

VÄRTTINÄ- JA SORMIVALTIMOPAINEEN ERO HEMODYNAAMISENA FENOTYYPPINÄ

Antti Partanen

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto, Lääketieteen yksikkö

Hemodynamiikan tutkimusryhmä

Tammikuu 2016

Tampereen yliopisto, lääketieteen yksikkö

Hemodynamiikan tutkimusryhmä

ANTTI PARTANEN: VÄRTTINÄ- JA SORMIVALTIMOPAINEN ERO HEMODYNAAMISENA FENOTYYPPINÄ

Kirjallinen työ, 26 s.

Ohjaaja: Professori Ilkka Pörsti

Tammikuu 2016

Avainsanat: Impedanssikardiografia, pulssiaaltoanalyysi, riskitekijät, sormi-pletysmografia, verenpaine

Värttinä- ja sormivaltimopaineen ero hemodynaamisena fenotyyppinä

Verenpainetautiin liittyvät sydän- ja verisuonikomplikaatiot, kuten sydän- ja aivoinfarkti, ovat yksi kehittyneiden maiden merkittävimmistä elämänlaatua heikentävistä ja kuolleisuutta aiheuttavista tautiryhmistä. Viime vuosikymmeninä ymmärryksemme verenpainetaudin syistä ja sen eri alaryhmien ennusteesta on kehittynyt huomattavasti. Valtimopuuston pienimpien haarojen, -pikkuvaltimoiden-, seinämän supistustila on keskeinen verenkiertoa säätelevä tekijä: ilman pikkuvaltimoiden jatkuvaa säätelyvaikutusta ihmisen kiertävä verimäärä ei riittäisi kaikkien kudosten huuhteluun.

Viimeaikaisen tutkimuksen perusteella on esitetty, että verenpainetaudissa pitkäaikainen suurten valtimoiden painealtistus ja jäykistyminen johtavat verenpainetta säätelevien pikkuvaltimoiden pysyviin muutoksiin ja rentoutumiskyvyn heikkenemiseen, mikä lisää entisestään sydämen ja suurten valtimoiden kuormitusta. Näiden sopeutumismuutosten arviointi olisi verenpainetaudin hoidon valinnassa erittäin hyödyllistä, mutta tämänhetkiset menetelmät muutosten mittaamiseksi ovat epäsuoria, kajoavia ja avoterveydenhuollon käyttöön soveltumattomia.

Tässä tutkimuksessa tarkoituksena oli selvittää, mitkä tekijät vaikuttavat epäsuorasti mitatun värttinä- ja sormivaltimopaineen eron suuruuteen. Tulosten perusteella suurempaa paine-eroa selittävät korkeampi valtimopaine ja ääreisverenkierron vastus, suurempi sydämen iskutilavuus, vähentynyt insuliiniherkkyys, vähentynyt pulssipaineen amplifikaatio, hitaampi sydämen syketaajuus ja tupakointi. Seurantatutkimusten avulla voidaan tulevaisuudessa selvittää, voisiko värttinä- ja sormivaltimopaineenmittausta käyttää yksinkertaisena ja kajoamattomana apuvälineenä verenpainetaudin päätapahtumien riskin arvioimisessa ja verenpainetaudin optimaalisen hoidon valinnassa.

Tämän opinnäytteen alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-ohjelmalla Tampereen yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti.

