

Alteraciones en la distensibilidad arterial de pacientes dislipidémicos

Fernando Mario Clara^{a,*}, Pablo Corral^b, Gustavo Hector Blanco^b,
Adriana Graciela Scandurra^a y Gustavo Javier Meschino^a

^a Laboratorio de Bioingeniería, Universidad Nacional de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina

^b Facultad de Ciencias Médicas, Universidad FASTA de Mar del Plata, Mar del Plata, Argentina

Recibido el 15 de agosto de 2013; aceptado el 19 de diciembre de 2013

PALABRAS CLAVE

Hiperlipoproteinemia;
Onda de pulso;
Envejecimiento
arterial

Resumen

Introducción: Se estudió la alteración en la distensibilidad de las paredes arteriales producidas por la dislipidemia dependiente de c-LDL a lo largo de las distintas décadas de la vida, utilizando el análisis de onda de pulso radial.

Métodos: Se efectuó el registro de onda de pulso en la arteria radial mediante un transductor de movimiento apoyado sobre la zona de palpación, sobre un conjunto de 100 varones dislipidémicos sin otros factores de riesgo, de edades comprendidas entre la 3.^a y la 6.^a décadas de la vida. Se calculó en cada caso el índice de aumentación. También se identificó en los registros la onda reflejada y se definió un coeficiente de velocidad como el cociente entre la talla del individuo y el tiempo transcurrido entre el máximo de la onda sistólica y el instante de llegada de dicha onda. Los resultados se compararon con los de un conjunto de 161 voluntarios sanos.

Resultados: Se halló que los dislipidémicos presentaron valores del índice de aumentación similares a los controles hasta la 4.^a década, aumentando a partir de entonces, con diferencias significativas a partir de la 6.^a década. No se hallaron diferencias significativas en el índice de velocidad en ninguna de las edades estudiadas.

Conclusiones: Se concluye que las alteraciones producidas por la dislipidemia requieren décadas para manifestarse, y comienzan afectando al mecanismo de vasodilatación de las arterias distales con mayor proporción de músculo liso, sin alterar las arterias de conducción proximales con mayor contenido de elastina.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmclara@fi.mdp.edu.ar (F.M. Clara).

KEYWORDS

Hyperlipoproteinemia;
Pulse wave;
Arterial ageing

Alterations in arterial compliance of dyslipidemic patients

Abstract

Introduction: We studied the alteration on the distensibility of the arterial walls caused by dyslipidemia LDLc dependent, along the decades of life, by means of a study of the radial artery pulse wave.

Methods: We made an analysis of the radial artery pulse wave records acquired by means a movement displacement sensor, placed on radial palpation area. We recruited 100 dyslipidemic men without other cardiovascular risk factors, between the 3rd and the 6th decade. We identified the reflected wave in the records and we computed the augmentation index in order to quantify its amplitude and position. This index is useful to assess the endothelial dysfunction. Besides, we defined a velocity coefficient as the ratio between the size of the individuals and the delay time between the peak of the systolic wave and the arrival of the reflected wave. Results were compared against those obtained in a group of 161 healthy volunteers.

Results: We found that dyslipidemic patients presented augmentation index values similar to controls until the fourth decade, increasing thereafter with significant differences only in the 6th decade. No significant differences were found in the velocity index in any of the ages studied.

Conclusions: We conclude that alterations produced by dyslipidemia take decades to manifest, and they begin affecting the mechanism of vasodilation of distal arteries with highest proportion of smooth muscle, without altering the proximal conduit arteries with more elastin content.

Introducción

La disminución de la distensibilidad de las paredes arteriales es aceptada actualmente como un marcador de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y para la morbilidad subsecuente. La distensibilidad o elasticidad arterial puede ser evaluada mediante métodos no invasivos, y puede ser corregida mediante una adecuada terapéutica que mejore el pronóstico del paciente, justificando su estudio¹.

