

Διαταραχές των μηχανισμών πήξης-ινωδόλυσης σε ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση και αυξημένη πίεση σφυγμού

Π. Μάργος
Θ. Μακρής
Α. Ζηλίδης
Α. Χατζηζαχαριάς
Π. Κρέσπη
Ν. Πανταζόπουλος
Ι. Παϊζής
Β. Βοττιάς

Ιατρείο Υπέρτασης,
Καρδιολογική Κλινική,
ΓΠΝΑ "ΛΑΪΚΟ"

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να εξετάσουμε την επίδραση της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης και της αυξημένης πίεσης σφυγμού σε αιμοστατικές παραμέτρους υπέρτασικών ασθενών, πριν τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής. Μελετήθηκαν 37 ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, 36 ασθενείς με συστολική και διαστολική υπέρταση και 37 ασθενείς με διαστολική υπέρταση, ταυτόσημοι ως προς το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, τον παράγοντα κάπνισμα, τις λιπιδαιμικές παραμέτρους, χωρίς σακχαρώδη διαβήτη. Έγινε προσδιορισμός της πίεσης σφυγμού, του ινωδογόνου, των αντιγόνων του αναστολέα του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου και του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου. Στους ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση διαπιστώθηκε σημαντικά αυξημένη πίεση σφυγμού και σημαντικά αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου, του αναστολέα του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου και σημαντικά μειωμένα επίπεδα του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου, συγκριτικά με αυτά των υπολοίπων ασθενών. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας υποδεικνύουν έναν ακόμη πιθανό μηχανισμό για αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στη συγκεκριμένη ομάδα υπέρτασικών ασθενών.

Στους περισσότερους πληθυσμούς, τόσο στις αναπτυγμένες όσο και τις αναπτυσσόμενες χώρες, η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας πιο απότομα και εντονότερα συγκριτικά με τη διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ)^{1,2}. Αυτό έχει σαν συνέπεια η μεμονωμένη συστολική υπέρταση (ΜΣΥ) να είναι ο πλέον συνήθης τύπος αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) σε άτομα ηλικίας >65 ετών. Συγκεκριμένα πιστεύεται ότι το 25% των υπέρτασικών ηλικίας 80 ετών πάσχει από ΜΣΥ, δηλαδή αυξημένη ΣΑΠ με φυσιολογική ή ελαττωμένη ΔΑΠ³. Η ΜΣΥ είναι μια ιδιαίτερη παθοφυσιολογική οντότητα, στην οποία η αύξηση της ΣΑΠ οφείλεται σε μειωμένη ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών χωρίς να συνοδεύεται απαραίτητα από αύξηση της μέσης αρτηριακής πίεσης ή των περιφερικών αντιστάσεων⁴.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της ΣΑΠ και πρόσφατα θεωρείται κριτήριο για τη λήψη θεραπευτικής απόφασης

ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς⁵. Πράγματι, η ΣΑΠ φαίνεται να σχετίζεται με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε ασθενείς ανεξάρτητα από την ηλικία τους με τη σχέση να γίνεται ισχυρότερη σε ασθενείς τρίτης ηλικίας⁶, για τους οποίους θεωρείται καλύτερος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου συγκριτικά με τη ΔΑΠ.

Αναφορικά με την πίεση σφυγμού (ΠΣ) τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως εμφράγματος του μυοκαρδίου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και θανάτου καρδιαγγειακής αιτιολογίας⁷. Θεωρείται μάλιστα ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας κινδύνου απ' ό,τι η συστολική ή η διαστολική αρτηριακή πίεση μεμονωμένα⁸.

Αρκετές μελέτες αναφέρουν ότι η ιδιοπαθής ΑΥ σχετίζεται με διαταραχές παραγόντων του συστήματος πήξης-ινωδόλυσης. Τέτοιες διαταραχές, οι οποίες θεωρούνται μέρος του «υπερτασικού συνδρόμου», είναι τα αυξημένα επίπεδα του ινωδογόνου, του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου^{9,10}. Είναι επιβεβαιωμένο από παλαιότερες μελέτες ότι η αυξημένη αρτηριακή πίεση σχετίζεται με ένα καθεστώς μειωμένης ινωδόλυσης¹¹, ενώ τελευταία αθροίζονται στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν ότι οι παραπάνω αναφερθέντες παράγοντες είναι προγνωστικοί δείκτες μελλοντικών ισχαιμικών καρδιακών και εγκεφαλικών αγγειακών συμβαμάτων¹².

