

Envelhecimento Vascular e Rigidez Arterial

Vascular Aging and Arterial Stiffness

Luana de Rezende Mikael,¹ Anelise Machado Gomes de Paiva,² Marco Mota Gomes,² Ana Luiza Lima Sousa,¹ Paulo César Brandão Veiga Jardim,¹ Priscila Valverde de Oliveira Vitorino,³ Maicon Borges Euzébio,^{1,3} Wátila de Moura Sousa,¹ Weimar Kunz Sebba Barroso¹

Liga de Hipertensão Arterial - Faculdade de Medicina - UFG,¹ Goiânia, GO; Hospital do Coração,² Maceió, AL; Pontifícia Universidade Católica de Goiás,³ Goiânia, GO – Brasil

Resumo

As doenças cardiovasculares são anualmente responsáveis por quase um terço do total de mortes no mundo. Dentre elas, a hipertensão arterial sistêmica (HAS) está relacionada com mais da metade desses desfechos. O diabetes mellitus tipo 2 é visto com um fator de risco independente para HAS por causar lesões funcionais e estruturais na parede arterial, ocasionando-lhe enrijecimento. Diversos estudos relacionam o stress oxidativo, a produção de radicais livres, as alterações neuroendócrinas e genéticas com a fisiopatogenia do envelhecimento vascular. Formas indiretas para analisar esse processo de envelhecimento têm sido amplamente estudadas, dentre elas, a velocidade de onda de pulso (VOP) é vista como o padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial por existir maior número de evidências epidemiológicas do seu valor preditivo para eventos cardiovasculares além de requerer pouco conhecimento técnico para sua realização. A onda de pulso é gerada durante cada contração cardíaca e percorre o leito arterial até encontrar resistência periférica ou algum ponto de bifurcação, ocasionando o surgimento de uma onda refletida. Em indivíduos jovens, as artérias tendem a ser mais elásticas, em consequência, a onda é refletida mais tardiamente no ciclo cardíaco e atinge o coração no momento da diástole, enquanto nos mais velhos, com reflexão mais precoce da onda, tende a acontecer na sístole. Por ser a VOP um importante biomarcador de dano vascular, de grande valia para a determinação do risco global cardiovascular do paciente, optamos por revisar os artigos referentes ao envelhecimento vascular no contexto dos fatores de risco cardiovasculares e as ferramentas disponíveis para a identificação precoce desse dano.

Fisiopatogenia do envelhecimento vascular

Estima-se que atualmente 17 milhões de mortes por ano no mundo ocorram devido às doenças cardiovasculares (DCV), cerca de um terço do total de mortes. Dessas, 9,4 milhões

estão relacionadas à hipertensão arterial (HA),¹ fator de risco de grande relevância para acidente vascular cerebral, doença coronária, insuficiência cardíaca e doença arterial obstrutiva periférica.²

A HA está frequentemente associada com outros fatores de risco cardiovasculares (FRCV), tais como tabagismo, obesidade, colesterol elevado e diabetes mellitus (DM) tipo 2, e essa associação, principalmente com o DM, aumenta significativamente o risco de complicações micro- e macrovasculares, assim como a incidência das DCV.^{1,3}

Diversos estudos têm demonstrado que o DM é fator de risco independente e importante para lesões funcionais e estruturais da parede arterial, resultando no enrijecimento precoce da mesma.^{4,5} A conjunção desses FRCV, especialmente HA e DM, concorre para a potencialização do dano vascular e envelhecimento arterial precoce.⁶

Algumas teorias explicam o processo de envelhecimento normal e, de um modo genérico, podem ser divididas em teorias da evolução e fisiológicas ou estruturais. Do ponto de vista cardiovascular, as principais teorias passam pelo estresse oxidativo, produção de radicais livres, alterações neuroendócrinas e predisposição genética. A confluência desses fatores, atuando principalmente nos miócitos e na camada miointimal das artérias, leva ao aumento na rigidez ventricular e vascular, fenômeno intimamente relacionado ao processo de envelhecimento cardiovascular⁷ (Figura 1).

