

Koroner Arter Hastalığının ve Yaygınlığının Bir Prediktörü: Aortik Nabız Dalga Hızı

A PREDICTOR OF PRESENCE AND EXTENT OF CORONARY ARTERY DISEASE: AORTIC PULSE WAVE VELOCITY

Dr. Hüseyin YILMAZ,^a Dr. Habib ÇİL,^a Dr. İbrahim DEMİR,^a Dr. İbrahim BAŞARICI^a

^aKardiyoloji AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Amaç: Aortik nabız dalga hızı (NDH) kardiyovasküler hastalıkların bir prediktörü olarak farklı hasta gruplarında çalışılmıştır. Son yıllarda aortik kompliyansın böbrek hastalıkları ve hipertansif hasta gruplarında primer koroner olayları öngörmedeki rolleri ortaya konulmuştur. Fakat, aortik NDH'nin koroner arter hastalıklarının mevcudiyeti veya yaygınlığını öngörmedeki rolü çalışılmamıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 37 ile 77 yaş arası, 72'si erkek ve 30'u bayan olmak üzere toplam 102 (yaş ortalaması 55.9 ± 9.2) ardışık hasta alındı. Doppler sonografi ile aortik NDH hesaplandı. Tüm hastalara koroner arter hastalığı (KAH) öntanısı ile koroner anjiyografi uygulandı. Koroner arter lümeninde %50'den fazla darlık oluşturan lezyonlar önemli olarak kabul edildi. Tüm hastaların Gensini skorları hesaplandı. 102 hastadan 56'sında KAH tesbit edildi. Hastalar KAH olan yada olmayan gruplar altında değerlendirildi.

Bulgular: Tüm hasta grubunun NDH 10.05 ± 2.5 olarak bulunurken, KAH grubunda NDH 11.33 ± 0.32 diğer grupta 8.48 ± 0.2 olarak istatistiksel farklı bulundu (p < 0.001). NDH ile KAH'lığının arasındaki istatistiksel anlamlılığın yanı sıra KAH yaygınlığı ile NDH arasında ciddi korelasyon gözlemlendi. NDH'nin KAH'lığı saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü ROC eğrisine göre belirlendi. NDH kestirim değeri 9,6 olarak alındığında duyarlılık %71.4, özgüllük ise %82.6 bulundu.

Sonuç: Bu çalışma ile NDH ile KAH'lığının yaygınlığı arasındaki anlamlılık klinik uygulamada mevcut risk faktörlerine ek olarak kullanılmasının klinik önemini vurgulamaktadır. NDH'nin hasta başında ve poliklinik şartlarında uygulanabilir olması KAH tanısında direkt yada indirekt klinik kullanım alanı kazandırmak gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner ateroskleroz; nabız

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2007, 19:128-134

Abstract

Objective: Aortic pulse wave velocity (PWV) is investigated as a predictor of cardiovascular disorders in variety of clinical cases. Recent studies revealed PWV as a predictor of coronary events in patient with hypertension and renal insufficiency. But, relationship between PWV and severity, extent of coronary artery disease (CAD) is not well studied.

Material and Methods: One hundred two (55.9 ± 9.2) consecutive patients; 72 male, 30 female was included to this study. Doppler ultrasound was used to calculate PWV. All patients underwent coronary angiography for the assessment of CAD, and more than 50 % luminal narrowing was used as the presence of CAD. Gensini score was used to calculate extent of coronary atherosclerosis burden. Then patients were investigated as CAD or none as a result of presence of more than %50 luminal narrowing.

Results: PWV was 10.05 ± 2.5, and it was 11.33 ± 0.32 in CAD patients while 8.48 ± 0.2 in non-CAD (p < 0.001). There was a great correlation between the extent of coronary artery disease and PWV. ROC curve analysis was used to determine the sensitivity and specificity for diagnosis of CAD. A cutoff point of 9.6 was % 71.4 sensitive and % 82.6 specific for the diagnosis of CAD.

