

# Koncepcja sztywności tętnic w profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych

The concept of arterial stiffness in cardiovascular disease prevention

Grzegorz Kopeć<sup>1</sup>, Mateusz Podolec<sup>2</sup>, Hanna Dziedzic<sup>1</sup>, Bartosz Sobień<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

<sup>2</sup>Klinika Choroby Wieńcowej, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

Kardiologia Pol 2010; 68: 364-368

## Wprowadzenie

W 2007 r. Europejskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego oraz Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne umieszcili na liście tzw. wczesnych uszkodzeń narządowych, odgrywających istotną rolę w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego, zwiększoną > 12 m/s szyjno-udową prędkość fali tętna (ang. *carotid-femoral pulse wave velocity*, cfPWV) będącą markerem sztywności aorty. Pomiar prędkości fali tętna, cieszący się dużym zainteresowaniem badaczy, nie został dotychczas przyjęty do codziennej praktyki lekarskiej, pozostając domeną ośrodków klinicznych. Celem artykułu jest przybliżenie koncepcji sztywnienia tętnic, patomechanizmów tego procesu oraz sposobów jego pomiaru.

## Podstawowe modele układu tętniczego

Tętnice pełnią dwie zasadnicze funkcje: przewodzącą, której celem jest rozproszanie krwi z serca przez tętniczki, a następnie naczynia włosowate do tkanek, oraz amortyzującą – polegającą na zamianie pulsacyjnego, uwarunkowanego cykliczną pracą serca przepływu krwi w aorticę wstępującą na ciągły, stały przepływ w naczyniach mikrokrążenia [1]. W 1769 r. funkcję aorty obrazowo opisał angielski lekarz Stephen Hales, porównując ją do powietrzni (w literaturze nazywanej z języka niemieckiego *Windkessel*), tj. wypełnionej powietrzem (stąd nazwa) kopuły zbiornika wodnego stanowiącego element gaśnicy strażackiej. Jej zadaniem jest zamiana przerywanego strumienia wody wydostającego się z pompy na ciągły strumień wydostający się z węża pożarniczego. Dzięki odpowiedniej budowie w fazie

aktywnej pracy tłoka gromadzi ona nadmiar pompowanej wody, aby w fazie biernej przekazać ją do węża strażackiego. W modelu tym pompa jest odpowiednikiem serca, powietrzni – aorty, wąż gaśniczy – tętnic przewodzących, a końcówka węża – naczyń oporowych [1].

W czasie skurczu serca (pompy) wyrzucana krew rozciąga aortę, gromadząc się w wytworzonej w ten sposób „powietrzni”, aby w czasie rozkurczu odpłynąć ku obwodowi. Gdyby nie zdolność aorty do zmiany objętości, uwarunkowana elastycznością jej ściany, krążenie krwi odbywałoby się w sposób przerywany, a w fazie rozkurczu serca tkanki nie byłyby odpowiednio zaopatrywane w tlen i składniki odżywcze.

Mimo że model powietrzni w sposób atrakcyjny obrazuje funkcje aorty, to nie odzwierciedla on w pełni znaczenia tego naczynia w fizjologii krążenia. Dodatkowo błędnie zakłada obecność osobnych struktur układu naczyniowego pełniących funkcję amortyzującą i przewodzącą. W rzeczywistości aorta i jej odgałęzienia pełnią jednocześnie każdą z nich, choć należy zaznaczyć, że wraz z przemieszczaniem się ku obwodowi układu tętniczego zdolności amortyzujące się zmniejszają, a transport krwi staje się dominującą funkcją tętnic.

Komplementarnym modelem układu tętniczego jest model dystrybucyjny, omówiony poniżej, odzwierciedlający rozchodzenie się fali tętna wzdłuż układu naczyń [2, 3]. Krew wyrzucana z serca jest źródłem fali ciśnieniowej, określanej też jako fala tętna i przewodzonej wzdłuż tętnic z prędkością (tzw. prędkość fali tętna – ang. *pulse wave velocity*, PWV) znacznie przewyższającą prędkość

## Adres do korespondencji:

dr n. med. Grzegorz Kopeć, Klinika Chorób Serca i Naczyń, Instytut Kardiologii, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31-202 Kraków, tel.: +48 12 614 33 99, faks: +48 12 614 34 23, e-mail: [gkopec@szpitaljp2.krakow.pl](mailto:gkopec@szpitaljp2.krakow.pl)

przepływu krwi w naczyniu [1], uwarunkowaną właściwościami ściany naczynia oraz gęstością wypełniającej je cieczy, co opisuje równanie zaproponowane w 1878 r. jednocześnie i niezależnie przez dwóch uczonych – Moensa i Kortewega [4]:

$$PWV = \sqrt{(Eh/2rq)},$$

gdzie: *PWV* – prędkość fali tętna, *E* – moduł Younga, *h* – grubość ściany naczynia, *r* – promień światła naczynia, *q* – gęstość cieczy.

