

**Luun mineraalitiheyden ja valtimojäykkyyden  
yhteys nuorilla aikuisilla**

Tiina Miettunen

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Lääketieteen laitos

Professori Ilkka Pörstin tutkimusryhmä

Joulukuu 2010

## Tiivistelmä

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Professori Ilkka Pörstin tutkimusryhmä

Tiina Miettunen: Luun mineraalitiheyden ja valtimojäykkyyden yhteys nuorilla aikuisilla

Kirjallinen työ, 36 s.

Ohjaaja: Professori Ilkka Pörsti

Joulukuu 2010

Suurten valtimoiden jäykistyminen ja luun mineraalitiheyden väheneminen ovat tiloja, jotka etenevät ikäännyttäessä ja monissa sairauksissa. Näiden tilojen välillä on havaittu yhteys monissa tutkimuksissa. Valtimoiden jäykistymistä aiheuttaa erityisesti niiden seinämän keskikerroksen kalsifikaatio. Kalsifikaation on todettu olevan aktiivinen prosessi, jossa suonen seinämän solut erilaistuvat luun solujen kaltaisiksi ja alkavat tuottaa luun kaltaista, suunta voimakkaasti jäykistävästä kudosta. Valtimoiden jäykistyminen, jota mittaa hyvin pulssiaallon etenemisnopeuden kasvu, saattaa johtaa sydämen vajaatoiminnan ja muiden vaikeiden sairauksien syntyyn. Luun mineraalitiheyden väheneminen saattaa puolestaan johtaa osteoporoosiin ja luun murtumiin.

Tässä poikkileikkaustutkimuksessa tarkasteltiin luun mineraalitiheyden yhteyttä pulssiaallon etenemisnopeuteen 257:llä 26–43-vuotiaalla terveellä nuorella aikuisella. Koko kehon impedanssikardiografialla mitattu pulssiaallon etenemisnopeus oli molemmilla sukupuolilla ikäryhmää vastaavalla tasolla. Naisilla se oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin miehillä (Md 7.0 (6.6, 7.8) vs 7.7 (6.7, 8.9),  $p = 0.001$ ). Ikään ja sukupuoleen suhteutettu lannenikamien mineraalitiheyden z-score oli naisilla yli ja miehillä hieman alle viiteryhmänsä arvojen (Md 0.15 (-0.50, 1.10) vs -0.20 (-0.90, 0.80)). Naisten ja miesten z-score-arvot erosivat toisistaan tilastollisesti merkitsevästi ( $p = 0.012$ ). Pulssiaallon etenemisnopeus oli heikosti mutta tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä L2–L4-nikamien z-score-arvoon miehillä siten, että mitä suurempi oli pulssiaallon etenemisnopeus, sitä pienempi oli luun mineraalitiheys ( $r = -0.300$ ,  $p < 0.01$ ). Ilmiötä ei havaittu naisilla ( $r = 0.007$ ).

Lähempi tarkastelu kuitenkin osoitti, että ilmiötä selittivät miehillä muut tekijät, eikä pulssiaallon etenemisnopeuden ja vähäisemmän luun mineraalitiheyden välillä havaittu monimuuttuja-analyysissä enää tilastollista merkitsevyyttä. Tämä voi myös johtua melko pienestä aineistosta ja tutkittujen iästä. On mahdollista, että yhteys verisuonijäykistymisen ja alhaisen luun mineraalitiheyden välillä pystyttäisiin osoittamaan suuremmassa aineistossa vanhemmilla henkilöillä. Mikäli tämä yhteys pystyttäisiin osoittamaan nuorilla aikuisilla, olisi perusteltua etsiä merkkejä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintahäiriöistä niiltä, joilla ilmenee alentunutta luun mineraalitiheyttä – ja päinvastoin. Riittävän ajoissa aloitettu interventio, oli se sitten elintapoihin liittyvä tai farmakologinen, vähentäisi tehokkaasti sekä luuston että sydän- ja verenkiertoelimistön toimintahäiriöitä ja niistä seuraavien sairauksien ilmaantuvuutta.

## Lyhenteet

AFOS	Alkalinen fosfataasi
BMC	Bone mineral content (luun mineraalimäärä)
BMD	Bone mineral density (luun mineraalitiheys)
BMP	Bone morphogenic protein (luun morfogeeninen proteiini)
BMI	Body mass index
Cbfa-1	Core-binding factor alpha-1 (transkriptiofaktori)
CRP	C-reaktiivinen proteiini
DEXA	Dual-energy x-ray absorptiometry
EKG	Elektrokardiografia
HDL	High density lipoprotein
IGF	Insulin-like growth factor (insuliinin tapainen kasvutekijä)
IKG	Impedanssikardiografia
IL	Interleukiini
L2–L4	Lannenikamat 2–4
LASERI	Lasten sepelvaltimotaudin riskitekijät -tutkimus
LDL	Low density lipoprotein
Md	Mediaani
MGP	Matrix Gla protein
MMP	Matrix metalloproteinase
OCN	Osteokalsin
OPG	Osteoprotegeriini
OPN	Osteopontin
OSI	Osteo-sono-indeksi
PDGF	Platelet-derived growth factor (verihiutaleperäinen kasvutekijä)
PTH	Parathyroidhormone (lisäkilpirauhashormoni)
PWV	Pulse wave velocity (pulssiaallon etenemisnopeus)
Q <sub>1</sub> , Q <sub>3</sub>	Ala- ja yläkvartiili
RANK(L)	Receptor activator of nuclear factor-KB (ligandi)
SD	Standard deviation (keskihajonta)
TGF	Transforming growth factor (transformoiva kasvutekijä)
TNF	Tumor necrosis factor (tuumorinekroositekijä)

## Sisällys

1. JOHDANTO.....	1
1.1  Valtimopuun ja valtimoiden rakenne .....	1
1.2  Suurten elastisten valtimoiden toiminta.....	2
2. SUURTEN VALTIMOIDEN JÄYKISTYMINEN .....	2
2.1  Valtimojäykkyyden mittaamenetelmät.....	3
2.1.1  Pulssiaallon etenemisnopeus.....	3
2.1.2  Impedanssikardiografia .....	4
2.2  Valtimoiden muutokset.....	5
2.2.1 <i>Tunica intiman</i> muutokset .....	6
2.2.2 <i>Tunica median</i> muutokset .....	7
2.2.3  Kalsifioitumisen mekanismit .....	9
2.3  Valtimoiden jäykistymiseen vaikuttavat tekijät .....	10
2.3.1  Sukuuoli .....	10
2.3.2  Ylipaino .....	12
2.3.3  Munuaisten vajaatoiminta ja diabetes .....	12
2.4  Valtimoiden jäykistymisen seuraukset .....	12
3. LUUN MINERAALITIHEYS .....	14
3.1  Luun koostumus ja aineenvaihdunta .....	14
3.2  Luun mineraalitiheyden väheneminen .....	16
3.3  Luun mineraalitiheyden mittaus .....	17
4. LUUN MINERAALITIHEYDEN YHTEYS VALTIMOIDEN JÄYKISTYMISEEN .....	17
5. TUTKIMUS .....	24
5.1  Aineisto .....	24
5.2  Menetelmät .....	24
5.2.1  Pulssiaallon etenemisnopeuden mittaus .....	24
5.2.2  Luun mineraalitiheyden mittaus.....	25
5.2.3  Muut mittaukset.....	25
5.2.4  Tilastolliset menetelmät.....	26
6. TULOKSET .....	26
6.1  Perustiedot.....	26
6.2  Pulssiaallon etenemisnopeus ja luun mineraalitiheys .....	27
7. POHDINTA.....	32
LÄHTEET .....	34

## 1. JOHDANTO

### 1.1 Valtimopuun ja valtimoiden rakenne

Sydän pumpppaa jatkuvasti verta kovalla paineella vasemman kammion kautta aorttaan ja sieltä systeemiseen verenkiertoon sekä huomattavasti alhaisemmalla paineella oikean kammion kautta keuhkovaltimorunkoon (*truncus pulmonalis*) ja sieltä keuhkoverenkiertoon. Aortan kautta lähtevä jatkuvasti haarautuva systeemisen verenkierron valtimopuu vie runsashappista verta kaikkialle elimistöön. Tämän valtimopuun suonet voidaan jakaa kolmeen päätyyppiin niiden koon perusteella. Suurimmilla elastisilla valtimoilla tarkoitetaan aorttaa ja sen päähaaroja: käden ja pään valtimorunkoa (*truncus brachiocephalicus*) sekä oikeaa ja vasenta yhteistä päänvaltimoa (*a. carotis communis*), solisvaltimoa (*a. subclavia*) ja yhteistä lonkkavaltimoa (*a. iliaca communis*). Keskikokoisilla nk. muskulaarivaltimoilla tarkoitetaan edellisistä haarautuvia valtimoita, joiden halkaisija on yleensä alle 1 cm:n. Todellisuudessa muutos suurista elastisista valtimoista muskulaarivaltimoihin tapahtuu vähitellen siirryttäessä kohti ääreisverenkiertoa. Arteriolit ovat pienimpiä jakelevia valtimoita, joiden läpimitta on alle 0,1 mm. Ne jakelevat valtimoveren kapillaareihin (halkaisija 4–10 µm), joiden seinämien lävitse varsinainen kaasujen, ravinteiden sekä aineenvaihdunnan tuotteiden kuljetus kohdekudoksissa tapahtuu. (Ross & Pawlina, 2006)

Valtimoiden seinämä rakentuu kolmesta kerroksesta, niin kutsutusta *tunicasta*, joiden rakenneosien suhteet vaihtelevat riippuen valtimon koosta. Sisimmässä kerroksessa, *tunica intimassa* on basaali laminaan kiinnittyneiden endoteelisolujen koko suonen sisäpuolen peittävä kerros sekä sen ulkopuolella sidekudoskerros, jossa on elastisia ja kollageenisäikeitä sekä sileälihasta. Endoteelisolukerroksella on monia tärkeitä tehtäviä, jotka liittyvät erilaisten hormonien, entsyymien, kasvutekijöiden ja verisuonitonuksen säätelijäaineiden synteesiin ja eritykseen. Lisäksi endoteelikerros toimii valikoivana kulkuesteenä sekä säätelee veren hyytymistä. (Ross & Pawlina, 2006)

Valtimoiden keskikerros, *tunica media* on paksu sidekudoskerros, jossa on vaihteleva määrä elastisia ja kollageenisäikeitä sekä sileälihasta riippuen valtimon koosta. *Tunica media* ja *intiman* erottaa toisista huokoinen elastinen lamina. Valtimon uloin kerros, *tunica adventitia* on sidekudoskerros, jossa on keskikerrosta enemmän kollageenisäikeitä elastisten säikeiden lisäksi. Suurimmissa valtimoissa *tunica adventitiaan* tulee omia, valtimoita ruokkivia suonia (*vasa vasorum*) sekä hermoja (*nervi vasorum*). Lisäksi *tunica adventitiassa* on sidekudossoluja ja immuunipuolustuksen soluja, makrofageja. Uloin kerros kiinnittää verisuonen ympäröivään sidekudokseen. *Tunica adventitian* kollageenisäikeillä on tärkeä tehtävä tukea valtimoa ja estää sitä laajenemasta yli

fysiologisten rajojensa sydämen systolen aiheuttamien paineaaltojen venyttäessä suonta. (Ross & Pawlina, 2006)

## 1.2 Suurten elastisten valtimoiden toiminta

Valtimopuulla on kaksi tehtävää: ohjata verta sitä tarvitseviin elimiin sekä vaimentaa sydämen pumppauksesta aiheutuva pulsoiva veren virtaus siten, että kapillaarisuonitossa veri virtaa tasaisesti. Vaimentaminen perustuu pääosin suurten elastisten valtimoiden seinämien keskikerroksen toimintaan. (O'Rourke & Hashimoto, 2007)

Suurten valtimoiden keskikerroksessa vuorottelevat sileälihaskerrokset sekä niiden välissä elastisten säikeiden kerrokset, jotka ovat järjestäytyneet lamelleiksi. Elastiset säikeet sisältävät pääkomponenttinaan elastiiniproteiinia, joka kykenee venymään huomattavasti alkuperäisestä mitastaan ja laskostumaan jälleen takaisin. Lisäksi keskikerroksessa on lujuutta antavaa kollageeniproteiinia. (Ross & Pawlina, 2006) Suurten valtimoiden pulssin vaimennusteho perustuu elastiinin kimmoisuuteen sekä kollageenin kuormituksenkestokykyyn. Näiden rakenteiden avulla suuret valtimot kykenevät myös hetkeksi varastoimaan sydämen systolen aikana lähettämän pulssin energiaa ja vapauttamaan sitä diastolen aikana, mikä tasoittaa veren virtausta. Tätä kykyä kutsutaan komplianssiksi, ja mitä suuremmasta ja lähempänä sydäntä olevasta valtimosta on kyse, sitä parempi komplianssi sillä tulisi olla, jotta veri virtaisi optimaalisesti. (O'Rourke & Hashimoto, 2007) Komplianssi voidaan laskea käyttämällä seuraavaa yhtälöä (Hamilton;Lockhart;Quinn;& McVeigh, 2007):

C	= komplianssi
$\Delta V$	= suonen tilavuuden muutos
$\Delta P$	= verenpaineen muutos

Tässä tutkimuksessa arvioitiin luun mineraalitiheyden vähentymisen yhteyttä verisuonten jäykistymiseen terveillä nuorilla aikuisilla.

## 2. SUURTEN VALTIMOIDEN JÄYKISTYMINEN

Ajan kuluessa suurissa valtimoissa tapahtuu muutoksia, joiden seurauksena suonet jäykistyvät. Tällaisia muutoksia aiheuttavat ikääntymisen lisäksi myös erilaiset patologiset tilat, kuten verenpaineen nousu, diabetes, munuaisten vajaatoiminta ja arterioskleroosi. Muutokset eivät ole toisistaan riippumattomia. Jäykistymisprosessissa vaikuttavat sekä mekaaniset että solu- ja molekyyli-tason muutokset.

## 2.1 Valtimojäykkyyden mittaamenetelmät

Sydän- ja verisuonisairauksien riskien arviointiin on tarjottu monia seerumista mitattavia biomarkkereita, esimerkiksi homokysteiiniä tai C-reaktiivista proteiinia (CRP). Kuitenkin tällaiset seerumista mitattavat arvot tarjonnevat vain hetkittäisen tilannekuvan eivätkä kerro valtimoiden kumuloituneesta vaurioitumisesta. Suurten valtimoiden jäykkyys kertoo valtimoiden todellisesta vauriosta. (Nilsson;Boutouyrie;& Laurent, 2009)

Yksinkertaisista kliinisistä tutkimuksista pulssipaineen nousu kertoo verisuonien jäykistymisestä. Pulssipaine lasketaan vähentämällä systolisesta verenpaineesta diastolinen. Jäykissä verisuonissa systolinen verenpaine yleensä nousee diastolisen laskiessa hieman tai pysyessä samana. Pulssipaine on kuitenkin epäsuora ja melko karkea verisuonten jäykistymisen mittari, johon vaikuttavat monet muutkin seikat, kuten sydämen iskutilavuus, syke ja supistuvuus. (Hamilton;Lockhart;Quinn;& McVeigh, 2007)

Valtimoiden jäykkyyttä voidaan mitata myös tarkemmilla menetelmillä, kuten mittaamalla suonen paikallista komplianssia, analysoimalla pulssiaallon muotoa, laskemalla valtimoiden jäykkyyksindeksi toistetuista verenpainemittauksista ja mittaamalla pulssiaallon etenemisnopeutta. Kaulavaltimon ja reisivaltimon väliltä mitattua pulssiaallon etenemisnopeutta pidetään verisuonijäykkyyksmittareiden kultaisena standardina.

(Hamilton;Lockhart;Quinn;& McVeigh, 2007) Lisäksi pulssiaallon etenemisnopeutta voidaan pitää suorana verisuonijäykkyyden mittarina. Muita verisuonijäykkyyttä mittaavia suureita voidaan pitää verisuonijäykkyyden surrogaatteina. (Nilsson;Boutouyrie;& Laurent, 2009)

### 2.1.1 Pulssiaallon etenemisnopeus

Pulssiaallon etenemisnopeudella tarkoitetaan nopeutta, jolla sydämen aiheuttama mekaaninen painepulssi etenee verisuonistossa. Sillä ei siis tarkoiteta itse veren etenemisnopeutta, joka luonnollisesti on paljon hitaampi. Teoreettisesti pulssiaallon etenemisnopeus voidaan laskea Moens-Kortewegin yhtälön avulla seuraavasti (Hamilton;Lockhart;Quinn;& McVeigh, 2007):

---

PWV	= pulssiaallon etenemisnopeus (pulse wave velocity)
Youngin moduuli	= kimmoisuuteen liittyvä, ainekohtainen vakio
h	= suonen seinämän paksuus
r	= suonen säde
$\rho$	= veren tiheys

Kaavassa Youngin moduuli kertoo verisuonen seinämän kimmoisuuden ja mitä suurempi on Youngin moduuli, sitä jäykemmät ovat suonet ja sitä nopeammin pulssiaalto liikkuu.

