

Αρτηριακή σκληρία και υπέρταση

Δ. Καρασαββίδου
Γ. Σπανός
Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης

Περίληψη

Αρτηριακή σκληρία (ΑΣ) ή ανελαστικότητα είναι ο όρος που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσουμε τις μειωμένες γλοιο-ελαστικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος. Συνδέεται άμεσα με την αρτηριοσκλήρυνση και την αθηρωμάτωση, δύο οντότητες που συναντάμε και αντιμετωπίζουμε συχνά στους ασθενείς με υπέρταση. Η υπέρταση είναι ο υπ' αριθμόν ένα παράγοντας κινδύνου για ολική θνητότητα. Συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζεται η σχέση της ΑΣ με την υπέρταση. Η υπέρταση προκαλεί λειτουργικές και δομικές αλλαγές στα τοιχώματα των αγγείων που έχουν επίπτωση στην τοιχωματική ενδοτικότητα με αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΣ. Η ΑΣ είναι επίσης αιτία υπέρτασης, διότι η σκλήρυνση των αρτηριακών τοιχωμάτων που επιδεινώνεται με την αύξηση της ηλικίας μεταβάλλει την ελαστικότητα και οδηγεί σε αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν πως ο αποκλεισμός του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS) σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό, ασκεί ευεργετική επίδραση στην ενδοτικότητα των αρτηριών και οδηγεί στην αποτελεσματική ελάττωση της ΑΣ.

Λέξεις κλειδιά: αρτηριακή σκληρία, δείκτες αρτηριακής σκληρίας, αρτηριακή υπέρταση.

Εισαγωγή

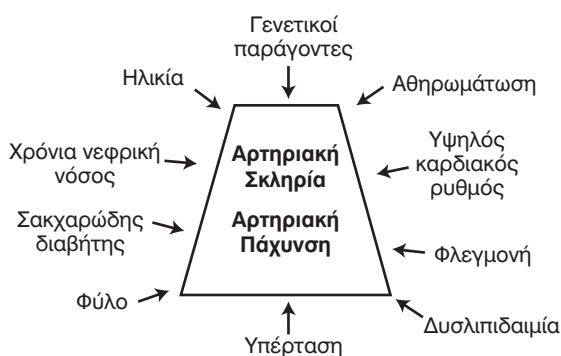
Η υπέρταση προκαλεί λειτουργικές και δομικές αλλαγές στα τοιχώματα των αγγείων, συνδέεται άμεσα με την αρτηριοσκλήρυνση και την αθηρωμάτωση, έχει επίπτωση στην τοιχωματική ενδοτικότητα και την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας (ΑΣ). Οι κλινικές συνέπειες της αυξημένης ΑΣ συσχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα. Η αύξηση της ΑΣ σε ηλικιωμένα άτομα συνοδεύεται από μειωμένη παραγωγή ελαστίνης και κολλαγόνου, ενώ η διαδικασία επιταχύνεται όταν συνυπάρχει και υπέρταση. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζεται η επίδραση της ΑΣ στην υπέρταση, οι επιπτώσεις της υπέρτασης στην ΑΣ, καθώς επίσης και οι ενδείξεις μείωσης της ΑΣ με την χρήση επιθετικής αντι-υπερτασικής αγωγής.

Παθοφυσιολογία

Οι αρτηρίες είναι οι αγωγοί που εξασφαλίζουν τη συνεχή

ροή αίματος από την καρδιά προς τους ιστούς. Με την συστολή της καρδιάς δημιουργείται ένα **προωθούμενο** σφυγμικό κύμα που μεταδίδεται σε όλες τις αρτηρίες του σώματος και ταξιδεύει με ταχύτητα 5-15 m/sec. Κατά την άφιξη του σφυγμικού κύματος στην περιφέρεια ένα άλλο κύμα πίεσης, που ονομάζεται **ανακλώμενο** κύμα επιστρέφει προς την καρδιά. Οι κυριότεροι παράγοντες που διαμορφώνουν το σφυγμικό κύμα είναι η συστολή της αριστερής κοιλίας και η δυνατότητα συμμόρφωσης του αγγειακού συστήματος¹. Έχουν αναφερθεί πολλοί παράγοντες που επιδρούν στα τοιχώματα των μεγάλων αρτηριών, ανάμεσα στους οποίους σημαντικό ρόλο παίζουν η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αυξημένη αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Αυτοί οι παράγοντες προκαλούν αναδιαμορφώσεις στο αγγειακό δένδρο και οδηγούν σε αλλοίωση της ελαστικότητάς του, με τελικό αποτέλεσμα τη μειωμένη δυνατότητα στην συμμόρφωση των αρτηριών και την επερχόμενη σκλήρυνση των αγγείων (αρτηριοσκλήρυνση).

Η ΑΣ υπολογίζεται από την μεταβολή της πίεσης (ΔΠ) σε μια συγκεκριμένη μεταβολή του όγκου (ΔΟ) στο αγγειακό σύστημα. Η συσχέτιση ΔΠ/ΔΟ καλείται ευενδοτικότητα, αντανακλά την ελαστικότητα των αγγείων και εκφράζεται συνήθως ως η κλίση της πίεσης /όγκου σε ένα ορισμένο σημείο της καμπύλης αυτής. Η σκλήρυνση των αρτηριακών τοιχωμάτων μεταβάλλει την ελαστικότητα και οδηγεί εν μέρει σε αυξημένες τιμές ΑΠ². Η αύξηση της ηλικίας είναι ένας σημαντικός παράγοντας που συσχετίζεται με την απώλεια της ελαστικότητας των αγγείων και οδηγεί στην αύξηση της ΑΣ. Η διαδικασία επιταχύνεται κύρια σε ασθενείς με υπέρταση διότι προκαλείται σκλήρυνση μέσω λειτουργικών αρχικά και δομικών αργότερα μεταβολών στο τοίχωμα των αρτηριών.



