

## Συσχέτιση ινωδογόνου πλάσματος με την αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση\*

Π. Πιέτρη  
Χ. Βλαχόπουλος  
Κ. Αζναουρίδης  
Γ. Βυσσούλης  
Σ. Κυβέλου  
Δ. Αδαμόπουλος  
Π. Σπανός  
Χ. Στεφανάδης

Μονάδα Υπέρτασης,  
Α' Καρδιολογική Κλινική,  
Ιατρική Σχολή Αθηνών,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο,  
Αθήνα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή.** Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα έχουν συσχετιστεί με βλάβη οργάνων-στόχων και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί σημαντικό καθοριστικό και προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ινωδογόνου και αρτηριακής σκληρίας σε ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση. **Μέθοδος.** Μελετήθηκαν 285 συνεχόμενοι, μη διαβητικοί ασθενείς με ανεπίπλεκη, πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση πρόσφατης έναρξης, άνευ αγωγής. Παράλληλα, μελετήθηκαν και 125 νορμοτασικά άτομα ως ομάδα ελέγχου. Η αρτηριακή σκληρία εκτιμήθηκε και στις δύο ομάδες με τη μέτρηση της καρωτιδο-μηριαίας (PWVc-f) και καρωτιδο-κερκδικής (PWVc-r) ταχύτητας σφυγμικού κύματος. Επίσης μετρήθηκε και ο διορθωμένος δείκτης ενίσχυσης του κεντρικού αορτικού σφυγμικού κύματος (AIx75), ως μέτρο των ανακλώμενων κυμάτων. Σε όλα τα άτομα μετρήθηκε το ινωδογόνο με ανοσονεφελομετρία. **Αποτελέσματα.** Κατά μήκος των τριτημορίων του ινωδογόνου στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών παρατηρήθηκε σημαντικό βαθμό αύξηση από το μικρότερο προς το μεγαλύτερο τριτημόριο, τόσο στην PWVc-f (7.36 σε 7.52 σε 8.17 m/s,  $p < 0.001$ ) όσο και στον AIx75 (21.44 σε 25.15 σε 26.50 %,  $p = 0.01$ ) αλλά αντίστοιχη αύξηση δεν παρατηρήθηκε στην PWVc-r (8.73 σε 8.70 σε 8.68,  $p = \text{NS}$ ). Στην ομάδα των νορμοτασικών ατόμων, δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά στην PWVc-f, PWVc-r ή στον AIx75 ( $p = \text{NS}$ ). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση στους υπερτασικούς ασθενείς διαπιστώθηκε ανεξάρτητη συσχέτιση του ινωδογόνου με την PWVc-f ( $p < 0.05$ ) αλλά όχι και με τον AIx75 ( $p = \text{NS}$ ). **Συμπέρασμα.** Η παρούσα μελέτη αναδεικνύει την ανεξάρτητη σχέση του ινωδογόνου με την αρτηριακή σκληρία στους υπερτασικούς ασθενείς, εύρημα που μπορεί να έχει σημαντικές κλινικές και θεραπευτικές επιπτώσεις.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ινωδογόνο έχει συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στο γενικό πληθυσμό<sup>1</sup>, σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο<sup>2</sup> και σε υπερτασικούς ασθενείς<sup>3</sup>. Ειδικά για την αρτηριακή υπέρταση, μελέτες έχουν καταλήξει σε ανεξάρτητη συσχέτιση της αρ-

\* Ανακοινώθηκε στο 10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης της Ελληνικής Αντιυπερτασικής Εταιρείας που έγινε στη Θεσσαλονίκη, 1-3 Φεβρουαρίου 2007.

τηριακής πίεσης με το ινωδογόνο πλάσματος<sup>4,5</sup> ένα εύρημα που μπορεί, κατά ένα ποσοστό, να εξηγήσει τη μεγαλύτερη συχνότητα των θρομβωτικών μάλλον παρά των αιμορραγικών επιπλοκών που συνοδεύουν την υπέρταση.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς<sup>6</sup> αλλά και στο γενικό πληθυσμό<sup>7</sup>. Η αλλαγή στις ελαστικές ιδιότητες των μεγάλης διαμέτρου ελαστικών αρτηριών αποτελεί τόσο την αιτία όσο και το αποτέλεσμα της υπέρτασης μέσω πολύπλοκων παθοφυσιολογικών διαδικασιών. Τόσο η οξεία όσο και η χρόνια φλεγμονή σχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία όπως έδειξαν μελέτες του Τμήματος μας<sup>8,9</sup> αλλά και άλλων<sup>10-15</sup> ερευνητικών ομάδων. Επίσης, η διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, όπως εκφράζεται από την αναστολή της σύνθεσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), έχει φανεί ότι αυξάνει την αρτηριακή σκληρία<sup>16</sup>. Παρόλα αυτά, η σχέση της αρτηριακής σκληρίας ή/και των ανακλώμενων κυμάτων με παράγοντες θρομβογένεσης, όπως είναι το ινωδογόνο, δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί.

Η υπόθεση που έγινε στην παρούσα μελέτη είναι ότι το ινωδογόνο, τόσο ως πρωτεΐνη οξείας φάσης όσο και ως παράγοντας θρομβογένεσης/ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας μπορεί να σχετίζεται με την αρτηριακή σκληρία. Έτσι, μελετήθηκε η σχέση του ινωδογόνου με δύο αναίμακτους δείκτες αρτηριακής σκληρίας, την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWV) και το δείκτη ενίσχυσης του κεντρικού αορτικού σφυγμικού κύματος (AIx) σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση πρόσφατης έναρξης και σε υγιή, νορμοτασικά άτομα.

## ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη περιλάμβανε 285 ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση και 125, αντίστοιχης ηλικίας, νορμοτασικά άτομα που επισκέφθηκαν τη Μονάδα Υπέρτασης της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Όλοι οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν πρόσφατα διαγνωσμένη αρτηριακή υπέρταση για την οποία δεν είχαν λάβει ποτέ αντιυπερτασική αγωγή. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν τα άτομα με στεφανιαία νόσο, περιφερική αγγειοπάθεια, ιστορικό εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων, σακχαρώδους διαβήτη, οξείας ή χρόνιας συστηματικής φλεγμονής ή κακοήθειας. Επίσης αποκλείστηκαν άτομα που λάμβαναν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες συμπερι-

λαμβανομένων της ασπιρίνης και των κορτικοειδών, αντιπηκτικά και στατίνες. Μετρήθηκε το βάρος και το ύψος και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας-σώματος (BMI). Εκτιμήθηκε η συνήθεια του καπνίσματος ρωτώντας τους συμμετέχοντες αν είναι ή όχι καπνιστές και καταγράφοντας τη συχνότητα και τη βαρύτητα του καπνίσματος.

## Διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης

Η αρτηριακή πίεση ιατρείου (ΑΠ) μετρήθηκε με υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο, λαμβάνοντας τουλάχιστον τρεις μετρήσεις, με διαφορά 1 λεπτού η μία από την άλλη, αφήνοντας τον ασθενή να ηρεμήσει για 10 λεπτά πριν την εξέταση. Οι μετρήσεις έγιναν όλες μεταξύ 9 και 11 πμ, τόσο σε καθιστή όσο και σε όρθια θέση. Η πρώτη και πέμπτη φάση των ήχων Korotkoff χρησιμοποιήθηκαν για την ταυτοποίηση της συστολικής (ΣΑΠ) και διαστολικής (ΔΑΠ) αρτηριακής πίεσης, αντίστοιχα. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης, μετρήσεις ΣΑΠ  $\geq 140$  mmHg και ΔΑΠ  $\geq 90$  mmHg ήταν διαγνωστικές για συστολική και διαστολική αρτηριακή υπέρταση αντίστοιχα. Η πίεση σφυγμού (ΠΣ) υπολογίστηκε αφαιρώντας τη διαστολική από τη συστολική αρτηριακή πίεση. Σε περιπτώσεις όπου υπήρχε αμφιβολία για τη διάγνωση, έγινε 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (Holter).

## Εργαστηριακές εξετάσεις

Η συλλογή αίματος έγινε μεταξύ 8 και 9 πμ, σε καθιστή θέση μετά από 12ωρη νηστεία. Το δείγμα φυγοκεντρήθηκε στις 3000 στροφές για 15 λεπτά στους 3° C. Στη συνέχεια το πλάσμα αποθηκεύτηκε στους -70°C. Η μέτρηση του ινωδογόνου έγινε με ανοσονεφελομετρία χρησιμοποιώντας τη μέθοδο N Antisera to Human Coagulation Factors and C1 Inhibitor, BN Systems (Dade Behring, Marburg, Germany). Ο συντελεστής μεταβλητότητας εντός και μεταξύ των μετρήσεων ήταν 2.7 και 2.6%, αντίστοιχα. Εκτός από το ινωδογόνο ελήφθη αίμα για τη μέτρηση στον ορό του σακχάρου, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της HDL και της κρεατινίνης.

## Εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας

Οι μετρήσεις για την εκτίμηση της αρτηριακής σκληρίας πραγματοποιήθηκαν πρωινές ώρες, μεταξύ 9 και 11 πμ, σε ήσυχο περιβάλλον με τον εξε-

ταζόμενο σε ύπτια θέση. Ζητήθηκε από τους συμμετέχοντες να απέχουν από τη λήψη τροφής, καφέ και καπνού τουλάχιστον πέντε ώρες και από το αλκοόλ τουλάχιστον δώδεκα ώρες πριν την εξέταση.

Η καρωτιδο-μηριαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWVc-f), ως δείκτης αορτικής σκληρίας<sup>17,18</sup> και ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας καρδιαγγειακών επεισοδίων<sup>6,7</sup>, καθώς και η καρωτιδο-κερκιδική ταχύτητα σφυγμικού κύματος (PWVc-r), ως μέτρο της αρτηριακής σκληρίας των μέσου μεγέθους, μυϊκού τύπου αρτηριών, μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μια έγκυρη, αναίμακτη συσκευή (Complior SP, Artech Medical, Pantin, France) που επιτρέπει την καταγραφή του σφυγμικού κύματος στην οθόνη ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή και τον αυτόματο υπολογισμό της ταχύτητας σφυγμικού κύματος<sup>19</sup>. Λαμβάνονται τρεις διαφορετικές κυματομορφές πίεσης συγχρόνως σε τρεις διαφορετικές θέσεις: στη δεξιά καρωτίδα, τη δεξιά κερκιδική και δεξιά μηριαία αρτηρία. Υπολογίζεται αυτόματα η χρονική καθυστέρηση (t) μεταφοράς του σφυγμικού κύματος από την καρωτίδα στην κερκιδική και μηριαία αρτηρία. Για το τμήμα καρωτίδας-μηριαίας, η απόσταση (d) εκτιμήθηκε μετρώοντας την απόσταση από την καρωτίδα ως τη στερνική εντομή και αφαιρώντας την από την απόσταση μεταξύ στερνικής εντομής και μηριαίας αρτηρίας. Αντίστοιχα, για το τμήμα καρωτίδας-κερκιδικής, η απόσταση από την καρωτίδα ως τη στερνική εντομή αφαιρέθηκε από την απόσταση μεταξύ καρωτίδας-κερκιδικής. Υπολογίστηκε η μέση PWV από 10 συνεχόμενες κυματομορφές πίεσης.

