

Αξιολόγηση της περιφερικής και κεντρικής αρτηριακής πίεσης σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες: Δεδομένα και προβληματισμοί*

**Α. Ντινέρη
Α. Κόλλιας
Α. Αχείμαστος
Γ.Σ. Στεργίου**

**Κέντρο Υπέρτασης,
STRIDE Hellas-7,
Γ' Παθολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών,
ΝΝΘΑ "Σωτηρία",
Αθήνα**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διαπίστωση πως η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) μεταβάλλεται κατά μήκος του αρτηριακού δέντρου λόγω του φαινομένου ενίσχυσης της διαφορικής πίεσης, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι κεντρικές πιέσεις μπορούν σήμερα να εκτιμηθούν μη επεμβατικά και σχετίζονται καλύτερα με τις βλάβες οργάνων-στόχων και τα καρδιαγγειακά επεισόδια από όσο η ΑΠ στη βραχιόνιο αρτηρία, κατέστησαν τους δείκτες κεντρικής αιμοδυναμικής ιδιαίτερα ελκυστικούς για την έρευνα και την κλινική πράξη. Η εκτίμηση των κεντρικών πιέσεων φαίνεται να έχει μεγάλη σημασία στην αξιολόγηση της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης σε παιδιά και εφήβους. Η τελευταία αποτελεί τον συχνότερο φαινότυπο υπέρτασης στους νεαρούς ενήλικες, με διαφορετικούς, όμως, παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς συγκριτικά με τους ηλικιωμένους. Ενώ στους ηλικιωμένους η μεμονωμένη συστολική υπέρταση οφείλεται σε αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση και συνδέεται με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, στους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη ενίσχυση της διαφορικής πίεσης λόγω των ελαστικών ιδιοτήτων του αρτηριακού δέντρου, με συνέπεια υψηλή βραχιόνιο ΑΠ και φυσιολογική κεντρική αορτική ΑΠ. Η προγνωστική σημασία του φαινομένου αυτού είναι αβέβαιη και στις κατευθυντήριες οδηγίες 2013 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης διατυπώνεται επιφυλακτικότητα για την ενδεχόμενη αντιμετώπισή της. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των δεδομένων και η συζήτηση των προβλημάτων σχετικά με την εκτίμηση των κεντρικών πιέσεων στα παιδιά και εφήβους.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί στις μέρες μας την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως με την αρτηριακή υπέρταση να θεωρείται μείζων τροποποιήσιμος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Η αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης παραδοσιακά βασίζεται σε κλασικές μετρήσεις στο επίπεδο της βραχιονίου αρτηρίας. Τις τελευταίες δεκαετίες, ωστόσο, έχει γίνει σαφές ότι η κλασική περιφερική μέτρηση δεν παρέχει ακριβή εικόνα της αρτηριακής πίεσης κεντρικότερα στο αρτηριακό δέντρο. Πιο συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί ότι λόγω του φυσιολογικού φαινομένου

* Το ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης αυτής ενισχύθηκε οικονομικά από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

ενίσχυσης της διαφορικής πίεσης (pulse pressure amplification) που λαμβάνει χώρα κατά την πορεία διάδοσης του σφυγμικού κύματος από την καρδιά προς τις περιφερικές αρτηρίες, η συστολική αρτηριακή πίεση είναι υψηλότερη στη βραχιόνιο αρτηρία σε σύγκριση με την αορτή.¹ Μάλιστα, η θεωρία ότι η κεντρική αρτηριακή πίεση αντανακλά καλύτερα το φορτίο πίεσης στην καρδιά και στα μεγάλα αγγεία επιβεβαιώθηκε από μελέτες σε ενήλικες που δείχνουν καλύτερη προγνωστική αξία της κεντρικής έναντι της περιφερικής αρτηριακής πίεσης για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη θνητότητα.²⁻⁴ Νεότερες μη επεμβατικές τεχνικές μέτρησής της καθιστούν όλο και πιο διαθέσιμη την αξιολόγησή της στην κλινική πράξη προκειμένου να εκτιμηθεί ορθότερα ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει, επίσης, το γεγονός ότι η επίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης στα παιδιά και εφήβους παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δύο δεκαετίες,⁵ η οποία αποδίδεται κυρίως στην επιδημιολογική έκρηξη της παιδικής παχυσαρκίας. Μάλιστα, στις περισσότερες περιπτώσεις η υπέρταση παιδιών και εφήβων αντιπροσωπεύει περιπτώσεις πρώιμης εγκατάστασης ιδιοπαθούς υπέρτασης.⁶ Μακροχρόνιες μελέτες, επίσης, έχουν δείξει ότι η ιδιοπαθής υπέρταση των ενηλίκων έχει τις ρίζες της στην παιδική και εφηβική ηλικία (tracking).⁶⁻⁹ Εντούτοις, ακόμα δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα που να συσχετίζουν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο στα παιδιά, και συνεπώς οι τρέχουσες αντιλήψεις για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της υπέρτασης στην ηλικία αυτή βασίζονται κυρίως σε παραδοχές και επεκτάσεις από γνώσεις που έχουν αποκτηθεί σε μελέτες σε ενήλικες. Έτσι, σύμφωνα με τις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η μέτρηση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο κομμάτι κάθε κλινικής εξέτασης ρουτίνας σε όλα τα παιδιά ηλικίας άνω των 3 ετών, και η αξιολόγηση των τιμών αρτηριακής πίεσης που προκύπτουν από την κάθε μέθοδο αξιολόγησης (μετρήσεις στο ιατρείο, το σπίτι, ή με 24ωρη καταγραφή) να γίνεται βάσει πινάκων εκατοστιαίων θέσεων ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και το ύψος, οι οποίοι βασίζονται σε συγχρονικές μελέτες κατανομής.^{6,10-12}