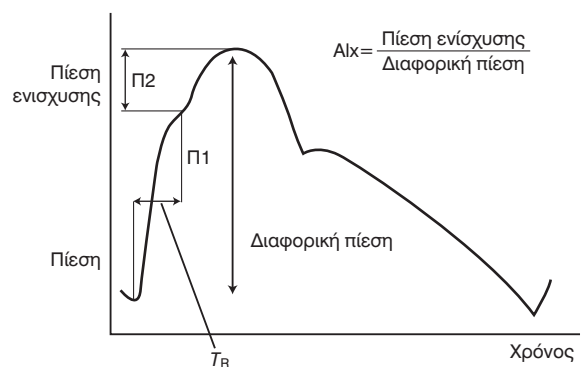
Εικ. 1. Αίτια που προκαλούν αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση.

Από την άλλη μεριά, τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ με την πάροδο του χρόνου προκαλούν αναδιαμόρφωση των αγγείων, υπερτροφία και υπερπλασία του τοιχώματος και δομικές αλλαγές που έχουν ως αποτέλεσμα την ΑΣ. Οι κλινικές συνέπειες της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας στην συνέχεια, είναι η αύξηση της συστολικής ΑΠ, η μείωση της διαστολικής ΑΠ, και η διεύρυνση της πίεσης σφυγμού ή διαφορικής πίεσης. Οι προαναφερόμενες μεταβολές συσχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα³. Τα αίτια που προκαλούν την αυξημένη ΑΣ συνοψίζονται στην εικόνα 1.

Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας

Σήμερα έχουμε στην διάθεσή μας αρκετούς δείκτες εκτίμησης της ΑΣ. Στην ιδανικότερη περίπτωση, ο τρόπος μέτρησής της θα πρέπει να είναι ασφαλής, γρήγορος, φθηνός, αξιόπιστος και μη επεμβατικός. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος, η «χρυσή σταθερά» όπως αναφέρεται, θεωρείται ότι είναι η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV). Άλλοι επίσης αξιόπιστοι δείκτες μέτρησης είναι ο δείκτης ενίσχυσης (Aix) (Εικ. 2), η μέτρηση της αρτηριακής ευενδοτικότητας και η μέτρηση της αρτηριακής διατασιμότητας.

Ως PWV ορίζεται η ταχύτητα μετακίνησης του κύματος παλμού κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος. Για την εφαρμογή της μεθόδου τοποθετούμε ένα ειδικά σχεδιασμένο εργαλείο, το τονόμετρο και μετράμε την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ανάμεσα σε δύο σημεία πάνω σε 2 αρτηρίες. Η PWV είναι η πιο απλή, αποδεκτή μέθοδος⁴, με άριστη ανα-



Εικ. 2. Δείκτης ενίσχυσης. Η καμπύλη Π1 αντιπροσωπεύει το ύψος της αιχμής από την τελευταία συστολή και η καμπύλη Π2 καθορίζει την πίεση της ενίσχυσης. Ο λόγος της πίεσης ενίσχυσης προς την πίεση παλμού εκφράζει σε ποσοστιαία αναλογία τον δείκτη ενίσχυσης.

παραγωγιμότητα και μεταβλητότητα μικρότερη από το 5%⁵. Ωστόσο, πρέπει να διευκρινίσουμε ότι αρκετές κλινικές καταστάσεις περιορίζουν την ποιότητα της μέτρησης, όπως η στένωση της μηριαίας ή της λαγόνιας αρτηρίας, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κολπική μαρμαρυγή και η περιφερική αγγειακή νόσος. Μη ακριβείς μετρήσεις επίσης, προκύπτουν συχνά σε άνδρες με κοιλιακή παχυσαρκία μεγάλου βαθμού και σε γυναίκες με αυξημένη περιφέρεια στήθους⁶.

Σε αρτηρίες που διατηρούν την ελαστικότητά τους, οι μετρήσεις της PWV βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα επειδή το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτική ρίζα κατά την διάρκεια της διαστολής. Αντίθετα, όταν έχει ήδη εγκατασταθεί η σκλήρυνση του τοιχώματος των αρτηριών, το ανακλώμενο κύμα έχει μεγαλύτερη ταχύτητα και επιστρέφει πολύ νωρίτερα στην αορτική ρίζα κατά το διάστημα που διαρκεί η συστολή, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της συστολικής ΑΠ. Ο Aix αντιπροσωπεύει την αρτηριακή κυματομορφή που δημιουργείται από την σύνθεση του προωθούμενου κύματος λόγω της καρδιακής συστολής και του ανακλώμενου κύματος που επιστρέφει από την περιφέρεια. Αντανakλά την όλη διαδικασία αυτού του φαινομένου^{1,4} και απεικονίζεται στην (Εικ. 2). Η καμπύλη Π1 αντιπροσωπεύει το ύψος της αιχμής από την τελευταία συστολή και η καμπύλη Π2 καθορίζει την πίεση της ενίσχυσης. Ο λόγος της πίεσης ενίσχυσης προς την πίεση παλμού εκφράζει σε ποσοστιαία αναλογία τον δείκτη ενίσχυσης.

Η αρτηριακή ευενδοτότητα είναι η ποσοτική έκφραση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος, και αντιπροσωπεύει τις αλλαγές της μεταβολής του όγκου σε σχέση με τις αλλαγές της αρτηριακής πίεσης στην διάρκεια της συστολής. Η μέτρησή της γίνεται συνήθως στην δεξιά καρωτίδα¹.

Η αρτηριακή διατασιμότητα είναι άλλη μια ποσοτική αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας⁷. Είναι γνωστό πως η μεταβολή της διαμέτρου μιας αρτηρίας συσχετίζεται με την διάτασή της κατά την διάρκεια της συστολής. Μικρές μεταβολές της διαμέτρου της αρτηρίας σε μια περιοχή συσχετίζονται με την υπάρχουσα ΑΣ σε αυτό το σημείο. Κατά την ολοκλήρωση του κύκλου μίας καρδιακής συστολής ο υπερηχογραφικός έλεγχος στην κοινή καρωτίδα, μας επιτρέπει να αξιολογήσουμε την μετατόπιση του τοιχώματος και επομένως την διάταση του αγγείου¹.