Pulssiaalto etenee valtimopuussa, kunnes se saavuttaa voimakkaasti haarautuvat perifeeriset suonet. Tästä "seinämästä" pulssiaalto heijastuu takaisin. Suonistossa, jonka komplianssi on hyvä, pulssiaalto etenee riittävän hitaasti siten, että heijastunut palaava pulssiaalto saavuttaa nousevan aortan sydämen systolen loppuvaiheessa tai diastolen alussa. Sydämelle verta kuljettavat sepelvaltimot, jotka haarautuvat aortan tyvestä heti läpän jälkeen, pääsevät täyttymään, kun aorttaläppä sulkeutuu ja diastole alkaa. Kun heijastunut pulssiaalto saavuttaa aortan tyven diastolen alussa, virtaus sepelvaltimoihin lisääntyy ja sydämen toiminta paranee.

Käytännössä pulssiaallon etenemisnopeus voidaan yksinkertaisimmin määrittää mittaamalla pulssiaallon etenemiseen kulunut aika kahden mittauspisteen välillä (Hirata;Kawakami;& O'Rourke, 2006). Pulssiaallon etenemisnopeutta voidaan mitata erilaisilla menetelmillä. Tavallisimpia ovat doppler-ultraääneen tai mekanoelektriseen transduktioon perustuvat menetelmät. Myös koko kehon impedanssikardiografian (IKG) etuna on, että se ei ole invasiivinen menetelmä, vaan hemodynaamisia suureita mitataan iholle kiinnitettävien antureiden avulla. Se ei myöskään vaadi mittajaalta aktiivista osallistumista itse mittaustapahtumaan, mikä vähentää virhelähteitä.

### 2.1.2 Impedanssikardiografia

IKG on menetelmä joka perustuu rintaontelon sähköisen impedanssin vaihteluun pulsoivan veren virtauksen mukaan. Kun menetelmää käytetään mittaamaan pulssiaallon etenemisnopeutta, pulssin tietty kohta rekisteröidään impedanssin muutoksena aortan kaareissa iholla olevien elektrodien avulla. Sama pulssiaalto mitataan hyvin lyhyen ajan kuluttua distalisemmin esim. polvivaltimon (*a. poplitea*) kohdalla. Tietokoneistettu IKG-laitteisto "täsmää" pulssit sydämen elektrokardiografia (EKG) -rekisteröinnin avulla. Kun yhden pulssin kulkuun kulunut aika on rekisteröity, IKG-laitteisto laskee pulssiaallon etenemisnopeuden, kun mittauspaiikkojen etäisyys toisistaan on tiedossa. (Kööbi;Kähönen;Iivainen;& Turjanmaa, 2003), (Koivistoinen, ym., 2007)

Kööbi ym. (2003) arvioivat validointitutkimuksessaan koko kehon IKG-menetelmän luotettavuutta pulssiaallon etenemisnopeuden mittauksessa ja vertasivat sitä standardina pidettyyn doppler-ultraäänimenetelmään. Koska IKG-menetelmällä saatiin pulssiaallon etenemisnopeudelle systemaattisesti hieman suurempia lukuarvoja, Kööbi ym. (2003) määrittivät ja validoivat kaavan, joka muuntaa tuloksen vastaamaan doppler-ultraäänimenetelmällä saatuja lukuarvoja. Alla olevaa yhtälöä voidaan käyttää pulssi-



aallon etenemisnopeuden laskemiseen IKG-menetelmällä saadusta arvosta ( $r = 0.91$ ,  $p < 0.0001$ ). (Kööbi;Kähönen;Iivainen;& Turjanmaa, 2003)

PWV = pulssiaallon etenemisnopeus

PWV<sub>ICG</sub> = pulssiaallon etenemisnopeus IKG-menetelmällä mitattuna

IKG-menetelmä on osoitettu toistettavaksi ja luotettavaksi pulssiaallon etenemisnopeuden mittauksessa (Kööbi;Kähönen;Iivainen;& Turjanmaa, 2003).

Koivistoinen ym. (2007) määrittivät IKG-menetelmällä pulssiaallon etenemisnopeudelle vertailuarvot 283 terveellä 26–75-vuotiaalla suomalaisella aikuisella (Taulukko 1).

**Taulukko 1. Pulssiaallon etenemisnopeuden vertailuarvot terveillä aikuisilla**

Ikä (v)	Naiset (m/s)			Miehet (m/s)		
			n			n
26–41	7.0	± 1.2	47	7.0	± 1.0	71
42–59	9.1	± 1.5	57	8.2	± 1.6	59
60–75	10.7	± 1.7	26	10.4	± 2.9	23
Kaikki	8.9	± 1.8	130	8.1	± 2.0	153

Lähde: (Koivistoinen, ym., 2007)

## 2.2 Valtimoiden muutokset

Verisuonten kovettumista, skleroosia ja kalsinoosia, esiintyy sekä *tunica intimassa* että *tunica mediassa* ja jossain määrin jopa *tunica adventitiassa*. Sitä esiintyy paitsi suurissa, myös pienemmissä valtimoissa, jopa arterioleissa. Potilailla, joiden keuhkoverenkierron verenpaine on koholla, myös pulmonaalivaltimot saattavat kalkkeutua. Jopa laskimot saattavat kalkkeutua. (Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004)

Valtimoiden skleroosit eli arterioskleroosit jaetaan tyypillisesti ateroskleroosiin, joka on *tunica intiman* muutos, arterioloskleroosiin, jossa pienet valtimot ja arteriolit kovettuvat sekä *tunica median* skleroosiin (Kumar;Abbas;& Fausto, 2005). Median sklerooseja ovat muskulaarivaltimoissa tavattava Mönckebergin skleroosi sekä median elastokalsinoosi. Jotkut pitävät näitä kahta samana sairautena, ja niillä onkin monia yhteneävyyksiä (Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004). Kuitenkin elastokalsinoosissa kalkkeutuvat voimakkaimmin suuret elastiset valtimot eivätkä muskulaarivaltimot.

Valtimoiden kovettuminen eli skleroosi ja jäykistyminen ovat eri asioita. Skleroosi saa kuitenkin aikaan valtimoiden voimakasta jäykistymistä. Merkittävimpänä valtimoiden jäykistäjänä voidaan pitää *tunica median* kollageenin ja elastiinin muutoksia sekä kalsifikaatiota ja skleroosia (Dao;Essalihi;Bouvet;& Moreau, 2005). Kuitenkin myös ateroskleroosin on todettu jäykistävän valtimoita (van Popele, ym., 2001). Vaikka *tunica in-*

*timan* ja *tunica median* muutokset ovat erillisiä patofysiologisia tiloja, on niillä kuitenkin monia yhtäläisyyksiä.

### 2.2.1 *Tunica intiman* muutokset

Ateroskleroosi on yleisin tyyppi arteriosklerooseista eli valtimon kovettumataudeista. Se on *tunica intima*a vaurioittava sairaus, ja nykyään sitä pidetään kroonisena tulehdussairautena, johon johtavat verisuonimuutokset alkavat usein jo hyvin varhain. Jo ensimmäisellä vuosikymmenellä verisuonten sisäseinämässä voidaan havaita rasvajuosteita. Näitä ei kuitenkaan välttämättä pidetä ateroskleroosin aihioina, vaikka ne saattavat myös sitä olla. Varsinaisen ateroskleroosin kehittyminen alkaa usein kolmannella vuosikymmenellä. (Kumar;Abbas;& Fausto, 2005)

Ateroskleroosi alkaa kehittyä, kun verisuonten endoteeli joutuu jatkuvalla rasitukselle ja sen seurauksena vaurioituu. Vaurioittavina tekijöinä saattavat olla esimerkiksi veren turbulenti virtaus tai jatkuva korkea lipidipitoisuus. Vaurioitunut endoteeli alkaa tuottaa adheesiomolekyylejä, jotka houkuttelevat veren tulehdussoluja, kuten monosyyttejä ja T-lymfosyyttejä, siirtymään endoteelin läpi *tunica intimaan*. Kudoksessa monosyytit muuttuvat makrofageiksi ja erittävät sytokiineja, kuten interleukiini (IL) 1:tä ja tuumorinekroositekijä (TNF)  $\alpha$ :aa, jotka edelleen lisäävät veren tulehdussolujen adheesiota endoteeliin. Verisuonen seinämään syntyy krooninen inflammatorinen tila. Endoteelin erittämät kasvutekijät stimuloivat myös sileälihassolujen siirtymistä *tunica mediasta* elastisen laminan läpi *tunica intimaan*. *Tunica intimassa* sileälihassolut alkavat tuottaa suuria määriä soluväliainetta, mm. kollageenia, joka saa *intiman* seinämän paksuuntumaan. Sekä makrofagit että sileälihassolut muuttuvat nk. vaahtosoluiksi, kun niiden sisälle alkaa kertyä verenkierrosta endoteelin läpi kulkeutunutta ja endoteelin vapaiden radikaalien hapettamaa LDL (low density lipoprotein) -kolesterolia. Näin syntyy valtimon sisäseinämään täysin kehittynyt ateroskleroottinen plakki, jossa on lipidien ja kuoleiden solujen ym. nekroottisen materian täyttämä rasvasydän, ja sitä peittää valtimon luumenin puolella ”sidekudoslakki”. Syntynyt ateroskleroottinen plakki saattaa kalsifioitua. Plakki pullistuu valtimon luumeniin, ja sen aiheuttamalla stenoosilla, repeämisellä tai siihen muodostuneella verihyytymällä saattaa olla vakavia, jopa kuolemaan johtavia seurauksia. (Kumar;Abbas;& Fausto, 2005)

Ateroskleroottisia plakkeja muodostuu yleensä sellaisiin kohtiin verisuonistoa, joissa veren virtaus on turbulenttia, kuten aorttaan, karotisvaltimoihin ja lonkkavaltimoihin, suurempiin muskulaarivaltimoihin, kuten koronaarivaltimoihin ja suurempien valtimoiden haarautumiskohtiin. Ateroskleroosille on monia riskitekijöitä, kuten ikä, sukupuoli – miehet sairastuvat useammin, mutta myös naiset etenkin menopaussin jälkeen –, geneettiset seikat, hyperlipidemia, kohonnut verenpaine, tupakointi, diabetes ja kohonnut seerumin homokysteiinipitoisuus. (Kumar;Abbas;& Fausto, 2005)

Ateroskleroosin yhteyttä valtimoiden jäykistymiseen on tutkittu useissa tutkimuksissa. Tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Suuressa Rotterdamin seurantatutkimuksessa valtimoiden jäykistymisellä havaittiin yhteys ateroskleroosiin. Ateroskleroosin todettiin kasvattavan pulssiaallon etenemisnopeutta. (van Popele, ym., 2001) Valtaosalla ateroskleroosia sairastavilla potilailla valtimoiden plakit kalsifioituvat. Kalsifioituneen ateroskleroottisen plakin on todettu olevan 4–5 kertaa jäykempää kuin sellaisen plakin, jossa mineralisaatiota ei ole tapahtunut (Lee;Grodzinsky;Frank;Kamm;& Schoen, 1991).

Myös toisen suuntaisia tutkimustuloksia on julkaistu. Qureshi ym. (2007) eivät havainneet yhteyttä aortan suurimman intima-mediapaksuuden, jota yleisesti käytetään ateroskleroosin mittarina ja valtimoiden jäykistymistä kuvaavien pulssipaineen ( $r = 0.10$ ,  $p = 0.35$ ) tai pulssiaallon etenemisnopeuden ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.76$ ) välillä (Qureshi, ym., 2007). Ateroskleroottiset plakit ovatkin tyypillisesti nodulaarisia ja fokaalisia eivätkä siten välttämättä jäykistä suonta voimakkaasti vaikka olisivat kalsifioituneita. Toisaalta plakit saattavat myös yhdistyä ja tämä saattaa lisätä jäykistymistä. Joka tapauksessa valtimoiden jäykistymistä ilmenee myös ilman ateroskleroosia.

### 2.2.2 *Tunica median* muutokset

Suurten valtimoiden keskikerros altistuu fyysiselle rasitukselle, kun veren pulsoiva virtaus aiheuttaa suonille jatkuvaa venymistä ja palautumista. Tämän seurauksena keskikerros väsy ikäännyttäessä. Vaikka elastiini-proteiinisäikeet ovat hyvin pysyvää materiaalia, alkavat ne ajan kuluessa rasituksessa heiketä ja niistä muodostuneet lamellit särkyä. Lisäksi lamellien kiinnittyminen sileälihaskerroksiin heikkenee. Ristisidokset elastiinifibrillien välillä katkeilevat. Elastiinin näin heiketessä yhä enemmän verisuoneen kohdistuva rasitus siirtyy jäykän kollageenin kannettavaksi ja sen määrä lisääntyy jatkuvan rasitusstimuluksen seurauksena. Verenpaineen kohoaminen lisää rasitusstimulusta. (O'Rourke & Hashimoto, 2007) Suurten elastisten valtimoiden onkin todettu olevan jäykempiä potilailla, jotka sairastavat essentiaalia verenpainetauti. Siten myös pulssiaallon etenemisnopeuden on todettu olevan suurempi näillä potilailla verrattuna normotensiiveihin. (McEniery;Wilkinson;& Avolio, 2007)

Fysikaalisten ilmiöiden lisäksi myös kemialliset tekijät rapauttavat elastiinia. Oksidatiivinen stressi, joka lisääntyy ikäännyttäessä, sekä erilaiset mm. valkosolujen erittämät sytokiinit saattavat aktivoida elastiinia hajottavia entsyymejä. Edelleen ikäännyttäessä elimistön makromolekyylit, mukaan lukien kollageeni ja elastiini, glykosyloituvat ja niihin syntyy kemiallisia poikkisidoksia. Tämä rikkoo niiden kolmiulotteisen rakenteen ja tekee niistä jäykkiä. Valtimoseinämän sileälihassolujen määrä vähenee ja korvautuu sidekudoksella. Jäljelle jääneet solut hypertrofioituvat. (Dao;Essalihi;Bouvet;& Moreau, 2005)

Edellä kuvattu kollageeni- ja elastiinimolekyylien ristisidosten kudelman häiriintyminen aiheuttaa proteiinimatriksin heikkenemistä, joka herkistää verisuonen seinämän kalsiumin ja fosforin aiheuttamalle mineralisaatiolle. Tämä *tunica median* kalsifikaatio on runsainta siellä, missä on eniten vioittunutta elastiinia. Tästä syystä juuri suuret elastiset valtimot jäykistyvät. Elastiinin rapautuessa siitä tulee polaarisempaa, mikä helpottaa mineralisaatiota. Elastokalsinoosi ei kuitenkaan ole vain yksinkertainen passiivinen prosessi, jossa kalsiumia sakkautuu elastiiniin, vaan siihen vaikuttavat myös monet solu- ja molekyylitason muutokset. (Atkinson, 2008)

Elliot ja McGarth (1994) osoittivat eri-ikäisten *postmortem*-kudosleikkeistä, että aortan kalsifikaatio lisääntyi läpi elämän. Aortan keskikerroksen kalsiumpitoisuus 35-kertaistui ikäännyttäessä 20-vuotiaasta 90-vuotiaaksi. Tässä ei ollut mukana ateroskleroottisten plakkien kalsiumia. Kalsifikaatio oli runsainta keskikerroksen keskimmaisessä osassa, missä elastiinia on eniten. Kalsifikaation eteneminen oli vahvasti yhteydessä ikäännyttämiseen ( $r = 0.845$ ). (Elliott & McGrath, 1994)

*Tunica median* kalsifikaatiota tapahtuu itsenäisesti riippumatta *intiman* muutoksista. Se on prosessi, joka etenee ikäännyttäessä sekä tietyissä taudeissa, kuten diabeteksessä ja munuaisten vajaatoiminnassa, ja voi pahimmillaan muodostaa valtimon ympärille rengasmaisen mineraalikerroksen, joka luonnollisesti jäykistää suonta huomattavasti. (Proudfoot & Shanahan, 2001) Valtimon sisäkerroksen ateroskleroosi sen sijaan on ennen kaikkea verisuonen tukkeuttaja, vaikka sillä todennäköisesti on osuutensa valtimoiden jäykistymisessä, etenkin silloin, kun se on laaja-alaista ja kalsifioitunutta.