Przytaczając ten wzór, należy bezwzględnie zaznaczyć, że zastosowany w tym równaniu moduł Younga jest różny dla każdego odcinka tętniczego i co więcej – zmienia się w zależności od wielkości ciśnienia krwi w naczyniu.

Fala tętna biegnąca od serca wzdłuż aorty i jej odgałęzień, tzw. fala postępową [2], w miejscu znacznej zmiany oporu naczyniowego, zwykle na granicy tętnic przewodzących i wysokooporowych tętniczek, oraz w miejscach podziału tętnic [3] odbija się i wraca w kierunku serca jako tzw. fala odbita [5].

W skrócie, najważniejszą cechą modelu dystrybucyjnego jest prędkość przemieszczania się fali tętna wzdłuż elastycznego przewodu (tętnice przewodzące) łączącego serce z naczyniami oporowymi.

U zdrowych, młodych osób elastyczna aorta łatwo zwiększa swoją objętość pod wpływem krwi wyrzucanej z serca, co zapobiega nadmiernemu zwiększeniu się ciśnienia skurczowego. Następnie, po zamknięciu zastawki aortalnej stopniowo wraca do wyjściowej objętości, przekazując w sposób płynny krew do tętnic obwodowych. Wywołana skurczem serca fala tętna stosunkowo leniwie biegnie w kierunku tętnic oporowych (np. w aorcie ok. 3–5 m/s), od których się odbija i wraca do aorty wstępującej dopiero w okresie rozkurczu [1, 6]. Nakładając się na ramię zstępujące fali postępowej, zwiększa ciśnienie rozkurczowe, co sprzyja odpowiedniej perfuzji tętnic wieńcowych. Jak wynika z powyższego opisu, elastyczna aorta zmniejsza wahania ciśnienia tętniczego, co przejawia się małymi wartościami ciśnienia tętna.

## Determinanty sztywności tętnic

Za właściwości elastyczne naczynia odpowiada przede wszystkim błona środkowa zbudowana z blaszek i włókien sprężystych (elastycznych), odpornych na rozciąganie włókien kolagenowych, komórek mięśni gładkich oraz substancji podstawowej [7]. Proporcje poszczególnych elementów ściany zmieniają się wzdłuż drzewa naczyniowego, co powoduje, że wraz z przemieszczaniem się w kierunku jego obwodu zwiększa się sztywność tętnic [8]. W proksymalnej części aorty oraz początkowych gałęziach łuku aorty, charakteryzujących się najmniejszą sztywnością, włókna sprężyste dominują nad włóknami kolagenowymi. Proporcja ta ulega odwróceniu w dystalnym odcinku aorty piersiowej (ok. 5 cm nad przeponą) i dalszych odcinkach (powyżej 5 cm od ujścia) tętnic odchodzących od łuku aorty [1].

Wraz z wiekiem struktura ściany tętnic elastycznych się zmienia. Typowo dochodzi do poszerzenia średnicy,

pogrubienia ściany oraz zwiększenia sztywności [9]. Określenie „sztywność tętnicy” ma charakter czysto opisowy i oznacza pewne cechy jakościowe determinujące zdolność naczynia do zmiany średnicy (objętości) pod wpływem działającego na nie ciśnienia krwi [10, 11]. Jest ono odwrotnością innego, również czysto opisowego określenia – „elastyczność”.

Najważniejsze zmiany strukturalne prowadzące do zwiększenia sztywności tętnic elastycznych to fragmentacja włókien elastycznych pod wpływem cyklicznych, długotrwałych zmian napięcia ściany naczynia, zwiększenie zawartości kolagenu, tworzenie wiązań poprzecznych i glikacja włókien kolagenowych, wapnienie oraz pogrubienie ściany naczynia [12].