Sisältö

1.1 JOHDANTO	1
1.1 Ympäristötekijöiden vaikutus verenpainetaudin kehityskulussa	3
1.1.1 Ravinnon vaikutus verenpainetaudin etenemisessä	3
1.2 Terveet suuret valtimot ja iskunvaimennus	6
1.2.1 Suurten valtimoiden muutosten osuus verenpainetaudin etenemisessä	7
1.3 Pikkivalentimot ja mikroverenvirtauksen säätely	8
1.3.1 Ääreisverenkierron hermostollinen säätely	9
1.3.2 Ääreisverenkierron hormonaalinen säätely	10
1.3.3 Ääreisverenkierron paikallinen säätely	10
1.3.4 Mikroverenkierron muutokset ja verenpainetauti	11
2.1 TUTKIMUKSEN TAVOITE	13
3.1 TUTKIMUSASETELMA JA MENETELMÄT	14
3.1.1 Pulssiaaltoanalyysi	15
3.1.2 Impedanssikardiografia	15
3.1.3 Ääreisverenkierron vastuksen määrittäminen	16
3.1.4 Sormiverenpaineen mittaus	16
3.1.5 Tilastolliset menetelmät	16
4.1 TUTKIMUSTULOKSET	17
5.1 POHDINTA	23
5.1.1 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet	25
5.1.2 Tutkimustulosten yhteenveto	26
6.1 LÄHTEET	27

1.1 JOHDANTO

Kohonnut verenpaine on yksi maailmanlaajuisesti merkittävimmistä terveysongelmista, jonka on arvioitu koskevan noin yhtä miljardia ihmistä (WHO, 2013). Verenpainetautiin on liitetty suurentunut riski sairastua sepelvaltimotautiin, sydämen ja munuaisten vajaatoimintaan sekä aivohalvaukseen. Hypertensiosta aiheutuu päätetapahtumien muodossa vuosittain noin 9,4 miljoonaa kuolemaa ja verenpainetauti liittyy maailmanlaajuisesti arviolta 45 %:in sydänperäisistä kuolemista ja 51 %:in aivohalvauskuolemista.

Viimeaikaisen tutkimuksen myötä ymmärryksemme verenpainetaudin syy- ja etenemistekijöistä on lisääntynyt huomattavasti. Aiemmin verenpainetaudin patofysiologian tutkimus keskittyi suurelta osin sydämen ja suurten valtimoiden toiminnan muutoksiin pyrkiessään ymmärtämään sen syntymekanismia. Jo varhain huomattiin, että pitkäaikaisesti kohonnut verenpaine aiheuttaa sydänlihaksen liikakasvua ja on yhteydessä valtimoiden seinämän jäykistymiseen, joka kasvattaa verenpainetta edelleen. Näin ollen näiden muutosten ajateltiin osallistuvan keskeisesti myös verenpainetaudin syntyyn.

Edellä mainittu näkökanta osoittautui kuitenkin liian kapeaksi, sillä verenpaineeseen vaikuttaa sydämen aktiivisen supistustyön ja suurten verisuonten passiivisen lepomuotoon palautumisen lisäksi verisuoniston sisäisen nesteen tilavuus ja ääreisverisuoniston muodostama virtausvastus. Itse asiassa ääreisvastus, jonka tiedetään aiheutuvan pääasiassa pienimpien pikkuvaltimoiden yhtäaikaisesta supistustilasta, on näistä tekijöistä elimistön parhaiten ja nopeimmin säädeltävissä ja on verenkierron ylläpidossa välttämätön. Ääreisverenkierron vastuksen asema verenpainetaudin synnyssä ja etenemisessä on nykykäsityksen mukaan keskeinen ja ääreisverenkierron vastus on lähes aina suurentunut kohonneessa verenpaineessa riippumatta kohonneen verenpaineen syystä (Luscher & Vanhouette, 1986). Verenpainetaudin syy-yhteyksien ymmärtämiseksi tulisi siis keskittyä sydän-valtimoakselin ja mikrosirkulaation väliseen dualismiin; toisen osion toimintahäiriö vaurioittaa ajan saatossa toistakin.

