



ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΚΑΙ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ



Ιωάννης Λεκάκης ,
Καθηγητής
Καρδιολογίας ΕΚΠΑ,
Κεντρική Κλινική Αθηνών



Ιγνάτιος Οικονομίδης,
Αν.Καθηγητής
Καρδιολογίας ΕΚΠΑ,
Κεντρική Κλινική Αθηνών

Η στεφανιαία αθηροσκλήρυνση ξεκινά πρώιμα κατά τη διάρκεια της ζωής, πολλά χρόνια πριν τις κλινικές εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) [1]. Για αυτό το λόγο, δείκτες που μπορούν να αναγνωρίσουν την πρώιμη αθηροσκλήρυνση και να προβλέψουν δυσμενή κλινικά συμβάματα σε νέους ενήλικες είναι πιθανό να έχουν κλινική αξία στα πλαίσια της πρωτογενούς πρόληψης. Επιπλέον, δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα παρατηρούνται ακόμα και σε ενήλικες με σχετικά ευνοϊκό προφίλ παραγόντων κινδύνου (αξιολογούμενο βάσει των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου) [2], υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ακριβέστερη διαστρωμάτωση κινδύνου.

Σημαντικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμμετοχή της αρτηριακής σκληρότητας στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και για αυτό το λόγο οι μετρήσεις της αρτηριακής σκληρίας χρησιμοποιούνται με αυξανόμενη συχνότητα στην αξιολόγηση του κινδύνου των ασθενών [3].

Μάλιστα, αξιολογούμενος είναι ο ρόλος της αορτής, αφού η θωρακική και η κοιλιακή αορτή αποτελούν τα αγγεία με τη μεγαλύτερη διατασιμότητα και δυνατότητα εξομάλυνσης της αρτηριακής ροής.

Επίσης, η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος στο αορτικό τοίχωμα (PWV) έχει παρατηρηθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη δυσμενούς πρόγνωσης σε ποικίλους πληθυσμούς ασθενών [2, 4, 5].

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Οι βασικές αρχές ανάλυσης του σφυγμικού κύματος έχουν περιγραφεί από το 1922 [6].

Σε ένα φυσιολογικό, ελαστικό αρτηριακό δίκτυο με

χαμηλή ταχύτητα μετάδοσης του παλμικού κύματος, τα ανακλώμενα από την περιφέρεια κύματα επιστρέφουν στην ανιούσα αορτή όψιμα κατά τη διαστολική περίοδο, ενισχύοντας τη διαστολική αρτηριακή πίεση (DBP), οπότε και τη διαστολική παροχή στις στεφανιαίες αρτηρίες, ενώ ελαττώνεται η συστολική αορτική πίεση. Αντιστρόφως, σε ένα ανένδοτο αρτηριακό δένδρο με αυξημένη PWV, τα ανακλώμενα κύματα επιστρέφουν πρώιμα κατά τη συστολή, ενισχύοντας περαιτέρω την αορτική συστολική πίεση, ενώ ελαττώνεται ραγδαία η DBP. Προκαλείται με αυτόν τον τρόπο αυξημένο μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας (LV) με συνοδές αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου και ελάττωση της διαστολικής πίεσης αιμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών, μειώνοντας την παροχή οξυγόνου και προκαλώντας υπενδοκάρδια δυσλειτουργία λόγω υπενδοκαρδιακής ισχαιμίας [7].

Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι υπενδοκάρδιες μυϊκές ίνες καθορίζουν την επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας [8], συμπεραίνουμε πως η υπενδοκάρδια ισχαιμία λόγω αυξημένης αρτηριακής σκληρίας και πρώιμης επιστροφής των ανακλώμενων κυμάτων επηρεάζει άμεσα την επιμήκη παραμόρφωση και τη λειτουργία της. Ακόμα, η παράταση του χρόνου εξώθησης και η καθυστερημένη έναρξη της ισοογκαιμικής μυοκαρδιακής χάλασης, λόγω της αυξημένης συστολικής αορτικής πίεσης, οδηγεί σε αυξημένες πιέσεις πλήρωσης της αριστερής κοιλίας, προκαλώντας εξωαγγειακή συμπίεση της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας [3, 8, 9-11].

Αρκετές έρευνες έχουν διαπιστώσει πως οι ανώμαλες ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών αξιολογούμενες βάσει αυξημένου δείκτη ενίσχυσης (Aix), PWV και κεντρικών αορτικών πιέσεων έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένο συστολικό μεταφορτίο - οπότε και αυξημένες απαιτήσεις οξυγόνου - και μειωμένη διαστολική πίεση και στεφανιαία αιμάτωση - οπότε μειωμένη παροχή οξυγόνου [3]. Μέσω αυτών των μηχανισμών, οι ανώμαλες ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών οδηγούν σε υπενδοκάρδια ισχαιμία και παθολογική επιμήκη παραμόρφωση των υπενδοκαρδίων μυϊκών ινών, επιδεινώνοντας την καρδιακή λειτουργία ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι ΣΝ [8,9-11]. Επιπροσθέτως, η παρουσία ενδοθηλιακής και μικροαγγειακής δυσλειτουργίας στα πλαίσια ΣΝ συνεισφέρει περαιτέρω στην υπενδοκάρδια ισχαιμία και την παθολογική επιμήκη παραμόρφωση της αριστερής κοιλίας [8]. Τέλος, έχει παρατηρηθεί πως η στεφανιαία ροή είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με αυξημένη αρτηριακή σκληρία συγκριτικά με αντίστοιχους με χαμηλή αρτηριακή σκληρία ύστερα από επιτυχημένη διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) [9], την ίδια στιγμή που η αυξημένη



αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με ελαττωμένη εφεδρεία στεφανιαίας ροής σε ασθενείς με ΣΝ [10] και αρτηριακή υπέρταση.

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

Μελέτες έχουν συνδέσει την αυξημένη αρτηριακή σκληρία με παθολογική ανακύκλωση κολλαγόνου και αυξημένη δραστηριότητα μεταλλοπρωτεϊνών [12-14].

Ειδικότερα, ο μεταγραφικός αυξητικός παράγοντας β1 και η MMP-9 αποτελούν μέρος ενός σύνθετου μηχανισμού που ρυθμίζει την ανακύκλωση του κολλαγόνου [12].

Ο μηχανισμός αυτός, μέσω μεταβολών στην ανακύκλωση του κολλαγόνου του καρδιαγγειακού συστήματος, οδηγεί τόσο σε αρτηριακή και μυοκαρδιακή σκληρία όσο και σε περιαγγειακή ίνωση και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που επιδρούν βλαπτικά στη στεφανιαία μικροκυκλοφορία [10,11].