Αναφορικά με την κεντρική αρτηριακή πίεση στα παιδιά, δεν υπάρχουν δεδομένα για τις φυσιολογικές τιμές, την ακρίβεια των μεθόδων εκτίμησής της και κυρίως για την κλινική της σημασία

στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Το γεγονός αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία μετά από παρατηρήσεις που υποστηρίζουν ότι λόγω των ελαστικών ιδιοτήτων του αρτηριακού δέντρου στην παιδική-εφηβική ηλικία η ενίσχυση του κεντρικού σφυγμικού κύματος είναι αυξημένη με συνέπεια μεγαλύτερη διαφωνία μεταξύ περιφερικής (βραχιονίου) και κεντρικής (αορτικής) αρτηριακής πίεσης συγκριτικά με ενήλικες. Υπάρχουν, μάλιστα, αναφορές για νεαρούς ενήλικες οι οποίοι παρουσιάζουν μεμονωμένη συστολική υπέρταση σε περιφερικές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης, ενώ οι τιμές της κεντρικής αρτηριακής πίεσης είναι φυσιολογικές ('spurious hypertension').¹³ Στις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες εκφράστηκε για πρώτη φορά διστακτικότητα όσον αφορά την αναγκαιότητα φαρμακευτικής παρέμβασης σε νέα άτομα με μεμονωμένη αύξηση της περιφερικής συστολικής πίεσης λόγω της έλλειψης δεδομένων.¹⁴⁻¹⁶

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την παθοφυσιολογία, τις μεθόδους και τεχνικές αξιολόγησης καθώς και την κλινική σημασία της κεντρικής αρτηριακής πίεσης, με ιδιαίτερη έμφαση στην παιδική και εφηβική ηλικία.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η αρτηριακή πίεση αποτελεί ένα δυναμικό φαινόμενο καθ' ότι είναι συνέπεια ενός περιοδικά ταλαντούμενου σφυγμικού κύματος που δημιουργείται κατά την καρδιακή συστολή από την εξώθηση αίματος από την αριστερή κοιλία μέσα στην αορτή για να οδεύσει στη συνέχεια κατά μήκος του αρτηριακού συστήματος προς την περιφέρεια.¹ Το σφυγμικό αυτό κύμα πίεσης μπορεί να υποστεί ανακλάσεις σε διάφορα σημεία της αγγειακής κοίτης (π.χ. σημεία διακλάδωσης) αναλόγως της δομής και των ιδιοτήτων των αρτηριών (ελαστικότητα, αγγειοκινητικός τόνος).¹ Τα πολλαπλά ανακλώμενα κύματα τελικά συνδυάζονται σε ένα μονήρες παλίνδρομο ανακλώμενο κύμα, το οποίο προστίθεται στο αρχικό-κεντρικό εξωθούμενο κύμα για να σχηματιστεί η τελική μορφή του σφυγμικού κύματος πίεσης.¹ Η πίεση προσαύξησης (augmentation pressure) αναφέρεται στο τμήμα της διαφορικής πίεσης το οποίο οφείλεται στην προσθήκη του ανακλώμενου κύματος πάνω στο πρωτογενές, εξωθούμενο κύμα.¹ Ως μέτρο αυτής της ενίσχυσης που προσφέρει το ανακλώμενο στο πρω-

τογενές κύμα χρησιμοποιείται ο «δείκτης προσαύξησης» πίεσης (augmentation index [AI] = πίεση προσαύξησης/διαφορική πίεση) ο οποίος μπορεί να ποσοτικοποιηθεί με τεχνικές ανάλυσης του σφυγμικού κύματος.¹ Η χρονική στιγμή κατά την οποία τα δύο κύματα συναντώνται, καθώς και η ένταση του ανακλώμενου κύματος, αποτελούν τις κύριες παραμέτρους που θα επηρεάσουν τελικά το επίπεδο της κεντρικής αρτηριακής πίεσης. Να σημειωθεί ότι η ενίσχυση του πίεσης σφυγμικού κύματος στην ουσία συνίσταται περισσότερο σε αλλαγή της μορφολογίας της κυματομορφής, και όχι τόσο σε αμυγή αύξηση της συνολικής έντασης του κύματος.¹ Με μαθηματικούς όρους, η ενίσχυση του σφυγμικού κύματος (ενίσχυση διαφορικής πίεσης) υπολογίζεται ως ο λόγος της διαφορικής πίεσης μεταξύ ενός κεντρικού (αορτή) και ενός περιφερικού (βραχιόνιος αρτηρία) σημείου του αρτηριακού δέντρου.¹

