

Οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών και οι μέθοδοι εκτίμησής τους

Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών, στους παράγοντες και τις νόσους που μπορούν να τις επηρεάσουν, καθώς και στο αποτέλεσμα θεραπευτικών και μη παρεμβάσεων στη βελτίωση της ελαστικότητας των αρτηριών. Είναι γνωστό ότι η δυσκαμψία των αρτηριών αποτελεί προγνωστικό παράγοντα αυξημένης νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών αφορά κυρίως στην αορτή και τις εγγύς ελαστικού τύπου αρτηρίες και σε μικρότερο βαθμό τις περιφερικές μυϊκού τύπου αρτηρίες. Η μέτρηση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών μπορεί να γίνει μη επεμβατικά με τη χρήση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού, με υπερηχογραφικές τεχνικές που συσχετίζουν τις μεταβολές της ενδοαυλικής διαμέτρου με τις μεταβολές της πίεσης, την ανάληψη του κύματος σφυγμού με την τεχνική της τονομετρίας, την τεχνική της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής και τη χρήση απεικονιστικών μεθόδων, καθώς και επεμβατικά με τη χρήση ενδοαρτηριακού καθετήρα. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει τα αποτελέσματα της δράσης πολλών παραγόντων και νοσημάτων στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών. Σήμερα, είναι γνωστή η επίδραση της ηλικίας, της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδους διαβήτη, της δυσλιπιδαιμίας και του καπνίσματος στην αύξηση της δυσκαμψίας των αρτηριών. Επίσης, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια και αθηρωματικές αθηρωσώσεις των αγγείων έχουν δύσκαμπτα αγγεία. Τέλος, γίνεται αναφορά στο ρόλο του ενδοθηλίου και στα αποτελέσματα που μπορεί να έχουν διάφορες κατηγορίες φαρμάκων καθώς και μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συστηματική κυκλοφορία αποτελεί ένα εκτεταμένο δίκτυο υψηλών πιέσεων, γεγονός το οποίο επηρεάζει τη δομή των αρτηριών, ιδιαίτερα εκείνων που βρίσκονται κοντά στην καρδιά. Επιπλέον, οι αρτηρίες είναι προσαρμοσμένες έτσι ώστε να διατηρούν ομαλή τη ροή του αίματος, όχι μόνο κατά τη διάρκεια της συστολής, αλλά και στη φάση της διαστολής, κατά την οποία πρέπει να διατηρούν μια επαρκή πίεση ροής. Πιο συγκεκριμένα, στη φάση συστολής της αριστερής κοιλίας η αορτή διατείνεται, ενώ στη φάση της διαστολής επανέρχεται στο αρχικό της σχήμα. Έτσι, σε φυσιολογικές συνθήκες, ένα μεγάλο ποσοστό της ενέργειας του όγκου παλμού της αριστερής κοιλίας αποθηκεύεται στην αορτή κατά τη συστολή και αποδίδεται στην κυκλοφορία στη φάση της διαστολής.

Στη φάση της συστολής, η εξώθηση του αίματος από την αριστερή κοιλία προκαλεί την παραγωγή κύματος

σφυγμού, το οποίο ανιχνεύεται στις περιφερικές αρτηρίες ως αρτηριακός παλμός. Η ταχύτητα του κύματος σφυγμού, δηλαδή η ταχύτητα με την οποία το κύμα σφυγμού ταξιδεύει στην αορτή, εξαρτάται από τις ελαστικές ιδιότητες του αορτικού τοιχώματος. Ως επακόλουθο, η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής προκαλεί αύξηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού και το αντίστροφο.

Όταν το κύμα σφυγμού φθάσει στην περιφέρεια, ανακλάται και επιστρέφει στην αορτή. Τα σημεία στα οποία συμβαίνει η ανάκλαση του κύματος σφυγμού είναι οι αρτηριακές διακλαδώσεις και τα αρτηρίδια. Σε φυσιολογικές συνθήκες, το ανακλώμενο κύμα φθάνει στην αορτή στη φάση της διαστολής, δημιουργώντας τη χαρακτηριστική μορφή του κύματος σφυγμού. Η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής προκαλεί αύξηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού (pulse wave velocity, PWV). Αυτό έχει ως συνέπεια τα ανακλώμενα από

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2006, 23(6):560-578
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2006, 23(6):560-578

Α. Παπαζαφειροπούλου,
Ν. Τεντολούρης,
Ν. Κατσιλάμπρος

Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,
Πανεπιστήμιο Αθηνών
και Διαβητολογικό Κέντρο,
ΓΝΑ Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα

The elastic properties of arteries
and methods for their assessment

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Αρτηρίες
Διατασιμότητα
Ελαστικές ιδιότητες

Υποβλήθηκε 19.10.2005
Εγκρίθηκε 17.11.2005

την περιφέρεια κύματα να επιστρέφουν νωρίτερα στην αορτή, να συγχωνεύονται με το συστολικό τμήμα του σφυγμού και να προκαλούν ενίσχυση της διαφορικής πίεσης, καθυστέρηση της συστολικής κορυφής στην κυματομορφή του σφυγμού και εξαφάνιση του διαστολικού κύματος (εικ. 1). Επιπλέον, τα ανακλώμενα κύματα που φθάνουν στην αορτή νωρίς στη φάση της διαστολής εμποδίζουν τη ροή αίματος στα στεφανιαία αγγεία και προκαλούν μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα ασθενείς με δύσκαμπτα αγγεία να παρουσιάζουν υψηλή συστολική και χαμηλή διαστολική πίεση, δηλαδή υψηλή διαφορική πίεση.¹

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η συστολική υπέρταση και η αύξηση της διαφορικής αρτηριακής πίεσης αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες αυξημένης θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια στους ηλικιωμένους υπέρτατους ασθενείς.² Επιπλέον, η θεραπεία ασθενών με μεμονωμένη συστολική υπέρταση σε όλες τις ηλικιακές ομάδες έχει ευμενή επίδραση στην καρδιά, στα αγγεία και στα όργανα-στόχους³ και μειώνει τη θνητότητα από

καρδιαγγειακά συμβάματα. Τα ευρήματα αυτών των μελετών υποδηλώνουν ότι η έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών που παρουσιάζουν δύσκαμπτα αγγεία συμβάλει στην αποτελεσματικότερη θεραπεία τους.

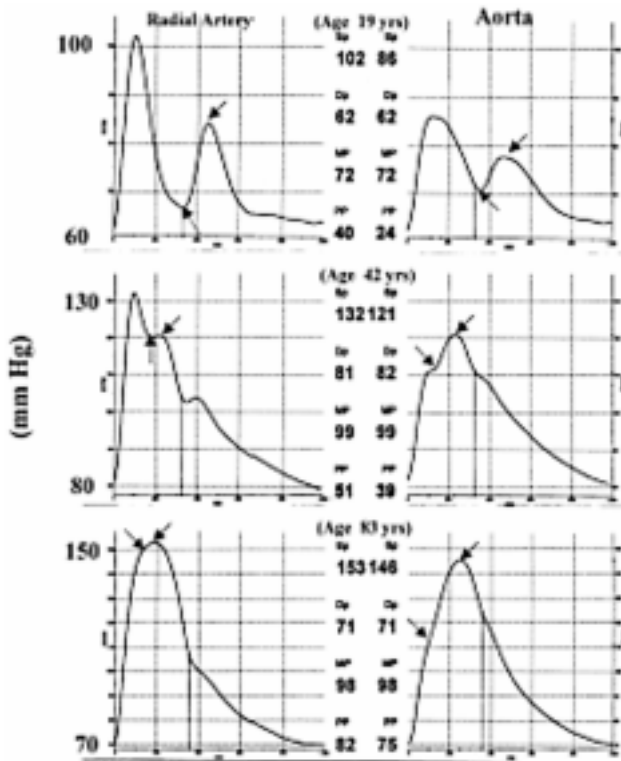
Η απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών, δηλαδή η σκλήρυνση, θεωρείται σήμερα ότι αποτελεί πρώιμο δείκτη της διαδικασίας της αθηροσκλήρυνσης. Ως γνωστόν, η λέξη αθηροσκλήρυνση είναι σύνθετη, αποτελούμενη από τις λέξεις αθήρωμα και σκλήρυνση. Κατά κανόνα, οι αρτηρίες που παρουσιάζουν αθηρωματικές βλάβες εμφανίζουν ταυτόχρονα και σκλήρυνση. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται περιγραφή των μεθόδων που υπάρχουν μέχρι σήμερα (αορτική διατασιμότητα, ταχύτητα κύματος σφυγμού, μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας, ανάλυση του κύματος σφυγμού με την τεχνική της τονομετρίας) για τη διάγνωση της σκλήρυνσης των αρτηριών, των παραγόντων που επηρεάζουν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών, καθώς και των μεθόδων βελτίωσης αυτών.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΤΩΝ ΕΛΑΣΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

2.1. Ταχύτητα του κύματος σφυγμού (pulse wave velocity)

Η μέτρηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού (PWV) αποτελεί την καλύτερη και ευρύτερα χρησιμοποιούμενη τεχνική για τη μέτρηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και των μεγάλων αρτηριών. Η PWV αυξάνει με την ηλικία, καθώς και στους πάσχοντες από αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και νεφρική ανεπάρκεια.⁴ Η PWV έχει χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση των επιδράσεων στη λειτουργία των αρτηριών αγγειοδραστικών ουσιών καθώς και αντιυπερτασικών φαρμάκων.⁵ Μια προοπτική μελέτη σε πληθυσμό υπέρτασικών έδειξε άμεση συσχέτιση της PWV μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας και της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας.⁶

Με τη μέθοδο της PWV υπολογίζεται η ταχύτητα με την οποία ταξιδεύει το κύμα σφυγμού μεταξύ δύο επιφανειακών αρτηριών, ως ο λόγος της απόστασης των αρτηριών προς το χρόνο διάδοσης του κύματος σφυγμού. Η καταγραφή πραγματοποιείται συνήθως σε επιφανειακές αρτηρίες, όπως είναι η μηριαία αρτηρία και η καρωτίδα, προκειμένου να περιλαμβάνεται η αορτή στην πορεία του κύματος σφυγμού. Με τη χρήση ενός μικρομανόμετρου καταγράφεται η κυματομορφή της διαφορικής πίεσης στις δύο αρτηρίες με ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, η οποία επιτρέπει τον υπολογισμό του χρόνου διάδοσης του κύματος σφυγμού σε



Εικόνα 1. Καταγραφή της κυματομορφής της κερκιδικής αρτηρίας (αριστερά) και σύνθεση της αορτικής κυματομορφής (δεξιά) με την τεχνική της τονομετρίας σε τρία υγιή άτομα διαφορετικής ηλικίας. Τα βέλη δείχνουν τις αλλαγές που υφίσταται η κυματομορφή με την πάροδο της ηλικίας.

σχέση με το έπαρμα R του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η απόσταση που διανύει το κύμα σφυγμού υπολογίζεται πάνω στην επιφάνεια του σώματος ως η απόσταση ανάμεσα στα δύο σημεία καταγραφής.

Η PWV της αορτής μπορεί να μετρηθεί μη επεμβατικά με την εφαρμογή του μαγνητικού συντονισμού (MRI). Η χρήση του MRI έχει το πλεονέκτημα της ακριβούς μέτρησης της απόστασης μεταξύ των μελετούμενων αρτηριών, αλλά παρουσιάζει το μειονέκτημα του υψηλού κόστους, ενώ ακόμα είναι χρονοβόρα και, επιπλέον, είναι δύσκολη η πραγματοποίηση κλινικών μελετών σε ισχυρό μαγνητικό πεδίο. Τα μειονεκτήματα αυτά έχουν περιορίσει τη χρήση του MRI γι' αυτόν το σκοπό.⁷

Η αύξηση της ενδοαυλικής πίεσης προκαλεί αύξηση της PWV. Συνεπώς, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι τιμές της αρτηριακής πίεσης, τόσο σε μελέτες που χρησιμοποιούν την PWV ως δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου, όσο και σε μελέτες όπου καταληκτικό σημείο είναι η μείωση της αρτηριακής πίεσης με φαρμακευτικούς χειρισμούς. Επίσης, η καρδιακή συχνότητα επηρεάζει την PWV. Βρέθηκε ότι αύξηση της καρδιακής συχνότητας κατά 40 σφύξεις ανά min προκαλεί αύξηση της PWV >1 m/sec.⁸

Αύξηση της PWV παρατηρείται σε ποικιλία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως είναι η ηλικία,⁹ η δυσλιπιδαιμία¹⁰ και ο σακχαρώδης διαβήτης.¹¹ Στην υπέρταση, η καρωτιδο-μηριαία PWV αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης καρδιαγγειακής και ολικής θνητότητας.¹² Σε μια μελέτη, ο λόγος odds για αύξηση κατά 5 m/sec της PWV (πρέπει να σημειωθεί ότι η τιμή των 5 m/sec αποτελεί σχετικά μεγάλη αύξηση) ήταν 1,34 για την ολική θνητότητα και 1,51 για την καρδιαγγειακή θνητότητα. Στην ίδια μελέτη, η διαφορική πίεση σχετιζόταν σημαντικά με την ολική θνητότητα αλλά λιγότερο σημαντικά με την καρδιαγγειακή θνητότητα, δείχνοντας ότι η μέτρηση της αρτηριακής δυσκαμψίας με την PWV ίσως αποτελεί καλύτερο δείκτη εκτίμησης του καρδιαγγειακού κινδύνου. Πρόσφατες μελέτες της καρωτιδο-μηριαίας PWV σε υγιή άτομα ηλικίας 24–62 ετών έδειξαν τιμές της τάξης των 6–10 m/sec.¹³