No leito arterial, as principais modificações estruturais e funcionais decorrem da calcificação, aumento do diâmetro da parede e perda de elasticidade, resultante da deposição de colágeno e da fragmentação da elastina na camada média. Esse fenômeno é mais evidente em grandes artérias, mas também ocorre no leito vascular periférico.^{8,9} Todas essas modificações concorrem para uma diminuição da complacência e da capacidade arterial de resistir ao estresse a que é submetida.¹⁰

A fisiopatogenia desse processo está relacionada às mudanças no estiramento mecânico da parede arterial e suas alterações estruturais.¹¹ Ainda existem evidências que demonstram associação de marcadores inflamatórios e de biomarcadores com fenômenos pró-aterogênicos e que, em última análise, também participam na patogênese da lesão vascular. Níveis aumentados da proteína C reativa (PCR), um marcador de inflamação, estão presentes em hipertensos e contribuem para lesões de órgão-alvo. Além disso, a adiponectina, uma proteína do plasma derivada de adipócitos, que se encontra diminuída nos hipertensos e que tem relação também com o metabolismo da glicose, atua como um fator endógeno antiaterogênico e, quando reduzida, está associada

Palavras-chave

Pressão Arterial; Análise de Onda de Pulso; Rigidez Vascular; Remodelação Vascular.

Correspondência: Weimar Kunz Sebba Barroso de Souza •
Rua 70, n. 250, apt 1801, ed. Lyon. CEP 74810-350, Jardim Goiás, Goiânia, GO – Brasil
E-mail: weimarsb@cardiol.br, sebbabarroso@gmail.com
Artigo recebido em 21/03/2017, revisado em 13/04/2017, aceito em 04/05/17

