. έσω ή έξω καρωτίδα)³, αλλά επίσης αντανακλά και το συνολικό αθηρωματικό φορτίο του οργανισμού⁴. Προβλέπει την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ή χωρίς καρδιαγγειακό ιστορικό^{5,6}, και αποτελεί έναν έμμεσο και ανεξάρτητο δείκτη της έκτασης και της σοβαρότητας της στεφανιαίας νόσου⁷. Επιπλέον, σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, η μέτρηση του συμβάλλει στη διάκριση των ασθενών σε υψηλού και χαμηλού κινδύνου για την εμφάνιση μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων^{8,9}.

Η αύξηση του CIMT σχετίζεται άμεσα με κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως την ηλικία, το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος, τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και τα επίπεδα των λιπιδίων στον οργανισμό, καθώς και με το δείκτη μάζας σώματος¹⁰.

ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός αυτής της εργασίας ήταν να εκτιμηθεί η λειτουργία των μεγάλων αγγείων σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη ήπια ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, οι οποίοι δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή. Πιο συγκεκριμένα μετρήθηκαν οι PWV, C AIX και η κεντρική πίεση παλμού. Ενώ αυτοί οι δείκτες είναι αυξημένοι σε ασθενείς με εγκατεστημένη, χρόνια, σταδίου 2 και 3, αρτηριακή υπέρταση, δεν είναι γνωστό αν οι αγγειακές διαταραχές προϋπάρχουν της εγκατάστασης της αρτηριακής υπέρτασης ή εάν είναι επακόλουθο μόνο της χρόνιας υψηλής αρτηριακής πίεσης. Για αυτόν το λόγο μόνο ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένη αρτηριακή υπέρταση σταδίου 1 χρησιμοποιήθηκαν για αυτές τις μετρήσεις.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η διάγνωση της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, ετέθη με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Αρτηριακής Υπέρτασης, μετά από ανεύρεση τριών μετρήσεων με αρτηριακή πίεση >140/90 mmHg σε διαφορετικές επισκέψεις στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής. Ασθενείς με δευτεροπαθείς μορφές υπέρτασης αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στην μελέτη. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, τρεις φορές με μεσοδιάστημα 1 λεπτού μεταξύ των μετρήσεων, έγινε με την χρήση των αυτόματων συσκευών Omron M3.

Intellisense (HEM-7051-E), με τους ασθενείς κατακεκλιμένους για 15 min. Η μέση τιμή αυτών των μετρήσεων χρησιμοποιήθηκε για περαιτέρω ανάλυση.

Οι ασθενείς ενημερώθηκαν με ειδικό πληροφοριακό σημείωμα και αποδέχθηκαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη με ενυπόγραφο έντυπο αποδοχής. Οι συμμετέχοντες προσήλθαν για τη μελέτη πρωινή ώρα (09:00), νήστευσι, χωρίς να έχουν καταναλώσει καφέ ή άλλο ρόφημα που περιέχει καφεΐνη, και χωρίς να έχουν καπνίσει για τουλάχιστον 8 ώρες πριν από τη μελέτη.

Οι μετρήσεις των PWV, C AIX, και της κεντρικής πίεσης παλμού έγιναν με τη συσκευή Sphygmocor (SphygmoCor™ PWV-software Atcor, Australia) με την χρήση της τονομετρίας. Η μέτρηση του CIMT έγινε με τη χρήση υπερήχων (ALOKA 4000) με κεφαλή υψηλής συχνότητας (7-12 mHz), 2-3 cm από το διχασμό της κοινής καρωτίδας αρτηρίας, στο πρόσθιο και οπίσθιο τοίχωμα της δεξιάς και αριστερής κοινής καρωτίδας. Ο μέσος όρος του CIMT των δύο τοιχωμάτων χρησιμοποιήθηκε για κάθε αρτηρία (δεξιά και αριστερή κοινή καρωτίδα).

Μετά το πέρας της μελέτης γινόταν αιμοληψία για βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας (προσδιορισμός λιπιδίων, νεφρικής λειτουργίας, γλυκόζης αίματος). Επίσης υπολογίσθηκε το ύψος και το βάρος των ασθενών καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος.

