

Érfali rugalmatlanság, az artériás stiffness klinikai jelentősége időskorban

BENCZÚR BÉLA

CLINICAL IMPLICATION OF ARTERIAL STIFFNESS IN THE ELDERLY

A magasvérnyomás-betegség és a cardiovascularis kockázat az életkor előrehaladtával egyre gyakoribbá válik. Ugyanakkor az öregedés folyamata bizonyos egyéneknél sokkal gyorsabbnak tűnik, ami tükröződik a korai vascularis öregedés (early vascular aging, EVA) tünetegyüttesében. Az ütőerek falának rugalmatlanná válásában, az artériás stiffness kialakításában a hypertonia és az öregedés játssza a legfőbb szerepet, amely lényege az EVA-nak: a nagy elasztikus artériák (főleg az aorta) falának középső rétege veszít a rugalmasságából. Ez a folyamat jól mérhető a pulzushullám terjedési sebességével. Az idős hypertóniás egyéneknél a nagy artériák rugalmatlansága, a szisztolés és diasztolés vérnyomás különbsége fokozódik, a pulzusnyomás megnő, köszönhetően a hullám-visszaverődésnek. Az erfali rugalmatlanságnak prediktív szerepe van a későbbi szív-ér rendszeri események (koszorúér-betegség, stroke, vascularis dementia), de még az összességében szempontjából is. A korai vascularis öregedés és a szupernormális vascularis öregedés (supernormal vascular aging, SUPERNOVA) koncepciója segít értelmezni, miért alakulnak ki egyesekben korai célszervkárosodások és érrendszeri szövődmények, mások miért maradnak jóval „fiatalabbak” kronológiai életkoruknál. Új gyógyszereket fejlesztettek az EVA kezelésére, melyeknek akkor lehet szerepük, ha az életmódkezelés és a hagyományos, rizikófaktorokat csökkentő gyógyszerek hatása már nem elegendő.

Hypertension prevalence and cardiovascular risk gradually with age. However this aging process seems to take a more rapid course in some individuals, as reflected in the Early Vascular Aging (EVA) syndrome. Age and high blood pressure are the two main determinants of arterial stiffness which is the core of EVA: the impaired elasticity of the media layer of large elastic arteries (mainly the aorta), a process that can be measured by pulse wave velocity. In elderly hypertensives, large arteries stiffen and systolic and pulse pressures increase, due to wave reflections. Arterial stiffness has predictive value for future CV e.g. events, coronary artery disease, stroke, and vascular dementia and even all-cause mortality. The concepts of EVA (Early Vascular Aging) and SUPERNOVA (Supernormal Vascular Aging, the opposite phenotype of EVA) help to understand why early target-organ damages develop in some individuals and why others remain much more “younger” than their chronologic age. New drugs are being developed to treat EVA when lifestyle intervention and conventional risk factor controlling drugs are not enough.

**hypertonia, fizioiógias idősödés,
artériás stiffness, EVA, SUPERNOVA**

**hypertension, physiological aging,
arterial stiffness, EVA, SUPERNOVA**

dr. BENCZÚR Béla (levelezési cím/correspondence): Tolna Megyei Balassa János Oktatókórház,
I. Sz. Belgyógyászat (Kardiológia/Nephrológia)/County Hospital Tolna, János Balassa Hospital,
Ist Department of Internal Medicine (Cardiology/Nephrology);
H-7100 Szekszárd, Béri Balog Ádám u. 5-7. E-mail: benczurb@gmail.com

Érkezett: 2021. október 28. Elfogadva: 2022. február 22.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.008>

Az Európai Bizottság az elmúlt években a demográfiai változásokat, a populáció idősödését a 6 legfőbb kihívás egyikének nevezte, amellyel Európának szembe kell néznie. És valóban, a 65 év feletti populáció létszáma a következő 50 évben megkétszereződik majd, a 2008-as 85 millióról 2060-ra 151 millióra fog növekedni. A várható élettartam növekedése azonban nem jár együtt a jobb életminőséggel, sőt egyre több lesz a fogyatékkal, súlyos krónikus betegséggel küszködők száma, vagyis az egészségben eltöltött évek alig növekednek. Három nyugdíjkorhatárt elérő egyénből kettőnél legalább két krónikus betegség lesz jelen. Közülük is leginkább a cardiovascularis betegségek, a dementia és a mozgáskorlátozottság jelentősége emelhető ki (1).

A vérnyomás, illetve a pulzus vizsgálata közel egyidős a medicina történetével, hiszen már az ókorban felismerték a vérkeringés jelentőségét, a pulzus vizsgálatára pedig egyértelmű történelmi utalások vannak az i. e. 3. századból (*Erasistratos, az alexandriai udvar görög származású orvosa a radialis pulzus megtapintásával jött rá, hogy „halálos kór” gyöttri Seleucus Nicator király egyetlen fiát, Antiochust. Amikor ugyanis fiatal mostohaanyja, a szíriai Stratonike a szobájába lépett, pulzusa felgyorsult, melyet az orvos tapintással érzékelt, ezáltal rájött, hogy a királyfi halálosan szerelmes a fiatal nőbe*). Jól ismerjük a 17. századból William Harvey felfedezését a vérkeringésről, valamint a centrális vérnyomás első invazív mérésének történetét (*Stephen Hales*, 1733). A 19. század hozta meg az első „vérnyomásmérő” eszközöket, hiszen már *Mahomed* is az aortában uralkodó nyomást akarta megmérni Sphygmograph-jával 1874-ben (2), mégis a *Riva-Rocci* által feltalált felkari (brachialis) vérnyomásmérési módszer (1896) terjedt el.