Dualistinen ajattelutapa on avannut hyvin mielenkiintoisia näköaloja verenpainetaudin tutkimuksessa. O'Rourke ja Hashimoto esittivät katsauksessaan (O'Rourke & Hashimoto, 2007), että sydämen kammiosupistuksen aiheuttamia painepulsseja tasaavien suurten valtimoiden ikääntymiseen liittyvät muutokset (etenkin jäykistyminen) saattaisivat olla

yhdistävä tekijä verenpainetautiin liittyvien pikkuvälimovaurioiden ja merkittävimpien kohde-elinvaurioiden (sydämen ja munuaisten vajaatoiminta sekä aivotapahtumat) välillä. O'Rourke esitti veren virtauspulsin välittymisen liian syvälle mikroverenkiertoon mahdollisena selityksenä verenpainetaudin kohde-elinvaurioille.

1900-luvun alussa vaikuttanut sydämfysiologi Carl J. Wiggers kuvasi aikansa verenkiertofysiologian tutkimuksen muutosta osuvasti: "Huolimatta innostamme tutkia sydämen ja suurten verisuonten merkitystä [verenkierron säätelyssä] ei tulisi koskaan unohtaa, että nämä selvimmät verenkierron ilmiöt ovat vain väline, jolla todellinen verenkierron tehtävä eli riittävä hiussuonivirtaus saavutetaan" (vapaamuotoinen suomennos) (Wiggers, 1944). Verenpainetaudin tutkimuksessa paluu tämän perustotuuden äärelle on aivan yhtä ajankohtaista vielä tänäkin päivänä.

Seuraavissa kappaleissa esitetään tärkeimmät verenpaineen säätelyyn vaikuttavat tekijät ja niiden yhteyden mikroverenkiertojärjestelmän muutoksiin. Esitys ympäristötekijöiden vaikutuksesta verenpaineeseen perustuu suurelta osin American Physiological Societyn julkaisemaan erinomaiseen oppikirjaan. (Tuma, et al., 2008)

1.1 Ympäristötekijöiden vaikutus verenpainetaudin kehityksessä

Ympäristön merkitys verenpainetaudin kehittymisessä on osoitettu useissa demografisissa tutkimuksissa, mutta yksittäisten ympäristötekijöiden merkitys on yhä huonosti tunnettu (Tuma, et al., 2008). Verenpaineen on esimerkiksi havaittu olevan yleisesti korkeampi länsimaaisissa yhteiskunnissa verrattuna primitiivisempiin Tyynen meren saarten, (Havas, et al., 2000) Saharan eteläpuolisen Afrikan (Seedat, 2000) ja Amazonin sademetsien heimoihin (Havas, et al., 2000). Lisäksi verenpaineen taipumus kohota yksilön ikääntyessä on selvästi yleisempää länsimaissa. Erityisen mielenkiintoista on, että alkuperäiskansojen muuttaessa länsimaiseen yhteiskuntaan edellä mainitut erot tasoittuvat nopeasti (Poulter, et al., 1990). On siis ilmeistä, että verenpainetauti-epidemian hidastamiseksi tulisi tunnistaa länsimaille ominaiset verenpainetta kohottavat tekijät ja pyrkiä vaikuttamaan niihin.

Länsimaisen ympäristön epäedullisten verenpainevaikutusten ajatellaan tyypillisesti johtuvan 1) ravitsemustekijöistä (runsasenergiisyys, vähäinen kaliumin ja liiallinen natriumin saanti) ja 2) elämäntyylistä (stressi ja liikunnan puute) jotka aiheuttavat 3) ylipainoisuutta ja metabolista oireyhtymää.

1.1.1 Ravinnon vaikutus verenpainetaudin etenemisessä

Runsaan natriumin saannin merkitys verenpainetta kohottavana tekijänä on osoitettu useissa laadukkaissa tutkimuksissa ja on yleisesti tunnettu. Äärimmäisiä esimerkkejä natriumin saannin merkityksestä ovat vähäsuolaiseen ruokavalioon tottuneet alkuperäisheimot. Esimerkiksi minimaalisesti suolaa käyttävän (alle 0,5g/vrk) etelä-amerikkalaisen stressin ja väkivallan runteleman Yanomamo-heimon intiaanien keskiverenpaine 50 vuoden iässä on 100/64 mm Hg. (Mancilha-Carvalho, et al., 1989) (Oliver, et al., 1975) (Neel & Chagnon, 1968).