Ο δείκτης ενίσχυσης του κεντρικού αορτικού σφυγμικού κύματος (AIX) μετρήθηκε ως δείκτης ανακλώμενων κυμάτων. Ο AIX αποτελεί ένα σύνθετο δείκτη τόσο του μεγέθους των ανακλώμενων κυμάτων όσο και της αρτηριακής σκληρίας η οποία επηρεάζει το χρόνο της ανάκλασης. Η πίεση ενίσχυσης είναι η πίεση που προστίθεται στο κεντρικό σφυγμικό κύμα από το ανακλώμενο κύμα που επιστρέφει από την περιφέρεια και αντιπροσωπεύει το αυξημένο μεταφόρτιο στο οποίο πρέπει να ανταπεξέλθει η αριστερή κοιλία. Ο AIX προκύπτει από τη διαίρεση της πίεσης ενίσχυσης με την κεντρική πίεση σφυγμού και εκφράζεται ως εκατοστιαία αναλογία (%). Το περιφερικό σφυγμικό κύμα καταγράφεται από την κερκιδική αρτηρία, εξωτερικά με καθετήρα, χρησιμοποιώντας την μέθοδο της τονομετρίας. Το περιφερικό σφυγμικό κύμα της κερκιδικής μετατρέπεται σε κεντρικό, αορτικό σφυγμικό κύμα μέσω της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος

χρησιμοποιώντας τη συσκευή Sphygmocor (AtCor Medical, Sydney, Australia)<sup>20</sup>. Ο AIX υπολογίστηκε από το μέσο όρο σε δέκα με δώδεκα συνεχείς κυματομορφές και διορθώθηκε ως προς σταθερή καρδιακή συχνότητα 75 παλμούς/λεπτό.

### Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή ± 1 σταθερή απόκλιση (SD), ενώ οι ποιοτικές μεταβλητές ως απόλυτες ή σχετικές συχνότητες. Αρχικά έγινε μονοπαραγοντική ανάλυση για να διερευνηθεί η σχέση των δεικτών αρτηριακής σκληρίας και ανακλώμενων κυμάτων (PWVc-f, PWVc-r και AIX<sub>75</sub>) με το ινωδογόνο και τα διάφορα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης. Οι συγκρίσεις μεταξύ των συνεχών μεταβλητών σε κάθε ομάδα όπως και οι συγκρίσεις μεταξύ των χαρακτηριστικών των δύο ομάδων έγιναν χρησιμοποιώντας το *Student's t-test*. Η ανάλυση των δεδομένων ανά κατηγορία έγινε χρησιμοποιώντας το *X<sup>2</sup> test*. Η στατιστική ανάλυση ANOVA χρησιμοποιήθηκε για να μελετηθούν οι αλλαγές στα επίπεδα PWVc-f, PWVc-r και AIX<sub>75</sub> κατά μήκος των τριτημορίων του ινωδογόνου.

Η ανεξάρτητη σχέση μεταξύ του PWVc-f και AIX<sub>75</sub> (ανεξάρτητες μεταβλητές σε δύο διαφορετικά μοντέλα) με το ινωδογόνο στην ομάδα των υπερτασικών μελετήθηκε με πολυπαραγοντική ανάλυση. Τα αποτελέσματα από την πολυπαραγοντική ανάλυση εκφράζονται με το συντελεστή β. Και στα δύο μοντέλα έγινε εξομάλυνση ως προς την ηλικία, το φύλο, το BMI, το ύψος, την περιφερική ΣΑΠ, το κάπνισμα, το σάκχαρο και την ολική χοληστερόλη. Η καρδιακή συχνότητα χρησιμοποιήθηκε ως συγχυτικός παράγοντας μόνο για το μοντέλο της PWVc-f μια και ο AIX<sub>75</sub> είναι ήδη διορθωμένος ως προς σταθερή καρδιακή συχνότητα 75 παλμούς/λεπτό.

Όλες οι τιμές θεωρήθηκαν σημαντικές σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $p < 0.05$ ).

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης αναγράφονται στον πίνακα 1.

Στην ομάδα των υπερτασικών τα τριτημόρια ινωδογόνου οριοθετήθηκαν από συγκεντρώσεις ινωδογόνου <292 mg/dl (1ο τριτημόριο), 292-361 mg/dl (2ο τριτημόριο) και >361 mg/dl (3ο τριτημόριο). Στην ομάδα ελέγχου τα αντίστοιχα τριτημό-

**Πίνακας 1.** Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

	Υπερτασικοί (N=285)	Νορμοτασικοί (N=125)	p
Ηλικία (έτη)	50.0±11.9	48.0±15.5	NS
Άνδρες (%)	64.5	53.6	0.04
Καπνιστές(%)	62.4	36.8	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27.6±4.0	26.5±4.4	0.02
Σάκχαρο (mg/dl)	94.4±15.1	91.7±10.7	0.06
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	210.5±38.8	199.9±36.7	0.009
HDL (mg/dl)	50.1±13.1	52.7±12.6	0.05
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	119.0±64.1	96.8±47.2	<0.001
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.96±0.20	0.93±0.24	NS
Ινωδογόνο (mg/dl)	330.6±72.1	317.4±69.5	0.08
Περιφερική ΣΑΠ (mmHg)	148.7±17.9	129.0±7.8	<0.001
Περιφερική ΔΑΠ (mmHg)	89.0±10.5	81.7±4.0	<0.001
Περιφερική ΠΣ (mmHg)	59.7±14.0	47.3±6.6	<0.001
Καρδιακή συχνότητα (παλμοί/λεπτό)	76.1±6.3	76.2±6.7	NS
Αορτική ΣΑΠ(mmHg)	136.9±17.9	115.7±14.2	<0.001
Αορτική ΔΑΠ (mmHg)	90.3±10.9	76.0±8.8	<0.001
Αορτική ΠΣ (mmHg)	46.6±13.3	39.7±10.7	<0.001
AIx75 (%)	24.3±12.0	20.4±12.5	0.004
PWVc-f (m/sec)	7.68±1.23	6.76±1.44	<0.001
PWVc-r (m/sec)	8.71±1.12	7.99±1.19	<0.001

Συντμήσεις: BMI, δείκτης μάζας σώματος, HDL, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση; ΔΑΠ, διαστολική αρτηριακή πίεση, ΠΣ, πίεση σφυγμού, AIx75, δείκτης ενίσχυσης κεντρικού αορτικού σφυγμικού κύματος διορθωμένος ως προς σταθερή καρδιακή συχνότητα 75 παλμούς/λεπτό, PWVc-f, καρωτιδο-μηνιαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος, PWVc-r, καρωτιδο-κερκιδική ταχύτητα σφυγμικού κύματος.