Az időskori érfali rugalmatlanság kórélettani okai

Az idősödés fiziológiai folyamata során a rugalmas nagyerek (az aorta ascendens, -ív és a mellkasi aorta, illetve a proximális nagyartériák) falában lévő elasztinrostok, az elasztinhálózat keresztirányú kötéseinek feltöredeznek, kollagén rakódik le. Ezenkívül a fibrosis, a gyulladás, a mediareteg simaizomsejtjeinek nekrozisa, elmeszesedése játsza a főszerepet az érfalak rugalmatlanságának kialakulásában. Az artériafal remodellingjének, átalakulásának legfőbb mechanikai komponense a centrális pulzusnyomás, a centrális artériákon érvényesülő pulzatilis cirkumferenciális stressz. Az

RÖVIDÍTÉSEK

AIx: augmentációs index
CV: cardiovascularis
DBP: diasztolés vérnyomás (diastolic blood pressure)
ECM: extracelluláris mátrix
EVA: korai vascularis öregedés (early vascular aging)
GFR: glomerularis filtrációs ráta
HVA: normális vascularis öregedés (healthy vascular aging)
PWV: pulzushullám-terjedési sebesség (pulse wave velocity)
SBP: szisztolés vérnyomás (systolic blood pressure)
SUPERNOVA: szupernormális vascularis öregedés (supernormal vascular aging)
VSMC: vascularis simaizomsejtek

ismétlődő, ciklikus stressz hatására fokozatosan „kifáradnak” az elasztikus struktúrák, majd fragmentálódnak, és a lumen kitágul, majd az artéria fala rugalmatlanná válik. Ez a legfőbb oka annak a jól ismert ténynek, hogy az időskori (60 év feletti) vérnyomásra az izolált szisztolés hipertónia, a szisztolés vérnyomás növekedése mellett a diasztolés érték csökkenése, vagyis a pulzusnyomás „kiszélesedése” a jellemző. A „stiffness” kialakulásában az elasztikus rostok sejtjei és az extracelluláris mátrix (ECM) közötti kölcsönhatás is érintett, sőt az ECM proteineknek elsődleges a szerepük létrejöttében, melyeknek egyfajta támasztó szerepük van a mechanikus terheléssel szemben. Fontosabb tényezők még a vascularis simaizomsejtek (VSMC) is, amelyek nemcsak az aktin-miozin kölcsönhatást szabályozzák a kontrakció során, hanem ezek mediálják az úgynevezett mechanotranszdukciós folyamatot a sejt-ECM homeosztázisban. Úgy tűnik, hogy a simaizomsejtek plaszticitása és jelátviteli tulajdonsága mind a conduit, mind a rezisztenciaerek szintjén kiemelkedő jelentőségű a normál- és a rugalmatlanabb artériás fiziológiában (3).

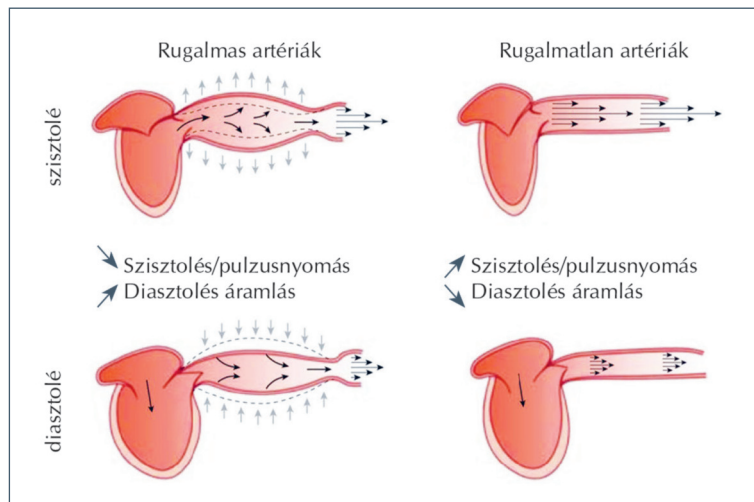
Az „aging” során a cytoskeletális fehérjék architektúrája károsodik, ahogyan az elasztikus lamellák és az adventitia hálózatának optimális elrendeződése is. Létezik még egy érdekes jelenség, a nagy- és a kisartériák közötti folyamatos kölcsönhatás („crosstalk”), amely fokozza időskori hipertóniában a célszervkárosodásokat (ezeket hipertónia mediálta szervkárosodásoknak nevezzük). Egyik oldalról a nagyartériák rugalmatlanná válása fokozza a kiserek szintjén érvényesülő hiperpulzatilitást, másrészt ez a fokozott pulzatilitás károsítja a kisartériákat (4).

A klasszikus elképzelés szerint a nagyartériák compliance-e, amelyben a thoracalis aortának döntő szerepe van, az a képesség, amellyel a szívkontrakciók által okozott pulzatilitást átalakítják folyamatos nyomássá és áramlássá a perifériás erek felé. Ezáltal a rugalmas erek csökkentik a szervek perfúziójakor a kiserekre (vese- és agyi mikrocirkuláció) nehezedő pulzatilis nyomás-energiát, védve azokat a szervkárosodásoktól. Valójában a szív összehúzódásakor a kilökött volumen (stroke volume) egy része egyből a perifériás szövetek felé továbbítódik, míg a maradék nyomás vagy energia az aorta rugalmas falában „tárolódik”, annak feszülését és lokális nyomásemelkedését okozva. Ez a tárolódó energia aztán a diasztolés során továbbpréseli a vért a perifériás szövetek felé, biztosítva a diasztolés áramlást (1. ábra).