DOI: 10.5935/abc.20170091

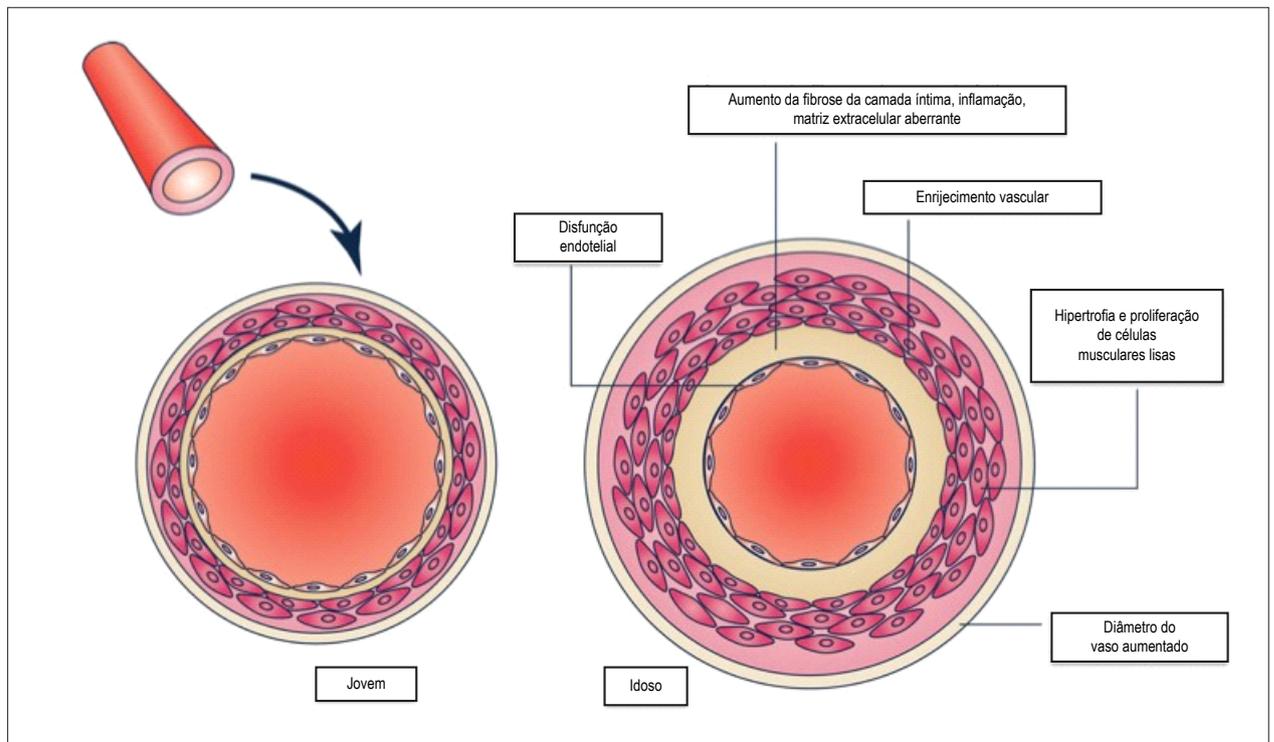


Figura 1 – Fisiopatologia do envelhecimento vascular.⁹

com um risco cardiovascular aumentado. Outros marcadores inflamatórios e biomarcadores também estão descritos, entre eles o fator nuclear Kappa B (NF-KB) e fator 1 de aumento de insulina (IGF-1).^{9,12}

Alterações relacionadas à idade também se associam com a geração de espécies reativas de oxigênio, inflamação, disfunção endotelial e com distúrbios no metabolismo do cálcio e fósforo.¹⁰ São observadas, a depender de características genéticas, em diferentes graus entre as populações. Refletem ainda diferenças nas características nutricionais, atividade física, tabagismo, colesterol, glicemia e outros fatores de risco conhecidos por afetar a rigidez arterial.^{13,14}

Mediadores inflamatórios participam ativamente nos mecanismos de lesão vascular e doença aterosclerótica e estão aumentados em todos os estágios da HA, e essa associação acelera o processo de envelhecimento vascular. Ainda, o aumento da PCR pode reduzir os níveis de óxido nítrico endógeno, um importante vasodilatador que tem relação com a regulação funcional da complacência de grandes artérias in vivo.^{12,15} Dessa forma, a ativação inflamatória e pró-aterogênica, mediada pela ação de diversos biomarcadores na presença dos FRCV clássicos, contribui para a piora dos desfechos CV.^{9,12,16}

Ainda, a associação entre as características genéticas, metabólicas, inflamatórias e os fenótipos de risco cardiovascular tem sido cada vez mais estudada com a identificação de alguns genes que catalisam o processo de envelhecimento vascular precoce.⁹

Por fim, o fenômeno envelhecimento caminha com alterações relacionadas à diminuição da elasticidade e consequente aumento na rigidez arterial e nos valores da pressão arterial (PA) sistólica. Do ponto de vista fisiopatológico, diminuição da quantidade de elastina, aumento na quantidade de colágeno e aumento na espessura das camadas íntima e média das artérias precedem a lesão endotelial e podem de maneira indireta identificar o dano vascular ainda em fases iniciais.^{7,9,17}

Rigidez arterial como consequência do envelhecimento vascular

A cada batimento cardíaco, uma onda de pulso é gerada e percorre o leito arterial até encontrar resistência periférica em um ponto de bifurcação, que gera uma nova onda refletida de volta ao coração. A velocidade dessa onda refletida e o momento do ciclo cardíaco em que ela ocorrerá (sístole ou diástole) dependem da resistência vascular periférica, da elasticidade, principalmente das grandes artérias, e também da pressão central, e está relacionada aos principais desfechos cardiovasculares.^{16,17}

Em indivíduos jovens, as artérias são mais elásticas. Assim, a onda refletida é lenta e atinge o coração em diástole, aumentando a pressão diastólica e melhorando a perfusão coronária.¹⁸ A reflexão da onda também devolve parte da energia pulsátil para a aorta central, onde é dissipada, limitando a transmissão de energia pulsátil para a periferia e prevenindo danos à microcirculação.¹⁹ Com o fenômeno do envelhecimento vascular, observam-se aumento da velocidade

de onda de pulso (VOP) e reflexão precoce da onda, atingindo o coração em sístole. Isso gera um aumento da pressão sistólica com consequente aumento da carga de trabalho cardíaco e também uma redução da perfusão coronária.^{18,19}

O papel da rigidez arterial no desenvolvimento da DCV tem sido estudado com maior ênfase nos últimos anos, sendo a sua utilização para o aprimoramento da estratificação do risco cardiovascular recomendada em diretrizes.²⁰⁻²²

Avaliação do envelhecimento vascular

A avaliação do envelhecimento vascular pode ser realizada por meio da verificação da rigidez arterial.