Ο περιπατητικός δείκτης αρτηριακής σκληρίας προέρχεται από την συνεχή φορητή 24ωρη μέτρηση της ΑΠ και αντιπροσωπεύει την σχέση

συστολικής και διαστολικής ΑΠ κατά την διάρκεια του 24ώρου⁸. Η σχέση αυτή που εκφράζεται από τον περιπατητικό δείκτη της αρτηριακής σκληρίας λαμβάνεται ως μέτρο αρτηριακής δυσκαμψίας⁹. Τέλος ο δείκτης αρτηριακής σκληρίας είναι δείκτης ποσοτικός και εκφράζει τις ογκομετρικές αλλαγές της βραχιόνιας αρτηρίας με την συμβολή της ογκομετρίας¹⁰.

Τα πιο γνωστά εργαλεία μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας είναι το Sphygmocor, το Complior, και το Arteriograph τα οποία δεν παρουσιάζουν βασικές διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά την εγκυρότητα της μέτρησης, ενώ τα πιο αποδεκτά σημεία μέτρησης είναι σε καρωτιδο-μηριαίο επίπεδο¹¹.

Στις πρόσφατες Ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση, μετρήσεις PWV >12 m/s συσχετίζονται με την ύπαρξη υποκλινικής βλάβης σε όργανο στόχο¹². Επιπρόσθετα, αύξηση της PWV με τιμές μεγαλύτερες από >13 m/s αποτελεί ισχυρό και ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε υπερτασικούς ασθενείς, ακόμη και χωρίς εμφανή αρτηριοσκλήρυνση¹³.

Κεντρική αορτική πίεση και βραχιόνιας πίεση

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η συμβατική μέτρηση της ΑΠ στον βραχίονα παραμένει ένα ανεκτίμητο εργαλείο στην κλινική πράξη. Ωστόσο η ΑΠ που μετρείται στο βραχίονα και κατά συνέπεια σε απόσταση από την καρδιά, αντανakλά μόνο το φορτίο πίεσης της αριστερής κοιλίας. Αντίθετα, υποστηρίζεται ότι η μέτρηση της κεντρικής ΑΠ αντιπροσωπεύει το καρδιακό φορτίο στο σύνολό του. Έχει αποδειχθεί ότι η κεντρική συστολική πίεση είναι στενότερα συνδεδεμένη με την μάζα και την λειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η ανάλυση της μορφολογίας του κύματος σφυγμού, παράλληλα με τη μελέτη της αρτηριακής σκληρίας, επιτρέπουν μια πιο λεπτομερή προσέγγιση των μηχανισμών που ευθύνονται για το φυσιολογικό εύρος της συστολικής και της πίεσης παλμού. Σε τελική ανάλυση, η αυξημένη κεντρική συστολική πίεση θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα κάθε φορά διαφορετικών μεταβολών, όπως για παράδειγμα η αρτηριακή σκληρία, το πιο έντονο προωθούμενο κύμα πίεσης, ο υψηλός συντελεστής ανάκλασης του κύματος, η διαφορετική χρονική απόσταση ανάμεσα στην διάρκεια της εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τον καρδιακό ρυθμό, ή ακόμη να είναι συνδυα-

σμός όλων των προαναφερόμενων παραμέτρων. Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι η κεντρική συστολική πίεση μαζί με την πίεση παλμού σε σύγκριση με την κλασικά μετρούμενη ΑΠ στην θέση του βραχίονα συσχετίζονται καλύτερα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ολική θνητότητα^{14,15}.

Αρτηριακή σκληρία και ηλικία

Σε νεαρά άτομα τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ προκαλούν αύξηση της πίεσης στα τοιχώματα των αρτηριών. Η συγκεκριμένη μορφή υπέρτασης σε νέους ενήλικες παρουσιάζεται κυρίως με αυξημένα επίπεδα διαστολικής ΑΠ. Αντίθετα, η μεμονωμένη συστολική υπέρταση και η διεύρυνση της πίεσης παλμού ως δείκτης της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας χαρακτηρίζει την υπέρταση των ηλικιωμένων ατόμων¹⁶. Η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας σε ηλικιωμένα άτομα συνοδεύεται από μειωμένη παραγωγή ελαστίνης και κολλαγόνου, αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στα αρτηριακά τοιχώματα ενώ πολύ συχνά συνοδεύεται και από επασβεστώσεις της θωρακικής αορτής. Η διαδικασία για την αυξημένη αρτηριακή σκληρία επιταχύνεται όταν συνυπάρχει και υπέρταση.

Σχέση αρτηριακής σκληρίας και υπέρτασης

Η ΑΠ είναι το προϊόν της μηχανικής ενέργειας που μεταδίδεται με την εξώθηση του αίματος στην διάρκεια της συστολής της καρδιάς και της μετακύλισής της στο αρτηριακό δέντρο. Επειδή η συστολή της καρδιάς είναι διαλείπουσα, η ΑΠ καταγράφεται με την μορφή καμπύλης πίεσης παλμού. Με βάση την ανάλυση του Fourier, το φαινόμενο των ταλαντώσεων της καμπύλης πίεσης παλμού μπορεί να διαφοροποιηθεί σε 2 διαφορετικές συνιστώσες, μια σταθερή συνιστώσα, με την μέση ΑΠ να καθορίζεται αποκλειστικά από την καρδιακή παροχή, τη συνολική περιφερική αντίσταση¹⁷, και μια ταλάντωση, της οποίας τα όρια κατά τη διάρκεια μιας πλήρους συστολής είναι οι συνιστώσες της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ². Η συστολική ΑΠ προκύπτει από την αλληλεπίδραση τριών κύριων συνιστωσών που περιλαμβάνουν: α) τα χαρακτηριστικά εξώθησης της αριστερής κοιλίας (χρόνος εξώθησης και ολικός όγκος), β) την ελαστικότητα των μεγάλων αγγείων (αρτηριακή σκληρία) και γ) τις ανακλαστικές ιδιότητες του αρτηριακού δέντρου, όπως είναι η ένταση και η πίεση