Amíg mérsékelt a stiffness (fiatal egyéneknél), a szív nyomásenergiájának jelentős része tárolódik az aorta falában, majd továbbítódik a diasztolés során, és hozzájárul az utóterhelés csökkenéséhez, valamint a diasztolés szervperfúzió biztosításához. Idősekben nagyobb nyomásra van szükség a rugalmatlanabb artériás rendszer „kitágításához”, így nagyobb mennyiség továbbítódik szisztolében a periféria felé, amely intermittáló keringést és nyomást, nagyobb pulzatilitást eredményez az apró rezisztenciaerek szintjén, előidézve azok károsodását.

A rezisztenciaerek szerepe

A rezisztenciaerek kiemelt szerepet játszanak a vérnyomás szabályozásában. Az artériás érpályán belül ezen a szinten zuhan a legnagyobb mértékben a hidrosztatikus nyomás, és a perifériás érelenállás 45-50%-ának kialakításában a 350 μm -nél kisebb lumenű arteriolák vesznek részt, míg további 30%-ért a kapillárisok (melyekben a lumen átmérője 7 μm -nél kisebb) felelősek. Poiseuille-törvény alapján a rezisztencia fordítottan arányos a lumen sugarának a negyedik hatványával, így még a lumen méretében bekövetkező mérsékelt funkcionális vagy strukturális változás is jelentős változást eredményezhet az artériás rezisztenciában. Hypertóniás egyének apró rezisztenciaereiben többféle strukturális változás megy végbe, kezdve az eutrophiás remodellingtól a megnövekedett media-lumen arányig, mely vasoconstrictiót, csökkent disztentzibilitást (tágulékonytságot), a vasodilatációs rezerv csökkenését, valamint a kapillárisűrűség csökkenését is magába foglalja. A mikroerek hipoperfúziója, a shear stressz csökkenése elég-

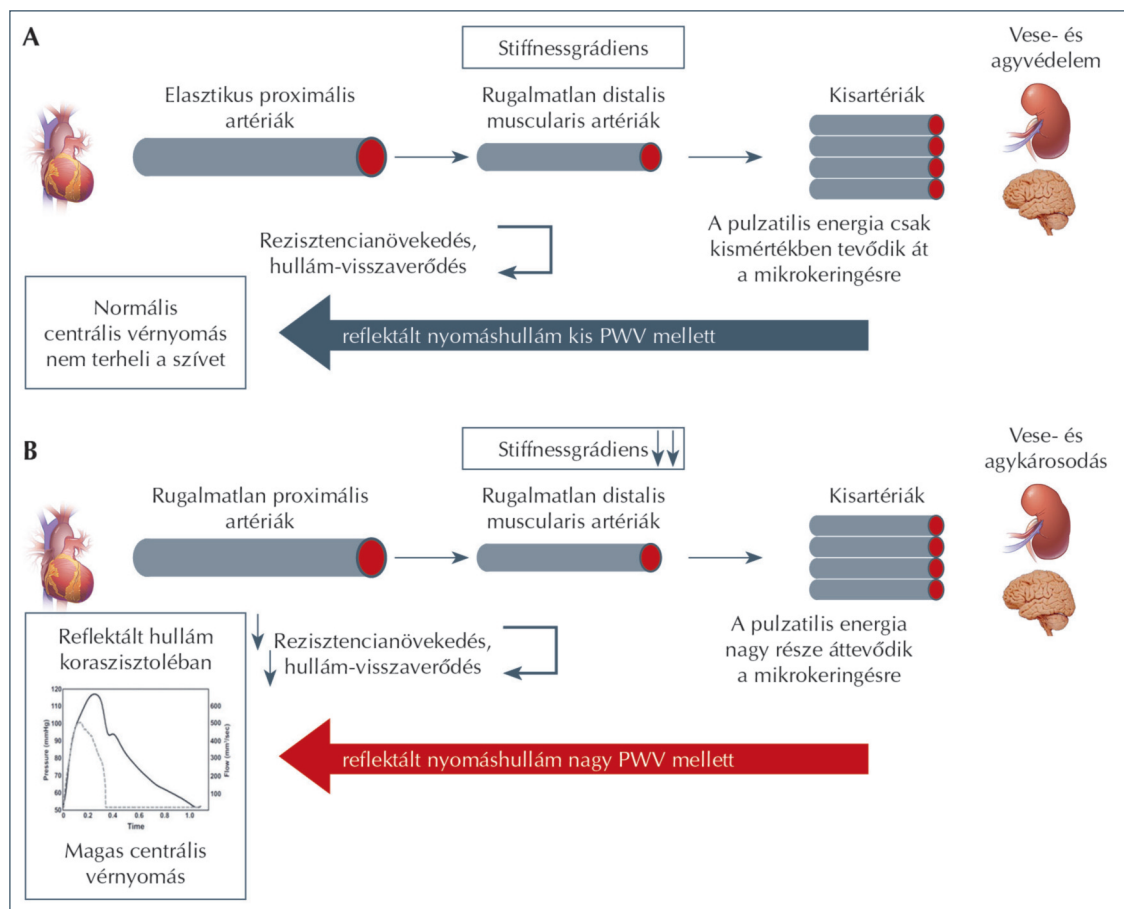


1. ábra. Az artériás compliance szerepe a nyomáspulzatilitás csökkenésében (4)

telen nitrogén-monoxid-termelődéshez, ezáltal endothelkárosodáshoz vezethet (5).