Uno de los métodos más difundidos para evaluar la distensibilidad arterial es el análisis de la onda de presión u onda de pulso registrada en la arteria radial mediante tonometría, que grafica la variación de la presión arterial durante el ciclo cardíaco. La morfología del registro se modifica con el envejecimiento natural y con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, debido a la pérdida de distensibilidad de las paredes arteriales. Mediante el análisis de la onda de pulso pueden obtenerse índices que cuantifican el grado de envejecimiento o de alteración de las mismas. El principal de ellos es el índice de aumentación, que evalúa la elasticidad arterial sistémica². En particular, nos referiremos al índice de aumentación radial (IAR), que se obtiene del registro directo de la onda de pulso en la arteria radial. También puede obtenerse del mismo registro una estimación del estado de las paredes aórticas definiendo un índice de velocidad (IV), relacionado con la velocidad de propagación aórtica^{3,4}. Tanto el IAR como la velocidad aórtica se relacionan con el pronóstico de eventos cardiovasculares agudos, y se los considera marcadores de riesgo independientes⁵.

Anteriores estudios han demostrado la relación existente entre el aumento del nivel de lípidos en sangre o la alteración del perfil lipídico y la pérdida de elasticidad de las arterias, básicamente debido a las reacciones inflamatorias

que producen las lipoproteínas oxidadas en el espacio subendotelial⁶.

El objetivo del presente estudio consistió en la evaluación de las alteraciones de la distensibilidad de las paredes arteriales producidas por la dislipidemia dependiente de colesterol LDL (c-LDL) a lo largo de las distintas décadas de vida, utilizando exclusivamente índices derivados del análisis de onda de pulso radial.

Métodos

Pacientes

Se seleccionó un conjunto de 100 varones dislipidémicos (DL) con valores de colesterol total y de c-LDL por encima de los recomendados por las guías del *National Cholesterol Education Program*, sin otros factores de riesgo cardiovascular modificables, de edades comprendidas entre la 3.^a y la 6.^a década, y respetándose procedimientos de bioética que incluyeron el consentimiento escrito. Fueron excluidos del estudio los pacientes hipertensos, diabéticos, enfermos con insuficiencia renal crónica, obesos mórbidos, fumadores o aquellos que estuvieran recibiendo medicamentos que afecten directa o indirectamente al sistema cardiovascular. Se solicitó a los evaluados abstenerse de tomar infusiones durante las 3h previas al estudio. Los registros fueron efectuados en condiciones controladas, entre las 15 y las 18h para evitar las alteraciones producidas por el ciclo circadiano, al menos 2h después de la ingesta de alimentos para minimizar efectos posprandiales, con los voluntarios sentados, después de 20 min de reposo previo, y en un ambiente cuya temperatura osciló entre los 20 y 25°C⁷.

Determinación de lípidos

Se registraron en los pacientes los valores de colesterol total, c-HDL y triglicéridos, previos al inicio del tratamiento médico y/o farmacológico, con 12 h de ayuno. Se calculó el c-LDL con la fórmula de Friedewal.

Registro de la onda de pulso

Se obtuvo la onda de pulso en función del registro del movimiento de las paredes de la arteria radial mediante un sensor de desplazamiento capacitivo lineal, de diseño propio, aplicado sobre la zona de palpación del pulso. Este tipo de sensores es bien conocido por la alta resolución y alta velocidad de respuesta que brindan en la determinación de la posición o del cambio de posición de una superficie conductora, en este caso la del tejido orgánico⁸. La variación de volumen de la arteria subyacente como consecuencia de la onda de presión produce un movimiento del sensor que genera una señal eléctrica proporcional a la misma, obteniéndose registros similares a los clásicos de tonometría de aplanamiento. Dicha señal es finalmente digitalizada a razón de 200 muestras/s y adquirida por un ordenador personal, donde es visualizada en pantalla y almacenada para su posterior procesamiento. La validación del método arrojó una precisión de 2,8% en la determinación del IAR.

En cada caso se efectuaron al menos 2 registros sucesivos, con un total de 50 ciclos cardíacos cada uno. Estos estudios fueron efectuados dentro de las 2 semanas posteriores a la determinación de lípidos para asegurar que la demora no afecte a los resultados.

El movimiento respiratorio modula la onda de pulso arterial al generar variaciones de presión intratorácica, efecto observable a simple vista en registros prolongados⁹. Para contemplar dicho efecto se promediaron los 8 ciclos cardíacos que presentaran máxima amplitud de onda diastólica, y se los normalizó en amplitud, haciendo corresponder el cero a la presión diastólica y el 100% a la sistólica. La misma promediación elimina también los artefactos producidos por los temblores fisiológicos que afectan a los músculos del brazo.