του ανακλώμενου κύματος¹⁸. Ένας από τους κύριους ρόλους των τοιχωμάτων των αρτηριών είναι να αμβλύνουν τις διακυμάνσεις της πίεσης που προκύπτουν από την εξώθηση της αριστερής κοιλίας και να μετατρέπουν την ροή και την πίεση σε ένα σχεδόν σταθερό ρυθμό ροής στους περιφερικούς ιστούς και τα όργανα. Στην διάρκεια της συστολής το 40-50% του ολικού όγκου προωθείται άμεσα στους περιφερικούς ιστούς, ενώ το υπόλοιπο αποθηκεύεται στην αορτή και στις κεντρικές αρτηρίες με τελικό αποτέλεσμα την διάταση των τοιχωματικών αγγείων. Περίπου το 10% της ενέργειας που παράγεται από την καρδιά και διοχετεύεται στις αρτηρίες παραμένει συσσωρευμένο στο τοίχωμα των αρτηριών. Κατά την διάρκεια της διαστολής, η συσσωρευμένη ενέργεια μεταφέρεται στους περιφερικούς ιστούς με αποτέλεσμα την εξασφάλιση της συνεχούς ροής. Για το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα οι αρτηρίες πρέπει να έχουν αυξημένη ελαστικότητα.

Η ΑΣ επηρεάζει την συστολική ΑΠ μέσω δύο μηχανισμών. Ο πρώτος τρόπος είναι άμεσος και περιλαμβάνει την παραγωγή υψηλότερου κύματος πίεσης το οποίο εξωθείται και διοχετεύεται στο αρτηριακό δέντρο από την αριστερή κοιλία. Ο δεύτερος είναι έμμεσος μηχανισμός, αποτελείται από την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος καθώς επίσης και τον χρόνο του ανακλώμενου κύματος πίεσης. Το ανακλώμενο κύμα διαδίδεται κατά μήκος της αρτηρίας με ταχύτητα 5-15 m/sec και καθώς το σφυγμικό κύμα απομακρύνεται από την καρδιά, μέρος της ενέργειας ανακλάται πίσω στο αρτηριακό δέντρο σε μορφή ανακλώμενου κύματος. Επειδή το κύμα πίεσης ταξιδεύει σε μια πεπερασμένη ταχύτητα, το χρονοδιάγραμμα και τα τελικά χαρακτηριστικά της πίεσης κύματος εξαρτώνται από τον αρτηριακό χώρο όπου η πίεση κύματος καταγράφεται^{2,19}.

Όταν η PWV είναι υψηλή το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτή κατά την διάρκεια της συστολής και συνυπάρχει με το προωθούμενο κύμα, την αύξηση της αορτικής συστολής και την πίεση παλμού που βρίσκεται στις περιφερικές αρτηρίες. Όταν η PWV είναι μικρή το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτή πιο αργά στην διάρκεια της πρόωρης διαστολής. Στην τελευταία περίπτωση προωθούμενο και ανακλώμενο κύμα δεν επηρεάζουν την πίεση παλμού και την αορτική συστολή οι οποίες λαμβάνουν χώρα περιφερικότερα του αρτηριακού δέντρου. Προωθούμενο και ανακλώμενο κύμα πίεσης είναι σε συνεχή αλληλεπίδραση

και το τελικό πλάτος και σχήμα του μετρούμενου κύματος της πίεσης σφυγμού καθορίζονται από την συνιστώσα των δυο παραπάνω κυμάτων. Το χρονοδιάγραμμα των εν λόγω κυμάτων πίεσης εξαρτάται από την PWV και την απόσταση που διανύουν ενώ η απόσταση αυτή είναι ανάλογη με το ύψος σώματος του ατόμου. Με την αύξηση της PWV τα ανακλώμενα κύματα εμφανίζονται νωρίτερα και επηρεάζουν την κεντρική αρτηρία στην διάρκεια της συστολής παρά στην διαστολή, με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης της αριστερής κοιλίας κατά την διάρκεια της συστολής²⁰.

Η ΑΣ παίζει επίσης καθοριστικό ρόλο και στον έλεγχο της διαστολικής ΑΠ. Κατά την διάρκεια της εξώθησης της αριστερής κοιλίας η συστολική πίεση (το προωθούμενο κύμα) αυξάνει απότομα ενώ κατά την διάρκεια της διαστολής μειώνεται. Η απότομη μείωση της πίεσης έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της διαστολικής πίεσης και την αύξηση της πίεσης σφυγμού. Τα πολύ υψηλά προωθούμενα κύματα πίεσης που ανακλώνται νωρίτερα προκαλούν την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και την μείωση της υποενδοκαρδιακής αιματικής ροής^{20,21}.