Etiologialtaan nämä patologiset tilat ovat myös erilaisia. Ateroskleroosi on tulehdussairaus toisin kuin median kalsinoosi. Keskikerroksen kalsifikaatiota on kuvattu pitkäikäisillä ja suurikokoisilla villieläimillä, kuten norsulla ja kirahvilla. Villieläimillä ei ateroskleroosia esiinny. Lisäksi valtimon keskikerroksen kalsifioituminen on kuvattu jo vuosisatoja sitten – jopa Egyptin muumioilta on sitä löydynt – siis kauan ennen elintason kohoamiseen liitetyn ”ateroskleroosiepidemian” puhkeamista. (Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004)

Lopuksi on mietitty, mikä on syynä siihen, että verisuonet ylipäätään alkavat kalsifioitua, ja onko elimistöllä tähän jokin ”tarve”. Eräs selitys on, että kalsifikaatio olisi jonkinlainen korjausmekanismi verisuonen seinämän vaurioon. Erään teorian mukaisesti verisuonet vastaavat niihin kohdistuvien voimien aiheuttamaan stressistimulukseen hie-man samoin kuin ihmisen luusto vastaa rasisstimulukseen ja rakentaa uudelleen luum-palkit siten, että ne parhaiten kestävät rasisusta. Kun *tunica median* elastiinisäikeet veren virtauksen aiheuttamien voimien alla väsyvät ja pikkuhiljaa rapautuvat, elimistö ”vahvistaa” verisuonta kalsiumilla. (Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004)

### 2.2.3 Kalsifioitumisen mekanismit

Valtimoiden kalsifikaatio lienee yleensä dystrofista kalsifikaatiota, jossa kalsiumsuoloja kerääntyy tiettyihin kudoksiin seerumin kalsiumpitoisuuden ollessa normaali. Metastaattisessa kalsifikaatiossa taas seerumin kalsiumpitoisuus on koholla ja sen seurauksena kalsiumia sakkautuu muutoin normaaliin pehmytkudokseen. Hyperkalsemia edesauttaa myös dystrofista kalsifikaatiota. (Kumar;Abbas;& Fausto, 2005)

On pitkään mietitty, onko valtimoiden kalsifikaatio aktiivinen vai passiivinen tapahtuma. Passiivista hypoteesia tukee tieto, että erilaisissa tautitiloissa kalsiumia ja fosfaattia usein kiteytyy sinne, missä tapahtuu kudoksen degeneraatiota ja nekroosia.

(Hofbauer;Brueck;Shanahan;Shoppet;& Dobnig, 2007) Osa valtimoiden seinämiin kerääntyneestä kalsiumista onkin amorfista ja siten passiivisesti kerääntynyttä. Saattaa olla, että se toimii prekursorina luun tyyppisen kudoksen muodostumiselle. Ateroskleroosissa passiivista kalsifikaatiota indusoivat esimerkiksi plakissa muodostuvat matriksivesikkelit ja apoptoottiset kappaleet, lipidit sekä korkea paikallinen kalsium- ja fosfaattipitoisuus (Proudfoot & Shanahan, 2001). Kun ateroskleroottisesta plakista löytyy luun tyyppistä kudosta, se on tavallisesti ”ankkuroitunut” amorfiseen mineraalimatriksiin. (Demer & Tintut, 2003) Amorfinen kalsium saattaa kumuloitua ateroskleroottisissa plakeissa ensin fosfolipidikomplekseihin, kun taas median elastokalsinoosissa se kerääntyy rapautuneen elastiinin polypentapeptidimatriksiin (Elliott & McGrath, 1994).

Kalsifioituneiden valtimoiden seinämistä, sekä *tunica mediasta* että *intiman* ateroskleroottisista plakeista, on löydetty histologisesti luuta muistuttavaa kudosta. Nykyään verisuonten kalsifikaatio ymmärretäänkin paitsi passiiviseksi myös aktiiviseksi prosessiksi, jossa verisuoniseinämän solut alkavat tuottaa luun tyyppistä kudosta ja hydroksiapatiittia. Nämä verisuoniseinämän solut ovat sileälihassoluja, jotka ovat erilaistuneet osteo- tai kondrogeenisiksi eli normaalin luun tai rustokudoksen solutyypeiksi. Sileälihassolut ja osteoblastit erilaistuvat samoista mesenkymaalista kantasoluista. Osteogeeniset solut saattavat olla erilaistuneet myös verisuoniseinämän tai kiertävistä kantasoluista tai perisytyteistä. (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006)

Verisuoniseinämän sileälihassolut muuttuvat fenotyypiltään supistuvista soluista voimakkaasti luulle tyypillistä ekstrasellulaarimatriksia tuottaviksi soluiksi. Mikä ajaa sileälihassolut tähän fenotyypin muutokseen, on vielä osittain epäselvää. Tunnetaan kuitenkin useita tekijöitä, jotka vaikuttavat tähän prosessiin. Voimakkaimpia ja prosessille ilmeisen välttämättömiä tällaisia tekijöitä ovat luun morfogeeniset proteiinit (bone morphogenic protein (BMP)), erityisesti BMP-2. BMP-2:n vaikutukset välittyvät tiettyjen smad-proteiinien fosforylaation kautta. Smad-proteiinit säätelevät puolestaan osteogeeniselle erilaistumiselle välttämättömiä transkriptiofaktoreja, erityisesti cbfa-1:tä (core

binding factor  $\alpha$ -1). Cbfa-1:n ekspressiota lisäävät myös oksidatiivinen stressi, leptiinihormoni, D-vitamiini ja korkea fosfaattipitoisuus. (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006)

Kun sileälihassolut ovat erilaistuneet osteoblastien kaltaisiksi soluiksi, ne alkavat tuottaa monia luun matriksiproteiineja, kuten osteopontiinia (OPN), matrix Gla -proteiinia (MGP), osteokalsiinia (OCN), osteonektiiniä, kolageeneja (1 ja 2), luun sialoproteiineja, BMP:ja ja alkalista fosfataasia (AFOS). Monet näistä proteiineista sitovat kalsiumia ja apatiittia. Toiset taas ehkäisevät mineralisaatiota. (Proudfoot & Shanahan, 2001) Kun AFOS:a aletaan tuottaa, alkavat hydroksiapatiittikiteet muodostua matriksiin ja verisuoniseinämään muodostuu luun kaltaista kudosta (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006). Verisuonten seinämän ”luutumisen” voi tapahtua sekä enkontraalisesti, jolloin ensin luodaan rustoinen ”malli”, joka myöhemmin luutuu, tai intramembranoottisesti, ilman rustovaihetta (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006).

Toisaalta verisuonten kalsifikaatiota ja luukudoksen muodostumista myös inhiboivat monet tekijät. Tällaisten voimakkaiden inhibiitiovaikutusten häviäminen saattaa myös johtaa verisuonikalsifikaatioon. MGP on voimakas BMP-2:n inhiboija. Lisäksi se vaikuttaa osteogeeniseen erilaistumiseen myös muuten. Myös osteoprotegeriini (OPG) inhiboi sileälihassolujen fenotyypin muutosta. Smad-6 proteiini ja BMP-7 inhiboivat myös signaalintireittejä, jotka johtavat sileälihassolujen fenotyypin muutokseen. OPN ja fetuin-A inhiboivat hydroksiapatiittikiteiden muodostumista. Fetuin-A on kiertävä yleinen kalsifikaation inhiboija, joka estää hydroksiapatiittikiteiden muodostumista *de novo*, mutta ei estä jo muodostuneiden kiteiden kasvua. (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006)

Kalsifioituneiden valtimoiden seinämien luuta muistuttavasta kudoksesta on löydetty myös monitumaisia jättiläissoluja sekä hohkaluun kaltaisia rakenteita. Jättisolujen on arveltu olevan osteoklasteiksi erilaistuneita verisuonten makrofageja. Makrofagit ja luun osteoklastit erikoistuvat samoista veren myeloideista kantasoluista. Verisuonten seinämässä tapahtuu siis paitsi luuta muistuttavan materiaalin muodostumista, myös sen uudelleenjärjestäytymistä. (Abedin;Tintut;& Demer, 2004)

## 2.3 Valtimoiden jäykistymiseen vaikuttavat tekijät

### 2.3.1 Sukupuoli

Ikääntyminen johtaa suurten valtimoiden jäykistymiseen sekä naisilla että miehillä. Näyttää kuitenkin siltä, että naisten valtimot jäykistyvät hitaammin noin 50 vuoden ikään saakka. Menopaussi alkaa tavallisesti noin 50 vuoden iässä, ja tämän jälkeen valtimoiden jäykistyminen kiihtyy. Jäykistymisen kiihtyminen johtunee estrogeenin, jolla tiedetään olevan verisuonia suojaavia vaikutuksia, erityksen vähentymisestä. (Hayward;Kelly;& Collins, 2000)

Mielenkiintoisesti Ahimastos ym. (2003) havaitsivat, että myös ennen puberteettia, jolloin estrogeenin erittyminen naisilla on vähäisempää, valtimot ovat jäykempiä kuin puberteetin jälkeen. Miesten valtimot taas olivat jäykempiä puberteetin jälkeen verrattuna tilanteeseen ennen puberteettia. Näin ollen ilmeisesti paitsi naissukuhormonit myös miessukuhormonit vaikuttavat suurten valtimoiden jäykkyyteen.

(Ahimastos;Formosa;Dart;& Kingwell, 2003)

Natoli ym. (2005) havaitsivat soluviljelmässä, että estrogeenilla on vaikutusta verisuonten sileälihassolujen tuottaman ekstrasellulaarimatriksin koostumukseen. Estrogeeni vähensi kollageenin synteesiä ja paransi näin elastiini-kollageenisuhdetta. Tämän arveltiin osittain selittävän eroa suurten valtimoiden jäykistymisessä sukupuolten välillä sekä pre- ja postmenopausaalisten naisten välillä. (Natoli, ym., 2005)

Estrogeenilla on myös anti-ateroskleroottisia vaikutuksia. Nämä vaikutukset selittynevät positiivisilla vaikutuksilla lipidiprofiiliin, inflammaatioon ja *intiman* paksuuntumiseen. Myös androgeeneilla arvellaan olevan positiivisia verisuonivaikutuksia, mutta niiden mekanismit ovat huonommin tunnettuja. (Suzuki;Nakamura;Moriya;& Sasano, 2003)

Estrogeenihormonikorvaushoidolla on havaittu verisuonistoa suojaavia vaikutuksia. Rajkumar ym. (1997) raportoivat hormonikorvaushoitoa saavien postmenopausaalisten naisten pulssiaallon etenemisnopeuden olleen merkitsevästi alhaisempi kuin niiden, jotka eivät saaneet hoitoa ( $7.9 \pm 0.2$  vs  $8.9 \pm 0.3$  m/s,  $p = 0.01$ ). Valtimoiden komplianssi oli myös merkitsevästi parempi hormonikorvaushoitoa saaneilla kuin niillä, jotka eivät saaneet hoitoa ( $0.43 \pm 0.02$  vs  $0.26 \pm 0.02$  ACU (arbitrary compliance unit),  $p = 0.001$ ). (Rajkumar, ym., 1997)

Edellä esitetyssä Rajkumarin ym. (1997) tutkimuksessa tehtiin erillinen koe, jossa 11 naisen hormonikorvaushoito keskeytettiin neljäksi viikoksi. Tässä ajassa pulssiaallon etenemisnopeus nousi merkitsevästi arvosta  $8.2 \pm 0.4$  arvoon  $8.8 \pm 0.5$  m/s ( $p < 0.05$ ). Myös komplianssi laski merkitsevästi ( $0.43 \pm 0.04$  vs  $0.33 \pm 0.02$  ACU,  $p = 0.008$ ). Nämä nopeat muutokset eivät luonnollisesti selity verisuonten rakennemuutoksilla vaan liittynevät estrogeenin vaikutuksiin vasodilaatioon esimerkiksi typpioksidin kautta. (Rajkumar, ym., 1997) Estrogeenin verisuonivaikutukset välittyvät siis verisuonten rakennemuutosten lisäksi myös muilla mekanismeilla.

Lopuksi on syytä huomioida, että myös ruumiinrakenne sinänsä vaikuttaa hemodynaamisiin muutuksiin. Naiset ovat tyypillisesti miehiä pienempiä ja heidän valtimopuunsaakin on siten pienempi. Lisäksi naisilla verisuonten seinämät ovat ohuempia kuin miehillä. Näiden seikkojen vuoksi naisilla mitataan patologisesta verisuonijäykistymisestä riippumatta tyypillisesti jonkin verran korkeampia pulssiaallon etenemisnopeuksia kuin miehillä. (Hayward;Kelly;& Collins, 2000)

### 2.3.2 Ylipaino

Ylipainon yhteys suurten valtimoiden jäykistymiseen on osoitettu useissa tutkimuksissa. Orr ym. (2008) osoittivat nuorilla ei-lihavilla miehillä, joita lihotettiin 5 kg, että valtimoiden jäykkyyden asteeseen vaikuttaa nimenomaan keskivartalolihavuuden lisääntyminen eikä niinkään koko vartalon rasvapitoisuuden lisääntyminen. Tutkimuksen mukaan valtimoiden jäykkyyden lisääntyminen korreloi vatsan alueen kokonaisrasvan ( $r = 0.794$ ), viskeraalirasvan ( $r = 0.651$ ) sekä vyötärönympäryksen ( $r = 0.470$ ) kanssa (kaikki  $p < 0.05$ ). Ilmiötä ei pystytty selittämään, mutta mahdollisiksi mekanismeiksi arveltiin painonmuutoksen aiheuttaman inflammatorisen tilan ja oksidatiivisen stressin aiheuttamia negatiivisia vaikutuksia verisuonistoon. (Orr;Gentile;Davy;& Davy, 2008)

### 2.3.3 Munuaisten vajaatoiminta ja diabetes

Tietyillä potilasryhmillä, kuten munuaistautipotilailla ja niillä, jotka kärsivät sokeritasapainon häiriöistä, tavataan valtimoiden kiihtynyttä jäykistymistä ja ennen aikaista ikääntymistä. Insuliiniresistenteillä, kuten diabetesta ja metabolista oireyhtymää sairastavilla potilailla havaitaan valtimoiden jäykistymistä kaikissa ikäryhmissä. Tyypin 2 diabeteksessä verisuonten jäykistymisen on todettu olevan voimakkaampaa naisilla kuin miehillä. Krooninen hyperglykemia ja hyperinsulinemia aiheuttavat valtimon seinämän solujen hypertorfiata ja siten seinämän paksuuntumista. Lisäksi jatkuva hyperglykemia saa aikaan makromolekyylien, kuten kollageenin ja elastiinin glykaatiota ja edelleen poikisidosten syntymistä ja sitä kautta valtimon seinämän rapautumista.

(Zieman;Melenovsky;& Kass, 2005) Diabeteksessä tavataan kiihtynyttä valtimoiden keskikerroksen kalsifikaatiota. Näillä potilailla esiintyy tyypillisesti myös ateroskleroosia ja sen kalsifikaatiota. (Abedin;Tintut;& Demer, 2004)

Kroonista munuaistautia sairastavilla verisuonten jäykistymistä tapahtuu usealla mekanismilla. Ekstrasellulaarimatriksin kollageenin lisääntyminen, sileälihassolujen proliferaatio ja makromolekyylien glykaatio aiheuttavat valtimon seinämän paksuuntumista ja rapautumista. Valtimon seinämän kalsifikaatio on voimakasta etenkin *tunica mediassa*. (Zieman;Melenovsky;& Kass, 2005) Kalsifikaatioon vaikuttavat monet tekijät, sekä sitä edistävät että inhiboivat. Kysymys on näiden tekijöiden tasapainon häiriintymisestä. Kun mineralisoitumisprosessi on kerran alkanut, munuaistautipotilailla yleisesti tavattavassa uremiassa ja hyperparatyreoosissa kohonneet veren kalsium- ja fosforipitoisuudet edistävät mineralisaatiota. (Moe & Chen, 2004)

## 2.4 Valtimoiden jäykistymisen seuraukset

Valtimoiden jäykistyminen on ilmiönä tunnettu jo vuosisatoja, mutta eliniän kasvettua huomattavasti jäykistymisestä ja sen seurauksista on tullut eräänlainen epidemia. Jäy-



kistyneissä valtimoissa pulssiaalto etenee nopeammin kuin normaaleissa suonissa. Tästä seuraa, että pulssiaalto saavuttaa periferisen suoniston ”seinämän” nopeammin ja sieltä palaava heijastunut pulssiaalto saapuu aortan tyveen systolen aikana. Edelleen tästä seuraa, että sydän joutuu pumpaamaan heijastunutta paineaaltoa vastaan ja käyttämään tällöin suurempaa voimaa saadakseen pumpattua saman verimäärän eteenpäin. Systolinen verenpaine nousee. Toisaalta jäykistyneen suonen komplianssi on heikentynyt eikä se kykene varastoimaan energiaa riittävästi pitääkseen diastolen aikaista verenpainetta riittävän korkeana. Diastolinen verenpaine siis laskee. Palaava heijastunut paineaalto ei myöskään helpota sepelvaltimoiden jo ennestään diastolisen verenpaineen alenemisen vuoksi heikentynyttä virtausta, koska se saapuu aortan tyveen systolen aikana, jolloin sepelvaltimoiden aukot ovat osittain avoimien läppien peittämät. Pulssipaine (PP) eli systolisen (SVP) ja diastolisen verenpaineen (DVP) erotus kasvaa.