El IAR se midió como la altura u ordenada correspondiente al hombro que forma la OR sobre la pendiente de caída sistólica¹⁰.

Se midió en cada caso el tiempo de retardo T entre el máximo de la OS y el instante de llegada de la OR, eventos que resultaron ser los más sencillos de identificar en el registro. Para independizar T de la talla del individuo se definió un índice con dimensiones de velocidad, IV [m/s], que resulta dependiente de la velocidad de propagación aórtica⁴.

$$IV = \text{talla [m]} / T [\text{seg}]$$

Los resultados fueron comparados con los obtenidos de una base de datos de 166 voluntarios varones sanos normotensos previamente disponible, de edades similares⁴.

Análisis estadístico

Utilizamos la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución normal de las variables continuas. Las variables se representan como media \pm desviación estándar, dado que todas ellas presentaron distribución normal. En

caso de comparar medias se utilizó el t-test, que considera como hipótesis nula que los datos en ambas variables provienen de muestras independientes normales con medias iguales y varianzas desconocidas. En caso de obtener $p < 0,05$ se rechaza la hipótesis nula y por tanto se establece que las medias son significativamente diferentes.

Se empleó para el análisis el software Matlab, versión R2011 con su librería de estadística.

Resultados

Los dislipidémicos presentaron en conjunto los siguientes valores de perfil lipídico (Prom \pm DS): colesterol total = 251 ± 45 mg/dl; c-LDL = 175 ± 31 mg/dl; c-HDL = 46 ± 11 mg/dl; triglicéridos = 166 ± 91 mg/dl; colesterol no HDL = 205 ± 43 mg/dl; relación CT/HDL = 5,4.

En la [tabla 1](#) se indican las características generales de las poblaciones estudiadas, que evidencian en general medias similares de presión arterial y frecuencia cardíaca, que no afectan al cálculo del índice de aumentación. La diferencia en la media de las edades no es relevante, pues los grupos considerados se evalúan en cada década de la vida.

En la [tabla 2](#) se exponen los resultados obtenidos para los índices de aumentación IAR y de velocidad IV, variables que caracterizan al sistema arterial y de principal interés en el presente trabajo.

Los valores de IAR obtenidos no revelaron diferencias entre dislipidémicos y controles entre las décadas 2.^a a 4.^a ($p > 0,3$). En la 5.^a década se observó una situación intermedia ($p = 0,01$) y en la 6.^a década de la vida se observó un incremento significativo del IAR en dislipidémicos ($p = 0,006$). El cálculo del IV solo arrojó una diferencia leve entre dislipidémicos y controles en la 2.^a década ($p = 0,05$) y ninguna en las décadas 4.^a a 6.^a ($p > 0,6$).

En la [figura 1](#) se exponen en forma gráfica los valores promedio del IAR obtenidos para ambas poblaciones, junto a sus desviaciones estándar. El aumento del IAR con la edad en el conjunto de controles sanos resultó similar al hallado por Nicholls et al. y por Kohara et al. utilizando tonometría de aplanamiento, lo cual asegura que los resultados obtenidos son también reproducibles mediante dicha técnica^{10,11}. En la [figura 2](#) se grafican los valores promedio \pm DS del IV obtenidos para ambas poblaciones. Analizada la autocorrelación entre el IAR y el IMC arrojó un coeficiente R^2 de 0,12, lo cual significa que la contribución del IMC al IAR es muy débil, coincidiendo con los hallazgos de Wykretowicz et al. (2007)¹².

Para establecer la existencia de diferencias en los valores del IAR a lo largo de las décadas de vida estudiadas, se efectuó para ambos grupos un estudio de comparación múltiple, con ajuste de Bonferroni, utilizando el programa Matlab. En el grupo de control se observaron diferencias significativas de los valores del IAR entre las décadas 2.^a y 6.^a. En el grupo de dislipidémicos se observaron diferencias significativas desde la 4.^a década en adelante, evidenciando un notorio incremento en la 6.^a década con respecto de la anterior ($p < 0,05$). Para comprobar si tal aumento podría atribuirse también al incremento del c-LDL se aplicó la prueba T al grupo de dislipidémicos, hallándose una diferencia significativa entre la 5.^a y 6.^a década ($p = 0,03$) pero no en las anteriores ($p > 0,59$).