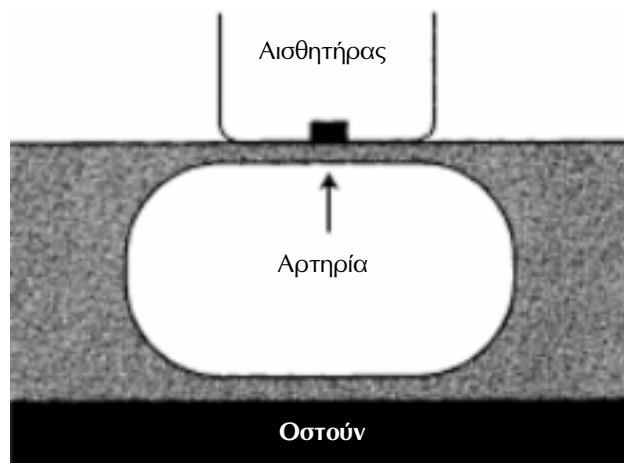
Σε υπέρτασικούς ασθενείς χωρίς ιστορικό στεφανιαίας νόσου, υψηλές τιμές PWV σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ανεξάρτητα από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου.¹⁴ Τιμές PWV >13 m/sec στην αορτή αποτελούν ισχυρό προγνωστικό δείκτη αυξημένης καρδιαγγειακής θνητότητας στα υπέρτασικά άτομα.¹⁵ Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι η PWV καρωτιδας-μηριαίας αρτηρίας αυξάνει με ταχύτερο ρυθμό στους υπέρτασικούς σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

Επιπλέον, η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται με μικρότερη αύξηση της PWV.¹⁶

2.2. Ανάλυση του κύματος σφυγμού με την τεχνική της τονομετρίας (pulse wave analysis)

Η τεχνική της τονομετρίας στηρίζεται στη χρησιμοποίηση ενός υψηλής ευκρίνειας μικρομανόμετρου, το οποίο χρησιμοποιείται για να επιπεδώσει, χωρίς όμως να προκαλέσει σύγκλιση της κερκιδικής αρτηρίας, με την άσκηση ελαφράς πίεσης και με τον καρπό σε ελαφρά έκταση (εικ. 2). Ταυτόχρονα με την καταγραφή της κυματομορφής γίνεται συλλογή των δεδομένων σε υπολογιστή που διαθέτει το απαραίτητο λογισμικό. Μετά από συνεχή καταγραφή διάρκειας τουλάχιστον 20 συνεχόμενων κυματομορφών λαμβάνεται μια μέση κυματομορφή και με τη χρησιμοποίηση κατάλληλων εξισώσεων αναπαράγεται η αντίστοιχη αορτική κυματομορφή (εικ. 1). Κύματα των οποίων η συστολική ή η διαστολική διακύμανση είναι μεγαλύτερη του 5% δεν λαμβάνονται υπόψη, όπως και κυματομορφές στις οποίες το ανακλώμενο κύμα είναι <100 mV. Η λαμβανόμενη κυματομορφή του αορτικού σφυγμικού κύματος αναλύεται, προκειμένου να υπολογιστεί η ενίσχυση του κύματος σφυγμού (augmentation), ο δείκτης ενίσχυσης (augmentation index, AIx), η κεντρική αορτική πίεση, η διάρκεια εξώθησης της αριστερής κοιλίας και ο χρόνος κατά τον οποίο εμφανίζεται το ανακλώμενο κύμα.

Ο AIx αντιπροσωπεύει τη διαφορά μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης κορυφής της κεντρικής κυματομορφής στη φάση της συστολής, εκφράζεται ως ποσοστό της διαφορικής πίεσης και αποτελεί μέτρο της συ-



Εικόνα 2. Βασική αρχή της τονομετρίας. Χρησιμοποίηση ενός υψηλής ευκρίνειας μικρομανόμετρου για την επιπέδωση της κερκιδικής αρτηρίας χωρίς πρόκληση σύγκλισης των τοιχωμάτων της.

στηματικής αρτηριακής δυσκαμψίας καθώς και της περιφερικής ανάκλασης των κυμάτων σφυγμού. Ο δείκτης ΑΙχ παρέχει ένα μέτρο της συνεισφοράς του ανακλώμενου κύματος στην αορτική πίεση. Ωστόσο, καθώς η ταχύτητα του ανακλώμενου κύματος εξαρτάται από τη δυσκαμψία των αρτηριών, ο δείκτης ΑΙχ αποτελεί ταυτόχρονα και δείκτη των συστηματικών αντιστάσεων.¹⁷

Διάφορες μελέτες διερεύνουν τη σχέση μεταξύ του ΑΙχ και της δομής καθώς και της λειτουργίας των μεγάλων αρτηριών. Οι τιμές του ΑΙχ σχετίζονται θετικά με τις τιμές του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας (intima-media thickness, IMT) και με την PWV της αορτής σε υγιείς ενήλικες καθώς και σε ενήλικες με ιστορικό υπέρτασης.¹⁷ Η ασθενέστερη συσχέτιση μεταξύ της αορτικής PWV και του ΑΙχ, που παρατηρήθηκε σε μερικές μελέτες, ήταν αναμενόμενη, καθώς η αορτική PWV αποτελεί δείκτη της αρτηριακής διατασιμότητας, ανεξάρτητο από την ανάκλαση του κύματος, ενώ ο ΑΙχ, ως πλέον σύνθετος δείκτης, παρέχει πληροφορίες σχετικά με την ανάκλαση του κύματος, τα σημεία της ανάκλασης και την ταχύτητα του κύματος σφυγμού.

Όταν η διατασιμότητα της αορτής μειώνεται, η PWV αυξάνεται, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα το ανακλώμενο κύμα να επιστρέφει νωρίτερα στη διάρκεια της συστολής της αριστερής κοιλίας και συνεπώς να προκαλεί αύξηση του ΑΙχ. Επομένως, ο δείκτης ΑΙχ μπορεί να αποτελεί ένα δείκτη της διατασιμότητας της αορτής.

Μελέτες έδειξαν ότι η ένταση της ανάκλασης του κύματος (δηλαδή ο ΑΙχ) επηρεάζεται από τις περιφερικές μυϊκού τύπου αρτηρίες και όχι από τις κεντρικότερες ελαστικού τύπου αρτηρίες.¹⁸

Ο ΑΙχ σχετίζεται θετικά με την ηλικία και αρνητικά με το σωματικό ύψος και την καρδιακή συχνότητα.¹⁹

2.3. Μέτρηση της αορτικής διατασιμότητας με τη χρήση υπερήχων

Η μέτρηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής μπορεί να γίνει μη επεμβατικά, με τη χρήση υπερήχων. Με τη μέθοδο αυτή υπολογίζεται η διατασιμότητα της αορτής με βάση τη σχέση μεταξύ των αλλαγών της διαμέτρου της αορτής και της πίεσης σε κάθε καρδιακό κύκλο. Η διάμετρος της αορτής μετράται 3 cm πάνω από την αορτική βαλβίδα. Η διάμετρος της αορτής στη φάση της συστολής μετράται στο μέγιστο της καρδιακής συστολής, ενώ η αορτική διάμετρος στη φάση της διαστολής καταγράφεται τη χρονική στιγμή που αντιστοιχεί στην κορυφή του επάρματος QRS σε ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή. Συνολικά, μετρώνται 10

καρδιακοί κύκλοι και υπολογίζεται η μέση τιμή των παραπάνω μεταβλητών.^{1,20} Επίσης, γίνεται ταυτόχρονη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία.

Η διατασιμότητα της αορτής υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\text{Aortic distensibility} = \frac{2\Delta D}{Dd(Ps-Pd)} \times 10^{-6} \text{dyn}^{-1}\text{cm}^2$$

όπου aortic distensibility είναι η αορτική διατασιμότητα, ΔD η μεταβολή της διαμέτρου της αορτής στη φάση συστολής και διαστολής, Dd η διάμετρος της αορτής στη διαστολή, Ps η συστολική αρτηριακή πίεση και Pd η διαστολική αρτηριακή πίεση (εικ. 3).

Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί στο εργαστήριό μας και ο συντελεστής μεταβλητότητάς της για τη μέτρηση της αορτικής διατασιμότητας (intra-observer variability) σε υγιή άτομα ηλικίας 20-70 ετών είναι της τάξης του 4,5%.

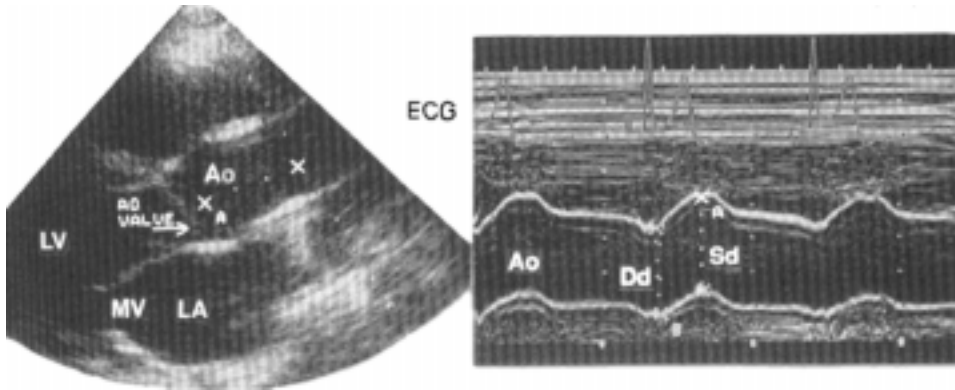
2.4. Πληθυσμογραφία

Η πληθυσμογραφία δεν είναι ιδιαίτερα δημοφιλής ως μέθοδος μέτρησης της διατασιμότητας των αρτηριών, καθώς είναι δύσκολη στην εκτέλεση και μετράει μόνο την τοπική διατασιμότητα. Η τεχνική της στηρίζεται στη μέτρηση της αλλαγής του όγκου του μελετούμενου άκρου, η οποία με κατάλληλη διόρθωση μπορεί να αποτελέσει μέτρο της τοπικής αρτηριακής διατασιμότητας.⁶

Η διατασιμότητα της βραχιονίου αρτηρίας μπορεί να εκτιμηθεί με τη χρήση μιας ειδικής τεχνικής, που βασίζεται στην ανάλυση της ταλάντωσης των ήχων του Korotkoff. Η νέα αυτή μέθοδος είναι φθηνή, αλλά δεν έχει τύχει ευρείας εφαρμογής, κυρίως γιατί μετράει μόνο τα χαρακτηριστικά του τοιχώματος της βραχιονίου αρτηρίας, τα οποία διαφέρουν από τα αντίστοιχα άλλων αρτηριών. Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι αλλαγές στις μυϊκού τύπου αρτηρίες δεν σχετίζονται απαραίτητα με τις χρόνιες αλλαγές που παρατηρούνται στην αορτή ή στα μικρά αγγεία των άκρων σε άτομα με υπέρταση.²¹

2.5. Λειτουργικότητα του ενδοθηλίου με τη χρήση υπερήχων (flow mediated vasodilatation, FMD)

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην παθογένεια της αθηροσκλήρυνσης, της υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας. Τη δεκαετία του 1990 αναπτύχθηκε μια μέθοδος μέτρησης της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής, με τη χρήση υπερήχων υψηλής συχνότητας στη βραχιόνιο αρτηρία. Η μη επεμβατική φύση της τεχνικής επιτρέπει επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, προκειμένου να εκτι-



Εικόνα 3. Μέτρηση της αορτικής διατασιμότητας με τη χρήση υπερήχων. Υπολογισμός της διαμέτρου της αορτής στη φάση συστολής (Sd) και διαστολής (Dd), 3 cm από την αορτική βαλβίδα, με ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή.

μηθεί η επίδραση ποικίλων παραγόντων στη λειτουργία των αρτηριών.

Η τεχνική περιλαμβάνει την περίσφιξη με σφυγμομάνομετρο της αρτηριακής κυκλοφορίας στην περιοχική καταγραφής ή, κατά πολλούς συγγραφείς, περιφερικότερα της περιοχής αυτής, με την εφαρμογή πίεσης τουλάχιστον 50 mmHg πάνω από τη συστολική πίεση του ατόμου για χρονικό διάστημα 3–5 min. Με τον τρόπο αυτόν προκαλείται ισχαιμία και αντιδραστική διαστολή στις περιφερικότερες αρτηρίες του χεριού. Η άρση της ισχαιμίας, στη συνέχεια, προκαλεί αυξημένη ροή αίματος βραχείας διάρκειας στη βραχιόνιο (αντιδραστική υπεραίμια) για την πλήρωση των διασταλμένων αγγείων (εικ. 4). Η αυξημένη ροή αίματος αποτελεί το ερέθισμα για την παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) από το ενδοθήλιο, το οποίο προκαλεί τοπική αγγειοδιαστολή στην αρτηρία. Η FMD εκφράζεται ως ποσοστό της αλ-

λλαγής της διαμέτρου της βραχιονίου αρτηρίας μετά από την εφαρμογή της ισχαιμικής περιόδου σε σχέση με την αρχική διάμετρο.

