



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

Διευθυντής: Καθηγητής Φίλιππος Τρυποσκιάδης

Διδακτορική Διατριβή

**Επίδραση του στίγματος της μεσογειακής αναιμίας στην
αρτηριακή λειτουργία**

Υπό

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗΣ Ι. ΧΡΗΣΤΙΔΗ

Ειδικευόμενης Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Ντίσελντορφ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018

© 2018 ΧΡΗΣΤΙΔΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Επίδραση του στίγματος της μεσογειακής αναιμίας στην αρτηριακή λειτουργία

ΧΡΗΣΤΙΑΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Τρυποσκιάδης Φίλιππος**, Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)
2. **Σκουλαρίγκης Ιωάννης**, Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Γιαμούζης Γρηγόριος**, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (15^η/20-06-2018 ΓΣΕΣ):

- | | |
|---|--|
| 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων) | Τρυποσκιάδης Φίλιππος
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |
| 2^{ος} Εξεταστής | Σκουλαρίγκης Ιωάννης
Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |
| 3^{ος} Εξεταστής | Γιαμούζης Γρηγόριος
Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |
| 4^{ος} Εξεταστής | Ποταμιάνος Σπυρίδων
Καθηγητής Γαστρεντερολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |
| 5^{ος} Εξεταστής | Ζαφειρίου Ευτέρπη
Επίκουρος Καθηγήτρια Δερματολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |
| 6^{ος} Εξεταστής | Στεφανίδης Ιωάννης
Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |
| 7^{ος} Εξεταστής | Μακαρίτσης Κωνσταντίνος
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας |

Στους γονείς μου Ιωάννη και Πελαγία

Στον αδερφό μου Κωνσταντίνο

Στον Κώστα

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	8
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	10
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ.....	13
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ABSTRACT).....	15
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	17
1.1. Ιστορική Αναδρομή.....	17
1.2. Δομή της αρτηρίας.....	18
1.3. Προσδιορισμός της αρτηριακής σκληρίας -Παράμετροι, έννοιες & ορισμοί... 21	
1.4. Παθοφυσιολογία αρτηριακής σκληρίας.....	38
1.4.1. Κολλαγόνο και ελαστίνη.....	38
1.4.2. Μεταλλοπρωτεάσες εξωκυττάριας ουσίας (MMPs) & προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs).....	40
1.4.3. Σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης & Δυσλειτουργία ενδοθηλίου.....	42
1.4.4. Αγγειακή ασβεστοποίηση.....	45
1.4.5. Αλάτι – Διατροφή.....	47
1.5. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με παράγοντες κινδύνου και νοσήματα. 52	
1.5.1. Γήρανση.....	52
1.5.2. Φύλο.....	56
1.5.3. Καρδιακή συχνότητα.....	58
1.5.4. Αρτηριακή Υπέρταση.....	60
1.5.5. Υπερλιπιδαιμία.....	63
1.5.6. Σακχαρώδης Διαβήτης.....	65
1.5.7. Μεταβολικό Σύνδρομο – Παχυσαρκία.....	68
1.5.8. Κάπνισμα.....	70
1.5.9. Στεφανιαία Νόσος.....	72

1.5.10. Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια.....	74
1.5.11. Διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο.....	76
1.6. Ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία (ετερόζυγη β-θαλασσαιμία ή στίγμα μεσογειακής αναιμίας).....	77
1.6.1. Ορισμός και μορφές θαλασσαιμίας.....	77
1.6.2. Επιδημιολογία.....	79
1.6.3. Εργαστηριακά ευρήματα.....	79
1.6.4. Παθοφυσιολογία.....	80
2. ΜΕΘΟΔΟΙ – ΥΛΙΚΑ.....	87
2.1. Πληθυσμός της μελέτης.....	87
2.2. Κριτήρια αποκλεισμού.....	87
2.3. Εργαστηριακές εξετάσεις.....	88
2.4. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης.....	88
2.5. Εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας μέσω τονομετρίας.....	89
2.5.1. Υπολογισμός του δείκτη ενίσχυσης μέσω Sphygmocor.....	90
2.5.2. Υπολογισμός της ταχύτητας σφυγμικού κύματος μέσω Sphygmocor.....	92
2.5.3. Πλεονεκτήματα της συσκευής Sphygmocor.....	96
2.5.4. Μειονεκτήματα της συσκευής Sphygmocor.....	96
2.6. Στατιστική ανάλυση.....	96
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	97
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	102
4.1. Μηχανισμοί μειωμένης αρτηριακής σκληρίας σε άτομα με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία.....	105
4.2. Περιορισμοί της μελέτης.....	107
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	110
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	111

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΧΡΗΣΤΙΔΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Adalbertstrasse 4, 40545, Düsseldorf, Γερμανία

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΣ: 0049-176 311 60 725

E-Mail: katechristidi@yahoo.gr / katechristidi@gmail.com

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 04.12.1987

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Χολαργός Αττικής

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

07 / 2015 έως σήμερα Ειδικευόμενη Ιατρός Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Ντίσελντορφ

11 / 2013 - 06 / 2015 Ειδικευόμενη Ιατρός Καρδιολογίας, Καρδιολογικό
Κέντρο Δρέσδης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

26. 8. - 2. 9. 2017 Πιστοποίηση Επείγοντος Ιατρού (Notarzt-Kurs),
Ντίσελντορφ

29. - 30. 9. 2016 Πιστοποίηση Good Clinical Practice (GCP) για την
διεξαγωγή κλινικών μελετών, Ντίσελντορφ

21. - 22. 3. 2014 Βασική και ειδική εκπαίδευση στην ακτινοπροστασία,
Δρέσδη

11 / 2012 – 02 / 2013 Εντατικό μάθημα γερμανικών, Neue Schule, Βερολίνο
(Επίπεδο C1)

14. – 15. 1. 2012 Πιστοποίηση ALS (Advanced Life Support) που διοργανώθηκε από το ERC (European Resuscitation Council), Λάρισα
- 10 / 2011 Υποψήφια Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα
- 09 / 2005 – 07 / 2011 Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα
Βαθμός: 8,54 / 10 (Άριστα)
- 06 / 2005 Απολυτήριο Λυκείου (19,4 / 20 – Άριστα)

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ - ΓΝΩΣΕΙΣ Η/Υ

Αγγλικά (C2, Cambridge English Proficiency)

Γερμανικά (C1)

Ισπανικά (B1, DELE, Instituto Cervantes)

Άριστη χρήση λογισμικού Microsoft Office, Windows

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

Υποτροφία του φιλανθρωπικού οργανισμού Ιωάννη Σ. Λάτση, 2005 - 2011

Υποτροφία από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών, 2008 - 2011, ως καλύτερη φοιτήτρια του έτους

Υποτροφία της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2008 - 2011, ως καλύτερη φοιτήτρια του έτους

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ

Favorable Pulse Wave Augmentation Indices and Left Ventricular Diastolic Profile in β -Thalassemia Minor. Chamaidi A, Karagiannis G, Christidi A, Parisis C, Koutrakis K, Xanthopoulos A, Skoularigis J, Giamouzis G, Triposkiadis FK. *Angiology*. 2017 Nov;68(10):899-906.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αν και η γενικευμένη αγγειακή σκληρία έχει αναγνωριστεί ακόμη και σε αρχαία ιατρικά κείμενα ως σήμα κατατεθέν της φυσιολογικής γήρανσης, η συστηματική επιστημονική αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας και ιδιαίτερα του τύπου που επηρεάζει τον κεντρικό αρτηριακό άξονα (δηλαδή την αορτή και τους κεντρικούς της κλάδους) έχει αποτελέσει αντικείμενο κλινικής και ερευνητικής έρευνας στις τελευταίες δεκαετίες. Έχει παρατηρηθεί ότι με τις ίδιες τιμές αρτηριακής πίεσης μερικά άτομα ανέπτυξαν καρδιαγγειακή νόσο και βλάβη των οργάνων στόχων, ενώ άλλα όχι. Αυτό οδήγησε στην διαπίστωση ότι η μηχανική των αγγείων, χαρακτηριστικό της αρτηριακής σκληρίας, μπορεί επίσης να διαδραματίζει ένα ρόλο στην εξέλιξη της καρδιαγγειακής νόσου. Συγκεκριμένα, η αρτηριακή σκληρία αποτελεί έναν πρώιμο δείκτη μορφολογικών αλλοιώσεων του αγγειακού τοιχώματος και έχει προσδιοριστεί ως ο πιο σημαντικός παθοφυσιολογικός καθοριστικός παράγοντας αύξησης της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της πίεσης παλμού και ως εκ τούτου ως αιτία καρδιαγγειακών επιπλοκών και συμβαμάτων.

Αυτές οι παρατηρήσεις καθώς και η ανάπτυξη του υπερηχογραφήματος Doppler, των μετατροπών πίεσης και της εφαρμογής της τονομετρίας παρακίνησαν την επανεμφάνιση των κλινικών εφαρμογών που ασχολούνται με τις μετρήσεις της αρτηριακής σκληρίας, ιδιαίτερα της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (1).

Η σκληρία του κεντρικού αρτηριακού συστήματος, όπως του αορτικού δέντρου, συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων σε ηλικιωμένα άτομα και σχετίζεται θετικά με συστολική υπέρταση (2), στεφανιαία νόσο και εγκεφαλικά επεισόδια (3), καρδιακή ανεπάρκεια (4) και κολπική μαρμαρυγή (5). Αποδείχθηκε μάλιστα ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, νεφρική νόσο τελικού σταδίου, σε ηλικιωμένα άτομα αλλά και στον γενικό πληθυσμό (2, 6-8). Η αρτηριακή σκληρία μπορεί να μεταβληθεί, για παράδειγμα με την άσκηση, την απώλεια βάρους και τον περιορισμό του νατρίου μπορεί να επηρεαστεί θετικά (9, 10).

Η αρτηριακή σκληρία μπορεί να προσδιοριστεί χρησιμοποιώντας διάφορες μεθόδους (11). Αναγνωρισμένες και διαδεδομένες μέθοδοι είναι οι παράμετροι του σφυγμικού κύματος, όπως η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV), η κεντρική πίεση σφυγμού, η ενίσχυση του σφυγμικού κύματος και ο δείκτης ενίσχυσης ή

αυξητικός δείκτης (AIx), που μπορούν να προσδιοριστούν με διαφορετικές εμπορικά διαθέσιμες συσκευές. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος θεωρείται άμεσο και ο δείκτης ενίσχυσης (AIx) έμμεσο μέτρο της αρτηριακής σκληρίας (12, 13).

Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν πως η β-θαλασσαιμία συνοδεύεται από ρεολογικές και βιοχημικές μεταβολές που προστατεύουν από την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου. Πρόσφατες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν το έμφραγμα του μυοκαρδίου ως σημείο αναφοράς της αθηροσκλήρωσης, καταδεικνύουν επίσης ένα προστατευτικό αποτέλεσμα της ετεροζυγωτίας για τη β-θαλασσαιμία (στίγμα β-θαλασσαιμίας) (14, 15). Ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα ως προς τη συσχέτιση του στίγματος της β-θαλασσαιμίας με την αρτηριακή σκληρία.

Η παρούσα μελέτη σχεδιάστηκε πάνω σε αυτό το θεωρητικό υπόβαθρο, με στόχο να προσθέσει κλινικά δεδομένα για την επίδραση του στίγματος της β-θαλασσαιμίας στην αρτηριακή λειτουργία, μέσω του υπολογισμού της αρτηριακής σκληρίας, όπως αυτή εκτιμάται μέσω της ταχύτητας αγωγής του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Analysis & Velocity, PWA & PWV). Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος έχει αποδειχθεί ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας εμφάνισης στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου σε υγιή άτομα (16).

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στα Εξωτερικά Ιατρεία της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω όσους με στήριξαν και συνέβαλαν στην προσπάθειά μου, εκφράζοντας αρχικά την ευγνωμοσύνη μου στα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής.

Τις βαθύτερες ευχαριστίες και την ευγνωμοσύνη μου οφείλω στον δάσκαλό μου, Καθηγητή κ. Φίλιππο Τρυποσκιάδη, ο οποίος πίστεψε στις δυνατότητές μου προτού ακόμα αποφοιτήσω από την Ιατρική Σχολή, συνέλαβε την ιδέα της παρούσας διατριβής και μου ανέθεσε την εκπόνησή της, στήριξε τις προσπάθειές μου και μου μετέδωσε πολύτιμες γνώσεις. Η άριστη επιστημονική του κατάρτιση, η κλινική του προσφορά και το ερευνητικό του έργο θα αποτελούν για μένα πάντα πρότυπο άσκησης του ιατρικού λειτουργήματος.

Ξεχωριστά ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Ιωάννη Σκουλαρίγκη για την αμεσότητα και τη συνεισφορά του στην διαμόρφωση της ιατρικής μου σκέψης.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή Καρδιολογίας κ. Γρηγόριο Γιαμούζη για την βοήθεια και τη διευκόλυνση της προσπάθειάς μου.

Θερμά ευχαριστώ την μέντορά μου, Επιμελήτρια της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας κ. Κατερίνα Χαμαϊδή για την αμέριστη υποστήριξη και την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου. Η συμβολή της στην οργάνωση, εκτέλεση και ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης ήταν θεμελιώδης. Της οφείλω την αγάπη μου προς την Καρδιολογία.

Πολύτιμη, επίσης, ήταν η βοήθεια του συναδέλφου Καρδιολόγου Γιώργου Καραγιάννη στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Ολοκληρώνοντας, θέλω να ευχαριστήσω τους γονείς μου και τον αδερφό μου για την υποστήριξη και την πίστη τους σε εμένα.

Ανυπολόγιστη είναι η συμπαράσταση και στήριξη του αγαπημένου μου συντρόφου, Ιατρού Παθολόγου Κώστα Περιστερίδη στην ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ

Εισαγωγή: Η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία ή θαλασσαιμία, που παρατηρείται στο 1,5% του παγκόσμιου πληθυσμού, κυρίως στις χώρες της Μεσογείου και συγκεκριμένα στο 6,3% του πληθυσμού στην Ελλάδα, σχετίζεται με ποικίλες ρεολογικές και βιοχημικές αλλοιώσεις που μπορούν να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή λειτουργία. Υπάρχουν αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες τα άτομα με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία παρουσιάζουν έναν προαθηρογόνο βιοχημικό φαινότυπο, ο οποίος χαρακτηρίζεται κυρίως από μείωση της χοληστερόλης λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) και συσσώρευση ουδέτερων λιπιδίων συζευγμένων με αυξημένα επίπεδα mRNA ακετυλο-συνένζυμου Α στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος. Ωστόσο αυτά τα εργαστηριακά ευρήματα έρχονται σε αντίθεση με την παρατήρηση της ύπαρξης μιας προστατευτικής επίδρασης του στίγματος της β-μεσογειακής αναιμίας κατά της υπέρτασης, της στεφανιαίας νόσου και γενικότερα κατά της καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον η αρτηριακή δυσκαμψία ή σκληρία είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα της φυσιολογικής αρτηριακής γήρανσης, αλλά συνδέεται επίσης με επιταχυνόμενες καρδιαγγειακές διαταραχές, έχοντας αναδειχθεί ως σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της καρδιαγγειακής λειτουργίας και ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στις τελευταίες δεκαετίες.

Στόχος: Ο στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογηθούν οι ελαστικές αρτηριακές ιδιότητες όπως αυτές προσδιορίζονται από τους δείκτες αύξησης (ανάλυση του σφυγμικού κύματος), καθώς επίσης από την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος σε έναν πληθυσμό υγιών ασυμπτωματικών ατόμων με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, ως μια προσπάθεια αποσαφήνισης της καρδιαγγειακής επίδρασης της τελευταίας.

Μέθοδοι και αποτελέσματα: Μελετήθηκαν 202 ασυμπτωματικά άτομα με κλασικούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, 75 άτομα με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία (ηλικίας 55.5 [42,75 - 65,25], γυναίκες 48%) και 127 υγιείς μάρτυρες (ηλικίας 57 ετών [48 - 63], γυναίκες 55,1%), τα οποία υποβλήθηκαν σε διαδερμική τονομετρία της κερκιδικής, της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας με τη βοήθεια της συσκευής SphygmoCor. Η ανάλυση του σφυγμικού κύματος αποκάλυψε ότι η αυξητική πίεση (AP), ο αυξητικός δείκτης (AIx), και ο αυξητικός δείκτης διορθωμένος ως προς την καρδιακή συχνότητα (AIx@75) ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στην ομάδα της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας σε σύγκριση με τους

μάρτυρες (μέση τιμή [διατεταρτημοριακό εύρος]: 8.75 [4625 - 13] έναντι 11 [6,5 - 14,5], $p = 0.017$; 26.5 [17,5 - 33,375] έναντι 30.5 [20,75 - 37,5], $p = 0.014$ και 22.25 [15,125 - 29,5] έναντι 27 [20,5 - 33], $p = 0.008$, αντίστοιχα). Αντίθετα, η αορτική συστολική πίεση (SBP), η αορτική πίεση παλμού (PP) και η ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο ομάδες της μελέτης.

Συμπεράσματα: Η ετερόζυγη β-θαλασσαιμία σχετίζεται με ευνοϊκούς αυξητικούς δείκτες σφυγμικού κύματος σε ασυμπτωματικά άτομα με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Τα ευρήματα αυτά είναι σύμφωνα με προηγούμενες αναφορές και έρχονται να υποστηρίξουν την πιθανή καρδιαγγειακή προστατευτική επίδραση της ετεροζυγωτίας της β-θαλασσαιμίας.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ (ABSTRACT)

Introduction: Heterozygous β -thalassemia is observed in 1.5% of the population worldwide and mainly prevalent in the Mediterranean countries, as well as in 6.3% of the population in Greece, and is associated with a variety of rheological and biochemical alterations that can affect the cardiovascular function. It has been reported that heterozygous β -thalassemia subjects have a proatherogenic biochemical phenotype, mainly characterized by a reduction in high density lipoprotein (HDL) cholesterol and an accumulation of neutral lipids coupled with increased mRNA levels of acetyl coenzyme A in peripheral blood mononuclear cells. However, these laboratory findings are in contrast with the data of many observational studies, which have shown that the β -thalassemia trait may have a protective effect against hypertension, coronary artery disease and generally arterial cardiovascular and cerebrovascular disease. In addition, arterial stiffness is a characteristic feature of normal arterial aging, but it is also associated with accelerated cardiovascular disorders and has emerged in the last decades as an important determinant of cardiac function and an independent cardiovascular risk factor.

Aim: The aim of the study was to evaluate the elastic arterial properties and the pulse wave augmentation, determined by the pulse wave analysis and pulse wave velocity in a population of healthy asymptomatic individuals with heterozygous β -thalassemia with cardiovascular factors and controls, in an effort to further clarify the cardiovascular impact of the heterozygosity of β -thalassemia.

Methods and Results: 202 asymptomatic subjects with cardiovascular risk factors were recruited, 75 heterozygous β -thalassemia subjects (55.5 [42.75 - 65.25], 48% women) and 127 healthy controls (57 years of age [48 - 63], women 55.1%), who underwent transcutaneous tonometry of radial, carotid and femoral arteries using the SphygmoCor device. Pulse wave analysis revealed that augmentation pressure (AP), augmentation index (AIx), as well as heart rate-corrected augmentation index (AIx-75) were significantly lower in the β -thalassemia heterozygote group compared to controls (mean [interval]: 8.75 [4.625-13] vs. 11 [6.5-14.5], $p = 0.017$; 26.5 [17.5 - 33.375] versus 30.5 [20.75-37.5], $p = 0.014$ and 22.25 [15.125-29.5] versus 27 [20.5 - 33], $p = 0.008$, respectively). On the contrary, there was no significant difference in the aortic systolic blood pressure (SBP), aortic pulse pressure (PP) and pulse wave velocity (PWV) between the two study groups.

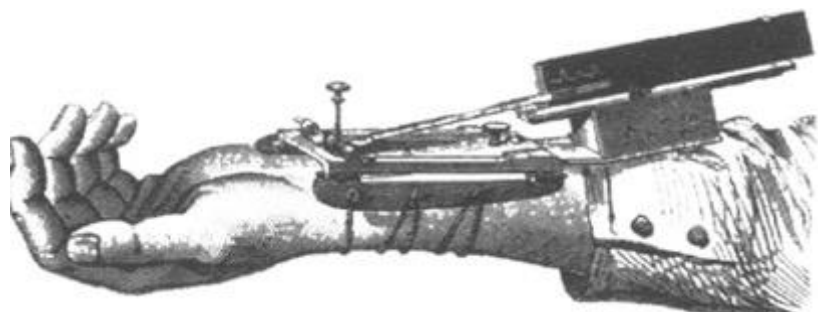
Conclusions: Heterozygous β -thalassemia is associated with favorable pulse augmentation indices in asymptomatic individuals with cardiovascular risk factors. These findings are in concordance with previous reports and provide further support for a possible cardiovascular protective effect of the heterozygosity of β -thalassemia.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. Ιστορική Αναδρομή

Το 1835 ο Julius Herisson ανέπτυξε το πρώτο σφυγμομανόμετρο, το οποίο έκανε τον χτύπο του παλμού σε μια στήλη υδραργύρου ορατό. Ο Carl Ludwig το άλλαξε σε ένα όργανο καταγραφής κύματος, που κατέγραφε αυτόματα τον σφυγμό, αλλά ο λεγόμενος κυματογράφος του βρήκε μόνο σε δοκιμές σε ζώα εφαρμογή. Δεκαεννέα χρόνια αργότερα ο Karl Vierordt συνέδεσε τις δύο συσκευές σε μία, τον σφυγμογράφο, έναν καταγραφέα σφυγμού, ο οποίος ήταν κατάλληλος για εξετάσεις ρουτίνας σε ανθρώπους. Ο Γάλλος Καθηγητής Φυσικής Ιστορίας Étienne-Jules Marey βελτίωσε περαιτέρω τη συσκευή, ούτως ώστε να μπορούν να καταγράφονται οι τότε κλινικά σημαντικές τιμές σε χαρτί (17, Εικόνα 1).

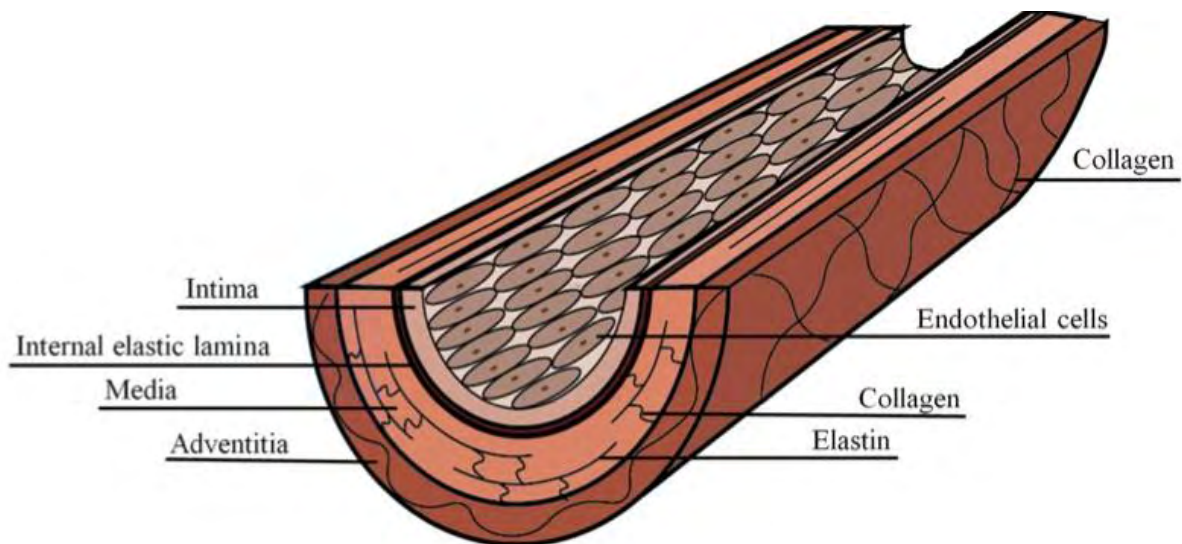
Άλλα άτομα που ενεπλάκησαν στην ανάπτυξη του καταγραφέα σφυγμού και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων ήταν οι Mahomed, Broadbent και Mackenzie (18). Ο Mahomed περιέγραψε σημαντικές αλλαγές στο σφυγμικό κύμα με την αύξηση της ηλικίας, κάτι που τότε θεωρείτο αναπόφευκτη διαδικασία γήρανσης. Με την πάροδο του χρόνου υπερίσχυσε η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης, με τη μέθοδο που εφευρέθηκε από τον Scipione Riva-Rocci, χρησιμοποιώντας μια φουσκωτή περιχειρίδα γύρω από το βραχίονα (1896) και έβαλε την ανάλυση του σφυγμικού κύματος στο παρασκήνιο.



Εικόνα 1: Ο σφυγμογράφος του Marey (1860).

1.2. Η δομή της αρτηρίας

Οι αρτηρίες είναι σύνθετες δομές, που αποτελούνται από πολλαπλές ομόκεντρες στρώσεις, κάθε μία με ξεχωριστή σύνθεση και λειτουργία. Ο έσω χιτώνας ή ενδοθήλιο (Intima) αποτελεί το εσωτερικό στρώμα της αρτηρίας και απαρτίζεται από δύο στρώματα. Το φλοιώδες στρώμα, γνωστό ως βασικός υμένας, αποτελείται από μια λεπτή βασική μεμβράνη, με εξωκυττάρια ουσία πλούσια σε πρωτεογλυκάνη και ελάχιστες ποσότητες κολλαγόνου. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνδέονται με τη βασική μεμβράνη και σχηματίζουν τον αρτηριακό αυλό ενεργώντας εν μέρει και ως ρυθμιστές της αγγειακής ομοιόστασης. Το δεύτερο στρώμα του έσω χιτώνα είναι μυοελαστικό και αποτελείται από ίνες ελαστίνης, μεμονωμένα λεία μυϊκά κύτταρα και κολλαγόνο. Ο εσωτερικός χιτώνας διαχωρίζεται από τον μέσο με οριζόντιες ίνες ελαστίνης, τον έσω ελαστικό υμένα (internal elastic lamina). Η ελαστίνη του έσω ελαστικού υμένα είναι προσανατολισμένη κατά μήκος της αιματικής ροής, ενώ στο μέσο χιτώνα είναι προσανατολισμένη κυκλικά. Ο μέσος χιτώνας (Media) πέρα από τις ίνες ελαστίνης, αποτελείται από στρώματα λείων μυϊκών κυττάρων (VSMC) και ίνες κολλαγόνου. Οι χαρακτηριστικοί υμένες του μέσου χιτώνα καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του αρτηριακού τοιχώματος και είναι υπεύθυνοι για τις ελαστικές ιδιότητές του, επιτρέποντας στην αρτηρία να επεκτείνεται και να συστέλλεται με τον παλμό του αίματος. Η εξώτατη αρτηριακή στιβάδα είναι ο έξω χιτώνας (Adventitia), η οποία αποτελείται από κυκλικά διατεταγμένα, κυματιστά ινίδια κολλαγόνου που αναμιγνύονται με ελαστίνη και περιβάλλονται από χαλαρό συνδετικό ιστό με ενδιάμεσα στρώματα λείων μυϊκών ινών, καθώς και από τα τροφοφόρα αγγεία των αγγείων (vasa vasorum). Επιπλέον, ινοβλάστες είναι διασκορπισμένοι στον έξω χιτώνα, αλλά απουσιάζουν κατά κανόνα από τα στρώματα του έσω και μέσου χιτώνα (Εικόνα 2).



Εικόνα 2: Δομή αρτηρίας.

Ως σύνθετη δομή, οι μεγάλες αρτηρίες παρουσιάζουν ένα μη γραμμικό μοτίβο τάσης-καταπόνησης και επομένως περιγράφονται καλύτερα με όρους ενός ελαστικού συντελεστή που εκτιμάται σε μια δεδομένη φυσιολογική τάση κατά μήκος της καμπύλης τάσης-καταπόνησης, και είναι γνωστός ως incremental elastic modulus (E_{inc}). Ο συντελεστής αυτός παρέχει πληροφορίες αναφορικά με τις εγγενείς ελαστικές ιδιότητες των δομών που απαρτίζουν το αρτηριακό τοίχωμα, ανεξάρτητα από τη γεωμετρία του αγγείου. Οι πρωτεΐνες εξωκυττάριας ουσίας κολλαγόνο και ελαστίνη αντιπροσωπεύουν περίπου το ήμισυ του βάρους του αγγείου και παίζουν καθοριστικό ρόλο στη μηχανική των αρτηριών. Το κολλαγόνο τύπου I και τύπου III αντιπροσωπεύουν το 60% του τοιχώματος της αρτηρίας, ενώ η ελαστίνη το 30%. Σε χαμηλά επίπεδα διάτασης, οι συμπαγείς ίνες ελαστίνης κυριαρχούν στη μηχανική, ενώ σε υψηλότερα επίπεδα παραμόρφωσης δρουν κυρίως οι ελικοειδώς προσανατολισμένες ίνες κολλαγόνου (19). Οι ίνες κολλαγόνου είναι 100-1000 φορές πιο δύσκαμπτες από την ελαστίνη και προκαλούν απότομη αύξηση του incremental elastic modulus (E_{inc}) σε υψηλότερα επίπεδα διάτασης. Υπό συνθήκες φυσιολογικής καταπόνησης, το E_{inc} είναι συνάρτηση της καταπόνησης και των συνδυασμένων επιδράσεων της ελαστίνης και του κολλαγόνου (20).

Η ξεχωριστή σύσταση του κάθε στρώματος της αρτηρίας παίζει ρόλο στις μηχανικές ιδιότητες που είναι χαρακτηριστικές για το κάθε στρώμα, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν από άτομο σε άτομο, αλλά και μεταξύ μεγάλων και μικρών αρτηριών. Παραδείγματος χάριν, υπό αξονική τάνυση ο μέσος χιτώνας παρουσιάζει σημαντικά χαμηλότερη συμμόρφωση από τον έξω χιτώνα. Υπό κυκλική τάνυση, ο μέσος χιτώνας φέρει περίπου το 60% του φορτίου και ο έξω χιτώνας φέρει το 40%. Η δε επιμήκης τάνυση λαμβάνει χώρα κυρίως στον έξω χιτώνα, φέροντας το 75% του φορτίου. Δεδομένου ότι οι μηχανικές ιδιότητες κάθε στρώματος ποικίλλουν, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα κύτταρα εντός κάθε στρώματος ανιχνεύουν τις ιδιότητες του στρώματος εντός του οποίου ευρίσκονται (21).

1.3. Προσδιορισμός της αρτηριακής σκληρίας Παράμετροι, έννοιες & ορισμοί

Οι μηχανικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος υπόκεινται ήδη εκ γενετής και ιδιαίτερα με την πάροδο του χρόνου συνεχών αλλαγών που επηρεάζουν τη λειτουργία τους στο κυκλοφορικό σύστημα. Ήδη το 1881 περιγράφηκε ότι το αρτηριακό τοίχωμα γίνεται σκληρότερο σε μεγαλύτερες ηλικίες (22), ενώ η φθίνουσα ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών, η οποία μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικές νόσους, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο ως παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια.

Η αορτή, ως η κύρια αρτηρία που εκφύεται από τη καρδιά, δεν είναι απλώς ένας άκαμπτος σωλήνας που χρησιμεύει στην ροή του αίματος. Υπάρχει αντιθέτως μία αλληλεπίδραση μεταξύ της καρδιάς και των μεγάλων αρτηριών που εκφύονται από αυτήν, καλά περιγεγραμμένη ως κοιλιο-αρτηριακή σύζευξη (ventricular - arterial coupling). Κατά τη διάρκεια της συστολής της αριστερής κοιλίας εξωθείται ένας όγκος παλμού στην ανιούσα αορτή. Έτσι προκύπτει η συστολική αρτηριακή πίεση και επομένως μια αρτηριοφλεβική διαφορά (κλίση) πίεσης που καθιστά τη ροή του αίματος δυνατή. Η μετάδοση του όγκου παλμού της καρδιάς σε ένα ελαστικό σύστημα αγωγών, όπως είναι το αρτηριακό δέντρο έχει ως αποτέλεσμα οι κεντρικές μεγάλες αρτηρίες, που είναι πλούσιες σε ελαστικά δομικά στοιχεία, να διατείνονται κατά την εξώθηση του αίματος και όπως ήδη αναφέρθηκε, να παρακρατούν ένα μέρος του όγκου παλμού, το οποίο αποδίδουν στην περιφέρεια κατά τη διάρκεια της διαστολής της καρδιάς, που δεν εξωθείται αίμα. Η διάταση και επαναφορά του αρτηριακού τοιχώματος δημιουργεί μια μηχανική διέγερση, ένα κύμα, που μεταδίδεται προς την περιφέρεια και αποτελεί το σφυγμικό κύμα.

Η αρτηριακή πίεση αποτελείται από ένα σταθερό και ένα παλμικό στοιχείο. Το σταθερό εκφράζεται με τη μέση αρτηριακή πίεση και είναι το προϊόν της καρδιακής παροχής και της αγγειακής αντίστασης. Το παλμικό μέρος μπορεί να εκφραστεί με την πίεση παλμού. Καθώς το σφυγμικό κύμα μεταδίδεται κατά μήκος μιας αρτηρίας, ασκείται στα τοιχώματά της μια μεταβολή πίεσης, υπό την οποία μεταβάλλεται τόσο η διάμετρος της αρτηρίας, όσο και η εγκάρσια διατομή της. Αυτή η μεταβολή πίεσης ονομάζεται πίεση παλμού (pulse pressure) και εξαρτάται άμεσα από τις ελαστικές ιδιότητες των αιμοφόρων αγγείων. Η πίεση παλμού είναι το πλάτος της καμπύλης πίεσης του αίματος ή αλλιώς, η διαφορά μεταξύ της συστολικής και διαστολικής πίεσης του αίματος. Η πίεση παλμού συναντά μία

ενίσχυση στην περιφέρεια. Λόγοι για την εν λόγω ενίσχυση είναι η ελάττωση της ευενδοτότητας προς την περιφέρεια καθώς και η ελάττωση της ακτίνας της αορτής. Τα τοιχώματα των τριχοειδών αγγείων διατείνονται όλο και περισσότερο, η πίεση παλμού μειώνεται σημαντικά και σύντομα δεν υφίσταται.

Η κεντρική πίεση παλμού καθορίζεται επομένως από τον όγκο παλμού, τις αντανάκλασεις του κύματος και την αρτηριακή σκληρία. Η τελευταία συμβάλλει στο φαινόμενο Windkessel, δηλαδή την ικανότητα μετατροπής της κυκλικής ροής που προέρχεται από την καρδιά σε μία σταθερή ροή στο περιφερικό επίπεδο, παρέχοντας έτσι μια βέλτιστη οξυγόνωση των ιστών. Τόσο η μέση αρτηριακή πίεση όσο και η πίεση παλμού είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες καρδιαγγειακών συμβαμάτων (23). Ενώ η μέση αρτηριακή πίεση προβλέπει τον συνολικό κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, η πίεση παλμού προβλέπει τις επιπλοκές που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση, κυρίως από τις στεφανιαίες αρτηρίες (24).

Είναι γνωστό ότι η καρδιά παράγει ένα έργο πίεσης - όγκου και ότι περίπου το 67-80% του αίματος αποθηκεύεται κατά τη διάρκεια της συστολής προσωρινά στην εγγύς αορτή και μόνο το 20-33% του όγκου του αίματος προωθείται απευθείας στην περιφέρεια (25). Η ενδοαγγειακή πίεση της αορτής είναι πάντα μεγαλύτερη από την πίεση που την περιβάλλει, με αποτέλεσμα να προκύπτει μία διατοιχωματική πίεση, που με τη σειρά της οδηγεί στη διάταση του αγγειακού τοιχώματος. Αυτή η παθητική διάταση είναι δυνατή μόνο λόγω των μηχανικών ελαστικών ιδιοτήτων και επομένως της ογκομετρικής διατασιμότητας της αορτής. Ένας τρόπος για να περιγράψει κανείς τις μηχανικές ιδιότητες των αρτηριών είναι η διατασιμότητα (D) ή αλλιώς ευενδοτότητα (C). Η ευενδοτότητα περιγράφει την απόλυτη μεταβολή του όγκου ($\Delta V =$ διάταση) λόγω μιας μεταβολής της πίεσης (ΔP), $C = \Delta V / \Delta P$. Αυξάνεται για παράδειγμα η διατοιχωματική πίεση λόγω αλλαγής του τοιχωματικού πάχους, μειώνεται η ευενδοτότητα. Το αντίστροφο πηλίκο της ευενδοτότητας είναι η ελαστικότητα ($E = \Delta P / \Delta V$) ή σκληρία.