Στην μελέτη Framingham Heart²² έχει δειχθεί ότι η ΑΠ που δεν αντιμετωπίζεται μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ΑΣ των μεγάλων αγγείων και ως εκ τούτου να γίνει η αφετηρία ενός φαύλου κύκλου αύξησης ΑΠ και παράλληλα επιδείνωσης της ΑΣ. Στην ίδια μελέτη φάνηκε πως ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους με αρρυθμική ΑΠ καθώς παρουσίασαν αύξηση της συστολικής ΑΠ και μείωση της διαστολικής ΑΠ σε σύγκριση με ομάδα νορμοτασικών της ίδιας ηλικίας. Ο ετήσιος ρυθμός αύξησης της PWV είναι υψηλότερος σε υπέρτατικά άτομα ακόμη και με καλή ρύθμιση σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα, γεγονός που υποδηλώνει την αύξηση της ΑΣ κατά την διάρκεια θεραπείας παρά την ικανοποιητική ρύθμιση της ΑΠ. Οι Benetos και συν. στα 6 χρόνια παρακολούθησης της μελέτης τους έδειξαν ότι, ενώ η μέση ΑΠ δεν αυξήθηκε, η ΑΣ παρουσίασε τριπλάσια αύξηση σε ασθενείς με ανεπαρκή ρύθμιση της ΑΠ²³. Σύμφωνα με τις προαναφερόμενες μελέτες, φαίνεται να υπάρχει αλληλένδετη συσχέτιση ανάμεσα στην μη επαρκή ρύθμιση της ΑΠ και την αύξηση της ΑΣ. Η λογική εξήγηση αυτών των αποτελεσμάτων θα ήταν ότι η ΑΣ είναι το αποτέλεσμα της υπέρτασης και όχι η αιτία, γεγονός που θα μπορούσε να υποστηριχθεί μέχρι την δημοσίευση της μελέτης Atherosclerosis Risk in Communities

(ARIC). Η μελέτη αυτή απέδειξε την αντίθετη σχέση ανάμεσα στην ΑΠ και την ΑΣ. Με την βοήθεια υπερηχογραφικών μετρήσεων της αριστερής καρωτίδας σε άτομα μέσης ηλικίας (45-64 έτη) διαπιστώθηκε η αύξηση της ΑΣ κατά 15% σε άτομα που παρουσίασαν κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης στο μέλλον ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου που προκαλούν αύξηση της ΑΠ²⁴. Επίσης, πιο πρόσφατες μελέτες²⁵ επιβεβαίωσαν τα παραπάνω υπερηχογραφικά ευρήματα σε μεγαλύτερο εύρος ηλικιών. Η μέτρηση της ΑΣ είναι ένα μέσο πρόβλεψης της εμφάνισης υπέρτασης στο μέλλον, μετά από την διόρθωση των κυριότερων προδιαθεσικών παραγόντων όπως το βάρος σώματος, ο καρδιακός ρυθμός, η ολική χοληστερίνη, ο διαβήτης, το κάπνισμα και η κατάχρηση αλκοόλης, ανεξαρτήτως φύλου ή ηλικίας. Επισημαίνεται ωστόσο ότι, ο υπερηχογραφικός έλεγχος από μόνος του δεν αρκεί για να αποκλειστεί η μακροπρόθεσμη αύξηση του αιμοδυναμικού φορτίου στα αιμοφόρα αγγεία που θα μπορούσε να οδηγήσει σε αγγειακή αναδιαμόρφωση, υπερτροφία και αυξημένη ΑΣ.

Αρτηριακή σκληρία και καρδιαγγειακή νόσος

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως²⁶. Σε ειδικούς πληθυσμούς²⁷, όπως σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα βρίσκεται σε ακόμη υψηλότερα επίπεδα^{28,29}. Ειδικότερα σε νεφροπαθείς, παρεμβάσεις που είναι επιτυχείς σε άλλες ομάδες ασθενών όπως η υπολιπιδαιμική θεραπεία, αλλά και η βελτίωση των συνθηκών αιμοκάθαρσης δεν φαίνεται να έχουν επιφέρει θεαματικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου³⁰.

Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως δείκτης της καρδιαγγειακής νόσου αποκτά η πίεση παλμού. Στην μελέτη Framingham Heart η πίεση παλμού φάνηκε ότι αποτελεί ισχυρότερο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου από την μεμονωμένη συστολική υπέρταση³¹. Αρχαίες μελέτες υποστήριξαν την προγνωστική αξία της πίεσης παλμού στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα³²⁻³⁴. Οι Benetos και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η αύξηση της πίεσης παλμού αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη καρδιαγγειακής θνητότητας ακόμη και σε νορμοτασικούς άντρες ασθενείς ηλικίας 40-69 ετών³⁵. Κεντρικό ρόλο στην δημιουργία της υψηλής πίεσης

παλμού, της υψηλής συστολικής ΑΠ και της εμφάνισης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας φαίνεται να έχει η μειωμένη αρτηριακή ευενδοτότητα. Ένας έμμεσος δείκτης της ΑΣ, ο προαναφερόμενος ΔΙΧ έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο ολικό κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας μαζί με άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, το κάπνισμα και η υπέρταση³¹.

Ο ρόλος της αντι-υπερτασικής θεραπείας στην μείωση της αρτηριακής σκληρίας-το σύστημα RAAS

Με το πέρασμα του χρόνου έγινε αντιληπτό ότι για την μελέτη του τοιχώματος των αρτηριών δεν αρκεί η κατανόηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αλλά και η κατανόηση των δομικών χαρακτηριστικών του. Η ανάγκη αυτή έγινε εντονότερη με την ανάπτυξη των φαρμακολογικών παραγόντων

που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την τροποποίηση των ιδιοτήτων αυτών^{36,37}.

Μελέτες τόσο βραχυπρόθεσμες όσο και μακροπρόθεσμες έχουν δείξει ότι όλες οι κατηγορίες των αντι-υπερτασικών σκευασμάτων δεν έχουν την ίδια επίδραση στην κεντρική συστολική ΑΠ και την πίεση σφυγμού, παρά το γεγονός ότι μπορούν να εμφανίσουν τις ίδιες επιπτώσεις στην περιφερική ΑΠ^{38,39} (Πίν. 1).

Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρατηρήθηκε η επίδραση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης στις δομικές και μηχανικές αλλαγές των μεγάλων αγγείων. Για παράδειγμα η καρωτιδική αρτηρία μπορεί να υποστεί μηχανικές τροποποιήσεις ως αποτέλεσμα, είτε της αποδόμησης του ενδοθηλίου, είτε της αναστολής του άξονα RAAS⁴⁰. Η καρωτιδική αρτηρία συνθέτει και απελευθερώνει αγγειοτενσίνη στον ενδοαυλικό της χώρο ικανή να προκαλέσει αγγειοσύσπαση στην άπω μεσεντέρια αρ-

Πίνακας 1. Μελέτες που έδειξαν ευεργετική δράση του αποκλεισμού του συστήματος RAAS στην αρτηριακή σκληρία.