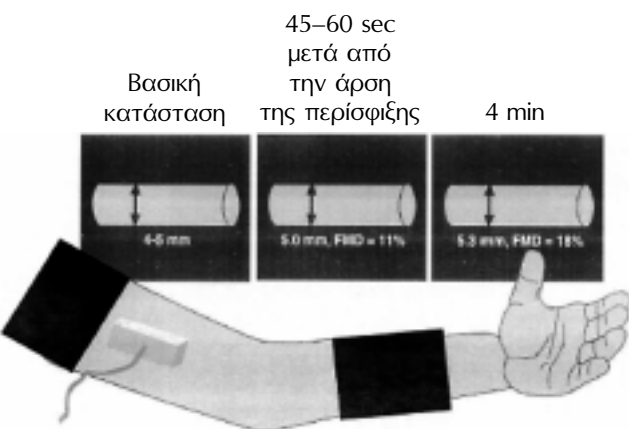
Η διάμετρος των αρτηριών είναι μεγαλύτερη στη φάση της συστολής σε σύγκριση με τη φάση της διαστολής λόγω της αύξησης του όγκου παλμού της αριστερής κοιλίας. Αυτή η μεταβολή της διαμέτρου των αρτηριών εξαρτάται από τη διατασιμότητά τους, ενώ μειώνεται από παράγοντες όπως η ηλικία και η υπέρταση.

Η μέτρηση της μη ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής γίνεται με την υπογλώσσια χορήγηση νιτρογλυκερίνης. Η μέγιστη διαστολή του αγγείου παρατηρείται 3–4 min μετά από τη χορήγηση της νιτρογλυκερίνης, ενώ γίνεται συνεχής υπερηχογραφική καταγραφή. Η μέθοδος αυτή πρέπει να αποφεύγεται σε άτομα με βραδυκαρδία ή υπόταση.²²

2.6. Μέτρηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων (intima-media thickness, IMT)

Το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα της κοινής καρωτίδας αποτελεί και αυτό ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Έχει βρεθεί ότι το IMT σχετίζεται με τους κλασικούς παράγοντες αθηροσκλήρυνσης, με την ανάπτυξη αθηρωματικών πλακών στις καρωτίδες καθώς και με τη στεφανιαία νόσο.²³

Το IMT μετράται 5–10 mm εγγύς του βολβού της καρωτίδας με τη χρήση υπερήχων B-mode. Με τη μέθοδο αυτή, το αρτηριακό τοίχωμα χαρακτηρίζεται από δύο ηχογενείς γραμμές που χωρίζονται από μια υποηχογενή περιοχική. Με βάση τις εργασίες των Pignoli et al²³ έγινε αποδεκτό ότι η εξωτερική γραμμή αντιστοιχεί ανατομικά στο μέσο-έξω χιτώνα της αρτηρίας και η εσωτερική γραμμή στον έσω-αυλικό χιτώνα. Η απόσταση μεταξύ των δύο γραμμών αντιστοιχεί στο IMT.



Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση της τεχνικής της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής με τη χρήση υπερήχων υψηλής συχνότητας στη βραχιόνιο αρτηρία.

2.7. Απεικονιστικές τεχνικές

Ποικίλες απεικονιστικές τεχνικές, όπως είναι η αγγειογραφία, ο μαγνητικός συντονισμός (MRI) και η υπερηχοτομογραφία (M-mode), έχουν χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση των αλλαγών της διαμέτρου των αρτηριών σε σχέση με τις αλλαγές της πίεσης. Προς το παρόν, η καλύτερη μέθοδος για τον προσδιορισμό των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών φαίνεται να είναι η εξέταση με συσκευή υπερήχων υψηλής ευκρίνειας duplex (high-resolution wall-tracked duplex scanning), καθώς παρέχει τη δυνατότητα μέτρησης της διατασιμότητας διαφορετικών αγγείων. Είναι μη επεμβατική μέθοδος, δεν χρησιμοποιεί ακτινοβολία και επιτρέπει τις δυναμικές μετρήσεις των αλλαγών που παρατηρούνται στη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.²⁴

Ένα πρόβλημα που παρουσιάζουν οι παραπάνω τεχνικές είναι αυτό της ακριβούς μέτρησης της αρτηριακής πίεσης. Στην ιδανική περίπτωση, τόσο η αρτηριακή πίεση όσο και η εσωτερική διάμετρος του αγγείου πρέπει να προσδιορίζονται στο σημείο καταγραφής. Ωστόσο, για την ακριβή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης στο σημείο όπου μετράται η διατασιμότητα της αρτηρίας, απαιτείται η χρήση επεμβατικών τεχνικών. Στην πράξη, επειδή αυτό δεν είναι δυνατόν να γίνει, χρησιμοποιείται η τιμή της αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία ως πίεση αναφοράς και θεωρείται ότι η πίεση είναι η ίδια στη μετρούμενη αρτηρία (π.χ. καρωτίδα, αορτή). Η προσέγγιση αυτή έχει το μειονέκτημα ότι η διαφορική πίεση αυξάνει κατά 18–31% από την αορτή προς τη βραχιόνιο αρτηρία.²⁵ Το γεγονός αυτό είναι αποτέλεσμα της ανάκλασης του κύματος σφυγμού στην περιφέρεια, που προκαλεί αύξηση της κορυφής του κύματος πίεσης στις περιφερικές αρτηρίες, κοντά στο σημείο ανάκλασης. Πάντως, η παραπάνω αύξηση της διαφορικής πίεσης παρατηρείται κυρίως σε υγιή και νέα άτομα με ελαστικές αρτηρίες. Με την πάροδο της ηλικίας, η ταχύτητα του κύματος σφυγμού αυξάνει, με αποτέλεσμα το φαινόμενο της ενίσχυσης να συμβαίνει και στις κεντρικότερες αρτηρίες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η διαφορά που παρατηρείται φυσιολογικά στη διαφορική πίεση μεταξύ κεντρικών και περιφερικών αρτηριών να μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας και, τελικά, να απουσιάζει σε άτομα μέσης και μεγάλης ηλικίας.²⁶

2.8. Σχέση αρτηριακής πίεσης και διαμέτρου της αορτής

Οι Stefanadis et al²⁷ εισήγαγαν μια νέα μέθοδο για τον απευθείας υπολογισμό των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής με ταυτόχρονη καταγραφή της αορτικής πίεσης και της διαμέτρου του αγγείου, χωρίς νάρκωση. Η μέ-

θοδος αυτή βασίζεται στη χρησιμοποίηση ενός ενδοαορτικού καθετήρα, με τον οποίο γίνεται ταυτόχρονη καταγραφή της πίεσης και της διαμέτρου της αορτής στο ίδιο επίπεδο. Η εισαγωγή του καθετήρα γίνεται από τη μηριαία αρτηρία υπό συνεχή αγγειογραφικό έλεγχο. Ο καθετήρας είναι συνδεδεμένος με Η/Υ για την ταυτόχρονη καταγραφή και επεξεργασία των δεδομένων, τα οποία με το κατάλληλο λογισμικό παρέχουν πληροφορίες για τις μηχανικές ιδιότητες της αορτής.

Η εγκυρότητα και η ασφάλεια της μεθόδου έχουν ελεγχθεί τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους. Μάλιστα, οι τιμές των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής που μετρώνται με την τεχνική αυτή παρουσιάζουν καλή συσχέτιση με τις μετρήσεις άλλων καθιερωμένων τεχνικών, όπως είναι η PWV. Επιπλέον, με τη συγκεκριμένη τεχνική είναι δυνατή η εκτίμηση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής στα πλαίσια προγραμματισμένου καθετηριασμού της καρδιάς. Βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου είναι ότι η πίεση και η διάμετρος της αορτής μετράνται ταυτόχρονα στο ίδιο σημείο. Επιπλέον, η μέθοδος αυτή δίνει τη δυνατότητα μετρήσεων σε διαφορετικά σημεία της αορτής, χαρτογραφώντας έτσι τη διατασιμότητα ολόκληρου του αγγείου.

3. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΙΣ ΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

3.1. Ηλικία

Η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών με την πάροδο της ηλικίας αποτελεί φυσιολογικό φαινόμενο. Πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες, που έγιναν στην Κίνα σε άτομα χωρίς καρδιαγγειακές επιπλοκές, έδειξαν αύξηση της ταχύτητας του κύματος σφυγμού και, συνεπώς, μείωση της ελαστικότητας των αρτηριών με την πάροδο της ηλικίας. Η παρουσία υπέρτασης είχε ως αποτέλεσμα μια περαιτέρω μείωση της ελαστικότητας των αγγείων σε σύγκριση με νορμοτασικά άτομα.

Οι Avolio et al,²⁸ σε μελέτη 480 υγιών μαρτύρων, ηλικίας 3–89 ετών, απέδειξαν ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της αύξησης της PWV και της ηλικίας. Επίσης, οι Pearson et al²⁹ μελέτησαν 53 νορμοτασικά και 25 υπερτασικά άτομα, ηλικίας 14–80 ετών, και έδειξαν ότι η δυσκαμψία της αορτής αυξάνει με την ηλικία.

Η ηλικία έχει ανάλογη επίδραση και στις ελαστικές ιδιότητες των καρωτίδων. Οι Reneman et al³⁰ έδειξαν ότι σε 80 υγιή άτομα, ηλικίας 20–69 ετών, η ελαστικότητα της καρωτίδας μειώνεται γραμμικά σε σχέση με την ηλικία μετά από την τρίτη δεκαετία της ζωής.

Ωστόσο, η επίδραση της ηλικίας δεν είναι ενιαία σε ολόκληρο το αγγειακό δίκτυο. Για παράδειγμα, η ελαστικότητα της μηριαίας αρτηρίας επηρεάζεται σε μικρό βαθμό από την ηλικία, ενώ η ελαστικότητα της βραχιονίου και της κερκιδικής αρτηρίας, που είναι μυϊκού τύπου αρτηρίες, είναι ανεξάρτητη από την ηλικία.³¹

Παρόλο που η δυσκαμψία των αγγείων αυξάνει με την ηλικία ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ο βαθμός της αύξησης φαίνεται ότι εξαρτάται από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες. Μια μελέτη έδειξε ότι η PWV παρουσιάζει μικρότερη αύξηση σε σχέση με την ηλικία σε πληθυσμούς με μειωμένη κατανάλωση αλατιού, συγκριτικά με πληθυσμούς με αυξημένη κατανάλωση αλατιού.³² Οι Breithaupt-Grogler et al³³ έδειξαν ότι άτομα που καταναλώναν μεγάλες ποσότητες σκόρδου παρουσίασαν μικρότερη αύξηση της δυσκαμψίας των αγγείων με την ηλικία. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι η σχέση της PWV της αορτής και της ηλικίας εξαρτάται από πολυμορφισμούς του γονιδίου της αγγειοτασίνης,³⁴ επισημαίνοντας ότι γενετικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την ελαστικότητα των αγγείων σε σχέση με την ηλικία.

3.2. Φύλο

Οι αλλαγές που υφίσταται η ελαστικότητα της αορτής μέχρι την ηλικία των 10 ετών είναι παρόμοιες και στα δύο φύλα, με βάση τη μελέτη της PWV. Μετά από την ηλικία αυτή, οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη αύξηση της ελαστικότητας της αορτής. Ωστόσο, μετά από την εμμηνόπαυση παρατηρείται εξομοίωση με τους άνδρες, πιθανόν λόγω της απώλειας της προστατευτικής επίδρασης των οιστρογόνων, με αποτέλεσμα στην ηλικία των 60 ετών η ελαστικότητα της αορτής και στα δύο φύλα να είναι παρόμοια.³⁵

Ορισμένες μελέτες, αλλά όχι όλες, έδειξαν ότι οι μετεμμηνόπαυσιαικές γυναίκες που βρίσκονται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης παρουσιάζουν μεγαλύτερη ελαστικότητα των αγγείων σε σχέση με εκείνες που δεν λαμβάνουν τέτοια θεραπεία.³⁶

Επιπλέον, η θεραπεία με αντιανδρογόνα προκαλεί σημαντική αύξηση στην κεντρική διαφορική πίεση και, συνεπώς, μείωση της ελαστικότητας της αορτής. Σε μια μελέτη 12 ανδρών με καρκίνο του προστάτη, που βρισκόταν σε θεραπεία με αντιανδρογόνα, η ελαστικότητα της αορτής διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένη όταν συγκρίθηκε με 12 μάρτυρες.³⁷ Ωστόσο, η ελαστικότητα των περιφερικών αρτηριών δεν επηρεάστηκε από την παραπάνω θεραπεία.

Φαίνεται, λοιπόν, ότι οι ορμόνες του φύλου, τα οιστρογόνα στις γυναίκες και τα ανδρογόνα στους άνδρες, είναι υπεύθυνες για τη διατήρηση της ακεραιότητας της δομής και της λειτουργίας των αγγείων. Η έλλειψή τους οδηγεί σε μείωση της ελαστικότητας των αγγείων.