Ως αρτηριακή σκληρία ορίζεται η αδυναμία του αρτηριακού τοιχώματος να ανταποκριθεί σε μια μεταβολή του όγκου με μια ορισμένη διάταση του τοιχώματος του αγγείου, με αποτέλεσμα την ακαμψία του αγγείου. Η μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας διακρίνεται από μεθόδους που αντικατοπτρίζουν τις συστηματικές, περιφερικές ή τοπικές ιδιότητες του τοιχώματος των αγγείων. Επιπλέον, υπάρχει μια έμμεση μέθοδος μέσω ανάκλασης κυμάτων. Υπάρχουν επεμβατικές και μη

επεμβατικές μέθοδοι και ανάλογα με την τεχνική μέτρησης, προκύπτει ένας μεγάλος αριθμός παραμέτρων, που είναι ωστόσο εν μέρει συγκρίσιμες μεταξύ τους. Για τις συστηματικές μετρήσεις υπάρχουν μοντέλα με βάση τη χωρητικότητα και την αντίσταση, που βασίζονται σε πολλές θεωρητικές υποθέσεις.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η αρτηριακή σκληρία αντιπροσωπεύει έναν σχετικά στενό όρο που αφορά μεταβολές στις μηχανικές ιδιότητες των αιμοφόρων αγγείων. Οι όροι συμμόρφωση και διατασιμότητα χρησιμοποιούνται συχνά εναλλακτικά για τη σκληρία. Ωστόσο, η συμμόρφωση και η διατασιμότητα είναι παράμετροι που μπορούν να ποσοτικοποιηθούν και έχουν μονάδες μέτρησης, σε αντίθεση με την αρτηριακή σκληρία, που είναι ένας καθαρά περιγραφικός όρος που δεν μπορεί να μετρηθεί ή να προσδιοριστεί ποσοτικά (26).

Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος είναι η κορυφαία παράμετρος για τη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας. Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται ευρέως και παρέχει μία άμεση μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας. Περιφερική σημαίνει σε αυτήν την περίπτωση μέτρηση από την καρωτίδα ως τη μηριαία αρτηρία. Οι κυματομορφές του σφυγμικού κύματος καταγράφονται στα σημεία μέτρησης της καρωτίδας και της μηριαίας. Ως ταχύτητα σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity, PWV) ορίζεται η απόσταση που διανύει το σφυγμικό κύμα στη μονάδα του χρόνου και μετριέται σε m/sec.

Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος υπολογίζει τη σκληρία μιας αρτηρίας λαμβάνοντας υπόψη τη γεωμετρική της δομή και σύμφωνα με την εξίσωση των Moens και Korteweg ορίζεται ως:

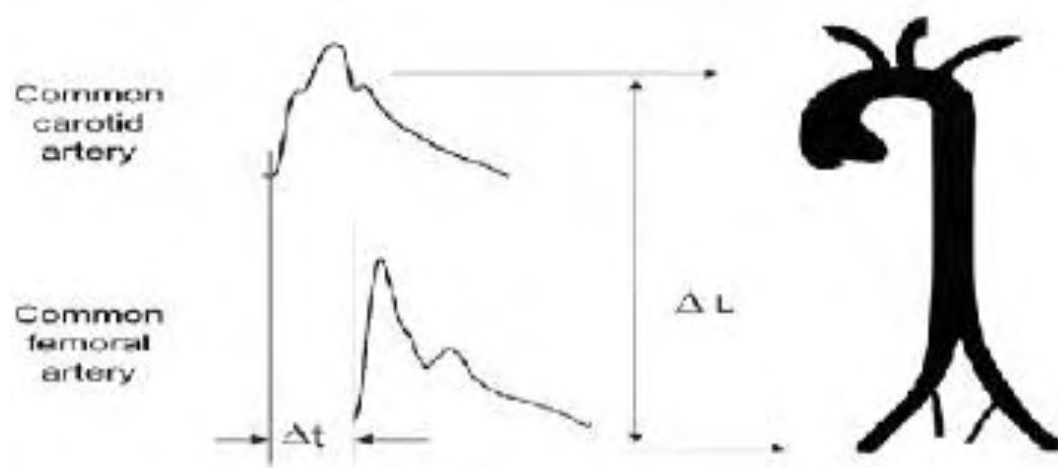
$$PWV = \sqrt{\frac{Eh}{2\rho r}}$$

Εξαρτάται από τη γεωμετρία της αρτηρίας (h = πάχος τοιχώματος, r = ακτίνα του αυλού), τις εγγενείς ελαστικές ιδιότητες των βιομορίων που απαρτίζουν το αρτηριακό τοίχωμα (E_{inc}) και την πυκνότητα του αίματος (ρ) (27, 28).

Το 1922, οι Bramwell και Hill τροποποίησαν την εξίσωση των Moens και Korteweg και πρότειναν τον υπολογισμό της ταχύτητας σφυγμικού κύματος λαμβάνοντας υπόψη την αλλαγή όγκου (ΔV), τον όγκο (V), την αλλαγή πίεσης (ΔP) και την πυκνότητα του αίματος (ρ) (18).

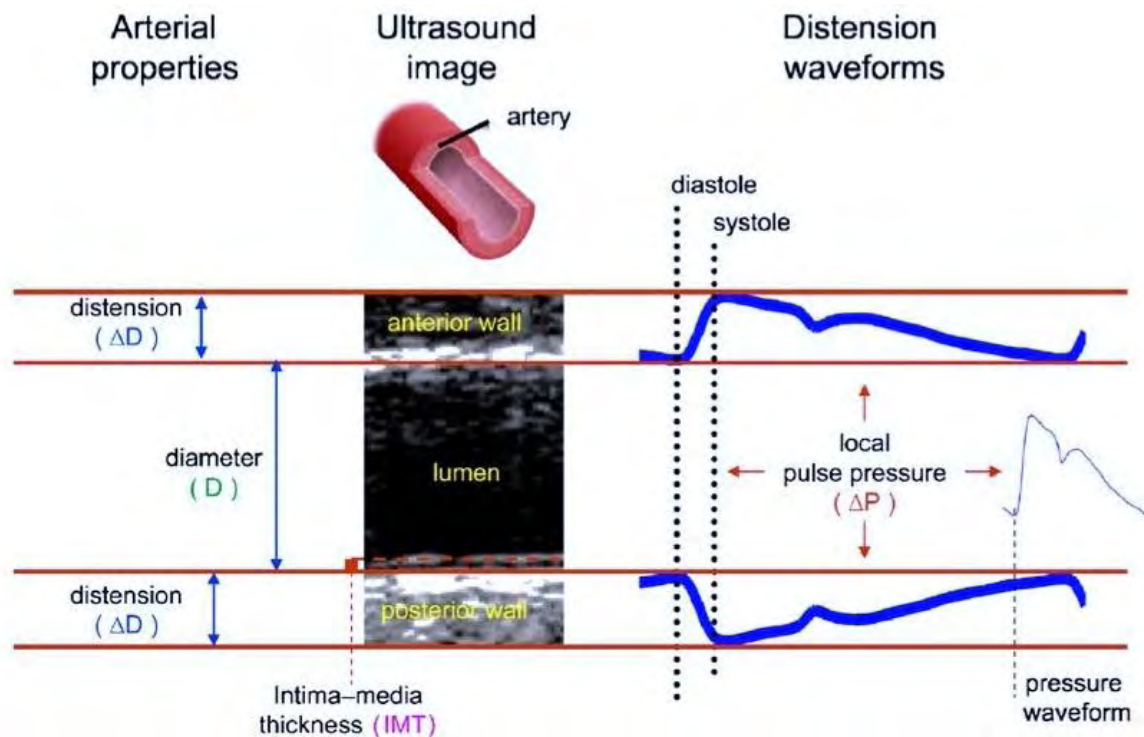
$$PWV = \sqrt{\frac{V \Delta P}{\rho \Delta V}}$$

Για τον προσδιορισμό της ταχύτητας σφυγμικού κύματος θα μπορούσε να θεωρηθεί πως αρκεί ο προσδιορισμός του κλάσματος της απόστασης που διανύει το κύμα στη μονάδα του χρόνου. Μια εναλλακτική μέθοδος μέτρησης χρησιμοποιεί το χαρακτηριστικό της αρτηριακής κυματομορφής ότι μεταξύ του τέλους της διαστολής και της έναρξης της συστολής δεν υπάρχει, ή υπάρχει ελάχιστη, παρεμβολή του ανακλώμενου κύματος πίεσης στο προσπίπτον κύμα. Με αυτή την υπόθεση, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος μπορεί να μετρηθεί μεταξύ δύο σημείων που βρίσκονται σε γνωστή απόσταση μεταξύ τους χρησιμοποιώντας το «πόδι» της κυματομορφής για τον υπολογισμό του χρόνου διέλευσης. Καθώς η εύρεση του ποδιού της κυματομορφής πίεσης μπορεί να είναι υποκειμενική ή και ανακριβής, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος μετράται από πόδι σε πόδι (foot to foot). Η μέτρηση είναι αρκετά απλή και απαιτεί μόνο δύο κυματομορφές πίεσης καταγραμμένες με επεμβατικούς καθετήρες ή μηχανικά τονόμετρα ή συσκευές ανίχνευσης παλμού που εφαρμόζονται μη επεμβατικά στο σφυγμό διαδερμικά, σε δύο σημεία των οποίων η απόσταση είναι γνωστή (Εικόνα 3). Η ταυτόχρονη καταγραφή των κυμάτων παλμού μπορεί να γίνει με δύο διαδερμικούς ανιχνευτές πίεσης. Η διαδοχική μέτρηση εκτελείται με την παράλληλη χρήση ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Η μέθοδος "foot to foot" σχετίζεται στενότερα με τη διαστολική από την συστολική πίεση, δηλαδή αντανακλά κυρίως τη διαστολική σκληρία αλλά μπορεί επίσης να περιέχει ένα συστατικό της συστολικής σκληρίας. Αυτή η μη επεμβατική μέθοδος αποτελεί μια εναλλακτική απέναντι στην εξαιρετικά σπάνια χρησιμοποιούμενη επεμβατική μέθοδο με τη βοήθεια καθετήρα. Ακόμα, η καταγραφή κύματος μπορεί να διεξαχθεί με ανιχνευτές υπερήχων Doppler. Σε γενικές γραμμές όμως, η μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος είναι η πιο κατάλληλη για χρήση σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών.



Εικόνα 3: Προσδιορισμός της ταχύτητας σφυγμικού κύματος με τη μέθοδο «foot to foot».

Η τοπική αρτηριακή σκληρία μπορεί να προσδιοριστεί κυρίως πάνω σε σχετικά επιφανειακές αρτηρίες, όπως είναι η καρωτίδα ή η βραχιόνιος αρτηρία, με τη βοήθεια των υπερήχων. Ορισμένες περιοχές της αορτής μπορούν επίσης να μετρηθούν με τη μέθοδο της μαγνητικής τομογραφίας. Το θεωρητικό υπόβαθρο βασίζεται στην ταυτόχρονη μέτρηση των αλλαγών στην διάμετρο του αγγείου και την ανίχνευση της μεταβολής της πίεσης κατά τη διάρκεια της συστολής. Υποθέτοντας ότι το προσδιοριζόμενο αγγείο είναι κυκλικό μπορεί να υπολογιστεί η διαφορά της επιφάνειας του αυλού. Ως παράμετρος χρησιμοποιείται η διατασιμότητα, η σχετική αλλαγή στην επιφάνεια του αυλού σε μια δεδομένη τοπική μεταβολή της πίεσης. Δεδομένου ότι ο υπερηχογράφος προσφέρει επίσης τη δυνατότητα προσδιορισμού του πάχους του μέσου χιτώνα, μπορεί να προσδιοριστεί και η μηχανική ιδιότητα του ίδιου του τοιχώματος, που αντιπροσωπεύεται από το μέτρο ελαστικότητας του Young (Young's elastic modulus) (18). Το μέτρο ελαστικότητας του Young εκφράζει την παραμόρφωση ενός μονοδιάστατου σώματος, ενός σώματος δηλαδή με μεγάλο μήκος και μικρή διατομή, και ισούται με την τάση που εφαρμόζεται στο σώμα και το παραμορφώνει κατά μήκος, προς την μεταβολή του μήκους του. Η τοπικά υπολογισμένη αρτηριακή σκληρία είναι μια άμεση μέθοδος χωρίς θεωρητικά μοντέλα και είναι κατάλληλη για παθοφυσιολογικά και φαρμακολογικά ερωτήματα. Σε αντίθεση με την ευενδοτότητα ή την αρτηριακή σκληρία, όροι οι οποίοι παρέχουν πληροφορίες αναφορικά με την ελαστικότητα της αρτηρίας ως μιας κοίλης γεωμετρικής δομής, ο συντελεστής elastic incremental modulus (E_{inc}) παρέχει πληροφορίες αναφορικά με τις εγγενείς ελαστικές ιδιότητες των δομών που απαρτίζουν το αρτηριακό τοίχωμα, ανεξάρτητα από τη γεωμετρία του αγγείου (29). Στην Εικόνα 4 φαίνεται σχηματικά ο υπολογισμός της τοπικής αρτηριακής σκληρίας.



Distensibility:	$(2\Delta D \times D + \Delta D^2)/(\Delta P \times D^2)$	$(10^{-3} \text{ kPa}^{-1})$
Compliance:	$\pi (2D \times \Delta D + \Delta D^2)/(4 \times \Delta P)$	$(\text{mm}^2 \text{ kPa}^{-1})$
Young's modulus:	$D/(\text{IMT} \times \text{distensibility})$	(kPa)

Εικόνα 4: Αρτηριακές ιδιότητες που προκύπτουν με υπερηχογραφική μέτρηση της τοπικής αρτηριακής σκληρίας. Οι δύο παχιές γραμμές αντιπροσωπεύουν την κίνηση του αγγειακού τοιχώματος κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου.

Πηγή: Stehouwer, C.D., Henry, R.M., Ferreira, I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: A pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008, 51, 527–539. Αναδημοσίευση κατόπιν άδειας (Αριθμός: 4261301442918).

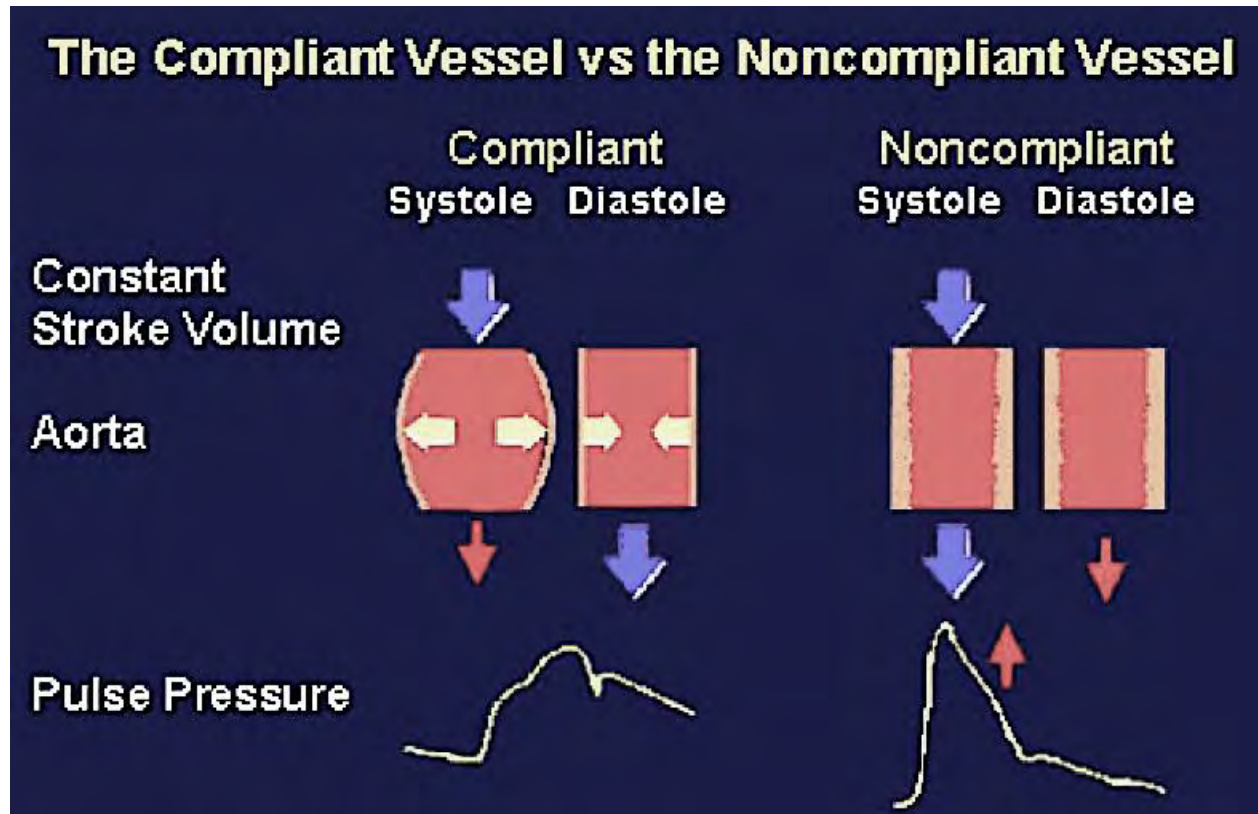
Στο σημείο αυτό πρέπει να γίνει αναφορά στο μοντέλο του Windkessel, που σχεδιάστηκε στα τέλη του 1800 από τον Γερμανό φυσιολόγο Otto Frank, ο οποίος περιέγραψε την καρδιά και το αρτηριακό σύστημα ως ένα κλειστό υδραυλικό κύκλωμα. Το κύκλωμα αυτό περιλάμβανε μια αντλία νερού συνδεδεμένη με ένα θάλαμο, γεμάτο με νερό εκτός από ένα κενό αέρα. Καθώς το νερό αντλείται, συμπιέζει τον αέρα, ο οποίος με τη σειρά του ωθεί το νερό έξω από τον θάλαμο. Τα μοντέλα θαλάμου αέρα χρησιμοποιούνται ευρέως για να αναπαραστήσουν το φορτίο που αναλαμβάνει η καρδιά κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Συσχετίζουν την αρτηριακή πίεση με τη ροή του αίματος στην αορτή και χαρακτηρίζουν την αρτηριακή ευενδοτότητα, την περιφερική αντίσταση και την αδράνεια της ροής του αίματος. Πρέπει ωστόσο να τονιστεί ότι το μοντέλο αυτό χαρακτηρίζει μόνο τις μεγάλες κεντρικές αρτηρίες, καθώς τα αρτηρίδια μυϊκού τύπου παρουσιάζουν μειωμένη ευενδοτότητα και αυξημένη περιφερική αντίσταση.

Οι μεγάλες κεντρικές αρτηρίες διατείνονται παθητικά με κάθε συστολή της καρδιάς και χαλαρώνουν κατά τη διαστολή. Η με αυτόν τον τρόπο αποθηκευόμενη πίεση και ο όγκος απελευθερώνονται και πάλι με σκοπό να καταστεί δυνατή μια συνεχής ροή αίματος. Σαφής μετάπτωση από το ένα είδος αρτηρίας στο άλλο δεν παρατηρείται, αλλά το αρτηριακό δέντρο γίνεται σε κάθε περίπτωση ολοένα και λιγότερο ελαστικό και με μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λεία μυϊκά κύτταρα καθώς απομακρύνεται από την καρδιά. Αυτό συνεπάγεται μεγαλύτερη αρτηριακή σκληρία καθώς μεταβαίνουμε από τις κεντρικές αρτηρίες ενός υγιούς ατόμου προς τις περιφερικές.

Το σφυγμικό κύμα είναι ένα μίγμα από ένα κύμα που παράγεται από την καρδιά και επεκτείνεται προς την περιφέρεια (προσπίπτον κύμα) και από την ανάκλασή του από την περιφέρεια. Όσο πιο σκληρό είναι το τοίχωμα μιας αρτηρίας, τόσο ταχύτερα μεταδίδεται το σφυγμικό κύμα κατά μήκος αυτής. Επομένως η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αυξάνεται καθώς μεταβαίνουμε από τις κεντρικές, ελαστικού τύπου αρτηρίες προς τις περιφερικές, μυϊκού τύπου αρτηρίες. Αυτό το φυσιολογικό φαινόμενο παρατηρείται στα νέα άτομα, καθώς με την πάροδο της ηλικίας οι κεντρικές αρτηρίες σκληραίνουν ταχύτερα και περισσότερο σε σχέση με τις περιφερικές.

Οι αλλαγές πίεσης προηγούνται της πραγματικής ροής του αίματος και μπορούν να προσδιοριστούν από όλα τα εύκολα προσβάσιμα αγγεία του σώματος (30). Αν υπάρχει μια αυξημένη αρτηριακή σκληρία, η ενέργεια που αποθηκεύεται κατά τη

διάρκεια της συστολής των μεγάλων και ελαστικών αγγειακών τοιχωμάτων συνεχώς μειώνεται και δρομολογείται απευθείας στην περιφέρεια. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 5, με σταθερό όγκο παλμού αυξάνεται η ταχύτητα και η καμπύλη συστολικής πίεσης του αίματος (31).



Εικόνα 5: Απεικόνιση της καμπύλης παλμού σε ελαστική (αριστερά) και άκαμπτη (δεξιά) αορτή. Τα βέλη δείχνουν πόσο διαφορετικά αποθηκεύεται η ενέργεια κατά τη διάρκεια της συστολής στην αορτή και απελευθερώνεται ξανά στη διαστολή και ότι υπάρχει μια αλλαγή στο κύμα παλμού.

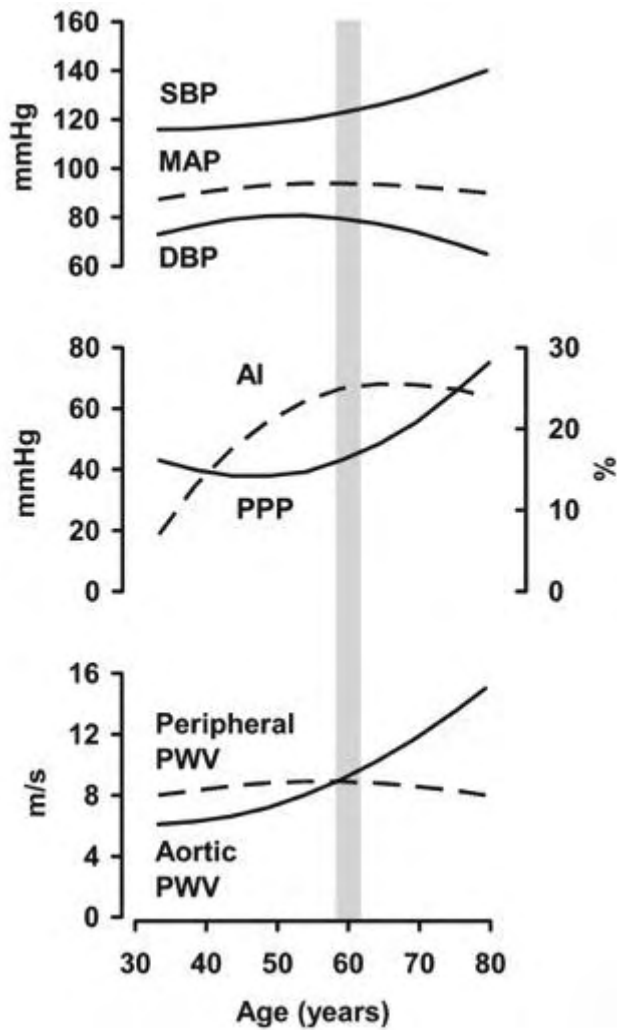
Πηγή: Bentley DW, Izzo JL. Hypertension in the elderly: a pathophysiologic approach to therapy. *J Am Geriatr Soc.* 1982; 30 (5): 352-359. Αναδημοσίευση κατόπιν άδειας (Αριθμός: 4261300923848).

Πρέπει να επισημανθεί ότι η ταχύτητα σφυγμικού κύματος δεν πρέπει να συγχέεται με την ταχύτητα της αιματικής ροής. Πράγματι, ενώ η ταχύτητα σφυγμικού κύματος κυμαίνεται φυσιολογικά από 4 έως 5 m / sec στην κεντρική αορτή και από 9 έως 12 m / sec στις περιφερικές μυϊκού τύπου αρτηρίες, η ταχύτητα της αιματικής ροής είναι της τάξης των cm / sec. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αντιπροσωπεύει την ταχύτητα μετάδοσης της ενέργειας κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος, ενώ η ταχύτητα της αιματικής ροής εκφράζει τη μετατόπιση μάζας μέσα στην ασυμπίεστη στήλη αίματος. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος έχει γίνει αποδεκτή ως η πιο απλή, ισχυρή και επαναλήψιμη μέθοδος για τον προσδιορισμό της αρτηριακής σκληρίας. Αυτή υπολογίζεται μεταξύ δυο προκαθορισμένων σημείων του αρτηριακού δέντρου. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος μεταξύ της κοινής καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας, η οποία υπολογίζεται με τη χρήση της επιφανειακής τονομετρίας θεωρείται ως ο «χρυσός κανόνας» στη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας και έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες καταδεικνύοντας μια ισχυρή ανεξάρτητη προγνωστική αξία για την εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων (6).

Οι τιμές αναφοράς για την ταχύτητα σφυγμικού κύματος έχουν καθοριστεί σε 1455 υγιή άτομα και σε μεγαλύτερο πληθυσμό 11.092 ατόμων με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, σύμφωνα με την ηλικία και τις τιμές της αρτηριακής πίεσης (32). Αν και η σχέση μεταξύ της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων είναι συνεχής, αρχικά προτάθηκε ένα όριο 12 m / s ως μια συντηρητική εκτίμηση των σημαντικών μεταβολών της αορτικής λειτουργίας σε υπερτασικά άτομα μέσης ηλικίας και συμπεριλήφθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες ESH / ESC για την θεραπεία της υπέρτασης (33). Αυτό το όριο βασιζόταν στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος βάσει της απόστασης μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας και αναθεωρήθηκε πρόσφατα στα 10 m / s, προκειμένου να ομαλοποιηθούν οι τιμές της ταχύτητας σφυγμικού κύματος σύμφωνα με την αρτηριακή οδό (34). Συνεπώς, ο ερευνητής θα πρέπει να χρησιμοποιεί κατά προτίμηση την άμεση απόσταση καρωτίδας-μηριαίας και να πολλαπλασιάζει κατά 0,8 υπερεκτιμώντας οριακά την πραγματική διανυθείσα απόσταση μόνο κατά 0,4% (34). Το νέο όριο περιλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες ESH / ESC του 2013 για τη θεραπεία της υπέρτασης.

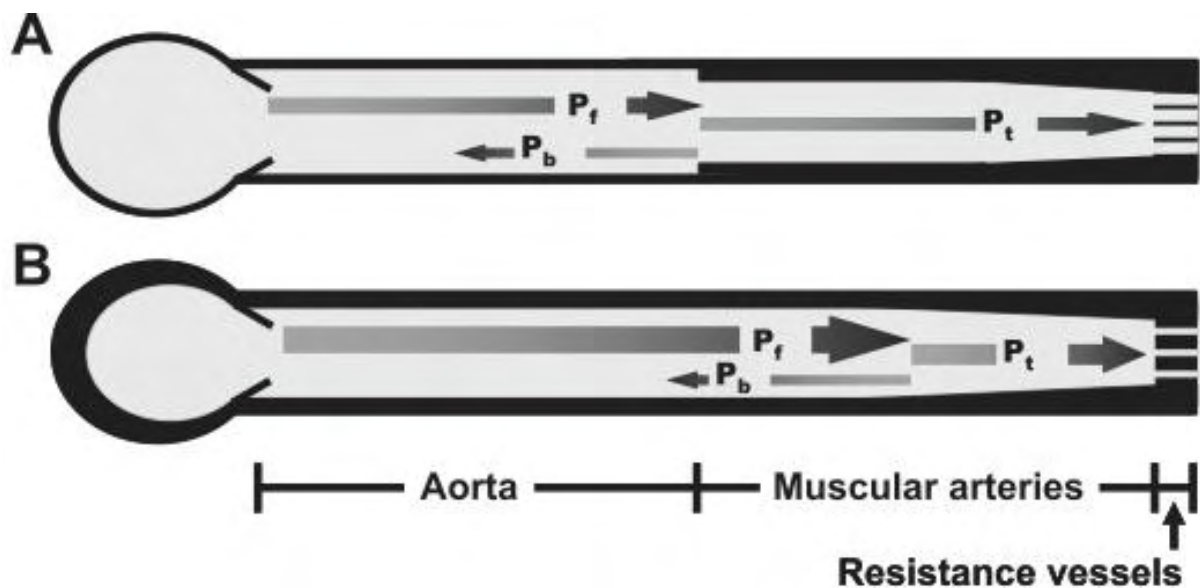
Σύμφωνα με τους Mitchell et al., μια σημαντική αιμοδυναμική μετάβαση εμφανίζεται περίπου στο 60ό έτος ηλικίας (Εικόνα 6), όταν η μέση αρτηριακή πίεση φτάνει ένα μέγιστο επίπεδο και αρχίζει να ελαττώνεται, ενώ η περιφερική πίεση παλμού φθάνει ένα ελάχιστο επίπεδο και αυξάνεται δραματικά στη συνέχεια. Λόγω της αυξανόμενης πίεσης παλμού με σταθερή ή ελαττωμένη μέση αρτηριακή πίεση, η συστολική πίεση αυξάνεται και η διαστολική πίεση μειώνεται. Αυτή η φάση της ταχείας αυξανόμενης πίεσης παλμού συνοδεύεται από παράλληλη αύξηση του πλάτους του προσπιπτομένου κύματος και σταθερό ή μειωμένο δείκτη ενίσχυσης παρά την προοδευτικά αυξανόμενη ταχύτητα σφυγμικού κύματος, υποδεικνύοντας ότι η ανάκλαση κυμάτων δεν συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της πίεσης παλμού με την ηλικία σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (29).

Μια σημαντική αύξηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και της κυματικής αντίστασης, σε συνδυασμό με μία δεδομένη έλλειψη σκληρίας στις μεγάλες περιφερικές μυϊκές αρτηρίες με την αύξηση της ηλικίας, μειώνει την κανονική αναντιστοιχία κυματικής αντίστασης μεταξύ της κεντρικής αορτής και της περιφέρειας (Εικόνα 7 A & B). Ως αποτέλεσμα, η ανάκλαση από τις εγγύς θέσεις ανάκλασης μπορεί να εξασθενήσει, οδηγώντας σε αυξημένη μετάδοση της ενέργειας παλμικότητας στις μικρότερες αρτηρίες και στην περιφερική μικροκυκλοφορία (Εικόνα 7B). Αυτό το «ταίριασμα κυματικής αντίστασης» μεταξύ αορτής και μυϊκών αρτηριών παρέχει μια εξήγηση για την παρατηρούμενη μείωση στην σχετική ανάκλαση κυμάτων καθώς αυξάνεται η πίεση παλμού πέραν του 60ού έτους ηλικίας και μπορεί να συμβάλλει στη συσχέτιση μεταξύ αορτικής ακαμψίας και ασθενειών μικροαγγειακής αιτιολογίας (29).



Εικόνα 6: Μια σχηματική απεικόνιση των κατά προσέγγιση προτύπων μεταβολής των θεμελιωδών παλμικών αιμοδυναμικών μετρήσεων με την πάροδο της ηλικίας. Η περιφερική συστολική πίεση του αίματος (SBP), η διαστολική πίεση του αίματος (DBP) και η μέση αρτηριακή πίεση (MAP) αυξάνονται σε μέτριο βαθμό πριν από την ηλικία των 60 ετών, ενώ η πίεση σφυγμού πέφτει ελαφρώς. Κατά τη διάρκεια αυτής της πρώιμης φάσης, ο δείκτης ενίσχυσης (AI) αυξάνει δραματικά, ενώ η αορτική και περιφερική ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) αλλάζουν σε μέτριο βαθμό. Αντιθέτως, μετά από το 60ό έτος της ηλικίας, η πίεση παλμού αυξάνεται δραματικά και ο δείκτης ενίσχυσης (AI) σταθεροποιείται παρά την συνεχιζόμενη αύξηση της αορτικής ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV). Σε αυτό το σημείο μετάπτωσης, η αορτική PWV συναντά και ακολούθως υπερβαίνει την περιφερική PWV, οδηγώντας σε μια μείωση της ανάκλασης σε αυτόν τον κόμβο (Εικ. 3B), πιθανότατα εξηγώντας τη σταθεροποίηση του AI παρά την αύξηση της αορτικής PWV.

Πηγή: Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: Implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 105:1652–1660. Δεν χρειάστηκε άδεια για την αναδημοσίευση.



Εικόνα 7: Α: Ένα απλοποιημένο μοντέλο του αρτηριακού συστήματος με ένα μόνο κύριο σημείο ανάκλασης στην διεπαφή μεταξύ αορτής και μυϊκών αρτηριών. Όταν το προσπίπτον κύμα (P_f) συναντά το ανακλώμενο, ένα μέρος μόνο ανακλάται (P_b) και το μεγαλύτερο μέρος μεταδίδεται (P_t).

Β: Με τη σκληρία της αορτής (συμβολίζεται με παχύτερο τοίχωμα), η αναντιστοιχία αντίστασης μειώνεται, η ανακλώσα τοποθεσία μετατοπίζεται περιφερικά, ένα μικρότερο κλάσμα του P_f ανακλάται, και ως εκ τούτου μεγαλύτερο μέρος μεταδίδεται στη μικροκυκλοφορία, η οποία μπορεί να πυροδοτήσει το υπερτροφικό remodeling.

Πηγή: Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: Implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008; 105:1652–1660. Δεν χρειάστηκε άδεια για την αναδημοσίευση.

Μία έμμεση μέθοδος υπολογισμού της αρτηριακής σκληρίας είναι η ανάλυση του σφυγμικού κύματος (PWA). Μπορεί να πραγματοποιηθεί επεμβατικά με τη βοήθεια ενός καθετήρα ή μη επεμβατικά με τη βοήθεια ενός διαδερμικού αισθητήρα πίεσης στην καρωτίδα ή στην κερκιδική αρτηρία. Κατά τη μέτρηση επί της κερκιδικής αρτηρίας προκύπτει με την εφαρμογή μαθηματικής εξίσωσης η κεντρική αρτηριακή πίεση και η πίεση παλμού (SphygmoCor).

Το σφυγμικό κύμα διαμορφώνεται από την αριστερή κοιλιακή συστολή, τις ιδιότητες του αίματος (π.χ. ιξώδες), και τα χαρακτηριστικά του αρτηριακού δέντρου. Διαδίδεται προς τα εμπρός κατά τη διάρκεια της συστολής μέχρι να φτάσει στα σημεία διακλάδωσης, που συναντά περιοχές τυρβώδους ή στάσιμης ροής ή αλλαγές στην διάμετρο του αυλού, στις οποίες το κύμα ανακλάται πίσω. Το τελικό σφυγμικό κύμα στο αγγείο είναι το άθροισμα των προς τα εμπρός και των ανακλώμενων κυμάτων. Αυτό το ανακλώμενο κύμα είναι σημαντικό, διότι φυσιολογικά θα έπρεπε να επιστρέφει μαζικά στην κεντρική κυκλοφορία κατά την πρώιμη διαστολή και να αυξάνει την στεφανιαία ροή του αίματος. Αυτό συμβαίνει σε άτομα με ελαστικές αρτηρίες. Στην περίπτωση ατόμων με σκληρές αρτηρίες, το μεγαλύτερο μέρος του ανακλώμενου κύματος επιστρέφει στην κεντρική κυκλοφορία νωρίτερα, στο τέλος της συστολής, αυξάνοντας έτσι το καρδιακό μεταφορτίο και μειώνοντας την στεφανιαία αιμάτωση (11). Αυτή η ευνοϊκή αύξηση της αορτικής πίεσης ονομάζεται αυξητική πίεση ή πίεση ενίσχυσης (Augmentation pressure).

Επειδή η αυξητική πίεση είναι ένα θεμελιώδες χαρακτηριστικό στην αορτική φυσιολογία και επειδή είναι στενά συνδεδεμένη με τη φυσική κατάσταση του αρτηριακού συστήματος, μια μαθηματική εξίσωση αυτής της παραμέτρου χρησιμοποιείται ευρέως στην ανάλυση του σφυγμικού κύματος. Αυτό το παράγωγο ονομάζεται κεντρικός δείκτης ενίσχυσης ή αυξητικός δείκτης (Augmentation Index, AIx) και χρησιμεύει ως σημαντικός δείκτης αορτικής σκληρίας. Η Εικόνα 8 απεικονίζει τον υπολογισμό του αυξητικού δείκτη.