Το τελικό αποτέλεσμα είναι η αγγειακή σκληρία και η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας [7,8,11], ειδικά σε συνδυασμό με την μυοκαρδιακή ισχαιμία σε ασθενείς με ΣΝ.

Πρόσφατη μελέτη έχει αναδείξει τη στενή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων MMP-9 και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της αύξησης της PWV σε ασθενείς με ΣΝ [12].

Ο ρόλος της φλεγμονής στη διαμόρφωση της αγγειακής σκληρίας στη ΣΝ υποστηρίζεται ακόμα από τη συσχέτιση της PWV με την κυκλοφορούσα σχετιζόμενη με λιποπρωτεΐνη φωσφολυτάση A2 (LP-PLA2) σε ασθενείς με αγγειογραφικά τεκμηριωμένη ΣΝ [15], της αρτηριακής ελαστικότητας με τα επίπεδα IL-1b στο αίμα ασθενών με ΣΝ και ρευματοειδή αρθρίτιδα [8] και του Aix με τους αυξημένους τίτλους αντισωμάτων έναντι των Chlamydia pneumoniae [16] σε ασθενείς με ΣΝ.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΣΚΛΗΡΙΑΣ

Ο προσδιορισμός δεικτών της αρτηριακής σκληρίας, μίας κατάστασης που σχετίζεται με την αρτηριοσκλήρυνση και την αρτηριακή αναδόμηση, είναι δυνατός μέσω απλών, μη-επεμβατικών και αναπαργώνιμων μεθόδων.

Ταχύτητα παλμικού κύματος

Η καρωτιδο-μηριαία PWV (cfPWV) θεωρείται η πλέον αξιόπιστη μέθοδος υπολογισμού της αρτηριακής σκληρίας [2,3]. Προσδιορίζεται συνυπολογίζοντας το χρόνο μετάδοσης του σφυγμικού κύματος στο αορτικό τοίχωμα και την απόσταση μεταξύ δύο σημείων σύλληψής του [PWV (m/s) = απόσταση μεταξύ σημείων σύλληψης/χρόνος μετάδοσης].

Αυτό επιτυγχάνεται με ταυτόχρονη καταγραφή μέσω δύο πιεζο-ηλεκτρικών τασεο-ευαίσθητων υποδοχέων της μετάδοσης των παλμικών κυμάτων σε δύο σημεία του αρτηριακού δικτύου, συνήθως στη δεξιά κοινή καρωτίδα και τη δεξιά μηριαία αρτηρία [17].

Η μέτρηση της απόστασης μεταξύ των δύο υποδοχέων επιτρέπει τον προσδιορισμό της PWV (m/s; Complior, AlamMedical, Vincennes, France).

Η τονομετρία επιπέδωσης χρησιμοποιείται επίσης για

τη διαδοχική καταγραφή του παλμικού κύματος κατά τη δίοδο του από την καρωτίδα και τη μηριαία αρτηρία. Με αυτόν τον τρόπο, ο χρόνος μετάδοσης του κύματος κατά μήκος του τοιχώματος της αορτής υπολογίζεται λαμβάνοντας το κύμα R της ΗΚΓ καταγραφής ως σημείο αναφοράς και προσδιορίζοντας τη χρονική απόσταση της καταγραφής του κύματος στην καρωτίδα και τη μηριαία αρτηρία (Sphygmocor, System-Atcor Medical, Sydney, Australia) [17].

Η τονομετρία της βραχιονίου αρτηρίας έχει επίσης εφαρμοστεί για τη μέτρηση της PWV (Arteriograph, TensioMed, Budapest, Hungary).

Συγκεκριμένα, εφαρμόζεται περιχειρίδα στην περιοχή του βραχίονα και ύστερα από μία πρώτη συμβατική μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, η περιχειρίδα υπερπληρούται με εμφύσηση αέρα έως και 35-40 mmHg πλέον της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Κατά τη συστολή, ο όγκος αίματος που εξωθείται στην αορτή δημιουργεί ένα παλμικό κύμα στο τοίχωμά της (πρώιμη συστολική κορυφή, P1). Το κύμα αυτό μεταδίδεται κατά μήκος της αορτής και ανακλάται στο σημείο διχασμού της, δημιουργώντας ένα δεύτερο κύμα (όψιμη συστολική κορυφή, P2). Αμφότερες οι συστολικές κορυφές καταγράφονται στον αντίστοιχο υπολογιστή ως παλμικά κύματα.

Η μετρούμενη απόσταση μεταξύ σφαιγγιδικής εντομής και ηβικής σύμφησης κατανέμεται στη χρονική διαφορά μεταξύ της έναρξης του πρώτου και του ανακλώμενου κύματος, αντίστοιχα, οπότε προκύπτει η PWV (m/s) [17].

Μελέτες έχουν διαπιστώσει την καλή συσχέτιση μεταξύ Complior, Sphygmocor και Arteriograph [4, 17].

Παρά το γεγονός ότι το Arteriograph παρέχει τη μεγαλύτερη μεταβλητότητα και αναπαραγωγιμότητα στη μέτρηση της PWV [17], η πλειοψηφία των μελετών σχετικά με την





προγνωστική αξία του PWV έχουν χρησιμοποιήσει τις συσκευές Complior[®] Sphygmocor [3].

Επιπροσθέτως, επισημαίνεται πως οι συσκευές δεν αποτελούν μεταξύ τους τέλεια υποκατάστατα [4, 17] κυρίως επειδή διαφέρουν οι αποστάσεις μεταξύ των αντίστοιχων σημείων καταγραφής, κάτι που αποτελεί βασική παράμετρο της μεθόδου μέτρησης της PWV [4,17].

Τα πλεονεκτήματα, τα μειονεκτήματα και οι διαφορές μεταξύ των συστημάτων παρατίθενται στον Πίνακα 1.

Σε άλλες περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί η βραχιονοκνημιαία PWV (baPWV) [18], υπολογιζόμενη ως ο λόγος της απόστασης μεταξύ βραχιονίου και πρόσθιας κνημιαίας αρτηρίας προς το χρόνο μετάδοσης μεταξύ των δύο αυτών αρτηριών, και ο καρδιο-κνημιαίος αγγειακός δείκτης (CAVI; heart-to-tibialarteryPWV προσαρμοσμένη στη μετρούμενη στο βραχίονα ΑΠ) [18] με σκοπό την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με ΣΝ.

Ωστόσο, η πλειοψηφία των μελετών που αξιολόγησαν την baPWV και τον CAVI πραγματοποιήθηκαν σε ασιατικούς πληθυσμούς [19] οπότε δεν υπάρχουν τυποποιημένες τιμές αναφορά για τους δυτικούς πληθυσμούς.