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Διάρκεια παρακολούθησης	Φαρμακευτική αγωγή	Τελικό αποτέλεσμα
Μελέτη REASON ⁴⁴	214 υπερτασικοί ασθενείς	12 μήνες	περινδοπρίλη/ινδαπαμίδη vs ατενολόλη	Σημαντική μείωση της κεντρικής συστολικής ΑΠ και της πίεσης παλμού στο σκέλος της περινδοπρίλης
Guerin και συν. al ⁴⁶	150 ασθενείς με ΤΣΧΝΝ	51±38 μήνες	περινδοπρίλη vs νιτρεδιπίνη	Η χρήση ACEI είχε ευεργετική δράση στην επιβίωση ανεξάρτητα από τα επίπεδα της ΑΠ
Μελέτη CAFE ³⁹	2199 υπερτασικοί ασθενείς	4 έτη	αμλοδιπίνη±περινδοπρίλη vs ατενολόλη±θειαζίδη	Σημαντική μείωση της κεντρικής ΣΑΠ στο σκέλος της αμλοδιπίνης ±περινδοπρίλης
Matsui και συν. ⁵⁴	207 υπερτασικοί ασθενείς	12 εβδομάδες	ολμεσαρτάνη/αζελνιδιπίνη vs ολμεσαρτάνη/υδροχλωροθειαζίδη	Μείωση της μέσης ΑΠ και της αορτικής PWV στο σκέλος της ολμεσαρτάνης/αζελνιδιπίνης
Υπομελέτη της μελέτης PEACE ⁵⁵	300 ασθενείς με στεφανιαία νόσο	52 μήνες	τρανδολαπρίλη vs placebo	Μείωση της μέσης ΑΠ και της PWV σε καρωτιδο-μυριαίο επίπεδο στο σκέλος της τρανδολαπρίλης
Υπομελέτη της μελέτης ANBP ⁵⁶	479 υπερήλικες υπερτασικοί ασθενείς	4 έτη	εναλαπρίλη vs διουρητικό	Καμία διαφορά μεταξύ κεντρικής ΑΠ και περιφερικής ΑΠ
Μελέτη TRANS υπομελέτη της μελέτης TRANSCENT	279 ασθενών	3 έτη	τελμιαρτάνη vs placebo	Τα αποτελέσματα αναμένονται

REASON: Regression of Arterial Stiffness with Perindopril/Indapamide Fixed Low-Dose Combination; CAFE: Conduit Artery Function Evaluation; PEACE: Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme inhibition; ANBP2: Second Australian National Blood Pressure Trial; TRANS: TRanscend Arterial stiffNess Substudy; ΑΠ: αρτηριακή πίεση; ΤΣΧΝΝ: τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου; PWV: Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

τηρία. Αυτή η παρατήρηση ήταν και η πρώτη απόδειξη της αυτονομίας του συστήματος RAAS⁴¹. Υπάρχουν αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους που έγιναν με την χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (ACEIs), με σκοπό την ανάλυση των συνιστωσών του αρτηριακού τοιχώματος (ενδοθήλιο, λείοι μύες, κολλαγόνο) και την επίπτωσή τους στις μηχανικές ιδιότητες των αρτηριών^{40,42}. Σε πειραματικά μοντέλα φαίνεται ότι οι ACEIs επιδρούν στην μείωση της υπερτροφίας και της ίνωσης των λείων μυϊκών κυττάρων, σε αντίθεση με αντι-υπερτασικά σκευάσματα άλλης κατηγορίας που δεν φαίνεται να έχουν την ίδια επίπτωση τόσο στην υπερτροφία όσο και στην ίνωση⁴³.

Στην μελέτη REASON (Regression of Arterial Stiffness with Perindopril/Indapamide Fixed Low-Dose Combination)⁴⁴ ο συνδυασμός ενός ACEI με διουρητικό (περινδοπρίλη/ινδαπαμίδα) συγκριτικά με την χορήγηση ατενολόλης προκάλεσε σημαντική μείωση της συστολικής κεντρικής ΑΠ και της πίεσης παλμού ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στα επίπεδα της περιφερικής ΑΠ. Επίσης, ο ίδιος συνδυασμός (περινδοπρίλης/ινδαπαμίδης) συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση και της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση πάντα με την ατενολόλη, παρά τις παρόμοιες μειώσεις της ΑΠ στην περιφέρεια⁴⁵. Οι διαφορές στην μάζα της αριστερής κοιλίας συνοδεύτηκαν και με μεταβολές στην πίεση παλμού.

Οι Guerin και συν. απέδειξαν την πολύ μεγάλη σημασία που έχει η ύπαρξη της ΑΣ στην ολική πρόγνωση σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε χρόνια αιμοκάθαρση⁴⁶. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνητότητας με θεραπευτικό σχήμα που περιλάμβανε αρχικά μείωση της πρόσληψης άλατος και νερού σε συνδυασμό με αιμοκάθαρση σε τεχνητό νεφρό. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ACEIs ή CCBs και τέλος σε συνδυασμό των δυο φαρμάκων σε σύγκριση με την χορήγηση ενός β-αποκλειστή. Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης (51 μήνες), η επακόλουθη μείωση της μέσης ΑΠ συσχετίστηκε με την παράλληλη ελάττωση της ΑΣ που επηρεάζει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην μελέτη φάνηκε ότι υπήρξε μείωση τόσο της μέσης ΑΠ, της περιφερικής πίεσης σφυγμού όσο και της PWV. Αν και στους ασθενείς που απεβίωσαν από καρδιαγγειακό σύμβαμα, η μέση ΑΠ είχε μειωθεί όσο και στην ομάδα των επιζώντων, ωστόσο δεν φάνηκε μείωση ούτε στην βραχιόνιο πίεση σφυγμού ούτε στην

PWV από την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή. Φάνηκε τελικά ότι η ΑΣ είναι ένας παράγοντας κινδύνου που συμβάλλει στην εμφάνιση των καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και ότι η παρατεταμένη επιβίωση είναι πιο στενά συνδεδεμένη με την χρήση του ACEI.