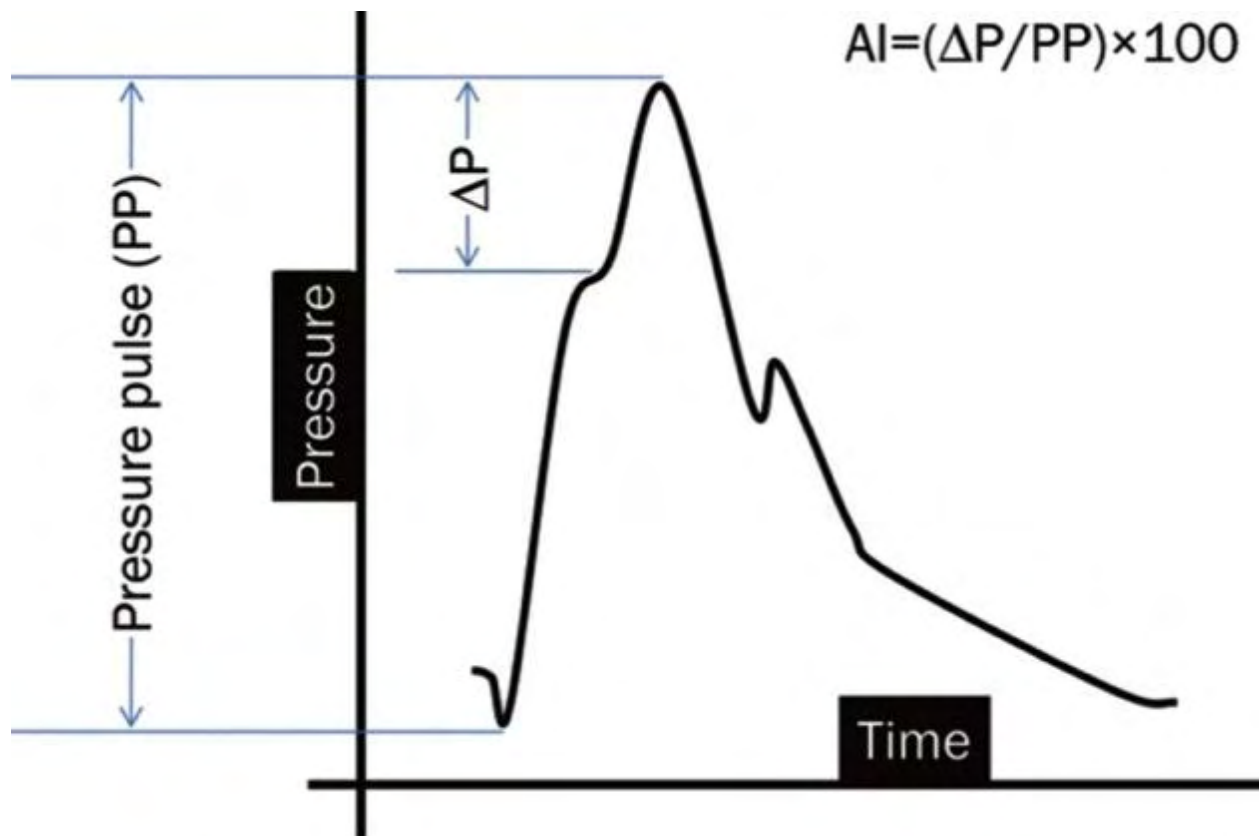
Ο αυξητικός δείκτης περιγράφει το ποσοστό αύξησης της συστολικής καμπύλης σε σχέση με την πίεση παλμού ως αποτέλεσμα της αντανάκλασης των κυμάτων. Εάν υπάρχει κεντρική αορτική σκληρία, το ανακλώμενο κύμα φθάνει νωρίτερα και αυξάνει το συστολικό μέρος της καμπύλης παλμού, ούτως ώστε να αυξάνεται ο αυξητικός δείκτης. Η αναδρομική συνιστώσα του παλμικού κύματος φθάνει στην καρδιά ήδη στην πρώιμη συστολή και αυξάνει το αρχικό κύμα με τέτοιο τρόπο,

ώστε η συνολική πίεση παλμού να αυξάνεται. Η συνέπεια είναι η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης που προκαλείται από τη σύντηξη των δύο συνιστωσών κύματος πίεσης και συνεπώς αύξηση του μεταφορτίου με αυξημένη ζήτηση οξυγόνου από το μυοκάρδιο (35).

Για τον προσδιορισμό της ενίσχυσης πρέπει να προσδιοριστεί η απόκλιση μεταξύ του αρχικού και του ανακλώμενου κύματος. Εάν τα δύο αυτά επιμέρους κύματα δεν έχουν συγχωνευτεί, ο προσδιορισμός της αύξησης είναι τεχνικά απλός, καθώς οι δύο διαφορετικές κορυφές πίεσης μπορούν να διαχωριστούν. Η αύξηση είναι αρνητική στην περίπτωση αυτή, επειδή το αρχικό κύμα έχει υψηλότερο επίπεδο πίεσης από την ηχώ του. Σε ένα επικαλυπτόμενο σφυγμικό κύμα η ενίσχυση αντανακλά την πίεση, με την οποία το ανακλώμενο κύμα αυξάνει τον αρχικό άξονά του. Η αξιολόγηση σε αυτήν την περίπτωση των συγχωνευμένων κυμάτων γίνεται πιο δύσκολη. Η αύξηση ως άμεση παράμετρος της αντανάκλασης του σφυγμικού κύματος και επομένως ως έμμεση μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας είναι θετική (30).

Ο αυξητικός δείκτης δεν αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο προσδιορισμού της αρτηριακής σκληρίας, καθώς επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η διάρκεια του καρδιακού κύκλου (και κατά συνέπεια του καρδιακού ρυθμού), η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, το εύρος του ανακλώμενου κύματος, η διαστολική αρτηριακή πίεση και το ύψος του ασθενούς. Σε αντίθεση με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, η οποία είναι ένα άμεσο μέτρο της αρτηριακής σκληρίας, ο αυξητικός δείκτης αποτελεί μόνο μια έμμεση μέθοδο μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας. Ωστόσο, δεν παύει να παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τις ανακλάσεις των κυμάτων (33).

Ο κεντρικός αυξητικός δείκτης και η κεντρική πίεση παλμού αποδείχθηκαν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της θνησιμότητας σε νεφρική νόσο τελικού σταδίου (36) και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (37).



Εικόνα 8: Σχηματική απεικόνιση ενός αορτικού σφυγμικού κύματος.

PP: πίεση παλμού, AIx: αυξητικός δείκτης.

Πηγή: Shirwany NA, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2010;31(10):1267-1276. Αναδημοσίευση κατόπιν άδειας (Αριθμός άδειας: 4261300615912).

Πρέπει να σημειωθεί πως η συστολική αρτηριακή πίεση και πίεση παλμού στη βραχιόνιο αρτηρία δεν πρέπει να συγχέονται με την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση και πίεση παλμού, που υπολογίζονται συνήθως στο επίπεδο της καρωτίδας. Η βραχιόνιος συστολική αρτηριακή πίεση και πίεση παλμού υπερεκτιμούν την κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση και κεντρική πίεση παλμού, ειδικά σε νεαρά άτομα. Πράγματι, στις περιφερικές αρτηρίες, τα σημεία αντανάκλασης είναι πιο κοντά από ό,τι στις κεντρικές αρτηρίες, και τα ανακλώμενα κύματα ταξιδεύουν ταχύτερα σε περιφερικές αρτηρίες παρά σε κεντρικές αρτηρίες, οι οποίες σε νεαρά άτομα είναι λιγότερο δύσκαμπτες, οδηγώντας έτσι σε υπερεκτίμηση της κεντρικής αρτηριακής πίεσης.

Συμπερασματικά, η μέτρηση του κεντρικού αυξητικού δείκτη, της πίεσης παλμού και τη ταχύτητας σφυγμικού κύματος είναι χρήσιμοι δείκτες για την εκτίμηση της αγγειακής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και ιδίως αρτηριακή υπέρταση. Ο πιο αξιόπιστος δείκτης της αρτηριακής σκληρίας παραμένει η ταχύτητα σφυγμικού κύματος, όμως υπό το φως πιο πρόσφατων μελετών επιπλέον σημαντικές πληροφορίες μπορούν να αντληθούν με τη μέτρηση του κεντρικού αυξητικού δείκτη και της πίεσης παλμού.

1.4. Παθοφυσιολογία αρτηριακής σκληρίας

Μελέτες πάνω στις αρτηριακές ιδιότητες εστίασαν στην μηχανική των ρευστών και τον αντίκτυπο των αιμοδυναμικών και ανακλαστικών ιδιοτήτων των κυμάτων στην ανάπτυξη της αρτηριακής σκληρίας. Η αρτηριακή σκληρία αναπτύσσεται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ σταθερών και δυναμικών αλλαγών που περιλαμβάνουν δομικά και κυτταρικά στοιχεία του τοιχώματος του αγγείου. Μηχανικοί παράγοντες, όπως αιμοδυναμικές μεταβολές, και χυμικοί παράγοντες, που περιλαμβάνουν ορμόνες σαν την αγγειοτενσίνη II, το αλάτι και τη γλυκόζη, αλληλεπιδρούν για να επηρεάσουν την αναδιαμόρφωση των αγγείων. Οι αλλαγές που τελικά οδηγούν στην αρτηριακή σκληρία μπορεί ωστόσο να συμβούν με ποικίλους τρόπους σε κοινά νοσήματα, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η νεφρική ανεπάρκεια (38).

1.4.1. Κολλαγόνο & Ελαστίνη

Η σταθερότητα, η ανθεκτικότητα, καθώς και η συμμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος εξαρτώνται από τη συμβολή των δύο βασικών δομικών πρωτεϊνών: του κολλαγόνου και της ελαστίνης. Η σχετική περιεκτικότητα των μορίων αυτών κανονικά διατηρείται σταθερή μέσω μιας αργής, αλλά δυναμικής διαδικασίας παραγωγής και εκφύλισης. Η απορρύθμιση αυτής της ισορροπίας, κυρίως με τη διέγερση μιας φλεγμονώδους διαδικασίας, οδηγεί σε υπερπαραγωγή κολλαγόνου και ανώμαλο κατακερματισμό ελαστίνης, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αρτηριακής σκληρίας (39). Αυξημένη πίεση αυλού ή υπέρταση διεγείρουν επίσης την παραγωγή κολλαγόνου (40). Ιστολογικές εξετάσεις του έσω χιτώνα των σκληρυμένων αγγείων αποκάλυψαν ανώμαλα και συγκεχυμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, αυξημένο κολλαγόνο, ξεφτισμένα και σπασμένα μόρια ελαστίνης, διήθηση των λείων μυϊκών κυττάρων, μακροφάγα και μονοκύτταρα, καθώς και αυξημένα ποσότητα μεταλλοπρωτεασών (MMPs), αυξητικού παράγοντα (TGF), ενδοκυτταρικών μορίων κυτταρικής προσκόλλησης (ICAM) και κυτοκινών (41).

Συγκεκριμένα, οι ίνες ελαστίνης χαρακτηρίζονται από έναν εξαιρετικά χαμηλό ρυθμό ανανέωσης *in vivo*, και αυτή η σχετική μακροζωία επιτρέπει τη συσσώρευση αλλαγών σχετιζόμενων με την ηλικία που προκαλούνται κατά κύριο λόγο από το θρυμματισμό, την ασβεστοποίηση και την αποικοδόμηση μεταλλοπρωτεασών

(MMPs). Καθώς οι ίνες ελαστίνης αποσυντίθενται, χάνουν τη λειτουργικότητά τους. Η αποτυχία κόπωσης του τοιχώματος από το παλμικό στρες μπορεί να προκαλέσει τον κατακερματισμό της ελαστίνης καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, ως μια μακροχρόνια διαδικασία (42). Επιπλέον η αύξηση του ασβεστίου στο αρτηριακό τοίχωμα που παρατηρείται με την πάροδο της ηλικίας διευκολύνει την άμεση σύνδεση ιόντων ασβεστίου με ίνες ελαστίνης, προκαλώντας ασβεστοποίηση. Η ενζυματική αποικοδόμηση της ελαστίνης προκαλείται από μεταλλοπρωτεάσες. Με την πάροδο της ηλικίας παρατηρήθηκε αυξημένη δραστηριότητα των ελαστασών MT1-MMP και MMP-2, και μάλιστα η MMP-2 βρέθηκε κοντά σε τεμαχισμένες ίνες ελαστίνης εντός της αορτής (43). Η δυσλειτουργία των μεταλλοπρωτεασών είναι ήδη γνωστό ότι παίζει ρόλο στην καρδιαγγειακή παθολογία της υπέρτασης και του ανευρύσματος. Παρόλο που η περιεκτικότητα σε απόλυτη ελαστίνη στην αορτή παραμένει σχετικά σταθερή με την ηλικία, η συγκέντρωση της ελαστίνης μειώνεται και συνοδεύεται από σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης κολλαγόνου (44).

Σε αντίθεση με την ελαστίνη, η συγκέντρωση κολλαγόνου και στα τρία στρώματα του αρτηριακού τοιχώματος αυξάνεται με την ηλικία, αλλάζοντας την ισορροπία ελαστίνης - κολλαγόνου που ρυθμίζει την φυσιολογική αρτηριακή μηχανική. Η ίνωση του μέσου χιτώνα συμβαίνει ως συνέπεια των ινών κολλαγόνου που αντικαθιστούν τα λεία μυϊκά κύτταρα (VSMCs). Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι τα ηλικιωμένα ενδοθηλιακά κύτταρα παρουσιάζουν μορφολογικές μεταβολές που μοιάζουν με τον φαινότυπο των λείων μυϊκών κυττάρων και εκφράζουν αλφα-ακτίνη και κολλαγόνο I, υποδηλώνοντας ότι μπορούν επίσης να εναποθέσουν κολλαγόνο που συμβάλλει στην πάχυνση του ενδοθηλίου. Στον έξω χιτώνα, η εναπόθεση κολλαγόνου I και III από ινοβλάστες αυξάνεται με την ηλικία και συνοδεύεται από αγγειακή σκληρία (45).

Ωστόσο, οι κυριότερες αλλαγές με την ηλικία λαμβάνουν χώρα στον αρτηριακό έσω και μέσο χιτώνα. Συμπερασματικά, ο έσω χιτώνας υφίσταται ως επί το πλείστον μια υπερπλασία. Οι ελαστικές ίνες χάνουν την κανονική διάταξη που παρατηρείται σε μικρότερη ηλικία και παρουσιάζουν λέπτυνση, διάσπαση και θρυμματισμό. Αντιθέτως, η αραίωση, λέπτυνση και ο κατακερματισμός της ελαστίνης, καθώς και η αύξηση του κολλαγόνου δεν παρατηρούνται στις μυϊκού τύπου αρτηρίες. Το κολλαγόνο στην ανθρώπινη αορτή είναι πολύ πιο άκαμπτο (τουλάχιστον 500 φορές) από την ελαστίνη και υπερδιπλασιάζεται σε περιεχόμενο από την ηλικία 20 έως 70 ετών (24).

1.4.2. Μεταλλοπρωτεάσες εξωκυττάριας ουσίας (MMPs) & προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs)

Η εξωκυτταρική ουσία του τοιχώματος του αγγείου αποτελείται από κολλαγόνο, ελαστίνη, γλυκοπρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες. Το κολλαγόνο και η ελαστίνη (οι πιο στενά συνδεδεμένες πρωτεΐνες με τη δομική αντοχή και ελαστικότητα) ρυθμίζονται από καταβολικές μεταλλοπρωτεάσες (MMPs). Οι τελευταίες ευοδώνουν την παραγωγή ασθενέστερων ινών κολλαγόνου και ελαστίνης. Όταν το τοίχωμα του αγγείου εκτίθεται σε ανοσολογικό στρες, τα φλεγμονώδη κύτταρα όπως τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα και τα μακροφάγα, τα οποία είναι υπεύθυνα για τις επιβλαβείς αλλαγές που αναφέρθηκαν. Η δραστηριότητα αυτών των ενζύμων ρυθμίζεται με την αυξημένη γονιδιακή έκφραση, μετα-μεταφραστική ενεργοποίηση της διάσπασης της προ-MMP, αλληλεπίδραση μεταξύ MMPs, πλασμίνης, θρομβίνης και δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS).

Από την άλλη πλευρά, οι αναστολείς των MMPs (όπως TIMP1: αναστολέας ιστού μεταλλοπρωτεασών 1), εξουδετερώνουν αυτή τη διαδικασία παρέχοντας ένα ρυθμιστικό μηχανισμό ούτως ώστε να διατηρηθεί μια ισορροπία. Επιπλέον, άλλα, ίσως λιγότερο σημαντικά μόρια, συμμετέχουν επίσης σε αυτό το δυναμικό σενάριο και αυτά περιλαμβάνουν τη θεική χονδροϊτίνη, θεική ηπαράνη και φιμπρονεκτίνη. Η εναπόθεση αυτών των μορίων στο αγγειακό τοίχωμα συμβάλλει επίσης στην πάχυνσή του και στη μείωση της συμμόρφωσής του (46-48).

Σπουδαίος είναι επίσης ο ρόλος των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs), η δράση των οποίων κερδίζει όλο και περισσότερο έδαφος τις τελευταίες δεκαετίες στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής σκληρίας και στη διαβήτη. Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) αποτελούν τροποποιημένες πρωτεΐνες ή λιπίδια που γλυκοζυλιώνονται μη-ενζυματικά και οξειδώνονται μετά από επαφή με σάκχαρα αλδόζης. Οι πρώιμες διεργασίες γλυκοζυλίωσης και οξείδωσης έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία βάσεων Schiff και προϊόντων Amadori. Τα AGEs μπορούν να παράγουν αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS), να δεσμεύονται σε συγκεκριμένους υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας και να σχηματίζουν διασταυρούμενες χημικές συνδέσεις (cross links). Τα AGEs σχηματίζονται *in vivo* σε υπεργλυκαιμικά περιβάλλοντα, αλλά και με τη γήρανση. Συσσωρεύονται στο τοίχωμα του αγγείου, διαταράσσοντας τη δομή και τη λειτουργία των κυττάρων, καθώς μπορούν να τροποποιήσουν την

εξωκυττάρια ουσία, τη δράση ορμονών, κυτοκινών και ελεύθερων ριζών μέσω δέσμευσης των υποδοχέων της κυτταρικής επιφάνειας, αλλά και τη λειτουργία των ενδοκυττάρων πρωτεϊνών (49, 50).

Σε εξωκυττάριο επίπεδο, η δημιουργία διασταυρούμενων συνδέσεων με σταθερές πρωτεΐνες ιστού, όπως το κολλαγόνο και η ελαστίνη οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή σκληρία. Η γλυκοζυλίωση έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου τύπου III, IV, V, VI, ινωδονεκτίνης και λαμινίνης. Χαρακτηριστικά, όταν συμβαίνει μια διασταυρούμενη σύνδεση των AGEs με το κολλαγόνο, το κολλαγόνο που προκύπτει είναι πιο άκαμπτο. Η διασταυρούμενη σύνδεση δε με τη λαμινίνη μειώνει την αυτοσυναρμολόγηση των πολυμερών (51). Σε ενδοκυττάριο επίπεδο, τα AGEs μεταβάλλουν τις κυτταρικές ιδιότητες που είναι κρίσιμες στην αγγειακή ομοιόσταση. Ο ρυθμός σχηματισμού τους στις ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες είναι βραδύτερος με την παρουσία της γλυκόζης και ταχύτερος παρουσία ενδοκυττάρων φυσικών σακχάρων, όπως η φρουκτόζη (49). Τα AGEs επηρεάζουν ακόμα την ενδοθηλιακή λειτουργία με την εξουδετέρωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) καθώς και την ενίσχυση της δημιουργίας δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS), ιδιαίτερα του υπεροξυνιτρικού, υποδεικνύοντας έτσι ότι διεγείρουν τη σηματοδότηση του στρες και των φλεγμονωδών αποκρίσεων, όπως ενίσχυση της έκφρασης των p12 (ras), σύνθεση ROS, παραγωγή κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων και ICAMs και αυτές με τη σειρά τους, ευνοούν την εμφάνιση αγγειακής σκληρίας μέσω της δράσης των μεταλλοπρωτεασών εξωκυττάριας ουσίας (MMPs), (τουλάχιστον στις μυϊκές αρτηρίες), διαταράσσουν την ανταπόκριση του ενδοθηλίου σε βλάβη, επηρεάζουν την αγγειογένεση και προάγουν την αθηροσκλήρωση (48).

Μια σημαντική πηγή εξωγενών AGEs είναι η διατροφή, και μάλιστα τα AGEs είναι ιδιαίτερα υψηλά σε δυτικού τύπου δίαιτες, στις οποίες τα τρόφιμα υποβάλλονται σε επεξεργασία σε υψηλές θερμοκρασίες. Μια δίαιτα πλούσια σε AGEs έχει ως αποτέλεσμα ανάλογες αυξήσεις στα επίπεδα AGEs στον ορό και αυξημένες διασταυρούμενες συνδέσεις σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Αντιστρόφως, ο διαιτητικός περιορισμός AGEs προκαλεί 30-40% μείωση των επιπέδων AGEs στον ορό υγιών ατόμων (50). Υψηλότερα επίπεδα AGEs στον ορό συσχετίστηκαν σημαντικά με αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ακόμη και μετά από προσαρμογή στην ηλικία, την αρτηριακή πίεση και την παρουσία διαβήτη (52).

1.4.3. Σύστημα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης & Δυσλειτουργία ενδοθηλίου

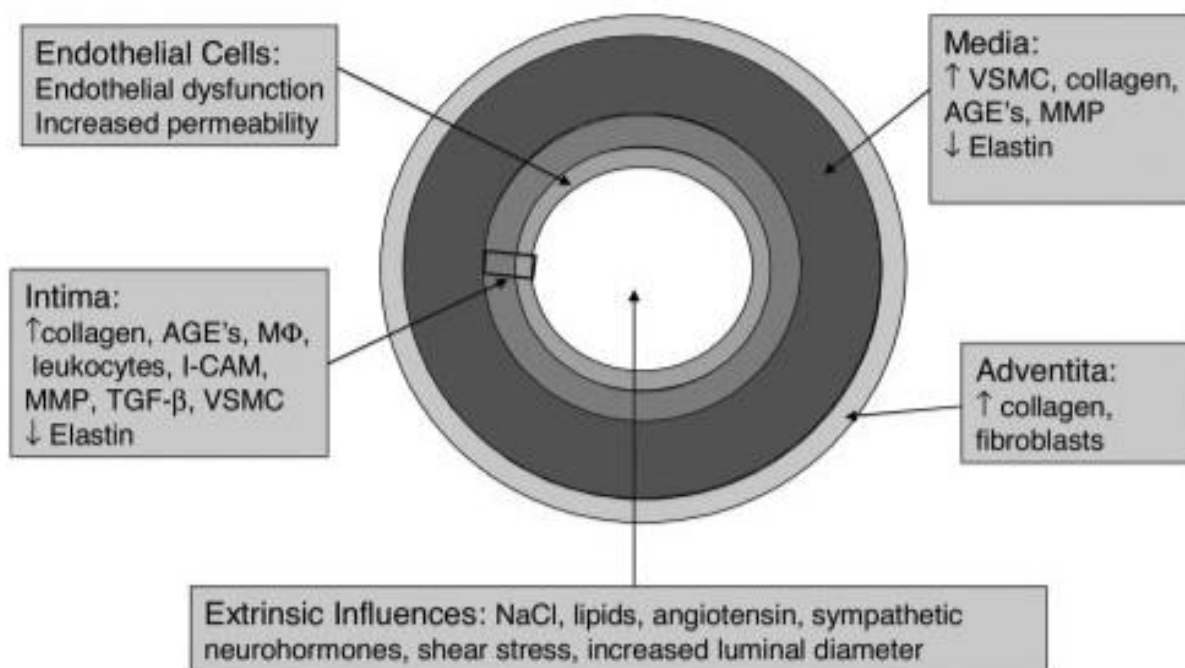
Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι μία αυξημένη συγκέντρωση της αγγειοτενσίνης II είναι παρούσα πέρα από τη συστηματική κυκλοφορία και στους αγγειακούς ιστούς και μπορεί να ευθύνεται για την χρόνια υπέρταση. Η αποσύνδεση των αγγειακών και κυκλοφορούντων δραστηριοτήτων ρενίνης - αγγειοτενσίνης υποστηρίζει το αξίωμα, σύμφωνα με το οποίο υπάρχει ένα επιπρόσθετο τοπικό σύστημα στα αιμοφόρα αγγεία που συμβάλλει στον έλεγχο του αγγειακού τόνου. Αυτό υποστηρίζουν τα ευρήματα πολλών μελετών, που απέδειξαν βιοχημικά, κυτταρικά και με τη μέθοδο της μοριακής βιολογίας την παρουσία συστατικών του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης στα αιμοφόρα αγγεία.

Σύμφωνα με τον Dzau, η αγγειακή ρενίνη συντίθεται *in situ* από ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά κύτταρα. Αυτή η ενδοκυτταρική διαδικασία μπορεί να χρησιμεύσει ως ρυθμιστής ή ενισχυτής της τοπικής λειτουργίας. Τα αγγειακά κύτταρα μπορεί να έχουν μία ιδιαίτερη αυτοκρινή ή παρακρινή επίδραση στην λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων. Όσον αφορά αυτοκρινείς λειτουργίες, οι αγγειοτενσίνες του ενδοθηλίου μπορεί να έχουν έναν αριθμό κυτταρικών δράσεων, όπως διέγερση της βιοσύνθεσης των προσταγλανδινών. Στις παρακρινείς λειτουργίες ανήκουν η ενεργοποίηση των υποδοχέων αγγειοτενσίνης των λείων μυϊκών κυττάρων και ο έλεγχος του αγγειακού τόνου, καθώς και η ενδεχόμενη απελευθέρωση κατεχολαμινών (53).

Επιπλέον, η αγγειοτενσίνη II διεγείρει το σχηματισμό του κολλαγόνου, την αναδιαμόρφωση της εξωκυττάριας ουσίας και την αγγειακή υπερτροφία, καταστέλλει την σηματοδότηση που εξαρτάται από το μονοξείδιο του αζώτου (NO), αυξάνει το στρες των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και μειώνει τη σύνθεση ελαστίνης.

Η αλδοστερόνη, της οποίας η σύνθεση ρυθμίζεται από τη δραστηριότητα της αγγειοτενσίνης II, προάγει επίσης την αρτηριακή σκληρία και την υπέρταση μέσω διέγερσης της υπερτροφίας των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων (VSMC), ίνωσης και έκφρασης της φιμπρονεκτίνης και προκαλεί επίσης την υπέρταση μέσω της λειτουργίας του ως μεταλλοκορτικοειδές και μέσω της διέγερσης απελευθέρωσης της αντιδιουρητικής ορμόνης (48).

Επιπροσθέτως, ορισμένα υποψήφια γονίδια έχουν συσχετισθεί σημαντικά με την αορτική σκληρία (μετρούμενη από την ταχύτητα σφυγμικού κύματος) σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια υπέρταση, για την ίδια ηλικία και την ίδια αρτηριακή πίεση με τους πληθυσμούς ελέγχου (control). Οι πολυμορφισμοί των γονιδίων της συνθάσης αλδοστερόνης και του υποδοχέα αγγειοτενσίνης II (AT1) έχουν αποδειχθεί ότι σχετίζονται σημαντικά με την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (54). Ο πολυμορφισμός του γονιδίου του υποδοχέα AT1 είναι ο σημαντικότερος υποψήφιος. Αυτός ο πολυμορφισμός είναι λιγότερο έντονος στους νεότερους από ότι σε ηλικιωμένα υπέρτασικά άτομα. Αφενός στα ηλικιωμένα άτομα, η συσσώρευση κολλαγόνου, μια βιολογική διαδικασία ουσιαστικά επηρεασμένη από την αγγειοτενσίνη II, είναι ικανή να αυξήσει την αρτηριακή σκληρία. Αφετέρου έχει παρατηρηθεί, στον πολυμορφισμό του γονιδίου του υποδοχέα AT1, η επίδραση της αγγειοτενσίνης II είναι σημαντικά πιο έντονη από ότι σε άλλα αλλήλια και ενισχύεται περισσότερο από την ταυτόχρονη διέγερση των υποδοχέων άλφα (55).



Εικόνα 9: Περίληπτικό σχήμα των πολλαπλών αιτιών και θέσεων της αρτηριακής σκληρίας.

Πηγή: Zieman, S. J., Melenovsky, V., & Kass, D. A. (2005). Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 25(5), 932-943.

Αναδημοσίευση κατόπιν άδειας (Αριθμός άδειας: 4261310133428).

1.4.4. Αγγειακή ασβεστοποίηση

Σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας διαδραματίζει επίσης η αγγειακή ασβεστοποίηση, η οποία δεν πρέπει να θεωρείται μόνο ένα παθητικό φυσικοχημικό φαινόμενο που λαμβάνει χώρα στο μέσο χιτώνα των τοιχωμάτων των αιμοφόρων αγγείων, καθώς υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι πρόκειται περί μιας ενεργά ρυθμιζόμενης διαδικασίας.

Σύμφωνα με τους Goldsmith, Ritz και Covic, υπάρχουν πολλά σύνθετα οστεοσυνθετικά μονοπάτια στο τοίχωμα των αγγείων, τα οποία μοιάζουν πολύ με αυτά της σκελετικής οστεογένεσης και περιλαμβάνουν μια ποικιλία γονιδίων και πρωτεϊνών, που συμμετέχουν στο μεταβολισμό του άλατος. Διάφορες πρωτεΐνες που σχετίζονται με τα οστά, όπως η οστεονεκτίνη, η οστεοποντίνη, η παραθορμόνη, το πεπτιδίο που σχετίζεται με την παραθορμόνη, η οστεροπροτεγερίνη, και μορφογενετική πρωτεΐνη οστού μπορεί να βρεθούν σε αθηροσκληρωτικές πλάκες και σε θέσεις αποτίανωσης του μέσου χιτώνα των αγγείων. Η απόδειξη ότι αυτό που παρατηρείται στο αγγειακό τοίχωμα είναι στην ουσία μία έκτοπη οστεοποίηση προέρχεται πρώτον από κλινικές και ιστολογικές περιγραφές δομών που μοιάζουν με αυτές των οστών, ακόμη και του μυελού των οστών, δεύτερον ότι η μορφή των κρυστάλλων φωσφορικού ασβεστίου που βρέθηκαν είναι υδροξυαπατίτη (όπως στον σκελετό), τρίτον τα κυστίδια μεσοκυττάριας ουσίας, τα οποία στην οστεώδη οστεοποίηση αποτελούν το επίκεντρο για την έναρξη της οστεοποίησης, παρατηρούνται επίσης και στα τοιχώματα των αγγείων κοντά σε ασβεστοποιημένα σημεία, και, τέλος, η ανοσοκυτταροχημική επίδειξη ενός αριθμού χαρακτηριστικών πρωτεϊνών που σχετίζονται με τα οστά όπως κολλαγόνο τύπου I αλλά και πολλών πρωτεϊνών μεσοκυττάριας ουσίας εκτός του κολλαγόνου (56).

Ακόμα, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες συνδέονται με την αγγειακή ασβεστοποίηση μέσω των προϊόντων μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs). Είναι αβέβαιο αν αυτή η συσχέτιση προέρχεται από το γεγονός ότι τα AGEs είναι ενδεικτικά της ασβεστοποίησης που σχετίζεται με τη φλεγμονή ή και το οξειδωτικό στρες ή αν έχουν άμεση επίδραση στις βιοφυσικές ιδιότητες της αγγειακής ελαστίνης, προάγοντας την ασβεστοποίηση (57).

Τα λεία μυϊκά κύτταρα μπορούν να απελευθερώσουν μικροσωματίδια, πλούσια σε ιστικά στοιχεία του ίδιου μεγέθους όπως τα κυστίδια της μεσοκυττάριας ουσίας, και αυτά μπορεί να αποτελούν θέσεις ασβεστοποίησης. Επιπλέον οι ινοβλάστες μπορεί

να παίζουν ρόλο στην αρτηριακή ασβεστοποίηση. Ένας άλλος παράγοντας που εμπλέκεται στον μετασχηματισμό των λείων μυών είναι ενδεχομένως το οξειδωτικό στρες και έχει προταθεί ότι τα προϊόντα οξείδωσης λιπιδίων, όπως η οξειδωμένη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, προκαλούν την ασβεστοποίηση σε έναν υποπληθυσμό λείων μυϊκών κυττάρων. Είναι πιθανό αυτά τα ασβεστοποιημένα αγγειακά κύτταρα να προέρχονται από τοπικούς προγόνους ως μια απόκριση στον αγγειακό τραυματισμό, χωρίς να είναι σαφές αν ο τραυματισμός μπορεί να αντικατοπτριστεί από τη μηχανική καταπόνηση των συσσωρευτικών συστολικών κρουσμάτων σε ένα σκληρό αρτηριακό τοίχωμα (57).

1.4.5. Αλάτι - Διατροφή

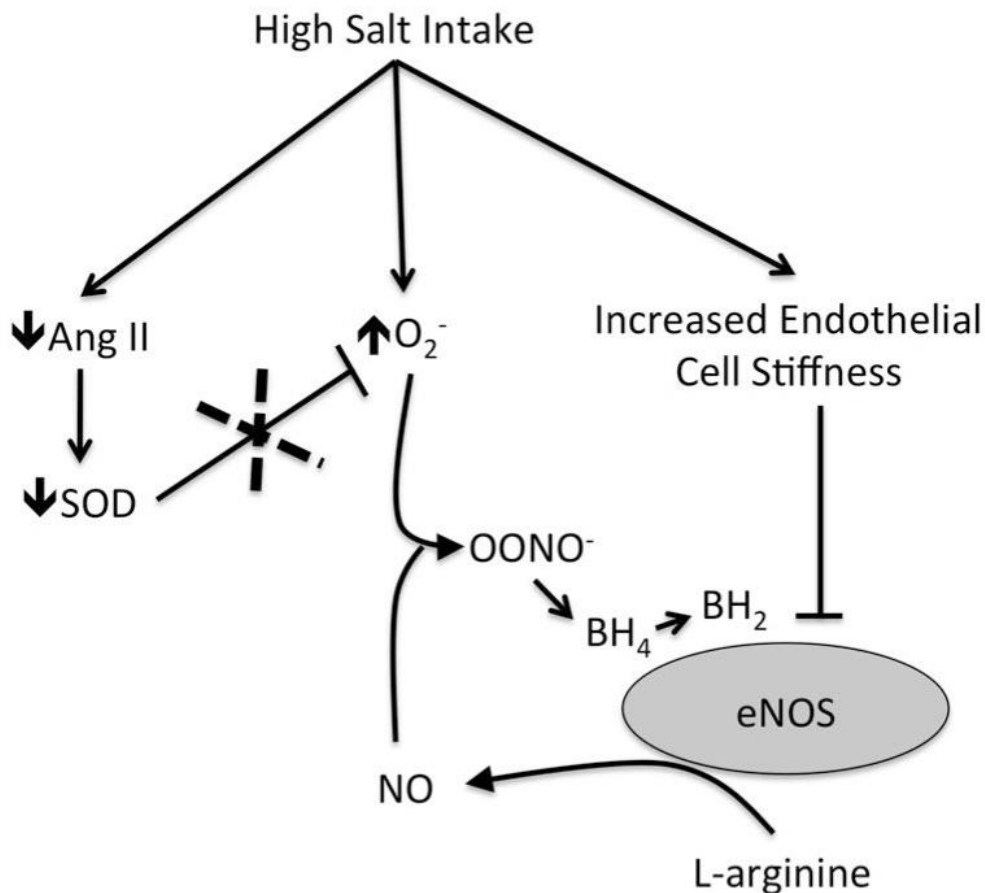
Η αυξημένη πρόσληψη νατρίου θεωρείται σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη υπέρτασης, ενώ ο περιορισμός του διαιτητικού νατρίου θεωρείται σημαντική αλλαγή του τρόπου ζωής σε υπερτασικά άτομα (58).