Diversos métodos invasivos e não invasivos têm sido descritos com essa finalidade. As técnicas mais amplamente utilizadas e validadas envolvem a avaliação da VOP.²³

A medida da VOP é aceita como padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial. Outros métodos como a pressão sistólica central (PSc) e o *augmentation index* (AI) (Figura 2) sofrem maior influência de condições fisiopatológicas, medicamentos, frequência cardíaca e idade, o que os torna menos fidedignos.^{16,23}

A VOP carótida-femoral é a medida da velocidade ao longo do percurso da aorta e íliaca, de grande relevância clínica,

uma vez que a aorta e seus primeiros ramos estão intimamente relacionados com o ventrículo esquerdo (VE) e tem boa correlação com a maior parte dos efeitos fisiopatológicos da rigidez arterial.^{16,24}

Dessa forma, a análise da VOP carótida-femoral é o padrão-ouro recomendado para avaliação da rigidez arterial, pois existem mais evidências epidemiológicas do seu valor preditivo para eventos cardiovasculares além de requerer pouco conhecimento técnico para sua realização. Também é possível e validado o método de medida da VOP em um ponto, calculado por função de transferência com calibração PA sistólica/PA diastólica (PAS/PAD) por PA média/PAD (PAM/PAD), sendo mais viável e com melhor relação custo-benefício para a prática clínica.^{16,21,25}

Ainda, a VOP tem uma forte correlação com a idade e a PA, já que em ambas as situações as propriedades elásticas da parede arterial são reduzidas, com consequente aumento da rigidez do vaso.^{7,26,27}

Aplicabilidade clínica da avaliação do envelhecimento vascular

A avaliação da elasticidade (complacência) arterial tem importância clínica na medida em que tem correlação com a patogênese de um grande espectro de desfechos

