

Az artériás életkor meghatározásának klinikai jelentősége

BENCZÚR BÉLA, MIKLÓS ZSUZSANNA, KULIN DÁNIEL, NEMCSIK JÁNOS

CLINICAL IMPLICATION OF ASSESSMENT OF VASCULAR AGE

Az artériás öregedés fiziológiás, az emberi szervezet idősödésével együtt járó folyamat, ugyanakkor egy adott egyén kronológiai életkorához képest az artériás életkora eltérő lehet. Ennek hátterében genetikai tényezők, sejtbiológiai folyamatok és számos rizikófaktor hatása áll. Annak ellenére, hogy a kockázatbecslési kalkulátorok nélkülözhetetlenek a prevenciók stratégiák megvalósításában, jelentős különbségeket tapasztalhatunk az előre jelzett és a valóban bekövetkező események számában. Emiatt van szükség egy adott egyén individuális kockázatbecslésének további finomítására, erre szolgálnak a biomarkerek. A biomarkerek köztes (surrogate) végpontként szolgálnak, melyek megelőzik, helyettesítik a valódi, kemény végpontú klinikai eseményeket. Számos lehetséges vascularis biomarker szerepe felmerült a primer és a szekunder cardiovascularis prevencióban. Ezek legtöbbje beleillik a korai vascularis öregedés (early vascular aging, EVA) koncepciójába. Közülük kizárólag a carotis-ultrahangvizsgálat, a boka-kar index és a carotis-femorális pulzushullám-terjedési sebesség felel meg teljesen a biomarkerekkel szemben támasztott legszigorúbb kritériumoknak. Az artériás öregedés folyamata lassítható, kedvezően befolyásolható a nem gyógyszeres, illetve gyógyszeres kezelési stratégiákkal.

Arterial aging is a physiologic process co-existing with general aging of the human body, however arterial age of a given individual can be different from his chronological age. The underlying causes are determined by genetic factors, cell biologic processes and several risk factors. While risk scores are invaluable tools for adapted preventive strategies, a significant gap exists between predicted and actual event rates. Therefore, it is necessary to refine the risk stratification at an individual level, the tools for this are biomarkers. Biomarkers are surrogate endpoints, which precede, substitute the real, hard endpoint clinical events. It has been proposed that numerous potential vascular biomarkers would have a role in primary and secondary cardiovascular prevention. Most of them fit in the concept of early vascular aging (EVA). Only carotid ultrasonography, ankle-brachial index and carotid-femoral pulse wave velocity meet perfectly the strictest criteria against the biomarkers. The process of arterial aging may be decelerated and beneficially influenced with non-pharmacologic and pharmacologic treatment strategies.

artériás öregedés, kockázatbecslés, biomarkerek, köztes végpont, korai vascularis öregedés, carotis-ultrahangvizsgálat, boka-kar index, pulzushullám-terjedési sebesség, kezelési stratégiák

arterial aging, risk assessment, biomarkers, surrogate endpoint, early vascular aging, carotid ultrasonography, ankle-brachial index, pulse wave velocity, treatment strategies

dr. BENCZÚR Béla (levelező szerző/correspondent): Tolna Megyei Balassa János Kórház I. Belgyógyászati (Kardiológia/Nephrológia)/Tolna County Balassa János Teaching Hospital, 1st Dept. of Internal Medicine (Cardiology/Nephrology);

H-7100 Szekszárd, Béni Balogh Ádám u. 5-7. E-mail: benczurb@gmail.com

dr. MIKLÓS Zsuzsa: Országos Korányi Pulmonológiai Intézet/National Korányi Institute of Pulmonology, Budapest

dr. KULIN Dániel: Semmelweis Egyetem, Transzlációs Medicina Intézet/Semmelweis University, Translation Medicine Institute, Budapest; E-Med4All Europe Ltd., Budapest

dr. NEMCSIK János: Semmelweis Egyetem, Családorvosi Tanszék/Department of Family Medicine, Semmelweis University, Budapest; NGNB Med. Medical Service Provider Ltd., Budapest

Érkezett: 2022. október 7. Elfogadva: 2022. október 14.

<https://doi.org/10.33616/lam.32.037>

Az artériás öregedés folyamata és következményei

A kor előrehaladtával más szerveinkhez hasonlóan az artériás rendszerünk is típusos sejtbiológiai és fenotípusos változásokon megy keresztül, amit artériás öregedésnek hívunk. Ezt a természetes öregedési folyamatot a klasszikus cardiovascularis rizikófaktorok gyorsítják, aminek következtében artériás életkorunk akár idősebb is lehet a biológiai életkorunknál. Az artériás rendszert érintő öregedés jelentőségét az adja, hogy az esszenciális hipertonia egyik legfontosabb kiváltó okának tekinthető (1, 2). A hipertonia hátterében azonosított etiológiai faktorok többsége felfogható olyan folyamatként, ami az artériás öregedést gyorsítva járul hozzá a hipertonia kialakulásához.

Az egészséges szélkazanerek (aorta és centrális artériák) rugalmasságukból adódóan hatékonyan csökkentik a nyomásingadozást az artériás rendszerben, folyamatossá teszik a nagyvérköri áramlást, és szerepet játszanak a diasztolés nyomás, és így a megfelelő coronariaperfúzió fenntartásában. A kis artériák, arteriolák pedig közreműködnek a teljes perifériás ellenállás fenntartásában és a metabolikus igényeknek megfelelő szöveti perfúzió szabályozásában. Az öregedő artériás rendszerben zajló átépülési folyamatok következtében ezek a funkciók sérülnek (1–3).

Az artériás öregedés makroszkópos megjelenése

Az artériás öregedésre jellemző, hogy az átépülési (remodelling) folyamatok következtében az artériák fala, elsősorban a tunica media, megvastagszik. Ez a belső átmérő csökkenését és a külső átmérő növekedését okozza (1–3). A morfológiai változások a tunica intimában indulnak, első jelei már a 30-as, 40-es életévekben tetten érhetők. Az ér belső rétege megvastagszik, többrétegűvé válik, simaizomsejtek vándorolnak ide a tunica mediából és lipiddepozitumok megjelenésével elindul az atherosclerosis folyamata (4, 5). Később megfigyelhető lesz a tunica media fibroticus átépülése, jelentős megvastagodása és az atherosclerosis progressziója (1–3).

A morfológiai változásokhoz funkcionális sérülés is társul. A rugalmas rostok arányának csökkenésével az érfal merevebb lesz, sérül a szélkazanfunkció; illetve diszfunkcionálissá válik az endothelium, ami az erek hemodinamikai alkalmazkodásának csökkenését vonja maga után (3).