Conclusion: This study revealed positive correlation and high sensitivity and specificity of PWV for presence and extent of CAD in addition to other well known coronary risk factors. It is reasonable to use PWV in office setting and bed site for the diagnosis of CAD and it is a necessary incorporate PWV in our daily clinical practice.

Key Words: Coronary arteriosclerosis; pulse

Geliş Tarihi/Received: 04.10.2006 Kabul Tarihi/Accepted: 16.04.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Hüseyin YILMAZ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kardiyoloji AD, ANTALYA
hyilmaz@akdeniz.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Arteriyel sertleşme kardiyovasküler yaşlanmanın doğal bir süreci olarak gelişirken bazı kardiyovasküler risk faktörleri bu sürecin hızlanmasına neden olmaktadır.^{1,2} Aortik

nabız dalga hızındaki (NDH) artış, nabız dalgasının geri yansımaya, böylelikle sistolik kan basıncında artışa ve diyastolik kan basıncında azalmaya neden olarak nabız basıncında (NB) genişlemeye yol açmaktadır.³ Bu nedenle arteriyel sertleşmenin bir ölçütü olarak nabız basıncı kullanılmakta ve bazı kardiyovasküler olayların belirleyicisi olarak bilinen konvansiyonel risk faktörlerine ek olarak kullanılabilir.⁴⁻⁶ Her ne kadar anjiyografi ile tanısı konulmuş KAH ile korrelasyonu gösterilmiş olsa da, NB arteriyel sertleşmenin kaba bir ölçütüdür ve bazı faktörlerden etkilenir. Bunlar; sol ventrikül atım hacmi, kalp hızı ve miyokard kontraktilesidir.^{7,8} Arteriyel sertleşme için invazif yada nisbeten daha basit ve uygulama kolaylığı sağlayan non-invazif yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar; basınç-çap histerezis eğrileri, arteriyel çap dalga formu, arteriyel basınç dalga formu, arter duvar kalınlığı, viskoelastik parametreler, arteriyel kompliyans (transmural gerilim basıncındaki değişiklikten (dP) kaynaklanan volüm değişiklik (dV) oranı (dV/dP)) ve nabız dalga hızı (NDH) noninvazif olarak değerlendirilebilmektedir. Nabız dalga hızı hipertansif, diyabetik, yaşlı ve son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olayların bir prediktörü olduğu çalışmalarda desteklenmektedir.⁹⁻¹¹ NDH koroner arter hastalıkları ve kardiyovasküler olayların bir prediktörü olsa da koroner arter hastalıklarının ciddiyeti ve yaygınlığı hakkında çok fazla çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı koroner arter hastalıklarının tesbitinde NDH rolünü tesbit etmek ve koroner arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığı ile NDH ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya kardiyoloji kliniğimize koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografisi planlanan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olup, eşlik eden risk faktörleri veya altta yatan olası koroner arter hastalığını ekarte etmek için koroner anjiyografisi planlanan hastalar alındı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Daha önceden anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlar ve bu neden-

le cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulanmış olanlar.

2. Anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmamakla beraber anstabil anjina pectoris veya ST elevasyonsuz MI tanısı ile yatan hastalar.

3. Bilinen periferik damar hastalığı olanlar.

4. Ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (EF < %40).

5. Ciddi aort yetmezliği veya aort darlığı olanlar.

6. Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar.

7. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum sistemi rahatsızlıkları bulunanlar.

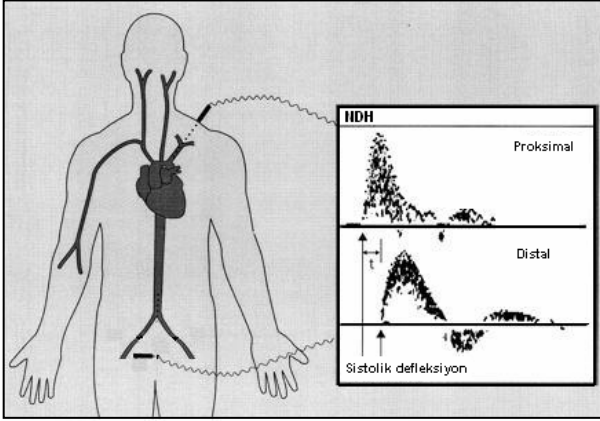
8. Konjenital kalp hastalığı olanlar.

