

## GİRİŞ

Hipertansiyon, tek başına bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olmasının ötesinde, diyabetes mellitus, dislipidemi, kronik böbrek yetmezliği gibi başka sağlık sorunlarına da eşlik ederek, bu sorunların oluşturduğu kendilerine özgü risklerin artmasına neden olmakta, aterosklerotik süreci hızlandırmakta ve arteriyel sertleşmeyi artırmaktadır. Ayrıca hipertansiyon varlığının kardiyovasküler ölüm ile yakın ilişki içinde olduğu bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalık gelişme riski ile kan basıncı arasındaki ilişki kuvvetli, devamlı ve diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Kan basıncı ne kadar yükseğe iskemik kalp hastatıkları, inme ve böbrek hastalığı riski de o denli yüksektir. Bu nedenden dolayı hipertansiyon riski altında olan hastaların daha erken dönemde tanınması, bu hastalarda ek risklerin belirlenmesi ve bunların uygun tedavisi günümüzde de önemini korumaktadır.

Arteriyel sertleşme de hipertansiyon olsun olmasın kardiyovasküler morbidite ve mortalite için önemli ve bağımsız risk faktörlerinden biridir. Arteriyel sertleşmenin varlığı sol ventrikül iş yükünü artırmakta ve koroner perfüzyonu bozmaktadır. Bununla birlikte, yaşlanma ile artan arteriyel sertleşmenin önemi, 50 yaşından sonra daha fazla anlam kazanmaktadır. Yaş ilerledikçe santral arterlerin elastikiyetinin azalması, periferik arterlere göre daha fazla olmaktadır. Bu yaşın üzerindeki kişilerde, yaşlanma ile artan santral damar duvarının sertleşmesi, artmış sol ventrikül hipertrofisi ve karotid intima media kalınlığı için daha iyi bir gösterge haline gelmektedir.

Arteriyel sertleşmeyi ölçen çok sayıda yöntem vardır. Nabız dalga hızı, “arteriyel stiffness” (arteriyel sertleşme)’ı ölçmede kullanılan güvenilir, invaziv olmayan, çok fazla donanım gerektirmeyen, uygulaması kolay yöntemlerden biridir ve yıllardır araştırmalarda bu amaçla kullanılmıştır. Arteriyel sertleşmenin önemi, artık günümüzde kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin bir ön habercisi olarak kabul edilmesinden dolayıdır.

## AMAC

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda ambulatuvar kan basıncı verileri ile nabız dalga hızı (pulse wave velocity, PWV; çalışmamızda nabız dalga hızı şeklinde türkçeye uyarlanmıştır), metabolik sendrom ile nabız dalga hızı, C-reaktif protein ve homosistein gibi biyokimyasal parametreler ile nabız dalga hızı arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmaların bir kısmı halen devam etmektedir. Yine hipertansif hastalarda, periferik yüzeyel arterlerden elde edilen dalga formları ile hesaplanan santral arter nabız dalga hızı -ki bu yöntem nabız dalga hızının indirekt ölçümüdür- ile ilgili son birkaç yılda yapılan çalışmalarda klasik beklentiler dışında sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bu karışıklığı gidermek ve arteriyel sertleşmeyi tahmin eden faktörleri incelemek, güncel konularla nabız dalga hızı arasındaki ilişkileri dökümente etmek için bu çalışmayı planladık. Böylece rutinde kullanılan ve arteriyel sertleşmeyi öngörebilecek faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda sonuçları etkileyebilecek faktörleri minimuma indirmek için, periferik arterlerden “applanasyon tonometrisi” ile elde edilen dalga formlarından formülize edilerek hesaplanan aortik nabız dalga hızı yerine, nabız dalga hızını direkt olarak ölçen *karotid-femoral nabız dalga hızı* yöntemini kullanmayı planladık. Ayrıca karotid-femoral nabız dalga hızı ile sonuçları çelişkili konular; cins, boy, glukoz, ürik asit, lipid profili, inflamasyon işaretleyicileri, homosistein ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi incelemeyi ve nabız basıncı dalga hızını etkileyen faktörleri tespit etmeyi hedefledik. Aynı zamanda ambulatuvar kan basıncı monitörü verileri; dipper-nondipper hipertansiyon, beyaz önlük hipertansiyon ile nabız dalga hızı arasındaki bağlantıları araştırmayı planladık.

## GENEL BİLGİLER

Arteriyel duvarın sertleşmesi ile ilgili ilk çalışmalar 19.yy'ın sonlarında başlamış ve günümüze kadar geliştirilerek devam etmiştir. 19. yy'da arter nabzının muayenesi doruğa ulaşmış ve değişik tekniklerle arter katılığını değerlendirmek için çalışmalar yapılmıştır. Arterlerin elastikiyetinin fazla olmasının sağlıklı olduğu ve yaşlanma ile bu elastikiyetin azaldığı daha o yıllarda anlaşılmıştır. Günümüzde ise arteriyel sertleşme (elastikiyetin azalması)'nin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir ön haberci olduğu gösterilmiştir. Büyük arterlerde arterioskleroz gibi anatomik ve fonksiyonel değişikliklerin başlaması ve ilerlemesi halen kısmen anlaşılabilmiştir. Çoğu kardiyovasküler risk faktörlerinin ve arterio-arteresklerotik sürecin sinsiliği göz önünde bulundurulduğunda arteriyel değişikliklerin ve lezyonların erkenden tanınması, klinik komplikasyonlar açısından yüksek riskli kişilerin belirlenmesinde bizlere yardımcı olabilecektir.

### Arteriyel sertleşmeyi değerlendiren yöntemler

Büyük arter dinamiklerinin çalışılması; kan akımının pulsatil olması, damar duvarının kompleks anatomik yapısı ve düz kas komponentlerinin sürekli tonüsünün değişmesi gibi nedenlerden ötürü zordur. Büyük arterlerin anatomik ve fonksiyonel yapısını değerlendirmek için günümüzde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.<sup>1-3</sup> Anjiyografi ve diğer görüntüleme teknikleri arteriyel lümenin veya arteriyel duvar yapısının analizinde kesin veriler elde edilmesini sağlar, ancak bu invaziv tekniklerin kullanılması kompleks, pahalı ve çok sofistike teknik donanım gerektirir, bu yüzden de büyük klinik çalışmalarda kullanılması zordur. Bunların yerine temeli yüksek çözünürlüklü ultrason tekniklerine dayanan, sinyallerin bilgisayarda değerlendirildiği invaziv olmayan yöntemler geliştirilmiştir.

Arteriyel esnekliği değerlendiren yöntemlerin en sık kullanılanları ve bunlarla ilişkili terimler aşağıda sıralanmıştır.

Komplians; Volüm değişikliğinin basınç değişikliklerine oranıdır, basınç/volüm ilişkisini ifade eder.  $C = \frac{V_{ilk} - V_{son}}{P_{ilk} - P_{son}}$  şeklinde formüle edilir. Burada C: Komplians, V: Volüm, P: Basınçtır. Pratikte volümdeki değişiklikler damarlarda sistol-diyastol sırasındaki çap değişikliklerine denk gelir ve formüldeki V yerine D (çap) kullanılır. Birimi  $cm^3/mmHg^{-1}$  dir.

Kapasitif komplians; Diastolik basınç gecikmesi sırasında arteryel sistemde volüm ve basınç düşmesi arasındaki ilişkiyi ifade eder, birimi komplians ile aynıdır.

Osküllatuar komplians; Diyastoldeki basınç gecikmesi sırasında volüm ve basınç dalgalanmaları arasındaki ilişkidir.

Distensibilite; Gevşeyebilme kolaylığı ve kapasitesini ifade eder. Formülasyonu şu şekildedir:  $V_{ilk-son} / (P_{ilk-son} \times V)$ . V: Volüm, P: basınçtır. Birimi  $mmHg^{-1}$ 'dir.

Strain; Sistolik ve diyastolik çap arasındaki farkın, bunların ortalamalarına bölünmesi ile elde edilir.

Stress;  $P \times R/h$  şeklinde formülüne edilir. Burada P:transmural basınç, R: çap, h; duvar kalınlığını ifade etmektedir.

Peterson Elastik modülüs; Distensibilitenin zıttıdır.  $PEM = (P_{ilk-son} \times D) / D_{ilk-son}$  formülü ile hesaplanır. Birimi  $mmHg$ 'dir. D: Çaptır ve bu formülde distensibilitede ki volüme karşılık gelir. P: Basıncı, D; damar çapını ifade etmektedir.

Young's elastik modülüs; %100 çap artışı için her santimetre duvar kalınlığı başına duvar gerilimini anlatır.  $YEM = P_{ilk-son} \times D / h \times D_{ilk-son}$  şeklinde formülüne edilmiştir. Birimi  $cm^3 \times mmHg$ 'dir. P: basınç, D: damar çapı, h: damar duvar kalınlığıdır. YEM stress-strain ilişkisini gösterir.

Pulse wave velosite; Belirli bir arteryel segment boyunca nabız dalgasının ilerleme hızıdır. Birimi  $m/sn^{-1}$ 'dir.

Stiffness index ( $\beta$ ); sistolik kan basıncı / diyastolik kan basıncı oranının çaptaki rölatif değişikliğe bölünmesi ile elde edilen değerln logaritmasıdır.

Augmentasyon indeksi; Kullanımı son zamanlarda artan bir arteryel sertleşme ölçüm yöntemidir. Periferik arterlerden applanasyon tonometrisi ile elde edilen nabız dalgasından öncelikle santral nabız dalga formları oluşturulmakta ve buradan da bu indeks elde edilmektedir.

## Aortik nabız dalga hızı

Günümüze kadar nabız dalga hızı ile yaş, cins, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi, kardiyovasküler majör risk faktörleri arasındaki anlamlı korelasyonu gösteren çok sayıda çalışmalar değişik popülasyonlarda yapılmıştır. Nabız basıncı, kalp hızı, bel çevresi ve bel/kalça oranı, sol ventrikül hipertrofisi, sedanter yaşam, mikroalbuminüri ve homosistein ve gibi minör kardiyovasküler risk faktörleri ile PWV arasında da anlamlı ilişkiler vardır.

Girerd ve arkadaşları sınırda hipertansiyonu olan genç hastalarda ve onların yaş grubu sağlıklı bireylerde PWV bakmışlar ve sınırda hipertansiflerde PWV’i daha yüksek bulmuşlardır.<sup>4</sup> Glen ve arkadaşları ise beyaz önlük hipertansiyona sahip kişilerde PWV’i yüksek bulmuşlardır.<sup>5</sup> Tip 1 ve tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda PWV ile ilgili çok sayıda çalışma vardır. Tip 1 DM’da arteryel distensibilite hastalığının süresi ile alakalı olarak azalmış olduğunu belirten çalışmaların yanında<sup>6</sup>, etkilenmediğini bildiren araştırmalar da vardır.<sup>7</sup> Tip 2 diyabette<sup>8</sup>, glukoz tolerans bozukluğunda<sup>8</sup>, ailesinde tip 2 DM öyküsü bulunanlarda<sup>9</sup>, insülin rezistansı olanlarda<sup>10</sup> ise PWV artmış olduğu gösterilmiştir. Cameron ile Barenbrock ve arkadaşları PWV’nin normotansif koroner arter hastalığı bulunanlarda aterosklerozun yaygınlık derecesi ile orantılı olarak arttığını<sup>11</sup>, Haynes ve arkadaşları da hemiplejili hastalarda PWV’nin arttığını rapor etmişlerdir.

