

Metabolik sendromlu hastalarda aort gerilimi ve esneyebilirliği

Aortic strain and distensibility in patients with metabolic syndrome

**Dr. Yeşim Güray, Dr. Meltem Refiker, Dr. Burcu Demirkhan,
Dr. Ümit Güray, Dr. Ayça Boyacı, Dr. Şule Korkmaz**

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Amaç: Metabolik sendrom (MetS) kardiyovasküler riski artıran bir durumdur. Bu çalışmada, MetS tanısı konan hastalarda ekokardiyografi ile aortik sertlik parametreleri ve bunları etkileyen faktörler araştırıldı.

Çalışma planı: Çalışmaya ATP-III ölçütlerine göre MetS tanısı konan ardışık 27 hasta (18 erkek, 9 kadın; ort. yaşı 56 ± 7.5) ve MetS bulunmayan 33 hasta (20 erkek, 13 kadın; ort. yaşı 54.3 ± 5.5) alındı. Hastaların kan basıncı, nabız basıncı, bel çevresi ve kan örneklerinde total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, glukoz ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ölçüldü. M-mod ekokardiyografi ile parasternal uzun eksen görüntülerde çıkan aort sistolik ve diastolik çapları ölçüldü ve aort sertliğinin göstergeleri olan aort gerilimi ve esneyebilirliği hesaplandı.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, MetS grubunda kan basıncı, nabız basıncı bel çevresi, trigliserit, glukoz ve hs-CRP değerleri daha yüksek, HDL-kolesterol düzeyleri düşük bulundu ($p < 0.05$). Aort gerilimi MetS grubunda ($\%9.0 \pm 3.5$ ve $\%6.3 \pm 3.8$; $p = 0.007$) daha yüksek, esneyebilirlik ($2.7 \pm 1.9 \text{ cm}^2/\text{dyn}/10^3$ ve $4.8 \pm 1.9 \text{ cm}^2/\text{dyn}/10^3$; $p = 0.001$) ise daha düşük idi. Aort esneyebilirliğinin yaş ($r = -0.269$, $p = 0.03$), hs-CRP ($r = -0.287$, $p = 0.002$), sistolik kan basıncı ($r = -0.533$, $p < 0.001$), diastolik kan basıncı ($r = -0.275$, $p = 0.03$) ile ilişkili olduğu görüldü. Yaşa göre düzeltilmiş regresyon analizinde, sistolik kan basıncı ($\beta = 0.8$, $p < 0.001$), bel çevresi ($\beta = 0.5$, $p = 0.02$) ve hs-CRP'nin ($\beta = 0.6$, $p = 0.002$) aortun esneyebilirliği için bağımsız öngördürüler olduğu saptandı.

Sonuç: Metabolik sendromlu hastalarda aort sertliği artmaktadır. İnvaziv olmayan ve kolayca ulaşılabilen bir yöntem olan transtorasik ekokardiyografi ile MetS'li hastalarda arteriyel sertlik kolayca değerlendirilebilir ve risk faktörlerine yönelik tedavi ile kardiyovasküler hastalıklar ve mortalitede azalma sağlanabilir.

Anahtar sözcükler: Kardiyovasküler hastalık; C-reaktif protein; ekokardiyografi; elastisite; metabolik sendrom X/komplikasyon; risk faktörü; vasküler direnç.

Objectives: Metabolic syndrome (MetS) is associated with increased risk for cardiovascular disease. We evaluated aortic stiffness and factors affecting aortic stiffness by echocardiography in patients with MetS.

Study design: The study included 27 patients (18 men, 9 women; mean age 56 ± 7.5 years) and 33 patients (20 men, 13 women; mean age 54.3 ± 5.5 years) with and without MetS, respectively, according to the ATP-III criteria. Blood pressure, pulse pressure, waist circumference, and levels of total cholesterol, HDL and LDL cholesterol, triglyceride, and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) were measured. Systolic and diastolic diameters of the ascending aorta were measured by M-mode echocardiography from the parasternal long-axis views, and parameters of aortic stiffness (aortic strain and distensibility) were calculated.