Μελέτες έχουν δείξει ότι η ηλικία, και πιο συγκεκριμένα η 'αρτηριακή γήρανση', αποτελεί τον σημαντικότερο καθοριστικό παράγοντα της ενίσχυσης της διαφορικής πίεσης.¹ Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν χαμηλότερη ενίσχυση λόγω αυξημένης αρτηριακής σκλήρυνσης και πρώιμης επιστροφής των ανακλώμενων κυμάτων, οι δε νεότεροι έχουν υψηλότερη ενίσχυση ως αποτέλεσμα των ελαστικών ιδιοτήτων του αρτηριακού δέντρου και της μειωμένης αρτηριακής σκλήρυνσης.¹ Μάλιστα, στην τελευταία ηλικιακή κατηγορία, η διαφορά μεταξύ της περιφερικής και κεντρικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να φτάσει ακόμη και τα 30 mmHg.¹ Επιπλέον, πληθυσμιακά δεδομένα από 10.613 άτομα ηλικίας 18-101 ετών (μελέτη Anglo-Cardiff Collaborative Trial [ACCT]) έδειξαν ότι ο λόγος της βραχιονίου προς την αορτική αρτηριακή πίεση μειώνεται με την ηλικία.¹⁷ Επίσης, η ίδια καθώς και άλλες μελέτες έδειξαν ότι οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα αλλά και η εγκατεστημένη στεφανιαία νόσος επηρεάζουν τη σχέση αυτή μειώνοντας την ενίσχυση της διαφορικής πίεσης. Επίσης, το γυναικείο φύλο έχει συνδεθεί με χαμηλότερη ενίσχυση, κυρίως λόγω ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών (μικρότερο ύψος).^{1,18} Επιπλέον, η χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα συσχετίζεται με υψηλότερη ενίσχυση, λόγω της παράτασης της φάσης καρδιακής εξώθησης που συνεπάγεται και του πρώιμότερου συγχρονισμού των δυο κυμάτων κατά τη φάση της συστολής.¹ Τέλος,

πρέπει να τονιστεί ότι πλειάδα άλλων φυσιολογικών, παθολογικών, διατροφικών και φαρμακευτικών παραμέτρων επιδρούν στη διαμόρφωση της ενίσχυσης της διαφορικής πίεσης.¹⁹ Ως εκ τούτου είναι αναγκαία η διεξαγωγή περισσότερων μελετών ώστε να σχηματιστεί μια ακριβέστερη και πιο ολοκληρωμένη εικόνα για το θέμα αυτό.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Η κεντρική αρτηριακή πίεση αναφέρεται συνήθως στην αρτηριακή πίεση που προσδιορίζεται σε αρτηρίες εγγύς της καρδιάς, δηλαδή στην αορτή και τις καρωτίδες, αγγεία τα οποία παρουσιάζουν σχεδόν παρόμοιες τιμές αρτηριακής πίεσης.¹⁹ Οι διαθέσιμες τεχνικές αξιολόγησης της κεντρικής πίεσης διακρίνονται σε επεμβατικές και σε μη επεμβατικές.

Οι επεμβατικές τεχνικές αποτελούν τη μέθοδο αναφοράς λόγω του ότι παρέχουν την δυνατότητα άμεσης «μέτρησης», μέσω αιμοδυναμικού καθετηριασμού, και όχι έμμεσου «υπολογισμού» της κεντρικής αρτηριακής πίεσης.^{1,19} Ωστόσο, χαρακτηρίζονται από σημαντικές τεχνικές δυσκολίες και υψηλό κόστος,⁴ στοιχεία τα οποία περιορίζουν την ευρεία χρησιμοποίησή τους στην κλινική πράξη, οπότε βρίσκουν εφαρμογή κυρίως για τις μελέτες αξιοπιστίας των μη επεμβατικών τεχνικών.

Μη επεμβατικές τεχνικές, οι οποίες παρέχουν δυνατότητα υπολογισμού και όχι άμεσης μέτρησης της κεντρικής αρτηριακής πίεσης, φαίνεται να έχουν φέρει την επανάσταση στην ευρύτερη εφαρμογή της αξιολόγησης της κεντρικής αρτηριακής πίεσης στην έρευνα και την καθημερινή κλινική πράξη. Η εκτίμηση των κυματομορφών της πίεσης μπορεί να γίνει είτε με άμεση, μη επεμβατική, καταγραφή στην κοινή καρωτίδα, είτε με καταγραφή στην κερκιδική αρτηρία και χρησιμοποίηση μαθηματικών συναρτήσεων μεταφοράς-μετασχηματισμού για την έμμεση εκτίμηση της κυματομορφής της αορτικής πίεσης.^{4,19}

Για την καταγραφή της κυματομορφής της κεντρικής πίεσης στην καρωτίδα μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε η τεχνική της τονομετρίας (applanation tonometry: καταγραφή των μηχανικών δυνάμεων που ασκούνται από το αρτηριακό τοίχωμα σε ένα μορφομετατροπέα-αισθητήρα, με δεδομένο ότι οι δυνάμεις αυτές είναι ανάλογες της εσωτερικής πίεσης της αρτηρίας), είτε η τεχνική της υπερηχογραφικής καταγραφής της μεταβολής της αρτηριακής διαμέτρου (echo-tracking: καταγραφή των

κυματομορφών μεταβολής της αρτηριακής διαμέτρου οι οποίες απορρέουν από τη διακύμανση της αρτηριακής πίεσης εντός του αγγείου).^{4,19} Για την βαθμονόμηση χρησιμοποιείται η μη επεμβατική μέτρηση της μέσης και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνιο αρτηρία, βάσει της παραδοχής ότι δεν υπάρχει διαφορά στις προαναφερθείσες πιέσεις μεταξύ αορτής και βραχιονίου αρτηρίας.⁴