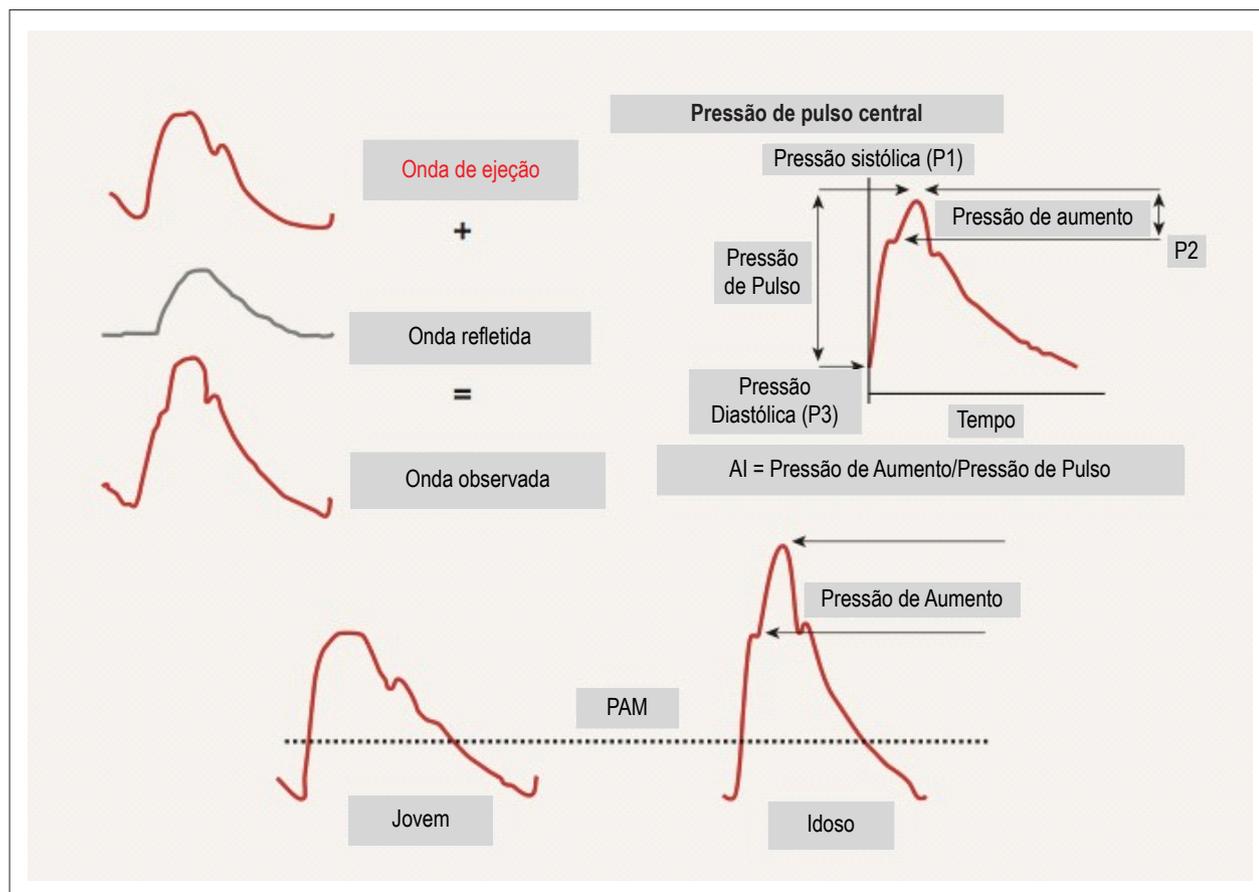


Figura 2 – Curva da pressão arterial com descrição dos seus principais componentes. AI: Augmentation Index; PAM; Pressão Arterial Média.²⁶

cardiovasculares e não cardiovasculares, incluindo lesões da substância branca cerebral e diversos tipos de déficits cognitivos, entre eles a doença de Alzheimer, além da disfunção renal.²⁸⁻³²

O comprometimento cognitivo vascular (CGV), termo criado para compor um grupo heterogêneo de distúrbios cognitivos que compartilham uma etiologia vascular e que inclui tanto demência quanto comprometimento cognitivo sem demência, vem ganhando destaque. Isso porque provavelmente sua prevalência aumentará nas próximas décadas, devido ao envelhecimento da população e aumento na expectativa de vida decorrente do melhor controle das DCV.³² Além disso, o CGV aumenta a morbidade, a incapacidade e os custos de saúde da população idosa, e diminui a sua qualidade e expectativa de vida.^{7,33}

Em comparação com a doença de Alzheimer, o CGV está associado a 50% de sobrevida média mais baixa (6-7 anos versus 3-4 anos), maiores custos de saúde e maiores taxas de comorbidade. Diante disso, a prevenção primária e a secundária do CGV também é de grande importância. Em geral, elas são abordadas através da prevenção do acidente vascular cerebral e da modificação dos fatores de risco vascular, como HA, dislipidemia, DM, obesidade e sedentarismo. O maior entendimento e identificação precoce do processo de envelhecimento vascular e dos biomarcadores relacionados pode contribuir para a melhora na prevenção.^{33,34}

O processo de envelhecimento biológico está sempre associado com o de enrijecimento arterial. A HA antecipa e acelera esse processo. A relação entre a rigidez arterial e a pressão sanguínea é mais complexa e é assumida atualmente como sendo bidirecional, pois um aumento na pressão de distensão do vaso acarreta um aumento na rigidez arterial, e, inversamente, um aumento em dureza pode levar a um aumento na PAS. A relação entre a rigidez arterial e a PA pode ainda ser influenciada pelos medicamentos anti-hipertensivos, que, reduzindo a PA, podem beneficiar a saúde vascular. Assim, a interpretação dos dados de rigidez arterial precisa levar em conta as características clínicas da população de pacientes estudados, incluindo idade, prevalência de comorbidades, medicamentos, estilo de vida e fatores genéticos.³⁵

Além do efeito dominante do envelhecimento, outras condições fisiológicas e fisiopatológicas estão associadas com o aumento da rigidez arterial e mudança no padrão de comportamento da onda de pulso refletida. Entre elas, condições fisiológicas (baixo peso ao nascer, ciclo menstrual, menopausa), características genéticas (história familiar de hipertensão, DM ou infarto do miocárdio, polimorfismos genéticos), FRCV (sedentarismo, obesidade, tabagismo, HA, dislipidemia, intolerância a glicose, síndrome metabólica, DM tipos 1 e 2), DCV e também doenças não cardiovasculares (insuficiência renal nos seus diversos estágios, artrite reumatoide, vasculite sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico).^{16,19}