Liiallisen suolankäytön ensisijaisen verenpainetta kohottavan mekanismin on todettu olevan munuaistasolla. Munuaisten toiminnan keskeistä merkitystä korostavat monet munuaissiirretutkimukset. Esimerkiksi rottamalleissa hypertensiivisen rotan verenpaine on saatu normalisoitumaan bilateraalisesta nefrektomian ja normaalilta rotalta saadun munuaissiirteen avulla (Heller, et al., 1993). Sama pätee myös kääntäen: normaalin rotan verenpainetasot nousevat hypertensiiviselle tasolle, jos sen munuaiset vaihdetaan hypertensiivisen rotan munuaiseen (Rettig, et al., 1990). Samansuuntaisia tuloksia on havaittu myös ihmisillä: klassiseksi muodostuneessa tapausselostuksessa 6 tummaihoisen edennyttä essentiellää verenpainetautiä sairastavan potilaan verenpaine normalisoitui, kun heille

siirrettiin molemminpuolisen munuaisten poiston jälkeen verenpaineeltaan normaalin luovuttajan munuainen (Curtis, et al., 1983).

Suolankäytön rajoittamisen hyödyt on elegantisti osoitettu 2000-luvun alun DASH-tutkimuksessa (Sacks, et al., 2001). Tutkimuksessa havaittiin selkeä verenpainevaste sekä systolisessa- että diastolisessa komponentissa (-6.7/-3.5 mm Hg), kun verrattiin keskenään 8 g/vrk ja 4 g/vrk suolaa nauttineita tutkimuspotilaita. Verenpaine-etu havaittiin sekä normo- että hypertensiivisillä tutkittavilla.

Monet kokeelliset ja ihmistutkimukset liittävät liiallisen suolansaannin ja aldosteroniylimäärän verenpainetaudin kohde-elinvaurioiden syntyyn ja etenemiseen (Acelajado, et al., 2010). Tavallisen ylipainoisuuden on havaittu olevan yhteydessä kohonneeseen aldosteronitasoon (Rossi, et al., 2008). Liiallinen aldosteronivaikutus taas assosioituu selvästi kohonneeseen verenpaineeseen, sydämen vasemman eteisen massaan ja kammiovolyymeihin sekä proteinuriaan (Yin, et al., 2009) (Kotchen, 2009). Erityisen mielenkiintoista on kuitenkin, että aldosteronin proinflammatoriset ja profibroottiset vaikutukset sydämessä, verisuonistossa ja munuaisissa ilmenevät vain, jos myös suolankäyttö on liiallista (Acelajado, et al., 2010).

Edellä mainittujen havaintojen perusteella minimaalinen suolankäyttö ja normaalipainoisuus suojaavat verenpainetaudilta. Tulosten perusteella liiallisen suolankäytön rajoittaminen tai mineralokortikoidireseptorin farmakologinen esto näyttäisi myös ehkäisevän verenpainetaudin etenemistä. Suolankäytön rajoittamisen hyödyt tulevat parhaiten esiin suolaherkkyteen tai hyperaldosteronismiin taipuvaisilla potilasryhmillä, esimerkiksi ylipainoisilla tai tummaihoisilla potilailla.

Natrium- ja kaliumioni ovat tavallaan toistensa vastavaikuttajia verenpaineen säätelyssä. Kaliumin tarjoama suoja natriumin aiheuttamalta hypertensiolta on osoitettu sekä rotta-, että ihmiskokeissa, joissa ravinnon kaliumlisä ehkäisi samanaikaisesti nautitun natriumin verenpainetta kohottavaa vaikutusta (Chirinos & Townsend, 2010). Sekä ravinnon matala kaliumpitoisuus, että korkea natriumpitoisuus ovat yhteydessä korkeaan verenpaineeseen ja kohonneeseen sydän- ja verisuonitautien riskiin (Chirinos & Townsend, 2010). Erityisen mielenkiintoista on, että tämä kohonnut sydän- ja verisuonitautiriski ei monimuuttuja-analyysien mukaan selity kohonneella verenpaineella tai demografisilla tekijöillä, vaan kuvastaa todennäköisesti natriumin ja kaliumin suoria vaikutuksia mikroverenkiertoon ja

