

Ελληνική Επιθεώρηση Αθηροσκλήρωσης 4(3):158–163

Hellenic Journal of Atherosclerosis 4(3):158–163

## Επίδραση των στατινών στην αρτηριακή σκληρία

Εν. Μήτσιου,<sup>1</sup> Β. Κώτσης,<sup>2</sup>  
Α. Καραγιάννης,<sup>1</sup> Β.Γ. Άθυρος<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,  
«Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

<sup>2</sup>Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου»  
Θεσσαλονίκης, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

**ΠΕΡΙΔΗΨΗ:** Η αρτηριακή σκληρία (arterial stiffness) αποτελεί πρώιμο δείκτη λειτουργικών και μορφολογικών αλλοιώσεων του τοιχώματος των αρτηριών και θεωρείται σήμερα προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η μείωση της ελαστικότητας των αγγείων συνεπάγεται αύξηση στην ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV). Οι ελαστικές ιδιότητες των αγγείων φαίνεται ότι επηρεάζονται από διάφορες παθολογικές καταστάσεις μεταξύ των οποίων και η δυσλιπιδαιμία, στην οποία η αρτηριακή σκληρία είναι αυξημένη. Η θεραπεία με στατίνες φαίνεται ότι εκτός από την ελάττωση των τιμών των λιπιδίων την οποία επιφέρει, προκαλεί και ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας, πιθανόν μέσω των πλειοτροπικών τους ιδιοτήτων.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αρτηριακή σκληρία, δυσλιπιδαιμία, στατίνες, pulse wave velocity (PWV), καρδιαγγειακά συμβάματα.

### 1. Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια σημαντική έρευνα έχει αρχίσει να γίνεται για τη συμβολή του ρόλου της αρτηριακής σκληρίας (arterial stiffness) στην παθογένεση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Η αρτηριακή σκληρία αποτελεί πρώιμο δείκτη λειτουργικών και μορφολογικών αλλοιώσεων του τοιχώματος του αγγείου. Η προοδευτική σκληρία του αρτηριακού τοιχώματος προκαλεί αρτηριοσκλήρυνση, ενώ η φλεγμονώδης διαδικασία που περιλαμβάνει την εναπόθεση λίπους μετα-

## The impact of statin therapy on arterial stiffness

Ev. Mitsiou,<sup>1</sup> V. Kotsis,<sup>2</sup>  
A. Karagiannis,<sup>2</sup> V.G. Athyros<sup>1</sup>

<sup>1</sup>2nd Propedeutic Department of Internal Medicine,  
“Hippokration” Hospital of Thessaloniki

<sup>2</sup>3rd Department of Internal Medicine, “Papageorgiou” Hospital  
of Thessaloniki, Medical School, Aristotle University  
of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

**ABSTRACT:** Arterial stiffness is an early detectable marker of functional and structural changes within the vessel wall. It is also believed to play a major role in the pathogenesis of cardiovascular events. A reduction of vessel elasticity results in an increase of Pulse Wave Velocity (PWV). The elastic properties of the vessels are affected by many pathological conditions, such as dyslipidemia, in which arterial stiffness is increased. Statin therapy apart from reducing lipid levels, leads to a decrease in arterial stiffness as well. This could be result of the multifactorial action these drugs.

**Key words:** Arterial stiffness, dyslipidemia, statin, pulse wave velocity (PWV), cardiovascular events.

έχει έσω-μέσου χιτώνα, προκαλεί αθηροσκλήρωση. Οι δύο αυτές οντότητες πολλές φορές συνυπάρχουν και επιτείνονται με την πάροδο του χρόνου.<sup>1</sup> Τόσο η αρτηριακή σκληρία όσο και το σύνολο των αιμοδυναμικών μεταβολών που αυτή προκαλεί, θεωρούνται σήμερα προγνωστικοί παράγοντες καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>2,3</sup>

Οι στατίνες (αναστολείς της HMG-CoA ρεδουκτάσης) θεωρούνται πρώτης γραμμής υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει το κλινικό όφελος από τη χρήση τους στην πρωτοπαθή και δευτεροπαθή πρόληψη των καρδιαγγειακών

Ευδοξία Μήτσιου

Κωνσταντινουπόλεως 49, 54 642 Θεσσαλονίκη  
Τηλ: 2310-892 651, Fax: 2310-835 965  
e-mail: mitsevi@gmail.com

Evdokia Mitsiou

49 Konstantinoupoleos street, GR-54 642 Thessaloniki, Greece  
Tel: (+30) 2310-892 651, Fax: (+30) 2310-835 965  
e-mail: mitsevi@gmail.com

συμβαμάτων.<sup>4</sup> Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν δείξει όφελος από τη χρήση των στατινών που όμως δεν σχετίζεται μόνο με την ελάττωση των λιπιδίων, αλλά και με τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, την αναστολή πολλαπλασιασμού των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων και την αντιθρομβωτική και αντιφλεγμονώδη δράση τους.<sup>5</sup> Τα παραπάνω αποτελούν τις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών, οι οποίες πιθανόν να επιφέρουν ευνοϊκή επίδραση και στην αρτηριακή σκληρία.