Αντίθετα, οι τιμές PWV στο γενικό πληθυσμό έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα [20] με φυσιολογικό μέσο όρο σε άτομα 60-65 ετών τα 10m/s.

ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ ΠΑΛΜΟΥ

Η βραχιόνιος πίεση παλμού (ΠΠ) έχει χρησιμοποιηθεί ως δείκτης των αρτηριακών ελαστικών ιδιοτήτων, με σκοπό την μη επεμβατική αξιολόγηση της επίδρασης της αγγειακής δυσλειτουργίας στις βλάβες οργάνων στόχων και την πρόβλεψη δυσμενών συμβαμάτων [3]. Ακόμη, η βραχιόνιος ΠΠ έχει χρησιμοποιηθεί σε ποικίλα υπολογιστικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένων άμεσων και έμμεσων μετρήσεων του όγκου παλμού της αριστερής κοιλίας με σκοπό την αξιολόγηση της αρτηριακής ευενδοτότητας και διατασιμότητας [3].

Παρ' όλ' αυτά, η βραχιόνιος ΠΠ ως δείκτης της αορτικής ΠΠ (οπότε και της αορτικής σκληρίας) δεν είναι ακριβής, λόγω της ενίσχυσης της ΠΠ μεταξύ κεντρικών και περιφερικών αρτηριών [3,21].

Η PWV χρησιμοποιείται ευρέως για την μη επεμβατική αξιολόγηση του Aix στην αορτή, ο οποίος αντιπροσωπεύει την ενίσχυση της συστολικής πίεσης από τα ανακλώμενα από την περιφέρεια κύματα παλμού [3,7]. Ο Aix καθορίζεται κυρίως από την αρτηριακή σκληρία, τον αγγειακό τόνο και τις αορτικές πιέσεις. Η τονομετρία της κερδικής αρτηρίας χρησιμοποιείται για την καταγραφή και την ανάλυση της παλμικής κυματομορφής στην αορτή (Sphygmocor, System-Acor Medical). Κυματομορφές της περιφερικής πίεσης καταγράφονται στην κερκιδική αρτηρία χρησιμοποιώντας ένα υψηλής ευαισθησίας τονόμετρο (Millar Instruments, Inc., Houston, TX, USA), ενώ οι παράμετροι καταγραφής τυποποιούνται βάσει των μετρούμενων στη βραχιόνια αρτηρία πιέσεων.

Στη συνέχεια, γενικευμένες λειτουργίες μετατροπής υπολογίζουν την κυματομορφή των αορτικών πιέσεων [3]. Η ανάλυση της εν λόγω αορτικής κυματομορφής επιτρέπει

τη μέτρηση δεικτών που αντιπροσωπεύουν κυρίως την αορτική σκληρία και την ένταση των ανακλώμενων κυμάτων. Ο Aix όπως μετράται βάσει αυτής της μεθόδου ορίζεται ως ο λόγος της ενίσχυσης της αορτικής πίεσης από τα ανακλώμενα κύματα προς την αορτική ΠΠ [3].

Συνεπώς, ο Aix ορίζεται ως: 100 χμέγιστη κεντρική συστολική ΑΠ/ κεντρική πίεση στο σημείο εναλλαγής της καμπυλότητας, και αντιστοιχεί στην ενίσχυση πίεσης που προκαλείται από τα ανακλώμενα κύματα στην αορτή.

Ο μετρούμενος Aix συνήθως τυποποιείται με αντιστοίχιση στην καρδιακή συχνότητα 75bpm (Aix@75), διότι εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από αυτή [22]. Η μέτρηση των ταλαντώσεων της βραχιόνιας αρτηρίας έχει επίσης εφαρμοστεί για τον υπολογισμό των εν λόγω δεικτών PWV (Arteriograph, Colson, Belgium) σε ασθενείς με ΣΝ [23].

Η ανάλυση του παλμικού κύματος μέσω ακροδακτυλικής περιφερικής αρτηριακής τονομετρίας (PAT; EndoPAT; Itamar Medical, Caesarea, Israel) συνιστά μία νέα μέθοδο για τον υπολογισμό του Aix.

Η συσκευή EndoPAT αποτελείται από δύο δακτυλικούς αισθητήρες, που περιλαμβάνουν ένα σύστημα εμφυσούμενων μεμβρανών από νεοπρένιο εντός μίας άκαμπτης εξωτερικής θήκης για την καταγραφή του κύματος πίεσης [24].

Τέλος, η ηχοκαρδιογραφία M-mode, η καρωτιδική διατασιμότητα μετρούμενη υπερηχογραφικά και η μέτρηση της αορτικής διατασιμότητας με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας [3].

Πρόσφατα προέκυψαν ενδείξεις πως η μη επεμβατική 24-ωρη αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας και των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων μέσω μέτρησης των ταλαντώσεων στη βραχιόνια αρτηρία είναι εφαρμόσιμη σε υπερτασικούς ασθενείς [25].

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Συνεχώς αυξανόμενος είναι ο όγκος των στοιχείων που υποστηρίζουν τη χρησιμότητα μη επεμβατικών δεικτών αρτηριακής σκληρίας στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης [2,5], και στην πρόβλεψη της έκβασης σε μελέτες δευτερογενούς πρόληψης, όπως σε ασθενείς με στεφανιαία σύνδρομο [26].

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΣΝ

Ταχύτητα κύματος παλμού

Σε 111 συμμετέχοντες, η PWV (Sphygmocor) σχετιζόταν μέτρια με το πάχος του επικαρδιακού και περικαρδιακού ιστού αλλά αυξανόταν αναλογικά με τη σοβαρότητα της ασβέστωσης των στεφανιαίων αρτηριών (CAC score) [27], υποδεικνύοντας τον προγνωστικό ρόλο της PWV στη διάγνωση της ΣΝ. Μάλιστα, η PWV (model BP-203RPE, Colson, μέθοδος μέτρησης ταλαντώσεων) συνδέεται στενά με την παρουσία αγγειογραφικά τεκμηριωμένης ΣΝ [28].

Ο Kobayashi et al [29] προτείνουν ότι η baPWV (Colin) προβλέπει το αθηροσκληρωτικό φορτίο είτε μόνη είτε σε συνδυασμό με το πάχος έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (cIMT) και τη μεσουλαβούμενη από τη ροή αγγειοδιαστολή



σε έναν υψηλού κινδύνου πληθυσμό ηλικιωμένων με υψηλό επιπολασμό καρδιαγγειακής νόσου.