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετήθηκε

Στη μελέτη συμμετείχαν 21 ασθενείς με ήπια (σταδίου 1) ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση που δεν ελάμβαναν θεραπεία (Υπερτασικοί χωρίς αγωγή, ΥΧΑ; ΑΠ: $151.6 \pm 1.8/92.8 \pm 1.7$ mmHg) και ισά-

Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά των ΥΧΑ και NT

	NT (n=21)	ΥΧΑ (n=21)
ΣΑΠ (mmHg)	118.2±2.3	151.3±1.9 ***
ΔΑΠ (mmHg)	74.8±1.9	92.1±1.8 ***
Κεντρική ΣΑΠ (mmHg)	106.4±2.4	133.3±4.9***
Κεντρική πίεση παλμού, (mmHg)	31.2±0.9	42.1±4.7*
Μέση αρτηριακή πίεση, (mmHg)	96.1±2.3	119.2±3.6***
Καρδιακή συχνότητα, (σφύξεις/λεπτό)	61.4±1.5	66.7±2.2
Ηλικία (έτη)	47.04±2.5	46.6±2.8
Ανδρες/Γυναίκες	16/5 (76.1/23.8%)	16/5 (76.1/23.8%)
Χρόνος από την πρώτη ανεύρωση υψηλής τιμής ΑΠ (σε μήνες)		9.3±1.3
Καπνιστές	2	1
Δείκτης μάζας σώματος (BMI) (kg/m ²)	24.1±0.7	26.5±0.8 *

* p<0.05 and ***p<0.001 συγκριτικά με τους NT.

Πίνακας 2. Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ΥΧΑ και NT

	NT n=21	ΥΧΑ n=21	Φυσιολογικές τιμές
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	200±3.8	196±3.8	0-200
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	62.4±15.6	50.7±3.9	>35
LDL-χοληστερόλη (mg/dl)	128.7±7.8	124.8±3.9	0-160
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	127.2±18.1	118.1±9.0	0-150
Γλυκόζη (mg/dl)	87.2±1.8	89.1±3.6	75-115
Γλυκοζυλιωμένη Hb (HbA1c, %)	4.8±0.2	5.1±0.09	4.2-6.2
Ουρία (mg/dl)	25±2.4	30±2.2	17-43
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.91±0.03	0.91±0.03	0.66-1.1

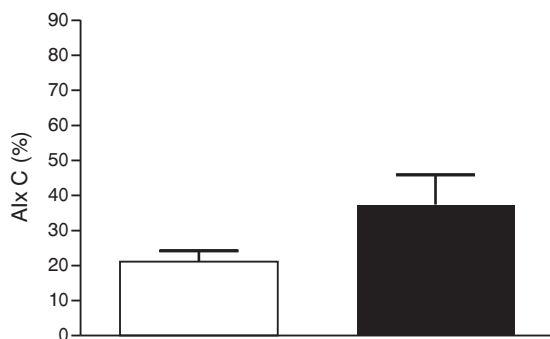
ριθμοί νορμοτασικοί εθελοντές (NT; ΑΠ: 117.9±2.3/74.8±1.8 mmHg). Ο πίνακας 1 παρουσιάζει τα γενικά χαρακτηριστικά των δύο ομάδων. Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τα βιοχημικά ευρήματα των ΥΧΑ και NT. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές

διαφορές στα επίπεδα των λιπιδίων και της γλυκόζης μεταξύ των δύο ομάδων. Ο δείκτης μάζας σώματος βρέθηκε αυξημένος στους ΥΧΑ σε σχέση με τους NT.

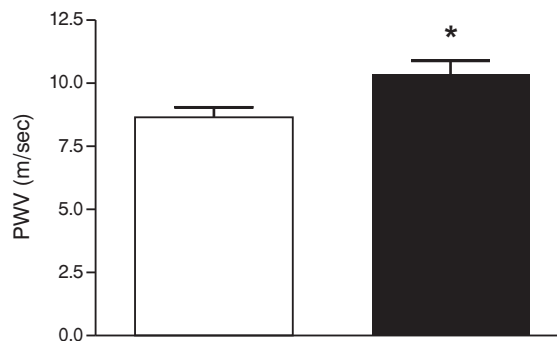
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Μέτρηση κεντρικού αυξητικού δείκτη (Central Augmentation Index, C AIX), ταχύτητας του αορτικού σφυγμικού κύματος (PWV), και κεντρικής πίεσης παλμού