Η ευαισθησία της αρτηριακής πίεσης στο αλάτι μπορεί να περιγραφεί ως μια αύξηση της αρτηριακής πίεσης που παρατηρείται από μια δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι. Αν και υπάρχουν πολλοί τρόποι με τους οποίους έχει προσδιοριστεί η ευαισθησία στο αλάτι, μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι ηλικιωμένοι ενήλικες είναι πιο ευαίσθητοι στο αλάτι από τους νεότερους ενήλικες. Περαιτέρω, τόσο τα νορμοτασικά όσο και τα υπερτασικά άτομα μπορεί να είναι ευαίσθητα στο αλάτι. Μάλιστα, η ευαισθησία στο αλάτι σε νορμοτασικά άτομα προβλέπει τη μελλοντική εμφάνιση υπέρτασης και η αρτηριακή πίεση που είναι ευαίσθητη στο αλάτι συσχετίζεται με αυξημένη θνησιμότητα (59). Η αρτηριακή σκληρία είναι σημαντικά αυξημένη σε άτομα με ευαισθησία στο αλάτι, σε σχέση με άτομα ανθεκτικά στο αλάτι, πιθανότατα λόγω μεταβολών στις ιξωδοελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος που παρατηρείται στα άτομα με ευαισθησία στο νάτριο, καθώς αιμοδυναμικοί ή ορμονικοί παράγοντες δεν μπόρεσαν να εξηγήσουν τις διαφορές αρτηριακής σκληρίας που παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων (60).

Το σημαντικότερο και πλέον μελετημένο αγγειοδιασταλτικό που προέρχεται από το ενδοθήλιο είναι το μονοξείδιο του αζώτου ή νιτρικό οξείδιο (NO). Εκτός από την αγγειοδιαστολή, το μονοξείδιο του αζώτου έχει αντιαθηρογόνες ιδιότητες που περιλαμβάνουν την αναστολή της προσκόλλησης και συσσώρευσης αιμοπεταλίων, την προσκόλληση των λευκών αιμοσφαιρίων, τον πολλαπλασιασμό λείων μυϊκών κυττάρων και τη φλεγμονή.

Ο μηχανισμός με τον οποίο μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι φαίνεται να επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργία είναι η αύξηση της παραγωγής δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS) διεγείροντας το οξειδωτικό στρες. Ένας καλά αποδεκτός μηχανισμός για τη μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) είναι η ταχεία αντίδρασή του με αυξημένα επίπεδα υπεροξειδίου. Μελέτες σε τρωκτικά έδειξαν ότι τα επίπεδα υπεροξειδίου είναι υψηλότερα στις αρτηρίες αντίστασης και στις φλέβες σε δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι. Πράγματι, οι μελέτες αυτές οδήγησαν στην παρατήρηση ότι η μείωση του

διεγερόμενου NO κατά τη διάρκεια αυξημένης πρόσληψης άλατος οφείλεται σε αύξηση των ROS (61). Εκτός από την εκκαθάριση του NO, οι ενεργές ρίζες οξυγόνου μπορεί να οδηγήσουν στην οξείδωση της τετραϋδροβιοπτερίνης (BH4), ενός κρίσιμου συμπαράγοντα για την συνθάση του NO. Αυτό οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση NO και αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου. Εκτός από το οξειδωτικό στρες, μια δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι μπορεί να έχει άμεση επίδραση στην ενδοθηλιακή λειτουργία μεταβάλλοντας τη σκληρία των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυξημένες συγκεντρώσεις εξωκυτταρικού νατρίου παρουσία φυσιολογικών επιπέδων αλδοστερόνης οδηγούν σε σκληρία των ενδοθηλιακών κυττάρων και μείωση τη σύνθεσης NO (Εικόνα 10).



Εικόνα 10: Προτεινόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους η υψηλή πρόσληψη αλατιού οδηγεί σε μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου (NO). Η υψηλή συγκέντρωση άλατος οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου (O_2^-) και καταστολή της αγγειοτενσίνης II (Ang II), η οποία οδηγεί σε μειωμένη έκφραση και δράση της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) μειώνοντας την απορρόφηση του O_2^- . Η βιοδιαθεσιμότητα του NO μειώνεται από τα ακόλουθα: 1) μέσω αντίδρασης NO με O_2^- για να σχηματιστεί υπεροξυνιτρώδες ($OONO^-$) 2) οξείδωση τετραϋδροβιοπτερίνης (BH_4), συμπαράγοντα της συνθετάσης νιτρικού οξειδίου (eNOS) μειώνοντας την σύνθεση NO, και 3) αύξηση της σκληρίας των ενδοθηλιακών κυττάρων η οποία οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση NO.

Πηγή: Edwards DG, Farquhar WB. Vascular effects of dietary salt. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2015 Jan; 24 (1):8-13. Αναδημοσίευση κατόπιν άδειας (Αριθμός άδειας: 4261310328504).

Ο μηχανισμός με τον οποίο το διαιτητικό αλάτι αυξάνει την αρτηριακή σκληρία φαίνεται να οφείλεται στις προ-ινωτικές επιδράσεις του αυξητικού παράγοντα TGF-β (62). Παρατηρήθηκε ότι η υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι οδηγεί σε αύξηση της ενδοθηλιακής παραγωγής του TGF-β χωρίς αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σε μία δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των πάχους της καρωτίδας και της αορτής και συσσώρευση εξωκυττάριας ουσίας που περιελάμβανε ελαστίνη και κολλαγόνο σε υπερτασικά ζώα χωρίς μεταβολή της ενδοαρτηριακής αρτηριακής πίεσης (63). Τα βασικά επίπεδα παραγωγής NO αυξάνονται βραχυπρόθεσμα από μια υψηλή συγκέντρωση άλατος, μέσω της σηματοδότησης του TGF-β, που μπορεί αρχικά να συμβάλλει στη μείωση της βλαπτικής επίδρασης του TGF-β, αλλά όπως περιγράφηκε παραπάνω, η ενδοθηλιακή λειτουργία και η διεγερμένη σύνθεση NO είναι μειωμένη λόγω υψηλής πρόσληψης αλατιού. Έτσι, το υψηλό διαιτητικό άλας σκληραίνει ενδεχομένως τις αρτηρίες μέσω του TGF-β που δεν περιορίζεται λόγω των μειώσεων της βιοδιαθεσιμότητας του NO που προκαλούνται από την υψηλή συγκέντρωση άλατος (62).

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη που ασχολήθηκε με τη συσχέτιση πρόσληψης νατρίου και αρτηριακής σκληρίας μελετήθηκε προέρχεται από την Κίνα από τους Avolio et al. Μετρήθηκαν η ταχύτητα σφυγμικού κύματος και η αρτηριακή πίεση σε δύο ομάδες φυσιολογικών ατόμων που ζούσαν σε αγροτική ή σε αστική κοινότητα. Τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό ήταν παρόμοια και χαμηλά και στις δύο ομάδες, ενώ τόσο ο επιπολασμός της υπέρτασης όσο και η πρόσληψη αλατιού ήταν σημαντικά υψηλότερα στην αστική κοινότητα. Μετά την προσαρμογή στην αρτηριακή πίεση, η ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην αγροτική ομάδα ήταν σταθερά χαμηλότερη στην αορτή, τους βραχίονες και τα πόδια και αυξήθηκε σε μικρότερο βαθμό με την πάροδο της ηλικίας σε σύγκριση με την αστική ομάδα. Έτσι προτάθηκε ότι η πρόσληψη αλατιού είχε ανεξάρτητη επίδραση στις ιδιότητες του αρτηριακού τόνου και του αρτηριακού τοιχώματος, οι οποίες συμβάλλουν στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας με την ηλικία (64).

Μεταξύ των διατροφικών παραγόντων που ενδέχεται να επηρεάζουν την εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας είναι η καφεΐνη, καθώς έχει αποδειχθεί σε κλινικές μελέτες ότι έχει επιζήμια οξεία επίδραση στην αρτηριακή σκληρία σε δόσεις που κυμαίνονται από 80 έως 300 mg καφεΐνης / ημέρα σε υγιή άτομα. Αυτή η οξεία επίδραση της καφεΐνης μπορεί να οφείλεται σε αγγειοσυστολή που επειδεινώνεται από τον ανταγωνισμό της αδενοσίνης σε συνδυασμό με την απελευθέρωση των

κατεχολαμινών (65). Παρ'όλα αυτά, οι χρόνιες επιδράσεις της καφεΐνης στην αρτηριακή σκληρία δεν έχουν μελετηθεί.

1.5. Συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με παράγοντες κινδύνου και νοσήματα

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί, όπως αναφέρθηκε, χαρακτηριστικό γνώρισμα της γήρανσης και οι κλασσικοί παράγοντες κινδύνου επιταχύνουν αυτή τη διαδικασία.

1.5.1. Γήρανση

Το αρτηριακό τοίχωμα σκληραίνει με την πάροδο της ηλικίας. Μία από τις πιο αποδεκτές θεωρίες του μηχανισμού της γήρανσης είναι η θεωρία των ελεύθερων ριζών που περιγράφηκε αρχικά από τον Harman (66). Στηρίζεται στο γεγονός ότι οι δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) που παράγονται κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού αερόβιου μεταβολισμού τείνουν να συσσωρεύονται με την ηλικία καταλήγοντας τελικά σε μία οξειδωτική καταστροφή του γενωμικού DNA, των πρωτεϊνών και των κυτταρικών συστατικών. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, η αύξηση των προ-οξειδωτικών θα προωθούσε, ενώ μια βελτίωση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών θα επιβράδυνε τη διαδικασία γήρανσης. Επίσης, είναι γνωστός ο ρόλος των τελομερών στη διαδικασία της γήρανσης, και μάλιστα έχει διαπιστωθεί μια συσχέτιση μεταξύ βραχέων τελομερών και αθηροσκλήρυνσης (67).

Με τη γήρανση λαμβάνουν χώρα δομικές αλλαγές, όπως η μεγέθυνση του αυλού με παράλληλη πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος (αναδιαμόρφωση, remodeling) και η μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων (σκλήρυνση) στο επίπεδο των μεγάλων ελαστικών αρτηριών, η εμφάνιση δηλαδή της αρτηριοσκλήρυνσης. Η κύρια δομική μεταβολή που εμφανίζεται με τη γήρανση είναι ο εκφυλισμός του μέσου χιτώνα, ο οποίος οδηγεί στην προοδευτική σκληρία των μεγάλων ελαστικών αρτηριών. Η μακροχρόνια παλμική λειτουργία στην κεντρική αρτηρία έχει άμεση επίδραση στις δομικές πρωτεΐνες της εξωκυττάριας ουσίας, το κολλαγόνο και την ελαστίνη του αρτηριακού τοιχώματος, διακόπτοντας τις μυϊκές προσκολλήσεις και προκαλώντας λέπτυνση και θρυμματισμό των ελαστικών ινών.

Επιπλέον, η συσσώρευση των προϊόντων προχωρημένης μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) στις πρωτεΐνες μεταβάλλει τις φυσικές τους ιδιότητες και προκαλεί σκληρία των ελαστικών ινών. Μια άλλη σημαντική αλλαγή στο αρτηριακό τοίχωμα είναι, όπως ήδη αναφέρθηκε, η εναπόθεση ασβεστίου. Η

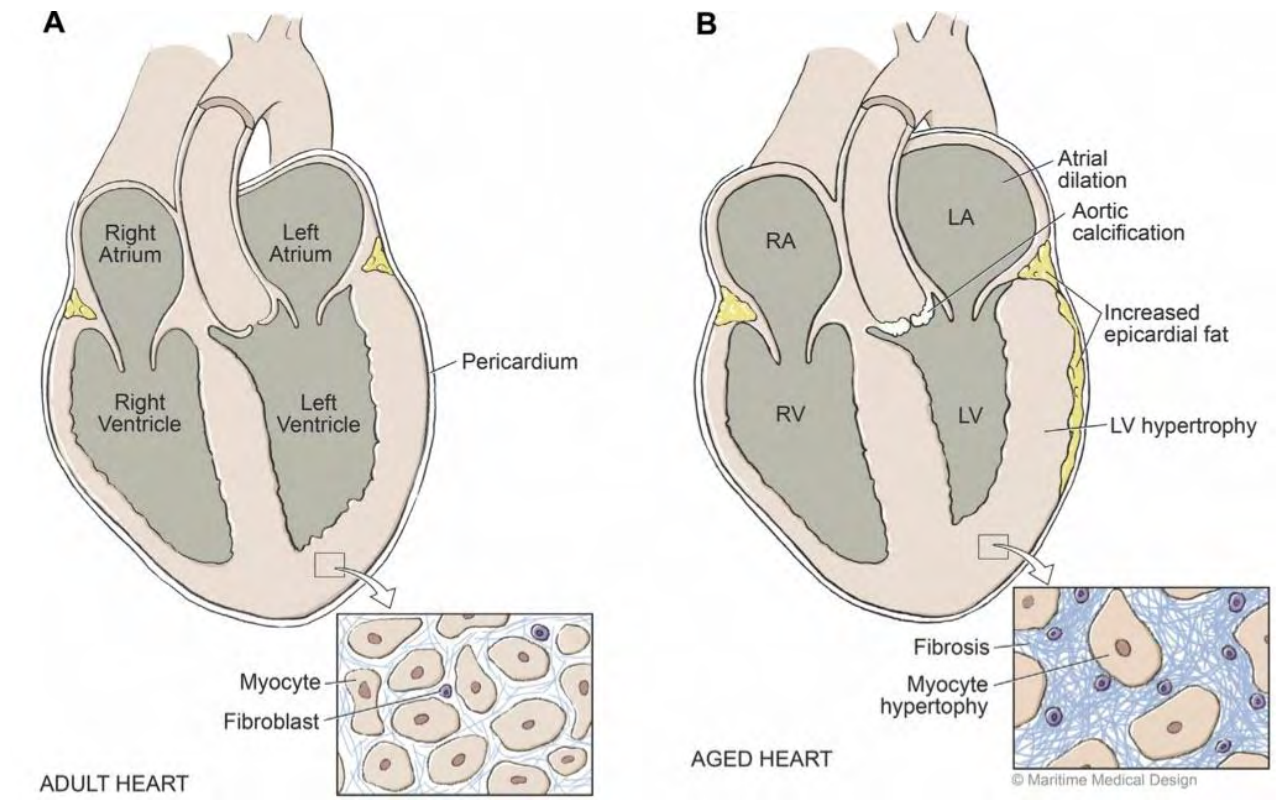
περιεκτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος σε ασβέστιο αυξάνεται με την ηλικία, ιδιαίτερα μετά την 5η δεκαετία, συμβάλλοντας στην απώλεια αρτηριακής διατασιμότητας (150).

Παρότι η δομή των περιφερικών μυϊκών αρτηριών και αρτηριδίων επηρεάζεται ελάχιστα από τη γήρανση, η μειωμένη αγγειοκινητική λειτουργία που συνδέεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία οδηγεί σε πάχυνση του έσω χιτώνα του τοιχώματος και μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη περιφερικής αντίστασης. Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία είναι χαρακτηριστικό της αρτηριακής γήρανσης, που προκαλείται από τη μείωση της αντιοξειδωτικής ικανότητας και την αύξηση του οξειδωτικού στρες (57).

Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι ο αριθμός των μυοκυττάρων των κοιλιών μπορεί να μειωθεί με την ηλικία. Η απώλεια μυοκυττάρων μπορεί να οφείλεται σε απόπτωση, νέκρωση ή αυτοφαγία (ή και συνδυασμό), αν και η περιορισμένη αναγεννητική ικανότητα των βλαστοκυττάρων μπορεί επίσης να συνεισφέρει (69). Η απώλεια των κυττάρων που σχετίζεται με την ηλικία μπορεί, θεωρητικά, να αυξήσει το μηχανικό φορτίο των επιβλαβών μυοκυττάρων και να οδηγήσει σε αντιροπιστική υπερτροφία. Αν και ο αριθμός των καρδιακών μυοκυττάρων μπορεί να μειωθεί με την ηλικία, ένας έντονος πολλαπλασιασμός των καρδιακών ινοβλαστών λαμβάνει χώρα, κύτταρα, τα οποία παράγουν εξωκυττάρια ουσία και κολλαγόνο. Η συσσώρευση κολλαγόνου οδηγεί σε διάμεση ίνωση στους κόλπους, στο φλεβόκομβο και στις κοιλίες των ηλικιωμένων ενηλίκων (70).

Ακόμα ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της καρδιακής γήρανσης αποτελεί η διαστολική δυσλειτουργία, που χαρακτηρίζεται από διαταραχή της χάλασης. Στις καρδιές νεαρών ενηλίκων, η πλήρωση της αριστερής κοιλίας εμφανίζεται νωρίς και ταχέως ως συνέπεια της κοιλιακής χάλασης. Αντίθετα, οι καρδιές από τα μεγαλύτερα άτομα γεμίζουν με αίμα βραδέως (41). Πράγματι, ο ρυθμός πλήρωσης της αριστερής κοιλίας στην πρώιμη διαστολική φάση μειώνεται με την ηλικία από την έκτη δεκαετία και στα δύο φύλα (71). Αυτή η εξαρτώμενη από την ηλικία επιβράδυνση της χάλασης στη διαστολή μπορεί να προδιαθέτει τη γήρανση της καρδιάς προς την καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, που συνήθως αναφέρεται ως HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction) (72). Η αύξηση της διαστολικής δυσλειτουργίας με την ηλικία είναι σημαντική, επειδή η γήρανση του πληθυσμού έχει οδηγήσει σε μια αυξανόμενη επιδημία της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης.

Τέλος, η χρόνια ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης θεωρείται επίσης ότι παίζει ρόλο στην καρδιακή γήρανση, όπως αναφέρθηκε. Ακόμα, η καρδιακή συστολή και η χάλαση αντανακλούν την άνοδο και την πτώση των επιπέδων ενδοκυτταρικού ασβεστίου σε μεμονωμένα καρδιακά μυοκύτταρα, με αποτέλεσμα οι εξαρτώμενες από την ηλικία αλλαγές στη ρύθμιση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου να επηρεάζουν την ικανότητα συστολής της καρδιάς (73).



Εικόνα 11: Αλλαγές εξαρτώμενες από την ηλικία στη δομή της καρδιάς σε μακροσκοπικό και μικροσκοπικό επίπεδο. (Α) Νεαρή καρδιά ενηλίκων (Β) Ηλικιωμένη καρδιά. Σε σύγκριση με την νεότερη καρδιά ενηλίκων, η ηλικιωμένη καρδιά παρουσιάζει μεγάλες δομικές μεταβολές, συμπεριλαμβανομένης της εναπόθεσης επικαρδιακού λίπους, ασβεστοποίηση της αορτικής βαλβίδας, κολπική υπερτροφία και διαστολή, καθώς και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Μεταβολές στο κυτταρικό επίπεδο περιλαμβάνουν την απώλεια των κοιλιακών μυοκυττάρων και την υπερτροφία των υπολοίπων κυττάρων. Παρατηρείται επίσης μία αύξηση του αριθμού των ινοβλαστών με την ηλικία και σημαντική αύξηση της ίνωσης. Εικονογράφηση από τον Monique Guilderson.

Πηγή: Keller KM, Howlett SE. Sex Differences in the Biology and Pathology of the Aging Heart. *Can J Cardiol.* 2016 Sep;32(9):1065-73.

Αναδημοσίευση κατόπιν άδειας (Αριθμός άδειας: 4261310461536).

1.5.2. Φύλο

Πολλές μελέτες, σε υγιείς πληθυσμούς και μη, έδειξαν κατά κανόνα υψηλότερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος στους άνδρες στην νεαρή και μέση ηλικία ενώ παρόμοιες τιμές παρατηρούνται στην παιδική ηλικία και το γήρας (74, 75).

Η χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση, καθώς επίσης και η χαμηλή επίπτωση της αθηρωματικής νόσου και των ισχαιμικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υποστηρίζουν τον ρόλο της αγγειοπροστατευτικής δράσης των στεροϊδών ορμονών. Έχει αποδειχθεί ότι τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων διαθέτουν υποδοχείς οιστρογόνων και ότι τα τελευταία επιδρούν βραχυπρόθεσμα στα αγγεία, οδηγώντας σε αγγειοδιαστολή και αύξηση της αγγειακής διατασιμότητας.

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει πως οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν χαμηλότερη συστολική πίεση σε σχέση με τους άντρες ίδιας ηλικίας. Ωστόσο σύμφωνα με τους London et al., αυτό το φαινόμενο διαφέρει ανάλογα με τη θέση μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, και μάλιστα παρατηρείται στις περιφερικές αρτηρίες, αλλά όχι και στην κεντρικές, όπως η καρωτίδα. Αυτή η αυξημένη διαφορά κεντρικής-περιφερικής συστολικής πίεσης πιθανότατα σχετίζεται με το μεγαλύτερο ύψος των ανδρών, τη μεγαλύτερη απόσταση διάδοσης του σφυγμικού κύματος και τη μειωμένη διατασιμότητα των περιφερικών αρτηριών. Παρόλα αυτά, διαφορές της ταχύτητας σφυγμικού κύματος μεταξύ των δυο φύλων δεν έχουν παρατηρηθεί. Στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου λείπει η δράση των οιστρογόνων, η αγγειακή διατασιμότητα και η ταχύτητα σφυγμικού κύματος δεν διαφέρουν από εκείνη των ανδρών ίδιας ηλικίας (75).

Στη μελέτη KAAS (Korean Arterial Aging Study) ερευνήθηκε η επίδραση της γήρανσης στις παραμέτρους της αρτηριακής σκληρίας, όπως ο αυξητικός δείκτης και η ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε υγιή άτομα με ή χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στην εν λόγω μελέτη συμμετείχαν 1.750 άτομα ηλικίας 17-87 ετών (μέσος όρος 46,5 ετών) που ήταν υγιή και δεν λάμβαναν φάρμακα για υπέρταση, διαβήτη ή δυσλιπιδαιμία. Παρατηρήθηκε ότι στις νεότερες ηλικίες τόσο οι κεντρικές όσο και οι περιφερικές πιέσεις παλμού ήταν χαμηλότερες στις γυναίκες από ό, τι στους άνδρες, αλλά περίπου στα 45 έτη αυξήθηκαν απότομα και στα 50 έτη οι γυναίκες είχαν υψηλότερες πιέσεις παλμού από τους άνδρες. Η ίδια τάση της

ταχείας αύξησης παρατηρήθηκε και στην κεντρική ταχύτητα σφυγμικού κύματος (76).

1.5.3. Καρδιακή συχνότητα

Μπορεί η καρδιακή συχνότητα να μην αποτελεί κλασικό καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου, ωστόσο υπάρχουν δεδομένα που συσχετίζουν την υψηλότερη καρδιακή συχνότητα με το οξειδωτικό στρες και με μια χρόνια υποκλινική φλεγμονή λόγω του αυξημένου ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου. Η χρόνια χαμηλού βαθμού αρτηριακή φλεγμονή είναι γνωστό ότι συνδέεται με την παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου, ενώ έχει παρατηρηθεί ότι διάφοροι φλεγμονώδεις δείκτες, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, σχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία. Επομένως, η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας και η αρτηριακή σκληρία μπορεί να συνδέονται με μια χρόνια φλεγμονή χαμηλού βαθμού στα τοιχώματα του αγγείου.

Η καρδιακή συχνότητα ηρεμίας αντικατοπτρίζει ουσιαστικά μια αυτόνομη ισορροπία, με συνέπεια μια υψηλότερη καρδιακή συχνότητα να υποδηλώνει πιθανόν μια υψηλότερη αναλογία συμπαθητικής - παρασυμπαθητικής δραστηριότητας, η οποία μπορεί με τη σειρά της να οδηγήσει σε αυξημένο αγγειακό τόνο και αντίσταση. Ο αυξημένος συμπαθητικός τόνος έχει ως αποτέλεσμα τον αυξημένο ρυθμό κατανάλωσης οξυγόνου και την αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα (TNF-α). Αυτές οι κυτοκίνες παίζουν βασικό ρόλο στη ρύθμιση του τόνου του αγγειακού τοιχώματος επηρεάζοντας την απελευθέρωση του νιτρικού οξειδίου υπενδοθηλιακό χώρο (77). Η διέγερση επομένως αυτού του καταρράκτη μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και να τροποποιήσει τις αρτηριακές ελαστικές ιδιότητες, οδηγώντας σε δομική σκληρία.

Από αιμοδυναμικής άποψης, η πίεση παλμού είναι μία ιδιαίτερα σύνθετη παράμετρος, καθώς καθορίζεται όχι μόνο από την εξώθηση της αριστερής κοιλίας, αλλά και από την αορτική σκληρία, όπως και από το εύρος και το χρονισμό των ανακλάσεων των κυμάτων. Η πίεση παλμού διαδίδεται κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου, με υψηλότερες τιμές στις περιφερικές αρτηρίες (βραγχιόνιος, κερκιδική) από ό,τι στην κεντρική (αορτή και καρωτίδα). Η σχέση μεταξύ κεντρικής και περιφερικής πίεσης παλμού καθορίζεται από τις λειτουργίες μεταφοράς, οι οποίες είναι γνωστό ότι εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την καρδιακή συχνότητα. Έχει δειχθεί ότι ο χρόνος εξώθησης της αριστερής κοιλίας σχετίζεται αρνητικά με την ενίσχυση που παρατηρείται από την αορτή προς τη βραχιόνιο, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ενίσχυση της πίεσης παλμού αυξάνεται με την αύξηση της

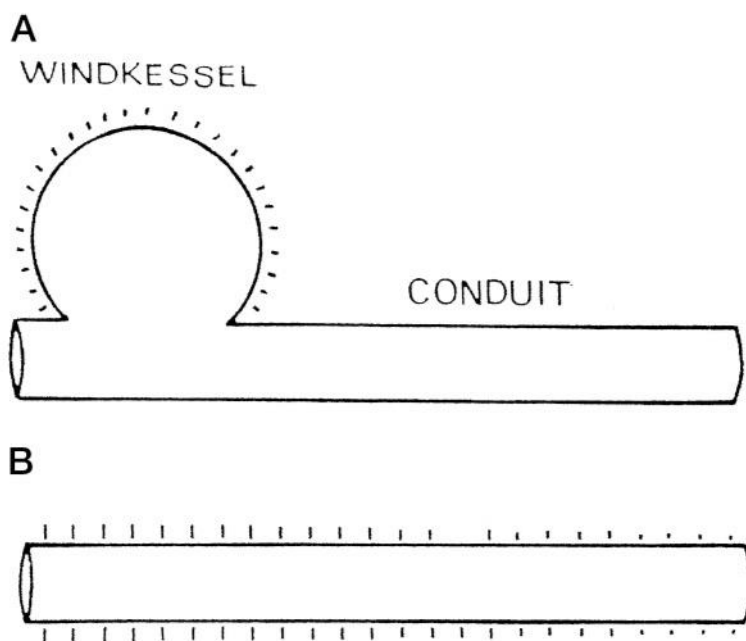
καρδιακής συχνότητας και, επομένως, ενδέχεται να είναι υπεύθυνη για σημαντικές διαφορές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης μεταξύ του επιπέδου της αορτής και αυτού της βραχιονίου αρτηρίας (78).

Μια αυξημένη καρδιακή συχνότητα οδηγεί επομένως σε αυξημένη ενίσχυση της πίεσης παλμού μεταξύ κεντρικών και περιφερικών αρτηριών, με αποτέλεσμα οι μετρήσεις της περιφερικής συστολικής αρτηριακής πίεσης και της πίεσης παλμού να υπερεκτιμούν ενδεχομένως την κεντρική αορτική συστολική πίεση και πίεση παλμού σε άτομα με αυθόρμητη ταχυκαρδία. Η κεντρική (αορτική) αρτηριακή πίεση, μπορεί να είναι φυσιολογική εάν μπορούσε να μετρηθεί. Η παρατήρηση αυτή μπορεί να έχει μάλιστα σημαντικές κλινικές συνέπειες για την κατανόηση της υπέρτασης της λευκής μπλούζας (79).

Επιπλέον, εξαιτίας της συνάφειας μεταξύ του χρόνου εξώθησης και της διάρκειας του καρδιακού κύκλου, η κορυφή του προσπίπτοντος κύματος εμφανίζεται νωρίτερα σε ταχύτερη καρδιακή συχνότητα. Κατά συνέπεια, ακόμα και με μια σταθερή περιοχή ανάκλασης, υπάρχει μια τροποποιημένη σχέση μεταξύ των προς τα εμπρός και προς τα πίσω κυμάτων, με αποτέλεσμα ο αυξητικός δείκτης να είναι χαμηλότερος σε υψηλότερες καρδιακές συχνότητες και αντίστροφα.

1.5.4. Αρτηριακή υπέρταση

Η αρτηριακή πίεση εμπλέκεται σε δυο διακριτές λειτουργίες των μεγάλων αρτηριών: στη λειτουργία του αγωγού (conduit), η οποία, με βάση την κλίση της πίεσης, συνίσταται στην παροχή ροής αίματος στους περιφερικούς ιστούς και όργανα, και στη λειτουργία απόσβεσης (cushion), η οποία είναι ικανή να μειώνει τις ταλαντώσεις πίεσης που προκύπτουν από την διαλείπουσα κοιλιακή εξώθηση (λειτουργία Windkessel, Εικόνα 12). Παρόλο που όλες οι αρτηρίες του αγγειακού δένδρου συμμετέχουν σε αυτές τις δυο λειτουργίες, οι εγγύς αρτηρίες, δηλαδή η αορτή και οι κυριότεροι κλάδοι της έχουν κυρίαρχο ρόλο στην απόσβεση, ενώ οι περιφερικές αρτηρίες και τα αρτηρίδια συμβάλλουν περισσότερο στην κατανομή του αίματος (80).



Εικόνα 12: Η λειτουργία απόσβεσης και η λειτουργία του αγωγού του αρτηριακού συστήματος μπορούν να παρουσιαστούν ξεχωριστά ως το κλασικό μοντέλο του Windkessel (A) ή ως ένας μονός διατάσιμος σωλήνας, ο οποίος συνδυάζει τις δυο λειτουργίες (B).

Πηγή: O'Rourke MF: *Arterial Function in Health and Disease*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1982.

Αναδημοσίευση κατόπιν άδειας.

Τις περασμένες δεκαετίες οι Franklin et al. στη μελέτη Framingham Heart παρουσίασαν μακροπρόθεσμες έρευνες για τον προσδιορισμό των αλλαγών της αρτηριακής πίεσης που συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου, ως συνάρτηση της γήρανσης σε νορμοτασικά και υπερτασικά άτομα. Η συστολική πίεση αποδείχθηκε ότι αυξάνεται σημαντικά και εκθετικά με την ηλικία. Η διαστολική πίεση αυξάνεται επίσης με την ηλικία, αλλά στην ηλικία των 55 ετών η διαστολική αρτηριακή πίεση αρχίζει να μειώνεται χωρίς φαρμακευτική αγωγή.

Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας που συσχετίζει την αρτηριακή σκληρία με την αρτηριακή υπέρταση έχει βελτιωθεί από μελέτες που κατέδειξαν τους ρόλους της αορτικής διαμέτρου και σκληρίας στη δημιουργία της κεντρικής πίεσης παλμού. Τα αποτελέσματα της μελέτης Framingham δείχνουν ότι η μειωμένη διάμετρος της αορτής μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στη γένεση αυξημένης λειτουργικής σκληρίας της αορτής.

Μελέτες καταδεικνύουν μία σημαντική διαφορά ταχύτητας σφυγμικού κύματος μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ασθενών, με τιμές σταθερά υψηλότερες στους υπερτασικούς, για κάθε δεδομένη ηλικία (81). Η αυξημένη αρτηριακή πίεση του αίματος, και ιδιαίτερα η πίεση παλμού, αυξάνει το παλμικό τοιχωματικό στρες της αορτής, επιταχύνοντας την αποδόμηση ελαστίνης. Έτσι, η υπέρταση θεωρείται ως μια επιταχυνόμενη μορφή αγγειακής γήρανσης που οδηγεί στην αορτική σκληρία (82).

Παρόλα αυτά, η χαρακτηριστική αντίσταση (characteristic impedance), υπολογισμένη από το κλάσμα της μεταβολής της πίεσης της καρωτίδας προς την ροή της αορτής στην πρώιμη συστολή παρέμεινε εξαιρετικά αυξημένη. Μάλιστα αυτή η αυξημένη χαρακτηριστική αντίσταση σε υπερτασικούς άνδρες οφειλόταν σε μειωμένη αποτελεσματική διάμετρο της αορτής χωρίς διαφορά στην αορτική σκληρία, σε συγκρίσιμες τιμές μέσης αρτηριακής πίεσης. Αυτά τα ευρήματα δεν συνάδουν με την υπόθεση του δευτερογενούς εκφυλισμού της αορτής, της διαστολής και της σκληρίας του τοιχώματος. Υποδεικνύουν μάλλον ότι η μειωμένη διάμετρος της αορτής θα μπορούσε να είναι ένας μηχανισμός έναρξης της συστολικής υπέρτασης, οδηγώντας σε μια αναντιστοιχία σύνθετης αντίστασης μεταξύ κοιλιακής εξώθησης και μεγάλων αρτηριών (83).

Με τη γήρανση, η αορτή και οι μείζονες αρτηρίες χάνουν την ελαστικότητά τους και υφίστανται μια αντιρροπιστική διάταση, προκαλούμενη πιθανότατα από το

τοιχωματικό στρες. Αυτή η διαστολή βοηθά στη διατήρηση της ολικής αρτηριακής συμμόρφωσης (λειτουργία Windkessel) αντιρροπίζοντας τη χαμένη ελαστικότητα του τοιχώματος με έναν αυξημένο αρτηριακό όγκο. Η αποτελεσματικότητα αυτής της αντιρρόπησης περιορίζεται ωστόσο από τη μεγαλύτερη αρτηριακή σκληρία που χαρακτηρίζει την μεγάλη άκαμπτη αρτηρία κατά τη διάρκεια της συστολής, η οποία μειώνει επίσης την αύξηση του αρτηριακού όγκου σε οποιαδήποτε πίεση παλμού.

Ένα τρέχον αντικείμενο συζήτησης και μελέτης αποτελεί το κατά πόσον η αυξημένη αρτηριακή σκληρία προηγείται της συστολικής υπέρτασης ή αν η σχέση αυτή περιγράφεται καλύτερα ως ένας φαύλος κύκλος, όπου η καθεμία είναι και αιτία και αποτέλεσμα. Φαίνεται ότι η ιδέα του φαύλου κύκλου είναι μια πολύ καλή ερμηνεία για τις παρατηρούμενες παθοφυσιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με την ηλικία. Για παράδειγμα, στη χρόνια υπέρταση, όταν η αρτηριακή πίεση γίνεται φυσιολογική, ομαλοποιείται με τη σειρά της και η σκληρία της βραχιόνιου αρτηρίας. Παρόλα αυτά, οι νορμοτασικοί μεγαλύτερης ηλικίας έχουν υψηλότερη αρτηριακή σκληρία από τους νεότερους νορμοτασικούς, αλλά έχουν επίσης και υψηλότερη συστολική πίεση και πίεση παλμού για την ίδια μέση αρτηριακή πίεση (35).

Συγκεκριμένα, ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα είναι η προσέγγιση των Humphrey et al., σύμφωνα με την οποία αφενός μεν η υπέρταση μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σκληρίας, αφετέρου δε η de novo σκληρία μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπέρτασης. Το πρώτο σχετίζεται με τις τοπικές μηχανοβιολογικές αποκρίσεις στις αυξήσεις του τοιχωματικού στρες, που προέρχεται από την αύξηση της πίεσης. Αντιθέτως, η δεύτερη εκδοχή φαίνεται να προκύπτει ως μια καθολική αιμοδυναμική απόκριση στη διάχυτη προϋπάρχουσα δομική σκληρία. Ανεξάρτητα από το αν η κεντρική αρτηριακή σκληρία είναι η αιτία ή συνέπεια της εμφάνισης υπέρτασης, οι τοπικές μηχανοβιολογικές αποκρίσεις και οι δυσμενείς καθολικές αιμοδυναμικές αλλαγές αναμένονται και στις δύο περιπτώσεις. Αυτό σημαίνει πως μία δυνητική σχέση αλληλεπίδρασης θα μπορούσε να επιδεινώσει τόσο την κεντρική αρτηριακή σκληρία και την αυξημένη πίεση του αίματος (85).

1.5.5. Υπερλιπιδαιμία

Παραμένει λιγότερο σαφές εάν η εναπόθεση λιπιδίων στο αγγειακό τοίχωμα και η ανάπτυξη αθηρωματικών βλαβών συμβάλλουν στην αρτηριακή σκληρία. Νεαρά άτομα με μεμονωμένη υπερχοληστερολαιμία έχουν φυσιολογική ή ακόμη και αυξημένη αρτηριακή ενδοτικότητα.

Μελέτες σε νορμοτασικούς, ασυμπτωματικούς πληθυσμούς έχουν παρουσιάσει αντικρουόμενα αποτελέσματα, ίσως εν μέρει λόγω του σχετικά μικρού μεγέθους των ομάδων, με αποτελέσματα χωρίς καμία συσχέτιση (86), μειωμένη (87), και αυξημένη σκληρία με αυξημένη ολική ή LDL-χοληστερόλη (88, 89).