Egy újabb személet: a stiffnessgrádiens

Ahhoz, hogy jobban megértsük hypertóniában a hullám-visszaverődéshez és a megnövelt centrális pulzusnyomáshoz vezető mechanizmusokat, figyelembe kell vennünk az artériás rendszer egyes szakaszainak eltérő elasztikus tulajdonságait, amelyek az úgynevezett stiffnessgrádiens kialakulásához vezetnek. Fiatal normotenzív egyéneknél az artériás stiffness fokozatosan növekszik a proximális nagy artériáktól a distális közepes méretű artériák felé. Annak ellenére, hogy az érrendszer összes nagyobb artériája három rétegből áll (intima, media, adventitia), jelentős különbség van a nagy elasztikus artériák és a közepes méretű, distalisabb muscularis artériák között a vascularis simaizomsejtek és az elasztikus rostok relatív arányát tekintve. A pulzushullám-terjedési sebesség (pulse wave velocity, PWV) fokozatosan növekszik az aorta ascendens 4-5 m/s-os értékétől az abdominalis aorta 5-6 m/s-os értékén keresztül az iliaca és femoralis artériákon mérhető 8-9 m/s-os értékig. Egészséges egyéneknél a nagy proximális, elasztikus artériák és a distális, muscularis artériák között jelentős kaliberkülönbség, ezáltal jelentős rezisztencianövekedés („impedance mismatch”) jön létre, amely a perifériától, a mikrocirkulációtól még viszonylag távol (proximálisan) bekövetkező részleges hullám-visszaverődést eredményez, ami limitálja, védi a pulzatilis energia káros



2. ábra. A stiffnessgrádiens és az „impedance mismatch” (4)

hatásaitól a célszervek kisereit. A visszavert pulzatilis energia viszont lassan terjed visszafelé az elastikus artériák falán, így nem adódik össze a primer nyomáshullámmal, és a centrális vérnyomás normális marad (2. ábra).

Ezzel szemben, az életkor előrehaladtával, a természetes, de még inkább a korai „öregedés” során a rugalmatlanabbá váló, kevésbé tágulékony proximális artériák nem képesek elsimítani a bal kamrai ejekciók okozta pulzatilitást. Mivel a distalis, muscularis artériák az életkor előrehaladtával nem válnak rugalmatlanabbá, így a proximális (elasztikus) és a distalis (muscularis) artériák közötti stiffnessgrádiens csökken vagy akár meg is fordulhat. Ez pedig azt eredményezheti, hogy a pulzatilis energia nagyobb hányada transzmittálódik, kerül át a célszervek kisartériáira, a mikrocirkulációra. Ugyanakkor a reflektált pulzatilis energia gyorsabban ér vissza az aortagyökbe és ráakad a primer nyomáshullámra, megemelve ezáltal az aortagyökben a centrális szisztolés és pulzusnyomást. A hullám-visszaverődés teóriája alapján könnyen megérthetjük, miért magasabb a centrális szisztolés és pulzus-

nyomás idősebbekben, és érthetővé válik a pulzushullám (vagy -nyomás) amplifikációjának jelensége is. Ez azt jelenti, hogy a centrális szisztolés vérnyomás a perifériás artériák felé haladva fokozatosan növekszik, nyugalomban 10, de akár 30%-kal is magasabb lehet a brachialis artéria felett mérhető vérnyomás, mint a centrális (aorta-) nyomás. Amennyiben a fiziológiás artériás stiffnessgrádiens fennáll (tehát az aorta PWV-je kisebb, mint a perifériás PWV), a visszaverődés virtuális helye a mikrocirkulációtól távolabb következik be. Így a visszaverődő hullám ráakad a előrehaladó hullámra, létrehozva a pulzushullám amplifikációját. Mivel a PWV alacsony, a visszaverődés későn ér vissza az aortagyökbe a későszisztolében (sokak szerint a diasztolében), így nem emelkedik meg a centrális vérnyomás. Ezzel szemben, ha a stiffnessgrádiens megszűnik vagy megfordul (az aorta-PWV nagyobb, mint a perifériás), a virtuális visszaverődés helye közelebb kerül a centrális artériákhoz és a pulzatilis nyomás nem csökken kellően a centrális artériákban, ezáltal a centrális-perifériás pulzusnyomás-amplifikáció csökken (6).

Perifériás és centrális vérnyomás időskorban

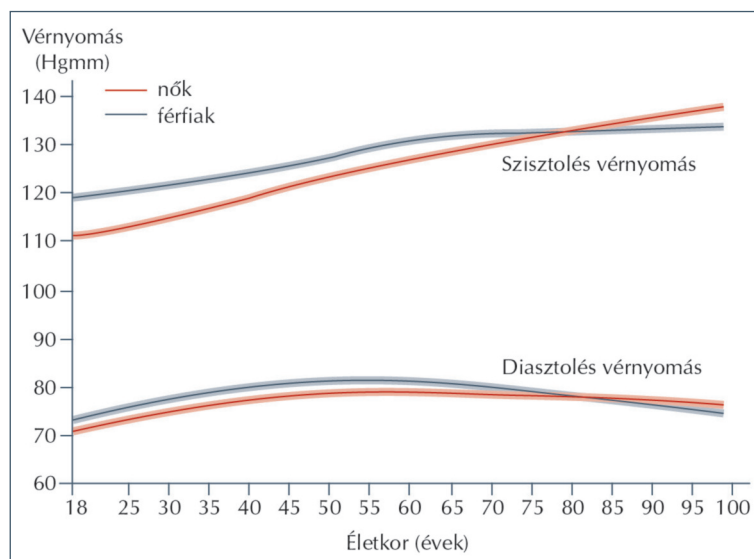
A serdülőkortól a felnőttkor életkori dekádjain át a szisztolés és diasztolés vérnyomás egyaránt növekszik, még normális, egészséges állapotban is, melynek a legfőbb oka a perifériás artériás rezisztencia növekedése. Ez a párhuzamos növekedés az ötödik évtized után fokozatosan megváltozik, majd a diasztolés vérnyomás fokozatosan csökken, míg a szisztolés tovább emelkedik, vagyis nő a pulzusnyomás az idősödéssel együtt járó artériásstiffness-növekedésnek megfelelően. Ezen okokból az izolált szisztolés hypertonia (vagyis SBP > 140 és DBP < 90 Hgmm) a 60 év feletti hypertóniások leggyakoribb megjelenési formája (3. ábra). Az érfali rugalmatlanság és a hypertonia között kétirányú, szoros kapcsolat áll fenn. Prospektív vizsgálatok sora bizonyította, hogy nemcsak az emelkedett vérnyomás vetíti előre a fokozott artériás stiffness kialakulását, hanem az emelkedett artériás érfali rugalmatlanság is fokozza a hypertonia előfordulását (8, 9).