Έχει αναφερθεί μία στενή σχέση μεταξύ CAVI (oscillometric device, FukudaDenshiCo. Ltd., Tokyo, Japan) CACή στεφανιαίας στένωσης σε ασυμπτωματικούς ασθενείς [19]. Ύστερα από προσαρμογή για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, του φύλου, της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας, διαπιστώθηκε πως ένα προκαθορισμένο όριο CAVI ≥ 8 συσχετιζόταν με σοβαρή CAC (CAC ≥ 300) και σημαντική στεφανιαία στένωση (≥ 50) σε 549 ασυμπτωματικούς Κορεάτες.

Προηγούμενες μελέτες από την καταχώρηση Rotterdam έχουν δείξει πως σε 2835 άτομα στη διάρκεια μίας μέσου περιόδου παρακολούθησης 4,1 ετών, οι συντελεστές κινδύνου και τα αντίστοιχα διαστήματα αξιοπιστίας (Cis) 95% σε ασθενείς με ΣΝ στο δεύτερο και τρίτο τεταρτημόριο τιμών αορτικής PWV (Complior, Artech Medical), συγκριτικά με ασθενείς στην κατηγορία αναφοράς ήταν 1,72 (0,91-3,24) και 2,45 (1,29-4,66) αντίστοιχα, ύστερα από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, τη μέση αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα, το cIMT, τον ABI και την ΠΠ.

Η καρωτιδική διατασιμότητα όπως μετρήθηκε σε αυτή τη μελέτη δε συσχετιζόταν ανεξάρτητα με καρδιαγγειακή νόσο [5].

Παράλληλα, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 17635 συμμετεχόντων, οι συντελεστές κινδύνου για παρουσία ΣΝ ανά μεταβολή μίας σταθερής απόκλισης στο λογάριθμο της PWV ήταν 1,35(95% CI, 1.22-1.50; P<0.001), προσαρμοσμένοι για την ηλικία και το φύλο [2] (Πίνακας 2[2,5,10,19,22,23,27-32,33,34]).

Σε υπερτασικούς ασθενείς που δε λάμβαναν θεραπεία, η μικροαγγειακή βλάβη αξιολογούμενη μέσω της μικροαλβουμινουρίας σχετιζόταν στενά με την PWV (oscillometry) [35].

Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου παρουσία μεταβολικού συνδρόμου.

Η σχετιζόμενη με την ηλικία επιδείνωση της σχετίζεται με τον αριθμό των παραγόντων κινδύνου που εμπλέκονται στο μεταβολικό σύνδρομο προκαλώντας αυξημένη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση, διαταραχές που χαρακτηρίζουν ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς [36].

Η αυξημένη PWV (Sphygmocor) συσχετιζόταν με την παρουσία περιφερικής αρτηριακής νόσου (PAD) με μέση τιμή 11m/s, σε αντίθεση με τους υγιείς μάρτυρες με μέση τιμή 9,8m/s [37].

Συντελεστής ενίσχυσης

Σε 465 συμπτωματικούς άνδρες, που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία για την αξιολόγηση παρουσίας ΣΝ, ο Aix (Millar instruments τονομετρία επιπέδωσης) συσχετίστηκε με την παρουσία στεφανιαίας αθηροσκληρήνωσης, ειδικά σε ασθενείς νεώτερους των 60 ετών, με έναν μη προσαρμοσμένο συντελεστή πιθανοτήτων

μεταξύ του πρώτου και τέταρτου τεταρτημορίου ίσο με 8,25 (p<0.01) και με πολλαπλά προσαρμοσμένο συντελεστή πιθανοτήτων για τα ίδια τεταρτημόρια ίσο με 16,81(p<0.05) [30] (Πίνακας 2). Ο Aix (Sphygmocor, κερκιδική τονομετρία) σχετιζόταν επίσης ανεξάρτητα με την παρουσία μειωμένου σφυρο- κνημιαίου δείκτη (ABI) ως δείκτη παρουσίας περιφερικής αρτηριοπάθειας σε ασθενείς με ΣΝ [31].

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΟΞΕΩΝ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

Πρωτογενής πρόληψη

Μία πρόσφατη ανάλυση της μελέτης Rotterdam έδειξε πως η αρτηριακή σκληρία συσχετιζόταν με την παρουσία αιμορραγίας στην αθηροσκληρωτική πλάκα στο γενικό πληθυσμό [38].

Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ 1059 ατόμων με καρωτιδική πλάκα υπερηχογραφικά απεικονισμένη, η υψηλότερη PWV σχετιζόταν με αιμορραγία εντός της πλάκας [συντελεστής πιθανότητας προσαρμοσμένος για την ηλικία και το φύλο= 1,20 (1,04-1,38) ανά αύξηση κατά μία σταθερή απόκλιση], αξιολογούμενη με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Η μελέτη αυτή καταδεικνύει τη στενή σχέση μεταξύ αγγειακής σκληρίας και ευαλωτότητας της αθηρωματικής πλάκας οπότε και δυσμενούς καρδιαγγειακής έκβασης.

Συνεχώς αυξανόμενα στοιχεία υποστηρίζουν τη χρησιμότητα των δεικτών αρτηριακής σκληρότητας στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου, ιδίως σε πλαίσιο πρωτογενούς πρόληψης [2,5].

Η Framingham Heart Study έχει εφαρμόσει ένα μοντέλο αναλογικών κινδύνων προκειμένου να αναλύσει την επίδραση της αρτηριακής σκληρότητας (τονομετρία SPT-301, Millar) στον κίνδυνο εμφάνισης ενός αρχικού καρδιαγγειακού συμβάματος [39].

Οι τεχνικές μέτρησης της PWV εφαρμόστηκαν για να προβλέψουν την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ύστερα από προσαρμογές για το φύλο, τη συστολική ΑΠ, το λιπιδαιμικό προφίλ, την αντιυπερτασική θεραπεία, το κάπνισμα και το σακχαρώδη διαβήτη. Η διαπίστωση αυξημένης PWV συσχετιζόταν με 48% αύξηση του σχετικού κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων (95% CI= 1,16-1,91). Σε αντίθεση όμως με τις λοιπές κλινικές παρατηρήσεις, η μελέτη αυτή ανέδειξε πως ο Aix, η κεντρική ΠΠ και η ενίσχυση της ΠΠ δε σχετιζόνταν με την καρδιαγγειακή έκβαση, βάσει πολυπαραγοντικής ανάλυσης.