Σκοπός της μελέτης μας ήταν να εξετασθεί η επίδραση της ΜΣΥ και της ΠΣ σε παράγοντες του συστήματος πήξης-ινωδόλυσης υπερτασικών ασθενών πριν την έναρξη θεραπείας, αναζητώντας έτσι ένα ακόμα πιθανό μηχανισμό ο οποίος να εξηγεί τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στην ομάδα των ασθενών με ΜΣΥ. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αναφορές οι οποίες να εξετάζουν τη σχέση μεταξύ των τριών τύπων αρτηριακής υπέρτασης (ΜΣΥ, συστολικής και διαστολικής ΑΥ και μεμονωμένης διαστολικής ΑΥ) και των παραγόντων του συστήματος πήξης-ινωδόλυσης.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 37 ασθενείς (17 άνδρες και 20 γυναίκες), μέσης ηλικίας (ΜΗ) 56 ± 8 έτη, με δείκτη

μάζας σώματος (ΔΜΣ) $23 \pm 1,4$ Kg/m² και ΜΣΥ (Ομάδα Α), 36 ασθενείς (17 άνδρες και 19 γυναίκες), ΜΗ 57 ± 7 έτη, ΔΜΣ $23 \pm 1,2$ Kg/m² με συστολική και διαστολική αρτηριακή υπέρταση (Ομάδα Β) και 37 ασθενείς (18 άνδρες και 19 γυναίκες), ΜΗ 56 ± 5 έτη, ΔΜΣ $22,8 \pm 1,3$ Kg/m², με μεμονωμένη διαστολική υπέρταση (Ομάδα Γ) πριν την έναρξη θεραπευτικής αγωγής. Η συστολική και η διαστολική υπέρταση καθορίστηκαν ως τιμές αρτηριακής πίεσης ≥ 140 και ≥ 90 mmHg, αντίστοιχα¹³. Οι τρεις ομάδες δεν διέφεραν σημαντικά ως προς την ηλικία, το φύλο, τον παράγοντα κάπνισμα και τις λιπιδαιμικές παραμέτρους (Πίν. 1). Στον πληθυσμό της μελέτης έγινε προσδιορισμός των επιπέδων του αντιγόνου του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1 Ag), του αντιγόνου του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tPA-Ag) με τη μέθοδο ELISA (Diagnostica Stago, Asnieres, France) και των επιπέδων του ινωδογόνου (μέθοδος Clauss). Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε καθιστή θέση σε ένα ήσυχο δωμάτιο με τη βοήθεια υδραργυρικού σφυγομανόμετρου από τον αριστερό βραχίονα αφού ο ασθενής παρέμεινε ήρεμος για τουλάχιστον 10 min. Η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση καθορίστηκαν ως ο μέσος όρος δύο διαφορετικών μετρήσεων. Τα δείγματα του φλεβικού αίματος ελήφθησαν από τη μεσοβασιλική φλέβα με τους ασθενείς σε ύπτια θέση για 10 min και μετά από ολονύκτια νηστεία. Στους συμμετέχοντες στη μελέτη είχε συστηθεί να αποφύγουν την έντονη φυσική δραστηριότητα και το κάπνισμα κατά την ώρα η οποία προηγήθηκε της εξέτασης. Οι αιμοληψίες έγιναν μεταξύ 8-9 π.μ. για να ελαχιστοποιηθούν οι διακυμάνσεις οι οφειλόμενες στον κικάρδιο ρυθμό. Να σημειωθεί ότι στη μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν διαβητικοί ασθενείς.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών της μελέτης