Zasadniczy wpływ na sztywność tętnic elastycznych ma wielkość ciśnienia krwi, co wynika z ich złożonej budowy. Przy rozciąganiu tętnicy małymi siłami napięcie rozkłada się głównie na łatwo poddające się rozciąganiu włókna elastyczne, dlatego przy małych ciśnieniach sztywność tętnicy jest mniejsza. Przy zwiększeniu ciśnienia napięcie przenosi się dodatkowo na odporne na rozciąganie włókna kolagenowe, co powoduje zwiększenie się sztywności tętnicy [1].

## Sztywność aorty – konsekwencje hemodynamiczne

Ocena sztywności może dotyczyć dowolnie wybranych odcinków tętnic. Aorta jest jednak podstawowym obszarem zainteresowań badaczy, co wynika z kilku faktów. Po pierwsze, aorta jest główną częścią układu buforującego przepływ krwi w naczyniach i dlatego odpowiada za większość patologicznych konsekwencji procesu sztywnienia tętnic elastycznych [1]. Po drugie, utrata podatności naczyń z wiekiem i w procesie miażdżycy dotyczy przede wszystkim aorty, a nie występuje w bardziej obwodowych tętnicach, jak tętnica ramienna czy udowa [13]. Z tego powodu zmienność sztywności aorty, a nie tętnic obwodowych, jest interesująca z punktu widzenia oceny ryzyka powikłań naczyniowych. Co więcej, wykazano prognostyczną wartość pomiaru sztywności tego naczynia [14].

Zwiększenie sztywności aorty jest równoznaczne z ograniczeniem zdolności magazynowania przez nią krwi w okresie skurczu. Przy zmniejszonych możliwościach zwiększenia objętości naczynia krew wyrzucana z lewej komory serca powoduje gwałtowny wzrost ciśnienia skurczowego. Równie gwałtownie ciśnienie zmniejsza się w okresie rozkurczu ze względu na upośledzony mechanizm powietrzni. Wywołane w ten sposób zmiany hemodynamiki potęgowane są szybkim powrotem fali odbitej wzdłuż sztywnego naczynia do piersiowego odcinka aorty, co powoduje jej nakładanie się na ramię wstępujące fali postępowej. Ostatecznie zwiększa się ciśnienie skurczowe w aorcie oraz lewej komorze, zmniejsza ciśnienie rozkurczowe, a tym samym ciśnienie perfuzji tętnic wieńcowych oraz wzrasta ciśnienie tętna [1].

Zwiększenie ciśnienia skurczowego zwiększa obciążenie lewej komory i jej zapotrzebowanie na tlen oraz sprzyja przerostowi jej mięśnia. Jedną z praktycznych przesłanek zainteresowania tematyką sztywności aorty jest zdolność jej wskaźników do przewidywania incydentów sercowo-naczyniowych. Najwięcej informacji z tego zakresu pochodzi z badań, w których do oznaczania sztywności aorty postępowano się cfPWV [3]. Jak wykazano, cfPWV przewiduje ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny oraz z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek [15–17], nadciśnieniem tętniczym [14, 18], cukrzycą typu 2 [19, 20] i u osób starszych [21]. Jest także niezależnym predyktorem choroby niedokrwiennej serca oraz udaru mózgu w populacji osób zdrowych [22].

W cytowanych badaniach wartość predykcyjna cfPWV była silna nawet po wystandaryzowaniu względem klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych oraz ciśnienia tętna na tętnicy ramiennej. W jednym z nich [18] pozostawała istotna również wtedy, gdy do modelu regresji wieloczynnikowej włączono wielkość ryzyka choroby niedokrwiennej serca obliczonego na podstawie skali Framingham, co sugeruje, że pomiar cfPWV wnosi dodatkowe informacje o ryzyku, poza otrzymanymi na podstawie oceny klasycznych czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Uważa się, że pomiar sztywności aorty niesie informację na temat zintegrowanego wpływu uszkodzających czynników ryzyka na układ krążenia, w której zawiera się również indywidualna podatność danego pacjenta. Podczas gdy pomiar poszczególnych czynników ryzyka daje informacje jedynie na temat ich osobniczego natężenia, sztywność aorty informuje o konsekwencjach dla układu naczyniowego, jakie wynikają z obecności tych czynników ryzyka [3].