## 2. Παθοφυσιολογία

Η ελαστική ιδιότητα των αρτηριών ποικίλλει μεταξύ τους, με τις εγγύς αρτηρίες να είναι φυσιολογικά περισσότερο ελαστικές σε σχέση με τις περιφερικές. Η ετερογένεια αυτή οφείλεται σε μοριακές, κυτταρικές και ιστολογικές διαφορές μεταξύ τους και έχει ως αποτέλεσμα παθοφυσιολογικές μεταβολές, που οδηγούν σε ενίσχυση της πίεσης σφυγμού (pulse pressure amplification) στις περιφερικές αρτηρίες.<sup>6–9</sup> Αυτή η φυσιολογική «κλίση σκληρίας» (stiffness gradient) συνήθως αναστρέφεται με την πρόοδο της ηλικίας.<sup>10,11</sup> Η μείωση της ελαστικότητας της αορτής προκαλεί αύξηση της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV), δηλαδή του κύματος πίεσης που δημιουργείται από την εξώθηση του αίματος από την αριστερή κοιλία και αποτελεί τον αρτηριακό σφυγμό.<sup>12</sup> Οι φυσιολογικές τιμές της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος κυμαίνονται από 4–5 m/s στην ανιούσα αορτή, 5–6 m/s στην κατιούσα αορτή και 8–9 m/s στις λαγόνιες και μηριαίες αρτηρίες.<sup>13</sup> Η σκλήρυνση των κεντρικών αρτηριών και η αύξηση της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης και του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, την υπερτροφία αυτής, τη μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και τη μείωση της αιματικής ροής στα στεφανιαία αγγεία κατά τη διαστολή.<sup>14</sup> Ο συνδυασμός αυξημένης συστολικής και ελαττωμένης διαστολικής πίεσης μπορεί να προκαλέσει άμεσα υπενδοκαρδιακή ισχαιμία. Επίσης, η αυξημένη αρτηριακή σκληρία σχετίζεται άμεσα με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου μέσω πολλαπλών μηχανισμών (αυξημένη πίεση σφυγμού, αυξημένο πάχος τοιχώματος καρωτίδων, ανάπτυξη στενωτικών πλακών).<sup>15–17</sup> Φαίνεται ότι οι ελαστικές ιδιότητες των αρτηριών επηρεάζονται από διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η αρτηριακή υπέρταση,<sup>18</sup> ο σακχαρώδης διαβήτης,<sup>19,20</sup> η δυσλιπιδαιμία,<sup>21,22</sup> η χρονία νεφρική νόσος,<sup>23</sup> η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια,<sup>24</sup> το κάπνισμα και η παχυσαρκία.<sup>25,26</sup>

Μια άλλη έννοια που πρέπει να αναλυθεί είναι αυτή του δείκτη υποβοήθησης (Augmentation Index, AIx). Γενικά, η κυματομορφή της αρτηριακής πίεσης αποτελεί ένα σύνθετο φαινόμενο που αποτελείται από την προς τα εμπρός ώθηση του αίματος από την αριστερή κοιλία κατά τη συστολή και από την ποσότητα του αίματος που

ανακλάται στη ρίζα της αορτής κατά τη διαστολή (κυρίως στα σημεία διακλάδωσης του αρτηριακού δένδρου ή σε σημεία όπου παρατηρείται αυξημένη αντίσταση στη ροή αυτού). Όπως προαναφέρθηκε, σε περίπτωση ελάττωσης της ελαστικότητας των αγγείων, η ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV) αυξάνει με αποτέλεσμα το ανακλώμενο αίμα να φθάνει νωρίτερα στη ρίζα της αορτής και να προστίθεται στο προς τα εμπρός συστολικό κύμα. Το φαινόμενο αυτό οδηγεί σε ενίσχυση της συστολικής πίεσης και μετριέται μέσω του δείκτη υποβοήθησης (Augmentation Index, AIx), ο οποίος εκφράζει τον επί της εκατό λόγο της διαφοράς μεταξύ της δεύτερης και της πρώτης συστολικής κορυφής (P2–P1) προς την πίεση σφυγμού<sup>27,28</sup> (σχήμα 1).

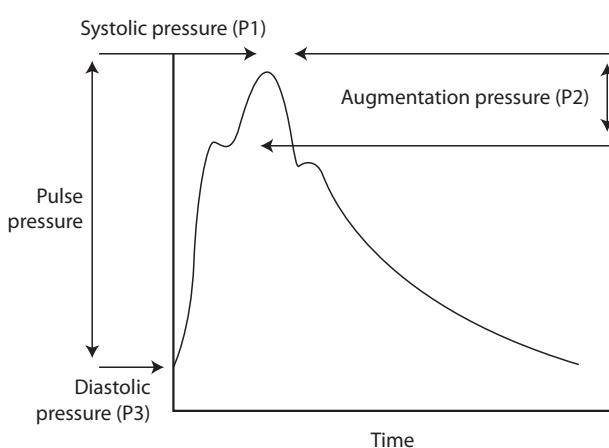
Ο δείκτης υποβοήθησης (AIx) επηρεάζεται από παραγοντες όπως το ύψος, η ηλικία, το φύλο, η διαστολική αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός, η υψηλή ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV).<sup>28,29</sup>

Τέλος, η κεντρική πίεση σφυγμού και η κεντρική συστολική πίεση αποτελούν δύο ακόμη παραμέτρους που συνθέτουν την ανάλυση του κύματος σφυγμού, οι οποίες μετρούνται στην καρωτίδα και δεν πρέπει να συγχέονται με τις αντίστοιχες περιφερικές μετρούμενες στη βραχιόνιο αρτηρία.<sup>13</sup>

Στο παρόν κείμενο θα γίνει αναφορά στη συσχέτιση αρτηριακής σκληρίας και δυσλιπιδαιμίας και πώς αυτή επηρεάζεται από τη θεραπεία με στατίνες.