Tabla 1 Características generales de las poblaciones estudiadas (valores promedio \pm desviación estándar). Se incluye el grado de significación de la diferencia entre ambas poblaciones

Poblaciones	N.º de casos	Edad	Índice de masa (kg/m)	Presión sistólica (mm Hg)	Presión diastólica (mm Hg)	Frecuencia cardiaca (ppm)
Control	176	37 \pm 13	25 \pm 3	124 \pm 16	82 \pm 9	73 \pm 11
Dislipidémicos	107	44 \pm 10	27 \pm 4	127 \pm 11	82 \pm 8	70 \pm 10
		p < 10 ⁻⁴	p < 10 ⁻⁴	p = 0,13	p = 0,67	p = 0,065

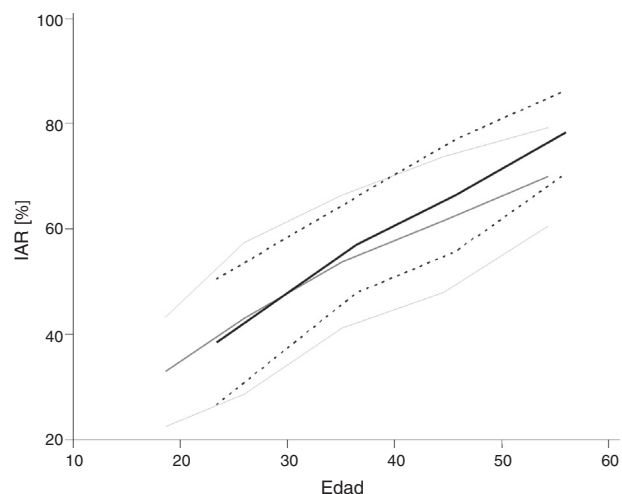


Figura 1 Valores del índice de aumentación para el conjunto de dislipidémicos y controles sanos en función de la edad. Valores promedio y desviación estándar del índice de aumentación para el conjunto de dislipidémicos (en negro) y de controles sanos (en gris). Ambas poblaciones no presentaron diferencias significativas entre las décadas 2.^a y 4.^a. A partir de la 5.^a década aumentó levemente el IAR en DL, tendencia que se acentuó en la 6.^a década.

Discusión

Nuestros resultados indican que los pacientes dislipidémicos jóvenes (3.^a a 4.^a décadas) presentaron valores del IAR similares al grupo de control, pero los dislipidémicos adultos (6.^a década) presentaron valores significativamente mayores. Además, los valores del IV resultaron similares en ambos grupos, lo cual revelaría que a igualdad de edades no hubo diferencias entre las velocidades de propagación aórtica. Se advierte que el IV es solo un índice, calculado en función de la talla del individuo y al retardo de arribo T ya mencionado, que aumenta con la edad de forma similar a la velocidad aórtica. Si se lo multiplica por 0,3, que es la relación entre la

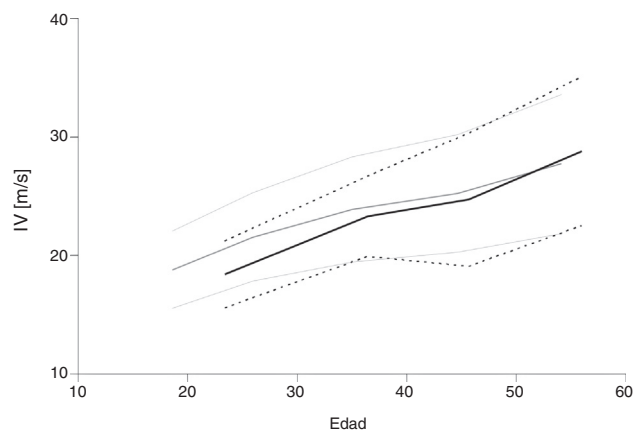


Figura 2 Valores del índice de velocidad para el conjunto de dislipidémicos y controles sanos en función de la edad. Valores promedio y desviación estándar del índice de velocidad para el conjunto de dislipidémicos (en negro) y de controles sanos (en gris). Los dislipidémicos adultos presentaron valores similares a los controles.