Results: Compared to the control group, patients with MetS had significantly higher values of blood pressure, pulse pressure, waist circumference, and higher triglyceride, glucose, and hs-CRP levels and lower HDL cholesterol level ($p < 0.05$). In the MetS group, aortic strain ($9.0 \pm 3.5\%$ vs. $6.3 \pm 3.8\%$; $p = 0.007$) was significantly increased and aortic distensibility ($2.7 \pm 1.9 \text{ cm}^2/\text{dyn}/10^3$ vs. $4.8 \pm 1.9 \text{ cm}^2/\text{dyn}/10^3$; $p = 0.001$) was significantly decreased. Aortic distensibility was negatively correlated with age ($r = -0.269$, $p = 0.03$), hs-CRP ($r = -0.287$, $p = 0.002$), systolic blood pressure ($r = -0.533$, $p < 0.001$), and diastolic blood pressure ($r = -0.275$, $p = 0.03$). In age-adjusted multiple regression analysis, systolic blood pressure ($\beta = 0.8$, $p < 0.001$), waist circumference ($\beta = 0.5$, $p = 0.02$), and hs-CRP ($\beta = 0.6$, $p = 0.002$) were independent predictors of aortic distensibility.

Conclusion: Aortic stiffness is increased in patients with MetS. Using a noninvasive and readily available tool, transthoracic echocardiography, arterial stiffness can easily be assessed, so that the incidence of cardiovascular diseases and associated mortality can be decreased through appropriate treatment for risk factors.

Key words: Cardiovascular diseases; C-reactive protein; echocardiography; elasticity; metabolic syndrome X/comlications; risk factors; vascular resistance.

Aterosklerotik kalp hastalığı risk faktörlerinden, hipertansiyon, dislipidemi ve bozulmuş glukoz toleransını içeren metabolik sendrom (MetS), artmış protrombotik ve proenflamatuar durumla birliktelik gösterir.^[1] Metabolik sendromun her bir bileşeni kardiyovasküler hastalık için bir risk faktördür ve bu beraberlikten doğan risk, her bir risk faktörünün toplamından daha fazladır.^[2]

Arteryel sertliğin (stiffness) arttığı klinik durumlar, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve tiroit hastalıklarıdır.^[3] Artan arteryel sertlik, sistolik hipertansiyon, sol ventrikül hypertrofisi ve koroner perfüzyonda bozulmaya yol açarak kardiyovasküler riskte artışa neden olmaktadır. Büyük arter sertliği, kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite için bağımsız bir risk faktördür.^[3] Nabız basıncı gibi basit yöntemler yanı sıra pahalı donanım gerektirebilen ve pratik olmayan birçok yöntem arteryel sertliğin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır.^[4] Transtorasik ekokardiyografi yaygın şekilde kullanılan, pratik ve invaziv olmayan bir tanı aracıdır. Transtorasik ekokardiyografi kullanılarak aortun sistol ve diyastoldeki çap değişiklikleri, gerilim (strain) ve esneyebilirliği (distensibilite) farklı hasta gruplarında değerlendirilmişse de,^[5] MetS'li hastalarda transtorasik ekokardiyografi ile aort sertliği değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda, MetS'li hastalarda, invaziv olmayan bir yöntem olan ekokardiyografi ile aort sertliği değerlendirildi ve bunu etkileyen faktörler araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Hasta seçimi. Çalışmaya, kliniğimize koroner arter hastalığı öntanısıyla koroner anjiyografi yapmak üzere yatırılan, Üçüncü Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (ATP-III) tarafından hazırlanan kılavuza^[6] göre MetS tanısı konan ardışık 27 hasta (18 erkek, 9 kadın; ort. yaşı 56 ± 7.5) ve MetS bulunmayan 33 hasta (20 erkek, 13 kadın; ort. yaşı 54.3 ± 5.5) alındı. Hastaların kan basınçları sfigmomanometre ile hemen ekokardiyografi öncesinde ölçüldü. Nabız basıncı, sistolik kan basıncından diyastolik kan basıncı çıkarılarak hesaplandı. Bel çevresi, hasta ayakta iken, iç çamaşırı üzerinden, hafif ekspirasyon sonrasında, alt kaburga ile iliyak krista arasındaki mesafenin ortasından ölçüldü. Metabolik sendrom ATP-III kılavuzunda belirlenen ölçütlere göre tanımlandı.^[6] Belirtilen beş risk faktöründen üçünün bulunması durumunda hastaya MetS tanısı kondu (bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm; triglicerit ≥ 150 mgr/dl; HDL-kolesterol erkeklerde ≤ 40