A magas centrális szisztolés és pulzusnyomás következményei a szervkárosodásokra és a cardiovascularis eseményekre

A kis arteriolák és a nagyartériák „párbeszéde” szinergista hatást gyakorol a célszervekre, döntően a nagy pulzatis energia által, melyet a centrális szisztolés vagy pulzusnyomás közvetít. Bizonyítékok sora támasztja alá, hogy a centrális nyomásértékek kedvezőtlenebb hatással vannak a hypertonia mediálta szervkárosodásokra, mint a brachialis vérnyomásértékek.

A magas centrális szisztolés és pulzusnyomás leggyakoribb cardialis szövődményei a balkamra-hypertrophia, szisztolés, de főleg diasztolés diszfunkció, de ide sorolható a pitvarfibrilláció is, melynek hátterében a balpitvar-tágulat áll (10). Ezek a következmények együttesen alkotják a hipertenzív szívbetegség fogalmát, melyhez még hozzájárul a fokozódó myocardialis oxigénigény és a coronariák romló perfúziója is. A magas centrális szisztolés nyomás és az idősokban jellemző alacsony diasztolés nyomás subendocardialis ischaemiához vezethet. Valójában a magas centrális pulzatlanság csökkenti a nagy epicardialis coronariák diasztolés perfúzióját, ezáltal csökken a coronariaáramlás tartaléka.

A renalis szövődmények kialakításában is kulcsszerepe van a centrális vérnyomásértékeknek. A vese autoregulációja időskorban károsod-



3. ábra. A vérnyomásértékek változása az életkor előrehaladtával (7)

dik, és a magasabb vérnyomás glomerularis károsodáshoz vezethet. Már kismértékű vérnyomás-emelkedés is jelentős pulzatis energiát közvetít a vese érhalózatára, amelynek hiperfiltráció és glomerulosclerosis lesz a következménye. Szoros összefüggés mutatható ki a brachialis pulzusnyomás, valamint az artériás stiffness és a GFR, vagy az albuminuria mértéke között, míg a centrális pulzusnyomás a következményes végstádiumú vesebetegséget vetítheti előre (11).

A cereбрalis vasculatura nagy- és kisartériáinak károsodása fokozza az ischaemiás stroke, ezzel együtt a fehérállomány laesioinak, a lacunaris infarktusoknak és a kognitív hanyatlásnak a kockázatát. A fokozott pulzatis nyomás áttevődhet a cereбрalis erekre, amely ellen a cereбрalis artériák a lumen szűkítésével próbálnak védekezni, csökkentve a mikrocirkulációra nehezedő pulzatis stresszt. A renalis keringéshez hasonlóan, a cereбрalis vasculatura is fokozottan érzékeny a nyomáskárosodásra, mivel nagy áramlású és alacsony ellenállású (high flow/low resistance) keringésről van szó. Ilyen körülmények között az aortában uralkodó centrális nyomás könnyen áttevődhet a cereбрalis artériákra (12).

Érdemes-e mérni az artériás stiffnesst időskorban?

A korai vascularis öregedés (early vascular aging, EVA), a normális vascularis öregedés (healthy vascular aging, HVA) és a szupernormális vascularis öregedés (supernormal vascular aging, SUPERNOVA) koncepciójának megértése segíthet az artériás stiffness kialakításában részt-

vevő tényezők megismerésében, és a célszervi károsodások, szövődmények megelőzésében alkalmazható beavatkozások kiválasztásában.