Çalışma için uygun kriterleri taşıyan hastaların, koroner anjiyografiye hazırlık aşamasında alınan anamnezde koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri ve kullandığı antihipertansif-antilipidemik ajanlar belirlendi.

Çalışmaya alınmak için uygun kriterleri taşıyan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve sözlü onayları alındıktan sonra çalışma grubuna dahil edildi.

Görüntüleme Yöntemleri

Hastaların nabız dalga hızı Toshiba Poversion 7500 (Toshiba AG, Kore) ultrasonografi cihazının 7,5 mHz doğrusal probu kullanılarak hesaplandı. Hastalar öncelikle 3 kanallı EKG ile monitörize edildi. Daha sonra supin pozisyonda 10 dakika istirahat ettikten sonra ultrason probu sol supraklavikular fossaya yerleştirilerek mediale doğru açıldırılıp aortadan subklaviye arter çıkışı hedeflendi, sağ femoral arter ise distal ölçüm noktası olarak kullanıldı (Şekil 1). Aorta ve femoral arterden continuous-wave doppler ile alınan doppler spektral kaydında sistolik defleksiyon başlangıçları referans noktası olarak alındı ve EKG kayıtlarındaki R dalgası ile olan mesafe farkları NDH'nın referans noktalar arası süresi (transit zamanı (T) olarak kaydedildi. Daha sonra yüzeysel ölçüm ile referans noktalarının arasındaki mesafe (D) metre cinsinden



Şekil 1. Aort-femoral arter doppler ultrasound ile NDH tayini.

saptandı. Buna göre $NDH = D/T$ (metre/saniye) olarak hesaplandı.¹²

Hastaların Judkins yöntemiyle femoral arterden girilerek koroner anjiyografileri yapıp, kantitatif koroner anjiyografik değerlendirme "Philips Digital Cardiac Imaging" otomasyon sistemi ile yapıldı.

Koroner anjiyografi değerlendirmesi hastaların noninvaziv parametreleri açısından bağımsız uzmanlar tarafından yapıldı. Koroner arter lümeninde %50'den fazla darlık oluşturan lezyonlar önemli olarak kabul edildi. Tüm hastaların plak Gensini skorları hesaplandı.¹³ Buna göre lümen çapında %0-24 azalma 0, %25-49 azalma 1, %50-74 azalma 2, %75-89 azalma 4, %90-99 azalma ile beraber antegrad akımın bulunması 8, total okluzyon ise 16 puan olarak hesaplandı. Eğer aynı koroner arterde birden fazla lezyon varsa en yüksek 16 olacak şekilde toplandı. 2 mm çapın üstündeki yan dallar için ise benzer skorlama yapıldıktan sonra yarısı alınarak toplam skora eklendi. LAD, CX ve RCA'nın 2.0 mm den ince olarak devam eden kısımlarındaki lezyonlar hesaplamada dikkate alınmadı.

İstatistiksel Yöntemler:

İstatistiksel analizler SPSS 10,0 programıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Dağılım örneğine uygun olacak

şekilde sürekli değişkenlerin analizi için Student-t testi veya Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik değişkenler için Chi-Square Testi yapıldı. Üç ve daha fazla sayıda gruplar arasındaki farklılıklar ANOVA testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler arası ilişki Pearson Korelasyon analizi ile incelendi. Nabız dalga hızının yaygın koroner arter hastalığını tanımlama açısından duyarlılık ve özgüllüğü ROC analizi ile belirlendi.