3.3. Κάπνισμα

Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα προκαλεί μείωση της ελαστικότητας των αγγείων. Η επίδραση αυτή παρατηρείται τόσο σε υγιή όσο και σε υπερτασικά άτομα και είναι ανεξάρτητη από την παρατηρούμενη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Οι γυναίκες, μάλιστα, φαίνεται ότι είναι περισσότερο ευάλωτες στην επίδραση του καπνίσματος σε σχέση με τους άνδρες, παρά το γεγονός ότι έχουν καλύτερη αορτική διατασιμότητα μέχρι την εμμηνόπαυση.³⁸ Οι Stefanadis et al³⁹ έδειξαν ότι τόσο το ενεργητικό όσο και το παθητικό κάπνισμα προκαλεί μείωση της ελαστικότητας της αορτής, που διαρκεί τουλάχιστον για 20 min. Η επίδραση αυτή προκαλείται μέσω αλλαγών που υφίσταται το ενδοθήλιο.

Οι Celermajer et al⁴⁰ μελέτησαν 200 νορμοτασικά μη διαβητικά άτομα, από τα οποία τα 80 ήταν μη καπνιστές, τα 80 καπνιστές και τα υπόλοιπα 40 πρώην καπνιστές. Παρατηρήθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της λειτουργίας του ενδοθηλίου, όπως αυτή μετρήθηκε με την τεχνική της FMD στη βραχιόνιο αρτηρία, και της συνολικής διάρκειας και της ποσότητας του καπνίσματος. Οι καπνιστές είχαν σημαντικά χαμηλότερη FMD απ' ό,τι οι μη καπνιστές.

Οι Fallia et al⁴¹ έδειξαν ότι σε άτομα χωρίς την παρουσία άλλης καρδιαγγειακής νόσου, το κάπνισμα προκαλεί ελάττωση της ελαστικότητας τόσο των μεγάλων όσο και των μέσου μεγέθους αρτηριών. Επιπλέον, βρέθηκε ότι το κάπνισμα αυξάνει την PWV στα νορμοτασικά και στα υπερτασικά άτομα. Στη μελέτη αυτή δεν διαπιστώθηκαν ουσιαστικές διαφορές όσον αφορά στις μακροχρόνιες επιδράσεις του καπνίσματος μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών.

3.4. Άσκηση

Υπάρχουν λίγες μελέτες που αναφέρονται στην επίδραση της άσκησης στην ελαστικότητα των αγγείων. Οι Cameron et al⁴² μελέτησαν την επίδραση ενός προγράμματος άσκησης 4 εβδομάδων σε 13 άνδρες που δεν ασκούσαν στο παρελθόν. Οι συγγραφείς βρήκαν ότι η ελαστικότητα της αορτής, η οποία μετρήθηκε υπερηχογραφικά, αυξήθηκε με την άσκηση. Η βελτίωση, μάλι-

στα, των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής σχετίστηκε θετικά με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και ήταν ανεξάρτητη από τη μεταβολή της αρτηριακής πίεσης.

Οι Wijnen et al⁴³ μελέτησαν με υπερηχογραφική μέθοδο τα αγγεία 15 ποδηλατών και 15 υγιών εθελοντών και διαπίστωσαν ότι η ελαστικότητα της βραχιονίου αρτηρίας ήταν υψηλότερη στην ομάδα των ποδηλατών. Η ίδια ομάδα βρήκε ότι πρόγραμμα άσκησης μέτριας έντασης, διάρκειας 6 εβδομάδων, σε νορμοτασικά άτομα δεν προκάλεσε αλλαγές στην ελαστικότητα των αρτηριών, παρά τη σαφή ευμενή επίδραση που παρατηρήθηκε στην κατανάλωση οξυγόνου και την καρδιακή συχνότητα.

3.5. Αρτηριακή υπέρταση

Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με το αν οι διαταραχές της ελαστικότητας των αρτηριών στα υπερτασικά άτομα προϋπάρχουν λόγω αλλαγών του τοιχώματος των αγγείων ή αυτές είναι συνέπεια των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, δεν είναι επακριβώς γνωστό κατά πόσο οι μεταβολές της ελαστικότητας εντοπίζονται στις μεγάλες ή στις μικρές αρτηρίες. Πολλές παρατηρήσεις έδειξαν ότι η μείωση της διατασιμότητας δεν είναι απλά το μηχανικό αποτέλεσμα της αυξημένης αρτηριακής πίεσης. Οι παρατηρήσεις αυτές σπρίζονται στο γεγονός ότι η διατασιμότητα βρίσκεται μειωμένη σε άτομα με οριακή υπέρταση, στα οποία η μικρή σχετικά άνοδος της πίεσης δεν μπορεί θεωρητικά να προκαλέσει μείωση της διατασιμότητας. Επιπλέον, σε ασθενείς με υπέρταση η διατασιμότητα βρίσκεται μειωμένη στον ίδιο βαθμό, ανεξάρτητα από τα επίπεδα αύξησης της αρτηριακής πίεσης.⁴⁴

Στα άτομα με αρτηριακή υπέρταση, η βασική δομική διαταραχή του τοιχώματος των αρτηριών είναι η υπερτροφία του μέσου χιτώνα με αύξηση της εξωκυττάριας ουσίας. Η ιστολογική αυτή μεταβολή προκαλεί μείωση της ελαστικότητας, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, οι αλλαγές αυτές παρατηρούνται στις κεντρικές αλλά όχι στις περιφερικές αρτηρίες.

Στη ρύθμιση της ελαστικότητας των αρτηριών βασικός είναι ο ρόλος του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Στα υπερτασικά αλλά όχι στα νορμοτασικά άτομα, τα γονίδια του υποδοχέα τύπου II της αγγειοτασίνης³⁴ και της συνθετάσης της αλδοστερόνης⁴⁵ αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών. Αυτό δείχνει ότι το ενδοκρινικό σύστημα έχει μια συνεργική επίδραση με τους μηχανικούς παράγοντες (αυξημένη αρτηριακή πίεση) στην ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών.

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η ύπαρξη αυξημένης συστολικής πίεσης σχετίζεται με μειωμένη αορτική διατασιμότητα. Οι Dart et al⁴⁶ έδειξαν ότι η μεμονωμένη συστολική υπέρταση προκαλεί δυσκαμψία της αορτής, που οδηγεί σε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Αυτή η παρατήρηση ενισχύεται από μελέτες που έδειξαν ότι η μεμονωμένη συστολική υπέρταση σχετίζεται σημαντικά με τη μάζα της αριστερής κοιλίας,⁴⁷ τόσο σε νορμοτασικά όσο και σε υπερτασικά άτομα, καθώς και με το δείκτη τει (ένας δείκτης της συστολικής και της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας).

Οι Beltran et al⁴⁸ ανέφεραν μείωση της ελαστικότητας των κεντρικών αρτηριών σε 19 ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, που συγκρίθηκαν με 29 ασθενείς με αυξημένη διαστολική αρτηριακή πίεση και με 47 νορμοτασικά άτομα. Η ανάλυση της σχέσης της αρτηριακής πίεσης και της δυσκαμψίας των αρτηριών έδειξε ότι, παρουσία μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, μια μείωση της διατασιμότητας της τάξης του 35–63% προκαλεί αύξηση της συστολικής πίεσης κατά 12–18% και μείωση της διαστολικής πίεσης κατά 12–24%. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι ενώ η διατασιμότητα των μικρών αρτηριών μειώνεται εξίσου στην αρτηριακή υπέρταση και στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση, η διατασιμότητα των μεγάλων αρτηριών μειώνεται σε μεγαλύτερο βαθμό στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση.

Οι Blacher et al¹⁵ έδειξαν ότι τιμές PWV >13 m/sec αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στους υπερτασικούς ασθενείς.

Η θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης είτε με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) είτε με διουρητικά προκάλεσε βελτίωση της ελαστικότητας της κοινής καρωτίδας μέσω μείωσης της μέσης αρτηριακής πίεσης.⁴⁹ Πολλές κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η βελτίωση της ελαστικότητας των αρτηριών με φαρμακευτικά μέσα οδηγεί σε μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

3.6. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 έχουν περισσότερο δύσκαμπτες αρτηρίες σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Οι Ahlgren et al⁵⁰ βρήκαν αυξημένη δυσκαμψία στην αορτή και την καρωτίδα σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, όχι όμως και σε άνδρες. Η ίδια ομάδα έδειξε ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της δυσκαμψίας της αορτής, της διάρ-

κειας του σακχαρώδους διαβήτη και της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στις γυναίκες. Επίσης, μια μελέτη σε ιταλικό πληθυσμό⁵¹ έδειξε ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από αυξημένη δυσκαμψία των αρτηριών ακόμα και σε άτομα χωρίς κλινικές επιπλοκές, αποδεικνύοντας ότι η απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων των μεγάλων αρτηριών μπορεί να αποτελέσει πρώιμο δείκτη αγγειακής βλάβης.

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η οξεία υπεργλυκαιμία δεν έχει σημαντική επίδραση στις ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος,⁵² ενώ υπάρχει σχέση μεταξύ της δυσκαμψίας των αγγείων και της δραστηριότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, όπως αυτή μετράται με την ανάλυση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.⁵³

Οι Lehmann et al¹¹ μελέτησαν τη διατασιμότητα της αορτής σε παιδιά με πρωτοδιάγνωση σακχαρώδους διαβήτη. Τα αποτελέσματά τους ήλθαν σε αντίθεση με αυτά άλλων μελετών, καθώς έδειξαν ότι νέοι ασθενείς, ένα χρόνο μετά από τη διάγνωση, παρουσίαζαν κατά 78% περισσότερο εύκαμπτες αρτηρίες σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ανάλογης ηλικίας και φύλου. Αντίθετα, οι Kool et al⁵⁴ διαπίστωσαν μειωμένη διατασιμότητα μόνο στη μηριαία αρτηρία, όχι όμως στην καρωτίδα και τη βραχιόνιο αρτηρία, σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη χωρίς επιπλοκές.

Συνοψίζοντας τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα, όλες οι μελέτες, εκτός από μία, αναφέρουν μείωση της ελαστικότητας των αρτηριών στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Οι διαταραχές αυτές των αρτηριών, που έχουν παρατηρηθεί ακόμα και σε νέους ασθενείς, παιδιά και έφηβους, είναι πλέον εμφανείς στην αορτή και στα αγγεία των κάτω άκρων και σχετίζονται σημαντικά με τη διάρκεια της νόσου.

3.7. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Η πρόκληση οξείας υπεργλυκαιμίας σε μη διαβητικά άτομα δεν επηρεάζει την ελαστικότητα της καρωτίδας. Στα διαβητικά όμως άτομα, η χρόνια υπεργλυκαιμία σχετίζεται με μειωμένη διατασιμότητα της αορτής, ανεξάρτητα από την παρουσία επιπλοκών.⁵⁵ Η χρόνια υπεργλυκαιμία έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση στο αρτηριακό τοίχωμα τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, που προκαλούν αύξηση της δυσκαμψίας των αρτηριών, συμβάλλοντας στην έναρξη και την εξέλιξη της αθηροσκλήρυνσης.

Η ελαστικότητα των αρτηριών φαίνεται ότι μειώνεται ήδη από το προδιαβητικό στάδιο. Έχει βρεθεί ότι αύξη-

ση της γλυκόζης νηστείας κατά 25% σχετίζεται με αύξηση της δυσκαμψίας των αρτηριών. Τα ευρήματα της μελέτης Atherosclerosis Risk in the Community (ARIC), σε σύνολο 4701 ατόμων, έδειξαν ότι το προδιαβητικό στάδιο σχετίζεται με αυξημένη δυσκαμψία των αρτηριών χωρίς να υπάρχει πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων.⁵⁶

Άτομα με παθολογική ανοχή στη γλυκόζη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσιάζουν λιγότερο ελαστικές αρτηρίες, ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, ο γλυκαιμικός έλεγχος, η διάρκεια της νόσου και οι διαταραχές της λειτουργίας του ενδοθηλίου.⁵³

Οι Woolam et al⁵⁷ μελέτησαν 52 άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και 87 υγιείς μάρτυρες (ηλικίας 4–75 ετών) και βρήκαν μείωση της διατασιμότητας των αρτηριών στην ομάδα των διαβητικών ατόμων, ακόμα και όταν τα άτομα αυτά ήταν μικρής σχετικά ηλικίας. Οι McVeigh et al⁵⁸ έδειξαν ότι η διατασιμότητα μειώνεται σημαντικά στα διαβητικά άτομα ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι επιπλοκών της νόσου.

Οι Lehmann et al¹¹ μελέτησαν τη διατασιμότητα της αορτής σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με τη χρήση της PWV και βρήκαν ότι τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 έχουν περισσότερο δύσκαμπτες αρτηρίες σε σχέση με υγιείς μάρτυρες ανάλογου φύλου και ηλικίας. Οι Megnien et al⁵⁹ μελέτησαν την επίδραση του διαβήτη τύπου 2 στη βραχιόνιο αρτηρία σε άνδρες και βρήκαν ότι τα διαβητικά άτομα είχαν χαμηλότερη διατασιμότητα σε σχέση με τους μάρτυρες. Και στις δύο ομάδες, οι τιμές της γλυκόζης νηστείας σχετίζονταν αρνητικά με τη διατασιμότητα.