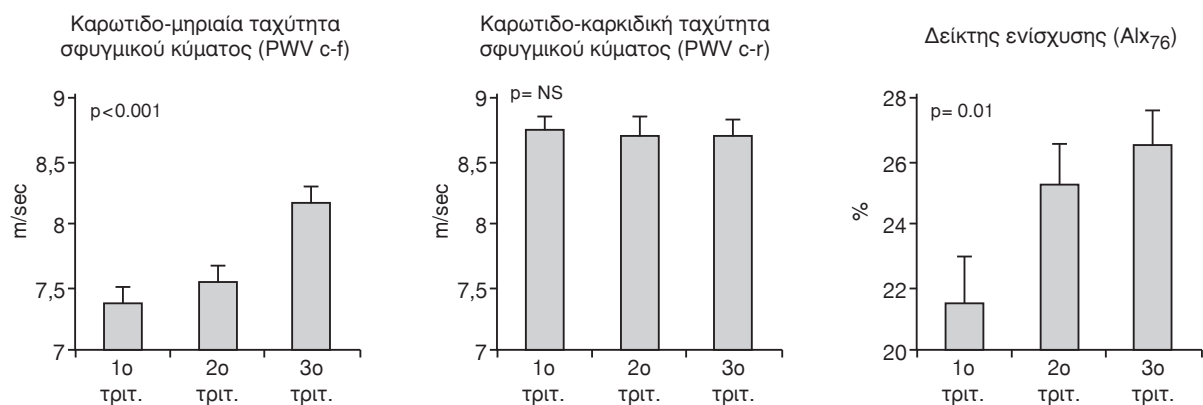
για οριοθετήθηκαν από συγκέντρωση ινωδογόνου <285, 285-348 και >348 mg/dl.

### Ομάδα υπερτασικών

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, η PWVc-f συσχετίστηκε με την ηλικία ( $r=0.44$ ,  $p<0.001$ ), το ύψος ( $r=-0.16$ ,  $p=0.005$ ), την περιφερική ΣΑΠ ( $r=0.31$ ,  $p<0.001$ ) και ΔΑΠ ( $r=-0.23$ ,  $p<0.001$ ), την περιφερική πίεση σφυγμού ( $r=0.40$ ,  $p<0.001$ ),

την PWVc-r ( $r=0.18$ ,  $p=0.002$ ) και τον AIx<sub>75</sub> ( $r=0.24$ ,  $p<0.001$ ). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην PWVc-f μεταξύ ανδρών-γυναικών, όπως και μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών ( $p=NS$ ). Κατά μήκος των τριτημορίων του ινωδογόνου (από 1 ως 3), διαπιστώθηκε μια σημαντική προοδευτική αύξηση των επιπέδων της PWVc-f ( $7.36\pm 1.13$  σε  $7.52\pm 1.25$  σε  $8.17\pm 1.16$  m/s,  $p<0.001$ ) (Εικ. 1).

Η PWVc-r έδειξε σημαντική συσχέτιση με το



**Εικ. 1.** Μεταβολή των δεικτών αρτηριακής σκληρίας κατά μήκος των τριτημορίων του ινωδογόνου σε 285 ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

ύψος ( $r=0.20$ ,  $p=0.001$ ) και την περιφερική ΔΑΠ ( $r=0.24$ ,  $p<0.001$ ). Οι άνδρες είχαν αυξημένες τιμές PWVc-r συγκριτικά με τις γυναίκες ( $8.90\pm 1.15$  έναντι  $8.56\pm 1.08$  m/s,  $p<0.001$ ) όπως και οι καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές ( $8.90\pm 1.15$  vs  $8.62\pm 1.20$  m/s,  $p=0.01$ ). Αντίθετα με την PWVc-f, η PWVc-r δεν φάνηκε να αλλάζει σημαντικά κατά μήκος των τριτημορίων του ινωδογόνου ( $8.74$  σε  $8.70$  σε  $8.68$  m/s,  $p=NS$ ) (Εικ. 1).

Ο AIX<sub>75</sub> συσχετίστηκε με την ηλικία ( $r=0.52$ ,  $p<0.001$ ), το ύψος ( $r=-0.61$ ,  $p<0.001$ ), την ολική χοληστερόλη ( $r=0.15$ ,  $p=0.009$ ), την HDL ( $r=0.34$ ,  $p<0.001$ ), και την περιφερική ΣΑΠ ( $r=0.20$ ,  $p=0.001$ ). Οι γυναίκες παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές AIX<sub>75</sub> συγκριτικά με τους άνδρες ( $32.85\pm 7.35$  vs  $19.64\pm 11.64$  %,  $p<0.001$ ) όπως και οι καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές ( $26.13\pm 10.37$  vs  $22.94\pm 13.17$  %,  $p=0.02$ ). Σημαντική σταδιακή αύξηση του AIX<sub>75</sub> παρατηρήθηκε κατά μήκος των τριτημορίων του ινωδογόνου ( $21.44\pm 13.80$  σε  $25.15\pm 12.24$  σε  $26.50\pm 9.30$  %,  $p=0.01$ ) (Εικ. 1).