Sonuçlar

Çalışmaya 37 ile 77 yaş arası, 72'si erkek ve 30'u bayan olmak üzere toplam 102 ardışık hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Hasta grubunda 46 hastada koroner arter hastalığı tesbit edilmedi, 102 hastadan geri kalan 56'sında ise koroner arter hastalığı tesbit edildi. Bu kriterlere göre hastalar 2 grup altında incelendi. Tüm hasta grubunun NDH ortalaması 10.05 ± 2.5 olarak bulunurken KAH grubunda NDH ortalaması 11.33 ± 0.32 diğer grupta 8.48 ± 0.2 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ($p < 0.001$) (Tablo 2).

NDH ile KAH'lığının arasındaki istatistiksel anlamlılığın yanı sıra KAH yaygınlığı ile NDH arasında istatistiksel olarak anlamlı olan yüksek korrelasyonun varlığı saptandı ($r = 0.6984$, $p < 0.0001$) (Şekil 2).

Tablo 1. Demografik özellikler.

	n (%)
Yaş	55.9 ± 9.2
Erkek	72
Kadın	30
Erken koroner arter hastalığı	60 (58.8)
Obesite	32(31.3)
Diyabet	32 (31.3)
Hipertansiyon	46 (45.0)
Sigara	36 (35.2)
Aile hikayesi	29 (28.4)
Vücut kitle endeksi	27.6 ± 4.0
Bel çevresi	92.3 ± 11
Gensini skoru	6.9 ± 10.3
NDH	10.05 ± 2.5
Sistolik kan basıncı	131 ± 16
Diyastolik kan basıncı	78 ± 10

Yüksek nabız dalga hızının, KAH'lığını saptamadaki duyarlılık ve özgüllüğü ROC eğrisine göre belirlendi (Şekil 3), elde edilen ROC eğrisine göre NDH kestirim değeri 9.6 olarak alındığında duyarlılık %71.4, özgüllük ise %82.6 bulundu (Şekil 4). Aynı kestirim değeri için grubumuzdaki KAH prevalansının %56 olduğu grup için NDH'nin kestirim değerinin KAH'lığını saptamada pozitif prediktif değer %84.2, negatif prediktif değer ise %70.7 bulundu.

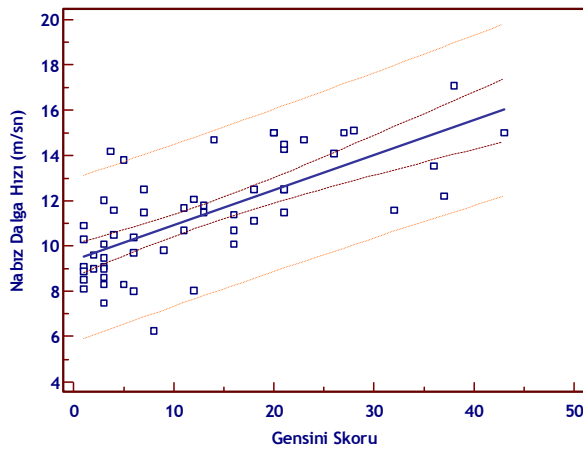
Tartışma

Bu çalışmada kanıtlanmış koroner arter hastalığı olmayan fakat kardiyovasküler risk gurubu içerisinde bulunan ve göğüs ağrısı ile başvuran

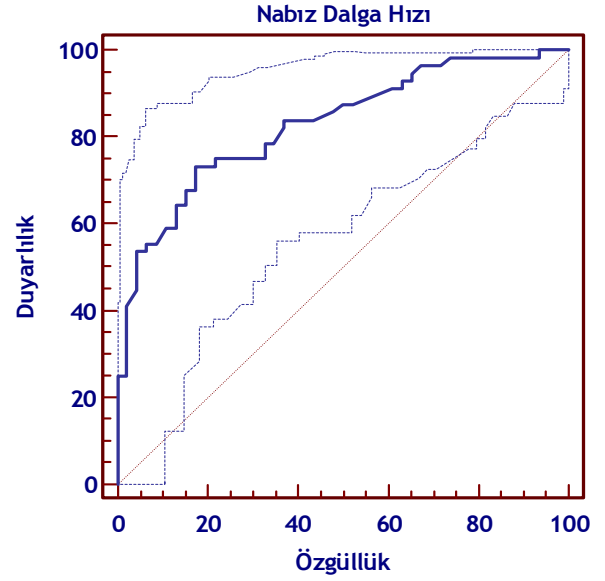
Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri.

