

Acta Médica Colombiana • Vol. 51 N°3 • Julio - Septiembre | 2026

La rigidez arterial no es homogénea

Identificación de tres fenotipos hemodinámicos mediante análisis de conglomerados

Arterial stiffness is not homogenous

Identification of three hemodynamic phenotypes using cluster analysis

Isabela Holguín-Ocampo, Andrea Restrepo-Acosta, Daniel Antonio Bejarano-Villafañe, Daniel Villa-Tamayo, Yasser I. Arana-Escandón, Luis Felipe Gómez-Isaza, Agustín Gómez
• Medellín (Colombia).

Dra. Isabela Holguín-Ocampo:

Residente Medicina

Interna, Universidad de

Antioquia; **Dra. Andrea**

Restrepo-Acosta: Internista

Vascular, Hospital

Universitario San Vicente

Fundación; **Dr. Daniel**

Antonio Bejarano-Villafañe,

Dr. Daniel Villa-Tamayo, Dr.

Yasser I. Arana-Escandón:

Residentes de Medicina

Interna, Universidad de

Antioquia; **Dr. Luis Felipe**

Gómez-Isaza: Internista

Vascular, Laboratorio Luis

Felipe Gómez Isaza; **Dr.**

Agustín Gómez: Cirugía

General, laboratorio Luis

Felipe Gómez. Medellín

(Colombia).

Correspondencia:

Dr. Yasser I. Arana-Escandón.

Medellín (Colombia).

Resumen

Introducción: la rigidez arterial es un marcador temprano e independiente de daño vascular, asociado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Se mide mediante la velocidad de onda de pulso aórtica (VOP), siendo >10 m/s el umbral diagnóstico. Sin embargo, este punto de corte no refleja la heterogeneidad clínica y hemodinámica observada entre pacientes, lo que sugiere diferentes trayectorias fisiopatológicas. Identificar fenotipos podría mejorar la estratificación de riesgo y las decisiones terapéuticas.

Materiales y métodos: se realizó un estudio observacional retrospectivo en 336 adultos evaluados con Arteriography® en Medellín, Colombia. Se incluyeron variables demográficas, clínicas y hemodinámicas, como presión arterial, presión aórtica central, presión de pulso (PP), índice de aumentación aórtica (Aix) y VOP. La rigidez arterial se definió como VOP >10 m/s. En los pacientes con rigidez se aplicó un análisis de conglomerados k-means, identificando tres grupos óptimos según la métrica de silueta.

Resultados: de los 336 participantes, 113 presentaron rigidez arterial. Se identificaron tres fenotipos: el Fenotipo 0, integrado por pacientes más jóvenes, no fumadores y con presiones moderadas; el Fenotipo 1, caracterizado por hipertensión central severa, PP elevada y mayor carga hemodinámica adversa, con predominio femenino; y el Fenotipo 2, conformado por adultos mayores con antecedente de tabaquismo y menor índice de masa corporal, compatible con envejecimiento vascular.

Conclusión: la rigidez arterial no es un fenómeno homogéneo, sino que refleja mecanismos fisiopatológicos distintos. La estratificación fenotípica permite identificar subgrupos de mayor riesgo y diferenciar patrones asociados al envejecimiento y al tabaquismo, apoyando una aproximación más personalizada en la práctica clínica.

Palabras clave: rigidez arterial, fenotipo hemodinámico, velocidad de onda de pulso, hipertensión arterial, análisis de conglomerados.



E-Mail:

yasserarana@gmail.com

Recibido: 28/II/2025**Aceptado:** 25/III/2026**Abstract**

Introduction: arterial stiffness is an early and independent marker of vascular damage, associated with a higher risk of cardiovascular events. It is measured by aortic pulse wave velocity (PWV), with >10 m/s being the diagnostic threshold. However, this cut-off point does not reflect the clinical and hemodynamic heterogeneity found in patients, which suggests different pathophysiological pathways. Phenotype identification could improve risk stratification and treatment decisions.

Materials and method: this was a retrospective observational study of 336 adults evaluated with Arteriography® in Medellín, Colombia. Demographic, clinical, and hemodynamic variables were included, like blood pressure, central aortic pressure, pulse pressure (PP), aortic augmentation index (AIx), and PWV. Arterial stiffness was defined as a PWV >10 m/s. A k-means cluster analysis was applied to patients with stiffness, finding three optimal groups according to the silhouette score.