## Metody oceny sztywności tętnic

Jak wspomniano, do opisu sztywności tętnic stosuje się liczne wskaźniki [4]. Można je podzielić na dwie główne grupy – oceniające sztywność lokalną lub odcinkową (regionalną) [23]. Do opisu lokalnych właściwości elastycznych tętnic stosuje się najczęściej następujące parametry:

- moduł elastyczny – zmiana ciśnienia (dP) potrzebna do zwiększenia średnicy naczynia (D) o 100%,  $(dP \times D) / dD$  (mmHg),
- moduł Younga – zmiana ciśnienia (dP) przypadająca na 1 cm<sup>2</sup> grubości ściany naczynia (h) potrzebna do zwiększenia średnicy naczynia o 100%,  $(dP \times D) / (dD \times h)$  (mmHg/cm),
- rozciągliwość – względna zmiana średnicy naczynia ( $dD/D$ ) pod wpływem określonego wzrostu ciśnienia (dP),  $dD / (D \times dP)$  (1/mmHg); jest odwrotnością modułu elastycznego,
- podatność – bezwzględna zmiana średnicy naczynia (dD) pod wpływem określonego wzrostu ciśnienia (dP),  $dD/dP$  (cm/mmHg).

Możliwe jest zastąpienie w wymienionych wzorach średnicy (D) przez objętość (V) naczynia. Otrzymujemy wtedy np. podatność objętościową, objętościowy moduł elastyczny itd. Jak wynika z przedstawionych wzorów, do oceny tych wskaźników konieczny jest pomiar średnicy danego odcinka naczynia oraz ciśnienia, jakie w nim panuje. Jak wykazano w badaniach doświadczalnych na ludzkiej aorcie piersiowej i brzusznej poddawanej działaniu wzrastającego ciśnienia, zależność ciśnienie–średnica ma charakter nieliniowy [24]. Dlatego też definiuje się ją jako wynik dzielenia nieskończonej małej zmiany średnicy naczynia i nieskończonej małej zmiany ciśnienia [1]. W praktyce klinicznej zaniedbuje się fakt nieliniowej zależności ciśnienie–średnica i wyżej wymienione wskaźniki oblicza się zwykle jako zmianę średnicy naczynia pod wpływem skurczowo-rozkurczowej różnicy ciśnień, to znaczy ciśnienia tętna [1]. Do pomiaru zmian średnicy naczyń stosuje się głowice ultrasonograficzne o wysokiej rozdzielczości, natomiast do oceny ciśnień wewnątrz badanej tętnicy metodę tonometrii aplanacyjnej [6, 25, 26]. Wymienione wskaźniki służą do opisu właściwości elastycznych łatwo dostępnych badaniu ultrasonograficznemu tętnic powierzchownych, takich jak tętnica szyjna wspólna czy tętnica udowa, choć zastosowanie rezonansu magnetycznego pozwala na dokładną ocenę lokalnej sztywności również głęboko przebiegających tętnic, takich jak aorta.

Do scharakteryzowania odcinkowych (regionalnych) właściwości elastycznych naczyń stosuje się pomiar prędkości fali tętna (PWV), uznawany za złoty standard w ocenie sztywności tętnic [3]. Zgodnie z równaniem przedstawionym przez Francka oraz Bramwella i Hilla [27], które jest modyfikacją przedstawionego wyżej równania Moensa i Kortewega, prędkość fali tętna jest odwrotnie proporcjonalna do rozciągliwości objętościowej tętnicy:

$$PWV = \sqrt{(VdP/dVq)},$$

gdzie:  $VdP/dV$  – odwrotność rozciągliwości objętościowej,  
 $q$  – gęstość krwi.

Wynika z tego, że im sztywniejsza jest tętnica, tym PWV większa.

W praktyce klinicznej PWV wzdłuż określonego segmentu naczyniowego oblicza się ze wzoru na prędkość, to znaczy dzieląc drogę fali tętna przez czas potrzebny na jej pokonanie. Do rejestracji fali tętna wykorzystuje się różne metody: piezoelektryczną [28], osłuchową [29] lub ultrasonograficzną [30]. Za punkt referencyjny na wykresie fali tętna, względem którego oceniany jest czas propagacji fali, przyjmuje się zazwyczaj koniec rozkurczu, tuż przed miejscem początku stromego narastania fali tętna [3].