Verisuonijäykistymisestä kertoo nimenomaan systolisen verenpaineen ”isoloitunut” nousu. Essentiaalia hypertensiota, jossa sekä systolinen että diastolinen verenpaine ovat kohonneet, tavataan nuorilla ja keski-ikäisillä. Tässä taudissa keskeinen patofysiologinen muutos on perifeerisen verisuonivastuksen lisääntyminen. Kuitenkin myös verisuonet ovat jäykempiä näillä potilailla verrattuna normotensiiveihin. Verisuonijäykistymisestä kertovaa pelkän systolisen verenpaineen nousua tavataan voittopuolisesti iäkkäämmillä ihmisillä. Ilmiö on varsin yleinen, ja sitä on arvioitu tavattavan jopa yli puolella yli 60-vuotiaista. Systolisen verenpaineen nousuun vaikuttaa suurten valtimoiden elastisuuden lisäksi sydämen iskutilavuus. (McEniery;Wilkinson;& Avolio, 2007)

Suurten valtimoiden jäykistyminen lienee pääasiallisesti seurausta valtimoiden keskikerroksen väsymisestä ja kalsinoosista sekä ehkä jossain määrin ateroskleroosista. Suurten valtimoiden ikääntyminen alkaa jo 30. ikävuoden jälkeen. Jäykistymisestä kertova pulssiaallon etenemisnopeus on 20-vuotiaalla tyypillisesti noin 5 m/s ja 80-vuotiaalla 12 m/s. Näin nopeus 2,4-kertaistuu 60 vuodessa. (O'Rourke & Hashimoto, 2007)

Jäykistyminen ei kuitenkaan etene lineaarisesti. On arvioitu, että pulssiaallon etenemisnopeus kasvaa noin 0,4 m/s 20 ja 30 ikävuoden välissä, kun taas 70 ja 80 ikävuoden välissä se kasvaa noin 1,8 m/s. Valtimoiden jäykistyminen kiihtyy ylitettäessä 50 vuoden ikä. Tämä selittää korkean systeemisen verenpaineen suuren vallitsevuuden ikääntyneillä. (McEniery;Wilkinson;& Avolio, 2007)

Suuret valtimot myös laajenevat keskikerroksen väsyessä. Niiden virtausaukko eli lumen laajenee noin 9 % jokaista kymmentä vuotta kohti ikäännyttäessä 20-vuotiaasta 60-vuotiaaksi (Zieman;Melenovsky;& Kass, 2005). Toisaalta myös valtimoiden seinä-

mät paksuuntuvat. Tämä johtuu paitsi keskikerroksen muutoksista myös sisimmän kerroksen ateroskleroosista. On arvioitu, että *tunica intiman* ja *median* yhteenlaskettu paksuus kasvaa 2–3-kertaiseksi ikäännyttyä 20-vuotiaasta 90-vuotiaaksi (Zieman;Melenovsky;& Kass, 2005).

Ajanoloon valtimoiden jäykistymisestä seuraa ikäviä patofysiologisia muutoksia. Sydämen vasen kammio laajenee lisääntyneen pumppaustaakan seurauksena tilanteessa, jossa sen oma verenvirtaus on heikentynyt. Tästä voi seurata sydämen vajaatoiminta ja sydänlihaksen iskemia. Pulssiaallon etenemisnopeuden kasvamisesta seuraa myös, että pulsaatio ulottuu pidemmälle perifeeriseen suonistoon. Mikroverenkierron suonien seinämät ovat ohuita ja huomattavasti heikompia kuin suuret monilla solukerroksilla sekä elastiinilla ja kollageenilla vahvistetut suonet eivätkä kestä pulsoivaa veren virtausta. Mikroverenkiertoon ulottuva pulsaatio vahingoittaa pienten valtimoiden seinämiä ja aiheuttaa ongelmia pääte-elimissä. Vahingoittuvimpia ovat aivot ja munuaiset, koska niiden verisuonet ovat dilatoituneita ja niissä veren perfuusio on korkea. Mikroverenkierron seinämien vahingoittuminen aivoissa ja munuaisissa altistaa pienille infarkteille ja verenvuodoille sekä soluvaurioille, joiden seurauksena saattaa kehittyä esimerkiksi munuaisten vajaatoiminta tai dementia. (O'Rourke & Hashimoto, 2007)

Pulssiaallon etenemisnopeus on riippumaton sydän- ja verisuonitautien riskitekijä loppuvaiheen munuaistaudissa, verenpainetaudissa, diabetes mellituksessa sekä yli 70-vuotiailla (McEniery;Wilkinson;& Avolio, 2007). Valtimoiden jäykistyminen on ennenaikaisen kuoleman riskitekijä (Zieman;Melenovsky;& Kass, 2005).

### 3. LUUN MINERAALITIHEYS

#### 3.1 Luun koostumus ja aineenvaihdunta

Makroskooppisesti luu muodostuu kompaktista kortikaaliluusta, jota on paksuna kerroksena kaikkien luiden pinnalla, sekä huokoisesta hohkaluusta jota on esim. pitkien luiden päissä ja nikamien sisässä. Luu on sidekudosta, joka koostuu luun soluista sekä soluväliaineesta, jota on valtaosa luukudoksesta. Luun pääasiallisia soluja ovat osteoblastit, jotka muodostavat luun soluväliaineen ja jäävät lopulta sen ympäröimiksi osteosyyteiksi osteoneiksi kutsutuissa yksiköissä. Muita soluja ovat luun kantasolut, ”luun pintasolut” (bone-lining cells) sekä luuta hajottavat monitumaiset jättisolut, osteoklastit. Luun muut solut ovat mesenkymaalista alkuperää, mutta osteoklastit ovat hematopoeettisista myeloideista kantasoluista peräisin olevia makrofageja muistuttavia soluja, joiden tehtävänä on muokata luukudosta siihen kohdistuvien voimien mukaisesti. (Ross & Pawlina, 2006)

Luun soluväliaine on koostunut orgaanisesta matriksista, jota on noin 35 %, sekä siihen kiteytyneestä epäorgaanisesta mineraaliaineksesta, jota on noin 65 % luun kuivapainosta. Pääosan matriksista muodostavat kollageenit, pääasiassa tyyppin 1 kollageeni. Muita matriksin proteiineja ovat mm. adheesioproteiinit OPN, fibronektiini ja trombopondiini, kalsiumia sitovat proteiinit osteonektiini ja luun sialoproteiinit sekä mineralisaatioon liittyvä OCN. Lisäksi luussa esiintyy entsyymejä, kuten kollageenaasia ja AFOS:a, kasvutekijöitä, kuten IGF-1:tä (insulin-like growth factor), TGF- $\beta$ :aa (transforming growth factor  $\beta$ ) ja PDGF:a (platelet-derived growth factor), sekä sytokiineja, kuten prostaglandiineja, IL-1:tä, IL-6:tta sekä RANK:tä (receptor activator for nuclear factor KB) ja sen ligandia RANKL:a ja tärkeää inhibiittoria OPG:a. (Kumar; Abbas; & Fausto, 2005) Muita tärkeitä regulatorisia proteiineja ovat mm. TNF- $\alpha$  ja BMP-7. Matriksiin kiteytynyt mineraaliaineksesta on pääasiallisesti kalsiumia ja fosfaattia sisältävää hydroksiapatiittia ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). (Ross & Pawlina, 2006)

Luun muodostuminen (modeling) alkaa sikiökaudella ja jatkuu murrosikään saakka, jolloin pitkien luiden kasvuvyöhykkeet luutuvat estrogeenin vaikutuksesta ja pituuskasvu pysähtyy. Tämänkin jälkeen luun muodostuminen jatkuu, joskin vähäisempänä, varhaiseen aikuisuuteen. Luuta muodostuu sekä endokraalisesti että intramembranoottisesti. (Ross & Pawlina, 2006)

Luussa tapahtuu uudelleenjärjestäytymistä (remodeling), joka myös alkaa jo sikiökaudella mutta jatkuu läpi elämän. Uudelleenjärjestäytymisessä osteoklastit hajottavat luuta liuottaen mineraaliaineksen ja rikkomalla proteiinimatriksin. Osteoklastien perässä seuraavat osteoblastit, jotka muodostavat uutta proteiinimatriksia hajotetun tilalle. Matriksiin kiteytyy edelleen mineraaliainesta. Luun uudelleenjärjestäytymistä tapahtuu eniten hohkaluussa. (Ross & Pawlina, 2006)

Edellä kuvatun prosessin ansiosta luu säilyttää parhaan mekaanisen kestävyuden siinä suunnassa, johon rasitus, esim. painovoima, kohdistuu. On arvioitu, että aikuisen luirangossa noin 5–10 % luusta korvaantuu tällä tavoin vuosittain uudella luulla. Jossain vaiheessa aikuisuudessa 20 ikävuoden jälkeen saavutetaan luun huippumineraalitiheys. Tämän jälkeen luun mineraalipitoisuus pysyy jokseenkin muuttumattomana vielä noin 40 vuoden ikään saakka ja alkaa sitten hitaasti vähetä. Huippumineraalipitoisuuden vaikuttaa hyvin voimakkaasti perimä, erityisesti D<sub>3</sub>-vitamiinireseptorin tyyppi, mutta myös sukupuoli ja hormonistatus sekä monet ulkoiset tekijät, kuten ruokavalio ja luun kuormitus. Varhaisessa aikuisuudessa saavutettu huippumineraalipitoisuus on tärkein riittävän luun mineraalipitoisuuden säilymisen edellytys. (World Health Organization, 2003)

Luusto on muiden tehtäviensä ohella myös kalsium- ja fosfaattivarasto. Kalsiumilla on kriittinen rooli luun lisäksi monissa muissakin elimistön toiminnoissa, kuten hormonieri-

tyksessä, lihasten supistumisessa, hermoimpulssin kulussa, solujen eksosytoosissa sekä monien entsyymien regulaattorina. Kalsiumia saadaan ravinnosta ja sen imeytymiseen vaikuttaa erityisesti D<sub>3</sub>-vitamiini. Jos kalsiumia ei saada ravinnosta riittävästi tai se ei imeydy, vaje paikataan ottamalla sitä luusta. Elimistö kontrolloi vapaan ionisoituneen kalsiumin määrää plasmassa hyvin tarkasti ja pitää sen pitoisuuden vakaana. Plasman ylimääräinen kalsium eritetään munuaisten kautta virtsaan. Kalsiumaineenvaihdunta on tasapainossa silloin, kun kalsiumia saadaan ja menetetään yhtä paljon näissä kolmessa systeemissä: ruoansulatuskanavassa, luussa ja munuaisissa. Kalsiumaineenvaihduntaa säätelevät pääasiassa lisäkilpirauhashormoni (PTH) ja D<sub>3</sub>-vitamiini sekä vähemmässä määrin kalsitoniini. D<sub>3</sub>-vitamiini lisää kalsiumin imeytymistä ruoansulatuskanavasta ja vähentää sen erittymistä munuaisissa. Näin D<sub>3</sub>-vitamiini lisää kalsiumin seerumikonsentraatiota ja edistää luun mineralisaatiota. D<sub>3</sub>-vitamiinilla on myös päinvastaisia eli luun resorbointia lisääviä vaikutuksia, vaikka nettovaikutus onkin luun kannalta positiivinen. (Boron & Boulpaep, 2005)

PTH:a erittyy lisäkilpirauhasista vasteena plasman kalsiumpitoisuuden laskulle, ja se stimuloi osteoklastien toimintaa mm. lisäämällä monien sytokiinien määrää sekä lisäämällä tärkeän regulaattorin RANKL:n määrää. Tämän seurauksena kalsiumia resorboituu luusta. Edelleen PTH lisää munuaisissa D<sub>3</sub>-vitamiinin muodostumista prekursoristaan ja tätä kautta kalsiumin imeytymistä ruoansulatuskanavasta. Näin D<sub>3</sub>-vitamiini turvaa riittävän kalsiumionin seerumipitoisuuden. Kalsitoniini on hormoni, jota erittyy kilpirauhasen C-soluista. Se inhiboi osteoklastien toimintaa, mutta sen merkitys ihmisellä on vähäinen. (Boron & Boulpaep, 2005) Estrogeeni ja testosteroni estävät luun hajoamista ilmeisesti inhiboimalla osteoklastien erilaistumista ja kypsymistä stimuloivien TNF- $\alpha$ :n, IL-1:n ja IL-6:n muodostumista (World Health Organization, 2003)

### 3.2 Luun mineraalitiheyden väheneminen

Jotta luu säilyisi, tulisi osteoklastien ja osteoblastien toiminnan olla tasapainossa. Tasapaino ei kuitenkaan yleensä säily ikäännyttäessä, vaan luuta aletaan menettää. Miehillä luun mineraalitiheys ei vähene yhtä kiivaasti kuin naisilla, koska luuta ”suojaavan” testosteronin määrä ei laske ikäännyttäessä niin rajusti kuin naisten estrogeenin määrä. Lisäksi miesten luun huippumineraalipitoisuus on yleensä suurempi kuin naisilla. (World Health Organization, 2003)

Mineraalia menetetään eniten hohkaluusta. Mikäli mineraalin menetys on mittavaa, puhutaan luukadosta eli osteoporoosista. Primaari osteoporoosi on ikääntymiseen (seniili osteoporoosi) ja naisilla erityisesti menopaussin jälkeiseen estrogeenivajeeseen (postmenopausaalinen osteoporoosi) liittyvä sairaus. Osteoporoosiin ovat yhteydessä myös huonot elintavat, kuten tupakointi, runsas alkoholin käyttö, fyysinen passiivisuus

ja seerumin kolesterolipitoisuuden nousu. Sekundaariselle osteoporoosille voi olla monia endokrinologisia, gastrointestinaalisia sekä neoplasioihin, tiettyihin muihin tautitiloihin ja lääkkeiden, erityisesti glukokortikoidien, käyttöön liittyviä syitä. (Kumar;Abbas;& Fausto, 2005)

Luun mineraalitiheyden väheneminen ja osteoporoosi altistavat luun murtumille. Koska mineraalia menetetään eniten hohkaluusta, tyypilliset osteoporoottiset murtumat tulevat selkärangan nikamiin ja pitkien luiden päihin, kuten reisiluun kaulaan ja varttinäluuhun. Murtumariskin lisääntymisen lisäksi osteoporoosi saattaa aiheuttaa pituuden lyhenemistä, lannerangan lordoosin syvenemistä, rintarangan kyfoskolioosia sekä nikamien kipuja. (Kumar;Abbas;& Fausto, 2005)

### 3.3 Luun mineraalitiheyden mittaus

Luun mineraalitiheyttä tai -määrää mitataan tavallisesti kaksiennergiaisella röntgenabsorptiometrillä (DEXA, dual-energy x-ray absorptiometry) siten, että luuhun kohdistetaan kaksi energialtaan erilaista röntgensädettä ja luun mineraalitiheys ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) tai mineraalimäärä (g) määritetään luuhun absorboituneen energian perusteella. Mittaus tehdään ensisijaisesti lannerangan nikamista (L1–L4 tai L2–L4) tai reisiluun kaulasta.

DEXA:lla saatu luun mineraalitiheys suhteutetaan tavallisesti normaalipopulaation nk. huippumineraalitiheyteen, joka saavutetaan 20–40 vuoden iässä, kun luunmuodostus (bone modelling) on saatu päätökseen. Näin saatu t-score kertoo, kuinka monta keskihajontaa (SD, standard deviation) mineraalitiheys poikkeaa 20–40-vuotiaiden terveiden samaa sukupuolta ja etnistä ryhmää olevien referenssimineraalitiheydestä. Mineraalitiheys katsotaan normaaliksi, jos se on korkeintaan yhden keskihajonnan verran alempi kuin referenssipopulaation (t-score alle -1 SD). Osteopenia eli vähentynyt luun mineraalitiheys diagnosoidaan, jos t-score on alle -1,5 SD ja osteoporoosi eli mineraalikato, jos se on alle -2,5 SD. (World Health Organization, 2003)

Alle 50-vuotiaiden miesten ja premenopausaalisten naisten luun mineraalitiheyden arvioinnissa suositellaan käytettäväksi nk. z-scorea. Tässä DEXA:lla saatua luun mineraalitiheyttä verrataan tutkittavan saman sukupuolen ja etnisen ryhmän ikäryhmän referenssiarvoihin eikä huippumineraalitiheyteen, kuten t-scoressa. Luun mineraalitiheys on osteoporoottista tasoa mikäli z-score on alle -1 SD.

## 4. LUUN MINERAALITIHEYDEN YHTEYS VALTIMOIDEN JÄYKISTYMISEEN

Jo kymmeniä vuosia on tiedetty, että sydän- ja verisuonisairauksilla ja osteoporoosilla on yhteys. Ensimmäiset viitteet yhteydestä tulivat epidemiologisista tutkimuksista, jois-

sa havaittiin luumurtumien ja verisuonikalsifikaation esiintyvän samoilla henkilöillä. Viime vuosikymmenen aikana on tutkittu paljon näiden sairauksien yhteyttä kliinisesti sekä solu- ja molekyylyllitasolla. Myös farmakologisista tutkimuksista on saatu viitteitä näiden sairauksien yhteydestä. Vakuuttavin näyttö on saatu tutkimuksista, joissa luun ja vaurioituneiden verisuonten seinämien histologiaa on verrattu ja havaittu selvä yhteneväisyys näiden kudosten morfologiassa. Poistogeenisillä hiirillä tehdyillä tutkimuksilla on havaittu tiettyjen proteiinien yhteys sekä osteoporoosiin että verisuonten kalsifikaatioon. (Eastell;Newman;& Crossman, 2010) Lisäksi on löydetty koko joukko muita tekijöitä, joilla on yhteys molempiin näihin patofysiologisiin muutoksiin.