Takegoshi ve arkadaşları diyabetik hastalarda mikroalbuminüri ile PWV arasındaki ilişkiyi incelemişler ve aralarında anlamlı korelasyon bulmuşlardır.<sup>12</sup> Başka bir çalışmada da Taniwaki ve arkadaşları tip 2 diyabetli hastalarda glomerüler filtrasyon hızı ile ilişkili olarak arteryel sertleşmenin bağımsız bir faktör olduğunu göstermişlerdir.<sup>13</sup>

Bouthier ve arkadaşları normotansif ve hipertansif bireylerde PWV ile sol ventrikül kitle-volüm oranı, sol ventrikül sistol sonu stresi gibi ekokardiyografik parametreler arasında anlamlı korelasyonlar tespit etmişlerdir.<sup>14</sup> Van Popele ve arkadaşları Rotterdam çalışmasında yaşlı popülasyonda karotid-femoral PWV ve diğer ateroskleroz göstergeleri arasında yakın korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir.<sup>15</sup>

Blacher ve arkadaşları aterosklerotik değişiklikleri olan ve olmayan esansiyel hipertansif hastalarda kardiyovasküler risk faktörü olarak aortik nabız dalga hızını değerlendirmişler ve ölümcül ve ölümcül olmayan risk olayların (MI, koroner kalp hastalığı, inme) tamamında PWV ‘nin yüksek değerlerini göstermişlerdir.<sup>16</sup> Lehmann ve arkadaşları da prospektif takip çalışmalarında insülin bağımlı olmayan diyabetes mellituslu hastalarda PWV

kullanılarak saptanan aortik kompliansın yine bu hastalarda yaşamın erken döneminde artmış vasküler komplikasyon ve ölüm riskinin yüksek olduğunu belirlemede faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.<sup>17</sup> Yakın zamanda son dönem böbrek yetmezliği hastalarında yapılan çalışmada ise mortalitenin en güçlü belirleyicisi olarak ilk sırada PWV, ikinci sırada ise hemodiyalizin süresi bulunmuştur.<sup>18</sup>

### **Arteriyel sertleşmede damar duvarının rolü**

Önceleri büyük arterlerin kanın taşınmasında ve dağıtımında pasif bir rol aldığı düşünülüyordu. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda; büyük damarların kanın pulsatil atımlarının tamponlanması görevinin yanısıra kanın iletilmesi ve dağıtılmasında tam ve kompleks bir fonksiyonel organ olduğu kanıtlanmıştır. Sistol sırasında strok volümün kabaca %40-%50'si direkt olarak periferel dokulara gönderilir. Geri kalanı ise genişleyebilen esnek aorta ve santral arterlerde depolanır. Diyastol sırasında bu arterlerdeki kan periferel dokulara gönderilmeye devam eder ve bu şekilde periferel dokuların sürekli bir biçimde kanlanması sağlanmış olur.

Fonksiyonel olarak düz kas tonüsündeki değişiklikler elastik ve muskuler arterlerin elastikiyetinde etkilidir. Noradrenalin, anjiotensin 2 gibi vazokonstrüktörler büyük arterlerin elastikiyetini azaltırlar, gliseril trinitrat gibi vazodilatötörler ise artırır.<sup>19</sup> Damar endotelinden salınan nitrik oksit, endotelin 1, natriüretik peptid gibi mediatörlerde damar düz kas hücrelerinin tonüsünü etkilerler.<sup>20,21</sup>

Anatomik olarak arteriyel duvarda vasküler sertleşmenin majör belirleyicileri transmural basınçla birlikte kollojen ve elastin lifleridir. Arteriyel duvarın yük taşıyan elastik elementlerinin hasar görmesi stresin daha çok kollejen liflere transfer olmasına yol açar. Bu da muhtemelen yaşlanmayla oluşan arteriyel sertleşmeden sorumlu mekanizmadır. Hipertansiyon ise bu süreci hızlandırmaktadır.

Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalar, kardiyovasküler ve diğer mortaliteleri değerlendirme de sistolik kan basıncının (SKB), diyastolik kan basıncına (DKB) göre daha iyi bir rehber olduğunu belirtmektedir.<sup>22</sup> DKB'nın yükselmesi klasik olarak küçük arter çapı veya sayısında azalma ve periferel rezistansta artmaya atfedilir.

Sistolik kan basıncı 3 temel faktörün etkileşmesi sonucu oluşur.

1) Sol ventrikül ejeksiyon karakteristikleri (strok volüm),

- 2) Büyük arterlerin tamponlama fonksiyonu (arteryel katılık),
- 3) Arteryel sistemin ilerletici ve geri tepici özellikleri.

SKB'ı yaşla birlikte lineer bir şekilde artarken, DKB'ı 5.dekate kadar artış gösterirken, 50-60'lı yaşlardan sonra sabitlenir veya düşme gösterir. Bu nedenle ileri yaşlarda nabız basıncı artar, neticede de SKB ve nabız basıncı, bu yaşlarda koroner kalp hastalıklarının en önemli ön habercisi haline gelir.

### **Nabız dalga hızının ölçülmesi**

Nabız dalga hızı (Pulse wave velocity, PWV) yıllardır kullanılan, noninvaziv, basit, güvenilir bir yöntemdir. Kanın sol ventrikülden aortaya pompalanması, aortada ve arteryel ağaçta akım, basınç ve çap pulsasyonlarına yol açar. Bu dalgalanmalardan nabız olarak değerlendirileni basınç pulsasyonlarıdır ve yüzeysel büyük arterlerde palpe edilebilir. PWV'de kullanılan basınç pulsasyonlarıdır. Ventriküler ejeksiyon ile oluşan basınç dalgalanması, arteryel ağaç boyunca arteryel duvarın elastik ve geometrik özellikleri, kanın dansitesi ile belirlenen belli bir hızda yayılır. Kan sıkıştırılabilir bir sıvı olmadığı için arteryel duvarın özellikleri, duvar kalınlığı ve lümen çapı PWV'nin majör faktörleridir.

Karotid-femoral PWV'nin ölçümü iki farklı noktada kaydedilen nabız basınç dalgalarının ayakları (dalga'nın başladığı en dip nokta) arasındaki geçen sürenin bu iki nokta arasındaki yola bölünmesiyle bulunur. Birimi m/sn'dir. Santral arterlerden perifer arterlere gidildikçe nabız basıncı dalgasının yayılma hızı artar. Yaşın ilerlemesi ile arteryel değişiklikler santral elastik arterlerde daha sık gözlenir. Bundan dolayı santral ve periferel arterler arasındaki nabız amplifikasyonu yaşlanma ve ateroskleroz ile azalır.

İki nokta arasındaki mesafe ise ölçüm yapılan noktalar arasındaki uzaklıktır. Direkt olarak en kısa yol ölçülebileceği gibi 1. kot ile sternumun birleştiği nokta, bu noktadan orta hattı takip ederek ilyak kanatlarla kesiştiği nokta ve buradan da femoral arter nabzının ölçüldüğü nokta gibi belirli bazı noktalar arası mesafe de ölçülebilir. Aşırı obez kişilerde, skolyozu bulunanlarda ölçüm yapılırken dikkatli olunmalıdır.

PWV'nin hesaplanma yöntemi ile elde edilmesi ise son yıllarda tanımlanmış ve birçok araştırmada kullanılmıştır. Bu yöntemde ise periferel arterlerden elde edilen bir nabız dalga formu 'applanasyon tonometrisi' ile santral arter dalga formuna çevrilmekte ve bu dalga

formunda yansıyan dalganın süresi hesaplanmakta ve buradan da indirekt olarak hesaplanmış aortik PWV elde edilmektedir.

### **Nabız dalga hızını etkileyen faktörler**

#### **Yaş**

Yaş, arteriyel sertleşmeyi etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Yaş ve arteriosklerozun bütün arteriyel sistemi aynı derecede etkilemediği, santral arterlerde elastikiyetin daha fazla azaldığı son zamanlarda fark edilmiştir. Yaşlanma ile birlikte her iki cinsten aortik nabız dalga hızı artmaktadır. Yaşlanma ile aorta duvarındaki elastin liflerinin bozulması hızın artmasında esas sebeptir. Daha küçük çaplı periferal arterler ise yaşlanmanın etkisi santral arterlerden daha azdır. Ayrıca yaşlanma ile birlikte arterler kıvrılıp, bükülme, duvarı aterosklerozun etkisi ile kalınlaşmakta ve çapı daralmaktadır. Yani hem anatomik, hem fonksiyonel dejenerasyon birliktedir.

#### **Cins**

Nabız dalga hızının, fertil kadınlara göre erkeklerde daha yüksek olduğu ve bu farkın postmenopozal kadınlarda ortadan kalktığı söylenmektedir. Östrojenin damar duvarlarında elastikiyetin artmasında rolü olduğunu belirten çalışmalar vardır.

#### **Kan Basıncı**

Kan basıncı da arteriyel sertleşmede etkinliği en fazla olan faktörlerdendir. Kan basıncının nabız dalga hızına etkisi periferal arterlerde daha belirgindir. Sistolik kan basıncının etkisi diastolik kan basıncının etkisinden daha büyüktür. Yapılan ilk çalışmalarda ambulatuvar kan basıncı verilerinin nabız dalga hızı ile daha sıkı bir ilişki içinde olduğu ve gündüz elde olunan kan basıncı verilerinin en etkin olduğu gözlemlenmiştir.<sup>23</sup>

#### **Kalp Hızı**

Kalp hızının PWV üzerine etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır. Ancak çoğu çalışmalarda nabız dalga hızı üzerine pek etkisi olmadığı rapor edilmiştir. Günümüzde de kabul gören budur. Kalp hızı augmentasyon indeksi, elastik modülüs gibi yöntemlerle değerlendirilen arteriyel sertleşmede etkili olmaktadır.



Tuz Alımı;

Birçok çalışmada sodyumun arteryel sertleşme ve geometrisi üzerine kan basıncı ve yaştan bağımsız etkisi olduğu belirtilse de bu konu henüz bir netlik kazanmamıştır.<sup>24,25</sup>

Genetik Faktörler;

Bu faktörler arteryel duvarın hipertansiyon, yaşlanma, hiperkolesterolemi, sigara içimi gibi risk faktörlerine karşı hassasiyetlerini etkileyebilirler. Nitekim insan çalışmalarında kardiyovasküler regülasyonda suçlanan birtakım gen polimorfizmleri tespit edilmiştir. Nitrik oksit sentaz gen polimorfizmi<sup>26</sup>, renin-anjiyotensin gen polimorfizmi<sup>27</sup>, aldosteron sentaz gen polimorfizmi<sup>28,29</sup> gibi genetik anormallikler hipertansiyon ve arteryel sertleşme ile ilişkili bulunmuştur.