Dwa najczęściej stosowane systemy do nieinwazyjnej oceny aortalnej prędkości fali tętna to Complior® [28] oraz SphygmoCor® [31]. System Complior wykorzystuje dwa przetworniki mechaniczne umieszczone nad tętnicą szyjną wspólną i tętnicą udową, dzięki czemu fala tętna jest rejestrowana w obu miejscach jednocześnie, a czas propaga-

cji fali jest obliczany jako czas opóźnienia fali na tętnicy udowej w stosunku do fali na tętnicy szyjnej wspólnej. Ten wykonany w sposób nieinwazyjny pomiar istotnie koreluje z wynikami bezpośredniej oceny prędkości fali tętna w aorcie [32]. Z kolei w systemie SphygmoCor fala tętna jest rejestrowana za pomocą tonometru aplanacyjnego osobno na tętnicy szyjnej i tętnicy udowej, a czas propagacji fali tętna jest obliczany jako różnica między czasami opóźnienia fal tętna rejestrowanymi w obu tych miejscach względem poprzedzających je załamek R w EKG. Mimo że w tym systemie fala na obu tętnicach pochodzi z dwóch odrębnych skurczów serca, uważa się, że przy odpowiednio krótkim czasie dzielącym oba pomiary ewentualne zmiany czasu izowolumetrycznego skurczu lewej komory czy częstotliwości rytmu serca nie mają istotnego wpływu na ocenę czasu propagacji fali tętna [3].

### Sztywność aorty a czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i miażdżycy

Liczne prace udowodniły związek sztywności aorty z ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych i zgonów. Stało się to podstawą do poszukiwania możliwych mechanizmów tej zależności. Po pierwsze, blaszkom miażdżycowym w tętnicach wieńcowych towarzyszą blaszki miażdżycowe w aorcie, które przez zmianę struktury tętnicy mogą zwiększać jej sztywność. Po drugie, możliwe jest, że śródbłonek aktywnie reguluje sztywność aorty, a jego dysfunkcja leży u podstaw zarówno miażdżycy tętnic wieńcowych, jak i sztywności aorty. Znamienny jest fakt, iż szereg leków poprawiających funkcję śródbłoneka poprawia również funkcjonowanie aorty i innych naczyń elastycznych [33]. Obserwacje znacznie nasilonego sztywnienia aorty u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek tłumaczy się kumulacją w osoczu naturalnych inhibitorów syntazy tlenu azotu, takich jak asymetryczna dimetyloarginina (ang. *asymmetrical dimethylarginine*, ADMA) [34]. Związek pomiędzy sztywnością aorty a funkcją śródbłoneka wykazano w pracach doświadczalnych u zwierząt i u ludzi [35].

Po trzecie, zmiany hemodynamiki w aorcie i jej odgałęzieniach towarzyszące sztywnieniu aorty mogą sprzyjać dysfunkcji śródbłoneka i rozwojowi miażdżycy [36]. Jak wcześniej opisano, sztywnieniu aorty towarzyszy zwiększanie się ciśnienia tętna, które w sposób ilościowy opisuje pulsacyjny charakter przepływu krwi. Jak wykazano w badaniach na kulturach komórek śródbłoneka, pulsacyjny przepływ zwiększa produkcję wolnych rodników i sprzyja upośledzeniu funkcji śródbłoneka [37, 38]. Z drugiej strony, jak wspomniano wyżej, zmniejszenie biodostępności NO zwiększa sztywność aorty, a tym samym ciśnienie tętna. Związek między sztywnością aorty a funkcją śródbłoneka wydaje się więc dwukierunkowy.

Dane dotyczące związku czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych innych niż wiek i nadciśnienie tętnicze ze sztywnością aorty nie są jednoznaczne. Omówie-

nie licznych opracowań na ten temat wykracza poza ramy tego artykułu. Warto jednak wspomnieć niedawno opublikowany przegląd systematyczny prac, w których oceniano związek cFPWV ze wspomnianymi czynnikami ryzyka. Potwierdzono zasadnicze znaczenie wieku i wielkości ciśnienia tętniczego oraz podkreślono słaby wpływ cukrzycy i brak zależności z takimi czynnikami, jak: stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL, cholesterolu HDL, trójglicerydów, palenie papierosów, masa ciała [39].