Το ινωδογόνο βρέθηκε να έχει σχέση με την ηλικία ( $r=0.43$ ,  $p<0.001$ ), την ολική χοληστερόλη ( $r=0.13$ ,  $p=0.03$ ), την περιφερική ΣΑΠ ( $r=0.15$ ,  $p=0.01$ ), την περιφερική πίεση σφυγμού ( $r=0.15$ ,  $p=0.01$ ), την αορτική ΣΑΠ ( $r=0.17$ ,  $p=0.003$ ) και αορτική πίεση σφυγμού ( $r=0.18$ ,  $p=0.002$ ), την PWVc-f ( $r=0.26$ ,  $p<0.001$ ) and AIX<sub>75</sub> ( $r=0.17$ ,  $p=0.004$ ). Οι υπερτασικοί καπνιστές είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ινωδογόνου συγκριτικά με τους μη καπνιστές ( $r=0.18$ ,  $p=0.002$ ), ενώ δεν υπήρξε διαφορά στα επίπεδα ινωδογόνου μεταξύ ανδρών και γυναικών ( $p=NS$ ).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, μετά από εξομάλυνση για ηλικία, φύλο, BMI, περιφερική ΣΑΠ, ολική χοληστερόλη και σάκχαρο, η PWVc-f διατήρησε την ανεξάρτητη σχέση με το ινωδογόνο ( $p<0.05$ ) ενώ μεταξύ άλλων έδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση με την ηλικία και την περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (Πιν. 2). Ο AIX<sub>75</sub> βρέθηκε να έχει ανεξάρτητη συσχέτιση με την ηλικία, το κάπνισμα, το φύλο, το ύψος και την περιφερική ΣΑΠ, αλλά όχι και με το ινωδογόνο (Πιν. 2).

### Ομάδα νορμοτασικών

Στην μονοπαραγοντική ανάλυση, στο νορμοτασικό πληθυσμό, η PWVc-f συσχετίστηκε με την ηλικία ( $r=0.60$ ,  $p<0.001$ ), την ολική χοληστερόλη ( $r=0.29$ ,  $p=0.001$ ), την περιφερική ΣΑΠ ( $r=0.42$ ,  $p<0.001$ ) και πίεση σφυγμού ( $r=0.45$ ,  $p<0.001$ ).

**Πίνακας 2.** Πολυπαραγοντική ανάλυση με την PWVc-f και τον AIX<sub>75</sub> ως εξαρτημένες μεταβλητές, σε 285 ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

	$\beta$	p
PWVc-f		
Ηλικία	0.39	<0.001
Περιφερική ΣΑΠ	0.37	<0.001
Ινωδογόνο	0.10	<0.05
AIX <sub>75</sub>		
Ηλικία	0.34	<0.001
φύλο (Θ)	0.21	<0.001
Κάπνισμα	0.21	<0.001
Ύψος	-0.38	<0.001
Περιφερική ΣΑΠ	0.15	<0.001
Ινωδογόνο	0.01	NS

$R^2 = 0.36$  and  $0.59$  αντίστοιχα.

Συντμήσεις: PWVc-f, καρωτιδο-μηνιαία ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ΣΑΠ, συστολική αρτηριακή πίεση; AI x 75, δείκτης ενίσχυσης κεντρικού αορτικού σφυγμικού κύματος διορθωμένος ως προς σταθερή καρδιακή συχνότητα 75 παλμούς/λεπτό.

Επίσης συσχετίστηκε και με τους υπόλοιπους δύο δείκτες αρτηριακής σκληρίας, PWVc-r ( $r=0.21$ ,  $p=0.01$ ) και AIX<sub>75</sub> ( $r=0.30$ ,  $p=0.001$ ). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις τιμές PWVc-f κατά μήκος των τριτημορίων του ινωδογόνου ( $6.41\pm 1.37$  σε  $6.87\pm 1.50$  σε  $7.01\pm 1.40$  m/s αντίστοιχα,  $p=NS$ ).

Η PWVc-r έδειξε συσχέτιση με το ύψος ( $r=0.23$ ,  $p=0.01$ ), την περιφερική ΣΑΠ ( $r=0.18$ ,  $p=0.05$ ) και ΔΑΠ ( $r=0.28$ ,  $p=0.002$ ). Όπως παρατηρήθηκε και με την PWVc-f, η PWVc-r δεν εμφάνισε σημαντική αλλαγή κατά μήκος των τριτημορίων του ινωδογόνου ( $7.77\pm 1.16$  σε  $7.91\pm 1.09$  σε  $8.31\pm 1.27$  m/s αντίστοιχα,  $p=NS$ ).

Τέλος, ο AIX<sub>75</sub> βρέθηκε να σχετίζεται με την ηλικία ( $r=0.68$ ,  $p<0.001$ ), το ύψος ( $r=-0.58$ ,  $p<0.001$ ), την ολική χοληστερόλη ( $r=0.31$ ,  $p<0.001$ ) και την HDL ( $r=0.25$ ,  $p=0.005$ ). Ακολουθώντας τους υπόλοιπους δύο δείκτες αρτηριακής σκληρίας και ο AIX<sub>75</sub> δεν παρουσίασε σημαντική αλλαγή από το μικρότερο στο μεγαλύτερο τριτημόριο των επιπέδων του ινωδογόνου ( $p=NS$ ).

Το ινωδογόνο στα νορμοτασικά άτομα συσχετίστηκε μόνο με το BMI ( $r=0.41$ ,  $p<0.001$ ).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη δείχνει, για πρώτη φορά, ότι υψηλές τιμές ταχύτητας σφυγμικού κύματος συσχετίζονται με υψηλές συγκεντρώσεις ινωδογόνου

σε ασθενείς με πρωτοπαθή αρτηριακή υπέρταση, ανεξάρτητα από την αρτηριακή πίεση, ενώ μια αντίστοιχη σχέση δεν τεκμηριώνεται και για τον δείκτη των ανακλώμενων κυμάτων. Αντίθετα, σε υγιή, νορμοτασικό πληθυσμό οι συγκεντρώσεις του ινωδογόνου δεν φαίνεται να σχετίζονται ούτε με την αρτηριακή σκληρία αλλά ούτε και με τα ανακλώμενα κύματα. Αυτά τα ευρήματα συνάδουν με τα αποτελέσματα που έχουν εξαχθεί από πρόσφατες μελέτες της Κλινικής μας σχετικά με τη σχέση των φλεγμονωδών δεικτών και της αρτηριακής σκληρίας<sup>8,9</sup> όπως και με το αποτέλεσμα παλαιότερης μελέτης που κατέδειξε την σχέση μεταξύ ινωδογόνου και πίεσης σφυγμού, ενός έμμεσου δείκτη αρτηριακής σκληρίας, στο γενικό πληθυσμό<sup>21</sup>.