Η ύπαρξη μακροαγγειοπάθειας στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 θα μπορούσε να ερμηνεύσει την παρατηρούμενη μείωση της διατασιμότητας. Ωστόσο, οι Oklund et al⁵⁵ έδειξαν ότι οι αλλαγές στη διατασιμότητα των αρτηριών δεν σχετίζονται με τη βαρύτητα της μακροαγγειοπάθειας και ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη αναπτύσσουν αλλαγές στο συνδετικό ιστό των αρτηριών ανεξάρτητα από την παρουσία μακροαγγειοπάθειας.

3.8. Δυσλιπιδαιμία

Η σχέση μεταξύ της δυσλιπιδαιμίας και της ελαστικότητας της αορτής είναι σύνθετη. Οι Lehmann et al⁶⁰ μελέτησαν ασθενείς μικρής ηλικίας με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία και υγιείς μάρτυρες ανάλογης ηλικίας και φύλου και έδειξαν ότι οι ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είχαν περισσότερο δύσκαμπτη αορτή σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύ-

ρων. Επιπλέον, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της διατασιμότητας της αορτής και της ολικής χοληστερόλης, της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη (low density lipoprotein, LDL) και της διάρκειας της δυσλιπιδαιμίας και θετική συσχέτιση με τη λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας σε χοληστερόλη (high density lipoprotein, HDL). Οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι οι ενήλικες με οικογενή υπερχοληστερολαιμία είχαν λιγότερο εύκαμπτη αορτή απ' ό,τι τα άτομα με φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης και ότι η ηλικία και η LDL-χοληστερόλη αποτελούσαν τους καλύτερους προγνωστικούς δείκτες της αορτικής διατασιμότητας.

Ωστόσο, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι άτομα με υπερχοληστερολαιμία είχαν περισσότερο εύκαμπτη αορτή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και μάλιστα η διατασιμότητα ήταν αυξημένη σε αυτούς με υψηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης αλλά χωρίς στεφανιαία νόσο. Αντίθετα, επί παρουσίας ισχαιμικής καρδιακής νόσου υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ αυξημένων τιμών χοληστερόλης και δυσκαμψίας του αορτικού τοιχώματος.⁶¹

Με τα επίπεδα χοληστερόλης πλάσματος σχετίζεται και η ελαστικότητα των περιφερικών μυϊκού τύπου αρτηριών. Σε μια μελέτη που περιέλαβε 13 νορμοτασικούς ασθενείς με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, η ελαστικότητα της κερκιδικής αρτηρίας βρέθηκε σημαντικά μειωμένη όταν συγκρίθηκε με αυτή 10 υγιών μαρτύρων.⁶²

Η θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας με πραβαστατίνη βρέθηκε ότι μειώνει την PWV και τις ολικές περιφερικές αντιστάσεις και αυξάνει τον όγκο παλμού, όταν επιτευχθεί μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης κατά 15% ή και περισσότερο. Οι Muramatsu et al⁶³ μελέτησαν 59 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία που βρίσκονταν σε αγωγή με πραβαστατίνη για 6 μήνες. Από αυτούς, 39 ασθενείς παρουσίασαν μείωση της χοληστερόλης κατά 15% ή και περισσότερο μετά από τη θεραπεία, καθώς και μείωση της καρωτιδικής PWV. Το παραπάνω αποτέλεσμα ήταν δόσοεξαρτώμενο και αναστρέψιμο μετά από τη διακοπή της χορήγησης του φαρμάκου. Παρακολούθηση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (5 χρόνια) έδειξε ότι 12 ασθενείς που ελάμβαναν συνεχώς πραβαστατίνη παρουσίασαν συνεχή μείωση των επιπέδων χοληστερόλης πλάσματος (μείωση κατά 24%), με ανάλογη μείωση της PWV.

Πειραματικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης προκαλούν δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, οδηγώντας σε μειωμένη χάλαση των αγγείων. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι η υπερχοληστερολαιμία μειώνει την παραγωγή NO από τα αγγεία και τις στεφανιαίες αρτηρίες.⁶⁴ Μάλιστα, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι περισσότερο

επιρρεπείς στην επίδραση των υψηλών συγκεντρώσεων χοληστερόλης σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα. Το ευεργετικό αποτέλεσμα της θεραπείας με πραβαστατίνη στη βελτίωση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών, καθώς και του συνδυασμού υπολιπιδαιμικής δίαιτας και χολεστυραμίνης, εκτός από τη μείωση των επιπέδων χοληστερόλης του πλάσματος, οφείλεται και στη βελτίωση της λειτουργικότητας του ενδοθηλίου.⁶⁵

4. ΕΛΑΣΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

4.1. Στεφανιαία νόσος

Η απώλεια των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής σχετίζεται με την παρουσία στεφανιαίας νόσου, με βάση ευρήματα από μελέτες με τη χρήση στεφανιογραφίας, PWV, υπερήχων και μαγνητικής τομογραφίας. Ιστολογικά, η κατανομή των αθηρωματικών αλλοιώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες και την αορτή παρουσιάζει μια συσχέτιση της τάξης του 85%.⁶⁶ Είναι γνωστό ότι η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία. Συνεπώς, οι μετρήσεις στην αορτή μπορεί να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για τη βαρύτητα της στεφανιαίας νόσου.

4.2. Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς που έχουν υποστεί αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) παρουσιάζουν δύσκαμπτη θωρακική και κοιλιακή αορτή. Σχεδόν τα 2/3 των ασθενών που παρουσιάζουν παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια ή ΑΕΕ έχουν σημαντική νόσο στο διασμό των καρωτίδων.⁶⁷ Ωστόσο, το 1/3 των ασθενών αυτών δεν έχει εμφανή αιτία από τις καρωτίδες ή την καρδιά. Η κατηγορία αυτή των ασθενών ενδεχομένως να παρουσιάζει αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις στην ανιούσα αορτή ή στο αορτικό τόξο, που να αποτελούν πηγή εμβόλων προς τον εγκέφαλο. Με τη χρήση του διοισοφάγειου υπερηχογραφήματος ανιχνεύθηκαν αθηροσκληρωτικές αλλοιώσεις στο αορτικό τόξο, που πιθανόν να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικών επεισοδίων.⁶⁸ Ωστόσο, η παραπάνω τεχνική είναι επεμβατική, με μικρό, αλλά σημαντικό κίνδυνο επιπλοκών, και συνεπώς δεν μπορεί να εφαρμοστεί ευρέως στον προσυμπτωματικό έλεγχο. Αντίθετα, οι ελαστικές ιδιότητες του αορτικού τόξου μπορούν να μετρηθούν μη επεμβατικά με τη χρήση υπερήχων. Η μέθοδος αυτή έχει το πλεονέκτημα ότι παρουσιάζει ικανοποιητική επαναληψιμότητα.⁶⁹

4.3. Αθηροσκλήρυνση

Το καλύτερο παράδειγμα που δείχνει τη σχέση μεταξύ της αθηροσκλήρυνσης και της δυσκαμψίας των αρτηριών είναι οι ασθενείς με αρτηριοσκλήρυνση των κάτω άκρων. Σύνηθες εύρημα στους ασθενείς αυτούς είναι η αυξημένη συστολική πίεση και η αυξημένη διαφορική πίεση, ενώ η μέση αρτηριακή πίεση, η αντίσταση των αγγείων και ο όγκος παλμού παραμένουν σε φυσιολογικά όρια. Στους ασθενείς αυτούς, η αυξημένη διαφορική πίεση σχετίζεται με μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών των προσβεβλημένων άκρων.⁷⁰

Με τη χρησιμοποίηση ενδοαρτηριακών υπερήχων διαπιστώθηκαν μεταβολές της διατασιμότητας στις στεφανιαίες αρτηρίες σε πάσχοντες από στεφανιαία νόσο.⁷¹ Η μείωση της διατασιμότητας σχετιζόταν με την ύπαρξη, το μέγεθος και τα χαρακτηριστικά της αθηρωματικής πλάκας.

Μια άλλη, εξίσου ενδιαφέρουσα, παρατήρηση που σχετίζει την αθηροσκλήρυνση με τη μείωση της ελαστικότητας των αρτηριών προέρχεται από μελέτες που έδειξαν ότι πάσχοντες από στεφανιαία νόσο είχαν ταυτόχρονα βλάβη και σε άλλες αρτηρίες (π.χ. στις αρτηρίες των κάτω άκρων),⁷² η οποία δεν ανιχνευόταν κλινικά. Σύμφωνα με τα παραπάνω, φαίνεται ότι η αθηροσκληρωτική διαδικασία αποτελεί μια γενικευμένη διαταραχή του συνόλου σχεδόν των αρτηριών.

Οι Blankenhorn et al⁷³ απέδειξαν συνύπαρξη της μείωσης της ελαστικότητας και της αθηρωματικής νόσου στις καρωτίδες. Στους ασθενείς αυτούς συχνά συνυπάρχουν μείωση της διατασιμότητας των καρωτίδων, αύξηση του IMT και παρουσία αποπιτανώσεων και πλακών.⁷ Ωστόσο, η σχέση μεταξύ των τριών αυτών διαταραχών του τοιχώματος των αγγείων, δηλαδή η αθηρωμάτωση (ύπαρξη πλακών), η υπερτροφία (αύξηση του IMT) και η δυσκαμψία (μείωση της διατασιμότητας), δεν έχει ακόμη ερευνηθεί επαρκώς.

4.4. Καρδιακή ανεπάρκεια

Στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών είναι επηρεασμένες σε σημαντικό βαθμό. Πρόσφατα, οι Giannattasio et al⁷⁴ έδειξαν ότι η διατασιμότητα της κερκιδικής αρτηρίας είναι επηρεασμένη μόνο σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και όχι σε αυτούς με ηπιότερες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας. Οι ίδιοι ερευνητές έδειξαν ότι η διαταραχή της διατασιμότητας των αρτηριών που παρατηρείται στην καρδιακή ανεπάρκεια υποστρέφει μετά από θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγ-

γιοτασίνης. Επομένως, η προσθήκη των φαρμακευτικών αυτών παραγόντων μπορεί να βελτιώσει τις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών στην καρδιακή ανεπάρκεια, με αποτέλεσμα την αύξηση του καρδιακού έργου και της κατανάλωσης οξυγόνου.

Ωστόσο, απαιτούνται επιπλέον μελέτες για τον καθορισμό του μηχανισμού που προκαλεί αύξηση της δυσκαμψίας των αρτηριών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Η παρατηρούμενη δυσκαμψία των αρτηριών ίσως σχετίζεται με την αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.

4.5. Νεφρική ανεπάρκεια

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την κυριότερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν, επίσης, υπέρταση νεφρικής αιτιολογίας. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση ισχαιμικής καρδιακής νόσου και συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς αυτούς είναι η υπερφόρτωση με υγρά, η αναιμία, οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις για τη διενέργεια αιμοκάθαρσης και η βλάβη του μυοκαρδίου που οφείλεται στην ουραιμία. Η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη αυξάνει επιπλέον τα ποσοστά θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια.

Οι Blacher et al⁷⁵ έδειξαν ότι η δυσκαμψία των αρτηριών αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα αυξημένης θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια σε αυτά τα άτομα. Η διατασιμότητα της αορτής και της καρωτίδας είναι μειωμένη σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Η μείωση αυτή είναι ευθέως ανάλογη του χρόνου που οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Η ασβέστωση των αρτηριών αποτελεί κοινό γνώρισμα των ηλικιωμένων και των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Έχει υπολογιστεί ότι με την έναρξη της αιμοκάθαρσης ένα ποσοστό της τάξης του 39% των ασθενών έχουν ασβέστωση των αρτηριών, ποσοστό που φθάνει το 92% μετά από 16 έτη αιμοκάθαρσης.⁷⁶ Ο μέσος χρόνος εμφάνισης ασβέστωσης από την έναρξη της αιμοκάθαρσης είναι 9,7 έτη. Η ασβέστωση του μέσου χιτώνα των αρτηριών μειώνει τη διατασιμότητα των αρτηριών και, κατά συνέπεια, μειώνει την αιμάτωση των ιστών.

Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας αποτελεί ισχυρό παράγοντα θνητότητας από καρδιαγγειακά αίτια σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Σε μελέτη 45 μη διαβητικών ατόμων που βρίσκονταν είτε σε αιμοκάθαρση είτε σε χρόνια περιτοναϊκή κάθαρση και οι

οποίοι ήταν ελεύθεροι από κλινικά εμφανή νόσο της καρδιάς, παρατηρήθηκε υπερτροφία της αριστερής κοιλίας σε ποσοστό που προσέγγιζε το 70%.⁷⁷ Η σχέση αυτή αφορούσε μόνο στους άνδρες, δείχνοντας ότι υπάρχουν και άλλοι παράγοντες, που είναι σημαντικοί στις γυναίκες που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης μειώνει τη μάζα της αριστερής κοιλίας ανεξάρτητα από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.⁷⁴ Για το λόγο αυτόν, ο καλός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης είναι μεγάλης σημασίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

4.6. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος

Οι Tentolouris et al,⁷⁸ σε μελέτη τους, έδειξαν ότι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νευροπάθεια του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος είχαν περισσότερο δύσκαμπτη αορτή σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς την παραπάνω επιπλοκή.

Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι στην ομάδα αυτή των διαβητικών ασθενών συνυπάρχει συχνά ασβέσωση του μέσου χιτώνα των αρτηριών (σκληρυνση Mönckeberg). Κατά τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη, το ποσοστό της ασβέσωσης των αρτηριών ανέρχεται σε 17% και αυξάνει σημαντικά στις μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες.⁷⁹ Επίσης, η παρουσία διαβητικής νεφροπάθειας σχετίζεται με υψηλά ποσοστά εμφάνισης ασβέσωσης των αρτηριών. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, τόσο του καρδιακού όσο και του περιφερικού, σχετίζεται με συχνότερη εμφάνιση ασβέσωσης του μέσου χιτώνα των αρτηριών.⁸⁰

Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι μη διαβητικά άτομα με αρχόμενη διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος παρουσιάζουν περισσότερο δύσκαμπτη αορτή σε σύγκριση με υγιή άτομα ανάλογης ηλικίας και φύλου. Σε συμφωνία με τα παραπάνω βρίσκονται τα πειραματικά ευρήματα των Lacolley et al,⁸¹ οι οποίοι έδειξαν ότι αρουραίοι που υφίστανται συμπαθηκτομή παρουσιάζουν σημαντική μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής σε σύγκριση με αρουραίους που έχουν ακέραια γάγγλια του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

4.7. Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου και η αύξηση της δυσκαμψίας

των αρτηριών συνυπάρχουν σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου, όπως συμβαίνει στο σακχαρώδη διαβήτη⁸² και στους καπνιστές.⁸³ Μάλιστα, μελέτες έχουν συσχετίσει την αυξημένη δυσκαμψία των αρτηριών με τη διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου σε άτομα που γεννήθηκαν λιποβαρή,⁸⁴ σε πάσχοντες από οικογενή υπερκολληστερολαιμία,⁸⁵ καθώς και σε άτομα με σοβαρού βαθμού παχυσαρκία. Οι παρατηρήσεις αυτές οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι κλασικοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ίσως ασκούν την επίδρασή τους στη δυσκαμψία των αρτηριών μέσω της προκαλούμενης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου.

Μελέτες τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους έδειξαν ότι το ενδοθήλιο αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών, τόσο δομικά όσο και λειτουργικά. Η αναστολή της παραγωγής του NO από το ενδοθήλιο με τη χορήγηση αργινίνης προκάλεσε αύξηση της PWV στη λαγόνιο αρτηρία, της ενίσχυσης του κύματος σφυγμού⁸⁶ και της δυσκαμψίας της βραχιονίου αρτηρίας. Η σημασία του παραγόμενου από το ενδοθήλιο NO για τη δομική ακεραιότητα του αρτηριακού τοιχώματος φαίνεται σε μια μελέτη, στην οποία η διαταραχή του γονιδίου της συνθετάσης του NO προκάλεσε ανώμαλη αναδιαμόρφωση (remodeling) του αρτηριακού τοιχώματος.⁸⁷

Ασθενείς με ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης, που έχουν αυξημένο κίνδυνο αθηροσκληρυνσης, παρουσιάζουν διαταραχή της λειτουργίας του ενδοθηλίου και αυξημένη ενίσχυση του κύματος σφυγμού σε σύγκριση με μάρτυρες. Μάλιστα, ο βαθμός της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, όπως μετράται με την FMD στη βραχιόνιο αρτηρία, σχετιζόταν με την ενίσχυση του κύματος σφυγμού στον πληθυσμό αυτόν, ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων παραγόντων. Η χορήγηση αυξητικής ορμόνης είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση τόσο της λειτουργίας του ενδοθηλίου όσο και της ενίσχυσης του κύματος σφυγμού, χωρίς να παρατηρείται κάποια μεταβολή της αρτηριακής πίεσης.⁸⁸

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως είναι η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ)⁸⁹ και στατινών,⁹⁰ βελτιώνουν τη λειτουργία του ενδοθηλίου και ταυτόχρονα μειώνουν τη δυσκαμψία των αγγείων. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο, θεραπεία διάρκειας 2 μηνών με αΜΕΑ βελτίωσε τόσο την FMD όσο και τη διατασιμότητα της κερκιδικής αρτηρίας. Ωστόσο, απαιτούνται και άλλες μελέτες για να βρεθεί η ακριβής σχέση μεταξύ της λειτουργίας του ενδοθηλίου και της δυσκαμψίας των αγγείων.

5. ΜΕΘΟΔΟΙ ΒΕΛΤΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΕΛΑΣΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΩΝ ΑΡΤΗΡΙΩΝ

5.1. Μη φαρμακευτικά μέσα

Στα μη φαρμακευτικά μέσα που μπορούν να έχουν επίδραση στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών περιλαμβάνονται η άσκηση και η δίαιτα. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η άσκηση έχει ευμενή δράση στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών.^{42,43} Άτομα που υποβάλλονται σε πρόγραμμα αεροβικής γυμναστικής παρουσιάζουν καλύτερη ελαστικότητα στις μεγάλες αρτηρίες σε σύγκριση με άτομα που δεν αθλούνται. Η παραπάνω σχέση φαίνεται να διατηρείται και στα ηλικιωμένα άτομα, των οποίων η ελαστικότητα των αρτηριών παρουσίαζε θετική συσχέτιση με το χρόνο της άσκησης. Άσκηση διάρκειας 30 min με επίτευξη του 65% της μέγιστης κατανάλωσης οξυγόνου προκάλεσε αύξηση της αορτικής ελαστικότητας, καθώς και μείωση της PWV και της κεντρικής συστολικής πίεσης.⁹¹ Επίσης, πρόγραμμα άσκησης μέτριας έντασης και διάρκειας 30 min, 3 φορές την εβδομάδα για 4 εβδομάδες, είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ελαστικότητας της αορτής.

Η απώλεια βάρους σε υγιείς παχύσαρκους άνδρες προκάλεσε σημαντική μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης, που συνδυάστηκε με αύξηση της ελαστικότητας των μεγάλων αρτηριών.⁹² Η χορήγηση ιχθυελαίου για 6 εβδομάδες βελτίωσε την ελαστικότητα των αρτηριών σε μη ισουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, ενώ δεν παρατηρήθηκε κάποια αλλαγή στην αρτηριακή πίεση, στον όγκο παλμού και στις περιφερικές αντιστάσεις.⁹³ Επιπλέον, το α-λινολεϊκό οξύ, η πρόδρομη ουσία των λιπαρών οξέων των ψαριών, αυξάνει την ελαστικότητα των αρτηριών σε παχύσαρκα άτομα.⁹⁴ Σε μια συγχρονική μελέτη βρέθηκε ότι η μειωμένη κατανάλωση άλατος σχετιζόταν με χαμηλότερη PWV σε άτομα ηλικίας >30 ετών.⁹⁵ Η PWV παρουσίαζε μικρότερη αύξηση σε υγιείς ενήλικες με ημερήσια κατανάλωση >300 mg ποσότητας σκόρδου για >2 χρόνια απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου.⁹⁶ Τέλος, τα ισοφλαβονοειδή, που περιέχονται στα προϊόντα της σόγιας, φαίνεται ότι αυξάνουν την ελαστικότητα των αρτηριών σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁹⁴

5.2. Επίδραση των φαρμάκων στη δυσκαμψία των αρτηριών

Καθώς η δυσκαμψία των αρτηριών έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου, αποτελεί στόχο φαρμακευτικών παρεμβάσεων τα τελευταία χρόνια. Η μείωση, μάλιστα, της αρτηριακής

δυσκαμψίας ενδεχομένως μελλοντικά να αποτελέσει πρωταρχικό στόχο της θεραπείας σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο.

Η φαρμακευτική μείωση της δυσκαμψίας των αγγείων επιτελείται κυρίως μέσω αλλαγών στο τοίχωμα των αρτηριών. Έχουν περιγραφεί ποικίλες μεταβολές μετά από μακροχρόνια αντιυπερτασική θεραπεία σε πειραματόζωα, όπως μείωση της πυκνότητας του κολλαγόνου, αύξηση του λόγου ελαστίνης/κολλαγόνου, μείωση της μεσοκυττάριας ουσίας και αλλαγές στη σύνδεση των λείων μυϊκών κυττάρων με την εξωκυττάρια ουσία. Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η μείωση της υπερτροφίας του τοιχώματος των αρτηριών εξαρτιόταν από τη μείωση της διαφορικής πίεσης και όχι από τη μείωση της μέσης αρτηριακής πίεσης. Το αποτέλεσμα αυτό κατέδειξε την ανάγκη της μείωσης της διαφορικής πίεσης για να υπάρξει σημαντικό αποτέλεσμα στη μείωση της δυσκαμψίας των αρτηριών.⁹⁷

Πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών. Συγκεκριμένα, έχουν μελετηθεί εκτεταμένα τα αποτελέσματα της χρήσης των νιτροδών, και κυρίως της νιτρογλυκερίνης, στην κεντρική αορτική κυματομορφή. Η νιτρογλυκερίνη προκαλεί μείωση του AIx, της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της διαφορικής πίεσης, αλλά παρουσιάζει μικρή ή καμιά επίδραση στις περιφερικές αντιστάσεις και στο αορτικό PWV.⁹⁸ Η ευνοϊκότερη επίδραση της νιτρογλυκερίνης στις κεντρικές απ' ό,τι στις περιφερικές αρτηρίες παρατηρείται κυρίως σε χαμηλές δόσεις και οφείλεται στη μείωση της περιφερικής ανάκλασης του κύματος σφυγμού λόγω της διαστολής των μυϊκού τύπου αρτηριών.

Τόσο οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου όσο και οι αΜΕΑ φαίνεται ότι έχουν ευεργετική επίδραση στην ελαστικότητα των αγγείων, ανεξάρτητα από τα αποτελέσματά τους στην αρτηριακή πίεση. Για παράδειγμα, έχει παρατηρηθεί ευνοϊκή επίδραση με τη χρήση ανταγωνιστών των διαύλων ασβεστίου και αΜΕΑ σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου και υπέρταση. Ο βαθμός στον οποίο οι αΜΕΑ μειώνουν τη δυσκαμψία των αγγείων είναι, μέχρι ένα βαθμό, γενετικά καθορισμένος. Για παράδειγμα, ασθενείς με το αλληλίο C του A116 C πολυμορφισμού του υποδοχέα AT1 της αγγειοτασίνης II παρουσιάζουν μεγαλύτερη βελτίωση της ελαστικότητας των αρτηριών τους μετά από τη χορήγηση αΜΕΑ απ' ό,τι μετά από τη χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου. Το αντίστροφο παρατηρήθηκε σε ασθενείς ομόζυγους για το M αλληλίο.⁹⁹

Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης II έχουν παρόμοια αποτελέσματα με τους αΜΕΑ στη δυσκαμψία των αρτηριών σε καταστάσεις όπως η υπέρταση και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁰⁰

Οι β-αναστολείς μπορεί να μειώσουν τη δυσκαμψία των μεγάλων αρτηριών, η επίδρασή τους όμως στην περιφερική ανάκλαση του κύματος σφυγμού και στην κεντρική αορτική κυματομορφή είναι λιγότερο ευνοϊκή. Βρέθηκε ότι μετά από εξάμηνη θεραπεία υπερτασικών ατόμων, ο β-αναστολέας ατενολόλη είχε τα ίδια ευεργετικά αποτελέσματα με τους αΜΕΑ στην αύξηση της αορτικής ελαστικότητας.¹⁰¹ Σε μια άλλη μελέτη, θεραπεία για ένα χρόνο με ατενολόλη ή συνδυασμό αΜΕΑ/διουρητικού μείωσε εξίσου την αορτική PWV, αλλά μόνο ο συνδυασμός αΜΕΑ/διουρητικού μείωσε το καρωτιδικό AIx.¹⁰²

Τα δεδομένα για την επίδραση των διουρητικών στην ελαστικότητα των αγγείων είναι αντικρουόμενα. Σε μια μελέτη, η ινδαπαμίδη, παρά τη μείωση της αρτηριακής πίεσης, δεν προκάλεσε αλλαγή στην PWV.¹⁰³ Ωστόσο, σε μια μετα-ανάλυση, συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της αντιυπερτασικής αγωγής, διάρκειας 4 εβδομάδων έως 5 μηνών, με διάφορες κατηγορίες φαρμάκων στην καρωτιδο-μηριαία PWV. Δεν παρατηρήθηκε κάποια διαφορά μεταξύ αΜΕΑ, β-αναστολέων και διουρητικών. Όλα τα φάρμακα βελτίωσαν την PWV στον ίδιο βαθμό. Η βελτίωση, μάλιστα, σχετιζόταν με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης.¹⁰⁴

Εξίσου σημαντικά είναι τα αποτελέσματα της θεραπείας με στατίνες στη δυσκαμψία των αρτηριών. Στην οικογενή υπερκολληστερολαιμία παρατηρήθηκε βελτίωση της ελαστικότητας στη μηριαία αρτηρία μετά από θεραπεία ενός έτους με σιμβαστατίνη ή ατορβαστατίνη, στην αορτή μετά από θεραπεία 13 μηνών με πραβαστατίνη¹⁰⁵ και στην κερκιδική αρτηρία μετά από θεραπεία 2 ετών με σιμβαστατίνη.⁶² Στη μη οικογενή υπερκολληστερολαιμία, θεραπεία για 4 εβδομάδες με σιμβαστατίνη βελτίωσε τη μηρο-κνημιαία PWV αλλά όχι την αορτομηριαία PWV.¹⁰⁶ Σε ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση και φυσιολογικές συγκεντρώσεις χοληστερό-

λης πλάσματος, που δεν έπαιρναν αντιυπερτασική αγωγή, η χορήγηση ατορβαστατίνης για 3 μήνες βελτίωσε την ελαστικότητα των αρτηριών και συνδυάστηκε με μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης¹⁰⁷ ως πιθανή συνέπεια της μείωσης της δυσκαμψίας των αρτηριών.

6. ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Λόγω της σημαντικής δράσης που παρουσιάζει η αγγειοτασίνη II στην ελαστικότητα των αγγείων (προάγει την ίνωση και τη σύνθεση κολλαγόνου), η δράση των φαρμάκων που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης φαίνεται να είναι σημαντική. Ήδη αναφέρθηκε η ευμενής επίδραση της θεραπείας με αΜΕΑ στις ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών, μια δράση που είναι ανεξάρτητη από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης. Ένα άλλο φάρμακο που δρα στον παραπάνω άξονα είναι οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης. Ως γνωστόν, η αλδοστερόνη είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής της διαδικασίας της ίνωσης του αρτηριακού τοιχώματος ποτικών και ανθρώπων¹⁰⁸ και μπορεί να αποτελέσει στόχο φαρμακευτικών παρεμβάσεων.

Είναι γνωστό ότι τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης είναι υπεύθυνα για τη δυσκαμψία των αρτηριών που παρατηρείται στο σακχαρώδη διαβήτη¹⁰⁶ και το γήρας και συνεπώς θα μπορούσαν να αποτελέσουν πιθανό στόχο μοριακής παρέμβασης. Φάρμακα που επιδρούν στο σχηματισμό τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης, όπως είναι η αμινογουανιδίνη και το ALT-711, βρέθηκε ότι βελτιώνουν την ελαστικότητα των αρτηριών σε πειραματόζωα. Συγκεκριμένα, το ALT-711 μπορεί να βελτιώσει την ελαστικότητα των αρτηριών και σε άτομα προχωρημένης ηλικίας.¹⁰⁹

Τέλος, μελλοντικός φαρμακευτικός στόχος θα μπορούσε να είναι ο μεταβολισμός του κολλαγόνου. Κάποιες προσπάθειες που έγιναν σε πειραματικό επίπεδο και αφορούσαν στην υπέρταση ήταν ευθαρρυντικές, χωρίς όμως να έχουν ακόμα κλινική εφαρμογή.

ABSTRACT

The elastic properties of arteries and methods for their assessment

A. PAPAZAFIROPOULOU, N. TENTOLOURIS, N. KATSILAMBROS

First Department of Propedeutic Medicine, Medical School, University of Athens, "Laiko" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(6):560–578

This review summarizes the methods used to estimate arterial stiffness, the factors and diseases that influence arterial stiffness and the effects of drugs and interventions on the elastic properties of the arteries. Arterial

stiffening is generally accepted as a predictive factor for cardiovascular morbidity and mortality. Stiffening affects predominantly the aorta and the proximal elastic arteries, and to a lesser degree the peripheral muscular arteries. Measurement of arterial stiffness can be made noninvasively with the use of pulse wave velocity, measurement of the changes of the diameter of the aorta during systole and diastole using high-resolution ultrasonography, analysis of arterial waveforms obtained by applanation tonometry, flow mediated vasodilatation, measurement of intima-media thickness and imaging techniques, and invasively with the use of intravascular catheters. It is known that age and hypertension increase arterial stiffness. Among the other cardiovascular risk factors, diabetes, dyslipidemia and smoking accelerate arterial stiffness. Arterial stiffness is also a feature of several cardiovascular and renal diseases. Patients with heart failure, renal disease, and those with atherosclerotic lesions often develop arterial stiffness. The important role of endothelial function is also discussed. Finally, the effect of various drugs and of non-pharmacological interventions on arterial stiffness is also reviewed.

Key words: Arteries, Distensibility, Elastic properties

Βιβλιογραφία

- BOUDOULAS H, TOUTOUZAS PK, WOOLEY CF. *Functional abnormalities of the aorta*. Futura Publ Co, 1996:4–6
- FRANKLIN SS, KHAN SA, WONG ND, LARSON MG, LEVY D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999, 100:354–360
- GIRERD X, GIANNATTASIO C, MOULIN C, SAFAR M, MANCIA G, LAURENT S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:1064–1073
- LONDON GM, MARCHAIS SJ, SAFAR ME, GENEST AF, GUERIN AP, METIVIER F ET AL. Aortic and large artery compliance in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1990, 37:137–142
- ARCARO G, LAURENT S, JONDEAU G, HOEKS AP, SAFAR ME. Stiffness of the common carotid artery in treated hypertensive patients. *J Hypertens* 1991, 9:947–954
- BORTOLOTTI LA, BLACHER J, KONDO T, TAKAZAWA K, SAFAR ME. Assessment of vascular aging and atherosclerosis in hypertensive subjects: Second derivative of photoplethysmogram versus pulse wave velocity. *Am J Hypertens* 2000, 13:165–171
- MOHIADDIN RH, FIRMIN DN, LONGMORE DB. Age-related changes of human aortic flow wave velocity measured noninvasively by magnetic resonance imaging. *J Appl Physiol* 1993, 74:492–497
- LANTELME P, MESTRE C, LIEVRE M, GRESSARD A, MILON H. Heart rate: An important confounder of pulse wave velocity assessment. *Hypertension* 2002, 39:1083–1087
- VAITKEVICIUS PV, FLEG JL, ENGEL JH, O'CONNOR FC, WRIGHT JG, LAKATTA LE ET AL. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993, 88:1456–1462
- LEHMANN ED, WATTS GF, GOSLING RG. Aortic distensibility and hypercholesterolaemia. *Lancet* 1992, 340:1171–1172
- LEHMANN ED, GOSLING RG, SONKSEN PH. Arterial wall compliance in diabetes. *Diabet Med* 1992, 9:114–119
- LAURENT S, BOUTOUYRIE P, ASMAR R, GAUTIER I, LALOUX B, GUIZE L ET AL. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001, 37:1236–1241
- O'ROURKE MF, STAESSEN JA, VLACHOPOULOS C, DUPREZ D, PLANTE GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002, 15:426–444
- BOUTOUYRIE P, TROPEANO AI, ASMAR R, GAUTIER I, BENETOS A, LACOLLEY P ET AL. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: A longitudinal study. *Hypertension* 2002, 39:10–15
- BLACHER J, ASMAR R, DJANE S, LONDON GM, SAFAR ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999, 33:1111–1117
- BENETOS A, ADAMOPOULOS C, BUREAU JM, TEMMAR M, LABAT C, BEAN K 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
- WILKINSON IB, FUCHS SA, JANSEN IM, SPRATT JC, MURRAY GD, COCKCROFT JR ET AL. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998, 16:2079–2084
- KELLY RP, MILLASSEAU SC, RITTER JM, CHOWIENCZYK PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001, 37:1429–1433
- WILKINSON IB, MACCALLUM H, FLINT L, COCKCROFT IR, NEWBY DE, WEBB DI. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol* 2000, 525:263–270
- STEFANADIS C, DERNELLIS J, VLACHOPOULOS C, TSIOUFIS C, TSIAMIS E, TOUTOUZAS K ET AL. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation. *Circulation* 1997, 96:1853–1858
- DRZEWIECKI G, PILLA JJ. Noninvasive measurement of the human brachial artery pressure-area relation in collapse and hypertension. *Ann Biomed Engl* 1998, 26:965–974

22. CORRETTI MC, ANDERSON TJ, BENJAMIN EJ, CELERMAJER D, CHARBONNEAU F, CREAGER MA ET AL. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: A report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:257–265
23. PIGNOLI P, TREMOLI E, POLI A, ORESTE P, PAOLETTI R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: A direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986, 74:1399–1406
24. HOEKS AP, BRANDS PJ, SMEETS FA, RENEMAN RS. Assessment of the distensibility of superficial arteries. *Ultrasound Med Biol* 1990, 16:121–128
25. BENETOS A, ASMAR R, GAUTIER S, SALVI P, SAFAR M. Heterogeneity of the arterial tree in essential hypertension: A noninvasive study of the terminal aorta and the common carotid artery. *J Hum Hypertens* 1994, 8:501–507
26. SAFAR ME. Pulse pressure in essential hypertension: Clinical and therapeutical implications. *J Hypertens* 1989, 7:769–776
27. STEFANADIS C, STRATOS C, VLACHOPOULOS C, MARAKAS S, BOUDOULAS H, KALLIKAZAROS I ET AL. Pressure-diameter relation of the human aorta. A new method of determination by the application of a special ultrasonic dimension catheter. *Circulation* 1995, 92:2210–2219
28. AVOLIO AP, CHEN SG, WANG RP, ZHANG GL, LI MF, O'ROURKE ME. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in northern Chinese urban community. *Circulation* 1983, 68:50–58
29. PEARSON AC, GUO R, ORSINELLI DA, BINKLEY PF, PASIERSKI TJ. Transesophageal echocardiographic assessment of the effects of age, gender, and hypertension on thoracic aortic wall size, thickness, and stiffness. *Am Heart J* 1994, 128:344–351
30. RENEMAN RS, VAN MERODE T, HICK P, MUYTJENS AM, HOEKS AP. Age-related changes in carotid artery wall properties in men. *Ultrasound Med Biol* 1986, 12:465–471
31. VAN DER HEIJDEN-SPEK JJ, STAESSEN JA, FAGARD RH, HOEKS AP, BOUDIER HA, VAN BORTEL LM. Effect of age on brachial artery wall properties differs from the aorta and is gender dependent: A population study. *Hypertension* 2000, 35:637–642
32. AVOLIO A. Genetic and environmental factors in the function and structure of the arterial wall. *Hypertension* 1995, 26:23–37
33. BREITHAUP-T-GROGLER K, LING M, BOUDOULAS H, BELG G. Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation* 1997, 96:2649–2655
34. BENETOS A, GAUTIER S, RICARD S, TOPOUCHIAN J, ASMAR R, POIRIER O ET AL. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996, 94:698–703
35. LAOGUN AA, GOSLING RG. *In vivo* arterial compliance in man. *Clin Phys Physiol Meas* 1982, 3:201–212
36. RAJKUMAR C, KINGWELL BA, CAMERON JD, WADDELL T, MEHRA R, CHRISTOPHIDIS N ET AL. Hormonal therapy increases arterial compliance in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30:350–356
37. DOCKERY F, RAJKUMAR C, AGARWAL S, WAXMAN J, BULPITT CJ. Androgen deprivation in males is associated with decreased central arterial compliance and reduced central systolic blood pressure. *J Hum Hypertens* 2000, 14:395–397
38. SONESSON B, AHLGREN AR, LAZER L, LANNE T. Does long-term smoking affect aortic stiffness more in women than in men? *Clin Physiol* 1997, 17:439–447
39. STEFANADIS C, TSIAMIS E, VLACHOPOULOS C, STRATOS C, TOU-TOUZAS K, PITSAVOS C ET AL. Unfavourable effects of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997, 95:31–38
40. CELERMAJER DS, SORENSEN KE, GEORGAKOPOULOS D, BULL C, THOMAS O, ROBINSON J ET AL. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversibly impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993, 88:2149–2155
41. FAILLA M, GRAPPIOLO A, CARUGO S, CALCHERA I, GIANATTASIO C, MANCIA G. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. *J Hypertens* 1997, 15:1659–1664
42. CAMERON JD, DART AM. Exercise training increases total systemic arterial compliance in humans. *Am J Physiol* 1994, 266:693–701
43. WIJNEN JA, KUIPERS H, KOOL MJ, HOEKS AP, VAN BAAK MA, STRUYKER BOUDIER HA ET AL. Vessel wall properties of large arteries in trained and sedentary subjects. *Basic Res Cardiol* 1991, 86(Suppl 1):25–29
44. SMITH DH, VAZIRI ND, WINER RL, NEUTEL JM, GRAETTINGER WF, GONZALES E ET AL. The relationship of arterial compliance with endothelial-derived proteins of the hemostatic system. *Life Sci* 1993, 52:1005–1011
45. POJOGA L, GAUTIER S, BLANC H, GUYENE TT, POIRIER O, CAMBIEN F ET AL. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998, 11:856–860
46. DART A, SILAGY C, DEWAR E, JENNINGS G, McNEIL J. Aortic distensibility and left ventricular structure and function in isolated systolic hypertension. *Eur Heart J* 1993, 14:1465–1470
47. BOUTHIER JD, DE LUCA N, SAFAR ME, SIMON AC. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985, 109:1345–1352
48. BELTRAN A, McVEIGH G, MORGAN DJ, GLASSER SP, NEUTEL JM, WEBER M ET AL. Arterial compliance abnormalities in isolated systolic hypertension. *Am J Hypertens* 2001, 14:1007–1011
49. GIRERD X, GIANNATTASIO C, MOULIN C, SAFAR M, MANCIA G, LAURENT S. Regression of radial artery wall hypertrophy and improvement of carotid artery compliance after long-term antihypertensive treatment in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31:1064–1073
50. AHLGREN AR, LANE T, WOLLMER P, SONESSON B, HANSEN F, SUNDKVIST G. Increased arterial stiffness in women, but not in men, with IDDM. *Diabetologia* 1995, 38:1082–1089