### Piśmiennictwo

1. Safar MF, O'Rourke ME. Arterial stiffness in hypertension. *Elsevier* 2006.
2. Rajzer M, Kawecka-Jaszcz K. Podatność tętnic w nadciśnieniu tętniczym. Od patofizjologii do znaczenia klinicznego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2002; 6: 61-73.
3. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-605.
4. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med* 2002; 95: 67-74.
5. O'Rourke MF. Pressure and flow waves in systemic arteries and the anatomical design of the arterial system. *J Appl Physiol* 1967; 23: 139-49.
6. Kelly RP, Hayward CS, Avolio AP, et al. Non-invasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. *Circulation* 1989; 80: 1652-9.
7. Dingemans KP, Teeling O, Lagendijk JH, et al. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec* 2000; 258: 1-14.
8. Latham RD, Westerhof M, Skipema P, et al. Regional wave travel and reflections along human aorta: a study with 6 simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72: 1257-69.
9. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1993; 13: 90-7.
10. Safar ME. Arterial stiffness: a simplified overview in vascular medicine. In: Safar ME, Frohlich ED (eds.). *Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk*. Karger 2007.
11. Izzo JL, Shykoff BE. Arterial Stiffness: Clinical relevance, measurement, and treatment. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2: 29-40.
12. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a 'set up' for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139-46.
13. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, et al. Opposing effects of aging on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10 (Suppl. 6): S87-91.
14. 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: 1236-41.
15. Blacher J, Safar ME, Guerin AP, et al. Aortic pulse wave velocity index and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63: 1852-60.
16. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-9.
17. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-8.
18. 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.

19. Shoji T, Emoto M, Shinohara K, et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 :2117-24.
20. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002; 106: 2085-90.
21. Meaume S, Benetos A, Henry OF. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2046-50.
22. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657-63.
23. 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: 445-52.
24. Langewouters GJ, Wesseling KH, Goedhard WJ. The static elastic properties of 45 human thoracic and 20 abdominal aortas in vitro and the parameters of a new model. *J Biomech* 1984; 17: 425-35.
25. Laurent S, Caviezel B, Beck L, et al. Carotid artery distensibility and distending pressure in hypertensive humans. *Hypertension* 1994; 23: 878-83.
26. Van Bortel LM, Balkestein EJ, van der Heijden-Spek JJ, et al. Non-invasive assessment of local arterial pulse pressure: comparison of applanation tonometry and echo-tracking. *J Hypertens* 2001; 19: 1037-44.
27. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of the pulse wave in man. *Proc Soc Lond (Biol)* 1922; 93: 298-306.
28. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial compliance by automatic PWV measurements. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-90.
29. Bulpitt CJ, Cameron JD, Rajkumar C, et al. The effect of age on vascular compliance in man: which are the appropriate measures? *J Hum Hypertens* 1999; 13: 753-8.
30. Chen CH, Nakayama M, Talbot M, et al. Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improves aerobic exercise performance in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol* 1999; 6: 1602-9.
31. Adji A, O'Rourke MF. Determination of central aortic systolic and pulse pressure from the radial artery pressure waveform. *Blood Press Monit* 2004; 9: 115-21.
32. Podolec P, Kopeć G, Podolec J, et al. Aortic pulse wave velocity and carotid-femoral pulse wave velocity: similarities and discrepancies. *Hypertens Res* 2007; 30: 1151-8.
33. Van Bortel LM, Struijker-Boudier HA, Safar ME. Pulse pressure, arterial stiffness, and drug treatment of hypertension. *Hypertension* 2001; 38: 914-21.
34. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-5.
35. Kopeć G, Podolec P, Podolec J, et al. Atherosclerosis progression affects the relationship between endothelial function and aortic stiffness. *Atherosclerosis* 2009; 204: 250-4.
36. Kopeć G, Podolec P. Central pulse pressure: is it really an independent predictor of cardiovascular risk? *Hypertension* 2008; 52: e4.
37. Ziegler T, Silacci P, Harrison VJ, et al. Nitric oxide synthase expression in endothelial cells exposed to mechanical forces. *Hypertension* 1998; 32: 351-5.
38. Silacci P, Desgeorges A, Mazzolai L, et al. Flow pulsatility is a critical determinant of oxidative stress in endothelial cells. *Hypertension* 2001; 38: 1162-6.
39. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 1328-36.