### Υπέρταση και ινωδογόνο

Η σχέση μεταξύ αρτηριακής πίεσης και ινωδογόνου έχει μελετηθεί εκτενώς με αποτελέσματα, όχι πάντοτε σύμφωνα. Στις περισσότερες μελέτες, διαπιστώνεται μια θετική συσχέτιση μεταξύ ινωδογόνου και αρτηριακής πίεσης<sup>4</sup> αλλά αυτή δεν αποδεικνύεται σε όλες<sup>22</sup>. Επιπλέον, το ινωδογόνο έχει συσχετιστεί με το μεταβολικό σύνδρομο, βασικό συστατικό του οποίου αποτελεί η αρτηριακή υπέρταση. Ακόμα πιο ενδιαφέροντα είναι τα ευρήματα μελετών που καταδεικνύουν την ανεξάρτητη σχέση του ινωδογόνου με τις βλάβες οργάνων-στόχων στην αρτηριακή υπέρταση<sup>5</sup>, τονίζοντας έτσι την ιδιαίτερη σημασία του ινωδογόνου στη βαρύτητα και την πρόγνωση της αρτηριακής υπέρτασης.

Οι διαταραχές της αιμόστασης στην αρτηριακή υπέρταση, μολοντί δεν είναι πλήρως διευκρινισμένες, φαίνεται να οφείλονται κυρίως σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Μηχανικές δυνάμεις ως αποτέλεσμα υψηλών υδροστατικών πιέσεων και διατημηματικής τάσης αποτελούν ερεθίσμα που επηρεάζει άμεσα την δομή και τη λειτουργία του ενδοθηλίου<sup>23</sup>. Επιπρόσθετα, και η φλεγμονώδης διαδικασία επηρεάζει την ενδοθηλιακή λειτουργία είτε άμεσα<sup>24</sup> είτε έμμεσα μέσω της απελευθέρωσης του ινωδογόνου. Πράγματι, η ιντερλευκίνη -6 (IL-6), σημαντική προφλεγμονώδης κυτοκίνη που απελευθερώνεται από το ενδοθήλιο, πυροδοτεί μεταξύ άλλων φλεγμονωδών ουσιών και την παραγωγή ινωδογόνου από το ήπαρ<sup>25</sup>. Ακόμα πιο ενδιαφέρον είναι ότι το ίδιο το ινωδογόνο ρυθμίζει την έκφραση κυτοκινών και ενδοκυττάρων μορίων προσκόλλησής<sup>26</sup> επιτείνοντας έτσι τον φαύλο κύκλο των φλεγμονωδών και προθρομβωτικών διαδικασιών.

### Αρτηριακή σκληρία και ινωδογόνο: μηχανισμοί

Το ινωδογόνο είναι παράγοντας θρομβογένεσης, πρωτεΐνη οξειάς φάσης αλλά και μεσολαβητής ενδοθηλιακής λειτουργίας. Δεδομένου του ρυθμιστικού ρόλου της αρτηριακής σκληρίας στην ενδοθηλιακή λειτουργία<sup>16</sup> και της τεκμηριωμένης πια σχέσης αρτηριακής σκληρίας και φλεγμονής<sup>8-15</sup>, το εύρημα της παρούσας μελέτης, η σχέση δηλαδή ινωδογόνου και PWV, θα μπορούσε να αποδοθεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε φλεγμονώδη διέγερση ή και στα δύο. Πράγματι, το ινωδογόνο, όπως προηγουμένως αναφέρθηκε, επιτείνει τη φλεγμονή και έτσι ίσως μέσω αυτής την αρτηριακή σκληρία. Επιπλέον, το ινωδογόνο σχετίζεται με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία με την σειρά της επηρεάζει την αρτηριακή σκληρία. Έτσι, το ινωδογόνο μπορεί να συσχετιστεί με την αρτηριακή σκληρία και με τις δύο παθοφυσιολογικές οδούς. Από την άλλη πλευρά, μια και δεν τεκμηριώνεται αιτιολογική σχέση ινωδογόνου-σκληρίας από την παρούσα μελέτη, κάποιος θα μπορούσε να ισχυριστεί ότι υπάρχει και ανεξάρτητη, από τη φλεγμονή και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, δράση του ινωδογόνου πάνω στο αγγειακό τοίχωμα που οδηγεί σε αρτηριακή σκληρία. Αλλά ακόμα και στην περίπτωση της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ο σαφής μηχανισμός δεν μπορεί να ξεκαθαριστεί αφού η φλεγμονή είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Η υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP)<sup>27,28</sup> και το ινωδογόνο<sup>26</sup>, έχει δείχθει ότι προάγουν την παραγωγή IL-6 και του παράγοντα νέκρωσης α (TNF-α), από τα μονοκύτταρα τα οποία με τη σειρά τους ρυθμίζουν την παραγωγή αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI-1) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα *in vitro*<sup>29</sup>. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ φλεγμονωδών και προθρομβωτικών παραγόντων που απελευθερώνονται σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία κάνουν ακόμα πιο περίπλοκο και ασαφή το ρόλο κάθε παράγοντα, συμπεριλαμβανομένου και του ινωδογόνου, στη διαδικασία της αρτηριακής σκληρίας.

Η απουσία συσχέτισης μεταξύ ινωδογόνου και αρτηριακής σκληρίας στο νορμοτασικό πληθυσμό θα μπορούσε να αποδοθεί στη φλεγμονώδη ιδιότητα του ινωδογόνου, αφού ως γνωστό η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί φλεγμονώδη διαδικασία<sup>9,11</sup> συνεπώς θα περιμένε κανείς το ινωδογόνο, ως φλεγμονώδη παράγοντα, να σχετίζεται με την

αρτηριακή σκληρία των υπερτασικών στους οποίους υπάρχει φλεγμονώδης διέγερση αλλά όχι και στους νορμοτασικούς. Από την άλλη πλευρά, οι υπερτασικοί έχουν επίσης και διαταραγμένη ενδοθηλιακή λειτουργία<sup>5</sup>, και άρα η σχέση ινωδογόνου-σκληρίας σε αυτήν την ομάδα και όχι στο νορμοτασικό πληθυσμό θα μπορούσε να οφείλεται στο ρόλο του ινωδογόνου ως μεσολαβητή ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Και σε αυτή την περίπτωση ο ακριβής μηχανισμός δεν μπορεί να αποσαφηνιστεί.