Οι επιδράσεις των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών στην ενδοθηλιακή λειτουργία είναι καλά αναγνωρισμένες. Η υπερχοληστερολαιμία συνδέεται με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου. Η πιο πιθανή επίδραση στους δείκτες λειτουργίας των μεγάλων αρτηριών προέρχεται από την ανάκλαση του κύματος στα μικρότερα αγγεία, καθώς μια άμεση επίδραση στο ενδοθήλιο των σχετικά μεγάλου πάχους αγγείων θεωρείται λιγότερη πιθανή. Μια φαρμακολογική μελέτη της επίδρασης της μεταβολής της ενδοθηλιακής λειτουργίας κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι παρατηρούμενες μεταβολές στις ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών ήταν πιθανότατα παθητικές και προκαλούνται από ταυτόχρονες αλλαγές στην πίεση του αρτηριακού αίματος. Ένας άλλος μηχανισμός που συνδέει τις λιποπρωτεΐνες και την αρτηριακή σκληρία είναι μέσω της παρουσίας αθηρώματος, καθώς αυξημένη σκληρία μεγάλων αρτηριών έχει βρεθεί σε άτομα με στεφανιαία νόσο σε μια σειρά μελετών (90, 91).

Οι ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ των λιπιδίων του πλάσματος και των συγκεντρώσεων λιποπρωτεϊνών με την κεντρική αρτηριακή σκληρία, και ειδικότερα, η ανεξάρτητη συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με τα επίπεδα πλάσματος της ολικής χοληστερόλης και της LDL-χοληστερόλης υποδεικνύουν ότι η δυσλιπιδαιμία μπορεί να παίζει ένα ρόλο στη σχέση μεταξύ των κεντρικής αρτηριακής σκληρίας και του κινδύνου αθηροσκλήρωσης στις γυναίκες (89).

Άτομα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία έχουν αυξημένη αρτηριακή σκληρία (87). Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθεί πως μια υποκείμενη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων χοληστερόλης και των δεικτών αρτηριακής σκληρίας ενδέχεται να έχει επισκιαστεί από τη χρήση θεραπείας μείωσης των λιπιδίων (παραδείγματος χάριν

στατινών) με αποτέλεσμα τη διαταραχή της δια βίου σχέσης μεταξύ χοληστερόλης και αρτηριακής σκληρίας (90).

Με την πάροδο της ηλικίας η σχέση μεταξύ αρτηριακής ενδοτικότητας και της χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλης (LDL) γίνεται αρνητική, ως αποτέλεσμα της έντονης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (87).

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ο ρόλος της λιποπρωτεΐνης (α) [Lp (a)] στην αρτηριακή σκληρία. Η λιποπρωτεΐνη (α) αποτελείται από ένα σωματίδιο λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) προσαρτημένο στην απολιποπρωτεΐνη (α) [apo (a)] και διαθέτει μία μοναδική αθηροθρομβωτική ικανότητα λόγω της ιδιότητάς της να μοιάζει με την LDL και δομικά με το πλασμινογόνο. Συγκεκριμένα, όπως η LDL χοληστερόλη, έτσι και η λιποπρωτεΐνη (α) εισβάλλει στο αγγειακό τοίχωμα, προκαλώντας μια σειρά φλεγμονωδών και οξειδωτικών αντιδράσεων. Η λιποπρωτεΐνη (α) αποτελεί έναν φορέα για τα οξειδωμένα φωσφολιπίδια, τα οποία προάγουν την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης, μέσω της απόπτωσης των μακροφάγων και του σχηματισμού αφρωδών κυττάρων προκαλώντας αγγειακή φλεγμονή (92). Επιπλέον, η προκαλούμενη διέγερση της κυκλοφορίας των μονοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα ενεργοποιεί μια φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτές οι συνθήκες αναστέλλουν τη διαδικασία της αντίστροφης μεταφοράς της χοληστερόλης, επιδεινώνοντας τη συσσώρευση λιπιδίων στο αρτηριακό τοίχωμα. Η λιποπρωτεΐνη (α) αναστέλλει επίσης τη λύση του θρόμβου ινώδους, οδηγώντας σε θρομβωτική βλάβη του αγγείου (93).

1.5.6. Σακχαρώδης διαβήτης

Έχει διαπιστωθεί ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 χαρακτηρίζεται από διάχυτη αρτηριακή σκληρία και πάχυνση του αρτηριακού τοιχώματος, ακόμη και σε ασθενείς χωρίς κλινικά εμφανείς αγγειακές επιπλοκές, υποδεικνύοντας ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί πρώιμο δείκτη αγγειακών βλαβών της νόσου. Επειδή η μείωση της αγγειακής διατασιμότητας που παρατηρήθηκε στους διαβητικούς τύπου 1, συνοδεύεται από μια αύξηση του πάχους του αρτηριακού τοιχώματος, φαίνεται να είναι η μεταβολή της δομής του αρτηριακού τοιχώματος που παίζει τον σημαντικότερο ρόλο. Αυτή η αλλοίωση προέρχεται ενδεχομένως από την μειωμένη παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου που μπορεί να παρατηρηθεί στον διαβήτη, επειδή το μονοξείδιο του αζώτου αντιτίθεται στον πολλαπλασιασμό του ιστού του αγγειακού τοιχώματος *in vitro* και η ενδοθηλιακή λειτουργία είναι αντιστρόφως ανάλογη με το πάχος του τοιχώματος της καρωτίδας σε μελέτες ζώων και ανθρώπων *in vivo*. Θα μπορούσε, ωστόσο, να οφείλεται επίσης στην εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, καθώς η ινσουλίνη αποτελεί παράγοντα αύξησης των ιστών του αγγειακού τοιχώματος. Τέλος, μπορεί να οφείλεται στο φορτίο ενδοαγγειακής πίεσης, καθώς η μηχανική τάνυση του αγγειακού τοιχώματος διεγείρει τα συστατικά των ιστών να υποστούν κυτταρική αναπαραγωγή και αύξηση. Η κοινή παθοφυσιολογική ρίζα της αρτηριακής διατασιμότητας και της αύξησης της πάχυνσης του αγγειακού τοιχώματος βασίζεται στο γεγονός ότι ένα αυξημένο πάχος αρτηριακού τοιχώματος μπορεί να οδηγήσει το λιγότερα αγγειωμένο στρώμα, δηλαδή τον έσω χιτώνα, να λαμβάνει λιγότερο οξυγόνο και άλλες θρεπτικές ουσίες, γεγονός που οδηγεί σε πρώιμη ισχαιμική βλάβη, ευνοώντας την αθηροσκλήρωση (94).

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν σημαντικά πιο σκληρή αορτή σε σχέση με μη διαβητικούς (8, 95, 96, 97). Στο σύνολό τους τα στοιχεία μελετών που έχουν γίνει τόσο για τη συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 όσο και τύπου 2 δείχνουν μεγαλύτερη αρτηριακή σκληρία σε διαβητικούς τύπου 2, σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα της ίδιας ηλικίας, αλλά και σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη (98-100). Έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας στις ελαστικές αρτηρίες μη διαβητικών σε σύγκριση με αυτές διαβητικών ασθενών. Οι διαβητικές αρτηρίες φαίνεται ότι γερνούν με επιταχυνόμενη ταχύτητα σε μικρότερη ηλικία και έπειτα φθάνουν σε ένα λειτουργικό πλατώ (96).

Ενδεικτικά αναφέρεται η μελέτη Rio de Janeiro type 2 diabetes (RIO-T2D) που διεξήχθη σε 565 υψηλού κινδύνου διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 σε διάστημα μέσης παρακολούθησης έξι ετών έδειξε ότι μια αύξηση 1 m / s στην καρωτιδική-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος προέβλεψε την εμφάνιση μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων, πέρα από άλλους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Επίσης, η αυξημένη σκληρία της αορτής, που ορίστηκε ως ταχύτητα σφυγμικού κύματος πάνω από 10 m / s, συσχετίστηκε με σχεδόν διπλάσια εμφάνιση καρδιαγγειακού κινδύνου (97).

Επιπλέον η αορτική σκληρία σχετίζεται άμεσα με τη λευκωματουρία και τη μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 (101). Σαν πιθανός μηχανισμός έχει περιγραφεί η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η φλεγμονή χαμηλού βαθμού. Ακόμα, από αιμοδυναμικής άποψης, τα προσαγωγά αρτηριόλια του νεφρού είναι μικρά και βραχεία αγγεία που εκτίθενται σε υψηλή πίεση και επομένως πρέπει να διατηρούν ισχυρό αγγειακό τόνο ώστε να παρέχουν μεγάλη κλίση πίεσης σε μικρή απόσταση. Αυτά τα αγγεία μάλλον επηρεάζονται άμεσα από την αιμοδυναμική των μεγάλων αρτηριών. Επομένως, η σκληρία των μεγάλων αρτηριών μπορεί να αυξήσει άμεσα το παλμικό στρες, ειδικά σε αυτά τα αγγεία, λόγω της αυξημένης αορτικής χαρακτηριστικής αντίστασης και της πρόωρης επιστροφής της ανάκλασης κύματος και μπορεί να προκαλέσει σπειραματική ή και σοληναριακή βλάβη μέσω αυξημένης ενδονεφρικής πίεσης παλμού (102), οδηγώντας σε μικροαγγειακή βλάβη του νεφρού.

Επιπρόσθετα, η αυξημένη αορτική σκληρία προβλέπει τη μελλοντική εμφάνιση ή εξέλιξη της περιφερικής νευροπάθειας, ανεξάρτητα από τον διαβητικό μεταβολικό έλεγχο, υποδεικνύοντας μια φυσιοπαθολογική σύνδεση μεταξύ μακροαγγειακών και μικροαγγειακών ανωμαλιών στον διαβήτη τύπου 2. Η αυξημένη αορτική σκληρία μπορεί να αποτελεί ένα μέτρο της επιβάρυνσης των παραγόντων κινδύνου στο αγγειακό τοίχωμα με την πάροδο του χρόνου, αντανακλώντας την αλληλεπίδραση μεταξύ μεταβολικών και αγγειακών παραγόντων στην παθογένεση της διαβητικής περιφερικής νευροπάθειας. Η αυξημένη αρτηριακή σκληρία μπορεί να προκαλέσει άμεση βλάβη στη μικροκυκλοφορία καθώς και στα vasa nervorum, αυξάνοντας τη μετάδοση ευρύτερων και επιβλαβών παλμικών κυμάτων ως αποτέλεσμα της απώλειας της λειτουργίας απόσβεσης των μεγάλων αγγείων (103). Από την άλλη πλευρά, η διαβητική περιφερική νευροπάθεια και η αορτική σκληρία μοιράζονται κοινούς καθοριστικούς παράγοντες, όπως το οξειδωτικό στρες, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ο σχηματισμός τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης

(AGEs), η φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος και η υπερενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης.

Θεμελιώδης παθοφυσιολογικός μηχανισμός της συσχέτισης αρτηριακής σκληρίας και διαβήτη είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη σε αγγειακό επίπεδο, η οποία επιφέροντας μια ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μπορεί να αυξήσει την αγγειακή γήρανση και την αρτηριακή σκληρία. Στην κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη μειώνεται η ενεργοποίηση της συνθάσης μονοξειδίου του αζώτου και αυξάνεται η παραγωγή υπεροξειδίου. Ο συνδυασμός των δύο αυτών παραγόντων οδηγεί τελικά σε μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του μονοξειδίου του αζώτου (NO) (104).

Επιπλέον, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν κατά προτίμηση μια σκληρία στις κεντρικές αρτηρίες, με μικρότερη επίδραση στις μυϊκές αρτηρίες (105). Αντιθέτως στα υγιή νεαρά άτομα, οι μυϊκές περιφερικές αρτηρίες είναι πολύ πιο δύσκαμπτες και σκληρές από τις κεντρικές αρτηρίες και αυτή η κλίση ενισχύει την μικροκυκλοφορία. Αυτό οδηγεί σε απώλεια της κανονικής κλίσης σκληρίας μεταξύ κεντρικών και περιφερικών αρτηριών, που ονομάζεται αναντιστοιχία αντιστάσεων, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη μετάδοση αυτού του ενισχυμένου, δυνητικά επικίνδυνου, προσπίπτοντος σφυγμικού κύματος πίεσης στη μικροκυκλοφορία (162). Αυτό το φαινόμενο είναι μάλιστα ιδιαίτερα επιβλαβές σε όργανα με υψηλότερες ροές αίματος και χαμηλότερες αγγειακές αντιστάσεις, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα (αμφιβληστροειδής) και ο νεφρός, ευνοώντας την ανάπτυξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας (33).

1.5.7. Μεταβολικό σύνδρομο - Παχυσαρκία

Το μεταβολικό σύνδρομο ορίζεται ως ένα σύνολο παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων και διαβήτη. Παρόλο που έχουν προταθεί πολλά διαγνωστικά κριτήρια για το μεταβολικό σύνδρομο από τη δεκαετία του 1980, αναγνωρίζονται ως βασικά η υπεργλυκαιμία, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και η κοιλιακή παχυσαρκία. Τις τελευταίες δεκαετίες, ο επιπολασμός του συνδρόμου έχει αυξηθεί σημαντικά παράλληλα με την παγκόσμια επιδημία της παχυσαρκίας (107).

Μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ταχύτητας σφυγμικού κύματος έχει παρατηρηθεί σε ενήλικους διαβητικούς (171), ενώ σε μη διαβητικούς ενήλικες, τόσο ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI), ένα μέτρο της καθολικής παχυσαρκίας, όσο και ο λόγος μέσης - ισχίου (waist - hip ratio), ένα μέτρο της κεντρικής παχυσαρκίας, είναι ισχυροί ανεξάρτητοι καθοριστικοί παράγοντες της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (109).

Επιπλέον αυξημένη αρτηριακή σκληρία παρατηρείται σε παχύσαρκα παιδιά με μεταβολικό σύνδρομο (110). Υπάρχουν μελέτες που έδειξαν συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και αρτηριακής σκληρίας στο νέο πληθυσμό, παρατηρώντας ότι υψηλότερος δείκτης σώματος συνδέεται με αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος, για την ίδια συστολική αρτηριακή πίεση.

Μια πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη ερευνήσε τις μεταβολές στην αγγειακή δομή και τη μηχανική στις μεσεντέριες αρτηρίες παχύσαρκων, μη υπερτασικών ποντικών, καθώς και τη σχέση τους με τις λιποκίνες. Σε ποντίκια ηλικίας τεσσάρων εβδομάδων χορηγήθηκε κανονική διαίτα ή διαίτα με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά για 32 εβδομάδες και παρατηρήθηκε ότι αυτά που είχαν τη διαίτα με υψηλή πειεκτικότητα σε λιπαρά ζύγιζαν 30% περισσότερο από τους μάρτυρες, ενώ εμφάνισαν παρόμοια αρτηριακή πίεση, είχαν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, ινσουλίνης και μειωμένα επίπεδα λιπονεκτίνης και βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου (NO). Παρατηρήθηκαν επίσης μεταβολές στην εξωκυτταρική ουσία, που χαρακτηρίζονται από αλλαγές στην οργάνωση της ελαστίνης και από αύξηση του κολλαγόνου τύπου I. Περαιτέρω, εμφάνισαν αυξημένη αρτηριακή σκληρία, υπολογισμένη από την ταχύτητα σφυγμικού κύματος και μάλιστα η τελευταία συσχετίστηκε θετικά με τα επίπεδα λεπτίνης και ινσουλίνης, και αρνητικά με τα επίπεδα λιπονεκτίνης και με τη βιοδιαθεσιμότητα του NO (65).

Όσον αφορά το μεταβολικό σύνδρομο, η συσχέτισή του με την αρτηριακή σκληρία έγκειται εν μέρει στη δυσλιπιδαιμία, καθώς τα άτομα αυτά έχουν αυξημένες τιμές χοληστερόλης LDL και υπερτριγλυκεριδαιμία. Η LDL χοληστερόλη και οι λιποπρωτεΐνες που είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια μπορούν να προκαλέσουν, όπως προαναφέρθηκε, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (90, 91). Επιπλέον, η υπέρταση διεγείρει την υπερβολική παραγωγή κολλαγόνου στο αρτηριακό τοίχωμα.

Σύμφωνα με τους Zieman et al. τον κύριο ρόλο ωστόσο στο μεταβολικό σύνδρομο φαίνεται να έχει η αντίσταση στην ινσουλίνη, εξαιτίας της θετικής συσχέτισής της με την κεντρική αρτηριακή σκληρία, και μάλιστα κατά έναν δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Η χρόνια υπεργλυκαιμία και η υπερινσουλιναιμία αυξάνουν την τοπική δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης (RAAS) και την έκφραση του υποδοχέα αγγειοτενσίνης τύπου I στον αγγειακό ιστό, προάγοντας κατ'αυτόν τον τρόπο την ανάπτυξη υπερτροφίας του τοιχώματος και ίνωσης. Η μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη προάγει επίσης τον σχηματισμό τελικών προϊόντων προηγμένης γλυκοζυλίωσης και διασύνδεσης κολλαγόνου (τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, AGEs) και μεταβάλλει τις μηχανικές ιδιότητες του διάμεσου ιστού του αρτηριακού τοιχώματος. Επιπλέον, οι μειωμένες αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις της ινσουλίνης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων διαταράσσουν περαιτέρω την ενδοθηλιακή λειτουργία (46, 49).

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία στο μεταβολικό σύνδρομο δεν είναι απλώς μία συνέπεια του πλήρως καθιερωμένου διαβήτη, αλλά προκαλείται από τις λεπτές ορμονικές και μεταβολικές ανωμαλίες που εμφανίζονται από την έναρξη μιας κατάστασης αντίστασης στην ινσουλίνη. Το μεταβολικό σύνδρομο μπορεί κατ'επέκταση να θεωρηθεί ως μια προφλεγμονώδης κατάσταση, η οποία μπορεί να προκαλέσει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.

1.5.8. Κάπνισμα

Το κάπνισμα είναι ένας σημαντικός και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Έχει οριστεί ως χημική τοξικότητα και ο καπνός περιέχει αρκετά βλαβερά στοιχεία, όπως η νικοτίνη, η πίσσα, το θειοκυάνιο και το μονοξείδιο του άνθρακα. Η νικοτίνη είναι ένα αλκαλοειδές που βρίσκεται στα φύλλα του καπνού και διεγείρει το συμπαθητικό σύστημα και την απελευθέρωση της θρομβοξάνης A₂, αυξάνοντας την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση και την καρδιακή παροχή. Το κάπνισμα σχετίζεται με δυσλειτουργία του αυτόνομου συστήματος και αυξάνει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω αυξημένης έκκρισης ή μειωμένης απέκκρισης κατεχολαμινών. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του λείου μυϊκού τόνου. Ως γνωστόν άλλωστε, οι καπνιστές έχουν υψηλότερη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας.

Το χρόνια κάπνισμα έχει συχετιστεί με την αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου στα μονοπύρρηνα και πολυμορφοπύρρηνα κύτταρα, διαταράσσοντας τη βιοδιαθεσιμότητα του νιτρικού οξειδίου και οδηγώντας σε δυσλειτουργία της συνθάσης NO και σε αυξημένη κατανάλωση NO, καθώς επίσης και σε υπέρταση, ενεργοποίηση και συσσώρευση αιμοπεταλίων, αλλαγές στα λιπίδια του αίματος, μείωση της περιεκτικότητας των αρτηριών σε κολλαγόνο, επιτάχυνση της αθηροσκληρωτικής διεργασίας και της εμφάνισης θρόμβωσης, αυξάνοντας το επίπεδο των προφλεγμονωδών κυτοκινών (111, 112). Το κάπνισμα θεωρείται επομένως παράγοντας κινδύνου για αγγειακή βλάβη του ενδοθηλίου και, συνεπώς, της αγγειακής δυσλειτουργίας. Επιπλέον μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί αφορούν την αναστολή παραγωγής προστακυκλίνης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, και την απελευθέρωση αντιδιουρητικής ορμόνης, αλλά και την ενεργοποίηση μεταλλοπρωτεασών εξωκυττάριας ουσίας (113).

Παρότι είναι γνωστό ότι το κάπνισμα επηρεάζει ιδιαίτερα την λειτουργία του ενδοθηλίου και επιταχύνει την αθηρωμάτωση των αρτηριών, όπως αναφέρθηκε, η επίδρασή του στην αρτηριακή σκληρία δεν είναι απολύτως σαφής. Έχει ωστόσο διαπιστωθεί ότι σε καπνιστές χωρίς κλινικά εμφανή καρδιαγγειακή νόσο, το κάπνισμα αυξάνει την σκληρία μέσων και μεγάλων αρτηριών και την ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε νορμοτασικά και υπέρτασικά άτομα (114-116), ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί ακόμα σε βάθος η συσχέτιση του καπνίσματος με τον αυξητικό δείκτη.

Υπάρχουν ωστόσο μελέτες, στις οποίες έχει παρατηρηθεί υψηλότερη αρτηριακή συστολική αρτηριακή πίεση και αυξητικός δείκτης σε χρόνιους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, ανεξαρτήτως φύλου, και αύξηση της αρτηριακής πίεσης, του αυξητικού δείκτη και της ταχύτητας σφυγμικού κύματος ακόμα και μετά το κάπνισμα ενός τσιγάρου (117).

Ενδιαφέρον παρουσιάζουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το κάπνισμα προκαλεί αύξηση της αρτηριακής σκληρίας, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ρήξης της αθηροματογόνου πλάκας. Συγκεκριμένα οι Kool, Hoeks et al., απέδειξαν με μη επεμβατική μέθοδο πως στους καπνιστές παρατηρείται μια οξεία μείωση της διατασιμότητας της κοινής καρωτίδας και της βραχιόνιας αρτηρίας, χωρίς παράλληλες αιμοδυναμικές αλλαγές (118).

Τέλος, σε σειρά μελετών δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ πρώην καπνιστών και μη καπνιστών, δείχνοντας ότι με τη διακοπή του καπνίσματος επέρχεται μία βελτίωση στη λειτουργία του ενδοθηλίου και κατ'επέκταση της αρτηριακής σκληρίας (119).

1.5.9. Στεφανιαία Νόσος

Η αρτηριακή σκληρία είναι μια αιτία πρόωρης επαναφοράς των ανακλώμενων κυμάτων στην όψιμη συστολή, αυξάνοντας την κεντρική πίεση παλμού και το φορτίο στην κοιλία, μειώνοντας το κλάσμα εξώθησης και αυξάνοντας τη ζήτηση οξυγόνου από τον μυοκάρδιο. Επιπλέον σχετίζεται με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, η οποία είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο, σε νορμοτασικούς και υπερτασικούς ασθενείς. Η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η οποία αυξάνει το μεταφορτίο της αριστερής κοιλίας και το έργο του μυοκαρδίου, μαζί με τη μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης, η οποία μειώνει τη στεφανιαία αιμάτωση, οδηγούν σε υπενδοκαρδιακή ισχαιμία (24). Μέσω αυτών των μηχανισμών, οι μη φυσιολογικές ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών διευκολύνουν την υποενδοκαρδιακή ισχαιμία και μειώνουν τη διαμήκη παραμόρφωση των υποενδοκαρδιακών μυοκαρδιακών ινών και συνεπώς την καρδιακή λειτουργία είτε παρουσία είτε απουσία στεφανιαίας νόσου (120, 121).

Εκτός από την αορτοστεφανιαία αιμοδυναμική σχέση που μπορεί να εξηγήσει τη χαμηλότερη στεφανιαία ροή που σχετίζεται με μια άκαμπτη αορτή, η αορτική σκληρία μπορεί να είναι δείκτης μιας πιο γενικευμένης διαδικασίας αγγειακής νόσου που όχι μόνο εμποδίζει την στεφανιαία ροή, αλλά και αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών και ειδικά στεφανιαίων συμβαμάτων. Η σύνδεση μεταξύ της αορτής και της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης έχει αποδειχθεί από τη συσχέτιση μεταξύ κεντρικής αορτικής σκληρίας και του όγκου της πλάκας των στεφανιαίων αρτηριών όπως μετρήθηκε με ενδαγγειακό υπέρηχο (122).

Η συσχέτιση της αορτικής σκληρίας με τη στεφανιαία νόσο έχει αποδειχθεί σε αρκετές μελέτες. Η εγγύς αορτή παρουσιάζει μεγαλύτερη σκληρία σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με τα αντίστοιχα άτομα ελέγχου (123). Επιπλέον, έχει δείχθει ότι η υπερηχογραφική μέτρηση της διατασιμότητας της θωρακικής αορτής αποτελεί δείκτη της στεφανιαίας νόσου και μπορεί να χρησιμεύσει για τον εντοπισμό των ασυμπτωματικών ασθενών με μέτρια υπερχοληστερολαιμία που πρέπει να αντιμετωπίζονται με επιθετική θεραπεία (124).

Τα ευρήματα μειωμένης αορτικής διατασιμότητας, που είναι παρόντα σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο μπορούν να αντληθούν είτε με επεμβατικές είτε με μη επεμβατικές μεθόδους με μεγάλο βαθμό ακρίβειας (91). Σε μία μελέτη του Boutouyrie και των συνεργατών του, που περιέλαβε 1045 υπερτασικούς

αποδείχθηκε ότι η αορτική σκληρία είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση στεφανιαίων επεισοδίων, από στηθάγχη έως θανατηφόρα εμφράγματα του μυοκαρδίου (125).

Σε μία άλλη μελέτη που εξετάστηκε η πίεση παλμού ως ενδεχόμενος προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου φάνηκε πως σε άτομα μέσης και μεγαλύτερης ηλικίας, ο κίνδυνος εμφάνισης στεφανιαίας νόσου συσχετίστηκε αντιστρόφως με τη διαστολική πίεση σε οποιοδήποτε συστολική πίεσης ≥ 120 mmHg. Επιπλέον, ούτε η συστολική ούτε η διαστολική πίεση αποδείχθηκαν ανώτερες από την πίεση παλμού στην πρόβλεψη του κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Μια αύξηση της πίεσης παλμού με σταθερή συστολική πίεση συμβαίνει αποκλειστικά ως συνάρτηση της πτώσης της διαστολική πίεσης, η οποία είναι συνέπεια της αύξησης της σκληρίας των μεγάλων αρτηριών (126).

Επιπροθέτως, παρατηρήθηκε ότι η στεφανιαία ροή μειώνεται σε ασθενείς με αυξημένη αρτηριακή σκληρία σε σύγκριση με ασθενείς με χαμηλή αρτηριακή σκληρία μετά από επιτυχή διαδερμική στεφανιαία παρέμβαση (PCI) (120).

Ακόμα, έχει παρατηρηθεί ότι η αρτηριακή σκληρία είναι αυξημένη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο δύο ή τριών αγγείων, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες ή στεφανιαία νόσο ενός μόνο αγγείου (127). Η παρουσία στεφανιαίας νόσου αποτελεί, αφενός, παράγοντα κινδύνου για την αρτηριακή σκληρία, αφετέρου είναι μια ήδη υπαρκτή καρδιαγγειακή νόσος.

Στην παρούσα εργασία, η παρουσία στεφανιαίας νόσου είναι ένα από κριτήρια αποκλεισμού.

1.5.10. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η αρτηριακή σκληρία είναι σαφώς αυξημένη και η ταχύτητα σφυγμικού κύματος είναι ένας ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας σε αυτόν τον πληθυσμό.

Η αορτική σκληρία, ως μία δομική και λειτουργική μεταβολή στο κεντρικό αγγειακό σύστημα, αυξάνει με την ηλικία και έχει ως αποτέλεσμα την μετάδοση υψηλότερης πίεσης και ροής παλμικότητας στο περιφερικό μικρό αγγειακό σύστημα (29, 128). Καθώς ο νεφρός είναι ένα όργανο υψηλής ροής και χαμηλής αντίστασης, είναι ιδιαίτερα ευάλωτο σε αιμοδυναμικές μεταβολές που λαμβάνουν χώρα στο κεντρικό αγγειακό σύστημα. Τα τριχοειδή αγγεία του νεφρού εκτίθενται σε ζημιογόνα επίπεδα πίεσης παλμικότητας με την αύξηση της αορτικής σκληρίας και της πίεσης παλμού. Επιπλέον, τα πειραματικά τριχοειδή είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε παλμική βλάβη, επειδή βρίσκονται μεταξύ των προσαγωγών (εγγύς) και των απαγωγών (άπω) αρτηριολίων. Επειδή η άπω αντίσταση των αρτηριολίων είναι συνήθως μεγαλύτερη από αυτή των προσαγωγών, η πτώση πίεσης κατά μήκος του προσαγωγού αρτηριολίου είναι χαμηλή και η μέση και η παλμική πίεση στο σπείραμα είναι υψηλή, προσεγγίζοντας τιμές όπως εκείνες των μεγάλων αρτηριών. Η αυξημένη αγγειακή αντίσταση ως απόρροια της της αυξημένης πίεσης παλμού, με μία δεδομένη μέση αρτηριακή πίεση, οδηγεί σε μείωση της μέσης αιματικής ροής. Η αναντιστοιχία μεταξύ της τοπικής αντίστασης και της μέσης αρτηριακής πίεσης ενδέχεται να σχετίζεται άμεσα με τη μείωση της αιματικής ροής στο νεφρό, που παρατηρείται με την ηλικία (128).

Άλλοι μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί είναι η πάχυνση του έσω - μέσου χιτώνα ως απάντηση στην αύξηση του τοιχωματικού στρες λόγω υπέρτασης, η αυξημένη περιεκτικότητα σε κολλαγόνο εξαιτίας του ενεργοποιημένου συστήματος ρενίνης - αγγειοτενσίνης - αλδοστερόνης και οι διάχυτες αποτιτανώσεις στο μέσο αγγειακό χιτώνα χωρίς ωστόσο μεγάλη ποσότητα φλεγμονής, εικόνα εντελώς διαφορετική ιστολογικά από αποτιτανώσεις λόγω εναπόθεσης αθηρωματικής πλάκας (129, 130). Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια είναι τα ψηλά επίπεδα φωσφόρου και ασβεστίου στο πλάσμα, υψηλά ή χαμηλά επίπεδα παραθορμόνης, η θεραπεία με βιταμίνη D και βαρφαρίνη (56).

Επιπλέον, έχει περιγραφεί μία σημαντική συσχέτιση μεταξύ αορτικής σκληρίας, τόσο με τη μέτρηση της κεντρικής πίεσης παλμού όσο και με τη μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος, και λευκωματουρίας, ακόμη και μετά την προσαρμογή της ηλικίας, του φύλου, της μέσης αρτηριακής πίεσης και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (131-133).

1.5.11. Διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί μεγάλη έμφαση στο ρόλο των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο στην εμφάνιση υπέρτασης και καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η ανάκλαση των κυμάτων όπως υπολογίζεται από τον δείκτη ενίσχυσης έχει βρεθεί ότι αυξάνεται οξέως κατά τη διάρκεια άπνοιας (134). Η συσχέτιση των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο με τα μέτρα της αορτικής σκληρίας (αυξητικός δείκτης και ταχύτητα σφυγμικού κύματος) έχει αξιολογηθεί σε αρκετές κλινικές μελέτες, ενώ τόσο ο αυξητικός δείκτης όσο και η ταχύτητα σφυγμικού κύματος μειώθηκαν με τη θεραπεία συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγού (CPAP) (135, 136).

Η συσχέτιση αυτή επαληθεύεται σε μία σχετικά πρόσφατη δημοσίευση, στην οποία η αρτηριακή σκληρία υπολογιζόμενη μέσω της ταχύτητας σφυγμικού κύματος συσχετίστηκε με τις διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο ανεξάρτητα από τους υπόλοιπους συνήθεις παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Ως πιθανός μηχανισμός της συσχέτισης αυτής αναφέρθηκε η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος μέσω της μειωμένης ευαισθησίας των αντανακλαστικών των τασεοϋποδοχέων που έχει παρατηρηθεί στα άτομα με διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο. Έχει εξάλλου αποδειχθεί ότι οι άπνοιες σχετίζονται με επαναλαμβανόμενες αυξήσεις του αγγειακού τόνου, που μπορεί να οδηγήσουν σε αγγειακή αναδιαμόρφωση (remodeling) και συνεπώς σε αυξημένο αγγειακό τόνο και κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης.

Άλλοι μηχανισμοί που έχουν περιγραφεί περιλαμβάνουν τα μειωμένα επίπεδα του μονοξειδίου του αζώτου που παρατηρούνται σε ασθενείς με διαταραχές αναπνοής κατά τον ύπνο, την ίδια την υποξαιμία που έχει συνδεθεί με την εμφάνιση αγγειακής φλεγμονής και τις αρνητικές ενδοθωρακικές πιέσεις, που προκύπτουν από την προσπάθεια αναπνοής ενάντια σε έναν αποφραγμένο αεραγωγό κατά τη διάρκεια αποφρακτικής άπνοιας, και υποβάλλουν τη θωρακική αορτή σε διατακτικές μεταβολές που με τη σειρά τους λεπταίνουν την ελαστική του αορτικού τοιχώματος οδηγώντας σε σκληρία (137).

1.6. Ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία (ετερόζυγη β-θαλασσαιμία ή στίγμα μεσογειακής αναιμίας)

1.6.1. Ορισμός και μορφές θαλασσαιμίας

Η μεσογειακή αναιμία ή θαλασσαιμία αποτελεί μία αναιμία ποικίλης σοβαρότητας, η οποία προκύπτει από μεταλλάξεις των γονιδίων που οδηγούν σε μειωμένη σύνθεση ή ακόμα και μη σύνθεση μιας εκ των σφαιρινών (α και β), οι οποίες σχηματίζουν την αιμοσφαιρίνη. Η σοβαρή θαλασσαιμία σχετίζεται με υπερφόρτωση σιδήρου, βλάβη των ιστών, και αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών. Η θαλασσαιμία διακρίνεται σε κατηγορίες, ανάλογα με το ποια σφαιρίνη παράγεται σε χαμηλότερες ποσότητες από τις φυσιολογικές. Το 1925 έγινε η πρώτη κλινική περιγραφή της νόσου από τον Cooley. Το 1932 ο Whipple ανέπτυξε τον όρο θαλασσαιμία ως εναλλακτική ονομασία για την ονομασία αναιμία του Cooley, επιδιώκοντας να τονίσει την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στην περιοχή της Μεσογείου.

Στη β-θαλασσαιμία παράγεται μειωμένη ποσότητα β-σφαιρίνης. Η τελευταία κωδικοποιείται από ένα μοναδικό γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Η σοβαρότητα της νόσου της β-μεσογειακής αναιμίας ποικίλλει, όπως αναφέρθηκε, και εξαρτάται από τη φύση της μετάλλαξης. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη παραγωγή ή την αναστολή σύνθεσης β-αλυσίδων, με αποτέλεσμα η περίσσεια των α-αλυσίδων να σχηματίζει τετραμερή με σφαιρίνες δ ή γ, σχηματίζοντας αντίστοιχα τις αιμοσφαιρίνες A₂ και F. Η περίσσεια των α-αλυσίδων οδηγεί στην ατελή πλήρωση των ερυθροκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη με αποτέλεσμα το σχηματισμό υπόχρωμων και μικροκυτταρικών ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επιπλέον, παρατηρείται μια μη αποτελεσματική ερυθροποίηση καθώς η συσσώρευση των ελεύθερων α-αλυσίδων προκαλεί οξειδωτική καταστροφή της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και των ανώριμων ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών. Ωστόσο, λίγοι προερυθροβλάστες ωριμάζουν στο μυελό των οστών και μεταφέρονται ως ώριμα ερυθροκύτταρα στο αίμα, τα οποία φέρουν έγκλειστα σωματίδια και αποβάλλονται πρώιμα από το σύστημα μακροφάγων και μονοκυττάρων στο σπλήνα, στο ήπαρ και στο μυελό των οστών, προκαλώντας αιμόλυση (138).

Οι τρεις κύριοι φαινότυποι της β-μεσογειακής αναιμίας είναι: α) μείζων, β) ενδιάμεση και γ) ετερόζυγη, ενώ κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η ετερόζυγη β-θαλασσαιμία οφείλεται στην ύπαρξη μίας μόνο μετάλλαξης στον ένα γόνο των β-αλυσίδων.