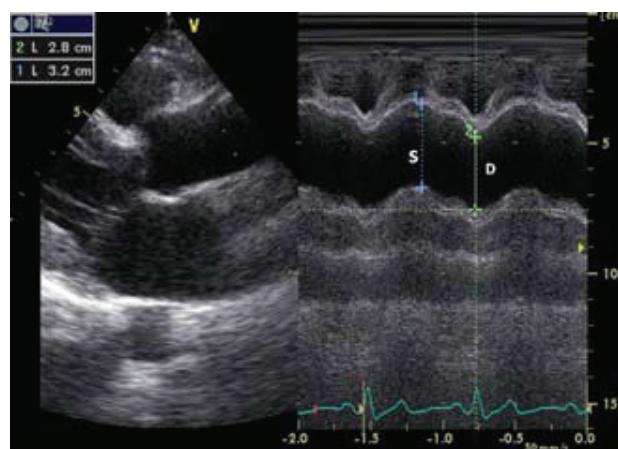
mgr/dl, kadınlarda ≤ 50 mgr/dl; kan şekeri ≥ 100 mgr/dl; kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg veya hastanın antihipertansif tedavi görüyor olması). Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve kendilerinden onay alındı. Çalışma yerel etik kurul tarafından onaylandı.

Son altı ay içinde akut koroner sendrom öyküsü, kalp kapak hastalığı, doğuştan kalp hastalığı, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu $<50\%$) ve bilinen enflamatuar hastalığı olanlar ile ciddi böbrek ya da karaciğer hastalığı bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Biyokimyasal parametreler. Hastalardan 12 saatlik açlığı takiben kan örnekleri alınarak, total kolesterol, triglycerit, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, glukoz ve yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ölçüldü.

Koroner anjiyografi. Femoral yaklaşımla standart Judkins teknigiyle uygulandı. Lezyonlar görsel olarak değerlendirildi. Koroner arter hastalığı, en az bir koroner arter lumen çapında $>50\%$ azalma olması şeklinde tanımlandı.

Ekokardiyografi. Tüm hastalara koroner anjiyografi öncesinde sol yana yatar durumda transtorasik ekokardiyografi yapıldı (Aloka SSD-5500, Japonya). Aort gerilimi ve esneyebilirliğini hesaplamak için, çıkan aortun sistolik ve diyastolik çapları, parasternal uzun eksen görüntülerde aort kapağının yaklaşık 3 cm üzerinden M-mod ekokardiyografi ile ölçüldü. Aortun sistolik çapı, aortun en fazla öne hareket ettiği noktadan, diyastolik çapı ise elektrokardiyografide QRS kompleksinin zirvesine denk gelen bölgeden ölçüldü. Üç kardiyak atımda ölçümler tekrarlandı ve ortalama değer alındı (Şekil 1).



Şekil 1. Parasternal uzun eksen görüntülerde, aort kapağının yaklaşık 3 cm üzerinden M-mod ekokardiyografi ile ölçülen çıkan aort sistolik (S) ve diyastolik (D) çapları.