Επιπροσθέτως, σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση 17635 συμμετεχόντων, οι ρυθμισμένοι για ηλικία και φύλο συντελεστές κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, ανά μεταβολή κατά μία σταθερή απόκλιση στο λογάριθμο της PWV, ήταν 1,30 (95%CI= 1,18-1,43; p<0.00). Σε αυτή τη μελέτη, δείκτες επαναταξινόμησης κατέδειξαν πως η προσθήκη της PWV βελτίωσε την πρόγνωση κινδύνου (13% 10-ετής κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου για ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου) [2] (Πίνακας 2).

Σε ασθενείς με ΧΝΑ, η αορτική σκληρότητα αξιολογούμενη βάσει της PWV (oscillometry, Colins, BP 8800, Colin Corpo-



ration Ayashi, Komaki, Japan) σχετιζόταν με τη θνησιμότητα παντός αιτίου [ανά σταθερή απόκλιση, σχετικός κίνδυνος προκύπτων από μοντέλο Cox (95% CI)= 1,35 (1,05-1,75)] ύστερα από προσαρμογή για τους παραδοσιακούς καρδιαγγειακούς και νεφρικούς παράγοντες κινδύνου [40].

ΑΙΧ και ΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΠΙΕΣΕΙΣ

Ο ΑΙΧ σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο [32] σε 216 άτομα με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Τα άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τον «πίνακα στεφανιαίου κινδύνου» της Ευρωπαϊκής Κοινότητας Καρδιολογίας, και οι ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ταξινομήθηκαν βάσει της βαθμολόγησης «Second Manifestation of Arterial Disease» και της «EPOZ (Epidemiological Prevention study Of Zoetermeer) function».

Ο ΑΙΧ αυξανόταν σημαντικά καθώς αυξάνονταν οι βαθμοί κινδύνου ($P < 0.0001$) και συσχετιζόταν σημαντικά με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο ($P < 0.0001$ για όλα τα μοντέλα ταξινόμησης).

Σε ένα πληθυσμό με 81 υγιείς άνδρες με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, τα άτομα με αυξημένη cIMT και ταυτόχρονη αύξηση ΑΙΧ είχαν τον υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο βάσει των εξισώσεων Framingham [22].

Σε 1272 συμμετέχοντες, η κεντρική συστολική πίεση σε αντίθεση με τις βραχιόνιες πιέσεις - προέβλεπε ανεξάρτητα και αξιόπιστα την 10-ετή καρδιαγγειακή και παντός αιτίου θνησιμότητα (συντελεστής κινδύνου 1,30 ανά 10mmHg), ύστερα από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, την καρδιακή συχνότητα, τον BMI, τις τρέχουσες καπνιστικές συνήθειες, τη γλυκόζη, το λόγο ολικής προς υψηλής πυκνότητας χοληστερόλης, της PWV, της μάζας της αριστερής κοιλίας, της cIMT και του ρυθμού πειραματικής διήθησης [21]. Σε αυτή τη μελέτη, η PWV ήταν επίσης ισχυρός προγνωστικός δείκτης της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

Στη Framingham Heart Study, στους συμμετέχοντες τρίτης γενιάς και την κοορτή τέκνων χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, τόσο η υψηλότερη cf PWV όσο και η κεντρική ΠΠ σχετιζόταν με αυξημένη ασβέστωση θωρακικής και κοιλιακής αορτής, ενώ ο υψηλότερος ΑΙΧ σχετιζόταν με την ασβέστωση της κοιλιακής αορτής.

Μεταξύ των μεγεθών τονομετρίας, η cf PWV είχε την ισχυρότερη συσχέτιση μεταξύ των δεικτών ασβέστωσης βάσει πολυπαραγοντικών μοντέλων [συντελεστής κινδύνου ανά σταθερή απόκλιση για ασβέστωση θωρακικής αορτής= 2,69 (95% CI=2,17-3,35); ασβέστωση κοιλιακής αορτής= 1,47 (1,26-1,73); και CAC=1,48(1,28-1,72) με $P < 0.001$ για όλες τις συσχετίσεις][33].

Οι ερευνητές παρατήρησαν ισχυρότερες συσχετίσεις των cf PWV και κεντρικής ΠΠ, με σχεδόν όλα τα συνεχή μεγέθη αξιολόγησης της ασβέστωσης στον εν λόγω πληθυσμό, υποδεικνύοντας την παρουσία αγγειακής ασβέστωσης σε νεαρότερες ηλικίες από τις αναμενόμενες.

ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Ταχύτητα παλμικού κύματος

Σε μία ενδιαφέρουσα μετα-ανάλυση 17 μελετών που αξιολόγησαν την αορτική PWV και παρακολούθησαν 15877 συμμετέχοντες για ένα μέσο διάστημα 7,7 ετών, μία αύξηση στην PWV κατά 1m/s αντιστοιχούσε σε μία αύξηση του προσαρμοσμένου για την ηλικία, το φύλο και του παράγοντες κινδύνου συντελεστή κινδύνου κατά 14, 15 και 15% για καρδιαγγειακά συμβάματα, καρδιαγγειακή θνησιμότητα και θνησιμότητα παντός αιτίου, αντίστοιχα σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με ΣΝ [26].

Επιπλέον, η υψηλότερη baPWV ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για ανάγκη μελλοντικής πρόσθετης PCI, υποδεικνύοντας το σημαντικό ρόλο της αρτηριακής σκληρίας στην ανάπτυξη νέων ένοχων στεφανιαίων βλαβών μετά την αρχική PCI [41].

Τέλος, η υψηλότερη ba PWV ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης φτωχότερης 3-ετούς επιβίωσης ελεύθερης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (συντελεστής κινδύνου 1,97; 95% CI, 1,01-3,84) σε ασθενείς με ΣΝ και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [42].

ΑΙΧ και ΚΕΝΤΡΙΚΕΣ ΠΙΕΣΕΙΣ

Η ανάκλαση των αρτηριακών κυμάτων σχετίζεται με τη σοβαρότητα της αθηροσκλήρυνσης στα περιφερικά αγγεία σε ασθενείς με ΣΝ αλλά όχι με τη βαθμολόγηση Gensini ή των αριθμό των νοσούτων αγγείων [31].

Σε 520 άνδρες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιαία αγγειογραφία, μία 10% αύξηση του ΑΙΧ και του προσαρμοσμένου για την καρδιακή συχνότητα ΑΙΧ σχετιζόταν με κατά 20,5% (6,5-36,4; $P = 0.003$) και 31,4% (13,2-52,6; $P = 0.0004$) αύξηση του κινδύνου για θνησιμότητα παντός αιτίου, έμφραγμα μυοκαρδίου, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή, καρδιαγγειακή και περιφερική επαναγγείωση κατά τους 49 μήνες της παρακολούθησης [43].