Αναφορικά με την καταγραφή της κυματομορφής πίεσης στην κερκιδική αρτηρία, η βαθμονόμηση στηρίζεται στην (μη επεμβατική συνήθως) μέτρηση της αρτηριακής πίεσης της βραχιονίου, βάσει της παραδοχής ότι δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ αρτηριακής πίεσης στη βραχιόνιο και την κερκιδική αρτηρία, και τελικά η κυματομορφή της αορτικής πίεσης εκτιμάται από τη χρησιμοποίηση συναρτήσεων μεταφοράς-μετασχηματισμού.⁴ Οι εν λόγω συναρτήσεις έχουν προκύψει και επαληθευτεί κατά τη διάρκεια επεμβατικών καταγραφών, ωστόσο παραμένει αμφίβολο αν μπορούν να εφαρμοστούν αξιόπιστα σε όλους τους ασθενείς, σε όλες τις ηλικίες και σε όλες τις συνθήκες.^{1,4} Ως εκ τούτου, χρειάζεται μεγάλη προσοχή στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων, αφενός λόγω της χρησιμοποίησης των συναρτήσεων μεταφοράς, αφετέρου λόγω των σφαλμάτων εισόδου που μπορούν να προκύψουν από την μη επεμβατική καταγραφή της κυματομορφής πίεσης της κερκιδικής αρτηρίας, τη μη επεμβατική μέτρηση της βραχιονίου αρτηριακής πίεσης για τη βαθμονόμηση και των παραδοχών που υιοθετούνται για την εξαγωγή συμπερασμάτων.^{1,4,19}

Τελευταία, ιδιαίτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνει η χρήση συσκευών που εκτιμούν την κεντρική πίεση με μετρήσεις στη βραχιόνιο αρτηρία με ταλαντωσιμετρική μέθοδο. Συγκεκριμένα, με τη χρήση περιχειρίδας βραχιόνα καταγράφεται η κυματομορφή στη βραχιόνιο και στη συνέχεια με τη χρήση συναρτήσεων μεταφοράς-μετασχηματισμού υπολογίζεται η αορτική πίεση. Μάλιστα είναι διαθέσιμη και συσκευή 24ωρης καταγραφής κεντρικής και περιφερικής πίεσης με ταλαντωσιμετρική μέθοδο (Mobil-O-Graph),²⁰ γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό καθότι έχει αναγνωριστεί τελευταία ότι η ενίσχυση της διαφορικής πίεσης παρουσιάζει κινδύνους διακύμανση που σχετίζεται με αλλαγές στην καρδιακή συχνότητα, στις ανακλάσεις των κυμάτων και τις ελαστικές ιδιότητες του τοιχώματος των αρτηριών.²¹

Η αξιοπιστία των παραπάνω μεθόδων εκτίμησης της κεντρικής πίεσης δεν έχει ακόμα επαλη-

θευτεί συγκριτικά με τις επεμβατικές ενδοαορτικές μετρήσεις στα παιδιά. Ωστόσο, πρόσφατα δεδομένα από μελέτες σύγκρισης των αποτελεσμάτων με διαφορετικές μη επεμβατικές τεχνικές σε παιδιά, έδειξαν στενή συμφωνία μεταξύ τους, παρέχοντας μια ένδειξη ότι ενδεχομένως παρέχουν αξιόπιστη εκτίμηση της κεντρικής αρτηριακής πίεσης και σ' αυτήν την ηλικία.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΚΕΝΤΡΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ

Δεδομένα πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι η κεντρική πίεση σχετίζεται στενότερα απ' όσο η περιφερική με τη βλάβη οργάνων-στόχων και, κυρίως, προβλέπει καλύτερα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.^{1-4,21-30} Από πλευράς φυσιολογίας είναι λογικό ότι οι υψηλότερες κεντρικές πιέσεις σχετίζονται με αυξημένο μεταφορτίο και ενεργειακές απαιτήσεις της αριστερής κοιλίας.

Πράγματι, σε μελέτη 535 ατόμων (62% με υπέρταση), η κεντρική διαφορική πίεση σχετιζόταν ισχυρότερα με τον υπερηχογραφικό δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας, το πάχος έσω-μέσου χιτώνα των κοινών καρωτίδων και την ταχύτητα σφυγμικού κύματος συγκριτικά με την περιφερική διαφορική πίεση.²⁷ Επιπλέον, σε μελέτη 826 ατόμων (57% με υπέρταση), οι παράμετροι καρδιακής δομής καθώς και οι δείκτες δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας σχετίζονταν με δείκτες κεντρικής αιμοδυναμικής και κυρίως με την κεντρική συστολική πίεση.²⁹

Όσον αφορά τις προοπτικές μελέτες, πριν από μια δεκαετία οι Safar και συνεργάτες έδειξαν ότι σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου η κεντρική (καρωτιδική) διαφορική πίεση, και κυρίως η εξαφάνιση της ενίσχυσης της διαφορικής πίεσης, αποτελούσαν τους ισχυρότερους προγνωστικούς παράγοντες για θνητότητα οποιασδήποτε αιτιολογίας.³⁰ Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση 11 προοπτικών μελετών (5.648 ασθενείς με μέση διάρκεια παρακολούθησης 45 μήνες), οι δείκτες κεντρικής αιμοδυναμικής (κεντρική συστολική πίεση, κεντρική διαφορική πίεση και δείκτης προσάυξησης) παρουσίασαν ανεξάρτητη προγνωστική αξία για την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και τη θνητότητα. Η κεντρική διαφορική πίεση, μάλιστα, είχε οριακά καλύτερη προγνωστική αξία συγκριτικά με την περιφερική διαφορική πίεση ($p=0.057$).²