A korai vascularis öregedés koncepciójának lényege, hogy a kronológiai életkorhoz képest, az adott egyén cardiovascularis (CV) kockázatát és a bekövetkező eseményeket az artériás érrendszer állapota dönti el. Ismert, hogy a célszervkárosodások köztes lépést képeznek annak a több évtizedes folyamatnak a során, amely a kockázati tényezőktől elvezet a CV eseményekig. Bár a korai vascularis öregedés, az EVA modern kori koncepciója 2008-ban született meg (13), mégis évszázadok óta ismert tény, hogy a hosszú élet titka az érrendszeren múlik, hiszen az a mondás, miszerint egy ember annyi idős, amilyenek az artériái, egyesek szerint *Thomas Sydenhamtól* (1624–1689), a brit „Hippokratész”-től származik, mások inkább *William Oslertől* (1849–1919) eredeztetik. Már akkoriban felismerték, hogy a rizikófaktorok tartós hatásának kitett érfalakon szubklinikus (tünetmentes) elváltozások alakulhatnak ki, melyek az erek korai öregedésén keresztül elvezethetnek a manifest érbetegségig. Bár precíz definíciója nincs a korai vascularis öregedésnek (14), de az EVA segít értelmezni, miért alakulnak ki egyesekben viszonylag fiatalon érrendszeri, szervi károsodások és idő előtti vascularis események, másokban pedig miért nem. Az EVA alkalmasnak látszik a fokozott CV kockázatú, de még aszimptomatikus egyének veszélyeztetettségének meghatározására, éppen a manifest érbetegségek és a halálozás megelőzése érdekében. Különösen igaz ez azon egyének esetében, akiknek a rizikófaktorai csak mérsékelten emelkedettek (ilyenek például azok, akiknek metabolikus szindrómájuk van, ami a hazai hypertóniás populáció ¼-ét érinti), vagy akiknek a családjában halmozottan fordultak elő korai CV események. Az EVA kialakulásában minden bizonnyal komoly szerepet játszik a növekedés elmaradása a magzati (intrauterin retardáció) vagy a korai postnatalis életben (ez az alapja az „early life programming”, illetve az úgynevezett „mismatch” growth hipotézisnek) (15). Életünk korai, még a születés előtti időszakának legfőbb meghatározói, a magzati növekedés, a gesztációs korhoz viszonyított születési súly és a születés utáni növekedés jelentősen befolyásolják az artériás stiffnesst és a vérnyomás-szabályozást, melyeket részben a PWV, a pulzushullám-terjedési sebesség, részben egy komplex hemodinamikai paraméter, az augmentációs index (AIx) jellemez (16). Az még vitatott, hogy ebben döntő szerepe van-e a genetikai tényezőknek, vagyis az örökletesség teremti-e meg a kapcsolatot a

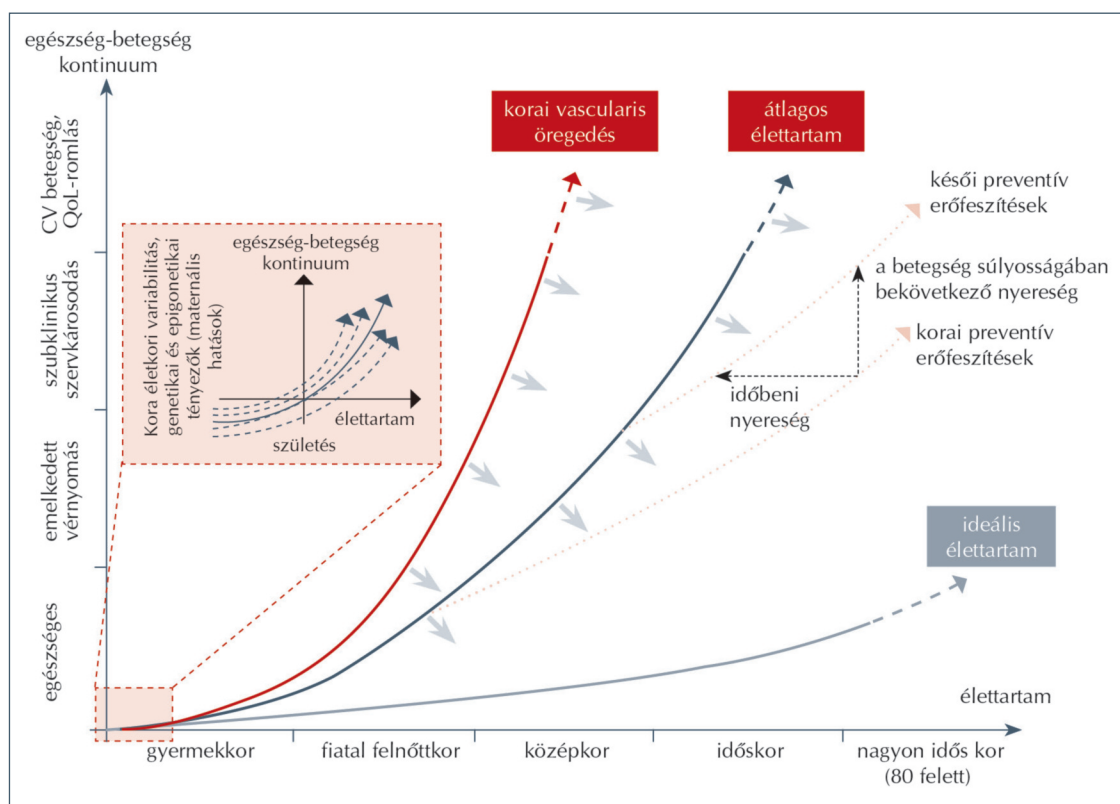
szülők hypertóniája és a gyermek vascularis eltérései között (ahol a kis születési súly mindössze a markere a kedvezőtlen érrendszeri folyamatoknak), vagy a környezeti tényezők, mint például az anya életmódja (dohányzás, alkoholfogyasztás), táplálkozása, kalóriabevetele a meghatározó tényező (17). Valószínűsíthető, hogy a genetikai tényezők teremtik meg a hátteret, és a környezeti faktorok (epigenetikai tényezők) alakítják ki végül az adott fenotípust.