Ακόμη οι αυξημένες ανακλάσεις του σφυγμικού κύματος προέβλεπαν δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα (θάνατος, έμφραγμα μυοκαρδίου και επαναστένωση) σε 61 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε PCI, κατά τη διάρκεια της 2-ετούς παρακολούθησης [44].

Σε ένα σύνολο 245 ασθενών με ΣΝ, 65 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν επαρκή ανάπτυξη παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας [34]. Η κεντρική διαστολική ΑΠ και η περιφερική διαστολική ΑΠ βρέθηκαν χαμηλότερες στην ομάδα ασθενών με επαρκή παράπλευρη κυκλοφορία. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η κεντρική διαστολική ΑΠ και η βαθμολογία Gensini διαπιστώθηκε ότι αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες επαρκούς στεφανιαίας παράπλευρης κυκλοφορίας.

Οι ερευνητές συμπέραναν πως η χαμηλή κεντρική διαστολική ΑΠ παρουσία σοβαρής στεφανιαίας στένωσης πιθανόν να αποτελεί ισχυρό ερέθισμα ανάπτυξης επαρκούς παράπλευρης κυκλοφορίας οπότε και καρδιοπροστασίας έναντι της ισχαιμίας [34].



Τέλος, σε 297 άνδρες με ΣΝ, η ενίσχυση της αρτηρικής πίεσης προέβλεπε δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα (ασταθής στηθάγχη, OEM, στεφανιαία επαναγγείωση, ΙΕΕ, ή θάνατος) [45] κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 1186 ± 424 ημερών, ανεξάρτητα από την ΠΠ και τους άλλες δείκτες κινδύνου.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Ποικίλες παρεμβάσεις μπορεί να οδηγήσουν σε βελτίωση της αρτηρικής ελαστικότητας. Η ελάττωση βάρους και η άσκηση έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν την αρτηρική διατασιμότητα [46], μειώνοντας την PWV και τον Aix, ειδικά σε ασθενείς με ΣΝ [47]. Η διακοπή του καπνίσματος βελτιώνει την PWV, τον Aix και την κεντρική ΑΠ [48] με μία σημαντική γραμμική σχέση μεταξύ της διάρκειας της διακοπής καπνίσματος και της βελτίωσης της PWV (tonometry, HEM-9000AI, Omron Healthcare, Kyoto, Japan) και του Aix [49].

Η θεραπεία με στατίνες έχει επίσης συσχετιστεί με χαμηλότερες τιμές Aix, κεντρικών αρτηρικών πιέσεων [31], και PWV [50] σε ασθενείς με ΣΝ. Η αναστολή της δραστηριότητας της ιντερλευκίνης-1 έχει φανεί ότι βελτιώνει την αρτηρική ευενδοτότητα σε ασθενείς με ΣΝ και ρευματοειδή αρθρίτιδα [8, 51].

Η μελέτη CAFE έχει αναδείξει πως η θεραπεία με αναστολείς διαύλων ασβεστίου βελτιώνει την πρόγνωση σε υπερτασικούς ασθενείς σε σχέση με τους β-αναστολείς λόγω μεγαλύτερης επίδρασης στην κεντρική ΑΠ και παρά την παρόμοια μείωση της περιφερικής ΑΠ [52].

Επίσης, ο χαμηλότερος κίνδυνος ΑΕΕ σε υπερτασικούς ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς διαύλων ασβεστίου συγκριτικά με τους β-αναστολείς στην ίδια κοορτή μελέτης είναι επίσης πιθανόν να αποδίδεται στη μεγαλύτερη επίδραση στην κεντρική ΑΠ, επιπροσθέτως της μείωσης της μεταβλητότητας της ΑΠ [53].

Η θεραπεία με ΑΜΕΑ έχει συσχετιστεί με μία μέτρια μείωση της PWV σε ασθενείς με ΣΝ, πέραν του αναμενόμενου βαθμού βάσει της μείωσης της ΑΠ [54]. Ωστόσο, εκκρεμούν μελέτες σε ασθενείς με ΣΝ σχετικά με την επίδραση της βελτίωσης των ιδιοτήτων του αρτηρικού τοιχώματος στην τελική έκβαση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι δείκτες της αρτηριακής σκληρότητας έχουν αναδυθεί ως νέοι προγνωστικοί παράγοντες της καρδιαγγειακής έκβασης πέραν των καθιερωμένων στρατηγικών διαστρωμάτωσης, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη, της παχυσαρκίας, της δυσλιδαιμίας και του καπνίσματος, τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και στους ασθενείς με ΣΝ.

Αρκετές μελέτες έχουν προσδιορίσει τη συσχέτιση μεταξύ παθολογικών τιμών PWV, Aix και κεντρικών πιέσεων και του αυξημένου κινδύνου για μελλοντικά δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα.

Επιπροσθέτως, οι μετρήσεις της αρτηριακής σκληρίας έχουν ιχνηθετήσει τις διαφορές στην καρδιαγγειακή έκβαση σε αρκετές μελέτες, παρά τις ομοιότητες στη μείωση της ΑΠ όπως μετράται με βραχιόνιο σφυγμομανομετρία, υποδεικνύοντας πως η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ένα σημαντικό θεραπευτικό στόχο που μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση.

Βιβλιογραφία ?

1. Sary HC. Macrophages, macrophage foam cells, and eccentric intimal thickening in the coronary arteries of young children. *Atherosclerosis* 1987; 64:91–108.
2. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant metaanalysis of prospective observational data from 17 635 subjects. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:636–646. Large-scale meta-analysis of the predictive value of PWV and its ability to reclassify risk.
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27:2588–2605.
4. Ikonomidis I, Ntai K, Kadoglou NP, et al. The evaluation of pulse wave velocity using Arteriograph and Complior apparatus across multiple cohorts of cardiovascular-related diseases. *Int J Cardiol* 2013; 168:4890–4892.
5. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113:657–663.
6. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc R Soc Lond Ser B* 1922; 93:298–306.
7. McDonald, DA, Nichols, WW, O'Rourke, MJ; Hartley, C. McDonald's blood flow in arteries, theoretical, experimental and clinical principles. 4th ed. London: Arnold; 1998.
8. Ikonomidis I, Tzortzis S, Andreadou I, et al. Increased benefit of interleukin-1 inhibition on vascular function, myocardial deformation, and twisting in patients with coronary artery disease and coexisting rheumatoid arthritis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7:619–628. Effects of IL-1 inhibition on reduction of arterial stiffness.
9. Leung MC, Meredith IT, Cameron JD. Aortic stiffness affects the coronary blood flow response to percutaneous coronary intervention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:624–630.
10. Fukuda D, Yoshiyama M, Shimada K, et al. Relation between aortic stiffness and coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *Heart* 2006; 92:759–762.
11. Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, et al. Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21:806–813.
12. Ikonomidis I, Kadoglou N, Tsiotra PC, et al. Arterial stiffness is associated with increased monocyte expression of adiponectin receptor mRNA and protein in patients with coronary artery disease. *Am J Hypertens* 2012; 25:746–755.
13. McNulty M, Mahmud A, Spiers P, et al. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects. *J Hum Hypertens* 2006; 20:867–873.
14. Chatzikyriakou SV, Tziakas DN, Chalikias GK, et al. Serum levels of collagen type-I degradation markers are associated with vascular stiffness in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail* 2008; 10:1181–1185.