Μεγάλη σημασία έχει, επίσης, η αναγνώριση του γεγονότος ότι η αποτελεσματικότητα των α-

ντιυπερτασικών φαρμάκων μπορεί να διαφέρει παρά τη συγκρίσιμη δράση τους στη μείωση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης.^{1,28,31} Πέρα από τις αναμενόμενες επιδράσεις στη μείωση των περιφερικών αντιστάσεων ή/και της καρδιακής παροχής, κάποια από τα διαθέσιμα φάρμακα έχουν πρόσθετη επίδραση στην κεντρική αιμοδυναμική που σχετίζεται με την τροποποίηση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών και των ανακλάσεων των κυμάτων.^{1,31} Συγκεκριμένα, τα νεότερα αντιυπερτασικά, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης και οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, προκαλούν αύξηση της ενίσχυσης της διαφορικής πίεσης μέσω αγγειοδιαστολής και μείωσης των ανακλάσεων των κυμάτων.^{1,31} Μάλιστα, μερικές από αυτές τις επιδράσεις τους εξηγούν εν μέρει τα ευνοϊκότερα αποτελέσματα που παρουσίασε η κατηγορία των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου και των αποκλειστών διαύλων ασβεστίου συγκριτικά με τους β-αποκλειστές όσον αφορά τη θνητότητα στη υπομελέτη CAFE της μελέτης ASCOT28 και τη δομή της αριστεράς κοιλίας στη μελέτη REASON.³²

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, η προοπτική χρησιμοποίησης των κεντρικών πιέσεων για την αξιολόγηση και διαστρωμάτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου στην κλινική πράξη φαίνεται ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα και ελκυστική.

ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΠΙΕΣΗ ΣΤΗ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΣΥΣΤΟΛΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ

Η υπέρταση στα παιδιά και τους εφήβους αποτελεί μια σχετικά παραγνωρισμένη νοσολογική οντότητα. Σήμερα είναι γνωστό ότι, όχι μόνο δεν είναι σπάνια, αλλά επιπλέον η επίπτωσή της αυξάνεται στο πληθυσμό των παιδιών και των εφήβων,³³⁻³⁴ αποδιδόμενη κυρίως στις επιδημικές διαστάσεις που έχει λάβει η παιδική και εφηβική παχυσαρκία, αλλά και σε άλλες αλλαγές που έχουν συντελεστεί στον σύγχρονο τρόπο ζωής των παιδιών (μειωμένη σωματική δραστηριότητα, αυξημένος χρόνος στην τηλεόραση και τον ηλεκτρονικό υπολογιστή, κλπ).³⁵⁻³⁶ Επιπλέον, έχει αναγνωριστεί ότι στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για πρώιμη εγκατάσταση πρωτοπαθούς (ιδιοπαθούς) υπέρτασης.

Η γνώση ότι η αρτηριακή γήρανση θεωρείται ο κύριος παράγοντας που σχετίζεται με χαμηλή ε-

νίσχυση διαφορικής πίεσης^{1,17,37} έχει καταστήσει ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα τη μελέτη των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων στα παιδιά και τους εφήβους. Η αυξημένη ενίσχυση της διαφορικής πίεσης που παρατηρείται σε μικρότερες ηλικίες οδηγεί σε περιπτώσεις σημαντικής διαφωνίας μεταξύ κεντρικής και περιφερικής αρτηριακής πίεσης. Το φαινόμενο της «ψευδούς συστολικής υπέρτασης» (spurious hypertension) αναφέρεται σε περιπτώσεις νέων ατόμων με υψηλή περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση και φυσιολογική κεντρική πίεση. Ο όρος αυτός χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά από τους O'Rourke και συνεργάτες για να περιγράψει ψηλούς, νεαρούς άνδρες με ελαστική αορτή που είχαν υψηλή περιφερική αρτηριακή πίεση αλλά χαμηλή κεντρική πίεση,³⁸ διαφορά η οποία αποδίδεται σε μεγάλη ενίσχυση της διαφορικής πίεσης. Η ύπαρξη του φαινομένου αυτού επιβεβαιώθηκε και σε μεταγενέστερη μελέτη από τους Mahmud και συνεργάτες οι οποίοι παρατήρησαν το φαινόμενο κυρίως σε νεαρούς άνδρες, υγιείς, αθλητικά δραστήριους, ψηλούς και μη καπνιστές.³⁹ Αργότερα, οι McEniery και συνεργάτες δεν διαπίστωσαν διαφορά στην ενίσχυση διαφορικής πίεσης μεταξύ ατόμων με «ψευδή συστολική υπέρταση» και ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, όπως επίσης δεν παρατήρησαν συσχέτιση με την καπνιστική συνήθεια και την άσκηση.⁴⁰ Φάνηκε όμως ότι τα άτομα με «ψευδή συστολική υπέρταση» ήταν πιθανότερο να είναι άνδρες, με μεγαλύτερο ύψος, σωματικό βάρος και δείκτη μάζας σώματος.⁴⁰ Τελικά, συμπεράναν ότι η «ψευδής συστολική υπέρταση» στους νέους ίσως δεν είναι μια καλοήθης κατάσταση καθώς οι κεντρικές πιέσεις, αν και εντός φυσιολογικών ορίων, ήταν πιο υψηλές σε σχέση με τα νορμοτασικά άτομα.⁴⁰ Πιο πρόσφατα, οι Hulsen και συνεργάτες σε μελέτη μεγάλου πληθυσμιακού δείγματος νεαρών ατόμων παρατήρησαν ότι η «ψευδής συστολική υπέρταση» αφορούσε κυρίως νεαρούς άνδρες και, εκτός από το σωματικό βάρος και το δείκτη μάζας σώματος, κανένας άλλος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου δεν διέφερε μεταξύ της ομάδας των ατόμων με «ψευδή συστολική υπέρταση» και εκείνης των νορμοτασικών ή των υπερτασικών.⁴¹ Επίσης, διαπιστώθηκε ότι οι νεαροί άνδρες με «ψευδή συστολική υπέρταση» παρουσίαζαν υψηλότερη περιφερική και κεντρική συστολική πίεση, υψηλότερη διαστολική, διαφορική και μέση αρτηριακή πίεση, καθώς και υψηλότερη ενίσχυση διαφορικής πίεσης, σε σχέση με τους νορμοτασικούς.⁴¹ Μάλιστα, όταν