Tabla 2 Evolución de las variables arteriales en ambas poblaciones con el aumento de la edad (valores promedio \pm desviación estándar)

Década de la vida	Grupo	N.º de casos	Índice de aumentación (%)	Índice de velocidad (m/s)
2ª y 3ª	Control	62	39,3 \pm 13,9	20,5 \pm 3,8
	Dislipidémicos	9	37,1 \pm 13,4	16,9 \pm 3,1
4ª	Control	37	54,3 \pm 12,7	23,6 \pm 4,4
	Dislipidémicos	20	57,0 \pm 9,1	23,3 \pm 3,4
5ª	Control	41	59,8 \pm 12,1	24,3 \pm 4,6
	Dislipidémicos	37	66,4 \pm 10,7	24,7 \pm 5,6
6ª	Control	26	71,6 \pm 10,7	28,1 \pm 6,2
	Dislipidémicos	34	78,4 \pm 7,9	28,8 \pm 6,3

talla y la longitud del trayecto ida y vuelta de la onda reflejada, se obtienen estimaciones de la verdadera velocidad de propagación aórtica obtenida mediante eco-doppler u otras técnicas.

Se plantea a continuación una serie de hipótesis para explicar tales resultados.

La OS llega directamente al punto de registro radial a través de las arterias subclavia, humeral y radial. Simultáneamente la OS aórtica desciende hasta la zona de reflexión de los terminales aórticos, donde se genera la onda reflejada (OR). Esta regresa siguiendo un camino inverso, penetra en las arterias del brazo y llega al punto de registro al cabo del tiempo de retardo T mencionado anteriormente.

El IAR depende simultáneamente de la amplitud y el retardo de arribo de la OR¹³. Su valor es elevado cuando la amplitud de la onda reflejada es muy grande, o cuando el retardo T es muy breve, arribando la misma prematuramente, ubicándose próxima al máximo de la onda sistólica, situación típica en los ancianos. En cambio, cuanto mayor sea el retardo, como sucede en los jóvenes, la OR se ubica hacia el final de la sístole, y menor es el IAR o altura del hombro que forma dicha onda.

En primer lugar, el hecho de que el IV resultó similar para ambos grupos sugiere que la velocidad de propagación a través de la región aórtica no fue afectada notoriamente por el exceso de lípidos. En otras palabras la DL no comprometió significativamente la elasticidad de las paredes aórticas proximales en el rango de edades estudiado. Esta zona posee una cantidad preponderante de fibras de elastina, y una baja proporción de músculo liso vascular. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Soljanlahti et al. (2008), quienes no hallaron alteraciones morfológicas o funcionales aórticas, mediante estudios basados en imágenes de resonancia magnética, en pacientes de edades inferiores a la 6.ª década con hipercolesterolemia familiar¹⁴. En la 3.ª década la similitud no resultó tan evidente, probablemente debido al bajo número de casos de dislipidémicos disponible. Sin embargo, tal diferencia podría no ser casual, pues Lehman et al. (1992) reportaron coincidentemente aortas más distensibles en los pacientes jóvenes con dislipidemia familiar que en los controles sanos, atribuyéndolo a que la

formación de células espumosas en la capa media aumenta la distensibilidad de la pared¹⁵.

La amplitud de la onda reflejada depende en cambio de la distensibilidad de la zona de reflexión, una región difusa que comprende las terminales aórticas y las derivaciones hacia las arterias renales, hepática, ilíacas, etc. Las paredes de esta región contienen mayor cantidad de músculo liso, y su distensibilidad depende del tono vasoconstrictor del mismo^{13,16}.

Los resultados sugieren entonces que al cabo de años de presentarse niveles de lípidos moderadamente elevados se produce un aumento del tono vasoconstrictor en la zona de reflexión de las terminales aórticas, aumentando la amplitud de la OR en relación con los controles sanos. Podemos inferir también que las paredes de las regiones aórtica proximal y descendente no resultan afectadas porque la velocidad de propagación no se modifica, y que tampoco resulta afectado el tono vasoconstrictor de las arteriolas terminales, pues los pacientes estudiados mantuvieron sus niveles de presión normales. Tales resultados coinciden con los de estudios realizados mediante otros métodos que analizaron indirectamente similares características biomecánicas, revelando que la dislipidemia afecta a las arterias musculares carótida y humeral, pero no a la arteria aorta^{6,14,17}.