Tablo 1. Metabolik sendrom ve kontrol gruplarının özellikleri

	Metabolik sendrom (n=27)			Kontrol (n=33)			<i>p</i>
	Sayı	Yüzde	Ort. \pm SS	Sayı	Yüzde	Ort. \pm SS	
Yaş			56.0 \pm 7.5			54.3 \pm 5.5	0.3
Cinsiyet							0.6
Erkek	18	66.7		20	60.6		
Kadın	9	33.3		13	39.4		
Koroner arter hastalığı	12	44.4		10	30.3		0.2
Sigara	13	48.2		14	42.4		0.8
Sistolik kan basıncı (mmHg)			134.1 \pm 18.5			119.2 \pm 14.3	0.001
Diyastolik kan basıncı (mmHg)			86.2 \pm 15.0			80.0 \pm 14.0	0.002
Nabız basıncı (mmHg)			49.9 \pm 12.4			39.2 \pm 10.7	0.001
Bel çevresi (cm)			101.5 \pm 7.5			95.7 \pm 10.0	0.014
Glukoz (mgr/dl)			107.9 \pm 18.0			95.7 \pm 8.0	0.009
Kolesterol (mgr/dl)			201.7 \pm 34.5			200.3 \pm 41.9	0.8
LDL-kolesterol (mgr/dl)			126 \pm 38.8			120.9 \pm 27.8	0.4
HDL-kolesterol (mgr/dl)			43.5 \pm 8.3			49.7 \pm 12.7	0.02
Triglicerit (mgr/dl)			176.7 \pm 78.0			112.0 \pm 26.7	0.001
Yüksek duyarlıklı CRP (mgr/dl)			0.8 \pm 0.5			0.5 \pm 0.3	0.013
Aort gerilimi (%)			9.0 \pm 3.5			6.3 \pm 3.8	0.007
Aort esneyebilirliği ($\text{cm}^2/\text{dyn}/10^3$)			2.7 \pm 1.9			4.8 \pm 1.9	0.001

Gerilim ve esneyebilirlik ölçümlerinde şu formüller kullanıldı:^[5]

$$\text{Aort gerilimi (strain) (\%)} =$$

$$(\text{Sistolik} - \text{Diyastolik çap}) \times 100 / \text{Diyastolik çap}$$

$$\text{Esneyebilirlik (Distensibilite) } (\text{cm}^2/\text{dyn}/10^3) = \\ (2 \times \text{Aort gerilimi}) / \text{Nabız basıncı}$$

İstatistiksel değerlendirme. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler frekans ve yüzde şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için t-testi, kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Tüm grupta aortun esneyebilirliği ile ilişkili değişkenleri belirlemek için çokdeğişkenli regresyon analizi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Metabolik sendrom grubu ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, sigara, koroner arter hastalığı varlığı, total kolesterol ve LDL-kolesterol açısından anlamlı fark saptanmazken, MetS grubunda, beklentiği üzere, sistolik ve diyastolik kan basıncı, bel çevresi, triglycerit ve glukoz değerleri daha yüksek, HDL-kolesterol düzeyleri düşük bulundu (Tablo 1). Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein değerlerinin ise MetS grubunda daha yüksek olduğu izlendi (0.8 ± 0.5 mgr/dl ve 0.5 ± 0.3 mgr/dl; $p=0.013$). Nabız basıncı yine MetS grubunda daha yüksek bulundu (49.9 ± 12.4 mmHg ve 39.2 ± 10.7 mmHg; $p=0.001$). Metabolik sendromlu hastalarda aort sertlik göstergelerinden aort geriliminin (% 9.0 ± 3.5

ve % 6.3 ± 3.8 ; $p=0.007$) daha yüksek, esneyebilirliğin (2.7 ± 1.9 $\text{cm}^2/\text{dyn}/10^3$ ve 4.8 ± 1.9 $\text{cm}^2/\text{dyn}/10^3$; $p=0.001$) ise daha düşük olduğu gözlandı. Ayrıca, aort esneyebilirliğinin tüm grupta yaşı ($r=-0.269$, $p=0.03$), hs-CRP ($r=-0.287$, $p=0.002$), sistolik kan basıncı ($r=-0.533$, $p<0.001$), diyastolik kan basıncı ($r=-0.275$, $p=0.03$) ile ilişkili olduğu görüldü.