15. Ikonomidis I, Kadoglou N, Tritakis V, et al. Association of Lp-PLA2 with digital reactive hyperemia, coronary flow reserve, carotid atherosclerosis and arterial stiffness in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2014; 234:34-41. The study reports the association of vascular inflammation with increased PWV in patients with CAD.
16. Pitiriga V, Lekakis J, Kotsis V, et al. Arterial stiffness and chlamydia pneumoniae infection in coronary artery disease. Is there a link? *ScandCardiovasc J* 2006; 40:285-290.
17. Baulmann J, Schillings U, Rickert S. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens* 2008; 26:523-528.
18. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Terentes-Printzios D, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with brachial-ankle elasticity index: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2012; 60:556-562.
19. Park JB, Park HE, Choi SY, et al. Relation between cardio-ankle vascular index and coronary artery calcification or stenosis in asymptomatic subjects. *J AtherosclerThromb* 2013; 20:557-567. The study shows the close link between arterial stiffness and extent of CAD.
20. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: establishing normal and reference values'. *Eur Heart J* 2010; 31:2338-2350.
21. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27:461-467.
22. Stamatelopoulos KS, Kalpakos D, Protogerou AD, et al. The combined effect of augmentation index and carotid intima-media thickness on cardiovascular risk in young and middle-aged men without cardiovascular disease. *J Hum Hypertens* 2006; 20:273-279.
23. Ikonomidis I, Makavos G, Papadavid E, et al. Similarities in coronary function and myocardial deformation between psoriasis and coronary artery disease: the role of oxidative stress and inflammation. *Can J Cardiol* 2015; 31:287-295.
24. Lekakis J, Abraham P, Balbarini A, et al. Methods for evaluating endothelial function: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. *Eur J CardiovascPrev Rehab* 2011; 18:775-789.
25. Omboni S, Posokhov IN, Rogoza AN. Evaluation of 24-h arterial stiffness indices and central hemodynamics in healthy normotensive subjects versus treated or untreated hypertensive patients: a feasibility study. *Int J Hypertens* 2015; 2015:601812.
26. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am CollCardiol* 2010; 55:1318-1327.
27. Choi TY, Ahmadi N, Sourayanezhad S, et al. Relation of vascular stiffness with epicardial and pericardial adipose tissues, and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013; 229:118-123.
28. Tsuchikura S1, Shoji T, Kimoto E, et al. Central versus peripheral arterial stiffness in association with coronary, cerebral and peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2010; 211:480-485.
29. Kobayashi K, Akishita M, Yu W, et al. Interrelationship between noninvasive measurements of atherosclerosis: flow-mediated dilation of brachial artery, carotid intima-media thickness and pulse wave velocity. *Atherosclerosis* 2004; 173:13-18.
30. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109:184-189.
31. Lekakis JP, Ikonomidis I, Protogerou AD, et al. Arterial wave reflection is associated with severity of extracoronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Eur J CardiovascPrev Rehab* 2006; 13:236-242.
32. Nurnberger J, Keflioglu-Scheiber A, OpazoSaez AM, et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20:2407-2414.
33. Tsao CW, Pencina KM, Massaro JM, et al. Cross-sectional relations of arterial stiffness, pressure pulsatility, wave reflection, and arterial calcification. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2014; 34:2495-2500. The study reports evidence about the association of increased arterial stiffness with coronary calcification.
34. Ege MR, Zorlu A, Yilmaz MB, et al. Central diastolic blood pressure is associated with the degree of coronary collateral development. *Angiology* 2013; 64:546-552. Arterial stiffness and coronary artery disease Ikonomidis et al. 0268-4705 Copyright 2015 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved. www.co-cardiology.com 9 CE: Alpana; HCO/300407; Total nos of Pages: 10; HCO 300407
35. Mule` G, Cottone S, Vadala` A, et al. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Intern Med* 2004; 256:22-29.
36. Safar ME, Balkau B, Lange C, et al. Hypertension and vascular dynamics in men and women with metabolic syndrome. *J Am CollCardiol* 2013; 61: 12-19.
37. Catalano M, Scandale G, Carzaniga G, et al. Increased aortic stiffness and related factors in patients with peripheral arterial disease. *J ClinHypertens (Greenwich)* 2013; 15:712-716.
38. Selwaness M, van den Bouwhuisen Q, Mattace-Raso FU, et al. Arterial stiffness is associated with carotid intraplaquehemorrhage in the general population: the Rotterdam study. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2014; 34:927-932. The study reports evidence about the association of increased arterial stiffness withatheromatic plaque vulnerability.
39. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121:505-511.
40. Karras A, Haymann JP, Bozec E. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension* 2012; 60:1451-1457.
41. Kaneko H, Yajima J, Oikawa Y, et al. Role of arterial stiffness and impaired renal function in the progression of new coronary lesions after percutaneous coronary intervention. *CardiovascIntervTher* 2013; 28:56-62.
42. Nakamura M, Yamashita T, Yajima J, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as a risk stratification index for the short-term prognosis of type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Hypertens Res* 2010; 33:1018-1024.
43. Weber T, O'Rourke MF, Lassnig E, et al. Pulse waveform characteristics predict cardiovascular events and mortality in patients undergoing coronary angiography. *J Hypertens* 2010; 28:797-805.
44. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005; 26:2657-2663.



45. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension* 2005; 45:980-985.
46. Ikonomidis I, Mazarakis A, Papadopoulos C, et al. Weight loss after bariatric surgery improves aortic elastic properties and left ventricular function in individuals morbid obesity: a 3-year follow-up study. *J Hypertens* 2007; 25:439-447.
47. Oliveira NL, Ribeiro F, Alves AJ, et al. The effects of exercise training on arterial stiffness in coronary artery disease patients: a state-of-the-art review. *Clin Physiol Funct Imaging* 2014; 34:254-262.
48. Takami T, Saito Y. Effects of smoking cessation on central blood pressure and arterial stiffness. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7:633-638.
49. Jatoi NA, Jerrard-Dunne P, Feely J, Mahmud A. Impact of smoking and smoking cessation on arterial stiffness and aortic wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2007; 49:981-985.
50. Liu B, Che W, Yan H, et al. Effects of rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *Intern Med* 2013; 52:2715-2719.
51. Ikonomidis I, Lekakis JP, Nikolaou M, et al. Inhibition of interleukin-1 by anakinra improves vascular and left ventricular function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2008; 117:2662-2669.
52. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. 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.
53. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9:469-480.
54. Mitchell GF, Dunlap ME, Warnica W, et al. Long-termtrandolapril treatment is associated with reduced aortic stiffness: the prevention of events with angiotensin-converting enzyme inhibition hemodynamic substudy. *Hypertension* 2007; 49:1271-1277.

Table 1. Summary of main advantages and disadvantages of the various techniques for arterial stiffness assessment

Device	Advantages	Disadvantages
Complior	<ul style="list-style-type: none"> - The delay in pulse transit time between two different arterial sites is taken simultaneously - Established prognostic value of cf PWV 	<ul style="list-style-type: none"> - Carotid tonometry sometimes difficult - Technical errors in obese patients (eg measurement of cf distance) - Uncertainty in measurement of the distance between two different arterial sites - Unable to evaluate patients with atrial fibrillation - Not adequately validated for central BP assessment included in novel devices
Sphygmocor	<ul style="list-style-type: none"> - Allows assessment of PWV and Aix and central BP using the transfer function model - Established prognostic value validated in numerous studies 	<ul style="list-style-type: none"> - Operator's skill demanded - Carotid tonometry difficult - Susceptibility to technical errors in obese patients - Uncertainty in measurement of the distance between two different arterial sites - Unable to evaluate patients with atrial fibrillation - The PWV time delay is calculated using ECG obtained at different times for carotid and femoral pulse waveforms sequentially recorded
Arteriograph	<ul style="list-style-type: none"> - Easy to perform, time saving method - Access needed only to the upper arm - Operator independent technique - Higher reproducibility compared to the other methods - Ambulatory assessment of arterial stiffness 	<ul style="list-style-type: none"> - Prognostic value validated in few studies - Unable to evaluate patients with atrial fibrillation or marked bradycardia
EndoPat	<ul style="list-style-type: none"> - Easy to perform method - Validated for Aix only - Operator independent technique 	<ul style="list-style-type: none"> - Expensive consumables - Unclear prognostic value

cf: carotid-femoral, PWV: pulse wave velocity, Aix: augmentation index, BP: blood pressure



Table 2. Studies indicating the independent value of markers of arterial stiffness as predictors of disease and surrogate cardiovascular end points

Source	Year	Population	Design	Parameter	End Point
Ben-Shlomo et al ²	2014	With factors for atherosclerosis	Meta-analysis	PWV	Development of CAD
Matace-Raso et al ⁵	2006	Healthy	Longitudinal	PWV	Development of CAD
Fukuda et al ¹⁰	2006	Documented CAD	Cross sectional	PWV	Coronary flow reserve
Park et al ¹⁹	2013	Asymptomatics	Cross sectional	Cardiac-ankle PWV CTA	Severity of coronary artery calcification, severity of coronary artery stenosis
Stamatelopoulos et al ²²	2006	Without CVD	Cross sectional	AI	Framingham risk score for CVD
Ikonomidis et al ²³	2015	Psoriatics, CAD	Cross sectional	PWV, AI	Coronary flow reserve, left ventricular global longitudinal strain and strain rate
Choi et al ²⁷	2013	Suspected CAD	Cross sectional	Carotid-radial PWV	Severity of coronary artery calcification
Tsuchikura et al ²⁸	2010	CAD, cerebrovascular disease, peripheral arterial disease without atherosclerotic disease	Cross sectional	Heart-femoral PWV	Incidence of CAD
Kobayashi et al ²⁹	2004	With factors for atherosclerosis, documented CAD, stroke, arteriosclerosis obliterans	Cross sectional	Brachial-ankle PWV	Atherosclerotic disease, carotid plaques
Weber et al ³³	2004	Suspected CAD	Cross sectional	Augmented pressure, AI	Development of CAD
Lekakis et al ³⁴	2006	Documented CAD	Cross sectional	PWV, central PP, AI	Severity of extracoronary atherosclerosis (carotid, lower limb)
Nürnbergger et al ³⁸	2002	With or without CVD	Cross sectional	AI	Cardiovascular risk scores (ESC, SMART, EPOZ)



Table 2. Studies indicating the independent value of markers of arterial stiffness as predictors of disease and surrogate cardiovascular end points

Tsao et al ³⁹	2014	Without CVD	Cross sectional	Carotid-femoral PWV, central PP, forward wave amplitude, AI	Thoracic aortic calcification, abdominal aortic calcification, coronary artery calcification
Ege et al ⁴⁴	2013	Documented CAD	Cross sectional	Central diastolic BP	Extent of coronary collateral development

CAD: coronary artery disease, CVD: cardiovascular disease, MACE: major adverse cardiac events, PWV: pulse wave velocity, AI: augmentation index, BP: blood pressure, PP: pulse pressure, ESC: European Society of Cardiology, SMART: Second Manifestations of ARterial disease) score, EPOZ: (Epidemiological Prevention study Of Zoetermeer)

Table 3. Longitudinal and meta-analysis studies indicating the independent value of markers of arterial stiffness as predictors of events

Source	Year	Population	Design	Parameter	End Point
Ben-Shlomo et al ²	2014	With factors for atherosclerosis	Meta-analysis	PWV	CV events, stroke
Vlachopoulos et al ²⁶	2010	General population, suspected CAD, ESRD, hypertension, diabetes, elderly	Meta-analysis	PWV	Total CV events, CV and all-cause mortality
Mitchell et al ³⁶	2010	Asymptomatics	Longitudinal	PWV, AI, central PP	Major CV events (MI, unstable angina, heart failure, stroke)
Weber et al ⁴²	2010	Documented CAD	Longitudinal	AI	Composite of all-cause mortality, MI, stroke, cardiac, cerebrovascular, and peripheral revascularization
Weber et al ⁴³	2005	Documented CAD	Longitudinal	AI	Death, MI and restenosis
Chirinos et al ⁴⁵	2005	Documented CAD	Longitudinal	Augmentation pressure, AI	Death and MACE (unstable angina, acute MI, coronary revascularization, stroke, or death)

CAD: coronary artery disease, ESRD: end-stage renal disease, CV: cardiovascular, MI: myocardial infarction, MACE: major adverse cardiac events, PWV: pulse wave velocity, AI: augmentation index, PP: pulse pressure