Πρέπει να τονιστεί ότι και ο αποκλεισμός των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης AT-1 (ARB) έχει τα ίδια αποτελέσματα εφόσον βελτιώνει και ομαλοποιεί την αντίσταση των μικρών αρτηριών, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνει το κύμα ανάκλασης^{47,48}. Η χορήγηση αποκλειστών του άξονα RAAS όπως η λοσαρτάνη⁴⁹, η βαλσαρτάνη⁵⁰ και ο νεώτερος αναστολέας της ρενίνης, αλισκερένη⁵¹, καθώς και φάρμακα όπως η σπειρονολακτόνη⁵² και η επλερενόνη⁵³ είχε ευεργετική επίδραση, προκάλεσε ελάττωση των δεικτών και βελτίωση της ΑΣ.

Συνδυασμοί φαρμάκων επιβεβαιώνουν την ευεργετική δράση της αντιυπερτασικής αγωγής στη μείωση της ανελαστικότητας. Στην μελέτη CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation)³⁹ φάνηκε ότι διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων μπορούν να προκαλέσουν και διαφορετικά αποτελέσματα στην κεντρική αορτική πίεση και αυτό οδηγεί σε διαφορετικά αποτελέσματα στο καρδιαγγειακό σύστημα παρά την παρόμοια μείωση στην περιφερική ΑΠ. Σε 2199 ασθενείς έγινε σύγκριση 2 διαφορετικών αντιυπερτασικών συνδυασμών, της χορήγησης ατενολόλης με ή χωρίς την χορήγηση διουρητικού και της χορήγησης αμλοδιπίνης με ή χωρίς την χορήγηση περινδοπρίλης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 4 έτη. Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν θεραπεία συνδυασμού. Παρά τις παρόμοιες μειώσεις στην περιφερική συστολική ΑΠ (Δέλτα 0.7 mmHg; 95% CI, -0.4 έως 1.7; p=0.2), υπήρξε σημαντική μείωση της κεντρικής αορτικής πίεσης με την θεραπεία που είχε ως βάση την αμλοδιπίνη, (κεντρική αορτική ΑΠ, Δέλτα 4.3 mmHg; 95% CI, 3.3 έως 5.4; p<0.0001; κεντρική αορτική πίεση, Δέλτα 3.0 mmHg; 95% CI, 2.1 έως 3.9; p<0.0001). Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης η κεντρική αορτική πίεση θα μπορούσε να είναι ο κυριότερος παράγοντας που προσδιορίζει τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ οι διαφορές στην κεντρική αορτική πίεση ίσως είναι ένας πιθανός μηχανισμός που να μπορεί να εξηγήσει την διαφορά στην κλινικά αποτελέσματα ανάμεσα στις 2 ομάδες θεραπείας.

Σε μία πρόσφατη προοπτική ανοικτή τυχαιοποιημένη μελέτη που περιέλαβε 207 υπερτασικούς ασθενείς, με μέση ηλικία 68.4 έτη, χορηγήθηκε έ-

νας ARB, (ολμεσαρτάνη) για 12 εβδομάδες και ακολούθως ένας CCB (αζελιδιπίνη) σε 103 ασθενείς, ή υδροχλωροθειαζιδη σε 104 ασθενείς, για 24 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση. Ο συνδυασμός ARB/CCB είχε σημαντικά καλύτερο αποτέλεσμα στην κεντρική αορτική πίεση (η διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες ήταν 5.2 mmHg; 95% CI: 0.3 έως 10.2 $p=0.039$) και στην αρτηριακή σκληρία (0.8 m/s; 95% CI: 0.5 /εως 1.1 $p<0.001$) παρά τις παρόμοιες μειώσεις της ΑΠ στην περιφέρεια (2.6 mmHg; 95% CI: -2.2 έως 7.5 $p=0.29$)⁵⁴.

Στο σύνολό τους τα δεδομένα δείχνουν ότι η αντι-υπερτασική αγωγή και ιδιαίτερα ο αποκλεισμός του άξονα RAAS ασκεί ευεργετική επίδραση στην ενδοτοκτικότητα των αρτηριών και οδηγεί στην αποτελεσματική ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας.

Συμπεράσματα

Τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ προκαλούν αναδιαμόρφωση των αγγείων, υπερτροφία και υπερπλασία του τοιχώματος και δομικές αλλαγές που έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη αρτηριακή σκληρία. Η ΑΣ είναι επίσης αιτία υπέρτασης διότι η σκλήρυνση μεταβάλλει την ελαστικότητα των αρτηριακών τοιχωμάτων και οδηγεί σε αυξημένες τιμές ΑΠ. Σήμερα έχουμε στην διάθεσή μας αρκετούς δείκτες εκτίμησης της ΑΣ. Πρέπει να τονιστεί ότι ο αποκλεισμός του συστήματος RAAS βελτιώνει και ομαλοποιεί την αντίσταση των μικρών αρτηριών, ενώ ταυτόχρονα ελαττώνει την ΑΣ.

Summary

Arterial stiffness and hypertension. D. Karasavvidou, G. Spanos, RG. Kalaitzidis. Department of Nephrology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece. *Hellenic Nephrology* 2012; 24 (1): 37-46.