	Ομάδα Α (n=37)	Ομάδα Β (n=36)	Ομάδα Γ (n=37)
Μέση ηλικία (έτη)	56±8	57±7	56±5
Άνδρες / Γυναίκες	17/20	17/19	18/19
ΔΜΣ (Kg/m ²)	23±1,4	23±1,2	22±1,3
ΣΑΠ (mm Hg)	155±4	153±5	133±4
ΔΑΠ (mm Hg)	83±3	94±2	94±3
Καπνιστές (%)	46	45	45,5
Χοληστερόλη (mg/dl)	230±18	228±17	230±20
HDL-x (mg/dl)	43±7	44±6	43,5±5,6
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	90±15	88±23	89±20

Στατιστική ανάλυση. Οι τιμές των παραμέτρων οι οποίες μελετήθηκαν εκφράζονται σαν μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση. Συσχετίσεις μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών έγιναν με τη δοκιμασία χ^2 . Συγκρίσεις μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών έγιναν με ανάλυση μεταβλητότητας (ANOVA). Στατιστικά σημαντικές θεωρήθηκαν οι τιμές $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στους ασθενείς της ομάδας Α διαπιστώθηκε σημαντικά υψηλότερη ΠΣ συγκριτικά με τις ομάδες Β και Γ ($p < 0,001$), ενώ σημαντικά υψηλότερη ήταν η ΠΣ στην ομάδα Β συγκριτικά με την ομάδα Γ ($p < 0,01$). Επίσης, οι ασθενείς της ομάδας Α είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα PAI-1 Ag συγκριτικά με τους αντίστοιχους των ομάδων Β και Γ ($p < 0,001$), όπως και οι ασθενείς της ομάδας Β σε σχέση με αυτούς της ομάδας Γ ($p < 0,01$). Παράλληλα, διαπιστώθηκαν σημαντικά μειωμένα επίπεδα του tPA-Ag στην ομάδα Α συγκριτικά με την ομάδα Β ($p < 0,01$) και την ομάδα Γ ($p < 0,005$), όπως και στην ομάδα Β σε σχέση με την ομάδα Γ ($p < 0,05$). Τα επίπεδα του ινωδογόνου ήταν σημαντικά αυξημένα στους ασθενείς της ομάδας Α, συγκριτικά με τους αντίστοιχους της ομάδας Β ($p < 0,01$) και της ομάδας Γ ($p < 0,001$). Αντίθετα, δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ασθενών των ομάδων Β και Γ ($p = NS$) (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Οι μέσες τιμές και οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ
ΠΣ (mmHg)	68 \pm 9	56 \pm 9,5	37 \pm 6,5
PAI-1 Ag (IU/ml)	9 \pm 1,47	8 \pm 1,14	7,16 \pm 0,5
tPA-Ag (ng/ml)	7,2 \pm 0,05	7,58 \pm 2,57	7,9 \pm 0,52
Ινωδογόνο (mg/dl)	360 \pm 30	340 \pm 28	330 \pm 28
ΠΣ:	A-B: $p < 0,001$	A-Γ: $p < 0,001$	B-Γ: $p < 0,01$
PAI-1 Ag:	A-B: $p < 0,001$	A-Γ: $p < 0,0001$	B-Γ: $p < 0,001$
tPA-Ag:	A-B: $p < 0,01$	A-Γ: $p < 0,001$	B-Γ: $p < 0,05$
Ινωδογόνο:	A-B: $p < 0,01$	A-Γ: $p < 0,001$	B-Γ: $p = NS$

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας δείχνουν ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με ΜΣΥ και αυξημένη ΠΣ έχουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα tPA-Ag και σημαντικά αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου και PAI-1 Ag συγκρινόμενοι με τους υπερτασικούς με αμιγή διαστολική ή μεικτή (συστολική – διαστολι-