## 3. Αρτηριακή σκληρία και καρδιαγγειακά συμβάματα

Η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV) αποτελεί αξιόπιστο μέτρο εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας και προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Όπως προαναφέρθηκε, αυξάνει σε κάθε περίπτωση μείωσης της ελαστικότητας της αορτής και σκλή-



**Σχήμα 1.** Ο δείκτης υποβοήθησης (Augmentation Index, AIx) αποτελεί τον επί της εκατό λόγο της διαφοράς μεταξύ της δεύτερης και της πρώτης συστολικής κορυφής (P2–P1) προς την πίεση σφυγμού.

ρυνσης των κεντρικών αρτηριών, οδηγώντας σε αύξηση της συστολικής πίεσης καθώς και σε δομικές και λειτουργικές μεταβολές της αριστερής κοιλίας.<sup>12,14</sup> Η τιμή 10 m/s έχει οριστεί ως το όριο πάνω από το οποίο ξεκινούν δομικές μεταβολές της αορτής και βλάβες σε όργανα στόχους σε υπερτασικούς μέσης ηλικίας.<sup>30</sup> Μια αύξηση της αρτηριακής σκληρίας προκαλεί πρώιμη επιστροφή του αντανακλώμενου κύματος στην όψιμη συστολή, επομένως αύξηση της κεντρικής πίεσης σφυγμού και της συστολικής πίεσης. Η αυξημένη συστολική πίεση προκαλεί με τη σειρά της αύξηση του φορτίου της αριστερής κοιλίας και των απαιτήσεων του μυοκαρδίου σε οξυγόνο, οδηγώντας έτσι σε προοδευτική υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.<sup>14</sup> Ενώ η διαστολική αρτηριακή πίεση και η μέση αρτηριακή πίεση παραμένουν σταθερές σε όλο το μήκος του αρτηριακού δένδρου, η συστολική αρτηριακή πίεση και η πίεση σφυγμού διαφέρουν σημαντικά. Σημαντική ενίσχυση στην πίεση σφυγμού συνήθως παρατηρείται μεταξύ της αορτής και της βραχιονίου αρτηρίας και καθορίζεται από πολλούς παράγοντες μεταξύ των οποίων η ηλικία.<sup>31</sup> Για αυτόν τον λόγο η περιφερική πίεση σφυγμού δεν αποτελεί αξιόπιστο μέτρο της κεντρικής πίεσης σφυγμού. Οι διαφορές αυτές μπορεί να αποκτήσουν κλινική σημασία, δεδομένου ότι η κεντρική πίεση σφυγμού είναι αυτή που καθορίζει το έργο της αριστερής κοιλίας. Οι κεντρικές πιέσεις είναι αυτές που οδηγούν σε βλάβη των οργάνων στόχος, όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος και οι νεφροί.<sup>32</sup> Έμμεσοι δείκτες αυτής της βλάβης αποτελούν η υπερτροφία και σκλήρυνση της αριστερής κοιλίας και του αριστερού κόλπου (atrio-ventricular coupling), η συστολική και κυρίως η διαστολική δυσλειτουργία (heart failure with preserved ejection fraction), η πάχυνση του τοιχώματος των καρωτίδων η ελάττωση του e-GFR (estimated Glomerular Filtration Rate) και εγκατάσταση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>33,34</sup>

Μετά τα 60–65 έτη, η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε συνδυασμό με αμετάβλητη ή ελαττωμένη διαστολική αρτηριακή πίεση επιφέρει αύξηση της πίεσης σφυγμού.<sup>35,36</sup> Αυτή η αύξηση, που θεωρούνταν φυσιολογική στους ηλικιωμένους, αποτελεί πλέον δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και καλύτερο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με τη συστολική αρτηριακή πίεση.<sup>35,36</sup> Οι Darne et al ήταν οι πρώτοι που κατέδειξαν τη συσχέτιση της αυξημένης πίεσης σφυγμού και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.<sup>37</sup> Ωστόσο τα αποτελέσματα εκείνης της μελέτης μειονεκτούσαν ως προς την κλινική ερμηνεία και την εφαρμογή στην καθημερινή πράξη.<sup>37</sup> Μεταξύ του 2000–2002 αρκετοί ερευνητές στηριζόμενοι σε μακροχρόνιες επιδημιολογικές μελέτες και σε δεδομένα κλινικών μελετών επί της υπερτασης, έθεσαν το ερώτημα του κατά πόσον η πίεση σφυγμού (Pulse Pressure, PP) ή η μέση αρτηριακή πίεση συνδέεται περισσότερο με τα καρδιαγγειακά συμβάματα.