οι ίδιοι μελετητές υπολόγισαν τον 20ετή κίνδυνο για στεφανιαία νόσο (Framingham risk score) με βάση τη διαστολική αρτηριακή πίεση φάνηκε ότι τα άτομα με «ψευδή συστολική υπέρταση» βρίσκονταν σε ενδιάμεσο κίνδυνο σε σχέση με τους νορμοτασικούς και τους υπερτασικούς.⁴¹ Αν και η διαφορά αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική σε σχέση με τους νορμοτασικούς, το εύρημα αυτό μπορεί να υποδηλώνει ότι βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν υπέρταση και στεφανιαία νόσο στη μετέπειτα ζωή τους.⁴¹

Η αξιολόγηση της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, η οποία αποτελεί τον συχνότερο φαινότυπο αυξημένης αρτηριακής πίεσης στις νεαρές ηλικίες (κυρίως στους άνδρες)^{16,42} αλλά και στους ηλικιωμένους άνω των 60 ετών,^{16,43} αποκτά επίσης ξεχωριστή σημασία με βάση την αξιολόγηση της ενίσχυσης της διαφορικής πίεσης. Πιο συγκεκριμένα, η εν λόγω κατάσταση στους ηλικιωμένους συνδέεται με αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση, αυξημένες ανακλάσεις κυμάτων με πρόωμη επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων και χαμηλότερη ενίσχυση της διαφορικής πίεσης,^{16,44} και ως εκ τούτου χρειάζεται θεραπευτική αντιμετώπιση. Η συσχέτισή της με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων σε μη θεραπευόμενους ηλικιωμένους ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση, καθώς και το σημαντικό όφελος από την παρέμβαση με αντιυπερτασική αγωγή έχει επιβεβαιωθεί από μεγάλες μακροχρόνιες μελέτες.^{15,45-47} Αντίθετα, στους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες, ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης είναι εντελώς διαφορετικός και η διαφορική πίεση της βραχιονίου δεν αποτελεί έγκυρο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου, κυρίως λόγω της αυξημένης ενίσχυσης της διαφορικής πίεσης.^{16,48} Έτσι, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 αναφέρουν για πρώτη φορά τον όρο της 'περιφερικής' (βραχιονίου) αρτηριακής πίεσης στις νεαρές ηλικίες και εκφράζουν διστακτικότητα όσον αφορά τη χρησιμότητα φαρμακευτικής παρέμβασης πέραν των αλλαγών στο τρόπο ζωής σε νεαρά άτομα με μεμονωμένη περιφερική συστολική υπέρταση, κυρίως λόγω έλλειψης δεδομένων.¹⁴ Βέβαια, τα άτομα αυτά δεν μπορούν να χαρακτηριστούν ως «φυσιολογικός» πληθυσμός, αλλά μάλλον αντιπροσωπεύουν έναν ενδιάμεσο φαινότυπο, αφού τις περισσότερες φορές παρουσιάζουν υψηλότερη διαστολική αρτηριακή πίεση και υψηλότερη συστολική κεντρική πίεση σε σχέση με νορμοτασικά άτομα ίδιας ηλι-