	KAH olmayan	KAH	p
n	46	56	
Yaş	53.8 ± 1.2	57.4 ± 1.3	0.03
Erkek/Kadın	27/19	45/11	0.028
Obesite	18	14	NS
Diyabet	11	21	NS
Hipertansiyon	20	26	NS
Sigara	16	20	NS
Aile hikayesi	16	13	NS
Nabız dalga hızı	8.48 ± 0.2	11.33 ± 0.32	0.003
Gensini skoru	0	12.6 ± 1.47	0.000

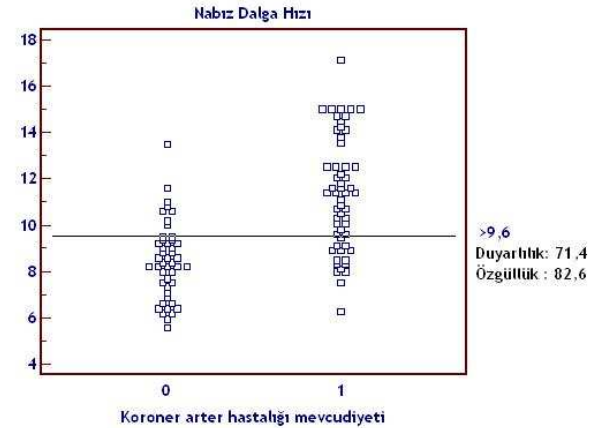
KAH: Koroner Arter Hastalığı



Şekil 2. Nabız dalga hızı ve Gensini skoru arasındaki korelasyon eğrisi ($r=0.6984$, $p<0.0001$)



Şekil 3. ROC curve analizi: Nabız dalga hızı-koroner arter hastalığı (Duyarlılık ve Özgüllük analizi)



Şekil 4. Nabız dalga hızı ile koroner arter hastalığının arasındaki ilişki: dot diagram (Duyarlılık ve Özgüllük analizi)

hastalarda aterosklerozun varlığı ve yaygınlığının öngörülmesinde aorta-femoral NDH'nin değeri araştırıldı. Aortik-femoral NDH'nin koroner arter hastalıklarının mevcudiyeti ve yaygınlığını öngörmedeki rolü çalışılmıştır.

Günümüze kadar yapılan ve aterosklerozun varlığını ve şiddetini öngörmedeki yerini araştıran çalışmaların neredeyse tümünde koroner anjiyografi sonuçlarını esas almıştır.^{14,15} Biz de çalış-

mamızda, koroner anjiyografi ile belirlenen Gensini skorunu baz alarak ve modifiye ederek değerlendirdik.

Daha önce yapılan çalışmalar ile koroner risk faktörlerinde içinde bulunduğu bir çok faktörün NDH ile ilişkisi ortaya konulmuştur.¹⁶ Risk faktörleri ile beraber arteriyel damarların kompliyansında azalmanın kardiyovasküler sistem fonksiyonları üzerine belirgin olumsuz etkileri vardır.^{9,10} Birçok çalışmada arteriyel sertliğin hipertansiyon, inme, ateroskleroz, kardiyovasküler olaylar ve mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir.⁹⁻¹¹ Yine yapılan çalışmalar da arteriyel sistemdeki aterosklerotik değişikliklerin derecesinin NDH ile anlamlı olarak ilişkili olduğunu ortaya koymuştur^{17,18} ve arteriyel sertliğin bir yansıması olarak artmış NDH'nin aterosklerozun bir göstergesi olduğu bilinmektedir.^{19,20} Tüm bu çalışmaların yanında NDH ve koroner arter hastalığı ile ilgili ilişki olasılığı düşünülmüş ve çalışılmıştır. Yamashina ve ark.²¹ bir çalışmada NDH'nin koroner arter hastalığı ile olan ilişkisi değerlendirilmiş ve KAH gurubunda olmayan gruba göre NDH'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Tüm bu çalışmaların aksine bazı çalışmalar ise aortadan elde edilen NDH ile ölçülen arteriyel sertliğin yakınmasız hastalarda aterosklerozu öngörmediğini bildirilmiştir.²² Yine Matsushima ve ark. yaptıkları bir çalışmada NDH ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasında anlamlı korelasyon göstermişler, fakat multiple regresyon analizinde ise KAH'lığının belirleyicisi olmadığını belirtmişlerdir. Bu verilerin ışığında NDH'nin KAH'lığının güçlü bir belirleyici olamayabileceğini iddia etmişlerdir.