ääreisvaltimoiden supistumisen säätelyjärjestelmään (Chirinos & Townsend, 2010) (Kanbay, et al., 2013) (Redelinghuys, et al., 2010).

Tunnetuin kaliumin verenpainetta normalisoiva vaikutus perustuu munuaisissa tapahtuvan natriuminerityksen lisääntymiseen ja tätä kautta natriumvaikutuksen vähenemiseen elimistössä. Ilmiön tarkkaa mekanismia selvitetään edelleen. Viimeaikaisen tutkimuksen perusteella kyseessä voisi olla solunulkoisen kaliumin vaikutus distaalisen kokoojaputken seinäsolujen kalvopotentiaaliin ja solunsisäisen kloridi-ionin hupenemiseen (Terker, et al., 2015). Vähentynyt kloridi-ionikonsentraatio aktivoi WNK-kinaasireitin kautta soluseinämän Na-Cl-kotransporttereita johtaen natriureesiin (Terker, et al., 2015).

Munuaistason vaikutuksensa lisäksi myös kaliumilla, samoin kuin natriumilla, on suora biologinen vaikutus ääreisverenkierrossa. Molempien ionien ääreisverenkiertoaikutus ilmenee keskeisen verenkierron tasolla keskusvaltimoiden muuttuneina paineolosuhteina. Redelinghuys ryhmineen havaitsi, että runsasnatriumista ja vähäkaliumista ravintoa nauttivalla väestöllä virtsan natrium-kaliumsuhde korreloi tavanomaisella mekanismilla mitatusta verenpaineesta riippumatta kohonneen keskusvaltimopaineen, vuorokauden keskiverenpaineen, keskusvaltimon etenevän aallon amplitudin sekä augmentaatiopaineen ja -indeksin kanssa (Redelinghuys, et al., 2010). Näistä muuttujista erityisesti augmentaatiopaine ja -indeksi selittyvät mikroverenkiertojärjestelmän toiminnan muutoksilla.

Koholla oleva seerumin natriumpitoisuus erityisesti yhdistettynä voimakkaaseen aldosteronivaikutukseen on yhteydessä verenpaineaudin pääte-elinvaurioihin (Acelajado, et al., 2010). Natriumin ja aldosteronin yhteisvaikutus perustuu todennäköisesti vastussuonien sisäkalvon (endoteeli) pitkäaikaiseen tulehdukseseen, joka herkistää suonet supistusärsykeille ja johtaa pitkittyessään pikkuvaltimoiden palautumattomiin rakennemuutoksiin (Chirinos & Townsend, 2010) (Schiffrin, 2012). Nykytutkimuksen perusteella natriumkuormituksen aiheuttama pienten valtimoiden tulehdustila aiheutuu todennäköisesti sisäkalvon lisääntyneestä kudostekijä TGF- β :n tuotannosta (Kanbay, et al., 2013). TGF- β :aa pidetään tärkeänä suurten suonten jäykistymisen aiheuttajana, sillä se aiheuttaa verisuonten sileän lihaksen hypertrofiaa (Kanbay, et al., 2013) ja lisää verisuonten

seinämän soluvälitilan proteiinipitoisuutta (Kanbay, et al., 2013) kasvaneen tuotannon ja estyneen metalloproteiinaasien toiminnan kautta (Kanbay, et al., 2013).