Antropometrik parametreler;

Vücut yüzey alanı<sup>30</sup>, obezite<sup>31</sup>, insülin rezistansı<sup>32</sup>, boy, kilo, bel çevresi<sup>33</sup> nabız dalga hızı ile çeşitli çalışmalarda ilişkili bulunmuştur. Obez ve non obez hipertansiflerde PWV, BMI ile pozitif korele iken, sağlıklı bireylerde karotid-femoral PWV, vücut kompozisyonu ve insülin rezistansı ile koreledir. Bel çevresi ve boy hipertansif hastalarda nabız dalga hızı ile korele görülmektedir.

Etnik Faktörler;

Epidemiyolojik çalışmalar arteryel sertleşme üzerine etnik farklılıkların olduğunu gösterse de<sup>34</sup> bu konunun aydınlatılabilmesi için büyük ölçekli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Diğer Faktörler

Kan akım hızı PWV'yi az bir miktarda etkileyebilir. Bu yüzden hiperkinetik hemodinamik veya aktif taşikardili hastalarda ölçülen PWV etkilenebilir. Solunum hızı da ölçümü etkileyebilir, bu nedenle tam bir respiratuar siklusu tamamlamak için arda arda yapılan 10 nabız dalgası kaydının ortalamalarının alınması bu sorunu çözecektir. Yemekten sonra periferel damarlarda vazokonstriksiyon, splanknik bölgede vazodilatasyon olduğundan PWV ölçümünün aç karına yapılması tavsiye edilmektedir.

Lehmann ve arkadaşları (1995) hiperlipidemi ile, Stefanadis ve arkadaşları (1997) sigara içimi ile arteriyel sertleşme arasında ilişki bulmuşlardır. Ayrıca koroner arter hastalığında (Dart ve arkadaşları 1991), inmede (Lehmann ve arkadaşları 1995), arteriyel sertleşmenin arttığı rapor edilmiştir.

Sistemik inflamasyon ve arteriyel sertleşme arasındaki ilişki ise 2000 yılından sonra, hiyg sensitive C reaktif proteinin çalışılması ile anlam kazanmıştır<sup>35,36</sup>. İftikhar ve arkadaşları asemptomatik toplum bazlı çalışmalarında aortik “augmentation indeks”, karotid-femoral PWV ve nabız basıncı ile kronik inflamatuar işaretleyici olan CRP arasında, Azra Mahmud ve John Feely sağlıklı ve vaskülitli bireylerde augmentation indeks ve hesaplanmış aortik PWV ile CRP arasında ilişki bulmuşlardır.

### **Amulatuvar kan basıncı izlemi**

Sistolik ve diastolik kan basınçlarının 24 saatlik ambulatuar kan basıncı izlemi (ABPM) ile değerlendirilmesi, klinik ölçümlerin anlık olmasından ve günlük yaşantıda oluşan kan basıncı değişikliklerini gösterememesinden dolayı daha değerlidir. ABPM parametreleri sol ventrikül kitlesi, karotid ve koroner ateroskleroz şiddeti ile ilişkili bulunmuştur.<sup>37-39</sup>

Bilindiği gibi kan basıncı sirkadyan bir ritme sahiptir. Gündüz ve mental açıdan aktif dönemlerde en yüksek düzeylere ulaşan kan basıncı dinlenme veya uyku sırasında en düşük düzeylere iner. Klinikte tek veya bir ölçümle bu ritmin izlenmesi pek mümkün olmaz. Ancak ABPM cihazları ile 15-30 dakikalık aralarla yapılan ölçümlerle bu başarılabılır. ABPM ölçümleri genel olarak klinik ölçümlerinden daha düşük seyretmektedir, buna rağmen bu ölçümler son organ hasarı varlığı ile, klinik ölçümlerine göre daha koreledir.<sup>40</sup> Yakın dönemde bildirilmiştir ki; klinik ölçüm ne olursa olsun, ABPM ölçümlerinde ortalama kan basıncı 135/85 mmHg'den daha yüksek olan hastalar diğerlerine göre iki kat daha fazla kardiyovasküler hadise yaşama riski altındadır.<sup>41</sup> Günümüzde ABPM, beyaz önlük hipertansiyon ayırıcı tanısında, hipotansiyon tanısında, hipertansiyon varlığında şüphede kalındığında noktürnal kan basıncını değerlendirmek amacıyla, sık olarak kullanılmaktadır.

Sağlıklı normotansif bireylerde noktürnal olarak kan basıncında %10'dan daha fazla düşüş beklenmektedir. Sağlıklı bireyde bu değişiklikler; şahsın psikososyal, davranışsal, nörohumoral özelliklerin kontrolü altındadır.<sup>42,43</sup> ABPM'de gece kan basıncı düşüşünün küntleştiği hastalar “nondipper” olarak adlandırılırlar. Nondipper sıklığının yaşla arttığı

bilinmektedir. Ayrıca ortostatik hipotansiyon varlığı, alfa adrenerjik hiperaktivite, dehidratasyon, aort damar sertliğinin artması, metabolik sendrom, uyku problemleri, tuz duyarlılığı, intravasküler volüm artışı sıklığının bu grupta yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>44,45</sup>

ABPM verilerine dayanılarak değerlendirilen başka bir hipertansiyon grubu ise beyaz önlük hipertansiyonu olan kişilerdir. Bu kişiler klinik ortamlarda hipertansif, ancak evde, iş yerinde günlük olağan aktiviteleri sırasında normotansif bireylerdir. Bu tip hipertansiyon düşük kilolu genç kadınlarda daha sık olmasına rağmen bütün yaş grubunda görülebilir. Hipertansiflerin yaklaşık olarak %20'sini oluştururlar. Henüz klinik önemi ve prognozu tam olarak anlaşılamamıştır. Bazı çalışmalarda benign olduğu belirtilmesine rağmen sol ventrikül kitle indeksinde orta derecede bir artışla<sup>46</sup> ve daha sık olarak diastolik disfonksiyonla beraber olduğu, katekolamin, plazma renin aktivitesi ve aldosteron, LDL kolesterol düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda daha ilerde kalıcı hipertansiyon olduğunu vurgulayanlar da olmuştur.<sup>47</sup>

## Metabolik sendrom

Metabolik sendrom (MS); hipertansiyon, abdominal obezite, hiperlipidemi ve insülin direncinin birlikteliği ile karakterizedir ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ile beraberdir. Bu sendromun tanımında yer alan kriterler; yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) erkeklerde 40, kadınlarda 50 mg/dl'nin altında olması, açlık trigliseridininin 150 mg/dl üzerinde olması, açlık kan şekerinin (AKŞ) 110'nun üzerinde olması, bel çevresinin erkeklerde 102, kadınlarda 88 cm üzerinde olması şeklinde sıralanabilir. Metabolik sendrom demek için aynı kişide yukarıda sayılan kriterlerin en az üçünün bir arada bulunması gerekmektedir.

Arteriyel sertleşmenin önemi uzun süredir bilinmektedir. ABPM ile arteriyel sertleşme arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar ise son 10 yılda hız kazanmıştır. MS ile arteriyel sertleşme arasındaki bağlantıyı inceleyen araştırmalar ise daha yenidir. Gerek ABPM verileri, gerekse MS olsun bu çalışmaların arteriyel sertleşme ile ilgili sonuçlarının biraz daha netlik kazanmaya ihtiyacı vardır. Ayrıca klinik önemi sonradan anlaşılan bazı biyokimyasal parametrelerin de arteriyel sertleşme üzerine olan etkileri henüz bilinmemektedir.

## HASTALAR VE YÖNTEM

### Çalışma grubu

2004 ile 2006 yılları arasında 80 tane tedavi edilmemiş, yeni tanı almış hipertansif poliklinik hastası ve 40 tane sağlıklı görünen normotansif kontrol grubu çalışmaya alındı. Çalışmaya katılanların %35,8'i (n=43) erkek, %64,2'si (n=77) kadındı ve yaş ortalamaları  $44,5 \pm 7,6$  idi. Hastaların kan basınçları poliklinikte her iki koldan Welch Allyn yaylı tansiyon aleti ile ölçüldü ve hipertansif olanları her polikliniğe başvurdıklarında tekrarlandı. Kan basınçları 140/90 mmHg üzeri olanlar hipertansif kabul edildi. Hem hipertansif hem de kontrol grubu hastalarına 24 saatlik ambulator kan basıncı izlem (ABPM) cihazı bağlandı ve 130/80 mmHg ve üzeri ile hipertansiyon olarak kabul edildi. Diyabetik, morbit obez, herhangi bir sistemik hastalığa sahip hastalar ile sekonder hipertansif veya ilaç kullanan hipertansif hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların ve kontrol grubunda olan kişilerin sigara alışkanlığı, antropometrik ölçüleri (boy, kilo, bel çevresi, BMI), fizik muayene bulguları kaydedildi. Vücut kitle indeksi; kilogram cinsinden ağırlığın, boyun metre olarak ölçümünün karesine bölünmesi ile elde edildi.

Ambulator ve klinik kan basınçlarına göre hastalar hafif hipertansif (135/85-150/90 mmHg arası), orta hipertansif (150/90 mmHg üzeri) ve beyaz önlük hipertansiyon olarak 3 gruba ayrıldı. Günlük olağan aktivitelerinde normotansif yani ABPM verileri normotansif, ancak klinik ortamlarda hipertansif olan hastalar beyaz önlük hipertansif sınıfına dahil edildi.<sup>48</sup>

### Biyokimyasal Parametreler

Bütün katılımcılardan 12 saat açlıktan sonra ön kol venlerinden alınan kanda çalışılan laboratuvar bulguları kaydedildi. Tam kan sayımı Abbott Cell Dyn-3700 cihazında yapılarak hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı analiz edildi. Açlık kan şekeri, kan üre nitrojeni, kreatinin düzeyi, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, albumin, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein, düşük dansiteli lipoprotein, trigliserit düzeyleri Abbott hazır kitleri ile Aeroset cihazında spektrofotometrik yöntem kullanılarak çalışıldı. Çok düşük dansiteli lipoprotein Friedwald formülü ile hesaplandı. C rekatif protein için Abbott CRP Ultra hazır kiti, homosistein düzeyi için Abbott AxSYM Homocysteine hazır kiti, mikroalbuminüri düzeyi için ise Multigent UAlb hazır kiti kullanıldı. Mikroalbuminüri sadece hipertansif hastaların 51 tanesinde çalışıldı.

Çalışmaya katılan hipertansif kişiler metabolik sendromun varlığına göre de olanlar ve olmayanlar diye iki gruba ayrıldı. Metabolik sendrom (MS) tanısında -hiperkolesterolemili erişkinlerin belirlenmesi, değerlendirilmesi ve tedavisi hakkında uluslar arası kolesterol eğitim uzman paneli üçüncü (NCEP-ATP 3) raporundaki klasifikasyonu kriterleri göz önünde bulunduruldu.<sup>49</sup> Hipertansiyona ilaveten 2 veya daha fazla aşağıdaki kriterlerden birinin bulunması o kişinin metabolik sendromlu olması için yeterli sayıldı. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) erkeklerde 40, kadınlarda 50 mg/dl'nin altında olması, açlık trigliseridinin 150 mg/dl üzerinde olması, açlık kan şekerinin (AKŞ) 110'nun üzerinde olması, bel çevresinin erkeklerde 102, kadınlarda 88 cm üzerinde olması.