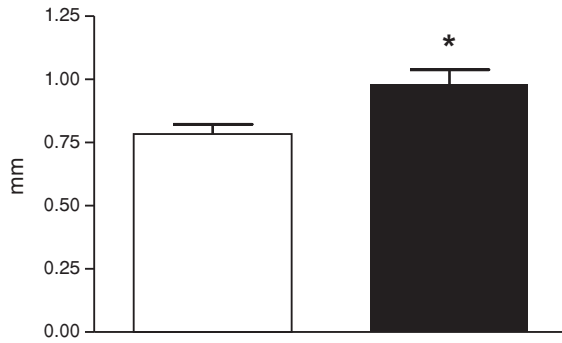
Οι AIX C and PWV μετρήθηκαν ως ανεξάρτητοι δείκτες αορτικής ανελαστικότητας. Ο AIX C δεν ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στους ΥΧΑ σε σύγκριση με τους NT (37.2±8.1 vs 22.7±3.1%, p=0.07) (Εικ. 1). Αντιθέτως η PWV βρέθηκε αυξημένη στους ΥΧΑ σε σχέση με τους NT (10.2±0.5 vs 8.0±0.6 m/s, p<0.05) (Εικ. 2). Επιπλέον η κεντρική πίεση παλμού (PP) ήταν αυξημένη στους ΥΧΑ σε σχέση με τους NT (42.1±4.7 vs 31.2 ±0.9 mmHg, p<0.05)



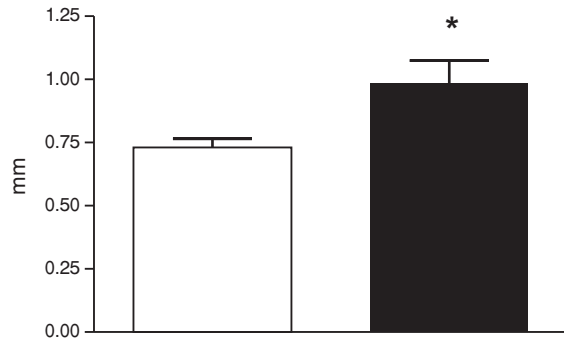
Εικ. 1. C AIX στους ΥΧΑ και NT. Η λευκή στήλη αντιπροσωπεύει τους NT και η μαύρη στήλη τους ΥΧΑ.



Εικ. 2. C AIX στους ΥΧΑ και NT. Η λευκή στήλη αντιπροσωπεύει τους NT και η μαύρη στήλη τους ΥΧΑ.



Εικ. 3. CIMT στην αριστερή κοινή καρωτίδα αρτηρία. Η λευκή στήλη αντιπροσωπεύει τους NT και η μαύρη στήλη τους YXA. * $p < 0.05$ σε σύγκριση με τους NT.



Εικ. 4. CIMT στην δεξιά κοινή καρωτίδα αρτηρία. Η λευκή στήλη αντιπροσωπεύει τους NT και η μαύρη στήλη τους YXA. * $p < 0.05$ σε σύγκριση με τους NT.

2. Μέτρηση του έσω-μέσου χιτώνα της δεξιάς και αριστερής κοινής καρωτίδας

Ο CIMT, μετρήθηκε στην αριστερή (Εικ. 3) και στην δεξιά (Εικ. 4) κοινή καρωτίδα αρτηρία. Ο CIMT βρέθηκε αυξημένος τόσο στην δεξιά όσο και στην αριστερή κοινή καρωτίδα αρτηρία στους YXA σε σύγκριση με τους NT (0.99 ± 0.06 vs 0.79 ± 0.04 mm, και 0.99 ± 0.08 vs 0.73 ± 0.03 mm, $p < 0.01$ για την αριστερή και την δεξιά κοινή καρωτίδα αρτηρία αντίστοιχα).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία οι υπερτασικοί χωρίς αγωγή ασθενείς (YXA) βρέθηκε να έχουν αυξημένη αορτική ανελαστικότητα, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την μέτρηση της PWV, και επίσης αυξημένη αορτική συστολική αρτηριακή πίεση και κεντρική πίεση παλμού (PP). Αυτά τα ευρήματα είναι σε συμφωνία με τη διεθνή βιβλιογραφία^{11,12} και σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων και την ανάπτυξη νεφρικής δυσλειτουργίας στους υπερτασικούς ασθενείς². Αντιθέτως ο κεντρικός αυξητικός δείκτης (CAIx) δεν ήταν αυξημένος στους YXA σε σύγκριση με τους NT. Η Kelly και συνεργάτες μέτρησαν τον CAIx σε άτομα ηλικίας από 19-74 ετών, και έδειξαν ότι αυτός σχετίζεται ανεξάρτητα μόνο με την ηλικία¹³. Στην παρούσα εργασία οι YXA ήταν σχετικά νέοι (46.6 ± 2.8 ετών), και το γεγονός αυτό μπορεί να συνέβαλλε στον σχετικά χαμηλό CAIx που βρέθηκε. Άλλωστε, με βάση την πρόσφατη βιβλιογραφία, ο CAIx δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας ανεξάρτητος δείκτης αορτικής ανελαστικότητας και πρέπει πάντα να συνδυάζεται με τη μέτρηση της PWV¹.