Se ha reportado que el aumento de lípidos en plasma produce un incremento de la rigidez de las paredes arteriales en función de diversos mecanismos que incluyen la disfunción endotelial, el desarrollo de procesos inflamatorios, la alteración de los elementos elásticos de las mismas y la aterosclerosis¹⁸. La cadena de procesos que conducen a tales consecuencias evidentemente requiere una determinada cantidad de años, la cual no se cumpliría en todos los pacientes al cabo de la 6.ª década. Para edades más avanzadas se desarrollarían los procesos inflamatorios que conducirían a la aterosclerosis generalizada, que incluiría entonces el tramo aórtico, aumentando la velocidad de propagación. No hemos podido comprobar esta situación debido a que no hemos reunido un número suficiente de dislipidémicos puros de tales edades, pues lo habitual es que presenten también hipertensión arterial o/y diabetes, que también alteran las paredes arteriales.

La disfunción endotelial sería el primer efecto detectable de la dislipidemia, disminuyendo la producción de óxido nítrico y aumentando el tono vasoconstrictor en la zona de reflexión. Este proceso tampoco es inmediato, pues los dislipidémicos jóvenes mostraron valores del IAR similares a los controles sanos. La explicación a esta demora puede hallarse en el trabajo de Gedikli et al. (2009), quienes hallaron que el índice de aumentación se relaciona con la capacidad de las defensas antioxidantes, y que la velocidad de propagación aórtica resultó independiente de estas últimas¹⁹. Esto explicaría porqué en las primeras décadas no se advirtieron alteraciones en la distensibilidad aórtica. El efecto deletéreo del c-LDL, al internarse y oxidarse en el espacio subendotelial, genera como consecuencia un estado inflamatorio, que disminuye la producción de óxido nítrico en la edad adulta y conduce finalmente al proceso aterosclerótico a edad avanzada. Los individuos jóvenes mantendrían la capacidad antioxidante intacta, y al comenzar a perder este efecto compensador, alrededor de la 5.ª década, el exceso de lípidos ejercería su influencia y entonces comenzaría a aumentar el IAR en relación con los controles sanos. Este concepto se ve apoyado por el estudio de Toikka et al. (1999), quienes reportaron que la elasticidad aórtica no se relaciona directamente con el nivel de lípidos en sangre, pero sí con el nivel de LDL oxidadas, sugiriendo que estas últimas son quienes intervienen en la alteración de las propiedades elásticas de la pared arterial⁶.

Una limitación en nuestro trabajo consistió en no poder haber medido la oxidabilidad de las LDL o el nivel de anticuerpos en nuestros pacientes para confirmar la hipótesis de Toikka, lo cual queda como una interesante propuesta para la continuación del mismo. En función de tal hipótesis el exceso de lípidos en los jóvenes no afectaría a la elasticidad aórtica, pues sus defensas antioxidantes impiden la oxidación de las LDL. Cuando las defensas ceden comenzaría el largo proceso inflamatorio, cuyas consecuencias son evidentes en los adultos mayores. Al respecto, Roman et al. (2005) hallaron que la rigidez arterial producida por desórdenes inflamatorios se halla relacionada con la duración de los mismos²⁰. En estas consideraciones quedarían excluidos los pacientes con antecedentes de hipercolesterolemia familiar heterocigota, en los cuales el deterioro vascular se evidenciaría desde temprana edad, décadas antes que en la población general²¹.

Conclusiones

Los efectos observados de la dislipidemia dependiente de c-LDL como único factor de riesgo cardiovascular modificable sobre la distensibilidad del sistema arterial hasta la 6.ª década, consistieron en que los jóvenes no mostraron alteraciones, y que al avanzar la edad se advirtió un incremento gradual del IAR atribuible a la pérdida de distensibilidad en la zona de reflexión distal por aumento del tono vasoconstrictor del músculo liso vascular. Este mecanismo se dispararía por la declinación de las defensas y mecanismos antioxidantes compensadores, desarrollándose disfunción endotelial, y disminuyendo la producción de óxido nítrico, perdiendo el músculo liso arterial la capacidad vasodilatadora.

Dentro del rango de edades estudiado el aumento del IV, dependiente de la compliancia de las paredes aórticas proximales con mayor proporción de elastina, resultó similar al atribuible al envejecimiento natural, aunque otros estudios indican que a edades más avanzadas que la 6.ª década el proceso inflamatorio generalizado terminaría afectándolas. Ninguno de los pacientes estudiados desarrolló hipertensión arterial, indicando que la resistencia periférica tampoco fue afectada por la enfermedad.