Ayrıca çalışmaya katılan kişiler nabız dalga hızına etki eden faktörleri inceleyebilmek üzere karotid-femoral nabız dalga hızı 11 mm/sn altında olanlar (velosite grup 1) ve 11 cm/sn üzerinde olanlar (velosite grup 2) diye iki gruba ayrıldı.

#### Ambulatuvar kan basıncı izlemi

Bütün hastalar ve kontrol grubundakilere 24 saatlik ABPM bağlanarak günlük yaşantılarına dönmeleri sağlandı. Monitör sistemi (Welch Allyn) gündüz 20 dakikada bir, gece 30 dakikada bir ölçüm yapacak şekilde ayarlandı. Böylece bütün hastalardan ortalama 60 adet/gün olacak şekilde hem sistolik hem diastolik geçerli kan basınçları ile kalp atımları elde edildi. Monitör sistemin geçerliliği cihaz bağlandıktan sonra yapılan klinik ölçümlerle doğrulandı.

#### Nabız dalga hızının hesaplanması

Complior cihazı (Colson, Garges Les Gonoesse) ile karotid arter ve femoral arterin en iyi palpe edildiği yerlerden nabız dalgaları kaydedilerek bu iki nokta arası mesafe cihaza kaydedildi ve nabız dalga hızı m/sn cinsinden bilgisayar yardımı ile hesaplandı. Bu otomatik aygıtın sonuçları EKG eşliğinde doppler EKO yüzeysel probu ile alınan dalgaların başlangıç noktaları arasındaki zaman farkının karotid-femoral arter kayıt bölgeleri arasındaki mesafeye bölünmesi ile teyit edildi. Nabız dalga hızı hem hasta hem de kontrol grubunda aynı yöntemle ayrı ayrı kaydedildi. Elde edilen hız verilerinin yüksek olması, arteriyel sertleşmenin fazla olması, hızın düşük çıkması arteriyel sertleşmenin az olması anlamına geliyordu.

## İstatistik

Ölçüm verilerinin her birinin normalliği Kolmogorov-Smirnov ve histogram eğrileri ile değerlendirildi. Normal dağılıma sahip veriler “ortalama değer  $\pm$  standart sapma (SD)” olarak raporlandı. Normal dağılıma sahip ölçüm verileri için grup farklılıklarını değerlendirmede unpaired t testi kullanıldı. Normal dağılıma sahip olmayanlar da ise medyan, Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik veriler % olarak ifade edildi ve bu değerlerin istatistiğinde Chi kare ve uygun yerlerde Fisher exact testi uygulandı. Korelasyon analizlerinde *Pearson correlation analysis* kullanıldı. Nabız dalga hızı ile hemodinamik ve biyokimyasal parametreleri karşılaştırmak için simply ve multiple lineer regresyon analizi kullanıldı. P değeri  $< 0,05$  olduğunda bulgular istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi. Verilerin istatistiği SPSS for Microsoft Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak değerlendirildi.

## SONUÇLAR

### Popülasyon tanımları ve grupların karşılaştırılması

Çalışmaya alınan bireylerin karakteristikleri ve biyokimyasal parametreleri Tablo 1 ve 3’de özetlenmiştir. Hipertansif hasta grubu ve kontrol grubu arası yaş, cins, sigara kullanımı, BMI, boy, bel çevresi, böbrek fonksiyon testleri ve elektrolitleri, lipid profili, hemoglobinin-hemotokrit, CRP, homosistein değerleri açısından fark yoktu.

Tablo 1: Çalışma grubu demografik verileri

	Hasta grubu (n:80)	Kontrol grubu(n:40)	p-değeri
Yaş (Yıl)	43,5 ± 6,9	44,9 ± 7,8	ns
Cins dağılımı (E-K)	30-70 (%)	39-61(%)	ns
Bel Çevresi (cm)	91,2 ± 14,1	92,5 ± 12,9	ns
Boy (cm)	164,8 ± 8,6	164,4 ± 8,8	ns
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,2 ± 5,9	29,5 ± 3,9	ns
Sigara içen oranı	%25	%27,5	ns

BMI; Vücut kitle indeksi, E; Erkek, K; Kadın, ns: İstatistiksel olarak anlamlı değil.

Kontrol grubu ve hipertansif grup arasında beklendiği gibi ABPM’nin tüm parametreleri ve ürik asit ortalaması, trombosit sayı ortalamaları açısından istatistiksel anlamlı fark vardı. Sonuçlar Tablo 2 ve tablo 3’te özetlenmiştir.

Tablo 2: Çalışma grubu klinik tansiyon ve ABPM veri ortalamaları

	Hipertansif grup	Kontrol grubu	p-değeri
Nabız basıncı	58,1± 11,4	45±11	0,001
Klinik SKB (mmHg)	153,0 ± 12,4	122,3 ± 10,7	0,000
Klinik DKB (mmHg)	95,0 ± 5,9	77,3 ± 7,3	0,000
Ortalama SKB (mmHg)	133,7 ± 12,7	117,2 ± 7,1	0,000
Ortalama DKB (mmHg)	84,9 ± 9,4	68,85 ± 6,7	0,000
Ortalama MAP (mmHg)	99,9 ± 10,1	85,06 ± 6,1	0,000
Gündüz SKB (mmHg)	138,2 ± 13,2	122,15 ± 7,2	0,000
Gündüz DKB (mmHg)	88,4 ± 9,5	73,60 ± 6,8	0,000
Gündüz MAP (mmHg)	103,7 ± 10,3	89,45 ± 6,1	0,000
Gece SKB (mmHg)	124,5 ± 12,1	111,50 ± 7,3	0,000
Gece DKB (mmHg)	77,2 ± 9,4	63,25 ± 5,4	0,000
Gece MAP (mmHg)	92,1 ± 10,0	80,00 ± 5,5	0,000
Ort. Kalp atımı(adet/dk)	77,1 ± 9,1	68,70 ± 5,3	0,000

SKB; Sistolik kan basıncı, DKB; Diyastolik kan basıncı, MAP; Ortalama arteriyel basınç.

Tablo 3: Çalışma grubu biyokimyasal parametreleri

	Hipertansif grup ort.	Normotansif grup ort.	p Değeri
Hb (gr/dl)	14,2 ± 1,8	14,2 ± 1,4	ns
HTC (%)	40,9 ± 3,9	40,9 ± 3,8	ns
Platelet (K/mcL)	249,6 ± 60,6	273,7 ± 64,9	0,04
Glukoz (mg/dl)	97,8 ± 9,9	98,7 ± 9,5	ns
BUN (mg/dl)	12,7 ± 3,3	12,6 ± 2,6	ns
Kreatinin (mg/dl)	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	ns
Ürik Asit (mg/dl)	4,6 ± 1,3	4,1 ± 1,2	0,03
Sodyum (mmol/L)	140,4 ± 1,7	140,4 ± 1,6	ns
Potasyum (mmol/L)	4,2 ± 0,3	4,2 ± 0,2	ns
Kalsiyum (mg/dl)	9,2 ± 0,3	9,3 ± 0,3	ns
Albumin (gr/ dl)	4,8 ± 0,3	4,7 ± 0,3	ns
Kolesterol (mg/dl)	206,9 ± 36,4	194,3 ± 45,4	ns
HDL (mg/dl)	46,4 ± 8,3	45,1 ± 6,6	ns
LDL (mg/dl)	126,6 ± 31,1	116,5 ± 36,9	ns
Trigliserit (mg/dl)	161,2 ± 83,7	156,9 ± 125,5	ns
CRP (mg/L)	4,3 ± 4,7	4,5 ± 5,8	ns
Homosistein (mmol/L)	10,6 ± 3,4	9,9 ± 2,7	ns

Ort; Ortalama, ns; istatistiksel anlamlı değil. HB; Hemoglobin, HTC; Hemotokrit,

### Metabolik sendromlu grup

Hipertansif gruptaki 22 hasta metabolik sendrom kriterlerine uyuyordu. Bu hastaların yaş ortalaması  $46,6 \pm 6,5$  olup MS'i olmayan grup ortalamasından farklı değildi. Hipertansiyon ortalamaları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu ancak diğer MS kriterleri (bel çevresi, BMI, glukoz, trigliserit) beklendiği gibi MS'li grupta daha yüksekti. Ayrıca ürik asit ortalaması ( $4,5 \pm 1,4$ 'ye  $5,1 \pm 1,2$ ;  $p<0,05$ ) açısından da MS'u olan ve olmayan gruplar arasında fark vardı ve MS'lu hastalarda daha yüksekti. Diğer biyokimyasal ölçümler açısından metabolik sendromu olan ve olmayan gruplar arasında bir fark yoktu.

### Velosite Grupları

Velosite 1. grupta toplam 58, 2. grupta toplam 62 kişi vardı. Velosite 2. grubun yaş ortalaması 1. gruba göre daha yüksekti ( $40,5 \pm 7,5$ 'e  $48,2 \pm 5,5$ ;  $p<0,0001$ ). Ayrıca velosite 2. grupta erkek cins sıklığı daha fazla idi ( $p<0,001$ ).

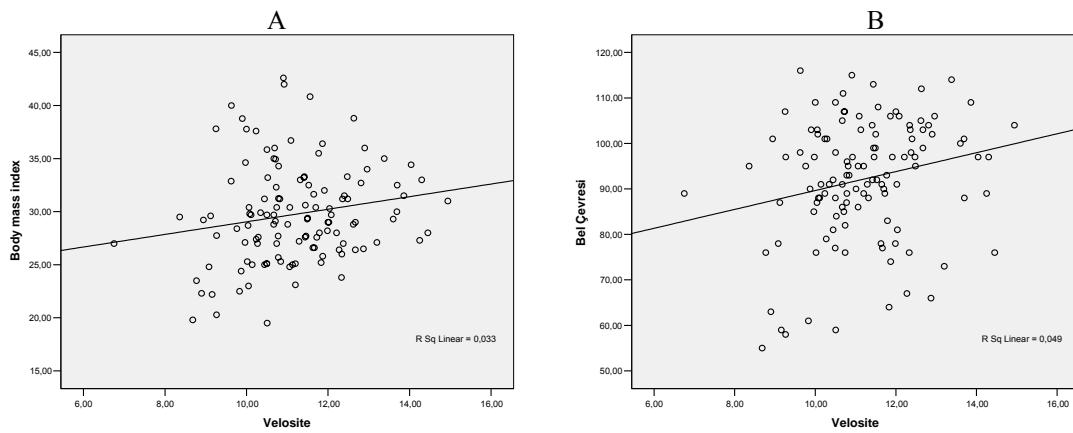
Velosite 2. grupta klinik kan basıncı ortalamaları, ortalama kalp hızı hariç diğer ABPM verileri istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksekti (tablo 4).



Karotid-femoral PWV'si 11cm/sn altında olan 1. grupta glukoz ortalaması ( $92,8 \pm 6,8$ 'e  $100,1 \pm 10,4$ ;  $p < 0,002$ ), BUN ortalaması ( $11,3 \pm 2,8$ 'e  $13,4 \pm 3,3$ ;  $p < 0,008$ ) ve Na ortalaması ( $139,9 \pm 1,7$ 'e  $140,7 \pm 1,7$ ;  $p < 0,05$ ) velosite 2. gruba göre daha düşüktü. Diğer biyokimyasal parametrelerle velosite arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı.