κίας.^{1,14,16} Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι τα άτομα αυτά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά με εφαρμογή μη φαρμακολογικών μέτρων για το ενδεχόμενο εξέλιξης σε ιδιοπαθή υπέρταση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Οι κεντρικές αρτηριακές πιέσεις αναμένεται να διαδραματίσουν πρωταγωνιστικό ρόλο τα επόμενα χρόνια στην αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς φαίνεται να σχετίζονται ισχυρότερα με τη βλάβη οργάνων-στόχων και να προβλέπουν καλύτερα τα καρδιαγγειακά επεισόδια συγκριτικά με την περιφερική αρτηριακή πίεση. Αρκετά ενδιαφέροντα είναι μάλιστα τα δεδομένα για τη διαφορετική φαρμακολογική ανταπόκριση που παρουσιάζουν στις διάφορες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, η οποία, αν κατανοηθεί καλύτερα, ίσως οδηγήσει σε καταλληλότερες και αποτελεσματικότερες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Ιδιαίτερα επιβοηθητικό είναι, επίσης, το γεγονός της συνεχούς βελτίωσης των τεχνικών μη επεμβατικής εκτίμησης των κεντρικών αιμοδυναμικών παραμέτρων. Αναφορικά με τα παιδιά και τους εφήβους, οι διαθέσιμες γνώσεις για τη σημασία των κεντρικών πιέσεων είναι ελάχιστες. Εντούτοις, το επιστημονικό ενδιαφέρον για αυτήν την ηλικία είναι έντονο καθώς οι νεαροί ενήλικες, λόγω των ιδιαίτερων ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών τους, παρουσιάζουν μεγαλύτερη αναντιστοιχία μεταξύ των τιμών της κεντρικής και περιφερικής αρτηριακής πίεσης και αυτό φαίνεται να στερεί από την τελευταία μεγάλο μέρος της προγνωστικής της αξίας. Τυπικό παράδειγμα τέτοιας αναντιστοιχίας αποτελεί το φαινόμενο της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης η οποία αποτελεί τον συχνότερο φαινότυπο αυξημένης αρτηριακής πίεσης στις νεαρές ηλικίες. Η οντότητα αυτή παραμένει, εν πολλοίς, ανεξερεύνητη και ίσως αντιπροσωπεύει ενδιάμεσο φαινότυπο καρδιαγγειακού κινδύνου που ενδεχομένως χρήζει θεραπευτικής παρέμβασης. Επίσης, η έλλειψη δεδομένων για τις φυσιολογικές τιμές των δεικτών κεντρικής πίεσης στην εν λόγω ηλικία επιτείνει τη σύγχυση που επικρατεί για το θέμα αυτό. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή έρευνας ώστε να διαλευκανθούν οι σύνθετοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί διαμόρφωσης της κεντρικής αρτηριακής πίεσης στα παιδιά και τους εφήβους, να αναδειχθούν αξιόπιστες μέθοδοι αξιολόγησής της και να τεκμηριωθεί η κλινική σημασία της και η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση.

SUMMARY

Ntineri A, Kollias A, Achimastos A, Stergiou G.S. Assessment of peripheral and central blood pressure in children, adolescents and young adults: Evidence and research questions. *Arterial Hypertension* 2013; 22: 177-185.

The knowledge that the blood pressure (BP) varies along the arterial tree due to pulse pressure amplification, together with the fact that the central (aortic) pressure can be estimated non-invasively and is more strongly associated with target-organ damage and cardiovascular events than brachial BP, have rendered the central hemodynamic indices attractive tools in clinical research and practice. The evaluation of central BP appears to be crucial in the case of the isolated systolic hypertension in children and adolescents. The latter is the most common hypertension phenotype in the young individuals and associated with different pathophysiological mechanisms than in the elderly. Isolated systolic hypertension in the elderly is attributed to increased arterial stiffness and is associated with high cardiovascular risk, whereas in adolescents and young adults it might be associated with increased pulse pressure amplification due to the elastic properties of the arterial tree and is characterized by elevated brachial BP and normal central BP ('spurious systolic hypertension'). The prognostic significance of the latter phenomenon is unknown and in the 2013 guidelines of the European Society of Hypertension uncertainty was expressed on the optimal management of such cases. The present review aims to present the current evidence and the research questions regarding the central BP evaluation in children and adolescents.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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: 375-83.
2. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010, 31: 1865-71.
3. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, et al. Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension* 2007; 50: 197-203.
4. Protogerou AD, Papaioannou TG, Blacher J, Papamichael CM, Lekakis JP, Safar ME. Central blood pressures: do we need them in the management of cardiovascular disease? Is it a feasible therapeutic target? *J Hypertens* 2007; 25: 265-72.
5. Din-Dzietham R, Liu Y, Bielo MV, Shamsa F. High blood pressure trends in children and adolescents in national surveys, 1963 to 2002. *Circulation* 2007; 116: 1488-96.
6. Lurbe E, Cifkova R, Cruickshank JK, et al. European Society of Hypertension. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2009; 27: 1719-42.
7. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adulthood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation* 2008; 117: 3171-80.
8. Kollias A, Patsiotou K, Karpettas N, Roussias L, Stergiou GS. Tracking of blood pressure from childhood to adolescence in a Greek cohort. *Eur J Public Health* 2012; 22: 389-93.
9. Bao W, Threefoot SA, Srinivasan SR, Berenson GS. Essential hypertension predicted by tracking of elevated blood pressure from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Am J Hypertens* 1995; 8: 657-65.
10. Karpettas N, Kollias A, Vazeou A, Stergiou GS. Office, ambulatory and home blood pressure measurement in children and adolescents. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 1567-78.
11. Karpettas N, Nasothimiou E, Kollias A, Vazeou A, Stergiou GS. Ambulatory and home blood pressure monitoring in children and adolescents: diagnosis of hypertension and assessment of target-organ damage. *Hypertens Res* 2013; 36: 285-92.
12. Stergiou GS, Karpettas N, Panagiotakos DB, Vazeou A. Comparison of office, ambulatory and home blood pressure in children and adolescents on the basis of normalcy tables. *J Hum Hypertens* 2011; 25: 218-23.
13. Krzesinski JM, Saint-Remy A. Spurious systolic hypertension in youth: what does it really mean in clinical practice? *J Hypertens* 2006; 24: 999-1001.
14. Mancina G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members: 2013 ESH/ESC 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). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-357.
15. O'Rourke MF, Adji A. Guidelines on guidelines: focus on isolated systolic hypertension in youth. *J Hypertens* 2013; 31: 649-54.
16. Protogerou AD, Blacher J, Safar ME. Isolated systolic hypertension: 'to treat or not to treat' and the role of central haemodynamics. *J Hypertens* 2013; 31: 655-8.
17. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and pulse wave velocity. The Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1753-60.
18. Gatzka CD, Kingwell BA, Cameron JD, et al. ANBO2