51. GIANNATTASIO C, FAILLA M, PIPERNO A, GRAPPIOLO A, GAMBA P, PALEARI F ET AL. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999, 42:987–994
52. LAMBERT J, SMULDERS RA, AARSEN M, GALLAY FP, STEHOUWER CD. The acute effect of hyperglycaemia on vessel wall properties. *Scand J Clin Lab Invest* 1997, 57:409–414
53. JENSEN-URSTAD K, REICHARD P, JENSEN-URSTAD M. Decreased heart rate variability in patients with type 1 diabetes mellitus is related to arterial wall stiffness. *J Intern Med* 1999, 245:57–61
54. KOOL MJ, LAMBERT J, STEHOUWER CD, HOEKS AP, STRUIJKER BOUDIER HA, VAN BORTEL LM. Vessel wall properties of large arteries in uncomplicated IDDM. *Diabetes Care* 1995, 18:618–624
55. OXLUND H, RASMUSSEN LM, ANDREASSEN TT, HEICKENDORFF L. Increased aortic stiffness in patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989, 32:748–752
56. SALOMAA V, RILEY W, KARK JD, NARDO C, FOLSOM AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 1995, 91:1432–1443
57. WOOLAM GL, SCHNUR PL, VALLBONA C, HOFF HE. The pulse wave velocity as an early indicator of atherosclerosis in diabetic subjects. *Circulation* 1962, 25:533–539
58. McVEIGH G, BRENNAN G, HAYES R, COHN J, FINKELSTEIN S, JOHNSTON D. Vascular abnormalities in non-insulin-dependent diabetes mellitus identified by arterial waveform analysis. *Am J Med* 1993, 95:424–430
59. MEGNIEN JL, SIMON A, VALENSI P, FLAUD P, MERLI I, LEVENSON J. Comparative effects of diabetes mellitus and hypertension on physical properties of human large arteries. *J Am Coll Cardiol* 1992, 20:1562–1568
60. LEHMANN ED, WATTS GF, FATEMI-LANGROUDI B, GOSLING RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci (Lond)* 1992, 83:717–721
61. DART AM, LACOMBE F, YEOH JK, CAMERON JD, JENNINGS GL, LAUFER E ET AL. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991, 338:270–273
62. GIANNATTASIO C, MANGONI AA, FAILLA M, CARUGO S, STELLA ML, STEFANONI P ET AL. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 1996, 124:249–260
63. MURAMATSU J, KOBAYASHI A, HASEGAWA N, YOKOUCHI S. Hemodynamic changes associated with reduction in total cholesterol by treatment with the HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin. *Atherosclerosis* 1997, 130:179–182
64. CREAGER MA, COOKE JP, MENDELSON ME, GALLAGHER SJ, COLEMAN SM, LOSCALZO J ET AL. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990, 86:228–234
65. EGASHIRA K, HIROOKA Y, KAI H, SUGIMACHI M, SUZUKI S, INOU T ET AL. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation* 1994, 89:2519–2524
66. TEJADA C, STRONG JP, MONTENEGRO MR, RESTREPO C, SOLBERG LA. Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race, and sex. *Lab Invest* 1968, 18:509–526
67. KISTLER JP. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle. *N Engl J Med* 1994, 331:1517–1519
68. AMARENCO P, COHEN A, TZOURIO C, BERTRAND B, HOMMEL M, BESSON G ET AL. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994, 331:1474–1479
69. STUDINGER P, LENARD Z, RENEMAN R, KOLLAI M. Measurement of aortic arch distension wave with the echo-track technique. *Ultrasound Med Biol* 2000, 26:1285–1291
70. SAFAR ME, TOTOMOUKOUO JJ, ASMAR RA, LAURENT SM. Increased pulse pressure in patients with arteriosclerosis obliterans of the lower limbs. *Arteriosclerosis* 1987, 7:232–237
71. EL-TAMIMI H, MANSOUR M, WARGOVICH TJ, HILL JA, KERENSKY RA, CONTI CR ET AL. Constrictor and dilator responses to intracoronary acetylcholine in adjacent segments of the same coronary artery in patients with coronary artery disease. Endothelial function revisited. *Circulation* 1994, 89:45–51
72. ALFONSO F, MACAYA C, GOICOLEA J, HERNANDEZ R, SEGOVIA J, ZAMORANO J ET AL. Determinants of coronary compliance in patients with coronary artery disease: An intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1994, 23:879–884
73. BLANKENHORN DH, KRAMSCH DM. Reversal of atherosclerosis. The two components of atherosclerosis. *Circulation* 1989, 79:1–7
74. GIANNATTASIO C, FAILLA M, STELLA ML, MANGONI AA, TURRINI D, CARUGO S ET AL. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension* 1995, 26:491–496
75. BLACHER J, PANNIER B, GUERIN AP, MARCHAIS SJ, SAFAR ME, LONDON GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998, 32:570–574
76. GOLDSMITH DJ, COVIC A, SAMBROOK PA, ACKRILL P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: A retrospective analysis. *Nephron* 1997, 77:37–43
77. SAVAGE T, GILES M, TOMSON CV, RAINE AE. Gender differences in mediators of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1998, 49:107–112
78. TENTOLOURIS N, LIATIS S, MOYSSAKIS I, TSAPOGAS P, PSALLAS M, DIAKOUMOPOULOU E ET AL. Aortic distensibility is reduced in subjects with type 2 diabetes and cardiac autonomic neuropathy. *Eur J Clin Invest* 2003, 33:1075–1083
79. NISKANEN L, SIITONEN O, SUHONEN M, USITUPA MI. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1994, 17:1252–1256

80. FORST T, PFUTZNER A, KANN P, LOBMANN R, SCHAFFER H, BEYER J. Association between diabetic-autonomic-C-fiber neuropathy and medial wall lesions and the significance in the outcome of trophic foot lesions. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995, 103:94–98
81. LACOLLEY P, GLASER E, CHALLENGE P, BOUTOUYRIE P, MIGNOT JP, DURIEZ M ET AL. Structural changes and *in situ* pressure-diameter relationship in long-term chemical-sympathectomized rats. *Am J Physiol* 1995, 269:H407–H416
82. DE VRIESE AS, VERBEUREN TJ, VAN DE VOORDE J, LAMEIRE NH, VANHOUTTE PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000, 130:963–974
83. LIANG YL, SHIEL LM, TEEDE H, KOTSOPOULOS D, McNEIL J, CAMERON JD ET AL. Effects of blood pressure, smoking, and their interaction on carotid artery structure and function. *Hypertension* 2001, 37:6–11
84. MARTIN H, HU J, GENNSER G, NORMAN M. Impaired endothelial function and increased carotid stiffness in 9-year-old children with low birthweight. *Circulation* 2000, 102:2739–2744
85. AGGOUN Y, BONNET D, SIDI D, GIRARDET JP, BRUCKER E, POLAK M ET AL. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000, 20:2070–2075
86. WILKINSON IB, MACCALLUM H, COCKCROFT JR, WEBB DJ. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity *in vivo*. *Br J Clin Pharmacol* 2002, 53:189–192
87. RUDIC RD, SHESELY EG, MAEDA N, SMITHIES O, SEGAL SS, SESSA WC. Direct evidence for the importance of endothelium-derived nitric oxide in vascular remodeling. *J Clin Invest* 1998, 101:731–736
88. SMITH JC, EVANS LM, WILKINSON I, GOODFELLOW J, COCKCROFT JR, SCANLON MF ET AL. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol* 2002, 56:493–501
89. HIGASHI Y, SASAKI S, NAKAGAWA K, MATSUURA H, KAJIYAMA G, OSHIMA T. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: Relationship between treatment periods and resistance artery endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:863–870
90. DUPUIS J, TARDIF JC, CERNACEK P, THEROUX P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial. *Circulation* 1999, 99:3227–3233
91. KINGWELL B, BERRY KL, CAMERON J, JENNINGS G, DART AM. Arterial compliance increases after moderate-intensity cycling. *Am J Physiol* 1997, 273:H2186–H2191
92. BALKESTEIN EJ, VAN AGGEL-LEIJSEN DP, VAN BAAK MA, STRUIJKER-BOUDIER HA, VAN BORTEL LM. The effect of weight loss with or without exercise training on large artery compliance in healthy obese men. *J Hypertens* 1999, 17:1831–1835
93. McVEIGH GE, BRENNAN GM, COHN JN, FINKELSTEIN SM, HAYES RJ, JOHNSTON GD. Fish oil improves arterial compliance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1994, 14:1425–1429
94. NESTEL PJ, POMEROY SE, SASAHARA T, YAMASHITA T, LIANG YL, DART AM ET AL. Arterial compliance in obese subjects is improved with dietary plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidizability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997, 17:1163–1170
95. AVOLIO AP, CLYDE KM, BEARD TC, COOKE HM, HO KK, O'ROURKE MF. Improved arterial distensibility in normotensive subjects on a low salt diet. *Arteriosclerosis* 1986, 6:166–169
96. BREITHAUPT-GROGLER K, LING M, BOUDOULAS H, BELZ GG. Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation* 1997, 96:2649–2655
97. BOUTOUYRIE P, BUSSY C, HAYOZ D, HENGSTLER J, DARTOIS N, LALOUX B ET AL. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000, 101:2601–2606
98. KELLY RP, GIBBS HH, O'ROURKE MF, DALEY JE, MANG K, MORGAN JJ ET AL. Nitroglycerin has more favourable effects on left ventricular afterload than apparent from measurement of pressure in a peripheral artery. *Eur Heart J* 1990, 11:138–144
99. BENETOS A, CAMBIEN F, GAUTIER S, RICARD S, SAFAR M, LAURENT S ET AL. Influence of the angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism on the effects of perindopril and nitrendipine on arterial stiffness in hypertensive individuals. *Hypertension* 1996, 28:1081–1084
100. GIANNATTASIO C, ACHILLI F, FAILLA M, CAPRA A, VINCENZI A, VALAGUSSA F ET AL. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: Effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blockade. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:1275–1282
101. SAVOLAINEN A, KETO P, POUTANEN VP, HEKALI P, STANDERTSKJOLD-NORDENSTAM CG, RAMES A ET AL. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition versus beta-adrenergic blockade on aortic stiffness in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996, 27:99–104
102. ASMAR RG, LONDON GM, O'ROURKE ME, SAFAR ME, REASON PROJECT COORDINATORS AND INVESTIGATORS. Improvement in blood pressure, arterial stiffness and wave reflections with a very-low-dose perindopril/indapamide combination in hypertensive patients: A comparison with atenolol. *Hypertension* 2001, 38:922–926
103. LAURENT S, LACOLLEY PM, CUCHE JL, SAFAR ME. Influence of diuretics on brachial artery diameter and distensibility in hypertensive patients. *Fundam Clin Pharmacol* 1990, 4:685–693
104. DELERME S, BOUTOUYRIE P, LALOUX B, GAUTIER I, BENETOS A, ASMAR R ET AL. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short- and long-term antihypertensive treatment: A meta-analysis of individual data in 294 patients (abstract). *Hypertension* 1998, 32:789

105. TOMOCHIKA Y, OKUDA F, TANAKA N, WASAKI Y, TOKISAWA I, AOYAGI S ET AL. Improvement of atherosclerosis and stiffness of the thoracic descending aorta with cholesterol-lowering therapies in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996, 16:955–962
106. SHIGE H, DART A, NESTEL P. Simvastatin improves arterial compliance in the lower limb but not in the aorta. *Atherosclerosis* 2001, 155:245–250
107. FERRIER KE, MUHLMANN MH, BAGUET JP, CAMERON JD, JENNINGS GL, DART AM ET AL. Intensive cholesterol reduction lowers blood pressure and large artery stiffness in isolated systolic hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39:1020–1025
108. BLACHER J, AMAH G, GIRERD X, KHEDER A, BEN MAIS H, LONDON GM ET AL. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension. *Am J Hypertens* 1997, 10:1326–1334
109. KASS DA, SHAPIRO EP, KAWAGUCHI M, CAPRIOTTI AR, SCUTERI A, DEGROOF RC ET AL. Improved arterial compliance by a novel advanced glycation end-product crosslink breaker. *Circulation* 2001, 104:1464–1470

Corresponding author:

A. Papazafiropoulou, 1st Department of Propedeutic Medicine, "Laiko" Hospital, 17 Agiou Thoma street, GR-115 27 Athens, Greece
e-mail: pathan@ath.forthnet.gr