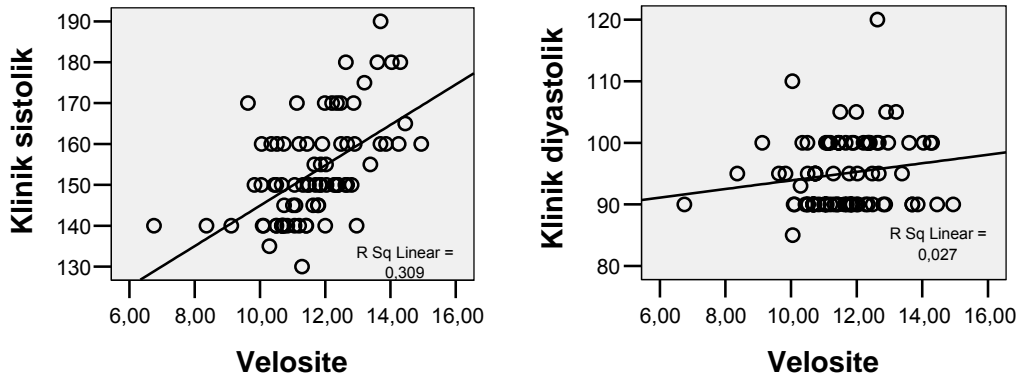
### Arteriyel sertleşme ve klinik ölçümler arası ilişki

Arteriyel sertleşme ile BMI ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,048$ ) ve bel çevresi ( $r = 0,22$ ;  $p < 0,015$ ) korele iken, boy açısından anlamlı bir ilişkiye rastlanmadı (Şekil 1).



Şekil 1: BMI (A) ve bel çevresi (B) ile nabız dalga hızı arasındaki ilişki.

Klinik sistolik ( $r = 0,67$ ;  $p < 0,000$ ) ve klinik diastolik ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,000$ ) kan basınçları ile PWV arasında ilişki vardı ve hipertansiyon ile pozitif koreleydi. Brakial sistolik kan basıncı ortalaması karotid femoral PWV'si 11cm/sn üzerinde olan 2. grupta  $153,1 \pm 14,6$  mmHg olup 1.gruba (velosite 11 cm/sn'den düşük grup) göre daha yüksekti ( $131,8 \pm 16,3$ ;  $p < 0,0001$ ). Brakial DKB'ı 2. grupta daha yüksekti ( $94,3 \pm 7,56$ 'ya  $83,7 \pm 10,6$ ;  $p < 0,0001$ ).



Şekil 2: Klinik kan basınçları ile nabız dalga hızı arasındaki ilişki. DKB ile PWV arasındaki ilişki daha zayıftı.

Basit regresyon modelinde klinik sistolik kan basıncı karotid-femoral PWV'nin bağımsız bir belirleyicisi idi ( $\beta = 0,57$ ;  $p < 0,00$ ). Yaş, cins, boy, bel çevresi, BMI, klinik sistolik, 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncının ve ortalama kalp atımının dahil edildiği multiple regresyon analizinde de klinik sistolik basıncı bu nabız dalga hızının bağımsız öngörücüsü idi ( $p < 0,001$ ).

### Arteriyel sertleşme ve ABPM verileri arasındaki ilişki

Ortalama kalp hızı hariç nabız basıncı, ortalama sistolik, diyastolik kan basınçları, MAP, gündüz sistolik, diyastolik kan basınçları, MAP, gece sistolik, diyastolik kan basınçları, MAP arasında pozitif ilişki vardı. ABPM veri ortalamaları ve p anlamlılık değerleri tablo 4'te verilmiştir. Hipertansiyon klasifikasyonu ile de ilişki vardı. Hipertansiyonun şiddeti arttıkça, nabız dalga hızı artıyordu ( $p < 0,000$ ). Nondipper grupta arteriyel sertleşme daha fazlaydı ( $11,3 \pm 1,4$ 'ya  $12,2 \pm 1,1$ ;  $p < 0,01$ ).

Tablo 4: Arteriyel sertleşme ve ABPM verileri arasındaki ilişki

	Velosite 1. grup	Velosite 2.grup	P Değeri
Nabız basıncı	48,1± 11,6	58,8±11,8	0,001
Ortalama SKB (mmHg)	124,6 ± 11,9	131,5 ± 14,4	0,005
Ortalama DKB (mmHg)	76,6 ± 11,7	82,31 ± 10,6	0,007
Ortalama MAP (mmHg)	91,8 ± 10,5	97,9 ± 11,5	0,003
Gündüz SKB (mmHg)	129,8 ± 12,4	135,71 ± 14,6	0,02
Gündüz DKB (mmHg)	81,3 ± 11,7	85,6 ± 10,3	0,034
Gündüz MAP (mmHg)	96,6 ± 11,2	101,3 ± 11,2	0,024
Gece SKB (mmHg)	116,4 ± 10	123,6 ± 13,4	0,001
Gece DKB (mmHg)	69,33 ± 10,1	75,65 ± 10,3	0,001
Gece MAP (mmHg)	85,3 ± 9,0	90,6 ± 11,1	0,005
Ortalama kalp hızı (mmHg)	75,1 ± 9,6	74,6 ± 8,7	ns

SKB; Sistolik kan basıncı, DKB; diyastolik kan basıncı, MAP; Mean arteriyel basınç, ns; istatistiksel olarak anlamlı değil.

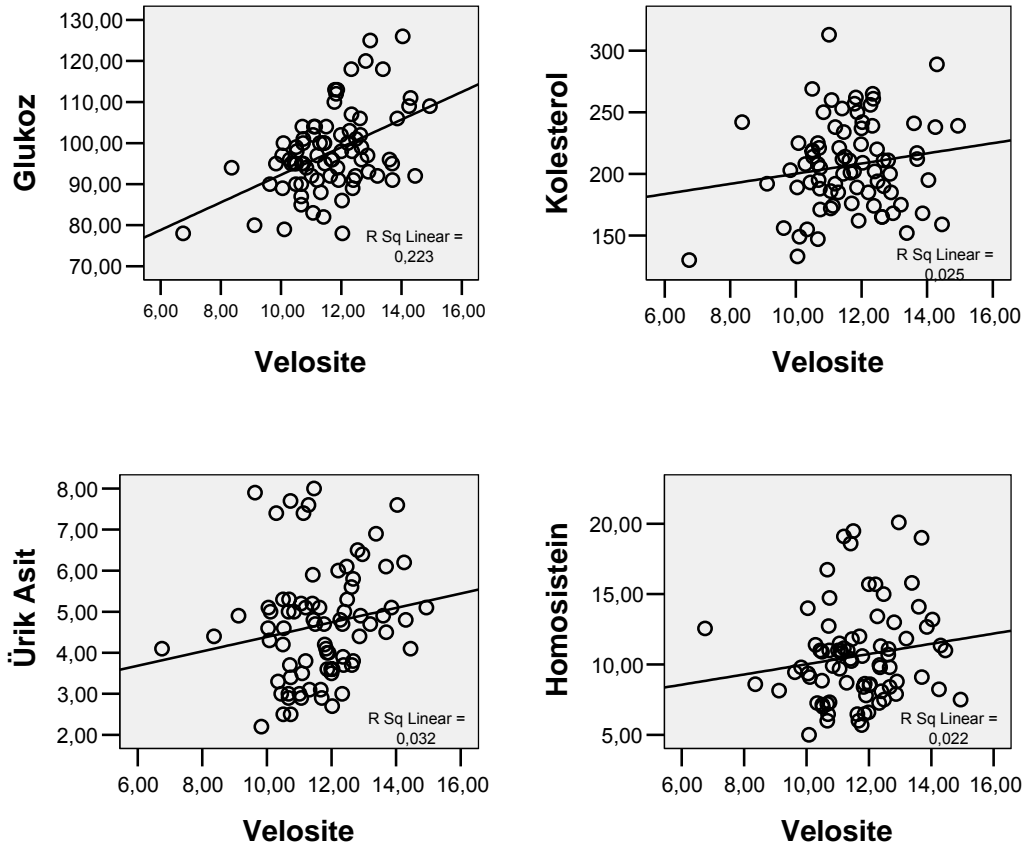
Sınırdaki hipertansif grup ( $n=9$ ) ile kontrol grubu nabız yayılma hızları karşılaştırıldığında sınırdaki hipertansif grupta hız anlamlı olarak daha yüksekti ( $10,3 \pm 0,9$ 'a  $11,1 \pm 0,9$ ;  $p < 0,015$ ).

Beyaz önlük hipertansiyona sahip grup (n=33) ile kontrol grubu nabız yayılma hızları karşılaştırıldığında, yine beyaz önlük hipertansiyona sahip grupta hız anlamlı olarak daha yüksekti ( $10,3 \pm 0,9$ 'a  $11,6 \pm 1,4$ ;  $p<0,000$ ).

Orta hipertansif grupta (n=38) ise nabız dalga hızı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ( $10,3 \pm 0,9$ 'a  $11,8 \pm 1,4$ ;  $p<0,000$ ) ve bu ortalama farkı en belirgin bir biçimde bu orta derecede hipertansiyona sahip grupta gözlenmişti.

### Hipertansif grupta arteriyel sertleşme ve biyokimyasal parametreler arası ilişki

Serum glukoz ( $r = 0,37$ ;  $p<0,000$ ), ürik asit ( $r = 0,24$ ;  $p<0,008$ ), total kolesterol ( $r = 0,18$ ;  $p<0,049$ ), homosistein ( $r = 0,21$ ;  $p<0,022$ ) ile PWV arasında anlamlı pozitif korelasyon, platelet sayısı ile ise anlamlı negatif korelasyon ( $r = -0,24$ ;  $p<0,008$ ) vardı (Şekil 3).



Şekil 3: Biyokimyasal parametreler ve nabız dalga hızı arasındaki korelasyon

Glukoz ortalaması ( $95,6 \pm 8,3$ 'e  $100,5 \pm 10,5$ ;  $p<0,006$ ), ürik asit ortalaması ( $4,2 \pm 1,4$ 'e  $4,7 \pm 1,2$ ;  $p<0,039$ ), total kolesterol ortalaması ( $195,3 \pm 42,8$ 'e  $209,7 \pm 35,9$   $p<0,047$ ) ikinci grupta daha yüksekken, trombosit sayısı ( $274,7 \pm 57$ 'ye  $241,7 \pm 64,3$ ;  $p<0,004$ ),

homosistein ( $9,6 \pm 2,8$ 'e  $11,1 \pm 3,4$ ;  $p<0,009$ ) birinci grupta daha yüksekti. Trombosit dağılım hacmi de anlamlıya yakın bir p değeri ile ( $0,055$ ) ikinci grupta daha yüksekti.