Arterial stiffness is the term used to identify the slime-elastic properties of the vascular wall. The arterial stiffness is directly linked to atherosclerosis and to atheromatosis, two entities that we often find in patients with hypertension. Hypertension is the number one risk factor for total cardiovascular mortality. This review examines the relationship of arterial stiffness with hypertension. Hypertension is correlated with functional and structural changes of the arterial wall which affects the arterial compliance and increases arterial stiffness. Arterial stiffness which worsens with increasing age also causes hypertension which altering the elasticity by leads to increased blood pressure levels. Recent evidence suggests that RAAS blockade either

as mono-therapy or in combination with other drugs has an effective reduction of arterial stiffness.

Key words: arterial stiffness, arterial stiffness indices, hypertension.

Βιβλιογραφία

1. Zoungas S, Asmar RP. Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 647-651.
2. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2-9.
3. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJ. Arterial stiffness in renal patients: an update. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 965-977.
4. Laurent S, Cockcroft J, Van BL, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
5. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-490.
6. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al. Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445-452.
7. Nickols WW, O'Rourke MF. Vascular impedance. In: Nichols WW, O'Rourke MF, eds. *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, London: Edward Arnold 1998: 54-97, 243-283, 347-395.
8. Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, et al. Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 2033-2038.
9. Schillaci G, Parati G, Pirro M, et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension* 2007; 49: 986-991.
10. Asmar R. Pulse wave velocity and therapy. In: Safar ME, ed. *Arterial stiffness and pulse wave velocity: Clinical applications*. Paris, France: Editions Scientifiques et Medicales Elsevier SAS 1999: 143-157.
11. Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K. Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008; 26: 2001-2007.
12. Mancía G, De BG, Dominiczak A, et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-1187.
13. 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.
14. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pres-

- sure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-738.
15. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197-203.
 16. 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.
 17. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In: Swales Jd,ed. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific 1994: 85-102. 2010.
 18. London GM. Brachial arterial pressure to assess cardiovascular structural damage: an overview and lessons from clinical trials. *J Nephrol* 2008; 21: 23-31.
 19. Izzo JL, Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 341-352.
 20. Chang KC, Tseng YZ, Kuo TS, Chen HI. Impaired left ventricular relaxation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1994; 87: 641-647.
 21. Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1497-1506.
 22. 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.
 23. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202-1207.
 24. Safar ME. Can antihypertensive treatment reverse large-artery stiffening? *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 47-51.
 25. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in non-hypertensive subjects. *Hypertension* 2005; 45: 426-431.
 26. Murray CJL, Lopez AD (editors). *The global burden of disease: a comprehensive assesment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Boston: Harvard School of Public Health 1996. 2010.
 27. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
 28. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-S119.
 29. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
 30. Wanner C. Results of a Randomized Controlled Trial With Atrovastatin in Dialyzed Diabetic Patients (4D Trial). Presented at the 37th Annual Meeting of the ASN, St Louis, MO, 2004, 2010.
 31. Nichols WW, Singh BM. Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 543-551.
 32. Darne B, Giererd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400.
 33. Madhavan S, Ooi WL, Cohen H, Alderman MH. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395-401.
 34. Benetos A, Safar M, Rudnichi A, et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-1415.
 35. Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension* 1998; 32: 560-564.
 36. Levy BI, Duriez M, Phillippe M, Poitevin P, Michel JB. Effect of chronic dihydropyridine (isradipine) on the large arterial walls of spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1994; 90: 3024-3033.
 37. Huijberts MS, Wolfenbuttel BH, Boudier HA, et al. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J Clin Invest* 1993; 92: 1407-1411.
 38. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-123.
 39. Williams B, Lacy PS, Thom SM, 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; 113: 1213-1225.
 40. Levy BI, Benessiano J, Poitevin P, Safar ME. Endothelium-dependent mechanical properties of the carotid artery in WKY and SHR. Role of angiotensin converting enzyme inhibition. *Circ Res* 1990; 66: 321-328.
 41. Bardy N, Merval R, Benessiano J, Samuel JL, Tedgui A. Pressure and angiotensin II synergistically induce aortic fibronectin expression in organ culture model of rabbit aorta. Evidence for a pressure-induced tissue renin-angiotensin system. *Circ Res* 1996; 79: 70-78.
 42. Benetos A, Pannier B, Brahim M, Safar ME, Levy BI. Dose-related changes in the mechanical properties of the carotid artery in WKY rats and SHR following relaxation of arterial smooth muscle. *J Vasc Res* 1993; 30: 23-29.
 43. Benetos A, Levy BI, Lacolley P, Taillard F, Duriez M, Safar ME. Role of angiotensin II and bradykinin on aortic collagen following converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3196-3201.
 44. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92-99.
 45. de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar

- ME*. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623-1630.
46. *Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM*. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-992.
47. *Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H*. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-2869.
48. *Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ*. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335-346.
49. *Mahmud A, Feely J*. Effect of angiotensin II receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1092-1095.
50. *Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Weidinger G, Schmieder RE*. AT1-receptor blockade improves augmentation index: a double-blind, randomized, controlled study. *J Hypertens* 2002; 20: 2423-2428.
51. *Cherney DZ, Lai V, Scholey JW, Miller JA, Zinman B, Reich HN*. Effect of direct renin inhibition on renal hemodynamic function, arterial stiffness, and endothelial function in humans with uncomplicated type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Care* 2010; 33: 361-365.
52. *Mahmud A, Feely J*. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 50-55.
53. *Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL*. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 51: 432-439.
54. *Matsui Y, Eguchi K, O'Rourke MF, et al*. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2009; 54: 716-723.
55. *Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, et al*. Long-term trandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007; 49: 1271-1277.
56. *Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, et al*. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. *Hypertension* 2007; 49: 1242-1247.

* Παραλήφθη στις 3/11/11

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 17/12/11

* Received for publication 3/11/11

Accepted in revised form 17/12/11

Αλληλογραφία:

Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης

Νεφρολογική Κλινική Πανεπιστημιακού

Νοσοκομείου Ιωαννίνων

451 10 Ιωάννινα

Τηλ.: 26510 26530

Fax: 26510 85035

e-mail: rigaska@gmail.com