Vannak ugyanakkor „egészségesebb” idők, akiknél a normál vascularis öregedéshez képest is később, vagy egyáltalán nem alakul ki fokozott stiffness, az átlagosnál is kedvezőbb rizikófaktorok és -státusz következtében. A vascularis paraméterek az ő esetükben az életkorukhoz képest is kedvezőbb értékeket mutathatnak, náluk kevésbé várható, hogy célszervkárosodások és vascularis események következzenek be. Azt is mondhatjuk, hogy vascularis életkoruk fiatalabb, ők az „egészséges vascularis életkorú” (healthy vascular aging, HVA) vagy más néven SUPERNOVA (szupernormális vascularis életkorú) populációba tartoznak (18). Ennek magyarázatát a szerencsésebb genetikai tényezők mellett az egészséges életmód adhatja (19).

Az artériás stiffness prediktív ereje

A vascularis öregedés noninazív módon is jól vizsgálható az artériás stiffness, a centrális vérnyomás, a carotisultrahang és az endothel-diszfunkció vizsgálatával. Ezeket a paramétereket újabban artériás „szöveti biomarkereknek” szokás nevezni, mivel erősebb előrejelző értékűek a „keringő biomarkerekhez”, például a nagy szenzitivitású CRP-hez képest, és a klasszikus kockázatbecslést kiegészítve további additív értékkel rendelkeznek. Úgy is fogalmazhatunk, hogy a szöveti biomarkerek egyike, az artériás stiffness (érfali rugalmatlanság), mely a normál öregedés hatására is egyre fokozódik, azoknak az érfalkárosító tényezőknek az összességét, az érfalon való „lenyomatát” jelenti, amelyek az egyént érik az élete során. Ezzel szemben a vérnyomás, a vércukor vagy a lipidek folyamatosan és rövid időn belül változnak attól függően, hogy kap-e az egyén aktuálisan kezelést. Ezáltal a keringő biomarkerek mérésén alapuló kockázatbecslés csak egyfajta pillanatképet mutat az egyén rizikójáról, kevésbé alkalmas a hosszú távú kockázat megítélésére, míg az artériás stiffness az adott egyén artériás érfalkárosodásának teljes történetét jellemzi.

Az érfalak rugalmatlansága az atherosclerosis-hoz vezető hosszú, több évtizedes folyamat



4. ábra. Hogyan befolyásolhatjuk a vaszkuláris öregedést? (18)

során már igen korán kialakulhat, melynek noninvaszív mérésével (például applanációs tonometria vagy oszcillometriás módszerrel) lehetőségünk van kimutatni az érfa eltérések korai, még sokszor csak funkcionális stádiumát, mely előrevetítheti nemcsak a tünetmentes célszervkárosodásokat (carotisplakk, vesén át történő fokozott albuminürítés, BK-hypertrophia, aorta érelmeszesedése), hanem az évtizedek múlva bekövetkező vaszkuláris katasztrófákat is (myocardialis infarktus, stroke, hirtelen halál). Ismereteink gyarapodtak az artériás stiffness legjellemzőbb paramétere, a pulzushullám-terjedési sebesség (PWV) mérésének lehetőségeit és prediktív szerepét illetően is: kiderült, hogy a PWV (ahogyan a centrális aortanyomás is) a hagyományos rizikófaktorokon túl, azokról függetlenül igen jelentős előrejelzője a CV eseményeknek. A PWV nemcsak összefügg a célszervkárosodások jelenlétével, hanem segít értelmezni is a háttérben húzódó folyamatokat: a fokozott pulzushullám-terjedési sebesség és az emelkedett centrális vérnyomás határozza meg a BK-hypertrophia mértékét a fokozott hullám-visszaverődés, az emelkedett centrális pulzusnyomás és a megnövekedett afterload révén.

Egy 2010-ben megjelent metaanalízis (20) szerint az aorta PWV-je erős és független előrejelzője nemcsak a cardiovascularis, hanem az összmortalitásnak is. A PWV 1 m/s-mal való emelkedése a CV események 47%-os, a CV mortalitás ugyancsak 47%-os, míg az összmortalitás 42%-os növekedését eredményezte. Négy évvel később, egy újabb metaanalízis megerősítette, hogy fiatalabb korban erősebb a PWV prediktív ereje (vagyis a korábbi életkorban elvégezve jobban segíti a kockázat megítélését, az EVA igazolását) (21). Normálértékét tekintve, 10 m/s-os határértéket szokás megadni, ugyanakkor közelebb járunk az igazsághoz akkor, ha elfogadjuk, hogy életkortól, nemtől függően más-más normál (referencia) értékek érvényesek (22). A fentiek alapján nem kérdés, hogy az érfa rugalmatlanság és a hullám-visszaverődés mérésének prediktív szerepe van a későbbi szív-ér rendszeri események, de még az összmortalitás szempontjából is.

Terápiás törekvések, lehetőségek

Hogyan lehet csökkenteni a vaszkuláris életkort, „fiatalítani” az érrendszert (4. ábra)? Minden

lehetséges módon, a nem gyógyszeres kezeléssel (egészséges életvitel: szívbarát étrend, dohányzás mellőzése, rendszeres testmozgás, súlycsökkentés, só- és alkoholfogyasztás mérséklése), később gyógyszeres terápiás intervenciókkal (RAAS-gátlók, Ca-antagonisták, statin, egyes antidiabetikumok, például az SGLT2-gátlók és a GLP1-RA-k, esetleg gyulladáscsökkentők) arra kell törekednünk, hogy a korai vascularis öregedés piros görbéjének meredekségét csökkentjük, próbáljuk a görbét jobbra „hajlítani” az átlagos öregedés, vagy még inkább a „szupernormális” öregedés, az ideális életkilátások irányába. A késői intervenciókhoz képest a korai preventív beavatkozások azt eredményezhetik, hogy később, illetve kevésbé súlyos érrendszeri elváltozások alakulhatnak ki, így időt is nyerhet az illető, és a betegség progressziója szempontjából is nyereséget könyvelhet el (később és kevésbé súlyos manifesztációban jelenhetnek meg az érbetegségek). Az ábrából az is leolvasható, hogy már egész korai gyerekkorban eltérhetnek az egyes „életkilátás-görbék”, sőt az említett perinatalis hatások is megjelennek, melyeket a gyermekkorban is befolyásolhatunk az egészséges életmódra neveléssel (23).