RÖVIDÍTÉSEK

ABI: boka-kar index (ankle-brachial index)
 cfPWV: carotis-femoralis pulzushullám-terjedési sebesség
 CV: cardiovascularis
 EVA: korai vascularis öregedés (early vascular aging)
 PPG: fotopletizmográfia
 PWV: pulzushullám-terjedési sebesség (pulse wave velocity)

Az artériás öregedés hátterében álló mechanizmusok

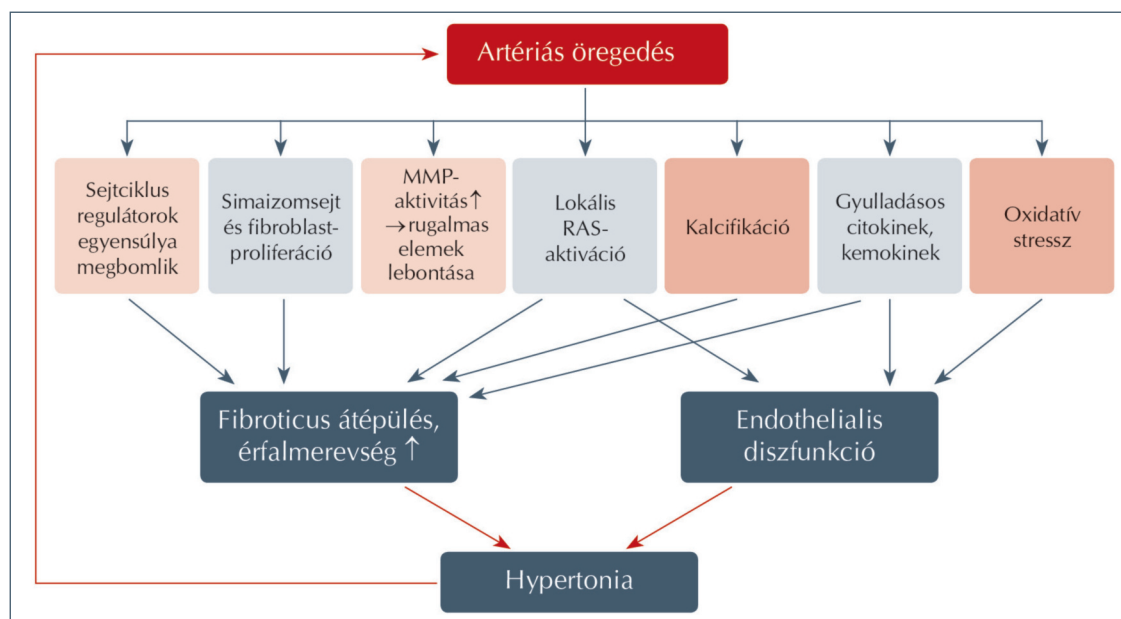
Az átépülési folyamatok hátterében számos sejt- és szövetszintű folyamat azonosítható (2, 3). Megbomlik a sejtciklus-regulátorok egyensúlya, ami bizonyos sejtek apoptózisához, míg más sejtek (főként simaizomsejtek és fibroblastok) proliferációjához vezet az érfalban (2, 3). A mátrix-metalloproteinázok aktivitása fokozódik, ami a rugalmas elemek lebontását eredményezi (6). Emellett kalcifikáció is kimutatható az érfalban (6, 7). Jellemző öregedési folyamat a lokális renin-angiotenzin rendszer aktivációja az érfalban, amely a remodelling számos lépését gyorsítja (8, 9).

Az öregedésre jellemző általános alacsony fokú gyulladás az érfalat is érinti (2, 3, 8). Ezt a gyulladáshoz citokinek, kemokinek és adhéziós molekulák, illetve következményes mitochondriális diszfunkció és oxidatív stressz megjelenése jellemzi (2, 3, 10, 11). Mindez az endothel sérült működéséhez, csökkent nitrogén-monoxid-fel szabaduláshoz, fokozott peroxinitrit-képződéshez vezet (2, 3).

Fontos hangsúlyozni, hogy a felsorolt folyamatok jelentős hányadát a hipertonia maga is képes aktiválni az érfalra gyakorolt fokozott nyomás révén, ezáltal tovább gyorsítva az éröregedést, és súlyosbítva a hypertoniát (3) (1. ábra).

Az artériás öregedés klinikai következményei

Az artériás öregedés részeként kialakuló, majd súlyosbodó atherosclerosis közismerten fokozza az ischaemiás szívbetegség, a stroke, a perifériás artériás betegség kialakulásának rizikóját. Az artériás falmerevség fokozódása hypertoniához, az endothelialis diszfunkció a hipertonia súlyosbításához, illetve szöveti perfúziós zavarokhoz vezethet.



1. ábra. Az artériákban zajló szöveti és sejtszintű öregedési folyamatok az érfal fibroticus átépüléséhez, az érfalmerevség fokozódásához, endothelialis diszfunkcióhoz vezetnek. Ezek talaján magasvérnyomás-betegség alakulhat ki. A hypertonia az erek falára gyakorolt magas vérnyomás révén a természetes öregedési folyamatokat felerősítve hypertoniás vascularis károsodáshoz és a magasvérnyomás-betegség súlyosbodásához vezet

MMP: mátrix-metalloproteinázok, RAS: renin-angiotenzin rendszer

Artériás érfalmerevség (stiffness) és hypertonia

Az artériás érfalmerevség etiológiai szerepét a hypertonia kifejlődésében legjobban az artériás pulzushullámra gyakorolt hatásain keresztül érthetjük meg. Az egészséges artériás pulzushullám a bal kamrai ejekció által keltett elsődleges nyomáshullám (ejekciós hullám) és a perifériáról visszaverődő nyomáshullám eredőjeként fogható fel. Ennek értelmében a visszaverődő nyomáshullám által képviselt nyomás rátevéődik az ejekciós hullám által generált nyomásra, úgynevezett nyomásaugmentációt okozva (12, 13). Amennyiben merev artériás rendszer fogadja be a bal kamra által továbbított vérmennyiséget, az ejekció során gyorsabb és nagyobb nyomásemelkedés tapasztalható (14, 15). Emellett a merevebb artériákon gyorsabban terjed a pulzushullám, a reflektált hullám így hamarabb visszaér, és jelentősebb nyomásaugmentációt eredményez a centrális artériákban (14, 15). Ezek következtében a szisztolés nyomás emelkedik, kialakul a hypertonia. A szélkázánfunkció sérülésének további következménye, hogy a vér gyorsan továbbításra kerül az aortából a periféria felé, így a diasztolés során az aortában alacsonyabb vérnyomásértékek lesznek jellemzők (16), ami kedvezőtlen a megfelelő coronariaperfúzió fenntartása szempontjából, és növelheti az ischae-