### **Αρτηριακή σκληρία και ινωδογόνο: Επιπτώσεις για τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την θεραπεία**

Το ινωδογόνο έχει αναγνωριστεί ως σημαντικός ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου στο γενικό πληθυσμό<sup>1,2</sup>. Σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, το ινωδογόνο έχει σχετιστεί με 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο<sup>3</sup>. Δεδομένης της ιδιαίτερα σημαντικής προγνωστικής αξίας της αρτηριακής σκληρίας στην υπέρταση, θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με υψηλές συγκεντρώσεις ινωδογόνου εκδηλώνεται, μεταξύ άλλων μηχανισμών, και μέσω της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας. Πράγματι, αυξημένη αρτηριακή σκληρία έχει συσχετιστεί με την επίπτωση σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ένα ευρύ φάσμα πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένων των υγιών ατόμων<sup>7</sup> των ασθενών με στεφανιαία νόσο και ασθενών με αρτηριακή υπέρταση<sup>6</sup>. Μια σκληρή αορτή αυξάνει το μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας, προάγοντας την υπερτροφία, διαταράσσοντας τη στεφανιαία ροή και κατ'επέκταση διαταράσσοντας την ισορροπία αιμάτωσης/ μυοκαρδιακών απαιτήσεων. Επιπλέον, η αρτηριακή σκληρία μπορεί να εξηγήσει και τη σχέση μεταξύ υπερτροφίας αριστερής κοιλίας και υψηλής συγκεντρώσεως ινωδογόνου. Το αντίθετο μπορεί επίσης να ισχύει, δηλαδή ότι η αρτηριακή σκληρία αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω της σχέσης της με το ινωδογόνο.

Παρόλα αυτά, λόγω της φύσης της μελέτης που δεν επιτρέπει την τεκμηρίωση αιτιολογικής σχέσης, και δεδομένου ότι και άλλες διαδικασίες όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η φλεγμονώδης εξεργασία μπορεί να συνυπάρχουν, χρειάζονται και άλλες μελέτες προκειμένου να ξεκαθαριστεί η πιθανή συμβολή της αρτηριακής σκληρίας στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο που διατρέχουν οι ασθε-

νείς με υψηλά επίπεδα ινωδογόνου.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης μπορεί να έχουν επιπρόσθετες σημαντικές κλινικές επιπτώσεις. Δεδομένου ότι τα τελευταία χρόνια έχει γίνει επιτακτική η ανάγκη να θεραπεύεται η αρτηριακή σκληρία αυτή καθ'αυτή, τα επίπεδα του ινωδογόνου θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως θεραπευτικός στόχος για να μειωθεί πιθανόν μέσω αυτών και η αρτηριακή σκληρία. Πράγματι, πολλές μελέτες έχουν αναδείξει την ευεργετική επίδραση συγκεκριμένων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων όπως είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (αΜΕΑ) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτασίνης II στη μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου<sup>30,31</sup>, ένα εύρημα που έχει εξηγηθεί από τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και την αύξηση της ευαισθησίας της ινσουλίνης που προάγουν οι παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων. Λαμβάνοντας δε υπόψη ότι τόσο οι αΜΕΑ όσο και οι αναστολείς των υποδοχέων αγγειοτασίνης II δρουν ευεργετικά και στην αρτηριακή σκληρία<sup>32,33</sup>, αυτοί οι παράγοντες μπορούν να βελτιώσουν περαιτέρω την πρόγνωση υπερτασικών ασθενών με υψηλά επίπεδα ινωδογόνου. Πέρα από τους αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης, παλαιότερη έρευνα του τμήματος μας ανέδειξε τη σημαντική δράση της νεμπιβολόλης στη μείωση των επιπέδων του ινωδογόνου σε καπνιστές με αρτηριακή υπέρταση<sup>34</sup>.

Επιπλέον, η σχέση ινωδογόνου-σκληρίας, ενισχύει τη σπουδαιότητα του ινωδογόνου, ενός παράγοντα που μετριέται ευρέως στην καθημερινή πράξη, ως δείκτης διαστρωμάτωσης κινδύνου.

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Η ανεξάρτητη σχέση ινωδογόνου-αρτηριακής σκληρίας, όπως επιβεβαιώθηκε από την παρούσα μελέτη, παρέχει περαιτέρω πληροφορίες σχετικά με τους πολύπλοκους μηχανισμούς που ρυθμίζουν την αρτηριακή σκληρία και επηρεάζουν την πρόγνωση ασθενών με αρτηριακή υπέρταση. Τα ευρήματα της μελέτης αυξάνουν την πιθανότητα να χρησιμοποιηθεί το ινωδογόνο ως δείκτης διαστρωμάτωσης κινδύνου στους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ είναι ξεκάθαρο ότι χρειάζονται περισσότερα δεδομένα από μεγάλες, προοπτικές μελέτες προκειμένου να καθοριστεί η σχέση αιτίας/αποτελέσματος μεταξύ ινωδογόνου και αρτηριακής σκληρίας.