Sydän- ja verisuonisairauksilla ja osteoporoosilla on monia yhteisiä riskitekijöitä, kuten ikä, tupakointi, fyysinen passiivisuus, runsas alkoholin käyttö sekä naisilla menopaussi (Warburton;Nicol;Gatto;& Bredin, 2007). Myös sellaiset sairaudet kuin diabetes, krooninen munuaistauti, verenpainetauti ja inflammaatio lisäävät sairastumisen riskiä (Eastell;Newman;& Crossman, 2010).

Sekä luun mineraalitiheyden väheneminen että verisuonten kalsifikaatio ovat molemmat patofysiologisia muutoksia, jotka etenevät ikäännyttäessä. Sairauksien välillä on kuitenkin havaittu myös suora yhteys, iästä ja muista yhteisistä riskitekijöistä huolimatta. (Warburton;Nicol;Gatto;& Bredin, 2007) Suuressa japanilaisessa tutkimuksessa havaittiin yhteys pulssiaallon etenemisnopeuden ja kantapäätä mitatun, luun mineraalitiheyden kanssa korreloivan osteo-sono-indeksin (OSI) välillä. Yhteys havaittiin iästä ja muista yhteisistä riskitekijöistä riippumatta, ja naisilla myös menopaussista riippumatta. (Hirose, ym., 2003) Epidemiologisia tutkimuksia tarkasteltaessa on otettava huomioon, että ne eivät yleensä tee eroa *tunica intiman* ja *tunica median* kalsifikaation välillä (Persy & D'Haese, 2009). Termejä "ateroskleroosi" ja "valtimon kalsifikaatio" käytetään yleisesti synonyymeinä.

Koska osteoporoosia ja verisuonten kalsifikaatiota näyttää esiintyvän samoilla henkilöillä, on esitetty kysymys, voisiko kalsium jollain tavalla "siirtyä" luusta verisuoniin. Tätä tulkintaa sellaisenaan pidetään kuitenkin epätodennäköisenä, sillä seerumin fosfaatti- ja etenkin kalsiumtasapainoa säädellään tiukasti. Lisäksi hyperkalsemiassa kalsiumia kertyisi luultavasti myös muihin pehmytkudoksiin eikä vain valtimoiden seinämiin. (Abedin;Tintut;& Demer, 2004) Passiivista kalsifikaatiota kyllä tapahtuu verisuonten seinämissä, mutta se yksin ei selitä tätä ilmiötä.

Toisaalta on esitetty myös, että luun mineraalitiheyden vähenemisen yhteys verisuonien tilaan johtuisi yksinkertaisesti siitä, että kalkkeutuneessa ateroskleroottisessa suonistossa myös veren perfuusio luihin olisi heikentynyt ja siten luun muodostuminen ja mineralisaatio vähentynyt. Tästä saattaa olla kyse mielenkiintoisessa Warburtonin ym. (2007) katsauksessaan käsittelemässä havainnossa, jossa potilailla, joilla esiintyi ve-

risuonten toimintahäiriöitä toispuoleisesti, esimerkiksi vain toisessa jalassa, luun mineraalitiheys oli pienempi tässä jalassa verrattuna terveeseen jalkaan

(Warburton;Nicol;Gatto;& Bredin, 2007). Edelleen on esitetty, että ne, joilla on verisuoniston ongelmia, eivät jaksaa liikkua yhtä paljon kuin terveet, ja sen seurauksena luusto kuormituksen puutteessa menettäisi mineraalitiheyttään. (Hirose, ym., 2003)

Aiemmassa luvussa on selitetty verisuonten jäykistymiseen johtavaa kalsifikaatiota ja verisuonten seinämien solujen fenotyypin muuttumista osteogeeniseksi sekä muita molekyyli-tason tekijöitä (Luku 2.2.3). Osa näistä tekijöistä saa luustossa aikaan päinvastaisen vaikutuksen. Luukudos ja sen mineraalit alkavat vähetä, ja tästä seuraa osteopeniaa ja osteoporoosia.

Hofbauer ym. (2007) referoivat katsauksessaan poistogeenisillä hiirillä tehtyjä tutkimuksia, joissa on havaittu yhteys luun ja valtimoiden seinämien mineralisaatiossa. Yksi kaikkein merkittävimmistä molekyyli-tason tekijöistä lienee RANK/RANKL/OPG-systeemi. OPG-poistogeenisillä hiirillä havaittiin vaikea-asteisena sekä luun häviötä että aortan *tunica median* kalsifikaatiota. OPG on kiertävä sytokiini, joka estää osteoblastien tuottamaa RANKL:a sitoutumasta osteoklastien RANK:aan. Tämä estää osteoklastien aktivoitumista ja toimintaa sekä vähentää luun resorptiota. RANK:aa tai RANKL:a ei tavallisesti esiinny muualla kuin luussa, mutta osteogeeniseksi erilaistuneet verisuoniseinämien solut ekspressoivat niitä myös. Verisuonten seinämässä OPG suojaa kalsifikaatiolta. Myös ihmisillä OPG:n arvellaan suojaavan sekä verisuonten kalsifikaatiolta että luun mineraalitiheyden vähentymiseltä. MGP-poistogeenisillä hiirillä havaittiin myös luun mineraalikatoa sekä aortan elastiinin kalsifikaatiota. MGP on luun matriksiproteiini, joka edesauttaa luussa mineralisaatiota, eritoten enkondraalista ossifikaatiota. Verisuonia se suojaa kalsifikaatiolta. (Hofbauer;Brueck;Shanahan;Shoppet;& Dobnig, 2007)

Klotho on kiertävä peptidihormoni, jonka arvellaan estävän ikääntymisen vaikutuksia elimistössä. Sen arvellaan mm. suojelevan oksidatiiviselta stressiltä. Klotho-poistogeenisillä hiirillä ilmeni vaikea-asteista osteoporoosia, ateroskleroosia ja median kalsifikaatiota. Myös ihmisillä klotho on liitetty vahvasti näihin sairauksiin.

(Hofbauer;Brueck;Shanahan;Shoppet;& Dobnig, 2007)

Aterosklerootisissa plakeissa hapettuneet lipidit ja inflammatoriset sytokiinit IL-1, IL-6 ja TNF- $\alpha$  indusoivat verisuoniseinämien solujen osteogeenista erilaistumista. Luussa nämä sytokiinit stimuloivat resorptiota. (Danilevicius;Lopes;& Pereira, 2007)

Yllä mainittujen lisäksi viime vuosina on löydetty koko joukko muita tekijöitä, joilla on todettu yhteys sekä verisuonten jäykistymiseen ja kalsifikaatioon että luun mineraalipitoisuuteen. Alla olevassa taulukossa on listattu tällaisia tekijöitä (Taulukko 2). Lista ei pituudestaan huolimatta liene likimainkaan täydellinen.

## Taulukko 2. Kirjallisuudessa esiintyviä, sekä verisuonten kalsifikaatiossa että luun metaboliassa vaikuttavia tekijöitä

Tekijä	Vaikutusmekanismi	Lähteet
<u>Luun proteiineja, joita esiintyy myös vaurioituneiden verisuonten seinämissä (<i>tunica mediassa</i> ja/tai <i>tunica intimassa</i>):</u>		
Matrix Gla -proteiini (MGP)	Luun mineraaleja sitova matriksiproteiini. Inhiboi verisuonten kalsifikaatiota usealla mekanismilla: 1) antagonisoi BMP-2:ta ja inhiboi siten sileälihassolujen erilaistumista osteogeenisiksi soluiksi, 2) sitoutuu ekstrasellulaarimatriksin makromolekyyleihin (esim. kollageeniin ja elastiniin) ja estää niiden kalsifikaatiota, 3) sitoutuu kalsiumiin sekä 4) estää mahdollisesti sileälihassolujen apoptoosia ja kalsifikaatiota.	(Hofbauer;Brueck;Shanahan;Shoppet;& Dobnig, 2007), (Proudfoot & Shanahan, 2006)
Osteopontiini (OPN)	Osteoblastien tuottama luun matriksiproteiini, joka edistää luun resorptiota aktivoimalla osteoklasteja. Inhiboi verisuonikalsifikaatiota estämällä apatiittikiteiden kasvua. Ekspressoituu verisuonten kalsifioituneessa <i>tunica intimassa</i> ja <i>tunica mediassa</i> .	(Hofbauer;Brueck;Shanahan;Shoppet;& Dobnig, 2007), (Abedin;Tintut;& Demer, 2004), (Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004)
Luun sialoproteiinit	Kalsiumia sitovia luun matriksiproteiineja, jotka aloittavat kalsiumfosfaatin muodostamisen. Edistävät ehkä verisuonikalsifikaatiota.	(Kumar;Abbas;& Fausto, 2005), (Ross & Pawlina, 2006), (Proudfoot & Shanahan, 2001)
Osteokalsiini (OCN)	Osteoblastit erittävät OCN:a (sialoproteiini), joka sitoo kalsiumia verenkierrosta ja kohottaa sen paikallista pitoisuutta, mikä taas edistää luun mineralisaatiota. OCN stimuloi myös osteoklasteja. Edistää verisuoniseinämien kalsifikaatiota.	(Kumar;Abbas;& Fausto, 2005), (Ross & Pawlina, 2006), (Proudfoot & Shanahan, 2001)
Osteonektiini	Kalsiumia sitova luun matriksiproteiini. Toimii "liimana" kollageenin ja hydroksiapatiitin välillä. Ekspressoituu verisuonten kalsifioituneessa <i>tunica intimassa</i> ja <i>tunica mediassa</i> .	(Kumar;Abbas;& Fausto, 2005), (Ross & Pawlina, 2006), (Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004)
Kollageeni I	Luun pääasiallinen matriksiproteiini. Ekspressoituu kalsifioituneissa verisuonten seinämissä.	(Kumar;Abbas;& Fausto, 2005), (Demer & Tintut, 2003)
Alkalinen fosfataasi (AFOS)	Entsyymi, joka poistaa fosfaattiryhmiä erilaisista molekyyleistä. Osteoblastit erittävät AFOS:a kalsiumin stimuloimana luun matriksiin, missä se lisää paikallista fosfaattipitoisuutta ja edistää näin hydroksiapatiitin muodostumista. Edistää verisuonten kalsifikaatiota.	(Ross & Pawlina, 2006), (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006)
<u>Muita tekijöitä, jotka liittyvät luun ja kalsifioituneiden verisuonten seinämien morfologiaan:</u>		
RANK/RANKL	Luussa osteoblastien tuottama RANKL (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) sitoutuu osteoklastien RANK reseptoriin. Tämä stimuloi osteoklastien toimintaa ja lisää luun resorptiota. Verisuoniseinämien osteogeenisiksi erilaistuneissa soluissa RANKL sitoutuessaan RANK:aan indusoi kalsifikaatiota. OPG on liukoinen proteiini, joka sitoutuu RANK:aan RANKL:n sijasta ja vähentää luun resorptiota ja verisuonikalsifikaatiota.	(Kumar;Abbas;& Fausto, 2005), (Atkinson, 2008), (Schoppet;Preissner;& Hofbauer, 2002)
Osteoprotegeriini (OPG)		
Bone morphogenic protein (BMP)	BMP:t kuuluvat TGF- $\beta$ (transforming growth factor- $\beta$ ) superperheeseen. Ne ovat sytokiineja, joilla on tärkeä rooli luun muodostumisessa, mutta ne liittyvät myös muihin morfologisiin prosesseihin. BMP-2 indusoi verisuoniseinämässä sileälihassolujen apoptoosia ja erilaistumista osteoblasteiksi (indusoi cbfa-1:tä) ja siten verisuonten kalsifikaatiota. BMP-2 estää myös MGP:n kalsifikaatiota inhiboivien vaikutuksia. BMP-2:ta ekspressoituu sekä kalsifioituneessa <i>tunica intimassa</i> että <i>tunica mediassa</i> . BMP-7 toimii päinvastoin ja indusoi luun kasvua ja inhiboi verisuonten kalsifikaatiota.	(Hruska;Mathew;& Saab, 2005), (Ross & Pawlina, 2006), (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006)
Matriksin metalloproteiinaasi (MMP)	MMP:t ovat ekstrasellulaarimatriksin proteiineja hajottavia entsyymejä (esim. kollageenaasi MMP-1, -8 ja -13 ja elastaasi MMP-7). Ne rapauttavat verisuoniseinämien kollageenia ja elastiniä, mikä edistää niiden kalsifioitumista. Luustossa ne hajottavat luun matriksia.	(Zieman;Melenovsky;& Kass, 2005).
Smad	Eriaiset smad-proteiinit vaikuttavat BMP:iin joko inhiboivasti tai stimuloivasti. Smad-6 inhiboi BMP-2:n osteogeenistä signalointia ja sitä kautta verisuonten kalsifikaatiota.	(Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006)
Cbfa-1 (core binding factor- $\alpha$ 1)	Välttämätön transkriptiofaktori osteoblastien erilaistumisessa ja osteogeneesissä. Ekspressoituu verisuonten kalsifioituneessa <i>tunica intimassa</i> ja <i>tunica mediassa</i> .	(Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004)



Tekijä	Vaikutusmekanismi	Lähteet
Fetuin-A	Kasvutekijä, jota erittyy runsaasti sikiöllä, mutta myös aikuisella maksasta. Potentti yleisen kalsifikaation ja myös verisuonikalsifikaation inhibiitori. Estää hydroksiapatiittitekiteiden muodostumista. Fetuin-A -poistogeenisillä hiirillä ilmenee sekä verisuonikalsifikaatiota että osteopeniaa.	(Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004), (Hofbauer;Brueck;Shanahan;Shop pet;& Dobnig, 2007)
D-vitamiini	Edistää verisuonten kalsifikaatiota erityisesti kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla. Indusoi cbfa-1:tä. Lisää luuston kalsifikaatiota.	(Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004), (Kumar;Abbas;& Fausto, 2005), (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006)
K-vitamiini	Välttämätön kofaktori MGP:n ja OCN:n muodostumisessa.	(Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004), (Persy & D'Haese, 2009)
Klotho	Hormoni, joka estää ikääntymisen vaikutuksia. Suojaa luuta mineraalikadolta ja verisuonia kalsifikaatiolta. Klotho-poistogeenisillä hiirillä esiintyy kiihtynyttä ikääntymistä, osteopeniaa, verisuonikalsifikaatiota sekä hyperkalsemiaa ja -fosfatemiaa.	(Hofbauer;Brueck;Shanahan;Shop pet;& Dobnig, 2007), (Persy & D'Haese, 2009)
Leptiini	Mm. rasvakudoksesta erittyvä hormoni, jonka korkeat pitoisuudet saattavat vähentää luun massaa. Edistää verisuonikalsifikaatiota stimuloimalla verisuonten seinämien solujen erilaistumista osteogeenisiksi soluiksi (indusoi cbfa-1:tä).	(Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004), (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006)
Fosfaatti	Fosfaattia tarvitaan luun hydroksiapatiitin muodostukseen. Lisääntynyt fosfaatti indusoi verisuoniseinämän sileälihassolujen erilaistumista osteoblasteiksi (indusoi cbfa-1:tä), OPN:n ja AFOS:n ekspressiota niissä ja tätä kautta verisuonten kalsifikaatiota. Seerumin fosfaattipitoisuudet ovat korkeita etenkin kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla.	(Abedin;Tintut;& Demer, 2004), (Johnson;Leopold;& Loscalzo, 2006)
Kalsium	Hyperkalsemia lisää kalsifikaatiota esim. verisuonten seinämiin. Hyperkalsemiaa tavataan patologisesti esim. silloin, kun kalsiumia resorboituu voimakkaasti luustosta. Korkea ekstrasellulaarisen kalsiumin paikallinen pitoisuus esim. solukuoleman tai inflammaation yhteydessä intiman plakeissa lisää niiden kalsifikaatiota.	(Kumar;Abbas;& Fausto, 2005), (Proudfoot & Shanahan, 2001)
Homokysteiini	Aminohappo, jonka korkea seerumipitoisuus liittyy esim. B-vitamiinivajeeseen. Rapauttaa verisuonten seinämän makromolekyylejä, kuten kollageenia ja elastiinia. Korkea seerumin homokysteiinipitoisuus on yhdistetty esim. ateroskleroosiin ja kohonneeseen sydän- ja verisuonisairausriskiin sekä osteoporoosiin.	(Anagnostis;Karagiannis;Kakafika; Tziomalos;Athyros;& Michailidis, 2009)
Oksidoidut lipidit	Indusoivat verisuoniseinämien solujen erilaistumista osteoblasteiksi. Toimivat päinvastoin luussa. Stimuloivat lisäksi osteoklasteja luussa. Toimivat niduksena intiman plakkien kalsifikaatiossa. Edistävät näin sekä osteopeniaa että verisuonikalsifikaatiota.	(Demer & Tintut, 2003), (Proudfoot & Shanahan, 2001)
C-reaktiivinen proteiini (CRP)	Yleinen inflammaatioindikaattori, jonka seerumipitoisuus on koholla mm. ateroskleroosissa. Kohonnut seerumipitoisuus on yhdistetty myös lisääntyneeseen luun resorptioon. Systeeminen inflammatorinen tila saattaa siis olla kiihtyneen luun kadon ja ateroskleroosin taustalla.	(Atkinson, 2008), (Anagnostis;Karagiannis;Kakafika; Tziomalos;Athyros;& Michailidis, 2009)
IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$	Interleukiinit 1 ja 6 (IL-1, IL-6) ja tuumorinekroositekijä $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) ovat inflammatorisia sytokiineja, jotka edistävät luun mineraalikatoa aktivoimalla osteoklasteja. Ateroskleroottisten plakkien endoteelisolut, makrofagit ja sileälihassolut erittävät näitä sytokiineja, jotka puolestaan indusoivat verisuoniseinämän solujen erilaistumista osteogeenisiksi soluiksi. Tämä taas edistää verisuonten kalsifikaatiota.	(Danilevicius;Lopes;& Pereira, 2007)
Estrogeeni	Inhiboi osteoklasteja stimuloivia sytokiineja (IL-1, IL-6 ja TNF- $\alpha$ ). Stimuloi luuta suojaavaa OPG:a. Estrogeenituotannon laskiessa menopausissa IL-1:n, IL-6:n ja TNF- $\alpha$ :n erityis lisääntyminen ja OPG:n määrä vähenee, mikä edistää luun mineraalitiheyden vähenemistä ja verisuonikalsifikaatiota. Estrogeenin määrän väheneminen liittyy myös PTH:n pitoisuuden nousuun ja sitä kautta kiihtyneeseen luun mineraalikatoon ja pehmytkudoksikalsifikaatioon. Estrogeenireseptoreja on löydetty osteoblasteista, osteoklasteista ja verisuoniseinämän sileälihassoluista.	(Pfeilschifter;Köditz;Pfohl;& Schatz, 2002), (Kumar;Abbas;& Fausto, 2005), (Anagnostis;Karagiannis;Kakafika; Tziomalos;Athyros;& Michailidis, 2009)