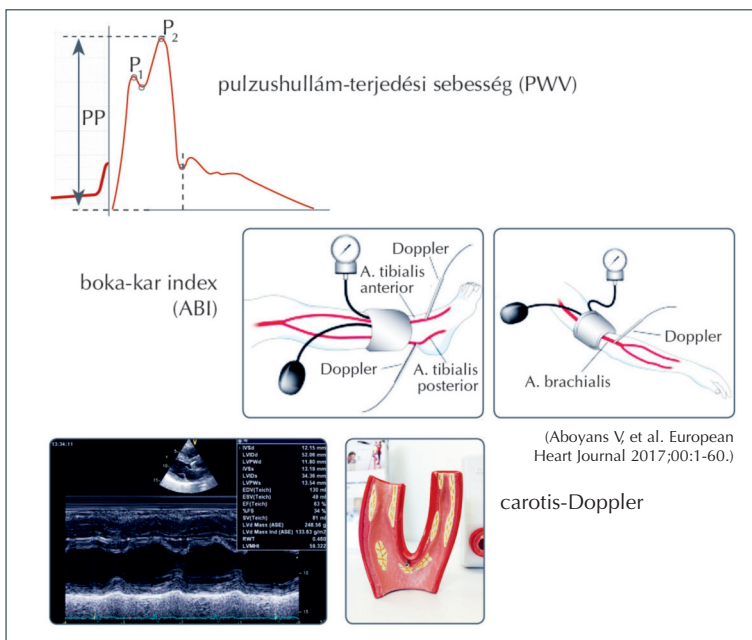
miás szívbetegség kialakulásának esélyét. Az artériás nyomásra a szisztolés érték emelkedése mellett a diasztolés érték csökkenése lesz leginkább jellemző. A kiszélesedő pulzusnyomás fokozza a mikrocirkuláció pulzatis terhelését (17, 18).

Artériás öregedés és célszervkárosodás

A vascularis öregedés több úton hozzájárul a célszervkárosodások kifejlődéséhez is (17, 19). Az endothel-diszfunkció eredményeként sérül az áramlás indukált vasodilatatio és a szöveti perfúzió metabolikus igényekhez történő alkalmazkodása. Ez hypoxiához, oxidatív stresszhez, a gyulladásos folyamatok aktivációjához vezet. Emellett a fokozott pulzatis terhelés a mikrocirkulációban adaptációs folyamatokat indít el. Mindezen folyamatok a kiserek átépüléséhez és funkcionális sérüléséhez vezetnek, ami klinikailag célszervkárosodások megjelenésében ölt formát (veseelégtelenség, szívelégtelenség, vascularis dementia stb.) (17, 18).

Hogyan lehet tetten érni az érkárosodásokat?

A klinikai döntéshozatal szempontjából alapvető, hogy egy adott egyén CV kockázatát pon-



2. ábra. Vascularis biomarkerek vizsgálata

tosan fel lehessen mérni. Ezáltal lehet mérlegelni az alkalmazható kezelési stratégiák előnyeit és kockázatait, kialakítva az optimális, egyénre szabott preventív terápiát. Ennek érdekében számos kockázatbecslési sémát dolgoztak ki Európában és a tengerentúlon egyaránt. Európában jelenleg a SCORE2-rendszer használatos (20), mely az adott egyén abszolút és relatív kockázata mellett egyfajta rizikóéletkor-becslésére is használható. A mindennapi gyakorlatban azonban jelentős különbségek vannak az előrejelzett és a valóban bekövetkező események előfordulása között, éppen emiatt volt szükség olyan további vascularis vizsgálómódszerek bevezetésére, melyek az adott egyén individuális érstátuszának pontosabb felmérését teszik lehetővé, vagyis segítik minél korábban felderíteni a tünetmentes, aszimptomatikus érkárosodásokat, beazonosítani a vulnérabilis egyéneket (21).

Ezeket a módszereket szokás vascularis biomarkereknek is nevezni, hiszen további eszközt jelenthetnek a kockázat finomításában, pontosításában egy adott egyén individuális szintjén. Közéjük tartozik az aorta pulzushullám terjedési sebességének mérése (PWV), a boka-kar index (ABI), valamint a carotisok Doppler-vizsgálata, melyek mindegyike megfelel a biomarkerekkel szemben támasztott kritériumoknak (2. ábra) (22). Ugyanakkor fontos kihangsúlyozni, hogy a három biomarker a tünetmentes érelváltozások különböző stádiumát képes kimutatni. Az ar-

tériás stiffness mérés előnye, hogy képes a kóros érfalfunkció kimutatására még a strukturális elváltozások (például plakk) megjelenése előtt, a másik két módszer (boka-kar index, carotisultrahang) az érbetegség későbbi stádiumát tudja igazolni.

A szóban forgó vascularis biomarkerek mindegyike beleillik a korai vascularis öregedés koncepciójába, melynek éppen az a lényege, hogy a kronológiai életkorhoz képest az adott egyén CV kockázatát és a bekövetkező eseményeket az artériás érrendszerének az állapota dönti el. Bár a korai vascularis öregedés, az EVA modern kori koncepciója a 2008-ban született meg, 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, *Thomas Sydenham*tól (1624–1689), a brit „*Hippokratésztől*” származik. Már akkoriban felismerték, hogy a rizikófaktorok tartós hatásának kitett érfalakon szubklinikai (tünetmentes) elváltozások alakulhatnak ki, melyek az erek korai öregedésén keresztül elvezethetnek a manifeszt érbetegségekig. Az EVA segít értelmezni, miért alakulnak ki egyesekben viszonylag fiatalon érrendszeri, szervi károsodások és idő előtti vascularis események, másokban pedig miért nem. Alkalmassnak látszik a fokozott CV kockázatú, de még aszimptomatikus egyének veszélyeztetettségének meghatározására, éppen a manifeszt érbetegségek és a halálozás megelőzése érdekében (23).

Mit mondanak az ajánlások?