Bizim çalışmamızın amacı, NDH ile ateroskleroz, koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında bir ilişki bulunup bulunmadığı test etmekte ve sonuç olarak KAH'lığını öngörmedeki NDH için kestirim değeri 9.6 olarak alındığında duyarlılık %71.4, özgüllük ise %82.6 bulundu. Aynı kestirim değeri için grubumuzdaki KAH prevalansının %56 olduğu grup için NDH'nin kestirim değerinin KAH'lığını saptamada pozitif prediktif değer %84.2, negatif prediktif değer ise %70.7 bulundu.

Bu çalışmamızda bilinen KAH tanısı olmayan fakat KAH şüphesi ile koroner anjiyografi planlanan hastaların koroner risk profilleri -yaş ortalamasının daha genç olması dışında- KAH'larında beklenilenlere yakın oranlardaydı. Fakat hastaların %47'sinde anjiyografik olarak anlamlı KAH saptanmaması bu hastaların non-invazif değerlendirmesinde kullanılan testlerin yetersizliğini ve tanı duyarlılığını arttıracak yeni yöntemlere ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

NDH ile KAH mevcudiyeti ve Gensini skoru ile KAH yaygınlığı arasında bulunan ilişki literatürdeki bulgularla paralellik göstermektedir, Laurent ve ark. çalışmasında⁹ artmış NDH'nin hipertansif hastalarda kardiyovasküler mortalitenin bir belirleyicisi olduğunu göstermişlerdir. Yine hipertansif ve Framingham risk skoru yüksek hastalarda yapılan bir diğer çalışmada koroner olaylar ve kardiyovasküler komplikasyonlar ile NDH ile korele olduğu ortaya konuşmuştur.²³ Diğer bir çalışmada Kwingel ve ark. koroner arter hastalarında iskemik eşiği arteriyel sertleşme ile öngörbildiklerini göstermişlerdir. Tüm bu çalışmalarda gösteriyor ki direkt olarak koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilgili yayınlar yetersiz olsada klinik çalışmalar NDH ile koroner arter hastalığı arasındaki ciddi klinik bağlantıyı ortaya koymaktadır. Bizim çalışmamızda bu bağlamda NDH ile aterosklerozun yaygınlığı ve mevcudiyeti arasındaki ilişkiyi ortaya koyması açısından önem kazanmaktadır.

ROC eğrisine göre NDH kestirim değeri 9.6 olarak alındığında duyarlılık %71.4, özgüllük ise %82.6 bulundu. Aynı kestirim değeri için grubumuzdaki KAH prevalansının %56 olduğu grup için NDH'nin kestirim değerinin KAH'lığını saptamada pozitif prediktif değer %84.2, negatif prediktif değer ise %70.7 bulundu. NDH ile Gensini skoru arasındada anlamlı ve ciddi korelasyon da çalışmamızdaki sonuçlardan bir diğeridir. Koroner arter hastalığını öngörmedeki hassasiyeti multiple regresyon analizi ile değerlendirmek için hasta sayısı yetersiz olması nedeni ile uygulanmadı.²⁴