La utilización de un método no invasivo de bajo coste, reproducible, como el análisis de onda de pulso radial, constituye una herramienta sumamente útil para evaluar la evolución de la salud arterial y posibilita un mejor entendimiento del proceso fisiopatológico que conduce a la aterosclerosis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cernes R, Zimlichman R, Shargorodsky M. Arterial elasticity in cardiovascular disease. *Adv Cardiol.* 2008;45:65–81.
2. Safar ME, London GM, The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working group on vascular structure and function of the European Society of Hypertension. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: Recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2000;18:1527–35.
3. Zhang YL, Zheng YY, Ma ZC, Sun YN. Radial pulse transit time is an index of arterial stiffness. *Hypertension Res.* 2011;34:884–7.
4. Clara F, Blanco G, Casarini A, Corral P, Scandurra A, Meschino G. Estimación de la velocidad de propagación aórtica basada en el análisis de la onda de pulso radial. *Medicina (B Aires).* 2011;7:231–7.
5. Patvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH, et al. Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiol Res Pract.* 2011;2011:253758.
6. Toikka JO, Niemi P, Ahotupa M, Niinikoski H, Viikari JS, Rönnemaa T, et al. Large-artery elastic properties in young men: relationships to serum lipoproteins and oxidized low-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:436–41.
7. Papaioannou T, Karatzis E, Papamichael C, Karatzis K, Zakopoulos N, Lekakis J, et al. Circadian variation of arterial pressure wave reflections. *Am J Hypertens.* 2006;19:259–63.

8. Wilson JS. *Sensor technology handbook*. Oxford (UK): Newnes; 1993. p. 198.
9. Söderström S, Sellgren J, Aneman A, Pontén J. Interpretation of radial pulse contour during fentanyl/nitrous oxide anesthesia and mechanical ventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46:866–74.
10. Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens*. 2005;18:35–105.
11. Kohara K, Tabara Y, Oshiumi A, Miyawaki Y, Kobayashi T, Miki T. Radial augmentation index: A useful and easily obtainable parameter for vascular aging. *Am J Hypertens*. 2005;18:115–45.
12. Wykretowicz A, Adamska K, Guzik P, Krauze T, Wysocki H. Indices of vascular stiffness and wave reflection in relation to body mass index or body fat in healthy subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34:1005–9.
13. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension*. 2001;37:1429–33.
14. Soljanlahti S, Autti T, Vuorio AF, Keto P, Turtola H, Lauerma K. Aorta of young and middle-aged heterozygous familial hypercholesterolemia patients shows no functional or morphological impairment assessed by MRI. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4:923–9.
15. Lehmann ED, Watts GF, Fatemi-Langroudi B, Gosling RG. Aortic compliance in young patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Clin Sci*. 1992;83:717–21.
16. Jiang XJ, O'Rourke MF, Jin WQ, Liu LS, Li CW, Tai PC, et al. Quantification of glyceryl trinitrate effect through analysis of the synthesised ascending aortic pressure waveform. *Heart*. 2002;88:143–8.
17. Leeson CP, Whincup PH, Cook DG, Mullen MJ, Donald AE, Seymour CA, et al. Cholesterol and arterial distensibility in the first decade of life: A population-based study. *Circulation*. 2000;101:1533–8.
18. Wilkinson I, Cockcroft J. Cholesterol, lipids and arterial stiffness. En: Safar ME, Frohlich ED, editores. *Atherosclerosis, large arteries and cardiovascular risk*. Basel: Karger; 2007. p. 261–77.
19. Gedikli O, Ozturk S, Yilmaz H, Baykan M, Kiris A, Durmus I, et al. Heart vessels low total antioxidative capacity levels are associated with augmentation index but not pulse-wave velocity. *Hypertension*. 2009;53:366–70.
20. Roman MJ, Devereux RB, Schwartz JE, Lockshin MD, Paget SA, Davis A, et al. Arterial stiffness in chronic inflammatory diseases. *Hypertension*. 2005;46:194–9.
21. Giannattasio C, Mangoni A, Failla M, Carugo S, Stella M, Stefanoni P, et al. Impaired radial artery compliance in normotensive subjects with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1996;124:249–60.