Aort esneyebilirliğinin bağımsız değişken seçildiği ve hasta yaşına göre düzeltilmiş regresyon analizinde, sistolik kan basıncı ($\beta=0.8$, $p<0.001$), bel çevresi ($\beta=0.5$, $p=0.02$) ve hs-CRP ($\beta=0.6$, $p=0.002$) aortun esneyebilirliği ile bağımsız ilişki gösterdi. Diğer MetS ögeleri ve lipit parametreleri ile aort esneyebilirliği arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda MetS'li hastalarda, invaziv olmayan bir tanı yöntemi olan ekokardiyografi ile aort sertliğinin bir göstergesi olan esneyebilirliğin azalduğunu ve aort sertliğinin arttığını bulduk. Ayrıca, aort esneyebilirliğindeki düşüşün yaş, hs-CRP ve kan basıncı ile negatif ilişkili olduğunu saptadık.

Aort sertliği, daha önceki kardiyovasküler olaylar, yaş ve diabetes mellitustan bağımsız olarak, kardiyovasküler ve tüm nedenli ölümlerde bağımsız bir belirleyicidir.^[3] Aort sertliğinin değerlendirilmesinde birçok yöntem tanımlanmıştır. Bu teknikler, oldukça basit bir yöntem olan ve sfigmomanometre ile değerlendirilebilen brakiyal nabız basıncı ölçümünden, daha ayrıntılı ve karmaşık donanım gerektirebilen

nabız dalga hızı, aort impedansı ve aortun elastik katsayısının belirlenmesine kadar değişiklik göstermektedir. Ultrasonografi kateterleri kullanılarak invaziv yöntemlerle aort çapının pulsatil değişkenliğinin ölçülmesi aort esnekliği hakkında bilgi vermektedir.^[7] İnvaziv olmayan bir yöntem olan ekokardiyografi ile de aort çapındaki pulsatil değişkenlik ve esneyebilirlik değerlendirilebilmektedir.^[5]

Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler hastalık riski MetS tanısı olmayan bireylere göre üç kat, inme riski 2.3 kat, miyokart enfarktüsü riski 2.6 kat daha fazladır.^[8] Birçok çalışmada MetS ve bileşenlerinin tüm yaş gruplarında arteriel sertliği artırdığı bildirilmiştir.^[9-11] Endotel disfonksiyonu, enflamatuvar yanıt (sitokinler), sempatik sinir sistemi ve renin-anjiotensin sistemi aktivasyonu ile hiperdinamik dolaşım MetS'te rol oynayan önemli patofizyolojik değişikliklerdir.^[12-14] Bu anormallikler sonucunda oluşan vasküler tonus değişikliği, düz kas hücrelerinde gelişen hipetrofi ve hiperplazi ile artmış kolajen sentezi, arteriel sertlikte artışla sonuçlanmaktadır.^[15] Ayrıca, MetS'in fizyopatolojisinde önemli rol oynayan insülin direncinin hem diabetes mellituslu hem de diyabetik olmayan bireylerde arteriel sertlik göstergeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki yaş ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsızdır.^[16] İlginç şekilde, normal bireylerde insülin büyük arter sertliğinin bir göstergesi olan argumentasyon indeksini azaltırken, insülin direnci olan durumlarda insülinin bu etkisi için daha yüksek insülin seviyeleme ihtiyac duyulmaktadır.^[17] Çalışmamızda da hasta yaşı, kan basıncı ve hs-CRP'den başka, artmış insülin direnci ile yakından ilişkili olan santral obezitenin (yüksek bel çevresi) aort esneyebilirliği ile bağımsız ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Metabolik sendrom ve arteriel sertlik arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında, MetS'li hastalarda arteriel sertliğin arttığı saptanmıştır.^[10,18-24] Arteryel sertlikte artma aslında vasküler yaşılanmanın önemli bir göstergesidir;^[25] ancak, MetS'li hastalarda bu tanımlanan arteriel değişiklikler daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır.^[9,20,26-28] İleriye dönük çalışmalarında, MetS'te bozulmuş olan arteriel sertliğin yaşla ilerlemesi, MetS olmayan bireylere göre daha hızlı olmaktadır.^[11,18] İlginç şekilde, bu sendroma yönelik tedbirler ile arteriel sertliğin artış hızında da azalma sağlanmaktadır.^[29] Bu nedenle, ekokardiyografi gibi kolay ulaşılabilen bir yöntemle yüksek riskli hastaların arteriel sertliklerinin değerlendirilmesi ile gereken önlemler daha erken alınıp, kardiyovasküler hastalık gelişimi engellenebilir.