Η μείζων μεσογειακή αναιμία εμφανίζεται στα πρώτα δύο χρόνια της ζωής με βαριά αναιμία και η αντιμετώπιση της απαιτεί συστηματικές μεταγγίσεις. Οι συστηματικές μεταγγίσεις οδηγούν σε υπερφόρτωση της καρδιάς, του ήπατος και των ενδοκρινών αδένων με σίδηρο, με αποτέλεσμα την οργανική δυσλειτουργία. Η ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία εμφανίζεται αργότερα και συνήθως δεν χρειάζεται συστηματική μετάγγιση. Οι βασικοί στόχοι στην αντιμετώπιση της ενδιάμεσης μεσογειακής αναιμίας είναι η πρόληψη των μακροχρόνιων προβλημάτων και η αντιμετώπιση των επιπλοκών. Η θεραπεία περιλαμβάνει μεταγγίσεις μόνο υπό ιδιαίτερες συνθήκες, όπως π.χ. σε λοιμώξεις, εγκυμοσύνη, καθυστέρηση της ανάπτυξης. Η ετερόζυγη μεσογειακή αναιμία από την άλλη μεριά είναι κυρίως ασυμπτωματική. Ορισμένοι φορείς παρουσιάζουν μία ήπια μορφή αναιμίας (138). Εντούτοις, ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μελέτη που διεξήχθη στη Σρι Λάνκα και πρότεινε ότι οι φορείς του στίγματος της β-θαλασσαιμίας μπορεί να παρουσιάσουν συμπτώματα της αναιμίας, όπως κεφαλαλγία, λήθαργος, κόπωση, ζάλη και αδυναμία άσκησης, παρά το γεγονός ότι έχουν φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (139).

1.6.2. Επιδημιολογία

Η θαλασσαιμία προσβάλλει άνδρες και γυναίκες εξίσου και παρατηρείται στο 4,4% για κάθε 10.000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Είναι διαδεδομένη σε μια ζώνη που εκτείνεται από τη λεκάνη της Μεσογείου, τη Μέση Ανατολή και την ινδική υποήπειρο μέχρι τη Νοτιοανατολική Ασία. Η β-θαλασσαιμία είναι το πιο σημαντικό από τα σύνδρομα θαλασσαιμίας με μέση επικράτηση του στίγματος της β-θαλασσαιμίας περί το 7% στην Ελλάδα (140-143). Περίπου το 1,5% του πληθυσμού σε όλο τον κόσμο (80 έως 90.000.000 άτομα) είναι φορείς της β-μεσογειακής αναιμίας (στίγμα β-θαλασσαιμίας, β-TM), η οποία είναι διαδεδομένη στις χώρες της Μεσογείου, σε πολλές ασιατικές χώρες, κατά μήκος της βόρειας ακτής της Αφρικής και στη Νότια Αμερική (138). Η υψηλότερη φέρουσα συχνότητα έχει αναφερθεί στην Κύπρο (14%), στη Σαρδηνία (10,3%), και στη Νοτιοανατολική Ασία (144). Στην Ελλάδα, το 6,3% του πληθυσμού έχει το στίγμα της β-θαλασσαιμίας (145) και σε ορισμένες περιοχές, όπως η κεντρική Ελλάδα, ο επιπολασμός είναι ακόμη υψηλότερος (10-11%) (146, 147).

Η αυξημένη συχνότητα του γονιδίου σε αυτές τις περιοχές πολύ πιθανόν να σχετίζεται με τη εκλεκτική ανάγκη προστασίας από το πλασμώδιο *falciparum*, καθώς η κατανομή του είναι παρόμοια με την κατανομή ενδημιών της ελονοσίας.

1.6.3. Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα στη μεσογειακή αναιμία δείχνουν έναν αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων δυσανάλογα αυξημένο σε σχέση με την τιμή της αιμοσφαιρίνης. Η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) είναι μειωμένη, καθώς επίσης και ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV), ενώ η HbA2 (α2δ2) είναι αυξημένη πάνω από 3% (3,5-6,5%). Αυτές είναι οι κύριες εξετάσεις για την ανίχνευση του στίγματος της β-μεσογειακής αναιμίας με τη μέθοδο της ηλεκτροφόρησης της αιμοσφαιρίνης. Συχνά ανευρίσκεται σιδηροπενία, η οποία αποκρύπτει την ύπαρξη του στίγματος, λόγω μειωμένης η φυσιολογικής παραγωγής αιμοσφαιρίνης A2 που οφείλεται στην έλλειψη σιδήρου. Χαρακτηρίζεται από μικροκυττάρωση, υποχρωμία και ήπια αναιμία, ενώ τα άτομα - φορείς είναι ασυμπτωματικά. Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς, υπάρχει κίνδυνος 25% σε κάθε εγκυμοσύνη να αποκτήσουν παιδί με ομόζυγη θαλασσαιμία.

1.6.4. Παθοφυσιολογία

Σε ασθενείς με μείζονα ή ενδιάμεση β-θαλασσαιμία έχει παρατηρηθεί ένας αυξημένος κίνδυνος φλεβικών θρομβοεμβολικών επεισοδίων (148), εύρημα που υποστηρίχθηκε από την ύπαρξη ορισμένων προθρομβωτικών συνθηκών, όπως η αυξημένη παραγωγή θρομβίνης που προκύπτει από τα δομικά ανώμαλα ερυθρά αιμοσφαίρια και την αυξημένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συνθήκες οι οποίες πιθανόν απουσιάζουν ή τουλάχιστον είναι λιγότερο έντονες στους ετεροζυγώτες της β-θαλασσαιμίας (149). Συγκεκριμένα, η σύγκριση των κανονικών ερυθρών αιμοσφαιρίων με αυτά που απομονώθηκαν από ασθενείς με μείζονα ή ενδιάμεση β-θαλασσαιμία προτείνει ότι τα θαλασσαιμικά ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να αποτελούν μια πηγή αρνητικά φορτισμένων φωσφολιπιδίων, τα οποία μπορούν να αυξήσουν τη δημιουργία θρομβίνης (150, 151). Η προπηκτική δράση των θαλασσαιμικών ερυθρών αιμοσφαιρίων φαίνεται να οφείλεται στην αυξημένη έκφραση ανιοντικών φωσφολιπιδίων της επιφάνειας, όπως η φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη και η φωσφατιδυλοσερίνη. Αυτό αποδεικνύεται από πειράματα που έδειξαν ότι η αννεξίνη V, η οποία δεσμεύει τα ανιοντικά φωσφολιπίδια, μπόρεσε να εμποδίσει την προπηκτική δράση των απομονωμένων θαλασσαιμικών ερυθρών αιμοσφαιρίων (151). Αυτά τα δεδομένα προτείνουν ότι η προπηκτική δράση των θαλασσαιμικών ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να συνεισφέρει στην υπερπηκτική κατάσταση που παρατηρείται στην θαλασσαιμία, ενισχύοντας την παραγωγή θρομβίνης και σηματοδοτώντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων. Επιπλέον, η ενεργοποίηση άλλων κυττάρων του αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων, των μονοκυττάρων και των κοκκιοκυττάρων, μπορεί να προκαλέσει την ενεργοποίηση του αγγειακού ενδοθηλίου, συμβάλλοντας περαιτέρω στην θρομβωτική διαδικασία. Ο ρόλος του ενδοθηλίου στη θρομβοφιλική κατάσταση που χαρακτηρίζει τη β-θαλασσαιμία επιβεβαιώνεται από τα αυξημένα επίπεδα των διακυτταρικών μορίων προσκόλλησης (ICAM-1), των μορίων προσκόλλησης ενδοθηλιακών λευκοκυττάρων (ELAM-1), των μορίων προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων (VCAM-1), του παράγοντα von Willebrand και της θρομβομοντουλίνης (152).

Επιπρόσθετα, η υπερφόρτωση σιδήρου σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία μπορεί να είναι ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (153). Πράγματι, το γεγονός ότι οι ασθενείς με β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζονται από έναν προαθηρογόνο βιοχημικό φαινότυπο έχει τεκμηρωθεί καλά. Αυτό οφείλεται κυρίως στην παρουσία χαμηλών επιπέδων χοληστερόλης LDL και κυρίως HDL, αλλά και

απολιποπρωτεΐνης Β σε αυτά τα άτομα (14, 154-158). Η υποχοληστερολαιμία περιγράφηκε πριν από πολλά χρόνια σε όλους τους φαινοτύπους της θαλασσαιμίας (158, 159), αλλά ο αντίκτυπός της στην αθηρογόνο διαδικασία σε ασθενείς με θαλασσαιμία δεν έχει εξεταστεί σε βάθος. Παρόλο που προτάθηκε η μείωση του κινδύνου αθηρογένεσης αφενός λόγω της μείωσης της LDL-χοληστερόλης που παρατηρείται στη β-θαλασσαιμία και αφετέρου λόγω της αυξημένης πρόσληψης της οξειδωμένης LDL-χοληστερόλης από τα μακροφάγα, η αυξημένη υπεροξείδωση των λιπιδίων και η οξειδωτική τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών σχετίζεται επίσης με τον κίνδυνο εμφάνισης αθηρογένεσης τόσο στη μείζονα όσο και στην ελάσσονα β-θαλασσαιμία. Συνεπώς, πέρα από τα επίπεδα χοληστερόλης στον ορό, η τροποποίηση της LDL-χοληστερόλης στο αρτηριακό τοίχωμα, ιδιαίτερα υπό τη μορφή της οξειδωσης, είναι κρίσιμη για την κυτταρική πρόσληψή της στα πρώιμα στάδια ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών (160).

Σε κάθε περίπτωση, έχει δειχθεί ότι η μείωση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL-χοληστερόλης) και η συσσώρευση των ουδέτερων λιπιδίων, σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα mRNA της ακυλοσυνένζυμο Α-χοληστερόλη-ακυλοτρανσφεράσης (ACAT) και μειωμένα επίπεδα mRNA της υδρολάσης ουδέτερου εστέρα χοληστερόλης στα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος ευθύνονται κατά κύριο λόγο για τον προαθηρογόνο φαινότυπο (161). Επίσης, βασικό ρόλο στην ανάπτυξη του προαθηρογόνου φαινοτύπου στη μείζονα και ενδιάμεση β-θαλασσαιμία φαίνεται να παίζει το αυξημένο οξειδωτικό στρες και, όπως ήδη αναφέρθηκε, η οξειδωτική τροποποίηση των λιποπρωτεϊνών.

Ακόμα, η μειωμένη δραστηριότητα της παραοξονάσης-1 (PON1) ενδέχεται να συμβάλλει στην αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση β-θαλασσαιμία. Μάλιστα σε μία μελέτη παρατηρήθηκε αυξημένο οξειδωτικό στρες και μειωμένη δραστηριότητα της παραοξονάσης-1 στον ορό σε φορείς του στίγματος της β-θαλασσαιμίας, ενώ φάνηκε πως η μείωση της δραστηριότητας της παραοξονάσης-1 φαίνεται να συνδέεται τόσο με το βαθμό του οξειδωτικού στρες όσο και με τη βαρύτητα της αναιμίας (162). Η παραοξονάση-1 είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκφράζεται στο ήπαρ και έχει αποδειχθεί ότι η έλλειψή της σχετίζεται με αυξημένη ευαισθησία σε οξείδωση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) και ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (163). Αναστέλλει την οξειδωτική τροποποίηση της LDL-χοληστερόλης και συμβάλλει σε μεγάλο βαθμό στην αντιοξειδωτική δράση που έχει αποδοθεί στην HDL-χοληστερόλη. Επιπλέον, η παραοξονάση-1 μπορεί να

καταστρέφει τα ενεργά λιπίδια σε ήπια οξειδωμένη LDL-χοληστερόλη και έτσι να αποτρέψει την επαγωγή φλεγμονωδών αποκρίσεων στα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος (164).

Από την άλλη μεριά ωστόσο, η ήπια υποχοληστερολαιμία που παρατηρείται στους ασυμπτωματικούς φορείς της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας ενδέχεται να συμβάλλει στην προστασία των ατόμων αυτών από την εμφάνιση πρώιμης στεφανιαίας νόσου. Υπάρχουν δεδομένα από πολλές μελέτες παρατήρησης, οι οποίες έχουν δείξει ότι το στίγμα β-θαλασσαιμίας μπορεί να έχει μια προστατευτική επίδραση κατά της υπέρτασης (157), των ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (165) και της στεφανιαίας νόσου (166). Παρά την ενίσχυση της ερυθροποιητικής δραστηριότητας, που παρατηρείται στους φορείς του στίγματος της β-θαλασσαιμίας, έχει παρατηρηθεί χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ασθενειών που σχετίζονται με την αθηροσκλήρωση στα άτομα αυτά (14, 154, 157). Ήδη το 1984 ο Crowley παρατήρησε έναν χαμηλό επιπολασμό της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας σε άνδρες με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (154). Ακολούθησαν και άλλες μελέτες, που χρησιμοποίησαν το έμφραγμα του μυοκαρδίου ως σημείο αναφοράς της αθηροσκλήρωσης και πρότειναν ένα προστατευτικό αποτέλεσμα της ετεροζυγωτίας της β-θαλασσαιμίας (14, 166). Ακόμα, σε μια αναδρομική μελέτη που έγινε σε Ιταλούς άνδρες με β-θαλασσαιμία παρατηρήθηκε πως τα άτομα αυτά εμφάνισαν έμφραγμα του μυοκαρδίου δέκα χρόνια αργότερα από τα μη-θαλασσαιμικά άτομα (167). Παρ'όλα αυτά, σε μία εκτεταμένη μελέτη που αποσκοπούσε στον προδιορισμό της διάρκειας ζωής ατόμων ετερόζυγων για β-θαλασσαιμία, δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων αυτών με τα φυσιολογικά (168). Μάλιστα, η υποχοληστερολαιμική επίδραση της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας παρατηρήθηκε ακόμα και σε άτομα με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία, ανεξάρτητα από τον τύπο της μετάλλαξης στο γονίδιο του υποδοχέα LDL (169).

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι σε υγιείς μη αναιμικούς πληθυσμούς τα υψηλά επίπεδα αιματοκρίτη συνδέονται με μια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου (170). Παρ'όλο που η αναιμία έχει χαρακτηριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων (171), παρατηρήθηκε ότι η μειωμένη αιμοσφαιρίνη στη β-θαλασσαιμία ενδέχεται να προστατεύει τους ασθενείς με θαλασσαιμία από την ισχαιμική καρδιοπάθεια (172). Επιπλέον, αναιμικοί ασθενείς έχουν συχνά χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης από τα αναμενόμενα, ενώ η θεραπεία της αναιμίας συνοδεύεται από αύξηση της χοληστερόλης.

Μειωμένες συγκεντρώσεις λιποπρωτεΐνης έχουν ανιχνευθεί σε φορείς β-θαλασσαιμίας, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, με μέσο όρο 15% λιγότερο από τις φυσιολογικές μέσες τιμές. Το υπολιπιδαιμικό προφίλ των φορέων αποτελείται κυρίως από ένα μειωμένο κλάσμα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) και συνολικής χοληστερόλης, ενώ τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) και τριγλυκεριδίων δεν διαφέρουν σημαντικά σε σχέση με αυτά των ατόμων χωρίς ετεροζυγωτία για β-θαλασσαιμία (173).

Μια άλλη μελέτη που συνέκρινε άτομα - φορείς του στίγματος της β-θαλασσαιμίας με φυσιολογικά άτομα έδειξε πως οι ετεροζυγώτες της β-θαλασσαιμίας είχαν σημαντικά χαμηλότερη στεφανιαία εφεδρεία (coronary flow reserve, CFR) σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η στεφανιαία εφεδρεία εκφράζεται ως ο λόγος της ροής του αίματος στο μυοκάρδιο στη μέγιστη υπεραίμια προς τον λόγο της ροής του αίματος στο μυοκάρδιο στην ανάπαυση. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε το ίδιο και για το πάχος έσω-μέσου χιτώνα της καρωτίδας (intima media thickness, IMT), το οποίο ήταν αυξημένο στους φορείς του στίγματος της β-θαλασσαιμίας (174). Τέλος, έχει παρατηρηθεί ένας χαμηλότερος επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία (175).

Ως πιθανοί βασικοί μηχανισμοί της καρδιαγγειακής προστασίας της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας έχουν προταθεί η ήπια αναιμία, μαζί με τη μικροκυττάρωση και την συνεπαγόμενη επιταχυνόμενη ερυθροποίηση, η αυξημένη πρόσληψη των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL) από τα ιστιοκύτταρα και μακροφάγα ενός ιδιαίτερα υπερπλαστικού και υπερδραστικού δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, έχοντας ως αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης σε άτομα με β-θαλασσαιμία (155) και, τέλος, τα χαμηλά ποσοστά αρτηριακής υπέρτασης (157).

Αναλυτικότερα, το γενετικό ελάττωμα της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας προκαλεί μια συμπιεσμένη μορφολογία καθώς και λειτουργικές αλλαγές στα ερυθροκύτταρα, οι οποίες οδηγούν σε ήπια αναιμία και μικροκυττάρωση. Τα αυξημένα επίπεδα 2,3-DPG (2,3 διφωσφογλυκερινικού οξέος) αντισταθμίζουν το ήπιο έλλειμμα στην περιεκτικότητα σε οξυγόνο (166). Η ήπια αναιμία και μικροκυττάρωση που παρατηρείται στην ετερόζυγη β-θαλασσαιμία μπορεί επίσης να συμβάλει στην καρδιοπροστατευτική επίδρασή της μεταβάλλοντας τη ρεολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων και βελτιώνοντας τη διήθηση του αίματος και το ιξώδες. Πράγματι, αυξημένα επίπεδα αιματοκρίτη μπορεί να συμβάλλουν στον πρώιμο σχηματισμό

αθηρωματικών βλαβών ή / και μπορεί να προκαλέσουν θρόμβωση των στεφανιαίων αρτηριών, πιθανότατα μέσω αλλαγών στα χαρακτηριστικά της στεφανιαίας ροής αίματος και του ιξώδους (176). Το χαμηλό ιξώδες του αίματος, αντιθέτως, διευκολύνει τη ροή των στεφανιαίων αρτηριών, η οποία εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της διαστολής, όταν η κινητήρια πίεση είναι χαμηλή και ως εκ τούτου επηρεάζεται σημαντικά από το ιξώδες (166). Επιπροσθέτως, η ήπια αναιμία, η οποία επάγοντας την έκκριση ερυθροποιητίνης διεγείρει την διαφοροποίηση των ερυθροποιητικών κυττάρων στο μυελό των οστών και προάγει τον πολλαπλασιασμό τους, οδηγεί σε μια ήπια υπερπλασία (177).

Η αυξημένη ερυθροποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών απαιτεί υψηλότερη πρόσληψη LDL χοληστερόλης για την επιτάχυνση της παραγωγής πρόδρομων ερυθροκυττάρων. Επειδή, λοιπόν, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων σχετίζεται με αυξημένη απαίτηση σε χοληστερόλη, όπως τεκμηριώνεται σε διάφορα κυτταρικά συστήματα *in vitro*, ένας τρόπος για να ικανοποιηθούν αυτές οι απαιτήσεις είναι να αυξηθεί η έκφραση των υποδοχέων της LDL, δηλαδή ο αριθμός των υποδοχέων επί της κυτταρικής επιφανείας (178-183). Το συνδυασμένο αποτέλεσμα της υπερπλασίας των ερυθροποιητικών κυττάρων και ο αυξημένος αριθμός των υποδοχέων της LDL ανά κύτταρο αυξάνει την απομάκρυνση της LDL μέσω υποδοχέα στο μυελό των οστών.

Ο δεύτερος μηχανισμός σχετίζεται με την ενεργοποίηση του συστήματος μονοκυττάρων / μακροφάγων σε διάφορες περιοχές του σώματος. Μετρήσεις της κινητικής των ερυθροκυττάρων δείχνουν ότι σε ετεροζυγώτες της β-θαλασσαιμίας, η επιβίωση των ερυθροκυττάρων του αίματος είναι ελαφρώς βραχύτερη, πιθανώς επειδή τα μη φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια (ανισοκύτταρα, ποικιλοκύτταρα) απομακρύνονται ταχύτερα από την κυκλοφορία από τα μακροφάγα στον σπλήνα, στο μυελό των οστών και στο ήπαρ (184). Αυτή η χρόνια ήπια ενεργοποίηση του συστήματος των μακροφάγων μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη απελευθέρωση ορισμένων κυτοκινών, δημιουργώντας μια κατάσταση ήπιας χρόνιας φλεγμονής. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η χρόνια φλεγμονή προκαλεί υποχοληστερολαιμία μέσω της μείωσης της LDL και σε κάποιο βαθμό και της HDL. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένες κυτοκίνες όπως η ιντερλευκίνη 1 και 6 (IL-1, IL-6) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) συμβάλλουν σε αυτές τις αλλαγές των λιποπρωτεϊνών (185). Αυτό αποδείχθηκε και στη μελέτη που διεξήχθη σε φορείς της β-θαλασσαιμίας, που έπασχαν από οικογενειακή υπερχοληστερολαιμία στην περιοχή της Σαρδηνίας (169).

Μια μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 1% έχει αναφερθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου κατά 2-3%. Επιπλέον, μια μείωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης και της ολικής χοληστερόλης ενδέχεται να έχει μεγαλύτερη επίδραση στις νεότερες ηλικίες. Η διαπίστωση αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την ετερόζυγη β-θαλασσαιμία, στην οποία η υπολιπιδαιμία είναι παρούσα από νωρίς στη ζωή και, ως εκ τούτου, ασκεί δια βίου μία καρδιοπροστατευτική δράση (186).

Επιπρόσθετα, έχει παρατηρηθεί ένας χαμηλός επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης σε φορείς του στίγματος της β-θαλασσαιμίας από ό, τι στους μάρτυρες (165, 167). Σε μια μελέτη που εκπονήθηκε από τους Vyssoulis et al., οι υπερτασικοί φορείς του στίγματος της β-θαλασσαιμίας παρουσίασαν καλύτερο προφίλ αρτηριακής πίεσης 24-ώρου σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς αναιμικούς και μη αναιμικούς (187). Αυτό μπορεί να οφείλεται σε συγκεκριμένες αιμοδυναμικές προσαρμογές που παρατηρούνται στα πλαίσια της αναιμίας, συμπεριλαμβανομένης της συστηματικής αρτηριακής διαστολής, η οποία οδηγεί σε μειωμένη συστηματική αγγειακή αντίσταση, μειωμένο μεταφορτίο και συνεπώς βελτιωμένο όγκο παλμού. Ωστόσο το γεγονός ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με αναιμία άλλης αιτιολογίας δεν διέθεταν ένα αντίστοιχο ευνοϊκό υπερτασικό προφίλ όπως οι ασθενείς φορείς του στίγματος της β-θαλασσαιμίας, φανερώνει ότι μπορεί να εμπλέκονται πιο πολύπλοκοι μηχανισμοί. Συγκεκριμένα, η έναρξη εμφάνισης της αναιμίας και των χρόνιων επιδράσεών της, σε συνδυασμό με τη συσσώρευση σιδήρου και τα επίπεδα φερριτίνης, ενδέχεται να εξηγούν τις διαφορές που παρατηρήθηκαν.

Αυξημένη αρτηριακή σκληρία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με μείζονα β-θαλασσαιμία και με δρεπανοκυτταρική θαλασσαιμία, μια ετερόζυγη κατάσταση με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και δρεπανοκυτταρική νόσο. Σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες, οι ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία χαρακτηρίζονται από αυξημένη υπερτροφία αριστερής κοιλίας και ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) (188, 189). Συγκεκριμένα, στους ασθενείς με μείζονα β-θαλασσαιμία έχουν παρατηρηθεί μεταβολές των αρτηριακών δομών, με διαταραχή της ιστικής ελαστικότητας και ασβεστοποίηση. Μηχανισμοί όπως η αύξηση των επιπέδων των διαλυτών μορίων προσκόλλησης, η μείωση της μίτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων και μορφολογικές αλλαγές, που είναι χαρακτηριστικές της απόπτωσης, έχουν προταθεί ως παράγοντες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (190). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ένας διάχυτος θρυμματισμός στους χειρουργικά αφαιρεμένους

σπλήνες και σε βιοψίες ήπατος στα άτομα με β-θαλασσαιμία (191), καθώς και αυξημένη ίνωση σε ιστούς αορτής, λαγονίων και πνευμονικών αρτηριών σε μεταθανάτια εξέταση (192).

Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ των αορτικών ελαστικών ιδιοτήτων και συγκεκριμένα της αορτικής σκληρίας σε ασυμπτωματικούς φορείς β-θαλασσαιμίας σε σύγκριση με υγιή άτομα (control), σε μια προσπάθεια περαιτέρω αποσαφήνισης της καρδιαγγειακής επίδρασης του στίγματος της β-θαλασσαιμίας.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ - ΥΛΙΚΑ

2.1. Πληθυσμός μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 202 άτομα, τα οποία επιλέχθηκαν και αξιολογήθηκαν στα Εξωτερικά Ιατρεία της Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Συγκεκριμένα ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείτο από 75 άτομα με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και 100 υγιείς εθελοντές (άτομα ελέγχου), οι οποίοι ήταν ασυμπτωματικοί και ελεύθεροι καρδιαγγειακής νόσου, με φυσιολογική αιμοσφαιρίνη, φυσιολογικές τιμές MCH, HbA₂<3.5% και φυσιολογική ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης.

Οι συμμετέχοντες επιλέχθηκαν προσεκτικά από το ιστορικό και τη φυσική εξέταση, καθώς και από τους τρέχοντες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, οι οποίοι προσδιορίστηκαν με βάση τα ακόλουθα κριτήρια: 1) τρέχων/τρέχουσα καπνιστής/καπνίστρια, 2) δείκτης μάζας σώματος > 25 kg / m², 3) αρτηριακή υπέρταση (που ορίζεται ως συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) ≥ 140 mmHg ή διαστολική πίεση του αίματος (SBP) ≥ 90 mmHg ή και τα δύο, ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, 4) υπερλιπιδαιμία (που ορίζεται ως λήψη της θεραπείας μείωσης των λιπιδίων, 5) προδιαβητικοί ή διαβητικοί ασθενείς υπό αντιδιαβητική διατροφή ή λήψη από του στόματος αντιδιαβητικής θεραπείας).

Τα δημογραφικά και αρχικά δεδομένα (baseline characteristics) που αποτελούνται από την ηλικία, το φύλο και την φαρμακευτική αγωγή (αντιυπερτασικά, αντιδιαβητικά και αντιυπερλιπιδαιμικά φάρμακα) καταγράφηκαν για κάθε άτομο.

2.2. Κριτήρια αποκλεισμού

Κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης ήταν: ηλικία μεγαλύτερη των 75 και μικρότερη των 25 ετών, ιστορικό στεφανιαίας νόσου, καρδιακή ανεπάρκεια, κλάσμα εξώθησης <55%, διαταραχές κινητικότητας του τοιχώματος της αριστερής κοιλίας (υποκινησία), βαλβιδική ανεπάρκεια μεγαλύτερη της ήπιας, στένωση αορτικής βαλβίδας με μέση κλίση ≥ 25 mm Hg και μέτρια έως σοβαρή στένωση μιτροειδούς βαλβίδας, μυοκαρδιοπάθεια, πνευμονική υπέρταση, ασθένεια του περικαρδίου,

κολπική μαρμαρυγή, προχωρημένη νεφρική νόσος (κρεατινίνη > 3 mg / dL ή ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση) ή ηπατική νόσος, κακοήθεια, προηγούμενο αγγειακό ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο, φλεγμονώδης νόσος, μολυσματική ασθένεια, προχωρημένη πνευμονοπάθεια, αορτική νόσος (ανεύρυσμα, σύνδρομο Marfan και ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αορτική χειρουργική επέμβαση).

2.3. Εργαστηριακές εξετάσεις

Η διάγνωση της ετερόζυγου β-μεσογειακής αναιμίας πραγματοποιήθηκε με βάση αιματολογικές παραμέτρους (ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, υποχρωμία και μικροκυττάρωση [MCH < 27 pg, MCV < 75 fl], ελαττωμένη οσμωτική ευθραυστότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιμοσφαιρίνη A2 \geq 3.5%).

Τα επίπεδα των λιπιδίων (ολική χοληστερόλη, LDL-HDL χοληστερόλη και τριγλυκερίδια) και της γλυκόζης αίματος προσδιορίστηκαν μετά από νηστεία 12 ωρών. Επίσης προσδιορίστηκαν τα επίπεδα σιδήρου (Fe) και φερριτίνης.

2.4. Μέτρηση αρτηριακής πίεσης

Η αρτηριακή πίεση του αίματος μετρήθηκε στο γραφείο των εξωτερικών ιατρείων με ένα πρότυπο πιεσόμετρο υδραργύρου στο δεξί χέρι, με τον ασθενή σε ύπτια θέση για 10 λεπτά, χρησιμοποιώντας τον πρώτο και τον πέμπτο ήχο Korotkoff για τον προσδιορισμό της συστολικής και διαστολικής τιμής, αντίστοιχα. Ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων θεωρήθηκε ως η αρτηριακή πίεση για την ανάλυση.

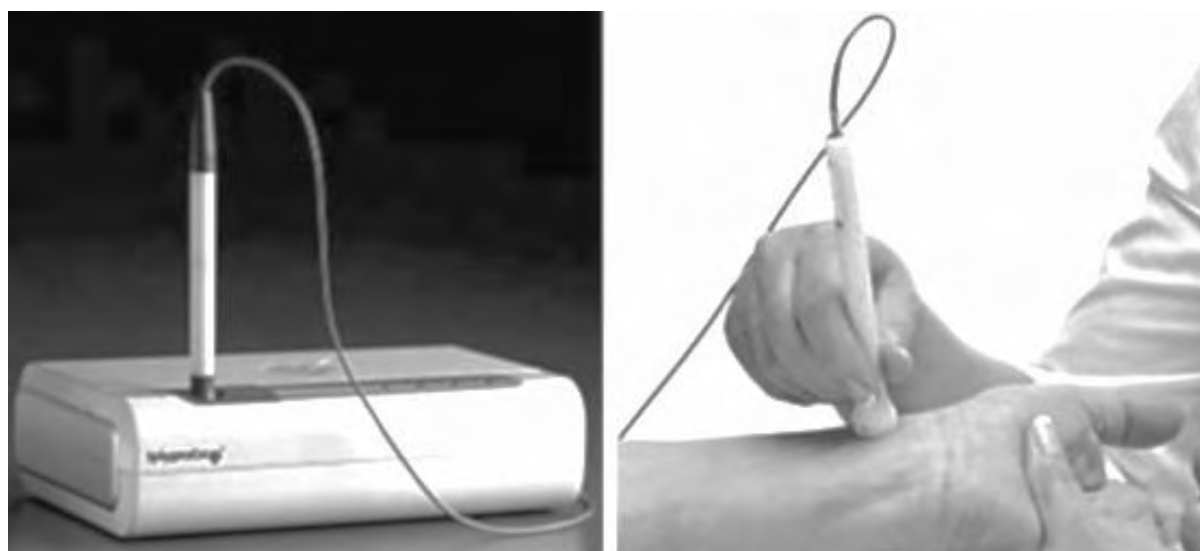
2.5. Εκτίμηση αρτηριακής σκληρίας μέσω τονομετρίας



Εικόνα 13: SphygmoCor.

Για την αξιολόγηση της αορτικής σκληρίας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της τονομετρίας με την ανάλυση του κύματος παλμού της κερκιδικής αρτηρίας (PWA) και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας-μηριαίας αρτηρίας (PWV) (193).

Για κάθε δείκτη της αρτηριακής σκληρίας (πίεση σφυγμού, ενίσχυση, αυξητικός δείκτης και ταχύτητα σφυγμικού κύματος) υπολογίστηκε ο μέσος όρος τριών μετρήσεων αποδεκτής ποιότητας (Εικόνα 13, 14).

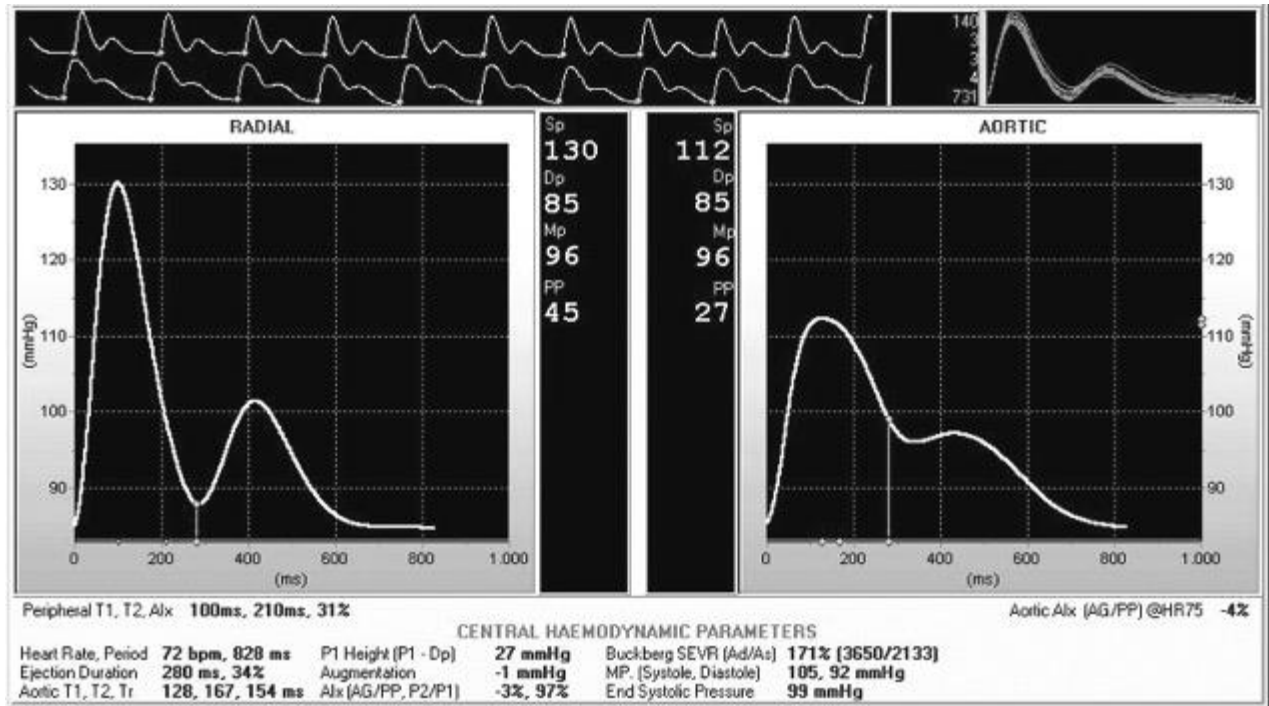


Εικόνα 14: SphygmoCor και μέθοδος εφαρμογής στην κερκιδική αρτηρία.

2.5.1. Υπολογισμός του δείκτη ενίσχυσης μέσω Sphygmocor

Ένα τονόμετρο υψηλής πιστότητας εφαρμόστηκε στην περιφερική κερκιδική αρτηρία με ελαφρά πίεση μέχρι να αναπαραχθούν κυματομορφές ανάλογες της κερκιδικής (Εικόνα 13). Περίπου 8 έως 10 διαδοχικοί κύκλοι καταγράφηκαν για κάθε ανάλυση (194). Η αποδεκτή ποιότητα των λαμβανόμενων κερκιδικών κυματομορφών καθορίστηκε σύμφωνα με την ποιότητα των δεικτών του λογισμικού. Η κυματομορφή αορτικής πίεσης προήλθε από τον σφυγμό της κερκιδικής αρτηρίας χρησιμοποιώντας μια συνάρτηση μεταφοράς (SphygmoCor Version 6.31, Atcor Medical, Sydney, Australia, Εικόνα 13 και 14) και βαθμονομήθηκε για την ταυτόχρονη μέτρηση πίεσης της δεξιάς βραχιόνιας αρτηρίας (μέση τιμή 2 μετρήσεων που λαμβάνονται σε ύπτια θέση σε διάστημα 5 λεπτών με ένα κατάλληλου μεγέθους πιεσόμετρο).

Οι διαφορές μεταξύ της αορτικής και βραχιονίου συστολικής και διαστολικής πίεσης υπολογίστηκαν ως αντίστοιχες πιέσεις παλμών (PP). Με το ενσωματωμένο λογισμικό, από την αορτική κυματομορφή που προέκυψε υπολογίστηκε η αύξηση πίεσης (AP) ως η διαφορά μεταξύ της δεύτερης και πρώτης συστολικής κορυφής, και ο δείκτη ενίσχυσης ή αυξητικός δείκτης (AIx) ορίστηκε ως το κλάσμα της διαφοράς αυτής προς την πίεση παλμού. Εξαιτίας διαφορετικών τιμών καρδιακής συχνότητας μεταξύ των ατόμων αλλά και εντός των επαναλαμβανόμενων μεμονωμένων μετρήσεων υπολογίστηκε αυτόματα η διόρθωση του αυξητικού δείκτη σε καρδιακή συχνότητα των 75 σφύξεων/λεπτό από το λογισμικό (AIx@75) (195, Εικόνα 15).