A 2013-as európai hypertoniaajánlásban (24) még mind a carotisultrahang, mind a boka-kar index és a pulzushullám-terjedési sebesség meghatározása is hypertóniás betegek érrendszerének vizsgálatára IIa osztályú ajánlásként szerepelt. Ehhez képest mind a 2016-os európai preventációs guideline (25), mind a 2018-as európai hypertonia-guideline (26) IIb osztályú ajánlássá „fokozta le” a vascularis biomarkerek elvégzését, mintha 2013 óta kevesebb bizonyíték volna az elvégzésük mellett. Ez ugyanakkor egyáltalán nem így van, még szerencse, hogy két ajánlásban megmaradt a IIa osztályú javaslat: egyik éppen az a 2015-ben megjelent közös állásfoglalás, melyet az ESC perifériás keringéssel foglalkozó munkacsoportja és az Artery Society alakított ki (27) (1. táblázat), a másik pedig a legfrissebb, 2018-as magyar hypertoniaajánlás (28). Mindkettő változatlanul megfontolandónak javasolja az említett vascularis vizsgálatok elvégzését.

Az artériás életkor újszerű megközelítése innovatív módszerekkel

Az artériás életkor egyik gold standard meghatározási metodikája, a pulzushullám-terjedési sebességen (PWV) alapul. A PWV-meghatározás legelfogadottabb módszere a tonometriás, azaz nyomá szenzorral működő eljárás, azonban számos limitációja miatt mai napig nem terjedt el sem itthon, sem a külföldi ellátóhelyeken.

Ugyanakkor vitathatatlan előnye a tonometriás PWV-mérésnek, hogy mivel az a. carotison és az a. femoralison történik a mérés, a detektált nyomáshullám a lehető legjobban tükrözi az aortában uralkodó centrális hemodinamikai viszonyokat. A mérőrendszerek többsége a PWV-mérésen túl a centrális artériás nyomás becslésére is alkalmas. Egyre nyilvánvalóbb, hogy a centrális nyomásviszonyok ismerete pontosabban jelzi előre a cardiovascularis szövődeményeket, így ezek ismerete az antihipertenzív terápiák megválasztásánál is egyre fontosabb szempont (29–31). Szó volt róla, hogy az artériás stiffness vizsgálómódszereit a legfrissebb ajánlások IIB szintű ajánlásként említik (megfontolható – „may be considered”), leginkább a nehéz kivitelezés és az alacsonyabb reprodukálhatóság miatt (32–34).

Emiatt az elmúlt időszakban egyre több figyelem és kutatás fordul könnyebben kivitelezhető, operátorindependens, gyorsabb és olcsóbb technológiák kifejlesztése és klinikai validációja felé.

Az egyik megközelítés, hogy a felkari mandzsettás, úgynevezett oszcillometriás mérési módszert „okosítják” fel, és a mandzsetta által rögzített pulzushullámot analizálják, továbbá a rögzített jelet bizonyos függvényekkel átalakítják egy becsült centrális nyomáshullámmá. Ilyen rendszerek például a magyar fejlesztésű Arterioográf, a német Mobil-O-Graph (35, 36), valamint az orosz BPLab. További előnyük ezeknek a rendszereknek, hogy a rendelői pulzushullám-méréseken felül ABPM-ként (24 órás vérnyomásrögzítő rendszer) is működnek.

Az oszcillometriás rendszerek mellett egyre többen kutatják a még egyszerűbb hardveres megoldáson alapuló fotopletizmográfiás (PPG) pulzushullám-analízisben rejlő potenciált. Az artériás nyomáshullám által okozott pulzáció miatti változó fényelnyelés elvén működő metodikát a klinikumban széles körben használt pulzoximéterek vagy az okosórák szívfrekvencia-követő funkcióiból már tömegek ismerik. Ugyanakkor kevésbé ismeretes, hogy ezzel a

1. táblázat. A vascularis biomarkerek hasznossága a primer és szekunder vascularis prevencióban

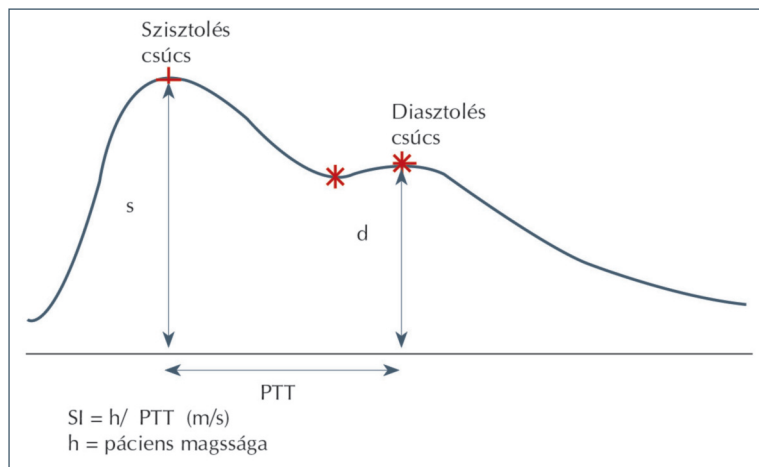
	Ajánlás osztálya	Evidencia szintje	Megjegyzés
Carotisultrahang	IIa	A	mérsékeltlen hasznos a kockázatbecslésben, a carotisplakkokkal együtt értékelve
Boka-kar index	IIa	A	hasznos a kockázatbecslésben, főleg nőkben
Artériás stiffness (carotis-femoralis PWV)	IIa	A	hasznos a kockázatbecslésben

módszerrel nem csak a szívfrekvenciát lehet meghatározni, hanem az egész pulzushullám rögzíthető, és a beteg aktuális hemodinamikáját leíró paraméterek származtathatók (37–39). Tengerentúli szerzők mellett Európában is létezik egy kutatói hálózat, mely az artériás életkor kutatásával és a koncepció szakmai és laikus ismeretterjesztésével foglalkozik (VascAgeNet – www.vascagenet.eu). Ezen belül is van egy külön munkacsoport, melynek kutatásai fókuszában a fotopletizmográfia által meghatározható hemodinamikai információk lehetőségei állnak. Összefoglaló közleményünkben három csoportot definiálnak az artériás életkor mérésének becslésére (40).

1. Szimpla PPG, amikor csak egy szenzorral történik a pulzushullám rögzítése – ebben az esetben a pulzus morfológiai elemzésének segítségével nyerhetőek olyan markerek, melyek alkalmasak lehetnek az artériás életkor objektívizálására. Ilyen rendszer például a magyar fejlesztésű SCN4ALL (41, 42) vagy a koreai Meridian DPA (43). Ezek a rendszerek az artériás életkor becslése mellett egyéb, hemodinamikai paramétereket is számítanak a pulzushullámértékekből [például bal kamrai ejekciós idő, korosodási (ageing) index vagy a vegetatív idegrendszer működése által befolyásolt pulzusvariabilitás].