Metabolik sendromda, arteryel sertliği etkileyen sadece santral obezite ve kan basıncı yükseklüğü değildir. Bozulmuş fibrinolizis ve endotel disfonksiyonu da vasküler yapı ve fonksiyon üzerinde önemli rol oynamaktadır.^[30] Yüksek duyarlıklı CRP ve fibrinojen düzeylerinin MetS'li hastalarda yükselmiş olduğu gösterilmiştir.^[31] Bu enflamatuvar belirteçlerin, hypertansif hastalarda arteryel sertlik üzerinde bağımsız olarak etkili oldukları saptanmıştır.^[32-34] Ayrıca, MetS'e eşlik eden yüksek hs-CRP'nin arteryel sertliği daha fazla artırdığı gösterilmiştir.^[35] Çalışmamızda da hs-CRP, aort sertliği parametreleri ile anlamlı ilişki göstermiştir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlaması, her iki grupta yer alan hasta sayısının az olmasıdır; ancak, MetS'li hastalarda aort sertliğinin ekokardiyografi ile değerlendirildiği ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Önemli bir kısıtlama da, invaziv olmayan yöntemlerle ölçülen büyük arter sertliğinin, altın standart olarak kabul edilen nabız dalga hızı analizi gibi bir yöntemle karşılaştırılmamış olmasıdır. Kardiyovasküler olaylar için santral arterlerdeki esneklik değişiklerinin perifere göre daha önemli öngördürücüler olduğu kabul edilmektedir. Literatürde, diabetes mellitus ve MetS'in periferik arter sertliğini santral arterlerden daha çok etkilediğine dair bulgular da bildirilmiştir.^[25] Bu farklılık, daha çok incelenen hasta gruplarından ve inceleme yönteminden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca, her iki durumda da gözlenen yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite göz önüne alınırsa, büyük elastik arterlerin öncelikle etkilenmesi daha olası gözükmektedir. Çalışmamızda her ne kadar sadece büyük arter sertliği değerlendirilmiş olsa da, MetS'li hastalarda periferik nabız basıncının daha yüksek olması, periferik arterlerin de benzer süreçten etkilendiğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, MetS'li hastalarda ekokardiyografi ile değerlendirilen aort sertliği artmaktadır. Aynı zamanda, aort sertliği yüksek sistolik kan basıncı, bel çevresi ve hs-CRP gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilişkilidir. İnvaziv olmayan ve kolayca ulaşılabilen bir yöntem olan transtorasik ekokardiyografi ile erken vasküler yaşılanmanın bir göstergesi olan arteriel sertlik kolayca değerlendirilebilir ve risk faktörlerine yönelik daha yoğun tedavi ile kardiyovasküler hastalıklar ve mortalitede azalma sağlanabilir.