Οι Blacher et al σε μια μετα-ανάλυση τριών μεγάλων κλινικών μελετών (EWPHE, Syst-Eur και Syst-China) επι 7.929 ηλικιωμένων υπερτασικών ασθενών κατέδειξε ότι η αύξηση της πίεσης σφυγμού και όχι η μέση αρτηριακή πίεση συνδέεται με τα καρδιαγγειακά συμβάματα.<sup>38</sup> Πίεση σφυγμού ευρύτερη από 10 mmHg σχετίζοταν με 15% υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας ( $P<0,001$ ), 22% υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας ( $P<0,001$ ), 17% υψηλότερο κίνδυνο θανατηφόρου ή μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και 13% υψηλότερο κίνδυνο θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων στεφανιαίων συμβαμάτων ( $P<0,05$ ).<sup>38</sup>

Οι Staessen et al ανέλυσαν στοιχεία 15.693 ασθενών ηλικίας άνω των 60 ετών με αμιγή συστολική υπέρταση ( $\Delta A\bar{P}>160$  mmHg και  $\Delta A\bar{P}<95$  mmHg), που συνέλεξαν από οκτώ κλινικές μελέτες (SHEP, Syst-Eur, Syst-China, EWPHE, HEP, STOP1, MRC1, MRC2).<sup>39</sup> Σκοπός ήταν να συσχετισθεί η θεραπεία της μεμονωμένης συστολικής αρτηριακής πίεσης με την ελάττωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών. Ο σχετικός κίνδυνος για τους ασθενείς με συστολική πίεση τουλάχιστον 10 mmHg υψηλότερη από την πίεση των 160 mmHg ανερχόταν στο 1,26 ( $P=0,0001$ ) για την ολική θνητότητα, 1,22 ( $P=0,02$ ) για το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και μόνο 1,07 ( $P=0,37$ ) για τα στεφανιαία συμβάματα. Ανεξάρτητα από τη συστολική πίεση, η διαστολική αρτηριακή πίεση σχετίζοταν με αντίστροφο τρόπο με την ολική θνητότητα, καταδεικνύοντας την πίεση σφυγμού ως παράγοντα κινδύνου.<sup>40</sup>

Οι Gasowski et al επέκτειναν τα αποτελέσματα της προηγούμενης ανάλυσης σε ασθενείς νεότερης ηλικίας (μέσος όρος 62,7 έτη).<sup>39</sup> Πίεση σφυγμού ευρύτερη από 10 mmHg σχετίζοταν με 6% ( $P=0,001$ ) υψηλότερο κίνδυνο ολικής θνητότητας, με 7% ( $P=0,01$ ) υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας, με 7% ( $P=0,03$ ) υψηλότερο κίνδυνο στεφανιαίων συμβαμάτων.<sup>41</sup>

Σε μια μετα-ανάλυση 11 μελετών, η οποία πραγματοποιήθηκε το 2010, έγινε προσπάθεια να δοθεί προγνωστική αξία στους αιμοδυναμικούς δείκτες που σχετίζονται με τις κεντρικές πιέσεις, προκειμένου για τα καρδιαγγειακά συμβάματα.<sup>42</sup> Παρατηρήθηκε ότι για μια αύξηση κατά 10 mmHg της κεντρικής συστολικής πίεσης, της κεντρικής πίεσης σφυγμού και του δείκτη υποβοήθησης (Aix) ο σχετικός κίνδυνος για τα ολικά καρδιαγγειακά συμβάματα ανερχόταν στο 1088 (95% CI 1040–1139), 1137 (95% CI 1063–1215) και 1318 (95% CI 1093–1588) αντίστοιχα.<sup>42</sup> Επιπρόσθετα κατέδειξε ότι αύξηση του δείκτη υποβοήθησης κατά 10% σχετίζόταν σχετικός κίνδυνος ανερχόταν στο 1384 (95% CI 1192–1606) για θνητότητα από κάθε αιτία. Ο δείκτης υποβοήθησης (Aix) θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τις περιφερικές πιέσεις, ενώ η κεντρική πίεση σφυγμού κατέχει μια οριακή ( $P=0,057$ ) προγνωστική αξία συγκριτικά με την περιφερική πίεση σφυγμού.<sup>42</sup> Τα παραπάνω καταδεικνύουν

την αξία των αιμοδυναμικών αυτών δεικτών ως ανεξάρτητων προγνωστικών παραγόντων για τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνητότητα από κάθε αιτία.<sup>42</sup>