Sonuç

Koroner arter hastalığını öngörmede kullanılan noninvazif tetkikler ile her ne kadar ciddi mesafeler katedilmiş olsa da hiçbir testin hassasiyeti ve özgüllüğü tüm hasta grubunu ya da normal grubunu tahmin etmede yetersiz kalmaktadır. Ve her zaman yeni tanı ya da tanıyı destekleyici yöntemlere ihtiyaç vardır. İdeal tetkikler basit olması yanında KAH'lığın tahmin etmede doğruluk oranı yüksek olması gerekmektedir. Bu açıdan bakıldığında NDH poliklinik şartlarında tanometri yöntemi ile, ekokardiyografi esnasında non invazif ölçülebilmektedir. Ölçümü maliyetsiz ve kısa sürelidir. Bazı çalışmalar ile NDH'nın kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirleyicisi olduğu ortaya konulmuştur. Kardiyovasküler hastalıkları ve olayları ön görmede nicelik olarak yöntemin incelenmesi gerekliliği vardır. Cinsiyete, yaşa, ve kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcudiyetine göre olası eşik değeri belirlenebilmesi klinik kullanımını daha da yaygınlaştıracaktır. Çalışmamızda semptomatik hasta grubunda NDH, koroner arter hastalığı ile ve hastalığın yaygınlığı ile ilişkili bulunmuştur. Ek çalışmalar ile NDH ile koroner arter hastalıkları arasındaki ilişkiyi göstermek ve NDH'nın etkin bir şekilde KAH tanısında direkt yada indirekt tanısında klinik kullanım alanı kazandırmak gerekmektedir. Klinik kullanımda ise hastalığın erken aşamasında hastalığı tanımlayabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Oliver JJ, Webb DJ. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:554-66. Epub 2003 Feb 6.
2. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:932-43. Epub 2005 Feb 24.
3. O'Rourke MF, Nichols WW, Safar ME. Pulse waveform analysis and arterial stiffness: realism can replace evangelism and scepticism. *J Hypertens* 2004;22:1633-4; author reply 1634.
4. Mitchell GF, Moyé LA, Braunwald E, Rouleau JL, Bernstein V, Geltman EM, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. *Survival and Ventricular Enlargement*. *Circulation* 1997;96:4254-60.
5. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham heart study. *Circulation* 1999;100:354-60.
6. Safar ME, St Laurent S, Safavian AL, Pannier BM, London GM. Pulse pressure in sustained essential hypertension: A haemodynamic study. *J Hypertens* 1987;5:213-8.
7. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
8. Safar ME, Boudier HS. Vascular development, pulse pressure, and the mechanisms of hypertension. *Hypertension* 2005;46:205-9. Epub 2005 May 23.
9. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37:1236-41.
10. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6. Epub 2003 Apr 3.
11. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function. *Circulation* 2002;106:2085-90.
12. Lehmann ED, Hopkins KD, Gosling RG. Aortic compliance measurements using Doppler ultrasound: In vivo biochemical correlates. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:683-710.
13. Gensini. Anatomical, Functional, Pathological and Practical Basis of Present Grading System. *Coronary Arteriography* 1975;263-274.
14. Lim HE, Park CG, Shin SH, Ahn JC, Seo HS, Oh DJ. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery disease. *Blood Press*. 2004;13:369-75.
15. Matsushima Y, Kawano H, Koide Y, Baba T, Toda G, Seto S, et al. Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2004;27:629-34.
16. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002;25:359-64.
17. Farrar DJ, Bond MG, Riley WA, Sawyer JK. Anatomic correlates of aortic pulse wave velocity and carotid artery elasticity during atherosclerosis progression and regression in monkeys. *Circulation* 1991;83:1754-63.
18. Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
19. Asmar R, Rudnichi A, Blacher J, London GM, Safar ME. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations. *Am J Hypertens* 2001;14:91-7.

20. Lehmann ED. Clinical value of aortic pulse-wave velocity measurement *Lancet* 1999;354:528-9.
21. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, et al. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res* 2002;25:359-64.
22. Megnien JL, Simon A, Denarie N, Del-Pino M, Gariepy J, Segond P, et al. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease *Am J Hypertens* 1998;11(3 Pt 1):293-301.
23. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacombe P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-5.
24. Tabachnick BG, & Fidell LS. (1996). *Using multivariate statistics* 3rd ed. New York: Harper Collins; 1996.