Especificamente falando de DM e HA, observa-se que a parede arterial sofre várias mudanças biomecânicas que, do ponto de vista teórico, podem causar um aumento da rigidez arterial.³⁶ Além disso, a adiponectina também tem sido associada à rigidez da aorta em pacientes diabéticos.¹²

Outro estudo comparando procedimentos diferentes da VOP para avaliar a rigidez arterial em indivíduos diabéticos concluiu pela necessidade de maiores investigações para esclarecer sua utilidade nesse perfil de pacientes e reforça a VOP como padrão-ouro também nessa população.³⁷ Ainda, uma revisão sistemática que avaliou a relação da VOP com os diversos FRCV mostrou que 52% dos estudos encontraram uma associação positiva entre VOP aumentada e DM.³⁸

Diante do exposto, vale ressaltar que os dados de rigidez arterial fornecem evidências diretas de danos em órgãos-alvo, sendo a VOP considerada um biomarcador de dano vascular,¹⁷ o que se reveste de importância na determinação do risco global cardiovascular do paciente, tendo em vista que os escores de risco clássicos, especialmente no extrato de risco intermediário, têm um desempenho ruim para prever desfechos cardiovasculares.^{21,22} Os escores classicamente utilizados são baseados em fatores de risco já bem estabelecidos e de fácil obtenção; entretanto, da mesma forma que pelo menos um desses fatores de risco tradicionais está presente na maioria dos pacientes que sofreu um evento cardiovascular, igualmente podem ser encontrados em pacientes que não apresentarão um evento precoce.^{6,39}

Além disso, as DCV são precedidas por uma fase assintomática. Assim, pacientes com danos subclínicos têm um risco aumentado para o desenvolvimento de doença sintomática, refletindo uma possível suscetibilidade à influência de fatores de risco tradicionais. As diretrizes mais recentes de HA têm recomendado o uso de biomarcadores para melhorar a acurácia da estratificação do risco cardiovascular, especialmente no risco intermediário.^{21,22}

Dentre os principais biomarcadores, destaca-se a VOP que, quando adicionada à estratificação clássica do risco cardiovascular, pode reclassificar indivíduos para estratos mais altos e implicar em mudança na conduta com vistas à maior proteção cardiovascular.^{40,41}

Assim, a análise do envelhecimento vascular no cenário da estratificação de risco, pode aprimorar a avaliação e definição de conduta nesses pacientes e pode representar uma estratégia útil tanto na redução de risco absoluto quanto do risco residual, pois possibilita a identificação do dano precoce e o tratamento adequado já nessa fase do *continuum* cardiovascular.⁴²

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa e redação do manuscrito: Mikael LR, Paiva AMG, Barroso WKS; Obtenção de dados: Mikael LR, Paiva AMG; Análise e interpretação dos dados: Mikael LR, Paiva AMG, Euzébio MB, Sousa WM, Barroso WKS; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Gomes MM, Sousa ALL, Jardim PCBV, Vitorino PVO, Euzébio MB, Sousa WM, Barroso WKS.

Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Apoio à Pesquisa de Goiás (FAPEG).

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte do Programa de Iniciação Científica de Luana de Rezende Mikael pela Universidade Federal de Goiás.