#### 4. Αρτηριακή σκληρία και δυσλιπιδαιμία

Δυσλιπιδαιμία θεωρείται η κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αυξημένη ολική χοληστερόλη ( $>200$  mg/dL), από ελαττωμένη τιμής HDL χοληστερόλης ( $<40$  mg/dL για άνδρες ή  $<50$  mg/dL για γυναίκες) και/ή υψηλής τιμής τριγλυκεριδίων ( $>150$  mg/dL). Οι ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία χαρακτηρίζονται από υψηλότερη κεντρική πίεση σφυγμού και πιο δύσκαμπτα αγγεία παρά το γεγονός ότι η περιφερική πίεση μπορεί να είναι φυσιολογική.<sup>41,43</sup> Παρατηρείται επίσης ότι η ταχύτητα διάδοσης του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) και επομένως η αρτηριακή σκληρία είναι αυξημένες σε ασθενείς, που φέρουν τη μετάλλαξη στο ένζυμο της ακετυλ-τρανφεράσης της λεκιθίνης-χοληστερόλης και οι οποίοι χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης.<sup>44</sup> Επιπλέον, ο λόγος τριγλυκεριδίων/HDL αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα αρτηριακής σκληρίας τόσο σε ενήλικες ανεξαρτήτου ηλικίας, όσο και σε εφήβους, ειδικά σε εκείνους που χαρακτηρίζονται από κεντρικού τύπου παχυσαρκία και ανεξάρτητα από την ύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης ή υψηλής τιμής χοληστερόλης.<sup>45,46</sup> Ο λόγος αυτός αποτελεί έναν αδρό δείκτη εκτίμησης των μικρής πυκνότητας LDL σωματιδίων.<sup>46</sup>

Η θεραπεία με στατίνες μπορεί να οδηγήσει σε ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η αρτηριακή σκληρία αποτελεί έναν τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.<sup>41</sup>

#### 5. Στατίνες και αρτηριακή σκληρία

Η πρώτη μελέτη που έδειξε σχέση της αιμοδυναμικής της αορτής (κεντρικής αρτηριακής πίεσης και κύμα ανάκλασης) με τα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν η CAFE (Conduit Artery Function Evaluation),<sup>47</sup> υπομελέτη της ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial).<sup>48</sup> Η CAFE εξέτασε την επίδραση 2 διαφορετικών συνδυασμών αντιυπερτασικών φαρμάκων (αμλοδιπίνη ± περινδοπιρίλη έναντι ατενολόλης ± θειαζιδικά διουρητικά) στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και στην κεντρική αρτηριακή πίεση της αορτής και το κύμα ανάκλασης.<sup>47</sup> Η CAFE έδειξε ότι παρά την παρόμοια συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στη βραχιόνιο αρτηρία μεταξύ των ομάδων θεραπείας, δεν υπήρχαν σημαντικές μειώσεις στην κεντρική αρτηριακή πίεση της αορτής με το σχήμα της ατενολόλης.<sup>47</sup> Ανάλυση παλινδρόμησης έδειξε ότι η κεντρική αρτηριακή πίεση και η κεντρική διαφορά πίεσης μεταξύ ΣΑΠ και ΔΑΠ (πίεση σφυγμού) συσχετίζονται σημαντικά με το σύνολο των καρδιαγγειακών συμβάματων και την ανάπτυξη χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) στον πληθυσμό της μελέτης CAFE.<sup>47</sup> Αυτές οι διαφορές στην κεντρική αρτηριακή πίεση (άρα και στην αιμοδυναμική της αορτής) μπορεί να είναι

ένας πιθανός μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει τις διαφορές της κλινικής έκβασης μεταξύ των 2 ομάδων θεραπείας της υπέρτασης στη μελέτη ASCOT.<sup>47,48</sup>

Η ASCOT-LLA, ένας από τους βραχίονες της βασικής μελέτης στην οποία συγκρίθηκε η χρήση 10 mg ατορβαστατίνης έναντι εικονικού φαρμάκου, έδειξε ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβάματων κατά 36% (μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, θανατηφόρος στεφανιαία νόσος) και 27% στα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.<sup>48</sup> Σε μια άλλη εκ των υστέρων ανάλυση της υπομελέτης CAFÉ, πρωταρχικός σκοπός ήταν ο έλεγχος της υπόθεσης ότι η χορήγηση 10 mg ατορβαστατίνης θα είχε θετική επίδραση στην αρτηριακή σκληρία και μακροπρόθεσμα στον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά και εγκεφαλικά συμβάματα, συγκρινόμενη με εικονικό φάρμακο.<sup>47</sup> Ωστόσο, ενώ η χορήγηση στατίνης κατάφερε να ελαττώσει τα ολικά επίπεδα χοληστερόλης, την LDL-X και τα τριγλυκερίδια, απέτυχε να καταδείξει όφελος στην κεντρική αορτική πίεση και σε άλλους αιμοδυναμικούς δείκτες. Επομένως, τα οφέλη από τη χρήση των στατίνων στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου πιθανόν να προέρχονται από τη μείωση των επιπέδων των λιπιδίων και τις πλειοτροπικές τους ιδιότητες, μεταξύ των οποίων πιθανώς και της αρτηριακής σκληρίας, τουλάχιστον στην ομάδα της αμλοδιπίνης.<sup>47</sup>

Στον ελληνικό χώρο, σε μια μελέτη του 2003, έγινε προσπάθεια συσχέτισης της υπολιπιδαιμικής αγωγής με την αορτική σκληρία.<sup>49</sup> Η μελέτη περιελάμβανε 36 άτομα (25 άνδρες–11 γυναίκες), τα μισά εκ των οποίων έπασχαν από καρδιαγγειακή νόσο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 20 mg ατορβαστατίνης και η αορτική σκληρία ελέγχθηκε με διαθωρακικό υπέρρχο στο τέλος διαστήματος 2 ετών. Παρατηρήθηκε ελάττωση κατά 38% στα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, 46% της LDL-C, 29% των τριγλυκερίδιων καθώς και αύξηση 6% της HDL-C.<sup>45</sup> Όλες οι μεταβολές ήταν σημαντικές ( $P=0,029$ – $<0,0001$ ). Επίσης η αορτική σκληρία ελάττωση σημαντικά κατά 14% ( $P=0,019$ ) και διαπιστώθηκε βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας κατά 13% ( $P=0,008$ ).<sup>49</sup>