2. Több PPG szenzor egyidejű alkalmazása különböző lokalizációkban – a különböző lokalizációk közti pulzushullámkésésből következtetnek a pulzushullám-terjedési sebesség változására. Ugyanis minél merevebb az artériás rendszer, annál kisebb lesz a két jel közti késés. Ilyen rendszer például a francia fejlesztésű pOpmetre (44).

3. PPG és egyéb szenzor – például az EKG – kombinációja – itt is a jelkésés elvén működik az artériás érfalmerevség és ezáltal az artériás életkor becslése, csak ebben az esetben az EKG-hoz képest mérik a PPG-jel késését. A legszélesebb körben alkalmazott példa erre a megoldásra azon



3. ábra. A stiffnessindex számításának módja

okosórák csoportja, melyek képesek EKG- és PPG-jel rögzítésére is – habár a legtöbb rendszer még nem rendelkezik szoftveresen az ilyen módon nyerhető artériás életkorbecslés funkcióval.

Ugyan az artériás életkor gold standard markere a pulzushullám-terjedési sebesség (PWV), ezenfelül egyéb megközelítések is léteznek, és klinikailag tesztelésre kerültek annak érdekében, hogy a tonometriás PWV-mérésnél tapasztalt gyakorlati limitációkat kiküszöbölve hasonló klinikai hasznosságot lehessen elérni.

A leggyakrabban használt, PPG-jelből számított paraméter a stiffnessindex (SI) (3. ábra), melyet a PWV-vel és az ugyancsak tonometriával is számított augmentációs indexszel (AIx) vizsgált több tanulmány. Millasseau és munkatársai 87 egészséges alanyon végzett vizsgálattal azt találták, hogy középerős korreláció van a PWV és a SI-értékek közt ($r = 0,65$, $p = 0,0001$) (45). Clarenbach és munkatársai vizsgálatában a tonometriás módszerrel rögzített és kalkulált AIx és a PPG-alapú SI korrelációját vizsgálták összevetve a 2003-ban publikált európai SCORE cardiovascularis rizikóbecslő pontrendszerrel (46). Az AIx és az SI közti korrelációt közepesnek találták a bevont 83, különböző cardiovascularis rizikóprofilal rendelkező alanyon ($r = 0,48$, $p = 0,001$). Mindkét paraméter hasonló korrelációt mutatott a SCORE-rizikóbecslés eredményével (AIx: $r = 0,54$, $p = 0,001$ és SI: $r = 0,56$, $p = 0,001$). Ugyanakkor fontos megfigyelés, hogy míg mindkét paraméter megfelelően alkalmas volt arra, hogy elválassza egymástól a magas és az alacsony SCORE-rizikóbecsléssel rendelkező betegeket, addig csak az SI bizonyította hasznosságát a közepes és magas rizikójú betegek elkülönítésében, aminek leginkább klinikai konzekvenciája lehet.

Természetesen a PPG-alapú technológiának az

előnyei mellett ugyanúgy megvannak a hátrányai is. A perifériás viszonyok, obesitas, szöveti perfúzió, továbbá környezeti hatások: hőmérséklet (reaktív vasoconstrictio vs. dilatáció), külső fényhatások, mozgási műtermék (47). Ugyanakkor a könnyű kivitelezhetőség, a költséghatékonyság, illetve maga a tény, hogy több millió okos-eszközben, illetve a Covid-19-pandémia által széles körben beszerzett pulzoximéterekben már a populáció széles rétege számára elérhető a pulzushullám-analízishez szükséges hardveres berendezés, új távlatokat nyithat a populációsintű, pulzushullám-alapú cardiovascularis rizikóbecslés, továbbá a terápiamonitorozás előtt. A 2. táblázat összefoglalja a tonometriás PWV-mérés és a PPG-alapú artériáséletkor-becslés előnyeit és hátrányait (a legfontosabb faktorokat kiemelve).

Azt azonban ki kell hangsúlyozni, hogy a nagy cardiovascularis kockázat markereként jelenleg a $cfPWV > 10$ m/sec az elfogadott paraméter. Egy másik módszerrel nyert, például PPG-görbéből számított paraméterek közepes mértékű korrelációja nem jelenti azt, hogy az adott módszer alkalmas a nagy cardiovascularis rizikó megállapítására, további validációs vizsgálatokra van szükség ennek megerősítésére.

Az artériás öregedés mögött álló rizikótényezők és befolyásolási lehetőségeik

Az artériás életkor kronológiai életkorhoz képest megnyilvánuló felgyorsult előrehaladását számos rizikófaktor és rizikót befolyásoló tényező okozhatja, melyek megfeleltethetők az arterio- és atherosclerosis rizikófaktorainak, és az artériás érfalmerevség progressziójához vezetnek. Az artériás érfalmerevség mértékének és az artériás életkor előrehaladásának markere az aortapulzushullám-terjedési sebesség (pulse wave velocity, PWV), melynek fokozódása az érfal rugalmasságának csökkenésére, az aorta „öregedésére” utal (23). Az aorta PWV-értékének legelfogadottabb, „arany standard”, noninvaszív közelítése az arteria carotis és arteria femoralis közötti PWV ($cfPWV$) meghatározása, melynek 10 m/s feletti értéke jelez célszervkárosodást (48). Azok az intervenciók, melyek a $cfPWV$ -t csökkentik, vagy progresszióját az élettani 0,05–0,15 m/s/év szinten tartják, sikeresen lassítják az artériás öregedést. Ezek lehetnek életmódváltáshoz vagy gyógyszeres kezeléshez köthető beavatkozások.

Az életmód-változtatások közül a testmozgás $cfPWV$ -re gyakorolt jótékony szerepét látványosan demonstrálja Ashor és munkatársai 2014-

2. táblázat. A tonométeres és PPG-alapú artériás életkormérés összehasonlítása

Tonométeres PWV-mérés		Perifériás artériás életkor mérés (PPG-alapú)	
Erősség	Limitáció	Erősség	Limitáció
jó közelítéssel mutatja a centrális hemodinamikai viszonyokat	képzett operátor szükséges	könnyű használhatóság	számos külső faktorra érzékeny
gold standard mérési módszer	hosszabb mérési időigény	operátorindependens, otthoni mérésre is használható	távolabbi mérés az aortától – perifériás hatások is megjelennek a jelben
legtöbb publikált adat	drága eszköz	költséghatékony, könnyen skálázható, BigData analízissel további összefüggések tárhatóak fel	nem tökéletes a korreláció a gold standarddal

ben publikált metaanalízise (49). Negyvenkét vizsgálat 1627 betegének adatait elemezve azt találták, hogy az aerob testmozgás átlagosan 0,39 m/s-mal csökkentette a cfPWV-t, és ez a hatás markánsabb volt (1,0 m/s-es csökkenés) azoknál, akiknek merevebbek voltak az artériái (kiindulási PWV > 8,0 m/s). A rezisztenciaedzés jótékony hatását nem sikerült igazolni.