κή) υπέρταση πριν την έναρξη θεραπευτικής αγωγής. Φαίνεται δηλαδή ότι η ομάδα αυτή των ασθενών παρουσιάζει μια διαταραχή των μηχανισμών πήξης-ινωδολύσης με αυξημένη θρομβογενετική και μειωμένη ινωδολυτική δραστηριότητα. Είναι γνωστό από τη διεθνή βιβλιογραφία ότι η ιδιοπαθής ΑΥ χαρακτηρίζεται από διαταραχές του συστήματος πήξης με δημιουργία περιβάλλοντος υπερπηκτικότητας και θρομβοφιλίας^{10,11}. Δεν υπάρχουν όμως αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία αναφορικά με τη σχέση της ΜΣΥ, της αυξημένης ΠΣ και των διαταραχών των αιμοστατικών παραγόντων. Δεν είναι γνωστό αν αυτές οι διαταραχές είναι δείκτες ή αποτέλεσμα της ΜΣΥ. Πιθανώς, να οφείλονται σε αυξημένο τόνο του συμπαθητικού. Η προγνωστική αξία της ΜΣΥ και της αυξημένης ΠΣ, τα τελευταία χρόνια, βρίσκεται στο προσκήνιο της διεθνούς βιβλιογραφίας. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει τη σημασία της ΣΑΠ, ειδικά σε άτομα τρίτης ηλικίας^{14, 15} και έχουν δώσει έμφαση στο γεγονός ότι η καρδιαγγειακή θνησιμότητα σχετίζεται θετικά με τα επίπεδα της ΣΑΠ¹⁶. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών¹⁷ έδειξε ότι σε μη θεραπευόμενους υπερτασικούς ασθενείς η ΣΑΠ είναι πλέον προγνωστικός δείκτης θνησιμότητας και καρδιαγγειακών επιπλοκών, συγκριτικά με τη διαστολική πίεση. Συγκεκριμένα μια αύξηση της ΣΑΠ κατά 10 mmHg σχετίζεται ανεξάρτητα με μια σχεδόν 10% αύξηση του κινδύνου θανατηφόρων και μη θανατηφόρων επιπλοκών, εξαιρουμένων των στεφανιαίων επεισοδίων. Εντούτοις, για κάθε τιμή ΣΑΠ ο κίνδυνος του θανάτου αυξάνεται όσο μειώνεται η τιμή της ΔΑΠ, δηλ. όσο αυξάνεται η τιμή της ΠΣ¹⁶. Η προγνωστική αξία της ΣΑΠ και της ΔΑΠ αφενός αλλά και της ΠΣ αφετέρου φαίνεται από δύο πολύ πρόσφατες μελέτες^{18, 19}, όπου οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι σε θεραπευόμενους υπερτασικούς ασθενείς η ΣΑΠ είναι πολύ καλός προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακού και στεφανιαίου κινδύνου, ενώ αντίθετα η ΔΑΠ που εξακολουθεί να παραμένει το κριτήριο αποτελεσματικής ρύθμισης της ΑΠ από την πλειονότητα των κλινικών φαίνεται να έχει μικρή προγνωστική αξία. Συγχρόνως, η ΠΣ φαίνεται να αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου σε υπερτασικούς πληθυσμούς.

Περιορισμοί της μελέτης μας είναι το γεγονός ότι ο πληθυσμός της είναι μικρός, μέσης ηλικίας 56 έτη και όχι μεγάλης ηλικίας όπως γίνεται συνήθως στις περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές, οι οποίες αφορούν την επίδραση της

ΜΣΥ και της ΠΣ. Πιθανώς, σε μια τέτοια ηλικιακή ομάδα οι διαφορές να ήταν μεγαλύτερες. Επίσης, ένα άλλος περιορισμός είναι η μη ύπαρξη ομάδας ελέγχου υγιών, δηλ. ταυτόσημων ως προς το φύλο, την ηλικία και τους λοιπούς παράγοντες ατόμων χωρίς ΑΥ.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι η ομάδα των υπερτασικών ασθενών με το μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, δηλ. η ομάδα με μεμονωμένη συστολική υπέρταση και αυξημένη πίεση σφυγμού έχει ταυτόχρονα και διαταραχές του συστήματος πήξης – ινωδόλυσης. Εμφανίζει σημαντικά αυξημένα επίπεδα PAI-1 Ag και ινωδογόνου και σημαντικά ελαττωμένα επίπεδα tPA-Ag συγκρινόμενη με τις δύο άλλες ομάδες υπερτασικών (την ομάδα της συστολικής και διαστολικής υπέρτασης και την ομάδα της μεμονωμένης διαστολικής υπέρτασης). Ίσως αυτός να είναι ένας ακόμη παθοφυσιολογικός μηχανισμός, ο οποίος να εξηγεί πιθανώς εν μέρει την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα αυτής της ομάδας των υπερτασικών ασθενών.