Useissa tutkimuksissa on osoitettu luun mineraalitiheyden vähenemisen yhteys valtimoiden jäykistymiseen postmenopausaalisilla naisilla iästä tai muista yhteisistä riskitekijöistä huolimatta. Sumino ym. (2006) osoittivat, että osteoporootisilla postmenopausaalisilla naisilla iästä huolimatta oli jäykemmät suonet, kuin naisilla, joilla oli normaali luun mineraalitiheys. Osteoporootisten naisten pulssiaallon etenemisnopeus oli merkitsevästi suurempi kuin niiden, joiden luun mineraalitiheys oli normaali ( $15.0 \pm 2.2$  m/s vs  $13.4 \pm 2.2$  m/s,  $p < 0.05$ ). (Sumino, ym., 2006) Mikumo ym. (2009) osoittivat niin ikään postmenopausaalisilla naisilla, että mitä suurempi on pulssiaallon etenemisnopeus, sitä alempi on lannerangan luun mineraalitiheys. Pulssiaallon etenemisnopeuden ja luun mineraalitiheyden välillä havaittiin merkitsevä negatiivinen korrelaatio ( $r = -0.21$ ,  $p = 0.0135$ ). (Mikumo;Okano;Yoshikata;Ishitani;& Ohta, 2009)

Estrogeenipitoisuuden väheneminen menopausin jälkeen on tunnettu riskitekijä sekä luun mineraalipitoisuuden vähenemiselle että sydän- ja verisuonisairauksille. Estrogeenin positiiviset vaikutukset sekä luiden että verisuonten terveyteen välittynevät estrogeenin vaikutuksesta inflammatorisiin sytokiineihin, kuten IL-1:een, IL-6:een ja TNF- $\alpha$ :aan, joiden pitoisuus lisääntyy sekä luuta suojaavaan OPG:iin, jonka pitoisuus vähenee estrogeenivajeessa. (Pfeilschifter;Köditz;Pfohl;& Schatz, 2002)

Diabeetikoilla, joilla tyypillisesti esiintyy merkittäviä verisuonten toimintahäiriöitä, on havaittu kiihtynyttä luukatoa (Warburton;Nicol;Gatto;& Bredin, 2007). Diabeetikoilla ilmenee sekä *tunica intiman* että *tunica median* kalsifikaatiota. Luukatoa ilmenee vain tyypin 1 mutta ei tyypin 2 diabeetikoilla. (Danilevicius;Lopes;& Pereira, 2007) Hofbauerin ym. (2007) artikkelissaan julkaisema alla oleva tietokonetomografiakuva diabeetikon torsosta on puhutteleva (Kuva 1). Kuvasta on vaikea arvioida, onko valkoisena tehostuvaa mineraalia enemmän selkänikaman kortikaaliosassa vai aortan seinämässä.



**Kuva 1. Osteoporoosi/valtimokalkkeutumissyndrooma. Tietokonetomografialeikekuva 71-vuotiaan tyypin 2 diabetesta sairastavan miehen torsosta, jossa näkyy osteoporootinen selkänikama sekä kalsifioitunut aortta (nuoli). (Hofbauer;Brueck;Shanahan;Shoppet;& Dobnig, 2007)**

Kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla todetaan usein sekä verisuoniston että luuston tilan heikkenemistä. Näillä potilailla ilmenee voimakasta verisuonten kalsifikaatiota *tunica mediassa*, mutta myös *tunica intimassa*. Tämä johtuu mm. kalsiumin, fosfaatin ja PTH:n epätasapainosta. Kuitenkin myös munuaistautipotilailla verisuonten aktiivinen kalsifikaatio on merkityksellisempää kuin passiivinen. (Goldsmith;Ritz;& Covic, 2004) Raggi ym. (2007) osoittivat pulssiaallon etenemisnopeuden kasvun olevan yhteydessä luun mineraalitiheyden vähenemiseen kroonisilla munuaistautipotilailla. (Raggi;Bellasi;Ferramosca;Block;& Munter, 2007)

Monilla lääkeaineilla on todettu olevan edullisia vaikutuksia sekä verisuonten että luun terveyteen. Ateroskleroosin patologiaan liittyviin rasva-aineenvaihdunnan häiriöihin käytettävillä statiineilla on edullisia vaikutuksia myös luun terveyteen. Toisaalta bisfosfonaatit, joita käytetään luun resorption estoon, vähentävät verisuonten kalsifikaatiota. (Danilevicius;Lopes;& Pereira, 2007) Muita lääkkeitä, joilla on todettu positiivisia vaikutuksia sekä luun että verisuonten terveyteen ovat esim. beeta-salpaajat, tiatsidi-diureetit, nitraatit ja hormonikorvaushoidossa käytetty tiboloni (Eastell;Newman;& Crossman, 2010). Osteoporoosin hoitoon indikoitu denosumabi on vasta-aine, joka estää RANKL:n sitoutumista RANK:aan, eli se toimii kuten OPG. Sen verisuonivaikutuksista ei vielä ole näyttöä, mutta vaikutusmekanisminsa puolesta voisi ajatella sen inhiboivan myös verisuonten kalsifikaatiota. (Persy & D’Haese, 2009) Toisaalta tietyillä sydän- ja verisuonisairauksien tai diabeteksen hoidossa käytetyillä lääkkeillä, kuten warfariinilla, loop-diureeteilla, glitatsoneilla ja amiodaronilla, on negatiivisia vaikutuksia luuhun. Sitä, että useilla lääkkeillä on havaittu positiivisia – tai negatiivisia – vaikutuksia luun ja verisuonten sairauksien hoidossa, pidetään yhtenä todisteena näiden sairauksien yhteisistä patofysiologisista mekanismeista. (Eastell;Newman;& Crossman, 2010)

Sekä luun mineraalitiheyden väheneminen että verisuonten jäykistyminen ovat tärkeitä indikaattoreita merkittäville kansansairauksille: osteoporoosille ja sydän- ja verisuonisairauksille. Näihin tauteihin sairastuu maassamme tuhansia ihmisiä vuosittain. Lisäksi näiden tautien seurauksena tapahtuvat osteoporoottiset murtumat sekä kardiovaskulaaritaapahumat ovat merkittäviä ennenaikaisen kuoleman aiheuttajia. Osteoporoosin ja sydän- ja verisuonisairauksien sekä niiden seurannaisvaikutusten hoito on maassamme valtava terveystoimenpiteenä. Näin on myös muualla maailmassa.

## 5. TUTKIMUS

### 5.1 Aineisto

Tässä tutkimuksessa käytettävä aineisto on poikkileikkausotos maanlaajuisesta sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä kartoittavasta LASERI (Lasten Sepelvaltimotaudin Riskitekijät) -seurantatutkimuksesta. LASERI-tutkimuksen päätavoitteena on tutkia lapsuuden elintapojen, biologisten ja psykologisten vaaratekijöiden sekä perimän merkitystä verisuonitauteihin sairastumisen riskiin aikuisena. LASERI-tutkimus aloitettiin vuonna 1980 viidessä yliopistosairaalassa ja tällöin tutkimukseen rekrytoitiin 4 320 vapaaehtoista lasta ja nuorta ikäkohorteissa 3, 6, 9, 12, 15 ja 18 vuotta.

Nyt käytössä oleva aineisto koostuu 257 pirkanmaalaisesta koehenkilöstä Tampereen keskuksessa. Tässä tarkasteltavien päämuuttujien suhteen aineisto koostuu poikkileikkauksesta. Pulssiaallon etenemisnopeus ja luun mineraalitiheys mitattiin Pirkanmaan otoksessa vuosina 2003 tai 2004. Osa tässä esitettävistä perustiedoista, joita ei mitattu vuonna 2004, on peräisin vuosina 2001 ja 2007 kerätyistä tiedoista.

LASERI-tutkimusta tehdään eettisesti Helsinki-julistuksen periaatteita noudattaen sekä hyvien kliinisten toimintatapojen mukaisesti. Tutkittavat koehenkilöt ovat vapaaehtoisia ja he tai heidän huoltajansa ovat antaneet tutkimukseen kirjallisen tietoon perustuvan suostumuksen. Tutkimus on hyväksytty eettisessä toimikunnassa.

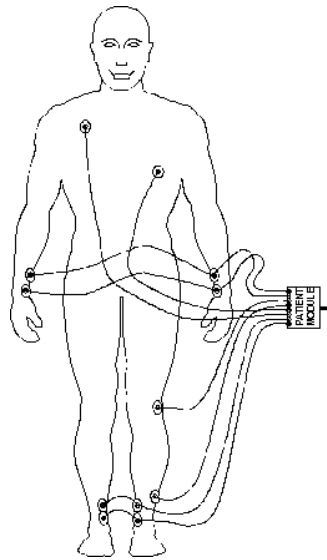
### 5.2 Menetelmät

#### 5.2.1 Pulssiaallon etenemisnopeuden mittaaminen

Pulssiaallon etenemisnopeus mitattiin koko kehon IKG-menetelmällä CircMon™ B202 -laitteella (JR Medical Ltd, Tallinna, Eesti) aortan kaaresta polvivaltimeen (*a. poplitea*). Elektrodit (Blue Sensor type R-00-S, Medicotest A/S, Ölstykke, Tanska) kiinnitettiin tutkittavan molempien ranteiden ja nilkkojen sisäpuolelle siten, että vaihtovirtaa antavat elektrodit kiinnitettiin distaalisemmin ja jännitettä mittaavat elektrodit proksimaalisemmin, noin 5 cm:n päähän edellisistä (Kuva 2).

Pulssiaallon mittaamiseksi elektrodi kiinnitettiin polvitaipteen lateraalipuolelle (*a. poplitea*) sekä referenssielektrodi sen alapuolelle pohkeeseen noin 20 cm:n päähän. Aortan signaali saatiin koko kehon impedanssisignaalista (signaalin tyvi). EKG-elektrodit kiinnitettiin rintakehän yläosaan oikealle puolelle sekä rintakehän alaosaan vasemmalle, sydämen kärjen kohdalle. Laitteet tallensivat synkronoidusti elektrokardiogrammin, koko kehon impedanssikardiogrammin, impedanssiplotymogrammin ja verenpaineen. Kukin erillinen pulssi täsmätettiin näiden avulla. Menetelmää on kuvattu tarkemmin muualla

(Kööbi;Kähönen;Iivainen;& Turjanmaa, 2003) ja (Kööbi;Kaukinen;Ahola;& Turjanmaa, 1997).



**Kuva 2. Elektrodiin sijoittelu pulssiaallon etenemisnopeusmittauksessa**

IKG-menetelmällä saatu pulssiaallon etenemisnopeus muunnettiin aiemmin esitetyn Kööbin ym. (2003) kaavan mukaisesti (Luku 2.1.2).

### 5.2.2 Luun mineraalitiheyden mittaus

Luun mineraalitiheys (BMD ( $\text{g}/\text{m}^2$ )) ja mineraalimäärä (BMC (g)) mitattiin DEXA (dual-energy X-ray absorptiometry) -laitteella (Lunar prodify, GE Healthcare, Waukesha, WI, USA). BMC mitattiin lannerangan L2–L4-nikamista ja BMD lannerangan L2–L4-nikamista sekä reisiluun kaulasta. Mineraalitiheydestä laskettiin t-score sekä z-score kaavalla:

\_\_\_\_\_ .

### 5.2.3 Muut mittaukset

Pituus (cm) mitattiin Seca antropometrillä ja paino (kg) Seca vaa'alla. Näistä laskettiin painoindeksi (BMI, body mass index) kaavalla: \_\_\_\_\_ . Tupakointistatus määritettiin kysymyslomakkeen avulla. Tupakoitsijaksi määriteltiin henkilö, joka poltti säännöllisesti viikoittain tai useammin. Muita kategorioita olivat aiemmin ja ei koskaan tupakoinut. Vyötärön ja lantion ympäryys (cm) mitattiin mittanauhalla 0,1 cm:n tarkkuudella kaksi kertaa. Tulokseksi kirjattiin kahden mittauskerran keskiarvo. Vyötärön ympäryys mitattiin suoliluun harjanteen ja kylkikaaren puolivälistä ja lantion ympäryys suurten sarvennoisten (*trochanter major*) kohdalta. Systolinen ja diastolinen verenpaine (mmHg) sekä syke ( $\text{min}^{-1}$ ) mitattiin hemodynamiikan mittauksen yhteydessä.

## 5.2.4 Tilastolliset menetelmät

Kuvailevat muuttujat on esitetty mediaaneina ( $M_d$ ) ja kvartiileina ( $Q_1, Q_3$ ). Tupakointistatus on esitetty henkilöiden lukumäärinä ja prosenttiosuuksina (%). Eroa sukupuolten välillä tupakointistatuksen suhteen testattiin Fischerin eksaktilla testillä. Eroja muissa muuttujissa sukupuolten välillä testattiin Mann-Whitneyn testillä. Spearmanin korrelaatiotestiä käytettiin analysoitaessa pulssiaallon etenemisnopeuden yhteyttä luun mineraalitiheyteen. Nämä testaukset tehtiin SPSS<sup>®</sup> Statistics 11.5 -ohjelmalla.

Robustia lineaarista MM-regressiota käytettiin mallintamaan eri muuttujien vaikutusta pulssiaallon etenemisnopeuteen. Useita muuttujia testattiin ja tässä työssä esitetään ne, joilla oli vaikutusta ( $p < 0.05$ ) pulssiaallon etenemisnopeuteen joko itsenäisesti tai interaktion kautta. Aineistossa oli puuttuvia arvoja, joten lopullinen mallinnus tehtiin käyttäen suurinta mahdollista osapopulaatiota. Mallin oletuksia tarkasteltiin graafisesti. Lineaarinen MM-regressioanalyysi tehtiin R.2.9.2-ohjelmalla.

Tilastollisesti merkitsevänä tulosta pidettiin, jos  $p$  oli alle 0.05. Korrelogrammi piirrettiin R.2.9.2-ohjelmalla. Muut kuvaajat piirrettiin SPSS<sup>®</sup> Statistics 11.5 -ohjelmalla ja taulukot luotiin Microsoft Word<sup>®</sup> 2007 -ohjelmalla.