KAYNAKLAR

- Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart

- Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112:2735-52.
2. Haffner S, Cassells HB. Metabolic syndrome - a new risk factor of coronary heart disease? *Diabetes Obes Metab* 2003;5:359-70.
 3. 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.
 4. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90.
 5. Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E. Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J* 1992;13:1040-5.
 6. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
 7. Stefanadis C, Dernellis J, Vlachopoulos C, Tsiofis C, Tsiamis E, Toutouzas K, et al. Aortic function in arterial hypertension determined by pressure-diameter relation: effects of diltiazem. *Circulation* 1997;96:1853-8.
 8. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
 9. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Berenson GS. Influence of metabolic syndrome on arterial stiffness and its age-related change in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2005;180:349-54.
 10. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1388-95.
 11. Nakanishi N, Suzuki K, Tatara K. Clustered features of the metabolic syndrome and the risk for increased aortic pulse wave velocity in middle-aged Japanese men. *Angiology* 2003;54:551-9.
 12. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-94.
 13. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why). *J Hypertens* 2001;19:523-8.
 14. Wilkinson IB, Qasem A, McEnery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation* 2002;105:213-7.
 15. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002;15:426-44.
 16. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, et al. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension* 2001;38:429-33.
 17. Westerbacka J, Vehkavaara S, Bergholm R, Wilkinson I, Cockcroft J, Yki-Järvinen H. Marked resistance of the ability of insulin to decrease arterial stiffness characterizes human obesity. *Diabetes* 1999;48:821-7.
 18. Safar ME, Thomas F, Blacher J, Nzietchung R, Bureau JM, Pannier B, et al. Metabolic syndrome and age-related progression of aortic stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:72-5.
 19. Czernichow S, Bertrais S, Blacher J, Oppert JM, Galan P, Ducimetière P, et al. Metabolic syndrome in relation to structure and function of large arteries: a predominant effect of blood pressure. A report from the SUVI.MAX. Vascular Study. *Am J Hypertens* 2005;18:1154-60.
 20. Ferreira I, Boreham CA, Twisk JW, Gallagher AM, Young IS, Murray LJ, et al. Clustering of metabolic syndrome risk factors and arterial stiffness in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project. *J Hypertens* 2007;25:1009-20.
 21. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:1078-82.
 22. Mulè G, Cottone S, Mongiovì R, Cusimano P, Mezzatesta G, Seddio G, et al. Influence of the metabolic syndrome on aortic stiffness in never treated hypertensive patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16:54-9.
 23. El Feghali R, Topouchian J, Pannier B, Asmar R. Ageing and blood pressure modulate the relationship between metabolic syndrome and aortic stiffness in never-treated essential hypertensive patients. A comparative study. *Diabetes Metab* 2007;33:183-8.
 24. Protopgerou AD, Blacher J, Aslangul E, Le Jeunne C, Lekakis J, Mavrikakis M, et al. Gender influence on metabolic syndrome's effects on arterial stiffness and pressure wave reflections in treated hypertensive subjects. *Atherosclerosis* 2007;193:151-8.
 25. Stehouwer CD, Henry RM, Ferreira I. Arterial stiffness in diabetes and the metabolic syndrome: a pathway to cardiovascular disease. *Diabetologia* 2008; 51:527-39.
 26. Ferreira I, Henry RM, Twisk JW, van Mechelen W, Kemper HC, Stehouwer CD, 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;165:875-82.
 27. Whincup PH, Gilg JA, Donald AE, Katterhorn M, Oliver C, Cook DG, et al. Arterial distensibility in adolescents: the influence of adiposity, the metabolic syndrome, and

- classic risk factors. *Circulation* 2005;112:1789-97.
28. Iannuzzi A, Licenziati MR, Acampora C, Renis M, Agrusta M, Romano L, et al. Carotid artery stiffness in obese children with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;97:528-31.
29. Tomiyama H, Hirayama Y, Hashimoto H, Yambe M, Yamada J, Koji Y, et al. The effects of changes in the metabolic syndrome detection status on arterial stiffening: a prospective study. *Hypertens Res* 2006;29:673-8.
30. Vyssoulis GP, Pietri PG, Karpanou EA, Vlachopoulos CV, Kyvelou SM, Spanos P, et al. Differential impact of metabolic syndrome on arterial stiffness and wave reflections: Focus on distinct definitions. *Int J Cardiol* 2010;138:119-25.
31. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003;168:351-8.
32. Pietri P, Vyssoulis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K, et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *J Hypertens* 2006;24:2231-8.
33. Vlachopoulos C, Pietri P, Aznaouridis K, Vyssoulis G, Vasiliadou C, Bratsas A, et al. Relationship of fibrinogen with arterial stiffness and wave reflections. *J Hypertens* 2007;25:2110-6.
34. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005;46:1118-22.
35. Saijo Y, Yoshioka E, Fukui T, Kawaharada M, Kishi R. Metabolic syndrome, C-reactive protein and increased arterial stiffness in Japanese subjects. *Hypertens Res* 2006;29:589-96.