Results: of the 336 participants, 113 had arterial stiffness. Three phenotypes were found: Phenotype 0, consisting of younger, non-smoking patients with moderate pressures; Phenotype 1, characterized by severe central hypertension, elevated PP, and a greater adverse hemodynamic burden, with female predominance; and Phenotype 2, consisting of older adults with a history of smoking and a lower body mass index, compatible with vascular aging.

Conclusion: arterial stiffness is not a homogenous phenomenon but rather reflects different pathophysiological mechanisms. Phenotypic stratification helps identify higher-risk subgroups and differentiate patterns associated with aging and smoking, supporting a more personalized approach in clinical practice.

Keywords: *arterial stiffness, hemodynamic phenotype, pulse wave velocity, hypertension, cluster analysis.*

Introducción

La rigidez arterial se reconoce actualmente como un marcador temprano e independiente de daño vascular, asociado con mayor riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad. La velocidad de onda de pulso aórtica (VOP) constituye el método de referencia para su evaluación, y un valor superior a 10 m/s se considera el umbral diagnóstico de rigidez arterial de acuerdo con las guías internacionales (1). Más allá de este punto de corte, sin embargo, existe una amplia heterogeneidad clínica y hemodinámica entre los pacientes, lo que sugiere la presencia de distintos patrones fisiopatológicos que no son captados por una definición dicotómica de rigidez arterial.

Diversos factores como la hipertensión arterial, el envejecimiento, el tabaquismo y el sobrepeso contribuyen de manera diferencial a la alteración de la elasticidad vascular (2,3). No obstante, la interacción de estas variables y su expresión en perfiles clínicos específicos dentro de la población con rigidez arterial aún no ha sido suficientemente caracterizada. Identificar fenotipos hemodinámicos permitiría una mejor comprensión de los mecanismos implicados, mejorar la estratificación del riesgo y orientar estrategias de prevención y tratamiento más personalizadas.

El presente estudio tiene como objetivo identificar y describir fenotipos hemodinámicos en pacientes con rigidez arterial definida por VOP >10 m/s, y comparar sus características clínicas y hemodinámicas tanto entre sí como frente a sujetos sin rigidez arterial.

Metodología

Estudio observacional descriptivo retrospectivo, basado en registros y recolección manual de datos, que tiene por objeto identificar y describir fenotipos hemodinámicos en pacientes con rigidez arterial definida por VOP >10 m/s medida con el dispositivo Arteriography®, y comparar sus características clínicas y hemodinámicas tanto entre sí como frente a sujetos sin rigidez arterial. El estudio se realizó en el Laboratorio Vascular Luis Felipe Gómez Isaza, en Medellín, Colombia.

Se incluyeron personas mayores de 18 años a quienes se les realizó medición de variables hemodinámicas con el dispositivo Arteriography®. Se excluyeron los participantes que no contaran con todas las mediciones completas.

Se recogieron variables demográficas y clínicas relevantes: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y consumo de tabaco, clasificado en tres categorías: no

fumador, exfumador (más de un año desde el cese del consumo) y fumador activo (consumo actual o en el último año). Con respecto a las variables hemodinámicas, se registraron la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial diastólica (PAD), la presión de pulso (PP), la presión aórtica central sistólica (SBPao) y el índice de aumentación aórtico (Aix). La VOP se utilizó como medida de rigidez arterial y se definió rigidez arterial como VOP >10 m/s.

Con base en puntos de corte asociados con riesgo cardiovascular aumentado, se definieron desenlaces binarios: SBPao $\geq$ 150 mmHg, PP $\geq$ 60 mmHg, PAS $\geq$ 140 mmHg y Aix $\geq$ 50%.

El análisis se realizó en dos etapas. Primero, en el subgrupo con rigidez arterial (VOP >10 m/s), se aplicó un modelo de agrupamiento k-means para identificar fenotipos hemodinámicos, incluyendo todas las variables clínicas y hemodinámicas tras estandarización. El número óptimo de conglomerados se determinó mediante la métrica de silueta, resultando en tres fenotipos.