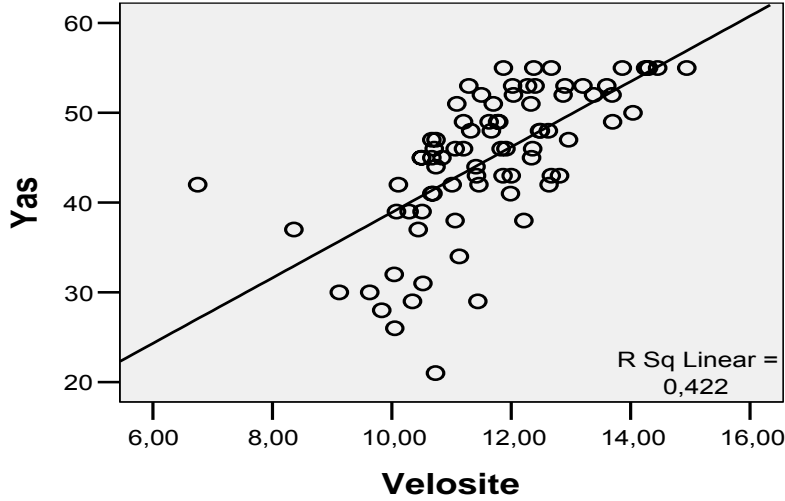
Basit lineer regresyon modelinde biyokimyasal parametrelerden sadece glukoz PWV'nin bağımsız belirleyicisi idi ( $\beta = 0,21$ ;  $p<0,019$ ). Yaş, cins, sigara, AKŞ, serum kreatinin, ürik asit, LDL ve ortalama sistolik kan basıncının dahil edildiği multiple regresyon modelinde de glukoz nabız dalga hızının bağımsız bir belirleyicisi olarak kalıyordu ( $p<0,001$ ).

#### **Arterel sertleşme ve metabolik sendrom arası ilişki**

Metabolik sendrom tanı kriterleri tek tek ele alındığında trigliserit, HDL kolesterol gibi bazı komponentleri ile arterel sertleşme arasında anlamlı bir korelasyon yokken metabolik sendrom bir bütün olarak değerlendirildiğinde PWV ile anlamlı bir korelasyon ortaya çıkıyordu ( $p<0,004$ ). Metabolik sendromu olan grupta ( $n=22$ ) nabız dalga hızı ortalaması daha yüksekti ( $11,4 \pm 1,4$ 'e  $12,3 \pm 1,2$ ;  $p<0,007$ ).

#### **Arterel sertleşme ve diğer değişkenler arasındaki ilişki**

Yaş ile nabız dalga hızı arasında anlamlı, pozitif bir korelasyon vardı ( $r = 0,59$ ;  $p<0,000$ ). Bu korelasyon şekil 4'de gösterilmiştir. Yaş ortalaması velosite 1. grupta  $40,5 \pm 7,5$  iken 2. grupta  $48,5 \pm 5,5$  idi ve bu farklılık istatistiksel öneme sahipti ( $p<0,000$ ). Ayrıca yaş, lineer regresyon modelinde nabız dalga hızı için bir belirleyici idi ( $\beta = 0,50$ ;  $p<0,000$ ). Yaş, cins, boy, bel çevresi, BMI, klinik sistolik, 24 saatlik ortalama sistolik kan basıncının ve ortalama kalp atımının dahil edildiği multiple regresyon analizinde de yaş nabız dalga hızının bağımsız belirleyicisi idi ( $p<0,001$ ).



Şekil 4: Yaş ile nabız dalga hızı arasındaki ilişki

Cins ile nabız dalga hızı arasında da bütün grup değerlendirmeye alındığında korelasyon vardı ve erkeklerde, kadınlardan daha yüksekti ( $11,6 \pm 1,4$ 'e  $10,9 \pm 1,4$ ;  $p < 0,013$ ). Hipertansif ve normotansif grup ayrı ayrı ele alındığında bu anlamlılık kayboluyordu.

Sigara içiminin nabız dalga hızına istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde bir etkisi yoktu. Sigara içenlerin sayısı erkeklerde daha fazlaydı.

Bizim hastalarımızda mikroalbuminüri ile nabız dalga hızı arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. Ancak mikroalbuminürik hasta grubunda CRP düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ( $3,4 \pm 3,3$ 'e  $6,75 \pm 6,8$ ;  $p < 0,043$ ).

CRP ile nabız dalga hızı arasında bizim çalışmamızda anlamlı bir korelasyon yoktu.

Kontrol grubunda arteriyel sertleşme ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde ise yaş ( $42,5 \pm 7$ 'e  $48,7 \pm 4,3$ ;  $p < 0,03$ ), klinik sistolik kan basıncı ( $120,7 \pm 11$ 'e  $130 \pm 5$ ;  $p < 0,03$ ), homosistein düzeyi ( $9,6 \pm 2,7$ 'e  $11,8 \pm 1,5$ ;  $p < 0,04$ ) ve trombosit dağılım hacmi ( $7,8 \pm 0,7$ 'e  $8,6 \pm 1$ ;  $p < 0,001$ ) velosite 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde daha yüksekti. Trombosit sayısı ise bu grupta daha düşüktü ( $289 \pm 56$ 'a  $201,4 \pm 56,7$ ). Ayrıca erkek cinsinde velositenin 11 m/sn üzerinde çıkma oranı kadınlara göre daha yüksekti ( $p < 0,01$ ).

## TARTIŞMA

Arteriyel sertleşmeyi etkileyen faktörler ve klinik durumlar geçmiş yıllarda geniş bir biçimde analiz edilmiş ve irdelenmiştir. Normal sağlıklı genç, yetişkin ve yaşlı bireylerde, hipertansif hastalardan oluşan topluluklarda, postmenapozal kadınlarda, hipertansif ailelerin çocuklarında, diyabetik hastalarda, insülin rezistansı bulunan kişilerde, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda, koroner arter hastalığı olan hastalarda, konjestif kap yetmezliği olanlarda, serebrovasküler hastalığı olan kişilerde ayrı ayrı çalışmalar planlanmış ve bu hastalarda PWV’i etkileyen faktörler ve mevcut hastalıklarının etkileri tek tek ele alınarak değerlendirmeler yapılmıştır. Günümüzde ise arteriyel sertleşmeyi değerlendiren yeni, daha gelişmiş tekniklerle hem klasik bilgiler test edilmekte hem de metabolik sendrom, gen polimorfizmleri, yeni biyokimyasal parametreler gibi güncel konularla korelasyonlar incelenmektedir.

Mevcut çalışmamızda biz de güncel konularla PWV arasındaki yeni ilişkileri araştırdık ve bazı tespitlerde bulduk. Bunlardan ilki; uzun süredir tartışıla gelen antropometrik ölçümlerle nabız dalga hızı arasında ki ilişki idi. Toto-Moukouo ve arkadaşları obez ve obez olmayan hipertansif grupta brakial-radial PWV’yi değerlendirmişler ve obez hipertansiflerde daha yüksek bulmuşlardı<sup>31</sup>. Ancak sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda<sup>32,50</sup>, nabız dalga hızının BMI ile değil insülin rezistansı ile korele olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da vücut kitle indeksi ile PWV arasında sınırda anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.

Arteriyel hemodinamikler üzerine boyun (vücut yüksekliğinin) etkisi London ve arkadaşları tarafından farklı popülasyonlarda incelenmiş ve normotansif ve hipertansiflerde boy ile hesaplanmış aortik PWV arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.<sup>51</sup> Yine Asmar ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, hipertansif popülasyonda karotid-femoral PWV ile kilo, boy, bel çevresi, bel kalça oranı arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur.<sup>33</sup> Ancak bizim çalışmamızda metabolik sendromlu hasta grubu haricinde boy, kilo ve bel çevresi ile PWV arasında önemli bir ilişkiye rastlanmamıştır.

İkinci olarak ABPM verileri ve nabız dalga hızı arasında ki ilişkidir. Ambulatuvar kan basıncı verileri ile nabız dalga hızı arasındaki bağlantıyı araştıran çok az sayıda çalışma vardır ve bunlardan birisi de Lekakis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadır.<sup>52</sup> Onlar hipertansif popülasyonda hesaplanmış aortik PWV ile ABPM verileri arasındaki ilişkiyi incelemişler ve sadece klinik sistolik kan basıncı ile 24 saatlik ABPM’de hesaplanan ortalama sistolik kan basıncı ile PWV arasında korelasyon bulmuşlardır. Mevcut çalışmamızda biz hipertansif hastalarımızda ortalama kalp hızı hariç diğer bütün 24 saatlik ABPM verileri (gündüz, gece ve

24 saatlik ortalama sistolik, diastolik kan basınçları) ile korelasyon tespit ettik. Ortalama kalp hızı ile PWV arasında ilişkiyi Yasmin ve arkadaşları da tespit edememişlerdi.<sup>53</sup> Nondipper grup hipertansif hastaların nabız dalga hızı, Lekakis ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi bizim çalışmamızda da dipper gruba göre daha yüksekti. Çalışma hastalarımızda dipper grup ile nondipper grup karşılaştırıldığında; nondipper grupta gündüz sistolik ve diastolik kan basınç ortalamaları daha düşük, gece sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları daha yüksek idi. Ayrıca bu grubun yaş ortalaması daha yüksek, kalp hızı ortalamaları daha düşük ve homosistein ortalaması anlamlıya yakın olarak bu grupta daha yüksek idi.

Yakın zamanlarda yapılan çalışmalarda gece kan basıncı düşüşünün azalması sol ventrikül kitlesinde artış<sup>54</sup>, sol ventrikül dilatasyonu<sup>55</sup>, karotid duvar kalınlaşması<sup>56</sup> ve kardiyovasküler hastalık ve mortalite riskinde artış<sup>56,57</sup> ile orantılı olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda nondipper grupta nabız dalga hızının daha yüksek çıkmasının bir nedeni bu grupta yaş ve kan basıncı ortalamasının daha yüksek olması ile açıklanabilir. Ancak Lekakis ve arkadaşları bunun nedeni olarak nondipper grupta sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasını göstermişlerdir.

Beyaz önlük hipertansiyona sahip grup ile normotansif grup ile karşılaştırıldığında beyaz önlük hipertansif grupta aortik nabız dalga hızı çalışmamızda daha yüksek bulundu.

Çalışmamızda hemoglobin ve hemotiokrit düzeyi ile aotik PWV arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanmamasına karşın, platelet sayısı ile negatif yönde korelasyon vardı. Trombosit sayısı ile PWV arasındaki ilişki aterosklerotik süreçten dolayı kaynaklandığı söylenmektedir. Damar duvarının ve endotelin düz yüzeyinin parçalanması mekanik olarak trombositlerin bu yüzeylere çökmesine dolayısıyla da sayısının azalmasına sebep olmaktadır. Bizim çalışmamızda da bu hipoteze uygun olarak hem hipertansiflerde hem de velositesi yüksek olan grupta trombosit sayısı düşük bulunmuştur.

Diyabetik hastalarda nabız dalga hızının arttığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Diyabetik olmayan hastalarda glukoz düzeyi ile PWV arasındaki ilişkiyi belirleyen çalışmalar ise son zamanlarda yapılmıştır. Tomiyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (şubat 2006) AKŞ'i 110 ile 125 mg/dl arasında olanlarda aortik PWV yüksek bulunmuştur. Yine Giuseppe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hiperglisemi ve insülin rezistansı ile PWV arasında bağlantı tespit edilmiştir.<sup>58</sup> Çalışmamızda da bu çalışmaların sonuçlarına benzer olarak açlık glukoz düzeyi ile PWV arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir. İlaveten çalışmamızda daha

önceden pek yayınlanmamış bir bilgi olarak nabız dalga hızı ile ürik asit düzeyi arasında da pozitif bir korelasyon bulunmuştur.