Οι Stewart και συνεργάτες έχουν δείξει ότι η οξεία πτώση της αρτηριακής πίεσης δεν συνοδεύεται από αντίστοιχη πτώση και της PWV σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, υποδηλώνοντας ότι στην αυξημένη αορτική ανελαστικότητα μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά όχι μόνο αυτά καθ'αυτά τα αυξημένα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης αλλά και οι δομικές αλλαγές στο αρτηριακό τοίχωμα που έχουν συμβεί στους ασθενείς αυτούς και πιθανόν να προϋπάρχουν της διάγνωσης της αρτηριακής υπέρτασης. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν στην παρούσα εργασία ήταν ασθενείς με σταδίου 1, ήπια αρτηριακή υπέρταση, νέοι σε ηλικία, στους οποίους η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης ήταν σχετικά πρόσφατη (μέσος όρος χρόνου από την ανεύρεση της πρώτης τιμής υψηλής αρτηριακής πίεσης: 9.3 ± 1.3 μήνες). Παρόλο λοιπόν που η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς ήταν πρόσφατη, είναι πιθανό η εγκατάσταση δομικών μόνιμων αλλαγών στο αρτηριακό τοίχωμα των ασθενών αυτών να έχει προϋπάρξει ακόμα και πριν τη διάγνωσή της, και έτσι η αυξημένη PWV να οφείλεται στο συνδυασμό αυτών των αλλαγών μαζί με τη μηχανική επίδραση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης στο τοίχωμα του αγγείου.

Ο CIMT μετρήθηκε σε αυτούς τους ασθενείς ως δείκτης του αθηρωματικού φορτίου του οργανισμού. Όπως είναι γνωστό, γενικά τιμές CIMT πάνω από 900 μm αντιπροσωπεύουν δομικές αθηρωματικές βλάβες¹⁴. Παρόλο που οι ασθενείς είχαν σταδίου I και πρόσφατα διαγνωσμένη αρτηριακή υπέρταση, βρέθηκε να έχουν αυξημένο CIMT σε σχέση με τους NT. Είναι λοιπόν πιθανόν αυτές οι τιμές να αντιπροσωπεύουν εγκατεστημένες αθηρωματικές αλλοιώσεις στις καρωτίδες και

σε άλλα σημεία του αρτηριακού δέντρου, όπως για παράδειγμα οι στεφανιαίες αρτηρίες.

Τα αποτελέσματα αυτής της εργασίας υποδηλώνουν ότι ακόμα και ασθενείς με ήπια και πρόσφατα διαγνωσμένη αρτηριακή υπέρταση έχουν ήδη από τα πρώτα στάδια της νόσου επηρεασμένη λειτουργία των μεγάλων αγγείων. Στο φαινόμενο αυτό μπορεί να συμβάλλουν οι παρακάτω παράγοντες: αφενός μεν, οι αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης μπορεί να προϋπήρχαν για μεγαλύτερο και άγνωστο χρονικό διάστημα, χωρίς να έχουν διαγνωσθεί, επιδρώντας όμως στα αγγεία και προκαλώντας δομικές βλάβες. Αφετέρου, οι ασθενείς που έχουν αναπτύξει αρτηριακή υπέρταση έχουν συχνά και άλλους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, όπως υπερχοληστερόλαια, ιστορικό καπνίσματος και αυξημένο σωματικό βάρος. Επιπλέον όχι σπάνια, η αρτηριακή υπέρταση είναι μέρος του μεταβολικού συνδρόμου, του οποίου τα κύρια χαρακτηριστικά είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία¹⁵. Το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας¹⁶. Στην παρούσα μελέτη οι ΥΧΑ δεν είχαν στατιστικά σημαντικά διαφορετικές τιμές λιπιδίων, είχαν όμως αυξημένο δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τους ΝΤ, ο οποίος έχει συσχετισθεί με αυξημένη αορτική ανελαστικότητα και η απώλεια σωματικού βάρους συνδυάζεται με μείωση της PWV¹⁷.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ήπια και πρόσφατα διαγνωσμένη αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν πρώιμα ενδείξεις αγγειακής δυσλειτουργίας και αθηρωματικών αλλοιώσεων, γεγονός που υπαγορεύει την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης από τα αρχικά στάδια της νόσου.