A testsúlycsökkentés cfPWV-re gyakorolt jótékony hatását írja le *Petersen* és munkatársai metaanalízise, melybe 20 vizsgálat 1259 alanyát vonták be (50). A fogyást a vizsgálatokban diétával, diétával és testmozgással vagy gyomorszűkítő műtéttel érték el. Eredményeik alapján 10%-os testsúlyvesztés a cfPWV-t 0,8 m/s-mal csökkenti.

A sóbevitel csökkentésének cfPWV-re gyakorolt hatását *D'Elia* és munkatársai vizsgálták 2018-ban publikált metaanalízisükben (51). Tizenegy vizsgálat 431 alanyának bevonásával viszonylag rövid (1–6 hetes) intervenciós idő és 5,13 g-mal csökkentett napi sóbevitel mellett a cfPWV szignifikáns mértékű, 2,84%-os csökkenését igazolták.

A gyógyszeres kezelés szintjén a vérnyomáscsökkentők egyértelműen markánsan csökkentik az artériás öregedést. *Shahin* és munkatársai metaanalízisének első részében öt vizsgálat 469 alanyának bevonásával azt találták, hogy az ACE-gátlók placebóval összehasonlítva 1,69 m/s-mal csökkentik a cfPWV-t (52). A közlemény második részében kilenc vizsgálat 378 alanyánál elemezték az ACE-gátlók hatását más gyógyszer-csoportokkal (ARB-k, kalciumcsatorna-blokkolók, β -blokkolók, diuretikumok) összehasonlítva, és nem találtak szignifikáns különbséget a cfPWV-csökkenésben.

A koleszterincsökkentőkről is igazolódott metaanalízis szintjén, hogy jótékonyan befolyásolják a cfPWV-t. *D'Elia* és munkatársai 11 bevont vizsgálat 573 alanyán igazolták a cfPWV 6,8%-os átlagos csökkenését széles tar-

3. táblázat. Az artériás öregedés megállítását célzó életmód-változtatási és gyógyszeres terápiás beavatkozások. Nowak KL és munkatársai közleménye alapján (58), módosítva

Életmód-változtató stratégia	Hatás	Evidencia
Aerob testmozgás	↓↔ artériás érfalmerevség ↓ vérnyomás	++
Testsúlycsökkentés	↓ artériás érfalmerevség ↓ vérnyomás	++++
Sóbevitel csökkentése	↓ artériás érfalmerevség ↓ vérnyomás	++++
Flavonoidok	↓ artériás érfalmerevség ↔ vérnyomás	+++
Egészséges diétás protokollok (DASH, mediterrán diéta)	↓ (?) artériás érfalmerevség ↓ vérnyomás	+
Gyógyszeres kezelés	Hatás	Evidencia
Antihipertenzív gyógyszerek	↓ artériás érfalmerevség ↓ vérnyomás	+++++
Statinok	↓ artériás érfalmerevség ↔ vérnyomás	+++++
mTOR-inhibitorok	↓ artériás érfalmerevség ↔ vérnyomás	+
AMPK-aktivátorok	↓ artériás érfalmerevség ↓ vérnyomás	+
Sirtuinaktivátorok	↓ artériás érfalmerevség ↓ ↔ vérnyomás	+
Anti-proinflammatorikus citokinkezelés	↓ artériás érfalmerevség ↔ vérnyomás	+
PPAR- γ -aktivátorok	(?) artériás érfalmerevség ↓ vérnyomás	+
Antifibroticus ágensek	(?) artériás érfalmerevség ↓ vérnyomás	+

↓ csökkenést jelez; ↔ gyenge vagy ellentmondásos bizonyítékot jelez; (?) elérhető adatok hiányát jelzi.

AMPK: adenosin-monofoszfát aktiválta proteinkináz, DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension, mTOR: a rapamycin mechanisztikus célpontja, PPAR: peroxisomaproliferátor aktiválta receptor. (A cfPWV mérésével megállapított változásokra vonatkoznak.)

ományban mozgó (2–14 hét) követési idő mellett (53).

Az antidiabetikumokkal kapcsolatban a

cfPWV-re gyakorolt hatásról kevesebb adattal rendelkezünk, de ezek is az artériás öregedés lassításának az irányába mutatnak. A metformin cfPWV-re kifejtett jótékony hatását egy randomizált, kontrollált vizsgálat igazolta 30 polycystás ovarium szindrómában szenvedő nőbetegen 12 hetes követés mellett. *Agarwal* és munkatársai vizsgálata a cfPWV 0,76 m/s-os csökkenését igazolta (54). Bár más hatóanyagokkal a cfPWV-re gyakorolt hatásról nincsenek jelentős tanulmányok publikálva, alacsonyabb evidenciaszint mellett, más módszerrel mért PWV-vel vagy egyéb artériás érfalmerevségi paraméterrel végzett vizsgálatok más antidiabetikumok esetében is az artériás öregedés lassítását sugallják (55–57).

A fenti eredmények alapján tehát kijelenthető, hogy életmód-változtatással, azon belül is elsősorban aerob testmozgással, testsúlycsökkentéssel és a sóbevitel csökkentésével, valamint antihipertenzív, koleszterincsökkentő és antidiabetikus gyógyszeres intervencióval hatékonyan lassítható az artériás öregedés. A 3. táblázat a fent említett és egyéb, részletesen terjedelmi korlátok miatt ebben a fejezetben nem tárgyalt módszerek artériás öregedést csökkentő hatásait és az ezzel kapcsolatos evidenciák szintjét foglalja össze *Nowak KL* és munkatársai közleménye alapján (58).

Következtetések

Az artériás öregedés a szervezet normáldősödéséhez képest a rizikófaktorok és genetikai tényezők hatására gyorsabb vagy lassabb folyamat lehet. Felismerésében az említett vascularis biomarkerek segíthetnek, az artériás vasculatura más-más területéről nyújtanak információkat, előnyük a noninvasivitásuk és a viszonylag könnyű elvégezhetőségük. Nem lehet kijelenteni, hogy egyik vagy másik vizsgálat jobb vagy erősebb lenne a másiknál, és akár önmagában elvégezve negatív lehet az eredményük. Emiatt a rendelkezésre álló módszerek közül minél többet érdemes elvégezni olyan aszimptomatikus egyének körében, akiket a klasszikus rizikóbecslés alapján a közepes kockázatú SCORE2-kategóriába sorolnánk, mivel esetükben a vascularis biomarkerek jelentősen befolyásolhatják a kockázatbesorolást, ezáltal elősegítve a döntést a kezelés megkezdéséről, illetve annak intenzitásáról, ráadásul a betegek által is követhető információkkal szolgálhatnak az artériás életkorokról. Az artériás öregedés késleltetésében számos életmódbeli és gyógyszeres terápia áll rendelkezésre. Az újabbban kifejlesztett, nagy tömegekben elvégezhető perifériás vizsgálómódszerek segíthetnek az artériás életkor meghatározását minél szélesebb körben elterjeszteni.