Las variables continuas fueron evaluadas en cuanto a su distribución mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Las de distribución normal se describieron como media $\pm$ desviación estándar (DE) y se compararon entre grupos mediante la prueba t de Student para muestras independientes. Las variables no normales se presentaron como mediana (rango intercuartílico [RIQ]) y se compararon con la prueba de Mann-Whitney U. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes, comparándose con

la prueba χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Características generales de la población

Se tomaron datos de 579 pacientes con registro de VOP por dispositivo Arteriography®, de los cuales 336 cumplieron con los criterios de inclusión; se excluyeron 243 por no tener registro completo de variables.

Se incluyeron 336 participantes, de los cuales 179 (53%) fueron mujeres. La mediana de edad fue de 63 años (RIQ: 54–72) y el IMC de 26 kg/m² (RIQ: 23.8–28.2). En cuanto al perfil de tabaquismo, 277 (82%) eran no fumadores, 42 (12%) exfumadores y 15 (4%) fumadores activos. La mediana de PAS fue de 135 mmHg (RIQ: 124–148), PAD de 78 mmHg (RIQ: 70–85), PP de 48 mmHg (RIQ: 40–58), SBPao de 127 mmHg (RIQ: 115–139) y Aix de 27% (RIQ: 18–35) (Tabla 1).

Un total de 113 individuos (33.6%) presentó rigidez arterial (VOP >10 m/s). En comparación con los pacientes sin rigidez arterial, los pacientes con rigidez fueron de mayor edad (mediana 69 años [RIQ: 62–76] vs. 57 años [RIQ: 49–66]), tuvieron mayor PAS (148 mmHg [RIQ: 133–160] vs. 132 mmHg [RIQ: 120–144]), mayor SBPao (151 mmHg [RIQ: 134–165] vs. 128 mmHg [RIQ: 118–144]), mayor PP (58 mmHg [RIQ: 50–71] vs. 45 mmHg [RIQ: 38–53]) y mayor Aix (36% [RIQ: 27–47] vs. 22% [RIQ: 14–30]).

Tabla 1. Características generales de la cohorte.

Variable	Sin rigidez (n=223)	Con rigidez (n=113)	p
Edad (años)	62.0 (54.0–73.0)	64.0 (54.0–73.0)	0.777
Mujeres (%)	52.5%	54.9%	0.678
IMC (kg/m ²)	26.2 (23.5–29.1)	25.6 (23.0–29.7)	0.549
PAS (mmHg)	135.0 (124.5–147.5)	148.0 (133.0–160.0)	<0.001
PAD (mmHg)	80.0 (74.0–88.0)	84.0 (77.0–92.0)	0.003
PP (mmHg)	55.0 (48.0–63.0)	61.0 (51.0–75.0)	<0.001
SBPao (mmHg)	128.0 (118.0–144.0)	151.0 (134.0–165.0)	<0.001
Aix aórtico (%)	23.4 (12.6–37.1)	46.7 (29.7–55.1)	<0.001
No fumadores (%)	82.1%	83.2%	–
Exfumadores (%)	11.7%	14.2%	–
Fumadores activos (%)	5.8%	1.8%	–

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso; SBPao: presión aórtica central sistólica; Aix: índice de aumentación aórtico. Los valores se expresan como mediana (RIQ).

Fenotipos hemodinámicos en pacientes con rigidez arterial

El análisis de conglomerados en los 113 pacientes con rigidez identificó tres fenotipos diferenciados (Tabla 2, Figura 1):

Fenotipo 0 (n=54): sujetos más jóvenes (mediana 61 años [RIQ: 55–66]), con valores intermedios de PAS (138 mmHg [RIQ: 128–148]) y SBPao (138 mmHg [RIQ: 129–145]), PP moderada (47 mmHg [RIQ: 41–52])

y Aix bajo (22% [RIQ: 16–29]). Todos eran no fumadores (100%).

Fenotipo 1 (n=41): caracterizado por hipertensión central severa, con presiones notablemente elevadas (PAS 167 mmHg [RIQ: 158–173]; SBPao 167 mmHg [RIQ: 161–177]) y PP alta (77 mmHg [RIQ: 68–88]). El 73% eran mujeres y todos eran no fumadores.

Fenotipo 2 (n=16): compuesto principalmente por sujetos de edad avanzada (mediana 74 años [RIQ:

Tabla 2. Características clínicas y hemodinámicas por fenotipo de rigidez arterial (n=113).