Referências

1. World Health Organization. (WHO). A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Geneva; 2013.
2. Wu Y, Tai ES, Heng D, Tan CE, Low LP, Lee J. Risk factors associated with hypertension awareness, treatment, and control in a multi-ethnic Asian population. *J Hypertens*. 2009;27(1):190-7.
3. Faria AN, Zanella MT, Kohlman O, Ribeiro AB. Treating diabetes and hypertension in the obese patient. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002;46(2):137-42.
4. van der Meer RW, Diamant M, Westenberg JJ, Doornbos J, Bax JJ, de Roos A, et al. Magnetic resonance assessment of aortic pulse wave velocity, aortic distensibility, and cardiac function in uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2007;9(4):645-51.
5. Naka KK, Papathanassiou K, Bechlioulis A, Kazakos N, Pappas K, Tigas S, et al. Determinants of vascular function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:127.
6. Cecelja M, Chowienzyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-36.
7. Cefalu CA. Theories and mechanisms of aging. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(4):491-506.
8. Stratton JR, Levy WC, Caldwell JH, Jacobson A, May J, Matsuoka D, et al. Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(11):2077-83.
9. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*. 2016;594(8):2061-73.
10. Benetos A, Salvi P, Lacombe P. Blood pressure regulation during the aging process: the end of the 'hypertension era'? *J Hypertens*. 2011;29(4):646-52.
11. Nigam A, Mitchell GF, Lambert J, Tardif JC. Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):395-9.
12. Tsioufis C, Dimitriadis K, Selima M, Thomopoulos C, Mihas C, Skiadas I, et al. Low-grade inflammation and hypo adiponectinaemia have an additive detrimental effect on aortic stiffness in essential hypertensive patients. *Eur Heart J*. 2007;28(9):1162-9.
13. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ, Luo YF, Huang ZD, Xing LF, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985;71(2):202-10.
14. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, Thiriet M, Janzen J, Zeller T, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1515-25.
15. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation*. 2002;105(2):213-7.
16. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al; American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for improving and standardizing vascular research on arterial stiffness: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
17. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifkova R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241(2):507-32.
18. Nichols W, O'Rourke M, Vlachopoulos C. McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. 6th ed. New York: CRC Press; 2011.
19. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864-9.
20. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al; European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-605.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 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(7):1281-357.
22. Malachias MV, Souza WK, Plavnik FL, Rodrigues CI, Brandão AA, Neves MF, et al; Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7ª Diretriz brasileira de hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016;107(3 suppl 3):1-83.
23. van Sloten TT, Schram MT, van den Hurk K, Dekker JM, Nijpels G, Henry RM, et al. Local stiffness of the carotid and femoral artery is associated with incident cardiovascular events and all-cause mortality: the Hoorn study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(17):1739-47.
24. Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. 2005;45(4):592-6.
25. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC, Wittemana JC, Wilkinson I, Cockcroft J, et al; Reference Values for Arterial Stiffness Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50.
26. Greenwald SE, Carter AC, Berry CL. Effect of age on the in vitro reflection coefficient of the aortoiliac bifurcation in humans. *Circulation*. 1990;82(1):114-23.
27. Rizzoni D, Porteri E, Boari GE, De Ciuceis C, Sleiman I, Muesan ML, et al. Prognostic significance of small-artery structure in hypertension. *Circulation*. 2003;108(18):2230-5.
28. Safar ME. Antihypertensive efficacy and destiffening strategy. *Medicographia*. 2010;32:234-40.
29. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology*. 1997;16(3):149-62.
30. Mitchell GF. Increased aortic stiffness: an unfavorable cardiorenal connection. *Hypertension*. 2004;43(2):151-3.

31. Safar ME, London GM, Plante GE. Arterial stiffness and kidney function. *Hypertension*. 2004;43(2):163-8.
32. Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci*. 2012;322(1-2):141-7.
33. Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):361-73.
34. Zoorob RJ, Kihlberg CJ, Taylor SE. Aging and disease prevention. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(4):523-39.
35. Kotsis V, Stabouli S, Karafillis I, Nilsson P. Early vascular aging and the role of central blood pressure. *J Hypertens*. 2011;29(10):1847-53.
36. Brooks BA, Molyneaux LM, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2001;18(5):374-80.
37. Lacy PS, O'Brien DG, Stanley AG, Dewar MM, Swales PP, Williams B. Increased pulse wave velocity is not associated with elevated augmentation index in patients with diabetes. *J Hypertens*. 2004;22(10):1937-44.
38. Jerrard-Dunne P, Mahmud A, Feely J. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index--interchangeable or mutually exclusive measures? *J Hypertens*. 2008;26(3):529-34.
39. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R, Gautier I, Benetos A, Lacolley P, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study. *Hypertension*. 2002;39(1):10-5.
40. Laurent S, Briet M, Boutouyrie P. Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension*. 2012;60(2):518-22.
41. Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens*. 2012;30(10):1928-36.
42. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 3. Effects in patients at different levels of cardiovascular risk--overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2014;32(12):2305-14.