Biyokimyasal parametreler ile ilgili yapılan çalışmalar daha çok kardiyovasküler risk faktörleri ile ilgili olmuştur. Birçok çalışmada lipid profili ile PWV arasındaki ilişki incelenmiştir. Çoğunda da kolesterol, HDL, LDL kolesterol, trigliserit ile PWV arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.<sup>59</sup> Örneğin Barenbrock ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (1995) normotansif hiperkolesterolemik hastalarda PWV ile total kolesterol, HDL, LDL kolesterol arasında bir ilişki bulunamamışlardı. Çin ve Alman popülasyonlu çalışmalarda da total kolesterol ile PWV arasında bir ilişkiye rastlanmamıştı.<sup>60,61</sup> Bizim çalışmamızda lipidlerden HDL, LDL, VLDL, trigliserit hariç, sadece total kolesterol ile PWV arasında sınırdan anlamlı ( $p<0,049$ ) bir korelasyon vardı.

Homosistein ile nabız dalga hızı arasındaki veriler son üç-dört yıl içerisinde yayınlanmıştır. Blacher ve arkadaşları karotid-femoral PWV ile plazma homosistein düzeylerinin hipertansif hastalarda yaş ve tansiyon ayarlamasından sonra bile korele olduğunu bildirmişlerdir.<sup>62</sup> Yine Yasmin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da hipertansif ebeveynli bireylerin çocuklarında homosistein düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştu.<sup>59</sup> Ayrıca aynı çalışma ekibi, homosistein ile serum kreatinin düzeyi arasında kan basıncı, yaş ve cinsten bağımsız güçlü bir korelasyon olduğunu da belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da homosistein ile nabız dalga hızı arasında ve homosistein ile serum kreatinin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon vardı. Homosistein arteriyel duvarın elastikiyetinin azalma sebebi veya sonucu olabilir. Homosistein düzeyinin yükselmesi bazı çalışmalarda damarın nitrik oksit aracılı dilatasyonunun bozulması ve düz kas hücre proliferasyonunu ile ilgili bulunmuştur.<sup>62,63</sup> Belki de homosistein düzeyinin yüksekliği arteriyel duvarın elastinolitik sürecini uyarmaktadır. Homosistein elastinin aldehid grubunu bloke ederek stabil elastin formu için gereken çapraz bağları inhibe etmektedir.<sup>64</sup>

Arteriyel sertleşme ve metabolik sendrom arası ilişki ise sadece metabolik sendromun bir bütün olarak değerlendirildiği birkaç çalışmada ele alınmıştır. Yaşlanma ile ilgili Baltimore Longitudinal çalışmasında<sup>65</sup> ve Mule ve arkadaşlarının çalışmasında<sup>58</sup> NCEP-ATP 3'e kriterlerine dayanılarak yapılan MS klasifikasyonu ile artmış karotid arter sertleşmesi ve artmış karotid-femoral PWV arasında ilişki tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da yine aynı kriterler baz alınarak yapılan MS klasifikasyonu ile nabız dalga hızı arasında önemli bir ilişki gözlenmiştir. MS ile PWV ilişkisi kısmen kan basıncı, kısmen hiperglisemi ve



hiperinsülinemi ile açıklanabilir. Yalnız MS'n aortik sertleşme üzerine etkisi adipoz dokudan salınan adipositokinlerin (leptin, adiponektin) etkisi ile de olabilir. MS'li hastalarda leptin düzeyi artmış, adiponektin düzeyi ise düşük bulunmuştur.<sup>66</sup> Leptin brakial arter distensibilitesi ile, adiponektin ise endotelial disfonksiyon ve ateroskleroz ile ilişkilidir.<sup>66,67</sup> Ayrıca MS ile PWV arası bağlantı sempatik aktivasyon ile de ilişkili olabilir.<sup>67</sup>

İnflamasyon işaretleyicisi olarak CRP ile PWV arasındaki ilişki, yapılan çalışmalarda high sensitif (hs) CRP'nin bakılması ile anlam kazanmıştır. İftikhar ve arkadaşlarının<sup>35</sup>, Mahmut ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda<sup>36</sup> hs CRP ile hem hipertansiyon hem de PWV arasında anlamlı pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir. Daha önceleri bu gözlem belki de bakılan teknikle alakalı olarak dikkatleri çekmese de endotel hasarı ile ilişkili olarak hipertansif hastalarda arteriyel sertleşme ile ilgili olarak ta artabilir. Her ne kadar bizim çalışmamızda CRP ve hipertansiyon, CRP ve karotid femoral PWV arasında ilişki bulunamamasına rağmen mikroalbuminürik hastalarda düzeyinin yükseldiği saptanmıştır.

Hipertansif popülasyonda böbrek fonksiyon testleri (serum kreatinin, kreatinin klirensi) ile aortik sertleşme arasında ilişki bulan yayınlar son zamanlarda yayınlanmıştır.<sup>59,63,68</sup> Bunun mekanizması henüz çok iyi anlaşılmasa da arteriyel damarların endotel fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığından şüphelenilmektedir. Kardiyovasküler hastalık kaynaklı ölüm risklerinin en önemlilerinden biri olan mikroalbuminüri, endotelial disfonksiyonun belirtisi olabilir. Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri ile arteriyel sertleşme arasındaki korelasyon olduğunu belirten raporlar olmasına rağmen<sup>69</sup> bizim çalışmamızda böyle bir bağlantıya rastlanmadı. Bunun sebebi her arteriyel sertleşmenin endotel hasarı ile birlikte olmamasından kaynaklanabilir.

PWV ile ilgili diğer faktörlerden yaşın rolü ile ilgili herhangi bir çelişen yayın bulunmamaktadır. Cins ile ilgili olarak ta bazı çalışmalarda cins farklılığı gösterilemezken<sup>70</sup> çoğu çalışmada erkeklerde nabız dalga hızının dolayısıyla de arteriyel sertleşmenin daha yüksek olduğu vurgulanmıştır.<sup>53,59</sup> Nitekim mevcut çalışmamızda da erkeklerde PWV daha yüksek bulunmuştur. Sigara içimi ile ise yayınların çoğu ise sigara içiminin PWV üzerinde etkisi olmadığı yönündedir.<sup>59</sup> Safar ME ve arkadaşları sigara içimin damar duvarı üzerine akut etkisi olduğu ve bunun kalıcı olmadığını belirtmektedirler.<sup>25</sup> Stefanadis ve arkadaşları ise (1997) sigara içenlerde aortik katılığının yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. Ancak toplum genelinde sigara içiminin erkek cinsten fazla olduğu düşünülecek olursa bu ilişkinin cinsiyet etkisi altında kaldığı söylenebilir.

Son olarak, çalışmamızda kayda değer diğer bir nokta da kontrol grubunda arteriyel sertleşme ile klinik ve laboratuvar parametreler arasındaki bazı korelasyonların olmasıdır. Beklendiği gibi yaş ortalaması yüksek olan normotansiflerde arteriyel nabız dalga hızı yaşla korele olarak daha yüksekti. Ayrıca bu normotansif sağlıklı bireylerde klinik sistolik kan basıncı, homosistein düzeyi ve trombosit dağılım hacmi ile aortik nabız dalga hızı arasında pozitif ilişki vardı. Trombosit sayısı ile nabız dalga hızı arasında ise negatif korelasyon tespit edildi. Ayrıca erkek cinste nabız dalga hızının 11 m/sn üzerinde çıkma oranı kadınlara göre daha yüksekti. Normotansif bireylerde arteriyel sertleşmenin bir n habercisi olarak yukarda sayılan bu parametreler değerli olabilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Biz çalışmamızda ortalama kalp hızı hariç diğer ambulatuar kan basıncı verilerinin arteryel sertleşme ile korele olduğunu, özellikle sistolik kan basıncı ile bu ilişkinin kuvvetlendiğini, nondipper grup hipertansif hastaların arteryel sertleşmenin daha fazla olduğunu, metabolik sendromu olan hastalarda arteryel sertleşme sıklığının arttığını gösterdik.

Klasik kardiyovasküler risk faktörleri haricinde, yüksek homosistein ve ürik asit düzeyi ve düşük trombosit sayısı, arteryel sertleşmenin erken döneminde aortik nabız dalga hızıyla istatistiksel olarak anlamlı bir biçimde ilişkiliydi. Kalp hızı dışında, 24-saatlik ABPM verileri de arteryel sertleşmenin güçlü öngörücüsüdür.

Yeni tanı hipertansif hastaların tedavisinde biyokimyasal öngörücü olarak metabolik sendromun varlığı ve 24-saatlik ABPM verileri göz önünde bulundurulmalıdır. Santral obeziteli, kan şekeri 110mg/dl üzerinde olan nondiyabetik, serum ürik asit, homosistein düzeyleri yükselmiş olan ve özellikle de metabolik sendromu tespit edilen hipertansif hastalarda ABPM'nin rutin hale getirilmesinde fayda görmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26:10-4.
2. Asmar R, Topouchian J, Benetos A, Sayegh F, Mouradd JJ, Safar M. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *J Hypertension* 1997.
3. Roland Asmar. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity Clinical Applications*. 1999 editions scientifiques et medicales Elsevier SAS, Paris, 1999.
4. Girerd X, Chanudet X, Larroque P, Clement R, Laloux B, Safar ME. Early arterial modification in young patients with borderline hypertension. *J hypertens* 1989; 7 suppl 1: 456-7.
5. Glen SK, Elliot HL, Curzio JL, Lees KR, Reid JL,. White-coat hypertension as a cause of cardiovascular dysfunction. *Lancet* 1996; 348: 654-7.
6. Stella A, Gessaroli M, Cifiello BI, Salardi S, Reggiani A, Cacciari E, et al. Elastic modulus in young diabetic patients (ultrasound measurements of PWV). *Angiology* 1984; 35: 729-34.
7. Kool MJ, Lambert J, Stehouwer CD, Hoeks AP, Struijker Boudier HA, Van Bortel LM. Vessel wall properties of large arteries in uncomplicated IDDM. *Diabetes Care* 1995; 38: 1082-9.
8. Amar J, Chamontin B, Pelissier M, Garelli I, Salvador M. Influence of glucose metabolism on nycthemeral blood pressure variability in hypertensives with an elevated waist-hip ratio. A link with arterial distensibility. *Am J Hypertens* 1995; 8: 426-8.
9. Hopkins KD, Lehmann ED, Jones RL, Turay RC, Gosling RG. A family history of NIDDM is associated with decreased aortic distensibility in normal healthy young adult subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 501-3.
10. Emoto M, Nishizawa Y, Kawagishi T, Maekawa K, Hiura Y, Kanda H, et al. Stiffness indices beta of the common carotid and femoral arteries are associated with insulin resistance in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1178-82.
11. Barenbrock M, Spieker C, Kerber S, Vielhauer C, Hoeks APG, Zidek W, et al. Different effects of hypertension, atherosclerosis and hyperlipidaemia on arterial distensibility. *J Hypertens* 1995; 13: 1718-23.22. Gérard M. London. *Role of Arterial Wall Properties in the Pathogenesis of Systolic Hypertension*. *Am J Hypertens* 2005;18:19S–22S.
12. Takegoshi T, Hirai J, Shimada T, Saga T, Kitoh C. The correlation between pulse wave velocity and diabetic angiopathy. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1991; 28: 664-7.
13. Taniwaki H, Nishizawa Y, Kawagishi T, Ishimura E, Emoto M, Okamura T et al. Decrease in glomerular filtration rate in Japanese patients with tip 2 diabetes is linked to atherosclerosis. *Diabetes Care* 1998; 21: 1848-55.
14. Bouthier JD, De Luca N, Safar ME, Simon AC. Cardiac hypertrophy and arterial distensibility in essential hypertension. *Am Heart J* 1985; 109:1345-52
15. Van Popele N, Grobbee DE, Bost ML, Asmar R, Topouchian J, Hofman A, et al. Association between atherosclerosis and arterial stiffness in an elderly population. 17th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Workgroup on Arterial Structure and Function, Amsterdam; 1998.