SUMMARY

Gkaliagkousi E, Douma S, Petidis K, Semertzidis P, Doumas M, Zamboulis Ch. Markers of vascular dysfunction in patients with mild essential hypertension. *Arterial Hypertension* 2009; 18: 174-179

Background: In patients with cardiovascular risk factors Aortic Pulse Wave Velocity (PWV) and Carotid Intima-Media Thickness (CIMT) are both robust markers of early vascular dysfunction. Aim: The aim of this study was to investigate the vascular function of large vessels in patients with stage I essential hypertension who are not yet on any antihypertensive treatment. Methods: Measurements of PWV, of Central

Augmentation Index (C AIX), and of Central Pulse Pressure (PP) were performed by using the method of tonometry with Sphygmocor device (SphygmoCor™ PWV-software Atcor, Australia). IMT was measured in both common carotid arteries, 1-2cm proximal to the bifurcation, by using a high resolution ultrasound scanner (ALOKA 4000) equipped with a 7 MHz frequency linear transducer. Results: 21 untreated patients with stage I essential hypertension (Untreated Hypertensives, UH; Blood Pressure: 151.6±1.8/ 92.8± 1.7 mmHg) and 21 normotensive controls (Normotensives, NT; ΑΠ: 117.9±2.3/74.8±1.8 mmHg) were recruited to participate in the study. AIX C was not found significantly higher in UH as compared to NT controls (37.2±8.1 vs 22.7±3.1%, p=0.07). By contrast PWV was increased in UH as compared with NT (10.2±0.5 vs 8.0±0.6 m/s, p<0.05). Similarly, CIMT was found increased in UH as compared to NT (0.99±0.06 vs 0.79±0.04 mm, και 0.99±0.08 vs 0.73± 0.03 mm, p<0.01 for the left and right common carotid artery respectively). Conclusion: Untreated patients with stage I recently diagnosed essential hypertension, exhibit, in large vessels, early structural and functional alterations of vascular function.

Ευχαριστίες

Ευχαριστίες στην Ελληνική Αντιυπερτασική Εταιρεία για την χρηματοδότηση του ερευνητικού πρωτοκόλλου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Gannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605.
2. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential Impact of Blood Pressure-Lowering Drugs on Central Aortic Pressure and Clinical Outcomes. Principal Results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) Study. *Circulation* 2006.
3. Bots ML, Hofman A, De Jong PT, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness as an indicator of atherosclerosis at other sites of the carotid artery. The Rotterdam Study. *Ann Epidemiol* 1996; 6(2): 147-53.
4. Bots ML, Dijk JM, Oren A, Grobbee DE. Carotid intima-media thickness, arterial stiffness and risk of cardiovascular disease: current evidence. *J Hypertens* 2002; 20(12): 2317-25.
5. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96(5): 1432-7.
6. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK, Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study*

- Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340(1): 14-22.
7. *Lekakis JP, Papamichael CM, Cimponeriu AT, Stamatiolopoulos KS, Papaioannou TG, Kanakakis J, et al.* Atherosclerotic changes of extracoronary arteries are associated with the extent of coronary atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2000; 85(8): 949-52.
 8. *Simons PC, Algra A, Bots ML, Grobbee DE, van der Graaf Y.* Common carotid intima-media thickness and arterial stiffness: indicators of cardiovascular risk in high-risk patients. The SMART Study (Second Manifestations of ARterial disease). *Circulation* 1999; 100(9): 951-7.
 9. *Shimokawa H.* Primary endothelial dysfunction: atherosclerosis. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31(1): 23-37.
 10. *Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palu C, et al.* Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106(19): 2422-7.
 11. *Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37(5): 1236-41.
 12. *Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34(5): 1203-6.
 13. *Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ.* Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001; 37(6): 1429-33.
 14. *Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W, Jr., Richardson M, et al.* A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1992; 85(1): 391-405.
 15. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285(19): 2486-97.
 16. *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J.* Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-80.
 17. *Balkestein EJ, van Aggel-Leijssen DP, van Baak MA, Struijker-Boudier HA, Van Bortel LM.* The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *J Hypertens* 1999; 17(12 Pt 2): 1831-5.