Εικόνα 15: Παράδειγμα καταγραφής την ανάλυσης του σφυγμικού κύματος ενός ελαστικού αρτηριακού συστήματος μέσω SphygmoCor.

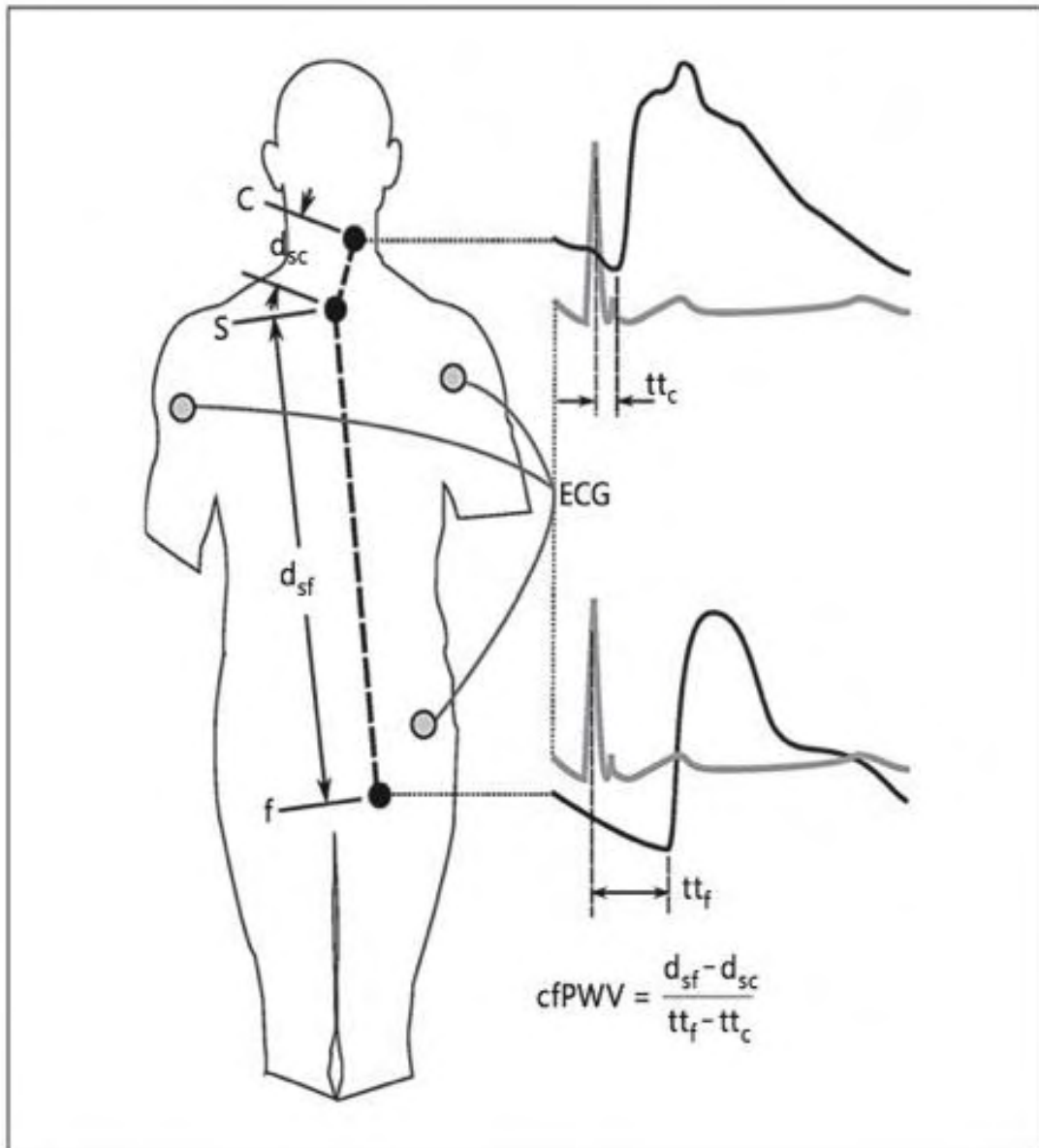
2.5.2. Υπολογισμός της ταχύτητας σφυγμικού κύματος μέσω SphygmoCor

Όπως και σε κάθε προσδιορισμό ταχύτητας, για τη μέτρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος είναι απαραίτητα δύο σημεία και η απόσταση των σημείων αυτών μεταξύ τους. Σύμφωνα με τη φυσική αρχή, η απόσταση δια του χρόνου ισούται με την ταχύτητα. Για τη μέτρηση μέσω SphygmoCor χρησιμοποιούνται οι εύκολα προσβάσιμες, καρωτίδα και μηριαία αρτηρία. Οι δύο αρτηρίες ψηλαφώνται πριν από την πραγματική μελέτη και για να εξασφαλιστεί η ίδια απόσταση σε επανειλημμένες μετρήσεις, σημειώνονται με ένα στυλό. Για τον προσδιορισμό της απόστασης το λογισμικό του SphygmoCor απαιτεί τις επιμέρους αποστάσεις μεταξύ του σημείου μέτρησης από την καρωτίδα προς τη σφαγιτιδική εντομή του στέρνου και από εκεί προς το σημείο μέτρησης της μηριαίας αρτηρίας σε χιλιοστά. Γι' αυτό το λόγο μια σταθερή κλίμακα (μετρητική ταινία) είναι η καταλληλότερη, καθώς ευέλικτες μετρητικές ταινίες, για παράδειγμα, σε παχύσαρκους ασθενείς μπορεί να υπερεκτιμούν την πραγματική απόσταση, ιδίως στη βουβωνική χώρα.

Οι Weber et al. μελέτησαν την ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε εκατόν τριάντα πέντε ασθενείς επεμβατικά κατά τη διάρκεια του καρδιακού καθετηριασμού, και την επόμενη ημέρα μη επεμβατικά χρησιμοποιώντας το σύστημα SphygmoCor με πέντε διαφορετικές μεθόδους στην επιφάνεια του σώματος, ανάλογα με την καθυστέρηση μεταξύ της καρωτίδας και της μηριαίας αρτηρίας προς το μήκος δαδρομής. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος όταν εκτιμήθηκε μη επεμβατικά, εξαρτιόταν σε μεγάλο βαθμό από τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του μήκους διαδρομής. Η καλύτερη ομοιότητα της ταχύτητας σφυγμικού κύματος με αυτή των επεμβατικών μετρήσεων βρέθηκε στη μέθοδο αφαίρεσης της απόστασης καρωτίδας - σφαγιτιδικής εντομής από την απόσταση σφαγιτιδικής εντομής - μηριαίας (196). Η απόσταση αυτή αφαιρείται αυτόματα από το λογισμικό και η απόσταση που προκύπτει αποτελεί το μήκος του τμήματος αγγείου, μέσω του οποίου μετράται η ταχύτητα σφυγμικού κύματος.

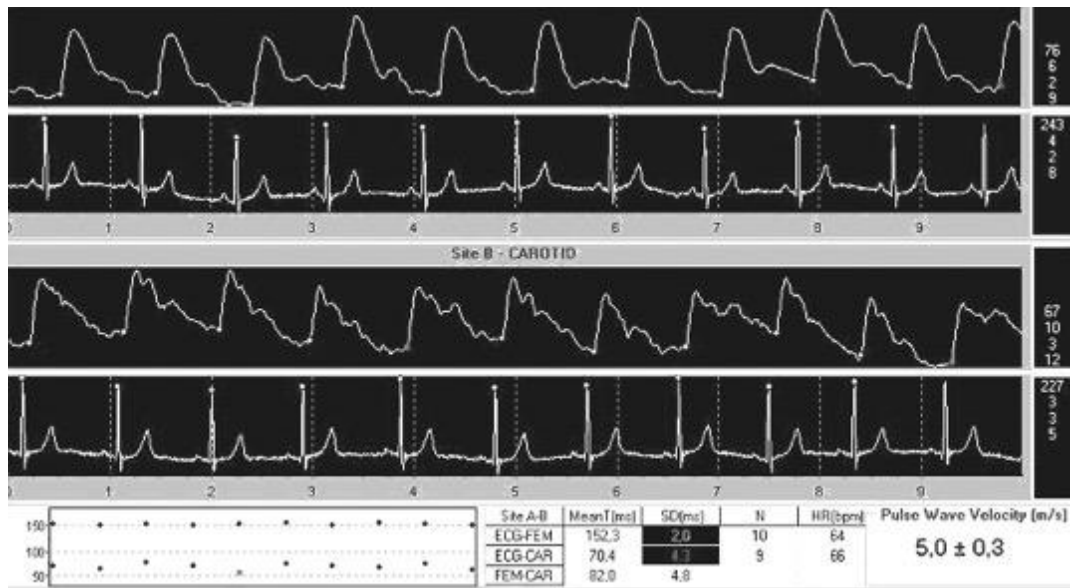
Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος υπολογίζεται με τη διαδοχική καταγραφή των κυμάτων παλμού σε αυτές τις δύο αρτηρίες. Το κύμα R αντιστοιχεί στην έναρξη της συστολής και με ένα ταυτόχρονα καταγραφόμενο ΗΚΓ χρησιμεύει (Εικόνα 16 και 17) ως χρονικό σημείο αναφοράς για τις μεμονωμένες μετρήσεις στην καρωτίδα και στη μηριαία αρτηρία (197).

Επειδή οι μετρήσεις είναι διαδοχικές, τα σφυγμικά κύματα δεν είναι τα ίδια, αλλά διαφορετικά, των οποίων οι επιμέρους ταχύτητες συμψηφίζονται. Αυτά τα κύματα καταγράφηκαν αντίστοιχα πάνω από 10 δευτερόλεπτα. Ως χαρακτηριστικό της ποιότητας έχει τεθεί μια σταθερή τυπική απόκλιση του χρόνου μεταξύ του κύματος R (αρχή της συστολής) και καρωτίδας (που ονομάζεται ECG-CAR με max. 6%) και του κύματος R και της μηριαίας αρτηρίας (που ονομάζεται ECG-FEM με max. 10%). Οι απόλυτες τιμές των τυπικών αποκλίσεων παρουσιάζονται μετά τη μέτρηση σε ένα ξεχωριστό παράθυρο, πράσινο για την επιτυχή μέτρηση και κόκκινο μετά μια αποτυχημένη. Σε περίπτωση που μία από τις δύο μετρήσεις δεν πληρούσε τις κατάλληλες προϋποθέσεις, επαναλήφθηκαν και οι δύο μετρήσεις.



Εικόνα 16: Μέθοδος προσδιορισμού της καρωτιδο-μηριαίας ταχύτητας σφυγμικού κύματος με τη βοήθεια του SphygmoCor με διαδοχική εφαρμογή τονομετρίας στο επίπεδο της καρωτίδας (c) και της μηριαίας αρτηρίας (f). Οι χρόνοι μετάδοσης του σφυγμού (tt) υπολογίζονται από το R-κύμα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG) ως το κατώτατο σημείο των εφαρμοζόμενων κυμάτων. Οι αποστάσεις (d) προκύπτουν από την στερνική εντομή (s) στα σημεία της εφαρμογής της τονομετρίας.

Πηγή: Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse*. 2017;4(4):180-192. Αναδημοσίευση με άδεια.



Εικόνα 17: Παράδειγμα καταγραφής την ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) ενός ελαστικού αρτηριακού συστήματος μέσω SphygmoCor.

2.5.3. Πλεονεκτήματα της συσκευής SphygmoCor

Τη σημερινή εποχή υπάρχει μεγάλος αριθμός εταιριών που έχουν φέρει στην αγορά συσκευές αντίστοιχες του SphygmoCor, εκ των οποίων οι περισσότερες δεν απαιτούν σύνδεση με υπολογιστή ή είναι σημαντικά πιο οικονομικές. Ωστόσο υπάρχουν περισσότερες από 1.000 δημοσιεύσεις και μελέτες που παρέχουν δεδομένα βασισμένα σε μετρήσεις που έχουν γίνει με το SphygmoCor. Επιπλέον, η συσκευή του SphygmoCor είναι η μόνη συσκευή που εγκρίθηκε από τον FDA για τη μη επεμβατική εκτίμηση της κυματομορφής της κεντρικής αορτικής πίεσης, καθιστώντας τη κλινικά σημαντική (198).

2.5.4. Μειονεκτήματα της συσκευής SphygmoCor

Τα κυριότερα μειονεκτήματα της συσκευής SphygmoCor αποτελούν η απαιτούμενη ικανότητα ή εμπειρία του χειριστή, η ευαισθησία σε τεχνικά σφάλματα σε παχύσαρκους ασθενείς και η ενδεχόμενη αβεβαιότητα που προκύπτει από τη μέτρηση της απόστασης μεταξύ δύο διαφορετικών αρτηριακών θέσεων. Επιπλέον δεν είναι δυνατή η αξιολόγηση ασθενών με κολπική μαρμαρυγή. Τέλος, η χρονική καθυστέρηση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος υπολογίζεται χρησιμοποιώντας ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα που λαμβάνεται σε διαφορετικούς χρόνους για τις κυματομορφές καρωτίδας και μηριαίας που καταγράφηκαν διαδοχικά.

2.6. Στατιστική Ανάλυση

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως διάμεσες και διατεταρτημοριακές διακυμάνσεις για τις συνεχείς μεταβλητές και ως τιμές και ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές. Το τεστ Mann-Whitney χρησιμοποιήθηκε για να συγκριθούν οι συνεχείς μεταβλητές, ενώ οι διαφορές στις κατηγορικές μεταβλητές ελέγχθηκαν με το τεστ χ^2 . Παράγοντες πρόβλεψης των αποτελεσμάτων εξετάστηκαν με απλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης, και όσοι συνδέθηκαν με μια τιμή $p < 0,1$ αξιολογήθηκαν περαιτέρω με ανάλυση παλινδρόμησης πολλών μεταβλητών. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε σε τιμή $p < 0,05$. Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του προγράμματος WINKS SDA 7.0.5 (TexaSoft, Texas, USA).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ατόμων με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία και των μαρτύρων (control). Ο επιπολασμός των μειζόνων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες μελέτης, με εξαίρεση τα επίπεδα των λιπιδίων. Η ολική χοληστερόλη και τα επίπεδα HDL-χοληστερόλης ήταν σημαντικά χαμηλότερα στην ομάδα του στίγματος β-θαλασσαιμίας. Όπως αναμενόταν, τα επίπεδα του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης ήταν επίσης χαμηλότερα στους συμμετέχοντες με στίγμα β-θαλασσαιμίας.

Η ανάλυση του σφυγμικού κύματος αποκάλυψε σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης (Πίνακας 2). Η πίεση ενίσχυσης, ο δείκτης ενίσχυσης, καθώς και ο διορθωμένος δείκτης ενίσχυσης ήταν σημαντικά χαμηλότεροι στην ομάδα του στίγματος της β-θαλασσαιμίας σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Σχήμα 1 και 2).

Αντίθετα, η αορτική συστολική πίεση, η αορτική πίεση παλμού και η ταχύτητα σφυγμικού κύματος δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο ομάδες της μελέτης.

Πίνακας 1

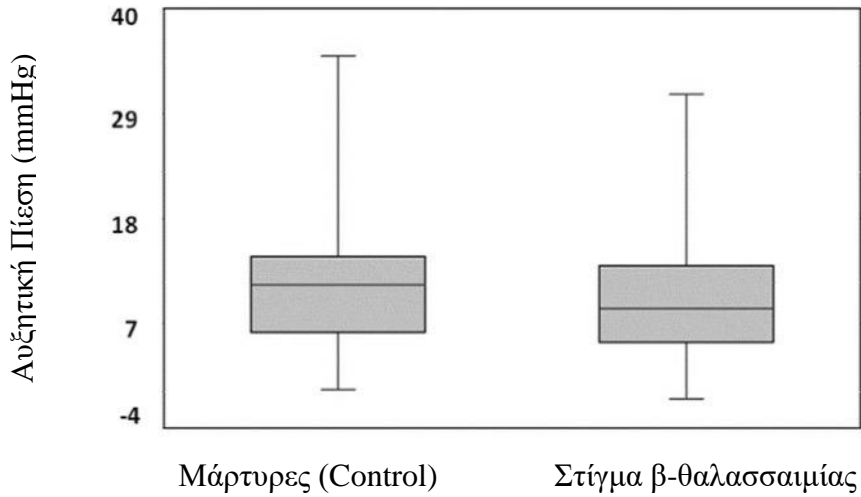
Παράμετρος	Στίγμα β-θαλασσαιμίας (n=75)	Ομάδα ελέγχου (control, n=127)	p-value
Ηλικία (έτη)	55.5 (42.75-65.25)	57 (48-63)	0.508
Συστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	120 (110-140)	120 (110-135)	0.434
Διαστολική αρτηριακή πίεση (mmHg)	80 (70-85)	80 (70-80)	0.934
Καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό)	64.5 (58-75.25)	65 (60-72)	0.892
Ύψος (cm)	168 (164-177)	166 (162-173)	0.188
Βάρος (Kg)	80 (68-90)	80 (70-90)	0.600
Δείκτης μάζας σώματος (Kg/m ²)	27.5 (25.0-30.6)	29.0 (25.7-31.2)	0.092
Περιοχή επιφάνειας σώματος (m ²)	1.92 (1.80 -2.08)	1.92 (1.76 -2.08)	0.874
Γυναίκες (%)	48.0	55.1	0.382
Υπέρταση (%)	36.0	48.0	0.107
Υπερλιπιδαιμία (%)	33.3	52.0	0.013
Κάπνισμα (%)	28.0	26.4	0.870
Οικογενειακό ιστορικό (%)	18.7	16.0	0.698
Διαβήτης (%)	10.7	12.0	0.823
Αιματοκρίτης (%)	38.7 (36.9-43.5)	42.2 (39.7-44.4)	<0.001
Αιμοσφαιρίνη (g/dL)	12.3 (11.6-13.7)	14.0 (13.3-14.7)	<0.001
Σάκχαρο (mg/dL)	92 (85.75-105.5)	98 (87-110)	0.059

Τριγλυκερίδια (mg/dL)	102.5 (74.75-136)	109 (79-169)	0.146
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	195 (150.75-219)	211 (184-248)	0.019
Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (HDL, mg/dL)	49.5 (40.75-56.5)	56 (44-65)	0.006
Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL, mg/dL)	132 (85.75-143)	133 (103-165)	0.085
Φαρμακευτική αγωγή			
Ανταγωνιστές ΣΡΑΑ	22.6	27.6	0.442
Ανταγωνιστές ασβεστίου	10.7	15.0	0.386
Βήτα-Αναστολέας	5.3	7.1	0.623
Διουρητικά	8.0	7.9	0.975
Στατίνες	14.7	21.3	0.247

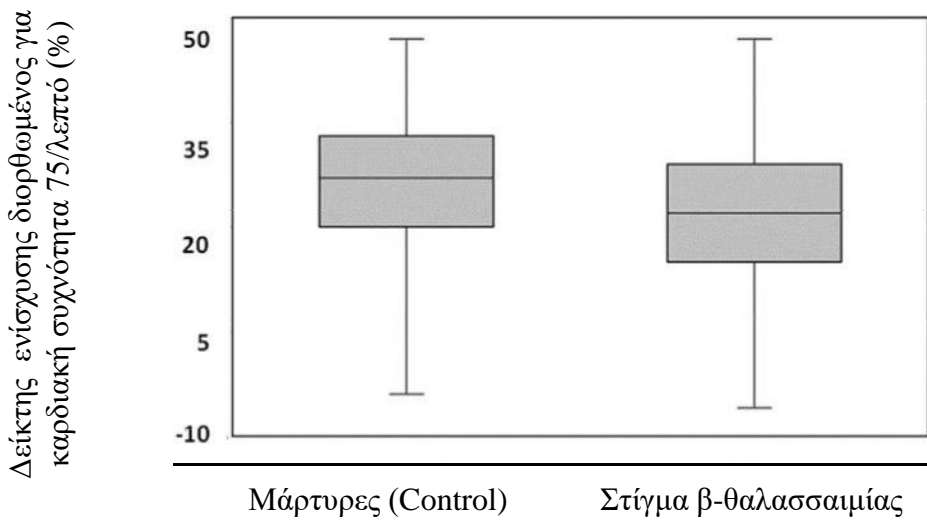
Πίνακας 2

Παράμετρος	Στίγμα β-θαλασσαιμίας (n=75)	Ομάδα ελέγχου (control, n=127)	p-value
Αορτική συστολική πίεση (mmHg)	110.25 (103.5-126.875)	116 (105.75-128)	0.255
Αορτική πίεση παλμού (mmHg)	33 (24.125-45.75)	35 (28.5-44)	0.157
Αυξητική Πίεση (mmHg)	8.75 (4.625-13)	11 (6.5-14.5)	0.017
Αυξητικός δείκτης (%)	26.5 (17.5-33.375)	30.5 (20.75-37.5)	0.014
Αυξητικός δείκτης, διορθωμένος για καρδιακή συχνότητα 75/λεπτό (%)	22.25 (15.125-29.5)	27 (20.5-33)	0.008
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος (m/sec)	8.275 (6.85-9.875)	8.3 (7.45-9.95)	0.784

Σχήμα 1



Σχήμα 2



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι τα άτομα με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία παρουσιάζουν ένα ευνοϊκό προφίλ δεικτών αύξησης του σφυγμικού κύματος. Η αρτηριακή σκληρία, όπως υπολογίστηκε από την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης. Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν μία προστατευτική καρδιαγγειακή επίδραση της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας και είναι σύμφωνη με τα υπάρχοντα δεδομένα από μελέτες παρατήρησης, που έδειξαν μεταξύ άλλων έναν χαμηλό επιπολασμό της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας σε άνδρες που εμφανίζουν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, σε μια μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με σταθερή στηθάγχη, η παρουσία της ετεροζυγωτίας της β-θαλασσαιμίας συνδέθηκε με μειωμένο κίνδυνο για ανάπτυξη προχωρημένης στεφανιαίας νόσου (166). Ακόμα, έχει αναφερθεί μια προστατευτική επίδραση του στίγματος της β-θαλασσαιμίας σχετικά με την ανάπτυξη υπέρτασης σε νεαρούς ενήλικες άνδρες (199).

Η ενίσχυση ή αύξηση είναι ένα άμεσο μέτρο της ανάκλασης του σφυγμικού κύματος και μια έμμεση παράμετρος της αρτηριακής σκληρίας. Όπως αναφέρθηκε, προσδιορίζεται στα πλαίσια της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος με τη βοήθεια της συσκευής SphygmoCor. Τίθεται ωστόσο εδώ το ζήτημα της κλινικής σημασίας. Είναι βέβαιο ότι με την αύξηση της ενίσχυσης αυξάνεται η επιβάρυνση της καρδιάς, ειδικά της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (12).

Οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες του αυξητικού δείκτη είναι η ηλικία, η καρδιακή συχνότητα, το ύψος και η συστολική αρτηριακή πίεση. Πρέπει να επισημανθεί ότι ένας μειωμένος αυξητικός δείκτης μπορεί επίσης να οφείλεται σε μία αυξημένη καρδιακή συχνότητα. Έτσι, οι αντιυπερτασικές θεραπείες που μειώνουν την καρδιακή συχνότητα, όπως οι β-αναστολείς, αυξάνουν την απόλυτη τιμή του αυξητικού δείκτη. Γι'αυτόν τον λόγο συστήνεται η εφαρμογή του αυξητικού δείκτη προσαρμοσμένου στις 75 σφύξεις/λεπτό, που παρέχεται από το λογισμικό SphygmoCor.

Σε μια μεταανάλυση οι κεντρικοί αιμοδυναμικοί δείκτες αποδείχθηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα και θνησιμότητα όλων των αιτιών, ενώ συγκεκριμένα διαπιστώθηκε ότι ο αυξητικός δείκτης προβλέπει τα κλινικά συμβάματα, ανεξάρτητα από τις περιφερικές πιέσεις (200). Μάλιστα η κεντρική πίεση παλμού δεν παρουσίασε σημαντικά καλύτερη προγνωστική ικανότητα σε σύγκριση με τη βραχιόνια πίεση παλμού, δείχνοντας έτσι ότι οι κεντρικές πιέσεις και δείκτες είναι κλινικά χρήσιμοι και απαιτούν περαιτέρω δεδομένα για την εφαρμογή τους στην κλινική πράξη.

Οι διαφορές στους δείκτες ανάκλασης (πίεση ενίσχυσης και δείκτης ενίσχυσης) μεταξύ των δυο ομάδων της μελέτης ενδέχεται να σχετίζονται με άλλους αιμοδυναμικούς ή αγγειακούς παράγοντες πέρα από την αορτική σκληρία. Οι καθοριστικοί παράγοντες των παραμέτρων της αρτηριακής σκληρίας (κεντρική αρτηριακή πίεση, πίεση παλμού, αυξητικός δείκτης και ταχύτητα σφυγμικού κύματος) είναι διαφορετικοί. Οι πρώτοι εξαρτώνται από τα χαρακτηριστικά του ανακλώμενου κύματος και τη διάρκεια και τη μορφή της κοιλιακής εξώθησης, ειδικά σε σχέση με την αλλαγή της καρδιακής συχνότητας, ενώ η ταχύτητα σφυγμικού κύματος αντιπροσωπεύει εγγενώς την αρτηριακή σκληρία, σύμφωνα με την εξίσωση Bramwell-Hill. Ακόμα, οι παθοφυσιολογικές καταστάσεις και τα φάρμακα μπορεί να αλλάξουν την κεντρική πίεση παλμού και τον αυξητικό δείκτη χωρίς να αλλάξουν την ταχύτητα σφυγμικού κύματος, υποδηλώνοντας μια κυρίαρχη επίδραση στο κύμα ανάκλασης, τον καρδιακό ρυθμό ή την κοιλιακή εξώθηση και καμία αλλαγή στην αορτική σκληρία (33).

Πράγματι, εκτός από τις ιζοδοελαστικές ιδιότητες της αορτής και των μεγάλων αρτηριών, και άλλοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν την πίεση και τον δείκτη ενίσχυσης, όπως: α) το μέγεθος και η διακύμανση των ανακλώμενων κυμάτων, κυρίως σε σχέση με την συστηματική αγγειακή αντίσταση, β) το μήκος της αορτής (που σχετίζεται με το ύψος του ατόμου), καθώς σε κάθε δεδομένο επίπεδο της αρτηριακής διατασιμότητας, όσο πιο κοντά στην ανιούσα αορτή είναι τα σημεία ανάκλασης, τόσο μικρότερος είναι ο χρόνος που απαιτείται από το ανακλώμενο κύμα για να φτάσει, γ) η καρδιακή συχνότητα, μία αύξηση στην καρδιακή συχνότητα συνοδεύεται από αύξηση στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος, αλλά και από μείωση της πίεσης ενίσχυσης, δ) η εξασθένηση των κυμάτων πίεσης καθώς ταξιδεύουν κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου, και ε) το φύλο. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει σημαντικά υψηλότερες τιμές δείκτη ενίσχυσης στις γυναίκες από ότι στους άνδρες συγκρίσιμου ύψους (201). Ωστόσο, η καρδιακή συχνότητα και η

αρτηριακή πίεση στην ηρεμία, καθώς και η κατανομή του φύλου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες της παρούσας μελέτης.

Ακόμα, έχειδειχθεί ότι ο δείκτης ενίσχυσης αποτελεί σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια υψηλό ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα όσον αφορά την καρδιαγγειακή συνολική θνησιμότητα, καθώς και σε ασθενείς κάτω των 60 ετών για την παρουσία και τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου (35, 202).

Επιπρόσθετα, ενδιαφέρον προκαλεί το εύρημα αρκετών μελετών, που συσχετίζει σημαντικά την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος και καθεμία από τις παραμέτρους της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος (203, 204). Συγκεκριμένα, η ισχυρότερη συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και της πίεσης παλμού. Πράγματι, σημαντικά στοιχεία υποστηρίζουν ότι η αυξημένη πίεση παλμού, όπως μετράται από την ανάλυση του σφυγμικού κύματος, μπορεί να θεωρηθεί σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα, ακόμη ισχυρότερος από την υπέρταση που υπολογίζεται με τις συνήθεις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης (205).

Από την άλλη μεριά πρέπει να αναφερθεί και η άποψη, η οποία αμφισβητεί την αξία της τυποποιημένης μέτρησης της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος λόγω των πολύπλοκων σχέσεων αλληλεπίδρασης και προβλημάτων μέτρησης που την χαρακτηρίζουν. Η μη τυποποίηση των μεθόδων προσδιορισμού της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των τιμών μεταξύ των διαφόρων μελετών. Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος διαφέρει άμεσα σε σχέση με την ηλικία και την αρτηριακή πίεση και αντιστρόφως με την καρδιακή συχνότητα. Οι περισσότερες μελέτες δεν λαμβάνουν υπόψη αυτές τις αλληλεπιδράσεις, οι οποίες μάλιστα δεν είναι πλήρως ανεξάρτητες: η μεγαλύτερη ηλικία συνδέεται με μεγαλύτερη σκληρία (υψηλότερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος), αλλά και με χαμηλότερη διαστολική πίεση (μειωμένη λειτουργία Windkessel). Η στενή σχέση μεταξύ ηλικίας και ταχύτητας σφυγμικού κύματος έχει οδηγήσει ορισμένους ερευνητές να προτείνουν την ομαλοποίηση της ηλικίας (206), την εκτίμηση δηλαδή της ταχύτητας σφυγμικού κύματος ως προς ένα ηλικιακό εύρος και μια παρόμοια πρακτική θα μπορούσε να προσφερθεί και για την ομαλοποίηση της αρτηριακής πίεσης (84).

4.1. Μηχανισμοί μειωμένης αρτηριακής σκληρίας σε άτομα με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία

Οι μηχανισμοί της μειωμένης αρτηριακής σκληρίας σε ετεροζυγώτες της β-θαλασσαιμίας δεν έχουν προσδιοριστεί με ακρίβεια. Ωστόσο, μπορεί να οφείλεται στο ευνοϊκότερο λιπιδαιμικό προφίλ σε αυτή την ομάδα ατόμων (χαμηλότερα επίπεδα ολικής χοληστερόλης και LDL-χοληστερόλης) σε σύγκριση με τους μάρτυρες (control), η οποία έχει αποδειχθεί σε πολλές μελέτες (156, 207), συμπεριλαμβανομένης και της παρούσας, αλλά όχι σε όλες (161).

Αυτό το προφίλ λιπιδίων έχει αποδοθεί στην επιταχυνόμενη ερυθροποίηση, στην αυξημένη πρόσληψη της LDL-χοληστερόλης από τα μακροφάγα και τα ιστιοκύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, καθώς και στην αυξημένη απελευθέρωση κυτοκινών (207, 208). Τα υψηλά επίπεδα της κυκλοφορούσας χοληστερόλης επηρεάζουν τις αρτηριακές ιδιότητες μέσω μεταβολών στην ενδοθηλιακή λειτουργία και την ανάπτυξη των αθηροσκληρωτικών πλακών, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τις ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος (209, 210). Είναι γνωστό ότι τα λιπίδια του ορού έχουν διάφορες άμεσες, μη αθηρωματικές επιδράσεις στο αρτηριακό τοίχωμα. Η δυσλιπιδαιμία θεωρείται ότι σχετίζεται με οξειδωτικό στρες, φλεγμονή, παρουσία οξειδωμένης LDL, και αγγειακή ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα μονοξειδίου του αζώτου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε αρτηριακή σκληρία (211, 212).

Μελέτες σε νορμοτασικούς, ασυμπτωματικούς πληθυσμούς επιβεβαίωσαν τη σχέση μεταξύ αυξημένης ολικής ή LDL χοληστερόλης και αυξημένης αρτηριακής σκληρίας, ιδίως υπό τη μορφή ενός αυξημένου δείκτη ενίσχυσης (88, 213). Επιπλέον, μια σειρά από πειραματικά και κλινικά δεδομένα έχουν αποδείξει μία βελτίωση της αρτηριακής σκληρίας με τη θεραπεία μείωσης της χοληστερόλης, συμπεριλαμβανομένης της θεραπείας με στατίνες, που βασίζεται όχι μόνο στις ισχυρές επιδράσεις μείωσης των λιπιδίων, αλλά και στις πλειοτροπικές επιδράσεις των στατινών, κυρίως στην αντιφλεγμονώδη δράση (214).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η ετερόζυγη β-θαλασσαιμία οδηγεί σε μείωση της LDL-χοληστερόλης μπορεί να σχετίζεται αφενός με την ήπια ερυθροειδή υπερπλασία, η οποία αυξάνει την απομάκρυνση της LDL από τον μυελό των οστών και αφετέρου με τη χρόνια ενεργοποίηση του συστήματος μονοκυττάρων - μακροφάγων, προκαλώντας αυξημένη έκκριση ορισμένων κυτοκινών (ιντερλευκίνη-1,

ιντερλευκίνη-6 και παράγοντα νέκρωσης όγκων) που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την ηπατική έκκριση και την απομάκρυνση των λιποπρωτεϊνών που περιέχουν απολιποπρωτεΐνη Β.

Σύμφωνα με κινητικές μετρήσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε φορείς του στίγματος της β-θαλασσαιμίας, η επιβίωση των ερυθροκυττάρων είναι ελαττωμένη, πιθανότατα επειδή τα ανώμαλα ερυθρά αιμοσφαίρια (ανισο-ποικιλοκυττάρωση) απομακρύνονται ταχύτερα από την κυκλοφορία από τα μακροφάγα σε σπλήνα, μυελό των οστών και ήπαρ (177). Αυτή η χρόνια ήπια ενεργοποίηση του συστήματος των μακροφάγων μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη απελευθέρωση ορισμένων κυτοκινών, δημιουργώντας μια κατάσταση παρόμοια με εκείνη που παρατηρείται σε μια ήπια χρόνια φλεγμονή. Είναι επόμενο ότι η χρόνια φλεγμονή προκαλεί υποχοληστερολαιμία μέσω της μείωσης της LDL και, σε κάποιο βαθμό, της HDL. Υπάρχουν ενδείξεις ότι μερικές κυτοκίνες όπως η IL-1, η IL-6 και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων μπορεί να συμβάλλουν σε αυτές τις μεταβολές των λιποπρωτεϊνών. Η παρατήρηση ότι τα άτομα με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία (σε σύγκριση με μη φορείς) παρουσιάζουν μία αύξηση των δικτυοερυθροκυττάρων του αίματος (40%) και των επιπέδων ιντερλευκίνης-6 του πλάσματος (60%) υποστηρίζει αυτές τις υποθέσεις.

Επιπλέον, η νεφρική λειτουργία, με βάση την κρεατινίνη ορού και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, είναι καλύτερη σε υπερτασικούς ασθενείς με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία. Η νεφρική βλάβη είναι μια γνωστή συνέπεια της αθηροσκλήρωσης. Έτσι, η καλύτερη νεφρική λειτουργία που παρατηρήθηκε σε άτομα με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία μπορεί να συνεισφέρει στην συνολική καρδιαγγειακή προστασία που παρατηρείται στα άτομα αυτά (215).

4.2. Περιορισμοί της μελέτης

Αυτή η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Πρωτίστως, ο σχετικά μικρός αριθμός των συμμετεχόντων της μελέτης μπορεί να έχει επηρεάσει τα ευρήματα. Ωστόσο αυτή είναι η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα παγκόσμια καρδιαγγειακή εκτίμηση των ατόμων με στίγμα β-θαλασσαιμίας.

Δεύτερον, η παρουσία στεφανιαίας νόσου δεν αποκλείστηκε από μία επεμβατική εξέταση. Λαμβάνοντας υπόψη την έλλειψη θετικού ιστορικού για καρδιαγγειακή νόσο, τη φυσιολογική φυσική εξέταση, το φυσιολογικό ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, και τη φυσιολογική συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας με απουσία ακινησίας των επιμέρους τοιχωμάτων, η πιθανότητα για στεφανιαία νόσο που επηρεάζει τα αποτελέσματα πρέπει να θεωρείται εξαιρετικά χαμηλή.

Επιπλέον, φάνηκε πως υπήρξαν σημαντικές ή οριακές διαφορές στα χαρακτηριστικά των ατόμων κατά την έναρξη της μελέτης (baseline characteristics), και συγκεκριμένα στην υπερλιπιδαιμία, στον δείκτη μάζας σώματος (BMI) και στην υπέρταση. Οι εν λόγω διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων της μελέτης ενδέχεται να επηρέασαν εν μέρει το αποτέλεσμα.