SUMMARY

Margos P, Makris Th, Zilidis A, Hatzizacharias H, Krespi P, Pantazopoulos N, Paizis I, Votteas V. Haemostatic disturbances in patients with isolated systolic hypertension and elevated pulse pressure. Arterial Hypertension 2002; 11: 61-65.

Isolated systolic hypertension (ISH) and elevated pulse pressure (PP) have been associated with increased incidence of cardiovascular events. Increasingly evident has recently become that coagulation and fibrinolytic balance disturbances are predictors of increased cardiovascular morbidity and mortality. We studied the possible relationship between the three types of hypertension ISH, isolated diastolic hypertension (IDH), systolic and diastolic hypertension (SDH) and markers of coagulation and fibrinolysis pathways. Three groups of previously untreated hypertensive patients were studied: ISH: n=37 (Group A), IDH: n=36 (Group B), SDH: n=37 (Group C). The following parameters were evaluated in all the patients: plasminogen activator inhibitor-1 antigen (PAI-1 Antigen), tissue plasminogen activator antigen (tPA-Ag), fibrinogen and pulse pressure (PP). Significantly higher PP, PAI-1Ag and fibrinogen plasma levels and significantly lower tPA-Ag plasma levels were found

in patients of group A, compared to those of groups B and C. Isolated systolic hypertension and elevated pulse pressure are associated with haemostasis balance disturbances reflecting hypercoagulability among previously untreated hypertensive patients.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Carson MG, Weber MA, Kannel WB. Hemodynamic patterns of age related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-315.
2. Kannel WB. Elevated systolic blood pressure as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 2000; 85: 251-255.
3. Smulyan H, Safar ME. The diastolic blood pressure in systolic hypertension. *Ann Intern Med* 2000; 132: 233-237.
4. Kaplan NM. New issues in the treatment of isolated systolic hypertension. *Circulation* 2000; 102: 1079-1081.
5. Cushman WC. Systolic hypertension and cardiovascular risk reduction. A clinical review. *Cur Hypertens Rep* 2001; 3(Suppl 1): S11-S15.
6. Marcia G, Seravalle G, Grassi G. Systolic blood pressure; an underestimated cardiovascular risk factor. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 5): S21-S27.
7. Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London G, Safar M. Pulse pressure and aorta pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001; 14: 91-97.
8. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
9. Lip G, Blann A, Jones A, Lip P, Beevers D. Relation of endothelium thrombogenesis and hemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1566-1571.
10. Makris Th, Tsoukala C, Krespi P, et al. Mandalaki. Haemostasis balance disorders in patients with essential hypertension. *Thrombosis Research* 1997; 88 (2): 99-107.
11. Poli KA, Tofler GH, Larson MG, et al. Association between blood pressure and fibrinolytic potential in the Framingham Offspring population. *Circulation* 2000; 101: 264-269.
12. Smith FB, Lee AJ, Fowkes FG, Price JF, Ramley A, Lowe GD. Hemostatic factors as predictors of ischemic heart disease and stroke in the Edinburgh Artery Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3321-3327.
13. The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report of the JNC. *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83.
14. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP).

- JAMA 1991; 265: 3255-3264.
15. *Sagie A, Larson MG, Levy D.* The natural history of borderline isolated systolic hypertension. *N Engl J Med* 1993; 329: 1912-1917.
 16. *Blacher J, Gasowski J, Staessen JA, et al.* Pulse pressure –not mean pressure- determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-1089.
 17. *Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al.* Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 1999; 355: 865-872.
 18. *Benetos A, Thomas F, Bean K, Goutier S, Smulyan H, Guize L.* Prognostic value of systolic and diastolic blood pressure in treated hypertensive men. *Arch Intern Med* 2002; 162: 577-581.
 19. *Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London G, Safar ME.* Pulse pressure and aortic pulse wave markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001; 14: 91-97.