Το 2012 σε μια διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη μελέτη 22 ατόμων με ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια έγινε προσπάθεια συσχέτισης της χρήσης στατίνων και της βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της αρτηριακής σκληρίας και των δεικτών λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Συγκρίθηκαν δύο δόσεις ατορβαστατίνης 10 mg και 40 mg για χρονικό διάστημα 4 εβδομάδων, με την ομάδα της δόσης των 10 mg να αποτελεί την ομάδα ελέγχου. Η υψηλή δόση των 40 mg βελτίωσε με σημαντική διαφορά έναντι της ομάδας ελέγχου τις τιμές της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (Flow Mediated Dilatation) ( $P=0,001$ ) καθώς και του δείκτη υποβοήθησης (Augmentation Index) ( $P=0,046$ ), ο οποίος αποτελεί δείκτη εκτίμησης της αρτηριακής σκλη-

ρίας.<sup>50</sup> Επιπλέον, παρατηρήθηκε ελάττωση των επιπέδων της μεταλλοπρωτεΐνασης 9 (MMP-9) και του διαλυτού ενδοκυττάριου μορίου προσκόλλησης 1 (intracellular adhesion molecule 1/ICAM-1), που αποτελούν έμμεσους δείκτες της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Η διαφορά ήταν σημαντική και για τους δύο δείκτες ( $P=0,04$  και  $P<0,001$  αντίστοιχα).<sup>50</sup>

Σε μια άλλη μελέτη του 2013 (διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη) συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της χρήσης ατορβαστατίνης 10 mg έναντι εικονικού φαρμάκου σε υπερτασικούς ασθενείς που είχαν και δυσλιπιδαιμία για διάστημα 26 εβδομάδων.<sup>51</sup> Η αρτηριακή σκληρία εκτιμήθηκε μέσω της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος (pulse-wave velocity, PWV). Στο τέλος της μελέτης παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση του PWV ( $P<0,001$ ) στην ομάδα που ελάμβανε τα 10 mg της ατορβαστατίνης.<sup>51</sup> Επιπλέον, παρατηρήθηκε ελάττωση στην κεντρική αορτική συστολική πίεση ( $P<0,001$ ) καθώς και στην πίεση σφυγμού ( $P<0,05$ ).<sup>51</sup> Το τελικό συμπέρασμα από την εν λόγω μελέτη ήταν ότι ακόμη και μικρή δόση στατίνης (10 mg) επιφέρει σημαντική βελτίωση στην αρτηριακή σκληρία συγκριτικά με τη μη χρήση στατινών. Επίσης η μελέτη Atorvastatin Therapy: Effects On Reduction of Macrophage Activity (ATHEROMA),<sup>52</sup> που χρησιμοποίησε μικρή και μεγάλη δόση ατορβαστατίνης έδειξε ανάλογα αποτελέσματα.

Οι στατίνες, επίσης, φαίνεται ότι μειώνουν την αρτηριακή σκληρία και σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία με ύχωρις καρδιαγγειακή νόσο,<sup>53-56</sup> με την εμμηνόπαυση,<sup>57</sup> με χρονία νεφρική νόσο (XNN),<sup>58</sup> σε υπέρβαρους και παχύσαρκους,<sup>59</sup> με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2,<sup>60</sup> ή τύπου 1,<sup>61</sup> σε υγιείς άνδρες,<sup>62</sup> σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα<sup>63</sup> και σε ηλικιωμένους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση.<sup>64</sup> Αυτή η επίδραση των στατινών στην αρτηριακή σκληρία είναι πιθανό να μην είναι αποτέλεσμα της κατηγορίας των φαρμάκων (στατίνες), όπως φαίνεται από το γεγονός ότι η συγκεκριμένη στατίνη σε συγκεκριμένη δόση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον βαθμό της μείωσης της αρτηριακής σκληρίας.<sup>58-64</sup>

Ωστόσο υπάρχουν και μελέτες που αμφισβητούν τον ρόλο των άλλων παραγόντων κινδύνου στην εμφάνιση αρτηριακής σκληρίας και αξίζει να γίνει μια αναφορά και σε αυτές. Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2009, όπου εκτιμήθηκαν τα στοιχεία από 12 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης σε αυτή, παρατηρήθηκε μια σταθερή και ανεξάρτητη συσχέτιση της ταχύτητας διάδοσης του σφυγμικού κύματος (PWV) με την ηλικία και την αρτηριακή υπέρταση (91% και 90% αντίστοιχα). Ο σακχαρώδης διαβήτης συσχετίζοταν με την PWV στο 52% των μελετών, αλλά με ασθενέστερο τρόπο. Η πλειοψηφία όμως των μελετών δεν κατέδειξε συσχέτιση της PWV με το φύλο, την ολική χοληστερόλη, την LDL-C, την HDL-C, τα τριγλυκερίδια, το κάπνισμα ή τον δείκτη μάζας