16. Blacher J, Asmar J, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-7.
17. Lehmann ED, Cruickshank JK, Wright JS, Ross JR, Sharp P, Gosling RG. A prospective, longitudinal follow up study of non-invasive doppler ultrasound measurements of aortic compliance in non-insuline dependent diabetic patients. Workshop on Arterial Structure and Function, Versailles, France; January 1998.
18. 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: 2434-9.
19. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, 4th edn. Arnold, London, 1998.
20. Latson TW, Hunter WC, Katoh N, Sagawa K. Effect of nitroglycerin on aortic impedance, diameter, and pulse-wave velocity. *Circ. Res.* 1988; 62: 884-90.
21. Ian B Wilkinson and Carmel M McEniery. Arterial Stiffness, Endothelial Function And Novel Pharmacological Approaches Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2004; 31: 795-799. Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, Toumanidis ST, Kanakakis JE, Kostandonis D, et al. Pulse pressure in normotensives: a marker of cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001;14:195-9.
22. Gérard M. London. Role of Arterial Wall Properties in the Pathogenesis of Systolic Hypertension. *Am J Hypertens* 2005;18:19S-22S.
23. Asmar RG, Brunel PC, Pannier BM, Lacolley PJ, Safar ME. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 61 : 1066-70.
24. Draaijer P, Kool MJ, Maessen JM, van Bortel LM, de Leuw PW, van Hoof JP. Vascular distensibility and compliance in salt sensitive and salt resistant borderline hypertension. *J Hypertens* 1993; 11: 1199-207.
25. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In: Swales JD, editor. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific, 1994:85-102.
26. Lacolley P, Gautier S, Poirier B, Cambien F, Benetos A. Nitric Oxide synthase gene polymorphisms, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects. *J Hypertens* 1998; 16: 31-5.
27. Benetos A, Gautier S, Richard S, Topouchian J, Asmar R, Poirier O. Influence of angiotensin converting enzyme angiotensin 2 type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 94: 693-703.
28. Pojoga L, Gautier S, Blanch H, Guyene TT, Poirier O, Cambien F. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998; 11: 856-860.
29. Azra Mahmud and John Feely. Aldosterone-to-Renin Ratio, Arterial Stiffness, and the Response to Aldosterone Antagonism in Essential Hypertension. *Am J Hypertens*. 2005; 18: 50-55.
30. Chanudat X, Bauduceau B, Girerd X, Clement R, Celton H, Larroque P. The influence anthropometric factors, hemorheologic parameters and the level of arterial pressure on PWV. *J Mal Vasc* 1989; 14: 15-8.
31. Toto-Moukouo JJ, Achimastos A, Asmar R, Hughes CJ, Safar ME. Pulse wave velocity in patients with obesity and hypertension. *Am Heart J* 1986 ; 112: 136-140.
32. Giltay EJ, Lambert J, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition, in both men and women but by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia* 1999; 45: 214-21.

33. Asmar R, Topoichian J, Pannier B, Rudnichi A, Safar M. Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in a large population. The Complior study. *J hipertens* 1999; 17 Suppl 3: 59.
34. Nish Chaturvedia, Christopher J. Bulpittb, Sandra Leggettera, Rebekah Schiffb, Petros Nihoyannopoulosc, W. David Straina, Angela C Shored and Chakravarthi Rajkumarb Ethnic differences in vascular stiffness and relations to hypertensive target organ damage *Journal of Hypertension* 2004; 22:1731–1737.
35. Iftikhar J. Kullo, James B. Seward, C-Reactive Protein Is Related to Arterial Wave Reflection and Stiffness in Asymptomatic Subjects From the Community *AJH* 2005; 18: 1123–1129.
36. Azra Mahmud and John Feely. Arterial Stiffness Is Related to Systemic Inflammation in Essential Hypertension. *Hypertension* 2005; 46; 1118-1122.
37. Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, Toumanidis ST, Kanakakis JE, Kostandonis D, et al. Pulse pressure in normotensives: a marker of cardiovascular disease. *Am J Hypertens* 2001;14:195–9.
38. Khattar RS, Senior R, Lahiri A. Prognostic value of direct, continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *J Clin Hypertens* 2001;3:90– 8.
39. Mouloupoulos SD, Stamatelopoulos SF, Zakopoulos NA, Toumanidis SA, Nanas S, Papadakis JA, et al. Effect of 24-hour blood pressure and heart rate variations on left ventricular hypertrophy and dilatation in essential hypertension. *Am Heart J* 1990;119:1147–52.
40. Franklin SS, Gustin W, Wong ND. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*; 96: 308-15, 1997.
41. Verdecchia P. Prognostic value or ambulatory blood pressure: Current evidence and clinical implications. *Hypertension*; 35:844-51, 2000
42. Kario K, James GD, Marion R et al. The influence of work and home related stress on the levels and diurnal variation of ambulatory blood pressure and neurohumoral factors in employed women. *Hypertens Res*; 25:499-506, 2002
43. Linsell CR, Lightman SL, Mullen PE et al. Circadian rhythms of epinephrine and norepinephrine in man. *J Clin Endocrinol Metab*; 60: 1210-15, 1985
44. UZU T, Ishikawa K, Fujii T et al. Sodium restriction shifts circadian rhythm of blood pressure from nondipper to dipper in essential hypertension. *Circulation*; 96:1859-62, 1997.
45. Vagaonescu TD, Saadia D, Tuhim S et al. Hypertensive cardiovascular damage in patients with primary autonomic failure. *Lancet*; 355:725-26,2000
46. Cardillo C, DeFelice F, Campia U, Folli G. Psychophysiological reactivity and cardiac end organ changes in white coat hypertension. *Hypertension*. 1993;21:836-44.
47. Bidlingymer I, Burnier M, Bidlingymer M, et al. Isolated office hypertension: a prehypertensive state? *J Hypertens*. 1996;14:327-32100-Takegoshi T, Hirai J, Shimada T, Saga T, Kitoh C. The correlation between pulse wave velocity and diabetic angiopathy. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 1991; 28: 664-7.
48. Pickering TG. The ninth Sir George Pickering memorial lecture: ambulatory monitoring and the definition of hypertension. *J hipertens*. 1992; 10:401-9.

49. The Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
50. Westerbacka J, Vehkavaara S, Bergholm R, Wilkinson I, Cockcroft J, Yki-Jarvinen H. Marked resistance of the ability of insulin to decrease arterial stiffness characterizes human obesity. *Diabetes* 1999; 48: 821-7.
51. 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.
52. John P. Lekakis, Nikos A. Zakopoulos, Athanasios D. Protogerou, Theodoros G. Papaioannou, Vassilios Th. Kotsis, Vassiliki Ch. Pitiriga, Marios D. Tsitsirikos, Kimon S. Stamatelopoulos, Christos M. Papamichael, Myron E. Mavrikakis. Arterial stiffness assessed by pulse wave analysis in essential hypertension: relation to 24-h blood pressure profile. *International Journal of Cardiology* 2005; 102: 391– 395.
53. Yasmin and M.J.Brown. Similarities and differences between augmentation index and pulse wave velocity in the assessment of arterial stiffness. *Q J Med* 1999; 92:595-600.
54. Verdecchia P, Schillaci G, Boldrini F, Guerrieri M, Porcellati C. Sex, cardiac hypertrophy and diurnal variations in essential hypertension. *J Hypertens* 1992;10:683– 92.
55. Salvetti M, Muiesan ML, Rizzoni D, Bettoni G, Monteduro C, Cort C. Night time blood pressure and cardiovascular structure in a middle aged general population in northern Italy: the Vobarno Study. *J Hum Hypertens* 2001;15:879– 85.
56. Phillips RA, Butkevich A, Sheinart KF, Tuhim S. Dipping is superior to cusums analysis in assessment of the risk of stroke in a case-control study. *Am J Hypertens* 2001; 14: 649– 52.
57. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997;10:1201–7.
58. Giuseppe Mule, Santina Cottone, Rosalia Mongiovi`, Paola Cusimano, Giovanni Mezzatesta, Giovanna Seddio, Vito Volpe, Emilio Nardi, Giuseppe Andronico, Giuseppe Piazza, Giovanni Cerasola. Influence of the metabolic syndrome on aortic stiffness in never treated hypertensive patients. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2006; 16: 54-59.
59. Yasmin, Rosalba Falzone, and Morris J. Brown. Determinants of Arterial Stiffness in Offspring of Families With Essential Hypertension. *AJH* 2004; 17: 292–298.
60. Avolio AP, Fa-Quan D, Wei-Qiang L, Yao-Fei L, Zhen-Dong H, Lian-Fen X. Effect of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation* 1985; 71: 202-10.
61. Avolio A, O'Rourke M, Clyde K, Simmons L. Change of arterial distensibility with age in subjects with familial hypercholesterolemia. *Aust NZ J Med* 1985; Suppl 2: 56.
- 62-Blacher J, Demuth K, Guerin AP, Safar ME, Moatti N, London G. Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 535-41.
63. Mourad JJ, Pannier B, Blacher J, Rudnichi A, Benetos A, London GM, Safar ME: Creatinine clearance, pulse wave velocity, carotid compliance and essential hypertension. *Kidney Int* 2001; 59: 1834–1841.
64. Demuth K, Moatti N, Hanon O, Benoit MO, Safar M, Girerd X: Opposite effects of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation on

carotid artery geometry in asymptomatic adults. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1838–1843.

65. Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 29-33.

66. Singhal A, Farooqi IS, Cole TJ, O’Rahilly S, Fewtrell M, Kattahorn M. Influence of leptin on arterial distensibility. A novel link between obesity and cardiovascular disease. *Circulation* 2002;106:1919-24.

67. Failla M, Grappiolo A, Emanuelli G, Vitale G, Frascini N, Bigoni M. Sympathetic tone restrains arterial distensibility of healthy and atherosclerotic subjects. *J Hypertens* 1999; 17: 1117-23.

68. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau J-M, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202–1207.

69. Mule` G, Cottone S, Vadala` A, Volpe V, Mezzatesta G, Mongiovi` R. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Intern Med* 2004; 256: 22-9.

70. Yoji Nagai, Jerome L. Fleg, Mary K. Kemper, Tomasz M. Rywik. Carotid arterial stiffness as a surrogate for aortic stiffness: relationship between carotid artery pressure–strain elastic modulus and aortic pulse wave velocity. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 1999; 25: 181–188.