## 6. TULOKSET

### 6.1 Perustiedot

Vuosina 2003 ja 2004, jolloin hemodynaamiset suureet sekä luun mineraalitiheys mitattiin LASERI-tutkimuksen yhteydessä Pirkanmaalla, tutkittavat olivat 26–43-vuotiaita. Keskimääräinen ikä oli sekä naisilla että miehillä 35 vuotta. Tutkittavia oli yhteensä 257: 138 naista ja 119 miestä. Tutkittavat olivat pääsääntöisesti terveitä. Miesten keskimääräinen BMI oli hieman, mutta tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0.05$ ) korkeampi kuin naisten, ja miehet olivat lievästi ylipainoisia (BMI yli 25) (Mustajoki, 2009). Miehistä tupakoitsijoita oli enemmän kuin naisista. Sukupuolten välinen ero tupakointistatuksessa ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkitsevä. (Taulukko 3)

Sekä systolinen että diastolinen verenpaine olivat naisilla keskimäärin jonkin verran matalampia kuin miehillä. Ero sukupuolten välillä oli molemmissa tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0.001$  ja  $p < 0.05$ ). Sydämen lyöntitiheys sen sijaan oli naisilla numeerisesti mutta ei tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin miehillä. Sekä sydämen syke että verenpaine olivat molemmilla sukupuolilla keskimäärin normaaleja (alle 135/85 mmHg) (Nikkilä, 2009). (Taulukko 3)

**Taulukko 3. Perustietoja (md (Q1, Q3))**

	Kaikki	Naiset	Miehet	p-arvo
Ikä (v)	35 (30, 39)	35 (30, 39)	33 (30,39)	0.354
Pituus (cm)	171 (165, 180)	166 (163, 170)	180 (176, 184)	< 0.001***
Paino (kg)	76 (64, 88)	68 (60, 79)	85 (75, 95)	< 0.001***
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.6 (22.6, 28.7)	24.9 (22.0, 28.3)	26.5 (23.5, 28.9)	0.028*
Tupakointi (lkm (%))				0.202
Tupakoi	74 (31)	36 (27)	38 (36)	
Aiemmin	42 (17)	21 (16)	21 (20)	
Ei koskaan	124 (52)	76 (57)	48 (45)	
Vyötärö -01 (cm)	85 (74, 94)	77 (71, 87)	90 (82, 97)	< 0.001***
Vyötärö -07 (cm)	90 (80, 99)	83 (77, 97)	95 (86, 102)	< 0.001***
Lantio -01 (cm)	100 (94, 105)	99 (93, 105)	100 (95, 104)	0.248
Lantio -07 (cm)	101 (95, 108)	101 (95, 109)	101 (96, 106)	0.822
Systolinen verenpaine (mmHg)	118 (110, 126)	116 (106, 124)	122 (114, 128)	< 0.001***
Diastolinen verenpaine (mmHg)	72 (66, 78)	70 (64, 76)	73 (68, 80)	0.029*
Sydämen lyöntitiheys (min <sup>-1</sup> )	60 (55, 67)	61 (55, 67)	59 (54, 67)	0.314

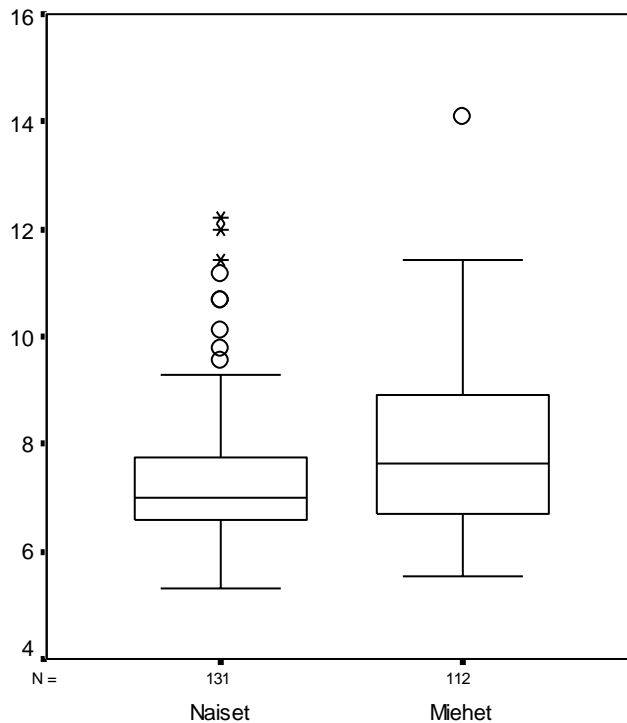
Merkitsevyystaso vertailussa sukupuolten välillä: \*\*\*p < 0.001, \*p < 0.05

-01 ja -07 = mitattu vuosina 2001 ja 2007

Vyötärön ja lantion ympärysmittaa ei mitattu samassa aikapisteessä kuin tutkimuksen muita muuttujia, vaan vuosina 2001 ja 2007. Vyötärön ympärysmitta oli näiden kuuden vuoden aikana kasvanut naisilla keskimäärin 6 cm ja miehillä 5 cm. Sekä naisilla että miehillä keskimääräinen vyötärön ympärysmitta oli ylittänyt rajan (naisilla 80 cm ja miehillä 90 cm), jonka jälkeen lievien terveyshaittojen ilmaantumisen riski kasvaa (Mustajoki, 2009). Lantion keskimääräinen ympärysmitta oli kasvanut maltillisemmin, naisilla 2 cm ja miehillä 1 cm. (Taulukko 3)

## 6.2 Pulssiaallon etenemisnopeus ja luun mineraalitiheys

Pulssiaallon keskimääräinen etenemisnopeus oli sekä naisilla että miehillä ikäryhmän ja sukupuolen vertailuarvoihin (Taulukko 1) nähden normaalilla tasolla. Miesten keskimääräinen pulssiaallon etenemisnopeus oli merkitsevästi suurempi kuin naisten (p < 0.001). (Taulukko 4, Kuva 3)



**Kuva 3. Pulssiaallon etenemisnopeus (Md, Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>, vaihteluväli ja poikkeavat havainnot) naisilla ja miehillä**

Keskimääräinen luun mineraalitiheys lannenikamissa oli naisilla ja miehillä sama. Molemmilla sukupuolilla, naisilla korostuneemmin, mineraalitiheys oli korkeampi kuin samaa sukupuolta edustavien viitteellinen huippumineraalitiheys eli t-score oli positiivinen. Ero lannenikamien t-score-arvoissa oli merkitsevä sukupuolten välillä ( $p < 0.05$ ).

Miesten lannenikamien luun mineraalitiheys oli matalampi verrattaessa samaa sukupuolta edustavien viitteelliseen iänmukaiseen mineraalitiheyteen. Keskimääräinen z-score oli miehillä siis negatiivinen, ei kuitenkaan patologisesti. Naisilla keskimääräinen z-scorekin oli lannenikamissa positiivinen. Ero naisten ja miesten z-score-arvoissa oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0.05$ ). Luun keskimääräinen mineraalimäärä lannenikamissa oli miehillä tilastollisesti merkitsevästi korkeampi kuin naisilla ( $p < 0.001$ ).

(Taulukko 4)

Keskimääräinen luun mineraalitiheys reisiluun kaulassa oli molemmilla sukupuolilla matalampi kuin lannenikamissa. Naisilla se oli tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin miehillä ( $p < 0.01$ ). Reisiluun kaulan keskimääräinen t-score oli tilastollisesti merkitsevästi ( $p < 0.05$ ) suurempi naisilla verrattuna miehiin, joiden t-score oli nolla ja vastasi täysin viitteellistä huippumineraalitiheyttä. Reisiluun kaulan z-score oli naisilla positiivinen ja miehillä lievästi negatiivinen. Z-score-arvoissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa sukupuolten välillä. (Taulukko 4)

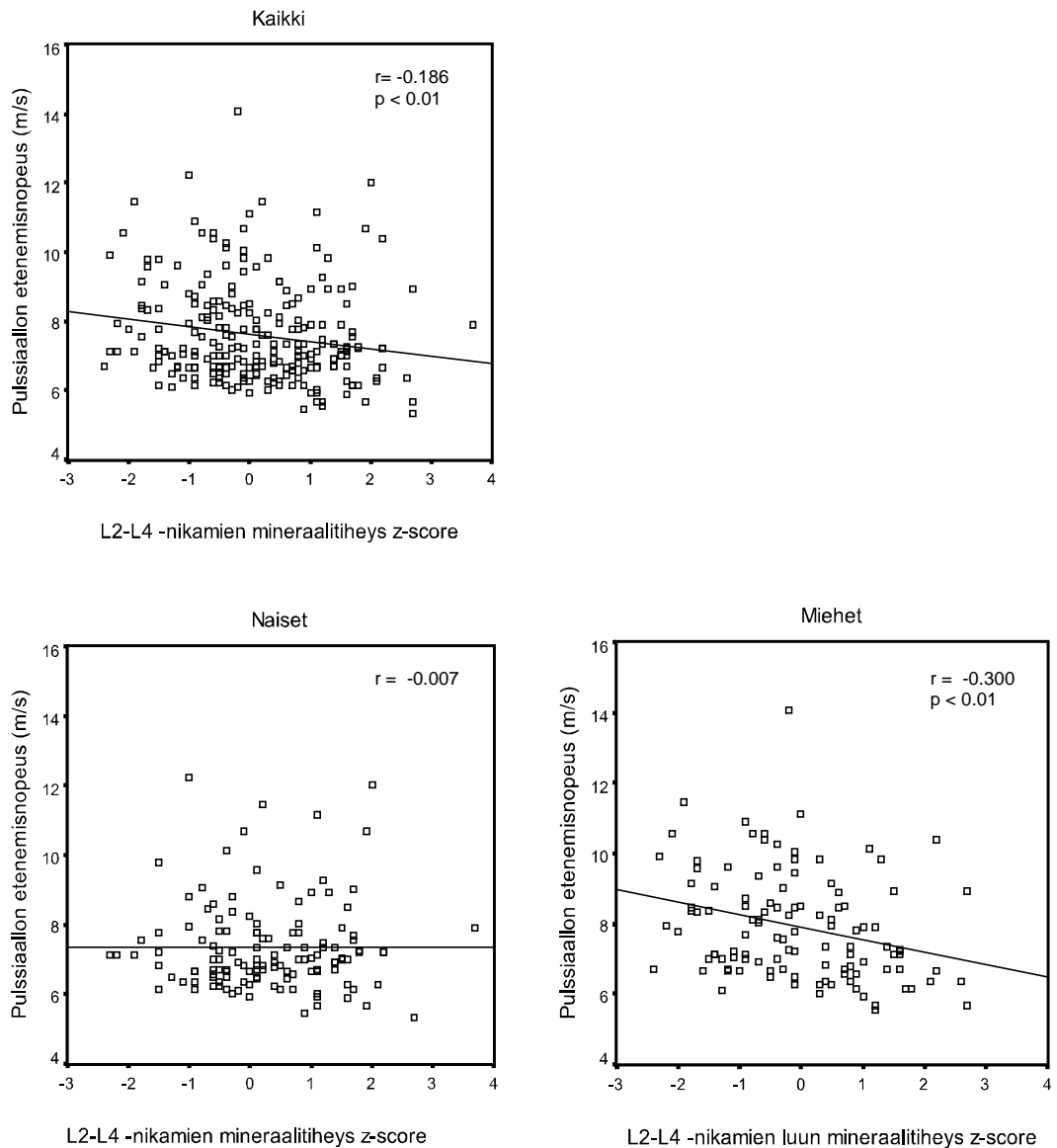


**Taulukko 4. Pulssiaallon etenemisnopeus sekä luun mineraalitiheys ja -määrä (md (Q<sub>1</sub>, Q<sub>3</sub>))**

	Kaikki	Naiset	Miehet	p-arvo
Pulssiaallon etenemisnopeus (m/s)				
	7.2 (6.6, 8.4)	7.0 (6.6, 7.8)	7.7 (6.7, 8.9)	0.001**
Luun mineraalitiheys (BMD)				
L2–L4-nikamat (g/cm <sup>2</sup> )	1.24 (1.15, 1.34)	1.24 (1.15, 1.34)	1.24 (1.13, 1.35)	0.907
T-score	0.30 (-0.60, 1.20)	0.40 (-0.40, 1.20)	0.10 (-0.80, 1.00)	0.026*
Z-score	0.00 (-0.70, 1.00)	0.15 (-0.50, 1.10)	-0.20 (-0.90, 0.80)	0.012*
Reisiluun kaula (g/cm <sup>2</sup> )	1.04 (0.94, 1.13)	1.01 (0.92, 1.09)	1.07 (0.96, 1.16)	0.001**
T-score	0.20 (-0.60, 0.90)	0.20 (-0.40, 0.90)	0.00 (-0.90, 0.70)	0.025*
Z-score	0.10 (-0.70, 0.80)	0.10 (-0.50, 0.90)	-0.10 (-0.70, 0.70)	0.060
Luun mineraalimäärä (BMC)				
L2–L4-nikamat (g)	56.6 (50.9, 63.6)	52.3 (47.3, 59.8)	61.0 (55.0, 69.2)	< 0.001***

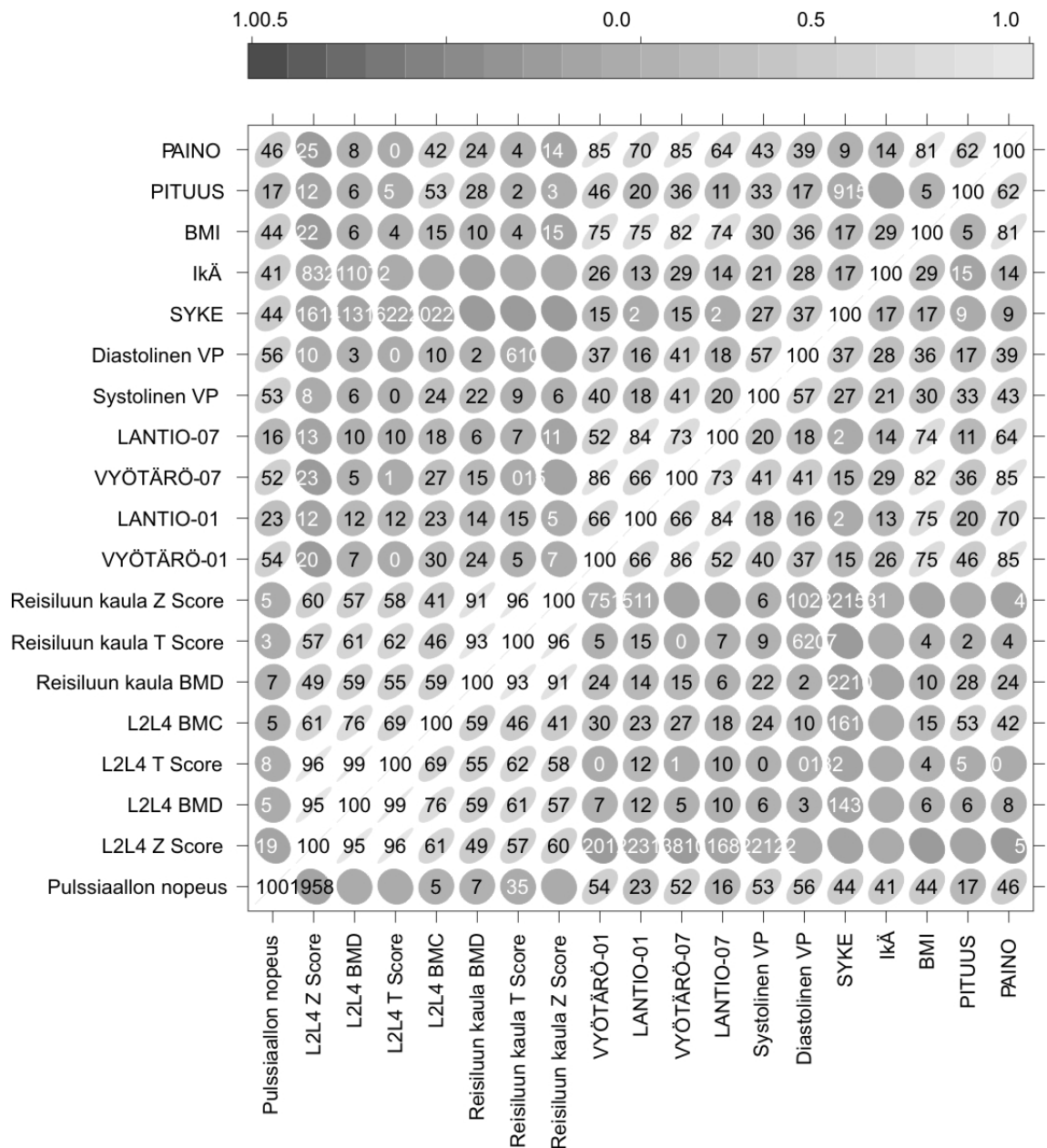
Merkitsevyytaso vertailussa sukupuolten välillä: \*\*\*p < 0.001, \*\*p < 0.01, \*p < 0.05

Pulssiaallon etenemisnopeus oli heikosti mutta tilastollisesti merkitsevästi yhteydessä L2–L4-nikamien z-score-arvoon koko aineistossa siten, että mitä suurempi oli pulssiaallon etenemisnopeus, sitä pienempi oli z-score-arvo ( $r = -0.186$ ,  $p < 0.01$ ). Kun tarkasteltiin sukupuolia erikseen, havaittiin, että ilmiö oli voimakkaampi miehillä, ja yhteys oli tilastollisesti merkitsevä ( $r = -0.300$ ,  $p < 0.01$ ). Naisilla yhteyttä ei havaittu ollenkaan ( $r = 0.007$ ). (Kuva 4)



**Kuva 4. L2–L4-nikamien luun mineraalitiheyden z-score-arvon korrelaatio pulssiaallon etenemisnopeuteen koko aineistossa sekä naisilla ja miehillä erikseen**

Eri muuttujien keskinäiset korrelaatiot käyvät ilmi korrelogrammista, jossa korrelaatiokertoimet esitetään 100:n kerrannaisina. Luusta mitatut ja lasketut parametrit korreloivat luonnollisesti keskenään, samoin kuin systolinen ja diastolinen verenpaine ja syke keskenään sekä pituus, paino, BMI ja lantion ja vyötärön ympärysmittat keskenään. Pulssiaallon etenemisnopeus korreloi selkeästi iän, systolisen ja diastolisen verenpaineen, sykkeen, painon, BMI:n, sekä vyötärön ympäryksen kanssa. Korrelogrammissa esitettävien korrelaatioiden tilastollista merkitsevyyttä ei testattu. (Kuva 5)



**Kuva 5. Korrelogrammi, joka kuvaa muuttujien korrelaatioita (korrelaatiokerroin x 100) keskenään** Monimuuttuja-analyysissä testattiin eri muuttujien vaikutusta pulssiaallon etenemisnopeuteen. Kun kaikkien tunnettujen selittävien tekijöiden vaikutus otettiin analyysissä huomioon, tilastollisesti merkitsevää yhteyttä pulssiaallon etenemisnopeuden ja L2–L4-nikamien z-score-arvon välillä ei enää havaittu. Muista muuttujista sukupuoli, ikä, systolinen ja diastolinen verenpaine, syke, sekä sukupuolen ja iän ja sukupuolen ja BMI:n interaktiot selittivät pulssiaallon etenemisnopeuden kasvua. (Taulukko 5)

**Taulukko 5. Eri muuttujien vaikutus pulssiaallon etenemisnopeuteen lineaarisessa regressiomallinnuksessa**

	Piste-estimaatti	p-arvo
Miessukupuoli	-0.9898	< 0.001***
Ikä (keskistetty)	0.0140	0.035*
L2–L4 z-score	-0.0615	0.229
BMI (keskistetty)	-0.0116	0.392
Systolinen verenpaine	0.0361	< 0.001***
Diastolinen verenpaine	0.0298	< 0.001***
Sydämen lyöntitiheys	0.0272	< 0.001***
Miessukupuoli x ikä (keskistetty)	0.0615	0.017*
Miessukupuoli x BMI (keskistetty)	0.0819	0.012*

Merkitsevyytaso: \*\*\*p < 0.001, \* p < 0.05

## 7. POHDINTA

Tässä tutkimuksessa käytetyillä metodeilla on tiettyjä rajoituksia. Mitattaessa pulssiaallon etenemisnopeutta IKG-menetelmällä saadaan systemaattisesti hieman standardina pidetyllä UÄ-menetelmällä saatuja arvoja korkeampia arvoja. Tämän vuoksi IKG-menetelmällä saadut lukuarvot tulee muuttaa tarkoitukseen kehitetyllä ja validoidulla kaavalla. Toisaalta IKG-menetelmän vahvuutena voidaan pitää sitä, että mittaja ei vaikuta sillä saataviin arvoihin. DEXA on laajalti käytetty menetelmä luun mineraalitiheyden mittaamisessa. Se on kuitenkin siinä mielessä epäluotettava, että sama määrä luuta erikokoisissa luissa antaa erilaisen tiheyden. DEXA mittaa luun tiheyden kaksiulotteisena, vaikka luu todellisuudessa on tietenkin kolmiulotteinen.