## SUMMARY

**Pietri P, Vlachopoulos Ch, Aznaouridis K, Vysoulis G, Kyvelou S, Adamopoulos D, Spanos P, Stefanadis Ch. Relationship of plasma fibrinogen with arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Arterial Hypertension* 2007; 16: 100-108.**

**Introduction.** Increased levels of fibrinogen have been related to target organ damage and cardiovascular outcomes. Arterial stiffness is an important determinant of cardiovascular performance and a predictor of the corresponding risk. The association of fibrinogen with arterial stiffness in hypertensive patients has not been defined. **Methods.** We studied 285 consecutive, non-diabetic patients with uncomplicated, never treated essential hypertension and an age-matched control group of 125 normotensive subjects. Carotid-femoral and carotid-radial pulse wave velocity (PWVc-f and PWVc-r) were measured as indices of arterial stiffness. Heart rate corrected augmentation index (AIx75) was measured as a marker of wave reflections and arterial stiffness. Plasma fibrinogen was measured in all participants. **Results.** Across the tertiles of fibrinogen, in hypertensives a significant increase was emerged in PWVc-f (7.36 vs 7.52 vs 8.17 m/s at tertiles 1 to 3,  $p < 0.001$ ) and AIx75 (21.44 vs 25.15 vs 26.50%,  $p = 0.01$ ) but not in PWVc-r as well (8.73 vs 8.70 vs 8.68 m/sec,  $p = \text{NS}$ ). In the control group, no difference was shown in PWVc-f, PWVc-r or AIx75 across the tertiles of fibrinogen ( $p = \text{NS}$ ). In multivariate analysis, the association of fibrinogen with PWVc-f in hypertensive group remained significant ( $p < 0.05$ ) after adjustment for several confounders. **Conclusion.** The present study shows that in hypertensives increased aortic stiffness is associated with increased plasma fibrinogen levels. This finding may have important clinical and therapeutic implications.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
2. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, Van Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-641.
3. Stone MC, Thorp JM. Plasma fibrinogen: a major coronary risk factor. *J Roy Coll Gen Pract* 1985; 35: 565-569.
4. Lee AJ. The role of rheology and haemostatic factors in hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 767-776.
5. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Lip PL, Beevers DG. Relationship of endothelium, thrombogenesis, and haemorheology in systemic hypertension to ethnicity and left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1566-1571.
6. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
7. Hansen TW, Staessen J, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation* 2006; 113: 664-670.
8. Vlachopoulos C, Dima I, Aznaouridis K, et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflection in healthy individuals. *Circulation* 2005; 112: 2193-2200.
9. Pietri P, Vysoulis G, Vlachopoulos C, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 2231-2238.
10. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1118-1122.
11. Kampus P, Muda P, Kals J, et al. The relationship between inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Int J Cardiol* 2006; 112: 46-51.
12. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJM, van der Meer IM, et al. C-reactive protein and arterial stiffness in older adults: the Rotterdam Study. *Atherosclerosis* 2004; 176: 111-116.
13. Nagano M, Nakamura M, Sato K, Tanaka F, Segawa T, Hiramori K. Association between serum C-reactive protein levels and pulse wave velocity: a population-based cross-sectional study in a general population. *Atherosclerosis* 2005; 180: 189-195.
14. Kullo I, Seward J, Bailey K, et al. C-reactive protein is related to arterial wave reflection and stiffness in asymptomatic subjects from the community. *Am J Hypertens* 2005; 18: 1123-1129.
15. Yasmin, McEniery C, Wallace S, Mackenzie, Cockcroft J, Wilkinson I. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 969-974.
16. Wilkinson IB, MacCallum H, Cockcroft JR, Webb DJ. Inhibition of basal nitric oxide synthesis increases aortic augmentation index and pulse wave velocity in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 189-192.
17. Sutton-Tyrrell K, Najjar SS, Boudreau RM, et al. Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults. *Circulation* 2005; 111: 3384-3390.
18. 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: 1911-1917.
19. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-490.
20. Pauca A, O'Rourke M, Kon N. Prospective evaluation of a method for estimating ascending aortic pressure from the radial artery pressure waveform. *Hypertension*



- 2001; 38: 932-937.
21. Palmieri V, Celentano A, Roman M, et al. The Strong Heart Study. Fibrinogen and preclinical echocardiographic target organ damage. *Hypertension* 2001; 38: 1068.
  22. Poli KA, Tofler GH, Larson MG, et al. Association of blood pressure with fibrinolytic potential in the Framingham offspring population. *Circulation* 2000; 101: 264-269.
  23. Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest* 1997; 99: 1809-1813.
  24. Devaraj S, Xu DY, Ishwarlal J. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2003; 107: 398-404.
  25. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12: 1179-1186.
  26. Lund T, Østerud B. Fibrinogen increases lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-8 release, and enhances tissue factor activity in monocytes in a modified whole blood system. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001; 12: 667-675.
  27. Ballou SP, Lozanski G. Induction of inflammatory cytokine release from cultured human monocytes by C-reactive protein. *Cytokine* 1992; 4: 361-368.
  28. Whisler RL, Proctor VK, Downs EC, Mortensen RF. Modulation of human monocyte chemotaxis and procoagulant activity by human C-reactive protein. *Lymphokine Res* 1986; 5: 223-227.
  29. Plomgaard P, Keller P, Keller C, Pedersen BK. TNF- $\alpha$ , but not IL-6, stimulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in human subcutaneous adipose tissue. *J Appl Physiol* 2005; 98: 2019-2023.
  30. Makris TK, Stavroulakis G, Papadopoulos DP, et al. E-prosartan effect on fibrinolytic/hemostatic variables in arterial hypertension: a comparative study to losartan. *Drugs Exp Clin Res*. 2004; 30: 125-132.
  31. Fogari R, Zoppi A, Lazzari P, et al. ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32: 616-620.
  32. Lacourciere Y, Beliveau R, Conter HS, et al. Canadian Hypertension Society. Effects of perindopril on elastic and structural properties of large arteries in essential hypertension. *Can J Cardiol* 2004; 20: 795-799.
  33. Agata J, Nagahara D, Kinoshita S, et al. Angiotensin II receptor blocker prevents increased arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Circ J* 2004; 68: 1194-1198.
  34. Vyssoulis GP, Marinakis AG, Aznaouridis KA, et al. The impact of third-generation beta-blocker antihypertensive treatment on endothelial function and the prothrombotic state: effects of smoking. *Am J Hypertens* 2004; 17: 582-589.