Variable	Fenotipo 0 (n=54)	Fenotipo 1 (n=41)	Fenotipo 2 (n=16)
Edad (años)	61 (55–66)	68 (63–72)	74 (70–78)
IMC (kg/m ²)	26.8 (24.7–29.1)	27.3 (25.4–29.4)	24.6 (22.7–26.1)
PAS (mmHg)	138 (128–148)	167 (158–173)	152 (145–161)
PAD (mmHg)	80 (73–86)	84 (78–90)	79 (72–84)
PP (mmHg)	47 (41–52)	77 (68–88)	65 (58–72)
SBPao (mmHg)	138 (129–145)	167 (161–177)	155 (148–162)
Aix aórtico (%)	22 (16–29)	49 (42–56)	41 (33–49)
Mujeres (%)	46%	73%	56%
No fumadores (%)	100%	100%	0%
Exfumadores (%)	0%	0%	94%
Fumadores activos (%)	0%	0%	6%

IMC: índice de masa corporal; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PP: presión de pulso; SBPao: presión aórtica central sistólica; Aix: índice de aumentación aórtico. Los valores se expresan como mediana (RIQ).

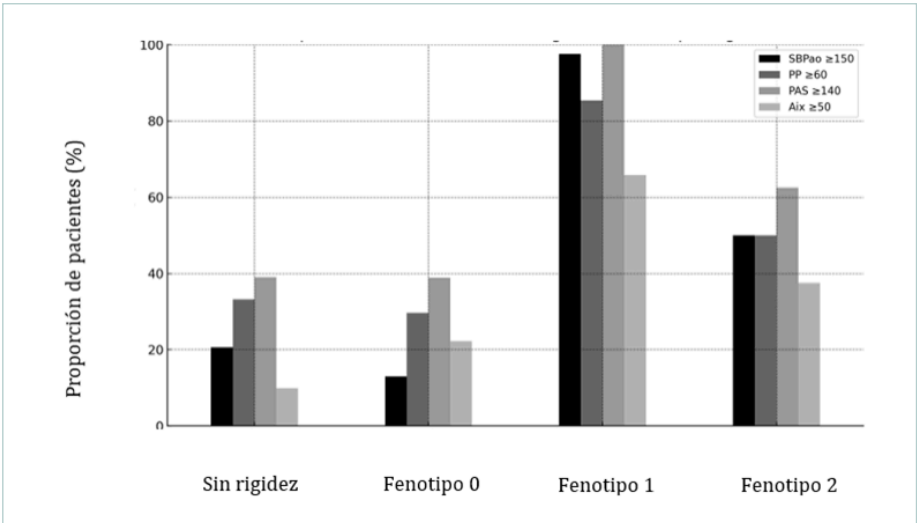


Figura 1. Características hemodinámicas por fenotipo de rigidez.

70–78]) y con menor IMC ($24,6 \text{ kg/m}^2$ [RIQ: 22.7–26.1]). Aunque sus valores de presión fueron intermedios respecto a los otros fenotipos, destacó el predominio de antecedentes de tabaquismo (94% exfumadores y 6% fumadores activos).

Relevancia clínica de los fenotipos de rigidez arterial

La proporción de pacientes con parámetros hemodinámicos considerados de riesgo fue significativamente diferente entre fenotipos. El Fenotipo 1 concentró la mayor carga hemodinámica: SBPao $\geq 150 \text{ mmHg}$ en 97.6% frente a 13% en el Fenotipo 0 y al 50% en el Fenotipo 2; PP $\geq 60 \text{ mmHg}$ en 85.4% frente a 29.6% y a 50%, respectivamente; PAS $\geq 140 \text{ mmHg}$ en 100% frente a 38.9% y a 62.5%; y Aix $\geq 50\%$ en 65.9% frente a 22.2% y a 37.5% ($p < 0.001$ para todos).

Comparación con sujetos sin rigidez arterial

Los pacientes sin rigidez arterial ($n=223$) presentaron una proporción significativamente menor de SBPao $\geq 150 \text{ mmHg}$ (2% vs. 62%), PP $\geq 60 \text{ mmHg}$ (33% vs. 55%), PAS $\geq 140 \text{ mmHg}$ (39% vs. 65%) y Aix $\geq 50\%$ (10% vs. 44%). El Fenotipo 0 se aproximó al perfil de los pacientes sin rigidez, mientras que el Fenotipo 1 mostró la mayor carga hemodinámica adversa. El Fenotipo 2 representó un patrón intermedio, asociado principalmente a la edad avanzada y al antecedente de tabaquismo.