- investigators. Gender differences in the timing of arterial wave reflection beyond differences in body height. Australian Comparative Outcome Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor- and Diuretic-Based Treatment of Hypertension in the Elderly. *J Hypertens* 2001; 19: 2197-203.
19. Papaioannou TG, Moris D, Protogerou A, Stefanadis C. Central blood pressure: Non-invasive methods and technology for its estimation. *Arch Hellen Med* 2011; 28: 351-64.
 20. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, et al. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens* 2012; 25: 876-82.
 21. Protogerou AD, Smulyan H, Safar ME. Closer to noninvasive out-of-office aortic blood pressure assessment: a time to think and act. *Hypertension* 2011; 58: 765-7.
 22. Agabiti-Rosei E, Mancia G, O'Rourke MF, et al. Central blood pressure measurements and antihypertensive therapy. A consensus document. *Hypertension* 2007; 50: 154-60.
 23. Boutouyrie P, Bussy C, Hayoz D, et al. Local pulse pressure and regression of arterial wall hypertrophy during long-term antihypertensive treatment. *Circulation* 2000; 101: 2601-6.
 24. Boutouyrie P, Bussy C, Lacolley P, Girerd X, Laloux B, Laurent S. Association between local pulse pressure, mean blood pressure, and large-artery remodeling. *Circulation* 1999; 100: 1387-93.
 25. Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Pini R, Pickering T, Devereaux R. Impact of arterial stiffening on left ventricular structure. *Hypertension* 2000; 36: 489-94.
 26. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D, et al. Aortic Blood Pressure and Survival Study Group. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension* 2008; 51: 848-55.
 27. Neisius U, Bilo G, Taurino C, et al. Association of central and peripheral pulse pressure with intermediate cardiovascular phenotypes. *J Hypertens* 2012; 30: 67-74.
 28. 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: 1213-25.
 29. Zhang Y, Li Y, Ding FH, Sheng CS, Huang QF, Wang JG. Cardiac structure and function in relation to central blood pressure components in Chinese. *J Hypertens* 2011; 29: 2462-8.
 30. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 2002; 39: 735-8.
 31. Protogerou AD, Stergiou GS, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: Evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 272-89.
 32. de Luca N, Asmar RG, London GM, O'Rourke MF, Safar ME. REASON Project Investigators. Selective reduction of cardiac mass and central blood pressure on low-dose combination perindopril/indapamide in hypertensive subjects. *J Hypertens* 2004; 22: 1623-30.
 33. Muntner P, He J, Cutler JA, Wildman RP, Whelton PK. Trends in blood pressure among children and adolescents. *JAMA* 2004; 291: 2107-13.
 34. Kollias A, Antonodimitrakis P, Grammatikos E, Chatziantonakis N, Grammatikos EE, Stergiou GS. Trends in high blood pressure prevalence in Greek adolescents. *J Hum Hypertens* 2009; 23: 385-90.
 35. Kollias A, Skliros E, Stergiou GS, Leotsakos N, Saridi M, Garifallos D. Obesity and associated cardiovascular risk factors among schoolchildren in Greece: a cross-sectional study and review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 929-38.
 36. Torrance B, McGuire KA, Lewanczuk R, McGavock J. Overweight, physical activity and high blood pressure in children: a review of the literature. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 139-49.
 37. Segers P, Mahieu D, Kips J, et al. On behalf of the Asklepios investigators. Amplification of the pressure pulse in the upper limb in healthy, middle-aged men and women. *Hypertension* 2009; 54: 414-20.
 38. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med* 2000; 5: 141-5.
 39. Mahmud A, Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries. *Am J Hypertens* 2003; 16: 229-32.
 40. McEniery CM, Yasmin, Wallace S, et al. ENIGMA Study Investigators. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults. *Hypertension* 2005; 46: 221-6.
 41. Hulsen HT, Nijdam ME, Bos WJ, et al. Spurious systolic hypertension in young adults: prevalence of high brachial systolic blood pressure and low central pressure and its determinants. *J Hypertens* 2006; 24: 1027-32.
 42. Grebla RC, Rodriguez CJ, Borrell LN, Pickering TG. Prevalence and determinants of isolated systolic hypertension among young adults: the 1999-2004 US National Health And Nutrition Examination Survey. *J Hypertens* 2010; 28: 15-23.
 43. Franklin SS, Milagros JJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Hypertension* 2001; 37: 869-74.
 44. Wallace SM, Yasmin, McEniery CM, et al. Isolated systolic hypertension is characterized by increased aortic stiffness and endothelial dysfunction. *Hypertension* 2007; 50: 228-33.
 45. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons

- with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265: 3255-64.
46. *Staussen JA, Fagard R, Thijs L, et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
47. *Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA.* Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-9.
48. *Wilkinson IB, Franklin SS, Hall IR, Tyrrell S, Cockcroft JR.* Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects. *Hypertension* 2001; 38: 1461-6.