Irodalom

1. Lakatta EG. The reality of aging viewed from the arterial wall. *Artery Res* 2013;7(2):73-80. <https://doi.org/10.1016/j.artres.2013.01.003>
2. Ungvari Z, et al. Mechanisms of vascular aging. *Circ Res* 2018;123(7):849-67. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.311378>
3. Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing-Implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol* 2015;83:112-21. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2015.04.011>
4. Nakashima Y, Wight TN, Sueishi K. Early atherosclerosis in humans: role of diffuse intimal thickening and extracellular matrix proteoglycans. *Cardiovasc Res* 2008;79(1):14-23. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvn099>
5. Stary HC, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis. *American Heart Association. Circulation* 1992;85(1):391-405. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.85.1.391>
6. Jiang L, et al. Calpain-1 regulation of matrix metalloproteinase 2 activity in vascular smooth muscle cells facilitates age-associated aortic wall calcification and fibrosis. *Hypertension* 2012;60(5):1192-9. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.196840>
7. Shanahan CM. Mechanisms of vascular calcification in CKD-evidence for premature ageing? *Nat Rev Nephrol* 2013;9(11):661-70. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2013.176>
8. Wang M, et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007;50(1):219-27. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409>
9. Wang M, et al. Angiotensin II activates matrix metalloproteinase type II and mimics age-associated carotid arterial remodeling in young rats. *Am J Pathol* 2005;167(5):1429-42. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)61229-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)61229-1)
10. Csiszar A, et al. Caloric restriction confers persistent anti-oxidative, pro-angiogenic, and anti-inflammatory effects and promotes anti-aging miRNA expression profile in cerebrovascular endothelial cells of aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;307(3):H292-306. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00307.2014>
11. Springo Z, et al. Aging exacerbates pressure-induced mitochondrial oxidative stress in mouse cerebral arteries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70(11):1355-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu244>
12. Trudeau L. Central blood pressure as an index of antihypertensive control: determinants and potential value. *Can J Cardiol* 2014;30(5 Suppl):S23-8. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.03.010>
13. Namasivayam MA, O'Rourke MF. Aortic augmentation index and aging: mathematical resolution of a physiological dilemma? *Hypertension* 2010;56(1):e9-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.153742>
14. Nichols WW, et al. Effects of arterial stiffness, pulse wave velocity, and wave reflections on the central aortic pres-

- sure waveform. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008;10(4):295-303.
<https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.04746.x>
15. Mitchell GF, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004;43(6):1239-45.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000128420.01881.aa>
 16. Chrysant SG, Chrysant GS. The age-related hemodynamic changes of blood pressure and their impact on the incidence of cardiovascular disease and stroke: new evidence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16(2):87-90.
<https://doi.org/10.1111/jch.12253>
 17. Mitchell GF. Aortic stiffness, pressure and flow pulsatility, and target organ damage. *J Appl Physiol (1985)* 2018;125(6):1871-80.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00108.2018>
 18. Muiesan ML, et al. Pulsatile hemodynamics and microcirculation: evidence for a close relationship in hypertensive patients. *Hypertension* 2013;61(1):130-6.
<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00006>
 19. Vasan RS, et al. Interrelations Between Arterial Stiffness, Target Organ Damage, and Cardiovascular Disease Outcomes. *J Am Heart Assoc* 2019;8(14):e012141.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012141>
 20. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, et al. ESC Scientific Document Group: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-37.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
 21. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006;98(2A):21H-15H.
 22. Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
<https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>
 23. Nilsson PM, 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>
 24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
 25. Piepoli M, Hoes A, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.
 26. Williams B, Mancia G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018;1:1-98.
 27. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, 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;241:507-32.
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.05.007>
 28. Járjai Z, Farsang Cs. A Magyar Hypertonia Társaság szakmai irányelve. A hypertoniabetegség ellátásának szakmai irányelvei. *Hypert és Nephrol* 2018;22(Suppl.5):S1-S36.
 29. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S, Bavishi C, Laurent S. When an increase in central systolic pressure overrides the benefits of heart rate lowering. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(7):754-62.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.610>
 30. Wang K-L, Cheng H-M, Chuang S-Y, Spurgeon HA, Ting C-T, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens [Internet]* 2009 Mar [cited 2019 Aug 12];27(3):461-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330899>
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283220ea4>
 31. Protogerou A, Stergiou G, Vlachopoulos C, Blacher J, Achimastos A. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification. *Curr Pharm Des [Internet]*. 2009 Jan 1 [cited 2019 Aug 15];15(3):272-89. Available from: <http://www.eurekaselect.com/openurl/content.php?genre=article&issn=1381-6128&volume=15&issue=3&spage=272>
<https://doi.org/10.2174/138161209787354186>
 32. Patoulias D, Papadopoulos C, Stavropoulos K, Zografou I, Doumas M, Karagiannis A. Prognostic value of arterial stiffness measurements in cardiovascular disease, diabetes, and its complications: The potential role of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *J Clin Hypertens* 2020;22(4):562-71.
<https://doi.org/10.1111/jch.13831>
 33. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm 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). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf151>
 34. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018;39:2104-104.
 35. Horváth IG, Németh Á, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, et al. Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens [Internet]*. 2010 [cited 2022 Sep 30];28(10):2068-75. Available from: https://journals.lww.com/jhypertension/Fulltext/2010/10000/Invasive_validation_of_a_new_oscillometric_device.15.aspx
<https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833c8a1a>
 36. Hametner B, Wassertheurer S, Kropf J, Mayer C, Eber B, Weber T. Oscillometric estimation of aortic pulse wave velocity: comparison with intra-aortic catheter measurements. *Blood Press Monit [Internet]*. 2013 Jun [cited 2022 Sep 30];18(3):173-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23571229/>
<https://doi.org/10.1097/MBP.0b013e3283614168>
 37. Elgendi M. On the analysis of fingertip photoplethysmogram signals. *Curr Cardiol Rev [Internet]*. 2012 Feb [cited 2016 Oct 31];8(1):14-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22845812>
<https://doi.org/10.2174/157340312801215782>
 38. Imanaga I, Hara H, Koyanagi S, Tanaka K. Correlation between wave components of the second derivative of plethysmogram and arterial distensibility. *Jpn Heart J [Internet]*. 1998 Nov [cited 2016 Nov 27];39(6):775-84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10089939>
<https://doi.org/10.1536/ihj.39.775>
 39. Takazawa K, Tanaka N, Fujita M, Matsuoka O, Saiki T, Aikawa M, et al. Assessment of vasoactive agents and vascular aging by the second derivative of photoplethysmogram waveform. *Hypertens (Dallas, Tex 1979) [Internet]*. 1998 Aug [cited 2015 Feb 2];32(2):365-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9719069>
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.32.2.365>
 40. Charlton PH, Paliakait B, Pilt K, Blacher M, Zanelli S, Kulin D, et al. Assessing hemodynamics from the photoplethysmogram to gain insights into vascular age: A review