Ακόμα, τα συμπεράσματα που αφορούν την αρτηριακή σκληρία βασίστηκαν σε αλλαγές στην πίεση ενίσχυσης και στον δείκτη ενίσχυσης και όχι στην ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, η οποία θεωρείται ο χρυσός κανόνας (gold standard) στη μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας (33).

Η εξίσωση Moens-Korteweg σχετίζει την ταχύτητα σφυγμικού κύματος με τις εγγενείς ελαστικές ιδιότητες των βιομορίων που απαρτίζουν το αγγειακό τοίχωμα, αλλά και με το πάχος του τοιχώματος, την ακτίνα του αγγείου και την πυκνότητα του αίματος (216). Πρέπει επομένως να θεωρηθεί ότι το εύρημα της παρόμοιας ταχύτητας σφυγμικού κύματος μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης, οι οποίοι είχαν θεωρητικά διαφορετική πυκνότητα αίματος κατά την έναρξη της μελέτης, μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αντιστρόφως διαφορετικής αρτηριακής σκληρίας. Μελέτες της σχέσης μεταξύ του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του ιξώδους του αίματος δείχνουν ότι το υψηλότερο ιξώδες του αίματος για δεδομένο αιματοκρίτη συσχετίστηκε με τον αυξημένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων στους ετεροζυγώτες της β-θαλασσαιμίας. Κατ'έκταση, λόγω των αντίθετων αλληλεπιδράσεων του αιματοκρίτη και του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων, το μέσο ιξώδες του

αίματος των φορέων του στίγματος της β-θαλασσαιμίας δεν ήταν σημαντικά χαμηλότερο από το ιξώδες του αίματος των υγιών ατόμων. Ένα σημαντικά αυξημένο ιξώδες αίματος παρατηρείται στους ετεροζυγώτες της β-θαλασσαιμίας σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα όταν ο αιματοκρίτης ξεπερνά την τιμή του 42% (217). Στην παρούσα μελέτη ο μέσος αιματοκρίτης είναι 38,7%.

Επιπλέον, η μελέτη Anglo-Cardiff που διεξήχθη σε 4.001 υγιή άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση έδειξε ότι οι μεταβολές στον δείκτη ενίσχυσης και στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος που σχετίζονται με την ηλικία είναι μη γραμμικές, με τον δείκτη ενίσχυσης να αυξάνεται περισσότερο σε νεότερα άτομα, ενώ οι μεταβολές στην ταχύτητα σφυγμικού κύματος είναι πιο εμφανείς σε ηλικιωμένα άτομα (218).

Ακόμα, σε μία άλλη επιδημιολογική μελέτη που εξέτασε την αλληλεπίδραση του αυξητικού δείκτη με την ηλικία, το φύλο και του κλασικούς παράγοντες κινδύνου και συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό ατόμων, παρατηρήθηκε στα νεαρά άτομα μία συσχέτιση του αυξητικού δείκτη με τη χοληστερόλη, την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το κάπνισμα, το χαμηλό βάρος και τη σωματική αδράνεια, ενώ σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών με το βάρος και το τρέχον κάπνισμα στους άνδρες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει ότι η συσχέτιση μεταξύ του δείκτη ενίσχυσης και των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου εξασθενούσε σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών (219).

Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν επομένως ότι ο δείκτης ενίσχυσης μπορεί να είναι ένας πιο ευαίσθητος δείκτης της αρτηριακής σκληρίας και του κινδύνου σε νεότερα άτομα, παρόμοια με τους συμμετέχοντες της παρούσας μελέτης, και η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος της αορτής είναι πιθανό να είναι ένα καλύτερο μέτρο εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας σε ηλικιωμένα άτομα.

Άλλωστε, η αύξηση της πίεσης ενίσχυσης στα νεότερα άτομα οφείλεται κατά κύριο λόγο στην αύξηση του μεγέθους της ανάκλασης των κυμάτων και όχι στην αυξημένη ταχύτητα του κύματος, ενώ στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας η αύξηση της πίεσης ενίσχυσης οδηγείται από την πρωιμότερη επιστροφή του ανακλωμένου κύματος και την λιγότερο συμμορφούμενη αορτή, και όχι από μια αλλαγή στο μέγεθος της ανάκλασης. Η σχετιζόμενη με την ηλικία διάταση παρατηρείται συνήθως σε μεγάλες αρτηριοσκληρωτικές αρτηρίες, αυξάνοντας έτσι την ταχύτητα

του σφυγμικού κύματος, επηρεάζοντας ωστόσο ελάχιστα την περιφερική αντίσταση (83).

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέχρι σήμερα δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την εξέταση της αγγειακής λειτουργίας, όπως αυτή προσδιορίζεται από την ανάλυση και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, σε άτομα με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία. Η παρούσα μελέτη διεξήχθη σε μεγάλο πληθυσμό νεαρών ενηλίκων με στίγμα β-θαλασσαιμίας και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου προκειμένου να προσδιοριστεί ο ρόλος των αρτηριακών χαρακτηριστικών, να μετρηθούν οι παράμετροι ανάκλασης κύματος και η κεντρική αρτηριακή πίεση και να διαπιστωθεί εάν η αρτηριακή σκληρία μεταβάλλεται με την παρουσία της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, η ετεροζυγωτία της β-θαλασσαιμίας είναι συνδεδεμένη με ευνοϊκούς δείκτες ενίσχυσης του σφυγμικού κύματος σε ασυμπτωματικά άτομα με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η περαιτέρω διερεύνηση του ενδεχόμενου καρδιοπροστατευτικού αποτελέσματος της β-θαλασσαιμίας. Πράγματι, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης έρχονται να συμφωνήσουν με προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές και παρέχουν ένα υποστηρικτικό θεμέλιο για μια πιθανή καρδιαγγειακή προστατευτική δράση του στίγματος της β-θαλασσαιμίας.

Καθώς ενδέχεται να υπάρχουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν τον ευνοϊκό αγγειακό φαινότυπο της παρουσίας ετεροζυγωτίας της β-θαλασσαιμίας, είναι απαραίτητες μελλοντικές έρευνες προκειμένου να εξεταστεί ο βαθμός της συσχέτισης, η συνοχή των αποτελεσμάτων, καθώς και οι πιθανές παθοφυσιολογικές οδοί, στις οποίες βασίζονται οι διαπιστώσεις της παρούσας μελέτης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15:426-44.
2. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, Venkitachalam L, Kupelian V, Simonsick EM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005;111:3384-90.
3. Franklin SS, Gustin Wt, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997;96:308-15.
4. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281:634-9.
5. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2007;297:709-15.
6. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38:938-42.
7. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-2439.
8. Muhammad IF, Borné Y, Östling G, Kennbäck C, et al. Arterial Stiffness and Incidence of Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes care*. 2017;40(12):1739-45.
9. Germano-Soares AH, Andrade-Lima AH, Menêses AL, Correia MA, et al. Association of time spent in physical activities and sedentary behaviors with carotid-femoral pulse wave velocity: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2018;269:211-218.
10. Tanaka H, Safar M. Influence of lifestyle modification on arterial stiffness and wave reflection. *Am J Hypertens* 2005;18: 137-144.
11. Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ et al. Clinical Applications of Arterial Stiffness, Task Force III: Recommendations for User Procedures. *Am J Hypertens* 2002;15:445-452.
12. Baulmann J, Homsí R, ÜnS, Vetter H, Düsing R, Mengden T. Arterielle Steifigkeit bei arterieller Hypertonie-ein neuer Risikofaktor für die hypertensive Herzkrankheit? *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129: 447-452.
13. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, Ciarka A, Leeman M, Degaute JP, van de Borne P, Van Bortel L. Validity of pulse pressure and

- augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertension* 2004;22:511-517.
14. Wang CH, Schilling RF. Myocardial infarction and thalassaemia trait: an example of heterozygote advantage. *Am. J. Hematol* 1995;49:73–75.
 15. Tassiopoulos T., Stamatelos G., Zakopoulos N., et al. Low incidence of acute myocardial infarction in beta-thalassaemia trait carriers. *Haematologia* 1995;26:199–203.
 16. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, Hofman A, van Popele NM, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke. *Circulation* 2006;113 (5), 657-663.
 17. Anstie, Francis E. On Certain Modifications of Marey's Sphygmograph. *The Lancet* 1868;783–784.
 18. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 2002;95:67-74.
 19. Schriefl A. J, Zeindlinger, G, Pierce D. M., et al. Determination of the layer-specific distributed collagen fibre orientations in human thoracic and abdominal aortas and common iliac arteries. *J. R. Soc. Interface* 2012;9,1275–1286.
 20. Wagenseil, JE, Mecham RP. Elastin in large artery stiffness and hypertension. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:264–273.
 21. Kohn JC, Lampi MC, and Reinhart-King CA. Age-related vascular stiffening: causes and consequences. *Front Genet* 2015;6:112.
 22. Roy CS: The Elastic Properties of the Arterial Wall. *J Physiol* 1881;3,125-159.
 23. Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989;13:392–400.
 24. Nichols WW, O'Rourke MF: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretic, Experimental and Clinical Principles. 5th ed. Edward Arnold, London, 2005.
 25. Levick JR: An Introduction to Cardiovascular Physiology. 5.Edition; Hodder Arnold, London 2010.
 26. Van Bortel LM, De Backer T, Segers P. Standardization of Arterial Stiffness Measurements Make Them Ready for Use in Clinical Practice. *Ame J Hypertens.* 2016;29(11):1234–6.
 27. O'Rourke M. Arterial stiffening and vascular/ventricular interaction. *J Hum Hypertens* 1994;8(1):S9-15.
 28. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007;12:329-341.
 29. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2004;43:1239-1245.

30. Vlachopoulos C, O'Rourke M. Genesis of the normal and abnormal arterial pulse. *Curr Probl Cardiol* 2000;25:303-67.
31. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2001;51:507-522. [L]
[SEP]
32. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. 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.
33. 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– 605.
34. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445–448.
35. Baulmann J, Homsí R, Ün S, Vetter H, Düsing R, Mengden T. Pulse wave velocity is increased in patients with transient myocardial ischemia. *J Hypertens* 2006;24:2085-2090.
36. London GM, Blacher J, Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001;38:434-438.
37. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Lamm G et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J* 2005;26:2657– 63.
38. Lyle AN, Raaz U. Killing me unsoftly: causes and mechanisms of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(2):1-11.
39. Fleenor BS. Large Elastic Artery Stiffness with Aging: Novel Translational Mechanisms and Interventions. *Aging Dis.* 2013;4(2):76-83.
40. Díez J, López B, González A, Querejeta R. The role of myocardial collagen network in hypertensive heart disease. *Curr Hypertens Rev.* 2007;3(1):1-7.
41. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490–497.
42. Thijssen DH, Carter SE, Green DJ. Arterial structure and function in vascular ageing: are you as old as your arteries?. *J Physiol.* 2016;594(8):2275-84.
43. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Maki-Petaja K, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP- 2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25, 372–378.
44. Fonck E, Prod'hom G, Roy S, Augsburg L, Rufenacht D A, Stergiopulos N. Effect of elastin degradation on carotid wall mechanics as

- assessed by a constituent-based biomechanical model. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292,2754–2763.
45. Fleenor BS, Marshall KD, Rippe C, Seals, D. R. Replicative aging induces endothelial to mesenchymal transition in human aortic endothelial cells: potential role of inflammation. *J Vasc Res* 2012;49,59–64.
 46. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(5),932–943.
 47. Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease. *Advances in pharmacology* 2018;81:241-330.
 48. Shirwany NA, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol. Sinica.* 2010;31(10):1267–1276.
 49. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med.* 1988;318:1315–1321.
 50. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114(6):597-605.
 51. Ott C, Jacobs K, Haucke E, Santos AN, Grune T, Simm A. Role of advanced glycation end products in cellular signaling. *Redox biology.* 2014;2:411-29.
 52. Semba R, Najjar S, et al., Serum carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, is associated with increased aortic pulse wave velocity in adults. *Am J Hypertens* 2009;22:74-79.
 53. Dzau VJ. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway. *Hypertension* 1986;8:553–559.
 54. Benetos A, Gautier S, Ricard S 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.
 55. Benetos A, Giron A, Joly L, Temmar M, Nzietchueng R, Pannier B, et al. Influence of the AGTR1 A1166C genotype on the progression of arterial stiffness: A 16-year longitudinal study. *Am J Hypertens.* 2013;26(12):1421-7.
 56. Goldsmith D, Ritz E, Covic A. Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 2004;66:1315–1333.
 57. Atkinson J. Age-related medial elastocalcinosis in arteries: Mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol* 2008;105:1643 – 1651.
 58. Salvi P, Giannattasio C, Parati G. High sodium intake and arterial stiffness. *Journal of hypertension* 2018;36(4):754-8.

59. Weinberger MH. Salt sensitivity is associated with an increased mortality in both normal and hypertensive humans. *J Clin Hypertens* 2002;4(4):274–6.
60. Draaijer P, Kool MJ, Maessen JM, van Bortel LM, et al. Vascular distensibility and compliance in salt-sensitive and salt-resistant borderline hypertension. *J Hypertens* 1993;11:1199-207.
61. Lenda DM, Sauls BA, Boegehold MA. Reactive oxygen species may contribute to reduced endothelium-dependent dilation in rats fed high salt. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(1):H7–H14.
62. Feng W, Ying WZ, Aaron KJ, Sanders PW. Transforming growth factor- β mediates endothelial dysfunction in rats during high salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;309(12):1018-25.
63. Safar ME, Thuilliez C, Richard V, Benetos A. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension. *Cardiovascular research*. 2000;46(2):269–76.
64. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in [SEP]China. *Circulation* 1985;71:202–210.
65. Mahmud A, Feely J. Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension*. 2001;38(2):227-31.
66. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298 – 300.
67. Sack MN, Fyhrquist FY, Saijonmaa OJ, Fuster V, Kovacic JC. Basic biology of oxidative stress and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 2017;70, 196–211.
68. Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J*. 2010;74:2257–2262.
69. Sheydina A, Riordon DR, Boheler KR. Molecular mechanisms of cardiomyocyte aging. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:315-29.
70. Horn MA, Trafford AW. Aging and the cardiac collagen matrix: novel mediators of fibrotic remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2016; 93:175-85.
71. Boyd AC, Schiller NB, Leung D, Ross DL, Thomas L. Atrial dilation and altered function are mediated by age and diastolic function but not before the eighth decade. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4:234-42.
72. Zakeri R, Cowie MR. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. *Heart*. 2018;104(5):377-384.
73. Feridooni HA, Dibb KM, Howlett SE. How cardiomyocyte excitation, calcium release and contraction become altered with age. *J Mol Cell Cardiol* 2015;83:62-72.
74. Cunha PG, Cotter J, Oliviera P, et al. Pulse wave velocity distribution in a cohort study – from arterial stiffness to early vascular ageing. *J Hypertens*. 2015;33(7):1438-1445.

75. London GM, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Stimpel M. Influence of sex on arterial hemodynamics and blood pressure. Role of body height. *Hypertension* 1995;26:514-9.
76. Park JB, Kim DS, Jeong JW, Chae SC, Park JC, Oh BH, et al. Gender difference of arterial stiffness in apparently healthy subjects; The Korean Arterial Aging Study (KAAS)-Gender. The 23th Scientific Meeting of International Society of Hypertension (2010).
77. Bhagat K, Vallance P. Effects of cytokines on nitric oxide pathways in human vasculature. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1999;8, pp. 89-96.
78. O'Rourke MF. Influence of ventricular ejection on the relationship between central aortic and brachial pressure pulse in man. *Cardiovasc Res* 1970;4:291-300.
79. Asmar R, Zanchetti A. Guidelines for the use of self-blood pressure monitoring: a summary report of the first international consensus conference. *J Hypertens* 2000;18:493-508.
80. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.
81. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236-41.
82. Mitchell GF. Arterial Stiffness and Hypertension Chicken or Egg? *Hypertension*. 2014;64:210- 214.
83. Mitchell GF, Lacourciere Y, et al. Determinants of elevated pulse pressure in middle-aged and older subjects with uncomplicated systolic hypertension: the role of proximal aortic diameter and the aortic pressure-flow relationship. *Circulation*. 2003;108:1592-1598.
84. Gavish B, Izzo JL Jr. Arterial Stiffness: Going a Step Beyond. *American Journal of Hypertension*; 2016;29(11):1223-1233.
85. Humphrey JD, Harrison DG, Figueroa CA, Lacolley P, Laurent S. Central Artery Stiffness in Hypertension and Aging: A Problem with Cause and Consequence. *Circulation research* 2016;118(3):379-381.
86. Avolio AP, Chen S, Wang R, Zhang C, Li M, O'Rourke MF. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern urban Chinese community. *Circulation* 1983;68:50-58.
87. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci* 1992;83:717-721.
88. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *JACC* 2002;39:1005-11.

89. Tanaka H, DeSouza CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physically active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:127–132.
90. Dart AM, Gatzka CD, Cameron JD, et al. Large artery stiffness is not related to plasma cholesterol in older subjects with hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:962-968
91. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, Kourouklis C, Toutouzas P. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J* 1990;11:990–996.
92. Koschinsky M, Boffa M: Lipoprotein(a) as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Expert Opin Ther Targets* 2014;18:747–757.
93. Undas A, Stepien E, Tracz W, Szczeklik A: Lipoprotein (a) as a modifier of fibrin clot permeability and susceptibility to lysis. *J Thromb Haemost* 2006;4:973–975.
94. Giannattasio C, Failla M, Piperno A, Grappiolo A, Gamba P, Paleari F, Mancina G. Early impairment of large artery structure and function in type I diabetes mellitus. *Diabetologia*. 1999;42:987-94.
95. Xu M, Huang Y, Xie L, Peng K, Ding L, et al. Diabetes and risk of arterial stiffness: a Mendelian randomization analysis. *Diabetes*. 2016;65(6):1731-1740.
96. Cameron JD, Bulpitt CJ, Pinto ES, Rajkumar C. The aging of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2003;26:2133–2138<sup>[L]
[SEP]</sup>.
97. Cardoso, C.R.; Ferreira, M.T.; Leite, N.C.; Salles, G.F. Prognostic impact of aortic stiffness in high-risk type 2 diabetic patients: The Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetes Care* 2013;36,3772–3778. <sup>[L]
[SEP]</sup>
98. Tanokuchi S, Okada S, Ota Z. Factors related to aortic pulse-wave velocity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Int Med Res* 1995;23:423-30.
99. Scuteri A, Tesauro M, Rizza S, Iantorno M, Federici M, et al. Endothelial function and arterial stiffness in normotensive normoglycemic first-degree relatives of diabetic patients are independent of the metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2008;18(5):349-56.
100. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, Izumotani K, Shoji T, Ishimura E, Inaba M, Okuno Y, Morii H. Stiffness indexes beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care*. 1998;21:1178-82.
101. Bouchi, R., Babazono, T., Mugishima, M. et al. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34,2570–2575.

102. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: Cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005;46:200–204.
103. Cardoso, C.R., Moran, C.B., Marinho, F.S. et al. Increased aortic stiffness predicts future development and progression of peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: The Rio de Janeiro type 2 diabetes cohort study. *Diabetologia* 2015;58,2161–2168.
104. Du X, Edelstein D, Obici S, et al., Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase and eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation. *J Clin Investig* 2006;116:1071-1080.
105. Kimoto, E.; Shoji, T.; Shinohara, K.; Inaba, M.; Okuno, Y.; Miki, T.; Koyama, H.; Emoto, M.; Nishizawa, Y. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52, 448–452.
106. Cardoso CRL, Salles GF. Aortic Stiffness as a Surrogate Endpoint to Micro- and Macrovascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes. *International Journal of Molecular Sciences* 2016;17(12):2044.
107. Xu Y, Shen S, Sun L, et al. Metabolic syndrome risk after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e87863.
108. Hegazi RA, Sutton-Tyrrell K, Evans RW, Kuller LH, Belle S, Yamamoto M, et al. Relationship of adiposity to subclinical atherosclerosis in obese patients with type 2 diabetes. *Obesity Research* 2003;11:1597–605.
109. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension* 2003;42:468–73.
110. Tounian P, Aggoun Y, Dubern B, Varille V, Guy-Grand B, Sidi D, Girardet JP, Bonnet D. Presence of increased stiffness of the common carotid artery and endothelial dysfunction in severely obese children: a prospective study. *Lancet* 2001;358:1400 –1404.
111. Hassan Talukder M.A., Johnson W.M., Varadharaj S., et al. Chronic cigarette smoking causes hypertension, increased oxidative stress, impaired NO bioavailability, endothelial dysfunction, and cardiac remodeling in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011;300:388–396.
112. Mozos I, Maidana JP, Stoian D, Stehlik M. Gender Differences of Arterial Stiffness and Arterial Age in Smokers. *Int J Environ Res Public Health* 2017;14(6), 565.
113. Stefanadis C, Tsiamis E, Vlachopoulos C, Stratos C, Toutouzas K, et al. Unfavorable effect of smoking on the elastic properties of the human aorta. *Circulation* 1997;95(1):31-38.
114. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, et al. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1911–7.

115. Binder S, Navratil K, Halek J. Chronic smoking and its effect on arterial stiffness. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2008;152(2):299-302.
116. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Hamasaki S, Kusano K, Kubozono O, et al. Acute and chronic effects of smoking on arterial stiffness. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*. 2011;75(3):698-702.
117. Mahmud A., Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003;41:183–187.
118. Kool MJF, Hoeks APG, Boudier HAJ, Reneman RS, Van Bortel LM. Short- and long-term effects of smoking on arterial wall properties in habitual smokers. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1881-1886.
119. Athyros VG, Katsiki N, Doumas M, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Effect of tobacco smoking and smoking cessation on plasma lipoproteins and associated major cardiovascular risk factors: a narrative review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(10):1263–1274.
120. 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.
121. 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.
122. McLeod AL, Uren NG, Wilkinson IB, Webb DJ, Maxwell SR, Northridge DB, and Newby DE. Non-invasive measures of pulse wave velocity correlate with coronary arterial plaque load in humans. *J Hypertens* 2004;22:363–368.
123. Gatzka CD, Cameron JD, Kingwell BA, Dart AM. Relation between coronary artery disease, aortic stiffness, and left ventricular structure in a population sample. *Hypertension* 1998;32:575–8.
124. Dart AM, Lacombe F, Yeoh JK, Cameron JD, et al. Aortic distensibility in patients with isolated hypercholesterolaemia, coronary artery disease, or cardiac transplant. *Lancet* 1991;338: 270 –273.
125. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10–5.
126. Franklin SS, Khan SA, Wong SA, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354–360.
127. Triposkiadis F, Kallikazaros I, Trikas A, Stefanadis C, Stratos C, Tsekura D, Toutouzas P: A comparative study of the effect of coronary artery disease on ascending and abdominal aorta distensibility and pulse wave velocity. *Acta Cardiol* 1993;48,221-233.

128. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: Implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105:1652–1660.
129. London GM, Safar ME, Pannier B. Aortic aging in ESRD: Structural, hemodynamic, and mortality implications *J Am Soc Nephro* 2016;27:61837-1846.
130. Vo T-M, Disthabanchong S. Are there ways to attenuate arterial calcification and improve cardiovascular outcomes in chronic kidney disease? *World J Cardiol* 2014;6(5):216-226.
131. Briet M, Boutouyrie P, Laurent S, London GM. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD. *Kidney Int* 2012;82:388–400.
132. Georgianos PI, Sarafidis PA, Lasaridis AN. Arterial stiffness: a novel cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2015;13:229–238.
133. Michener KH, Mitchell GF, Noubary F, et al. Aortic stiffness and kidney disease in an elderly population. *Am J Nephrol* 2015;41(0):320-328.
134. Çörtük M, Akyol S, Baykan AO, Kiraz K, et al. Aortic stiffness increases in proportion to the severity of apnoea–hypopnea index in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Resp J.* 2016;10(4):455-61.
135. Phillips C, Yee B, Yang Q, Villaneuva AT, Hedner J, Berend N, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central BP. *Chest* 2008;134:94–100.
136. Jain S, Gurubhagavatula I, Townsend R, Kuna ST, et al. Effect of CPAP, Weight Loss, or CPAP Plus Weight Loss on Central Hemodynamics and Arterial Stiffness. *Hypertension.* 2017;70(6):1283-1290.
137. Chami HA, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Mitchell GF, Gottlieb DJ. The association between sleep-disordered breathing and aortic stiffness in a community cohort. *Sleep Medicine* 2016;19,69-74.
138. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010;5(1):11.
139. Premawardhena A, Arambepola M, Katugaha N, Weatherall DJ. Is the β thalassaemia trait of clinical importance? *Br J Haematol* 2008;141:407–410.
140. Weatherall DJ. Thalassemia in the next millennium. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:1–9.
141. Olivieri NF. The β -thalassemias. *N Engl J Med.* 1999;341:99–109.
142. Weatherall D. The Thalassemias: The Role of Molecular Genetics in an Evolving Global Health Problem. *Am J Hum Genet.* 2004;74(3):385-392.
143. Weatherall DJ, Clegg JB. The β and $\delta\beta$ thalassemias in association with structural haemoglobin variants. In: Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes.* 4th ed. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications: 393–449, 2001.

144. Flint J, Harding RM, Boyce AJ, Clegg JB. The population genetics of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol* 1998;11:1-51.
145. Modell B, Darlison M, Birgens H et al. Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scand J Clin Lab Invest* 2007;67:39-69.
146. Matsaniotis N, Kattamis C. Thalassemias, a social problem in Greece. *Ann Soc Belges Med Trop Parasitol Mycol* 1969;49:223-30.
147. Kalleas C, Anagnostopoulos K, Sinopoulou K et al. Phenotype and genotype frequency of beta-thalassemia and sickle cell disease carriers in Halkidiki, Northern Greece. *Hemoglobin* 2012;36:64-72.
148. Taher AT, Otrock ZK, Uthman I, Cappellini MD. Thalassemia and hypercoagulability. *Blood Rev* 2008;22: 283–92.
149. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood* 2002;99:36–43.
150. Borenstain-Ben Yashar V, Barenholz Y, Hy-Am E, Rachmilewitz EA, Eldor A. Phosphatidylserine in the outer leaflet of red blood cells from beta-thalassemia patients may explain the chronic hypercoagulable state and thrombotic episodes. *Am J Hematol.* 1993;44:63-65.
151. Helley D, Eldor A, Girot R, Ducrocq R, Guillin MC, Bezeaud A. Comparison of the procoagulant activity of red blood cells from patients with homozygous sickle cell disease and b-thalassemia. *Thromb Haemost.* 1996;76:322-327.
152. Ataga KI, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. β -Thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. *British Journal of Haematology*, 2007;139: 3–13.
153. De Valk B, Marx JJ. Iron, atherosclerosis, and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159(14):1542-8.
154. Crowley JP, Sunita S, Capone RJ, Schilling RF. A paucity of thalassaemia trait in Italian men with myocardial infarction. *Acta Haematol* 1987;78:49-51.
155. Maioli M, Pettinato S, Cherchi GM, et al: Plasma lipids in beta thalassemia minor. *Atherosclerosis* 1989;75:245-248.
156. Goldfarb AW, Rachmilewitz EA, Eisenberg S. Abnormal low and high density lipoproteins in homozygous beta-thalassaemia. *British journal of haematology* 1991;79:481-6.
157. Namazi MR: Minor thalassemia as a protective factor against cerebrovascular accidents. *Med Hypotheses* 2002;59:361–362.
158. Papanastasiou DA, Siorokou T, Haliotis FA: Beta-thalassaemia and factors affecting the metabolism of lipids and lipoproteins. *Haematologia* 1996; 27:143–158.
159. Ricchi PP, Ammirabile M, Maggio A: Hypocholesterolaemia in thalassaemia – pathogenesis, implications and clinical effects. *Eur Hematol* 2010;4:20–23.

160. Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30(12):2311-6.
161. Lai ME, Vacquer S, Carta MP et al. Evidence for a proatherogenic biochemical phenotype in beta thalassemia minor and intermedia. *Acta Haematol* 2011;126:87-94.
162. Selek S, Aslan M, Horoz M, Gur M, Erel O. Oxidative status and serum PON1 activity in beta thalassemia minor. *Clin Biochem* 2007;40:287-91.
163. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxanase, something more than an enzyme? *Med Clin (Barc)* 2003;121:537-48.
164. Gu X, Huang Y, Levison BS, Gerstenecker G, DiDonato AJ, et al. Identification of critical paraoxanase 1 residues involved in high density lipoprotein interaction. *J Biol Chem.* 2016;291(4):1890-904.
165. Karimi M, Borhani Haghghi A, Yazdani M, Raisi H, Giti R, Namazee MR. Is beta-thalassemia trait a protective factor against ischemic cerebrovascular accidents?. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2008;17:79-81.
166. Tassiopoulos S, Deftereos S, Konstantopoulos K, et al. Does Heterozygous Beta-Thalassemia Confer a Protection against Coronary Artery Disease? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2005;1054:467-470.
167. Gallerani M. et al. Thalassaemia trait and myocardial infarction: low infarction incidence in male subjects confirmed. *J Intern Med.* 1991;230(2):109-11.
168. Gallerani M, Cicognani I, Ballardini P, Savelli S, et al. Average life expectancy of heterozygous b thalassemia subjects. *Haematologica* 1990;75,224-227.
169. Deiana L, Garuti R, et al. Influence of β^0 -Thalassemia on the Phenotypic Expression of Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000;20:236-243.
170. Burch GE, De Pasquale NP. The hematocrit in patients with myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1962;180:62-3.
171. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, Macleod B, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(1): 27-33.
172. Shahriari M, Zibae-Nejad MJ, Bokae HR. Is minor thalassemia a protective factor against myocardial infarction. *Iran J Med Sci* 1998;23(3, 4): 134.
173. Hashemieh M et al. Lipid profile in minor thalassemic patients: a historical cohort study. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin* 2011;37:24-27.
174. Gullu H, Caliskan M, Caliskan Z, Unler GK, Ermisler E, Ciftci O, et al. Coronary microvascular function, peripheral endothelial function and carotid IMT in beta-thalassemia minor. *Thromb Res* 2013;131(6):247-52.

175. Gozashti MH et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with minor beta thalassemia and its related factors: a cross-sectional study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2014;13:108.
176. Sorlie PD, Garcia-Palmieri MR, et al. Hematocrit and risk of coronary heart disease: the Puerto Rico Health Program. *Am Heart J* 1981;101(4):456-61.
177. Lukens JN. The thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1993:1102–1145.
178. Bhuiyan H, Masquelier M, Tatidis L, Gruber A, Paul C, Vitols S. Acute Myelogenous Leukemia Cells Secrete Factors that Stimulate Cellular LDL Uptake via Autocrine and Paracrine Mechanisms. *Lipids* 2017;52:523–534.
179. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-8.
180. Chait A, Ross R, Bierman EL. Stimulation of receptor-dependent and receptor-independent pathways of low density lipoprotein degradation in arterial smooth muscle cells by platelet-derived growth factor. *Biochim Biophys Acta* 1988;960:183–189.
181. Kong WJ, Liu J, Jiang JD. Human low-density lipoprotein receptor gene and its regulation. *J Mol Med* 2006;84:29-36.
182. Cuthbert JA, Lipsky PE. Mitogenic stimulation alters the regulation of LDL receptor gene expression in human lymphocytes. *J Lipid Res.* 1990;31:2067–2078.
183. Michael DR, Salter RC, Ramji DP. TGF- β inhibits the uptake of modified low density lipoprotein by human macrophages through a Smad-dependent pathway: a dominant role for Smad-2. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(10):1608-16
184. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med.* 2010;12(2):61-76.
185. Hardardottir I, Grunfeld C, Feingold KR. Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol.* 1994;5:207–215.
186. Manson JE, Tosteson H, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326: 1406-1416.
187. Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, et al. Ambulatory blood pressure profile in hypertensive patients with b-thalassemia minor. *Hypertens Res* 2011;34: 253–6.
188. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation* 2002;106: 2561-2566.
189. Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, Diamanti-Kandarakis E, Matzourani M, Fragodimiri C, et al. Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients. *Atherosclerosis* 2007;191:427-432.

190. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Kyriakou ES, et al. Activated peripheral blood and endothelial cells in thalassemia patients. *Ann Hematol* 2001;80:577–583.
191. Tsomi K, Karagiorga-Lagana M, Fragodimitri C, et al. Arterial elastorrhexis: manifestation of a generalized elastic tissue disorder in β -thalassemia major. *Eur J Haematol*.1999;63:287–294.
192. Cardoso LE, Mourao PA. Compositional and structural alterations of arterial glycosaminoglycans associated with the complications brought about by thalassemia major: a case report. *Angiology* 1996;47:175–183.
193. Davies JJ, Struthers AD. Pulse wave analysis and pulse wave velocity: a critical review of their strengths and weaknesses. *J Hypertens*. 2003;21(3):463-72
194. Abhayaratna WP, Barnes ME, O'Rourke MF et al. Relation of arterial stiffness to left ventricular diastolic function and cardiovascular risk prediction in patients $>$ or $=65$ years of age. *Am J Cardiol* 2006;98:1387-92.
195. O'Rourke MF, Gallagher DE. Pulse wave analysis. *Journal of hypertension Supplement: official journal of the International Society of Hypertension* 1996;14:147-57.
196. Weber T, Ammer M, Rammer M et al. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens* 2009;27:1624–1630.
197. Pannier B, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans, *Am J Hypertens*, 2002;15:743-753.
198. Butlin M, Qasem A. Large Artery Stiffness Assessment Using SphygmoCor Technology. *Pulse*. 2017;4(4):180-192.
199. Karimi M, Marvasti VE, Motazedian S, Sharifian M. Is beta-thalassemia trait a protective factor against hypertension in young adults? *Annals of hematology* 2006; 85:29-31.
200. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis, *Eur Heart J* 2010;31:1865-1871.
201. Salvi P, Parati G. Augmentation index as a specific marker of large arteries distensibility: the end of a beautiful tale? *J Hypertens* 2012;30:2276-8.
202. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassing E, Eber B. Arterial stiffness wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation* 2004;109:184-189.
203. Doupis J, Papanas N, Cohen A, McFarlan L, Horton E. Pulse wave analysis by applanation tonometry for the measurement of arterial stiffness. *Open Cardiovasc Med J* 2016;10:188-95.

204. Yasmin, Brown MJ. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *QJM* 1999;92(10): 595-600.
205. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007;50(1): 197-203.
206. Khoshdel AR, Thakkinstian A, Carney SL, Attia J. Estimation of an agespecific reference interval for pulse wave velocity: a meta-analysis. *J Hypertens* 2006;24:1231–1237.
207. Maioli M, Vigna GB, Tonolo G et al. Plasma lipoprotein composition, apolipoprotein(a) concentration and isoforms in beta-thalassemia. *Atherosclerosis* 1997;131:127-33.
208. Feingold KR, Marshall M, Gulli R, Moser AH, Grunfeld C. Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology/AHA* 1994;14:1866-72.
209. Gao S, Zhao D, Wang M, Zhao F, Han X, Qi Y, Liu J. Association between circulating oxidized LDL and atherosclerotic cardiovascular disease: a meta-analysis of observational studies. *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1624-32.
210. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-is it possible to break the vicious circle? *Atherosclerosis* 2011;218:263-71.
211. Guardamagna O, Abello F, Saracco P, Baracco V, Rolfo E, Pirro M. Endothelial activation, inflammation and premature atherosclerosis in children with familial dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2009;207:471-5.
212. Andersson J, Sundstrom J, Gustavsson T et al. Echogenecity of the carotid intima-media complex is related to cardiovascular risk factors, dyslipidemia, oxidative stress and inflammation: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. *Atherosclerosis* 2009;204:612-8.
213. Plana N, Ferre R, Merino J et al. Heterozygous familial hypercholesterolaemic patients have increased arterial stiffness, as determined using the augmentation index. *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 2011;18:1110-6.
214. Tziomalos K, Athyros VG, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Endothelial function, arterial stiffness and lipid lowering drugs. *Expert opinion on therapeutic targets* 2007;11:1143-60.
215. Triantafyllou A. I., Vyssoulis G. P., Karpanou E. A., et al. Impact of β -thalassemia trait carrier state on cardiovascular risk factors and metabolic profile in patients with newly diagnosed hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2014;28(5):328–332.
216. Gosling RG, Budge MM. Terminology for describing the elastic behavior of arteries. *Hypertension* 2003;41(6):1180-1182.

217. Crowley JP, Metzger JB, Merrill EW, Valeri CR. Whole blood viscosity in beta thalassemia minor. *Ann Clin Lab Sci* 1992;22(4):229-235.
218. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1753- 1760.
219. Janner, J.H., Godtfredsen, N.S., Ladelund, S., Vestbo, J., Prescott, E. The association between aortic augmentation index and cardiovascular risk factors in a large unselected population. *J Hum Hypertens*. 2012;26:476–484.