Tässä poikkileikkaustutkimuksessa havaittiin merkitsevä vaikkakin heikko yhteys verisuonijäykistymisestä kertovan pulssiaallon etenemisnopeuden ja alhaisen luun mineraalitiheyden välillä terveillä nuorilla aikuisilla. Kun sukupuolia tarkasteltiin erikseen, havaittiin, että miehillä ilmiö oli voimakkaampi kuin koko aineistossa, kun taas naisilla ilmiötä ei havaittu ollenkaan. Lähempi tarkastelu kuitenkin osoitti, että ilmiötä selittivät miehillä muut tekijät, eikä verisuonijäykistymisen ja luun mineraalitiheyden välillä enää havaittu monimuuttuja-analyyseissä tilastollisesti merkitsevää yhteyttä.

Tässä tutkimuksessa mukana olleiden keskimäärin 35-vuotiaiden naisten ja miesten luun mineraalitiheys, niin kuin pulssiaallon etenemisnopeuskin, olivat iänmukaisella terveen aikuisen tasolla. Miesten pulssiaallon etenemisnopeus oli keskimäärin suurempi kuin naisten. Tämä on linjassa muualla tehtyjen tutkimusten kanssa, joiden mukaan pulssiaallon etenemisnopeus on naisilla tyypillisesti miehiä matalampi ennen menopaussin aiheuttamaa verisuonia suojelevan estrogeenin tason laskua.

(Hayward; Kelly; & Collins, 2000)

Pulssiaallon etenemisnopeus korreloi tässä tutkimuksessa positiivisesti iän, muiden hemodynaamisten suureiden sekä painon ja vyötärönympäryksen kanssa. Nämä ovat kaikki ilmiöitä, jotka on havaittu aiemmin useissa tutkimuksissa. Tiedetään, että verisuonet jäykistyvät ikäännyttäessä myös muuten terveillä ja tämä kasvattaa pulssiaallon etenemisnopeutta (O'Rourke & Hashimoto, 2007). Edelleen tiedetään, että verenpaineen kohoaminen lisää verisuonten rasitusstimulusta ja altistaa jäykistymiselle. Toisaalta verisuonten jäykistyminen kohottaa systolista verenpainetta, mikä johtaa nk. ”isoloituneeseen” systoliseen verenpaineeseen. (McEniery;Wilkinson;& Avolio, 2007) Myös lihomisen ja vyötärönympäryksen kasvun yhteys verisuonten jäykistymiseen on osoitettu aiemmissa tutkimuksissa (Orr;Gentile;Davy;& Davy, 2008).

Tämän tutkimuksen heikkoutena voidaan pitää melko pientä aineistoa. On hyvinkin mahdollista, että yhteys verisuonijäykistymisen ja alhaisen luun mineraalitiheyden välillä pystyttäisiin osoittamaan suuremmissa samantyyppisessä aineistossa. Tätä yhteyttä on viime vuosikymmenenä tutkittu kiivaasti. Tutkimukset ovat kuitenkin keskittyneet iäkkäämpiin – ja naisilla postmenopausaaliin – ja esimerkiksi osteoporoosia, ateroskleroosia, munuaisten vajaatoimintaa ja muita sairauksia sairastaviin. Sekä luun mineraalitiheyden väheneminen että verisuonten jäykistyminen ovat kuitenkin prosesseja, jotka etenevät ikäännyttäessä, ja on varsin todennäköistä, että merkkejä niistä voitaisiin havaita jo nuorilla aikuisilla. Mikäli yhteys nuorilla pystyttäisiin osoittamaan, osattaisiin ehkä ajoissa etsiä merkkejä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintahäiriöistä niiltä, joilla ilmenee alentunutta luun mineraalitiheyttä – ja päinvastoin. Edelleen mikäli pystyttäisiin identifioimaan henkilöt, jotka kärsivät tällaisesta ”verisuonten kalkkeutuma-luukato” -syndroomasta, voitaisiin ehkä miettiä uudelleen terapeuttisia strategioita ja valita lääkkeitä, jotka estävät molempien patofysiologisten tilojen etenemistä. On mielenkiintoista, että tällaisia lääkkeitä, joista osa on ollut käytössä jo kauan jommallakummalla indikaatiolla, on identifioitu useita (Eastell;Newman;& Crossman, 2010).

Sekä verisuoniston että luuston rakenteen heikkenemiselle on monia yhteisiä riskitekijöitä, kuten tupakointi ja fyysinen passiivisuus. Tällaisiin riskitekijöihin tulisi kiinnittää huomiota jo nuorella iällä. Riittävän ajoissa aloitettu interventio, oli se sitten elintapoihin liittyvä tai farmakologinen, vähentänee tehokkaasti sekä luuston että sydän- ja verenkiertoelimistön toimintahäiriöitä ja niistä seuraavien sairauksien ilmaantuvuutta.

## LÄHTEET

- Abedin, M.;Tintut, Y.;& Demer, L. L. (2004). Vascular Calcification. Mechanisms and Clinical Ramifications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 24, 1161-1170.
- Ahimastos, A. A.;Formosa, M.;Dart, A. M.;& Kingwell, B. A. (2003). Gender Differences in Large Artery Stiffness Pre- and Post Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* , 88, 5375-5380.
- Anagnostis, P.;Karagiannis, A.;Kakafika, A. I.;Tziomalos, K.;Athysos, V. G.;& Michailidis, D. P. (2009). Atherosclerosis and osteoporosis: age-dependent degenerative processes or related entities? *Osteoporos Int* , 20, 197-207.
- Atkinson, J. (2008). Age-related medial elastocalcinosis in arteries: mechanisms, animal models, and physiological consequences. *J Appl Physiol* , 105, 1643-1651.
- Boron, W. F.;& Boulpaep, E. L. (2005). *Medical Physiology* (1 p.). Elsevier Saunders.
- Danilevicius, C. F.;Lopes, J. B.;& Pereira, R. M. (2007). Bone metabolism and vascular calcification. *Braz J Med Biol Res* , 40, 435-442.
- Dao, H. H.;Essalihi, R.;Bouvet, C.;& Moreau, P. (2005). Evolution and modulation of age-related medial elastocalcinosis: Impact on large artery stiffness and isolated systolic hypertension. *Cardiovasc Res* , 307-317.
- Demer, L. L.;& Tintut, Y. (2003). Mineral Exploration: Search for the Mechanism of Vascular Calcification and Beyond. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 23, 1739-1743.
- Eastell, R.;Newman, C.;& Crossman, D. C. (2010). Cardiovascular disease and bone. *Arch Biochem Biophys* (Article in press) .
- Elliott, R. J.;& McGrath, L. T. (1994). Calcification of the Human Thoracic Aorta During Aging. *Calcif Tissue Int* , 54, 268-273.
- Goldsmith, D.;Ritz, E.;& Covic, A. (2004). Vascular calcification: A stiff challenge for the nephrologist. *Kidney Int* , 66, 1315-1333.
- Hamilton, P. K.;Lockhart, C. J.;Quinn, C. E.;& McVeigh, G. E. (2007). Arterial stiffness: clinical relevance, measurement and treatment. *Clin Sci* , 113, 157-170.
- Hayward, C. S.;Kelly, R. P.;& Collins, P. (2000). The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* , 46, 28-49.
- Hirata, K.;Kawakami, M.;& O'Rourke, M. F. (2006). Pulse Wave Analysis and Pulse Wave Velocity -A Review of Blood Pressure Interpretation 100 Years After Korotkov-. *Circ J* , 70, 1231-1239.
- Hirose, K.-I.;Hirofumi, T.;Okazaki, R.;Arai, T.;Koji, Y.;Zaydun, G.;ym. (2003). Increased Pulse Wave Velocity Associated with Reduced Calcaneal Quantitative Osteo-sono Index: Possible Relationship Between Atherosclerosis and Osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* , 88, 2573-2578.
- Hofbauer, L. C.;Brueck, C. C.;Shanahan, C. M.;Shoppet, M.;& Dobnig, H. (2007). Vascular calcification and osteoporosis - from clinical observation towards molecular understanding. *Osteoporos Int* , 18, 251-259.
- Hruska, K. A.;Mathew, S.;& Saab, G. (2005). Bone Morphogenic Proteins in Vascular Calcification. *Circ Res* , 97, 105-114.

- Johnson, R. C.; Leopold, J. A.; & Loscalzo, J. (2006). Vascular Calcification. Pathological Mechanisms and Clinical Implications. *Circ Res*, 99, 1044-1059.
- Koivistoinen, T.; Kööbi, T.; Jula, A.; Hutri-Kähönen, N.; Raitakari, O. T.; Majahalme, S.; ym. (2007). Pulse wave velocity reference values in healthy adults aged 26-75 years. *Clin Physiol Funct Imag*, 27, 191-196.
- Kumar, V.; Abbas, A. K.; & Fausto, N. (2005). *Robbins and Cotrane. Pathological Basis of Disease* (7 p.). Elsevier Saunders.
- Kööbi, T.; Kaukinen, S.; Ahola, T.; & Turjanmaa, V. M. (1997). Non-invasive measurement of cardiac output: whole-body impedance cardiography in simultaneous comparison with thermodilution and direct oxygen Fick methods. *Intens Care Med*, 23, 1123-1137.
- Kööbi, T.; Kähönen, M.; Iivainen, T.; & Turjanmaa, T. (2003). Simultaneous non-invasive assessment of arterial stiffness and haemodynamics - a validation study. *Clin Physiol & Funct Imag*, 23, 31-36.
- Lee, R. T.; Grodzinsky, A. J.; Frank, E. H.; Kamm, R. D.; & Schoen, F. J. (1991). Structure-Dependent Dynamic Mechanical Behavior of Fibrous Caps From Human Atherosclerotic Plaques. *Circulation*, 83, 1764-1770.
- McEniery, C. C.; Wilkinson, I. B.; & Avolio, A. P. (2007). Age, Hypertension and Arterial Function. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 34, 665-671.
- Mikumo, M.; Okano, H.; Yoshikata, R.; Ishitani, K.; & Ohta, H. (2009). Association between lumbar bone mineral density and vascular stiffness as assessed by pulse wave velocity in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab*, 27, 89-94.
- Moe, S. M.; & Chen, N. X. (2004). Pathophysiology of Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Circ Res*, 95, 560-567.
- Mustajoki, P. (7. 8. 2009). *Lääkärikirja Duodecim. Tietoa potilaalle: Lihavuus.* (Duodecim, Toim.) Noudettu osoitteesta Terveysportti: <http://www.terveysportti.fi>
- Natoli, A. K.; Medley, T. L.; Ahimastos, A. A.; Drew, B. G.; Thearle, D. J.; Dilley, R. J.; ym. (2005). Sex Steroids Modulate Human Aortic Smooth Muscle Cell Matrix Protein Deposition and Matrix Metalloproteinase Expression. *Hypertension*, 46, 1129-1134.
- Nikkilä, M. (4. 8. 2009). *Lääkäriin käsikirja. Kohonnut verenpaine: Määritelmä, yleisyys ja luokittelu.* (Duodecim, Toim.) Noudettu osoitteesta Terveysportti: <http://www.terveysportti.fi>
- Nilsson, P. M.; Boutouyrie, P.; & Laurent, S. (2009). Vascular Ageing. A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention. *Hypertension*, 54, 3-10.
- O'Rourke, M. F.; & Hashimoto, J. (2007). Mechanical Factors in Arterial Aging. *J Am Coll Cardiol*, 50 (1), 1-13.
- Orr, J. S.; Gentile, C. L.; Davy, B. M.; & Davy, K. P. (2008). Large Artery Stiffening With Weight Gain in Humans. Role of Visceral Fat Accumulation. *Hypertension*, 51, 1519-1524.
- Persy, V.; & D'Haese, P. (2009). Vascular calcification and bone disease: the calcification paradox. *Trends Mol Med*, 15 (9), 405-416.

- Pfeilschifter, J.;Köditz, R.;Pfohl, M.;& Schatz, H. (2002). Changes in Proinflammatory Cytokine Activity after Menopause. *Endocr Rev* , 23, 90-119.
- Proudfoot, D.;& Shanahan, C. M. (2001). Biology of Calcification in Vascular Cells: Intima versus Media. *Herz* , 26 (4), 245-251.
- Proudfoot, D.;& Shanahan, C. M. (2006). Molecular mechanisms mediating vascular calcification: Role of matrix Gla protein. *Nephrology* , 11, 455-461.
- Qureshi, G.;Brown, R.;Saliccioli, L.;Qureshi, M.;Rizvi, S.;Farhan, S.;ym. (2007). Relationship between aortic atherosclerosis and non-invasive measures of arterial stiffness. *Atherosclerosis* , 195, e190-e194.
- Raggi, P.;Bellasi, A.;Ferramosca, E.;Block, G. A.;& Munter, P. (2007). Pulse Wave Velocity Is Inversely Related to Vertebral Bone Density in Hemodialysis Patients. *Hypertension* , 49, 1278-1284.
- Rajkumar, C.;Kingwell, B. A.;Cameron, J. D.;Waddell, T.;Mehra, R.;Christophidis, N.;ym. (1997). Hormonal Therapy Increases Arterial Compliance in Postmenopausal Women. *J Am Coll Cardiol* , 30, 350-356.
- Ross, M. H.;& Pawlina, W. (2006). *Histology. A text and atlas. With correlated cell and molecular biology* (5 p.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Schoppet, M.;Preissner, K. T.;& Hofbauer, L. C. (2002). RANKLigand and Osteoprotegerin. Paracrine Regulators of bone Metabolism and Vascular Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 22, 549-553.
- Sumino, H.;Ichikawa, S.;Kasama, S.;Takahashi, H.;Kumakura, H.;Takayama, Y.;ym. (2006). Elevated arterial stiffness in postmenopausal women with osteoporosis. *Maturitas* , 55, 212-218.
- Suzuki, T.;Nakamura, Y.;Moriya, T.;& Sasano, H. (2003). Effects of Steroid Hormones on Vascular Functions. *Microsc Res Tech* , 60, 76-84.
- van Popele, N. M.;Grobbee, D. E.;Bots, M. L.;Ashmar, R.;Topouchien, J.;Reneman, R. S.;ym. (2001). Association Between Arterial Stiffness and Atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Stroke* , 32, 454-460.
- Warburton, D. E.;Nicol, C. W.;Gatto, S. N.;& Bredin, S. S. (2007). Cardiovascular disease and osteoporosis: Balancing risk management. *Vasc Health Risk Manag* , 3 (5), 673-689.
- World Health Organization. (2003). *Prevention and Management of Osteoporosis*. Geneva: WHO Scientific Group.
- Zieman, S. J.;Melenovsky, V.;& Kass, D. A. (2005). Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* , 25, 932-943.