Discusión

En este estudio se identificaron tres fenotipos hemodinámicos diferenciados dentro de la población con rigidez arterial definida por VOP $> 10 \text{ m/s}$. Aunque este punto de corte es reconocido por las guías europeas como marcador de daño vascular subclínico y predictor independiente de riesgo cardiovascular (4), los hallazgos muestran una heterogeneidad sustancial dentro de este grupo, con implicaciones clínicas relevantes.

Nuestros hallazgos concuerdan con investigaciones previas que han aplicado técnicas de agrupamiento para identificar subtipos dentro de la hipertensión, mostrando que la estratificación a partir de parámetros clínicos y hemodinámicos permite distinguir grupos con distinta carga de riesgo cardiovascular y resalta la utilidad del enfoque basado en fenotipos (5).

El fenotipo 1 corresponde a un perfil de hipertensión central severa, con presión aórtica central y PP marcadamente elevadas, así como alta prevalencia de Aix aumentado. Se ha descrito que la presión central predice mejor los eventos cardiovasculares que la presión braquial (6,7), lo que sugiere que este fenotipo se asocia de manera especial con dichos eventos.

Asimismo, la PP elevada se asocia con mayor riesgo de hipertrofia ventricular, disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y enfermedad coronaria (8,9). La identificación temprana de este subgrupo es relevante, pues concentra a los pacientes con mayor riesgo hemodinámico y podría beneficiarse de estrategias intensivas dirigidas a la reducción de la presión central, como el uso de antihipertensivos con efecto favorable sobre la rigidez arterial —inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de angiotensina II o bloqueadores de canales de calcio— (10,11). Sin embargo, se hacen necesarios estudios prospectivos que confirmen estas hipótesis.

El Fenotipo 2, en contraste, estuvo compuesto principalmente por sujetos de edad avanzada con antecedente de tabaquismo. El envejecimiento vascular es el determinante más fuerte de rigidez arterial, asociado con cambios estructurales como fragmentación de elastina y depósito de colágeno (12), y el tabaquismo contribuye a este proceso a través de inflamación, estrés oxidativo y disfunción endotelial (13,14). Este fenotipo mostró valores intermedios de presión central, lo que refleja un mecanismo de rigidez ligado al daño estructural acumulado más que a la sobrecarga pulsátil per se. Desde una perspectiva clínica, los pacientes de este fenotipo podrían beneficiarse de intervenciones sobre comorbilidades, de medicación que frene el daño endotelial acumulado con IECA o antagonistas del receptor de angiotensina II, y de intervenciones para el cese del tabaquismo; en cambio, las intervenciones centradas en reducir la presión central como antagonistas de los canales de calcio o nitratos podrían tener un beneficio clínico menor.

El Fenotipo 0 presentó un perfil más cercano al de los pacientes sin rigidez arterial, con presiones moderadas, menor Aix y predominio absoluto de no fumadores. Puede corresponder a estadios más tempranos de la enfermedad en los que aún existen mecanismos de compensación (15), lo que hace necesario caracterizar los desenlaces cardiovasculares de este subgrupo en estudios posteriores.

Estos hallazgos resaltan que no todos los individuos con VOP $> 10 \text{ m/s}$ presentan la misma carga de riesgo hemodinámico. Trabajos previos han demostrado que la VOP elevada no se relaciona uniformemente con aumento de la PP central o amplificación de onda, y que el envejecimiento vascular normal puede acompañarse de incremento progresivo de VOP sin necesariamente generar aumentos en otros parámetros (15,16), lo cual es compatible con los resultados del Fenotipo 0 del presente estudio. El Fenotipo 1, por su

parte, comparte características con los perfiles de alta carga pulsátil descritos en otros estudios, en los que se ha propuesto que el incremento significativo de la presión aórtica central y la PP se asocian con mayor hipertrofia ventricular izquierda (17,18). Lo anterior refuerza que la VOP como valor único es insuficiente para reflejar la totalidad de la rigidez arterial, y que es necesario entenderla como un espectro heterogéneo, tal como ha sido propuesto en trabajos recientes (19).

Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Al tratarse de un diseño observacional retrospectivo de un solo centro, no es posible establecer relaciones causales ni evaluar el pronóstico a largo plazo. El carácter retrospectivo también conlleva riesgo de sesgo de información, dado que los datos provienen de registros médicos no diseñados para este fin; para mitigarlo, se incluyeron únicamente los pacientes con datos completos, lo que a su vez puede introducir sesgo de selección. Adicionalmente, el tamaño del subgrupo de rigidez arterial fue limitado, especialmente en el fenotipo 2 (n=16), lo que restringe la precisión de las comparaciones. Finalmente, al tratarse de una cohorte única, los hallazgos requieren validación externa en poblaciones más amplias y diversas.

Perspectivas futuras

Futuros estudios longitudinales deberán evaluar la asociación de estos fenotipos con eventos clínicos mayores y explorar si la clasificación fenotípica puede guiar decisiones terapéuticas. La integración de algoritmos de estratificación en la práctica clínica podría mejorar la personalización del manejo en pacientes con rigidez arterial.

Conclusión

La identificación de tres fenotipos hemodinámicos en pacientes con rigidez arterial definida por VOP >10 m/s revela que este marcador no constituye un fenómeno homogéneo, sino que refleja trayectorias fisiopatológicas diversas: hipertensión central extrema, envejecimiento vascular asociado a tabaquismo y formas intermedias. El fenotipo de hipertensión central severa concentró la mayor carga de riesgo hemodinámico, mientras que el fenotipo de adultos mayores con tabaquismo previo reflejó un patrón ligado al envejecimiento vascular y al daño estructural acumulado. En contraste, un subgrupo presentó características similares a las de los sujetos sin rigidez arterial.

Estos hallazgos destacan la necesidad de trascender la definición dicotómica de rigidez arterial e introducir una estratificación fenotípica que permita una aproximación más precisa y personalizada al riesgo cardio-

vascular. La validación de estos fenotipos en estudios longitudinales y su integración en la práctica clínica podrían contribuir a mejorar la predicción de eventos y la orientación terapéutica en este grupo de pacientes.

Referencias

1. **Gómez-Sánchez M, Patino-Alonso MC, Gómez-Sánchez L, Recio-Rodríguez JJ, Rodríguez-Sánchez E, Maderuelo-Fernández JA, et al.** Reference values of arterial stiffness parameters and their association with cardiovascular risk factors in the Spanish population. The EVA Study. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(1):43–52.
2. **Forcada P, Melgarejo E, Echeverri D.** Cuantificación de la rigidez arterial: de lo básico a lo clínico. *Rev Colomb Cardiol.* 2015;22(2):69–71.
3. **Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al.** Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588–605.
4. **Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.** 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–104.
5. **Vallée A.** Arterial stiffness nomogram identification by cluster analysis: a new approach of vascular phenotype modeling. *J Clin Hypertens.* 2022;24(11):1415–26.
6. **Lamarche F, Agharazii M, Madore F, Goupil R.** Prediction of cardiovascular events by type I central systolic blood pressure: a prospective study. *Hypertension.* 2021;77(2):319–27.
7. **McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB.** Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J.* 2014;35(26):1719–25.
8. **Tang KS, Medeiros ED, Shah AD.** Wide pulse pressure: a clinical review. *J Clin Hypertens.* 2020;22(11):1960–7.
9. **Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al.** 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(18):1929–49.
10. **Ong KT, Delorme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, et al.** Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *J Hypertens.* 2011;29(6):1034–42.

11. **Boutouyrie P, Lacolley P, Briet M, Regnault V, Stanton A, Laurent S, et al.** Pharmacological modulation of arterial stiffness. *Drugs*. 2011;71(13):1689–701.
12. **Lakatta EG, Levy D.** Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a set up for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139–46.
13. **Hahad O, Schmitt VH, Arnold N, Keller K, Prochaska JH, Wild PS, et al.** Chronic cigarette smoking is associated with increased arterial stiffness in men and women: evidence from a large population-based cohort. *Clin Res Cardiol*. 2023;112(2):270–84.
14. **Ambrose JA, Barua RS.** The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(10):1731–7.
15. **McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR.** Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753–60.
16. **Chirinos JA, Segers P, Hughes T, Townsend R.** Large-artery stiffness in health and disease: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(9):1237–63.
17. **Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR, Lee ET, Galloway JM, Ali T, et al.** Central pressure more strongly relates to vascular disease and outcome than does brachial pressure: the Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50(1):197–203.
18. **Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al.** Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113(9):1213–25.
19. **Cecelja M, Chowienczyk 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.