σώματος. Επομένως η συνεισφορά των υπολοίπων παραγόντων –εξαιρουμένων της υπέρτασης και της ηλικίας– είναι μικρή ή μηδαμινή.<sup>65</sup>

## 6. Συμπεράσματα

Η αρτηριακή σκληρία οφείλεται σε πρώιμες αλλοιώσεις του τοιχώματος των αρτηριών και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Έχει δειχθεί ότι μεταξύ άλλων, σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην παθογένεσή της είναι και η δυσλιπιδαιμία. Υπάρχουν ενδείξεις από πρόσφατες μελέτες που δείχνουν οφέλη από τη θεραπεία με στατίνες, η οποία οδηγεί σε ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας αποτελεί έναν από τους μηχανισμούς μέσα από τους οποίους οι στατίνες ελαττώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας θεωρείται ότι οφείλεται όχι μόνο στην άμεση επίδραση των στατινών επί των επιπέδων των λιπιδίων, αλλά κυρίως στις πλειοτροπικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους.

## Βιβλιογραφία

1. Izzo JL Jr. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 341-352
2. Laurent S, Alivon M, Beaussier H, et al. Aortic stiffness as a tissue biomarker for predicting future cardiovascular events in asymptomatic hypertensive subjects. *Ann Med* 2012; 44: 93-97
3. Palatini P, Casiglia E, Gąsowski J, et al. Arterial stiffness, central hemodynamics, and cardiovascular risk in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2011; 7: 725-739
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278
5. Palaniswamy C, Selvaraj DR, Selvaraj T, et al. Mechanisms underlying pleiotropic effects of statins. *Am J Ther* 2010; 17: 75-78
6. Bezie Y, Lamaziere JM, Laurent S, et al. Fibronectin expression and aortic wall elastic modulus in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1027-1034
7. Fischer GM, Llauroado JG. Collagen and elastin content in canine arteries selected from functionally different vascular beds. *Circ Res* 1966; 19: 394-399
8. Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: A study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72: 1257-1269
9. Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension* 2005; 45: 1050-1055
10. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP, et al. Arterial alterations with ageing and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb* 1993, 13: 90-97
11. Boutouyrie P, Laurent S, Benetos A, et al. Opposite effects of ageing on distal and proximal large arteries in hypertensives. *J Hypertens* 1992; 10: 87-92
12. Nichols WW, Denardo SJ, Wilkinson IB, et al. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pressure waveform. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 295-303
13. 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: 2588-2605
14. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. *J Hypertens* 1995; 13: 943-952
15. Roman MJ, Saba PS, Pini R, et al. Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation* 1992; 86: 1909-1918
16. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: A population-based ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med* 1991; 229: 225-231
17. Zureik M, Ducimetiere P, Touboul PJ, et al. Common carotid intima-media thickness predicts occurrence of carotid atherosclerotic plaques longitudinal results from the ageing vascular study (EVA) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1622-1629
18. Simon AC, Levenson J, Bouthier J, et al. Evidence of early degenerative changes in large arteries in human essential hypertension. *Hypertension* 1985; 7:675-680
19. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, et al. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: The Hoorn Study. *Hypertension* 2004; 43:176-181
20. Schram MT, Schalwijk CG, Bootsma AH, et al. Advanced glycation end products are associated with pulse pressure in type 1 diabetes: The EURODIAB Prospective Complications Study. *Hypertension* 2005; 46: 232-237
21. Aggoun Y, Bonnet D, Sidi D, et al. Arterial mechanical changes in children with familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2070-2075
22. Wilkinson IB, Prasad K, Hall IR, et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1005-1011
23. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999; 99: 2434-2439
24. Giannattasio C, Failla M, Stella ML, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and radial artery compliance in patients with congestive heart failure. *Hypertension* 1995; 26: 491-496
25. Stefanidis C, Vlachopoulos C, Tsiamis E, et al. Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Ann Intern Med* 1998; 128: 426-434
26. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, et al. The metabolic syndrome, cardiopulmonary fitness, and subcutaneous trunk fat as independent determinants of arterial stiffness: The Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. *Arch Intern Med* 2005, 165: 875-882
27. Mackenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *QJM* 2002; 95: 67-74
28. Lemogoum D, Flores G, Van den Abeele W, et al. Validity of pulse pressure and augmentation index as surrogate measures of arterial stiffness during beta-adrenergic stimulation. *J Hypertens* 2004; 22: 511-517
29. Antonini-Canterin F, Carerj S, Di Bello V, et al. Arterial stiffness and ventricular stiffness: a couple of diseases or a coupling disease? A review from the cardiologist's point of view. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 36-43
30. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-1536
31. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension* 2009; 54:375-383
32. Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001; 38: 1461-1466
33. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension* 2007; 49:1202-1206
34. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Large and small artery cross-talk and recent morbidity-mortality trials in hypertension. *Hypertension* 2009; 54: 388-392
35. Casiglia E, Tikhonoff V, Mazza A, et al. Pulse pressure and coronary mortality in elderly men and women from general population. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 611-620
36. Mazza A, Pessina AC, Privato G, et al. Pulse pressure: An