Következtetések

Időskorban a legjellemzőbb hypertoniatípus az izolált szisztolés hypertonia. Ennek legfőbb magyarázata az artériás érfal rugalmatlanságnak az életkorral, az „egészséges” időszóddal is párhuzamosan zajló fokozódása, amely egyesekben még kifejezettebb, másokban kisebb mértékű. Ennek az a következménye, hogy fokozódik a hullám-visszaverődés és növekszik a centrális (pulzus) nyomás. A magas centrális szisztolés és pulzusnyomás célszervkárosodásokhoz vezethet, melyeknek cardiovascularis és renalis események a következményei. Még az egészen idős, esendő hypertoniás betegekben is „megmarad” az artériás stiffness prediktív értéke ezen események, valamint a kognitív hanyatlás szempontjából. Így könnyen belátható, hogy a stiffness mérése és mértéke segítheti a kezelőorvost az idős hypertoniások CV kockázatának megítélésében és a terápiás stratégia kialakításában.

A kézirat döntően az alábbi közlemény alapján született: Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and hypertension in the elderly. Front Cardiovasc Med 2020;7:544302.

Irodalom

1. Scuteri A, Nilsson P. Aging population: challenges and opportunities in a life course perspective. Ch.3 In Early vascular aging (EVA), New directions in cardiovascular protection. Ed: Nilsson P, Olssen M, Laurent S. Elsevier; 2015. p. 17.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801387-8.00003-X>
2. O'Rourke MF, Frederick Akbar Mahomed. Hypertension 1992;19:212-7. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.19.2.212>
3. Lacolley P, Regnault V, Segers P, Laurent S. Vascular smooth muscle cells and arterial stiffening: relevance in development, aging, and disease. Physiol Rev 2017;97:1555-617.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2017>
4. Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness and hypertension in the elderly. Front Cardiovasc Med 2020;7:544302.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.544302>
5. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HAJ. Microcirculation in hypertension. A new target for treatment? Circulation 2001;104:735-40.
<https://doi.org/10.1161/hc3101.091158>
6. Laurent S, Agabiti-Rosei E. The cross-talk between the macro- and the microcirculation. Ch.11 In Early vascular aging (EVA), New directions in cardiovascular protection. Ed: Nilsson P, Olssen M, Laurent S. Elsevier; 2015. p. 105-16.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801387-8.00011-9>
7. Beaney T, et al. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. Lancet Glob Health 2018;6:e736-43.
8. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. JAMA 2012;308:875-81.
<https://doi.org/10.1001/2012.jama.10503>
9. Al Ghatrif M, Strait JB, Morrell CH, Canepa M, Wright J, Elango P, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension 2013;62:934-41.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01445>
10. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, Parise H, Wang TJ, Larson MG, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2007;297:709-15.
<https://doi.org/10.1001/jama.297.7.709>
11. Briet M, Collin C, Karras A, Laurent S, Bozec E, Jacquot C, et al. Maladaptive remodeling of large artery has a predictive value for chronic kidney disease progression. J Am Soc Nephrol 2011;22:967-74.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2010080863>
12. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. Hypertension 2005;46:200-4.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000168052.00426.65>
13. Nilsson PM, Lurbe E, Laurent S. The early life origins of vascular ageing and cardiovascular risk: the EVA syndrome. J Hypertens 2008;26:1049-57.
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282f82c3e>
14. Cunha PG, Boutouyrie P, Nilsson PM, Laurent S. Early vascular ageing (EVA): definitions and clinical applicability. Curr Hypertens Rev 2017;13:8-15.
<https://doi.org/10.2174/1573402113666170413094319>
15. Nilsson P, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular Aging. A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. Hypertension 2009;54:3-10.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.129114>
16. Sperling J, Nilsson PM. Does early life programming in-

- fluence arterial stiffness and central hemodynamics in adulthood? *J Hypertens* 2019;37:e94. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000571224.44521.0d>
17. Warrington NM, Beaumont RN, Horikoshi M, Day FR, Helgeland Ø, Laurin C, et al. Maternal and fetal genetic effects on birth weight and their relevance to cardio-metabolic risk factors. *Nat Genet* 2019;51:804-14. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0403-1>
18. Nilsson PM. Early vascular aging in hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00006>
19. Nilsson PM, Laurent S, Cunha PG, Olsen MH, Rietzschel E, Franco OH, et al. Characteristics of healthy vascular ageing in pooled populationbased cohort studies: the global Metabolic syndrome and Artery Research Consortium. *J Hypertens* 2018;36:2340-9. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001824>
20. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanidis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. *J Am Coll Card* 2010;55:1318-25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.10.061>
21. Ben-Shlomo Y, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction. *JACC* 2014;63:636-46. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.063>
22. Herbert A, Cruickshank K, Laurent S, Boutouyrie P. Reference values for arterial measurements collaboration. Establishing reference values for central blood pressure and amplification in a general healthy population and according to cardiovascular risk-factors. *Eur Heart J* 2014; 32:3122-33. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu293>
23. Olsen M, Angell S, Asma S, et al. A call to action and a life-course strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *The Lancet* 2016; 388(10060):2665-712. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31134-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31134-5)