- from VascAgeNet. <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpheart.00392.2021>
41. Antali F, Kulin D, Lucz KI, Szabó B, Szűcs L, Kulin S, et al. Multimodal assessment of the pulse rate variability analysis module of a photoplethysmography-based telemedicine system. *Sensors* [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2022 Feb 2];21(16). Available from: [/pmc/articles/PMC8401087/https://doi.org/10.3390/s21165544](https://doi.org/10.3390/s21165544)
 42. Kulin D, Antali F, Kulin S, Wafa D, Lucz KI, Veres DS, et al. Preclinical, multi-aspect assessment of the reliability of a photoplethysmography-based telemonitoring system to track cardiovascular status. *Appl Sci* 2020;10(22):1-17. <https://doi.org/10.3390/app10227977>
 43. von Wowern E, Östling G, Nilsson PM, Olofsson P. Digital photoplethysmography for assessment of arterial stiffness: Repeatability and comparison with applanation tonometry. *West J* (editor). *PLoS One* [Internet]. 2015 Aug 20 [cited 2018 Jan 9];10(8):1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135659>
 44. Alivon M, Phuong TVD, Vignon V, Bozec E, Khettab H, Hanon O, et al. A novel device for measuring arterial stiffness using finger-toe pulse wave velocity: Validation study of the pOpmètre®. *Arch Cardiovasc Dis* [Internet]. 2015;108(4):227-34. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2014.12.003>
 45. Millasseau S, Kelly R, Ritter J, Chowienczyk P. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin Sci* 2002;103(4):371-7. <https://doi.org/10.1042/cs1030371>
 46. Clarenbach CF, Stoewhas AC, Van Gestel AJR, Latshang TD, Lo Cascio CM, Bloch KE, et al. Comparison of photoplethysmographic and arterial tonometry-derived indices of arterial stiffness. *Hypertens Res* 2012;35(2):228-33. <https://doi.org/10.1038/hr.2011.168>
 47. Fine J, Branam KL, Rodriguez AJ, Boonya-Ananta T, Ajmal, Ramella-Roman JC, et al. Sources of inaccuracy in photoplethysmography for continuous cardiovascular monitoring. *Biosensors* 2021;11. <https://doi.org/10.3390/bios11040126>
 48. Nemcsik J, Cseprenkai O, Tisler A. Measurement of arterial stiffness: A novel tool of risk stratification in hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017; 956:475-88. *PubMed PMID*: 27722956. Epub 2016/10/11. https://doi.org/10.1007/5584_2016_78
 49. Ashor AW, Lara J, Siervo M, Celis-Morales C, Mathers JC. Effects of exercise modalities on arterial stiffness and wave reflection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2014;9(10):e110034. *PubMed PMID*: 25333969. *PubMed Central PMCID*: PMC4198209. Epub 2014/10/22. [eng. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110034](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110034)
 50. Petersen KS, Blanch N, Keogh JB, Clifton PM. Effect of weight loss on pulse wave velocity: systematic review and meta-analysis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2015 Jan;35(1):243-52. *PubMed PMID*: 25414255. Epub 2014/11/22. [eng. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304798](https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.114.304798)
 51. D'Elia L, Galletti F, La Fata E, Sabino P, Strazzullo P. Effect of dietary sodium restriction on arterial stiffness: systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials. *Journal of Hypertension* 2018;36(4):734-43. *PubMed PMID*: 29084085. Epub 2017/10/31. [eng. https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001604](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001604)
 52. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis* 2012;221(1):18-33. *PubMed PMID*: 22209214. Epub 2012/01/03. [eng. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005)
 53. D'Elia L, La Fata E, Iannuzzi A, Rubba PO. Effect of statin therapy on pulse wave velocity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical and Experimental Hypertension* (New York, NY: 1993) 2018;40(7):601-8. *PubMed PMID*: 29420075. Epub 2018/02/09. [eng. https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1411498](https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1411498)
 54. Agarwal N, Rice SP, Bolusani H, Luzio SD, Dunseath G, Ludgate M, et al. Metformin reduces arterial stiffness and improves endothelial function in young women with polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 Feb;95(2):722-30. *PubMed PMID*: 19996308. Epub 2009/12/10. [eng. https://doi.org/10.1210/jc.2009-1985](https://doi.org/10.1210/jc.2009-1985)
 55. Webb DR, Davies MJ, Gray LJ, Abrams KR, Srinivasan B, Das S, et al. Searching for the right outcome? A systematic review and meta-analysis of controlled trials using carotid intima-media thickness or pulse wave velocity to infer antiatherogenic properties of thiazolidinediones. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2010;12(2):124-32. *PubMed PMID*: 19922476. Epub 2009/11/20. [eng. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01122.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01122.x)
 56. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolism* 2015;17(12):1180-93. *PubMed PMID*: 26343814. *PubMed Central PMCID*: PMC5057299. Epub 2015/09/08. [eng. https://doi.org/10.1111/dom.12572](https://doi.org/10.1111/dom.12572)
 57. Batzias K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Bletsas E, Stampoulglou PK, et al. Effects of newer antidiabetic drugs on endothelial function and arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes Research*. 2018;2018:1232583. *PubMed PMID*: 30622967. *PubMed Central PMCID*: PMC6304901. Epub 2019/01/10. [eng. https://doi.org/10.1155/2018/1232583](https://doi.org/10.1155/2018/1232583)
 58. Nowak KL, Rossman MJ, Chonchol M, Seals DR. Strategies for achieving healthy vascular aging. *Hypertension* 2018; 71(3):389-402. *PubMed PMID*: 29311256. *PubMed Central PMCID*: PMC5812814. Epub 2018/01/10. [eng. https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10439)