- independent predictor of coronary and stroke mortality in elderly females from the general population. *Blood Pressure* 2001; 10: 205-211
37. Darne B, Girerd X, Safar M, et al. Pulsatile versus steady component of blood pressure: A cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400
  38. Blacher J, Staessen JA, Girerd X, et al. Pulse pressure not mean pressure determines cardiovascular risk in older hypertensive patients. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1085-1089
  39. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872
  40. Gasowski J, Fagard RH, Staessen JA, et al. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in hypertension: A metaanalysis of clinical trial control groups. *J Hypertens* 2002; 20: 145-151
  41. Wilkinson I, Cockcroft JR. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. *Adv Cardiol* 2007; 44: 261-277
  42. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865-1871
  43. Matsuo T, Iwade K, Hirata N, et al. Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia. *Heart Vessels* 2005; 20: 8-12
  44. van den Bogaard B, Holleboom AG, Duivenvoorden R, et al. Patients with low HDL-cholesterol caused by mutations in LCAT have increased arterial stiffness. *Atherosclerosis* 2012; 225: 481-485
  45. Shimizu Y, Nakazato M, Sekita T, et al. Association of arterial stiffness and diabetes with triglycerides-to-HDL cholesterol ratio for Japanese men: The Nagasaki Islands Study. *Atherosclerosis* 2013; 228: 491-495
  46. Urbina EM, Khouri PR, McCoy CE, et al. Triglyceride to HDL-C ratio and increased arterial stiffness in children, adolescents, and young adults. *Pediatrics* 2013; 131: 1082-1090
  47. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225
  48. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158
  49. Kontopoulos AG, Athyros VG, Pehlivanidis AN, et al. Long-term treatment effect of atorvastatin on aortic stiffness in hypercholesterolaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2003; 19: 22-27
  50. Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, et al. Dose-dependent effects of short term atorvastatin treatment on arterial wall properties and on indices of left ventricular remodeling in ischemic heart failure. *Atherosclerosis* 2013; 227: 367-372
  51. Kanaki AI, Sarafidis PA, Georgianos PI, et al. Effects of low-dose atorvastatin on arterial stiffness and central aortic pressure augmentation in patients with hypertension and hypercholesterolemia. *Am J Hypertens* 2013; 26: 608-616
  52. Sadat U, Howarth SP, Usman A, et al. Effect of low-and high-dose atorvastatin on carotid artery distensibility using carotid magnetic resonance imaging-a post-hoc sub group analysis of ATHEROMA (Atorvastatin Therapy: Effects On Reduction Of Macrophage Activity) Study. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 46-56
  53. Matsuo T, Iwade K, Hirata N, et al. Improvement of arterial stiffness by the antioxidant and anti-inflammatory effects of short-term statin therapy in patients with hypercholesterolemia. *Heart Vessels* 2005; 20: 8-12
  54. Wang F, Ye P, Luo L, et al. Association of serum lipids with arterial stiffness in a population-based study in Beijing. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 929-936
  55. Hongo M, Kumazaki S, Izawa A, et al. Low-dose rosuvastatin improves arterial stiffness in high-risk Japanese patients with dyslipidemia in a primary prevention group. *Circ J* 2011; 75: 2660-2667
  56. Hongo M, Tsutsui H, Mawatari E, et al. Fluvastatin improves arterial stiffness in patients with coronary artery disease and hyperlipidemia: A 5-year follow-up study. *Circ J* 2008; 72: 722-728
  57. Igase M, Kohara K, Tabara Y, et al. Low-dose rosuvastatin improves the functional and morphological markers of atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal women with dyslipidemia. *Menopause* 2012; 19: 1294-1299
  58. Fassett RG, Robertson IK, Ball MJ, Geraghty DP, Sharman JE, Coombes JS. Effects of atorvastatin on arterial stiffness in chronic kidney disease: A randomised controlled trial. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 235-241
  59. Orr JS, Dengo AL, Rivero JM, Davy KP. Arterial destiffening with atorvastatin in overweight and obese middle-aged and older adults. *Hypertension* 2009; 54: 763-768
  60. Mukherjee S, Mukhopadhyay P, Pandit K, Chowdhury S. Atorvastatin improves arterial stiffness in normotensive normolipidaemic persons with type 2 diabetes. *J Indian Med Assoc* 2008; 106: 716-719
  61. Haller MJ, Stein JM, Shuster JJ, et al. Pediatric Atorvastatin in Diabetes Trial (PADIT): A pilot study to determine the effect of atorvastatin on arterial stiffness and endothelial function in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 65-68
  62. Lunder M, Janić M, Habjan S, Sabović M. Subtherapeutic, low-dose fluvastatin improves functional and morphological arterial wall properties in apparently healthy, middle-aged males-a pilot study. *Atherosclerosis* 2011; 215: 446-451
  63. Tam LS, Li EK, Shang Q, et al. Effects of rosuvastatin on subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in rheumatoid arthritis: A randomized controlled pilot trial. *Scand J Rheumatol* 2011; 40: 411-421
  64. Wang J, Xu J, Zhou C, et al. Improvement of arterial stiffness by reducing oxidative stress damage in elderly hypertensive patients after 6 months of atorvastatin therapy. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14: 245-249
  65. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: A systematic review. *Hypertension* 2009; 54: 1328-1336