Ravinnon kaliumlisän on havaittu tehostavan asetyylikoliinin aiheuttamaa aortan relaksaatiota runsassuolaiselle ravinnolle altistetuilla suolaherkillä rottakannoilla (Raij, et al., 1988). Sama ilmiö on havaittu myös kokeellisissa ihmistutkimuksissa: kaliumkloridi-infusion on todettu herkistävän endoteelin välittämää vasodilataatiiovastetta asetyylikoliiniin ennestään hypertensiivisillä potilailla (Taddei, et al., 1994). Nykytiedon valossa kaliumionin pikkuvaltimomuutoksilta suojaava teho perustuu edellä mainitun TGF- β :n estoon (Kanbay, et al., 2013). Tästä syystä runsas kaliuminsaanti on erityisen suositeltavaa potilailla, joiden munuaistoiminta on riittävää ja natriuminsaannin vähentäminen ei onnistu.

1.2 Terveet suuret valtimot ja iskunvaimennus

Suurten valtimoiden tehtävä verenkiertoelimistössä on kaksiosainen: 1) välittää sydämen minuuttitilavuus kohdekudosten tasolle ääreisvaltimojärjestelmän käyttöön ja 2) tasata ja optimoida valtimoverenpaineen heilahteluita suonten mekaanisen rasituksen minimoimiseksi.

Terve valtimojärjestelmä on suunniteltu täyttämään molemmat vaatimukset. Suurten valtimoiden seinämä poikkeaa kaikista muista suonista keskikerroksensa (tunica media) osalta. Tervettä keskikerrosta hallitsee runsas, tangentialisesti järjestynyt elastiinisäikeiden verkosto, joka antaa valtimopuustolle kaksi hyödyllistä ominaisuutta: paineentasausvaikutuksen ja ääreisverenkierron heijastuneen paineaallon summausvaikutuksen (O'Rourke & Hashimoto, 2007).

Paineentasauksessa valtimoseinämän venyminen systolen aikana rajoittaa systolisen paineen liiallista nousua. Diastolen aikana vaikutus on käänteinen; venyneet valtimorakenteet palautuvat lepoasentoon omaa elastisuuttaan, mikä nostaa diastolista painetta. Näin pulssipaine on kääntäen verrannollinen suurten valtimoiden venyvyyteen.

Paineentasausvaikutuksen ansiosta ääreisverenkierron pikkuvaltimoihin välittyvä painekuormitus on mahdollisimman vakioinen, jolloin pikkuvaltimot säilyvät ehjinä ja kykenevät tarjoamaan hiussuonistolleen tasaisen verenvirtauksen. Toisaalta aortan venyvyys on erityisen hyödyllistä sydämen toiminnan kannalta, sillä madaltunut systolinen paine

helpottaa sydämen kammioiden työtä (alentunut jälkikuorma) ja suurempi diastolinen paine parantaa sydämen lihaskudoksen omaa verenvirtausta. (O'Rourke & Hashimoto, 2007).

Paineaallon summausvaikutus on kaunis esimerkki ihmiselimistön harmoniasta. Jo viime vuosisadan kokeellisissa aorttapainemittauksissa havaittiin, että useimmilla terveillä ihmisillä paineessa tapahtuu diastolen aikana paradoksaalinen nykäysmäinen nousu. Paineennousua selitettiin aiemmin paikallisilla tekijöillä, kunnes O'Rourke ja Hashimoto (O'Rourke & Hashimoto, 2007) esittivät ilmiölle yllättävän perustelun. Sydämen kammiosupistuksen aiheuttama paineaalto etenee valtimopuustossa aaltofysiikan periaatteiden mukaisesti sitä hitaammin, mitä elastisemmasta valtimosta on kyse. Alkuperäinen pulssiaalto jakautuu valtimopuuston anatomian mukaisesti seuraamaan aina pienempiä ja pienempiä valtimohaaroja, kunnes jakautuneet pulssiaallot saapuvat makro- ja mikroverenkierron rajapintaan, jossa pikkuvaltimoiden seinämän elastiinirakenne korvautuu sileällä lihaskudoksella. Pulssiaallot kohtaavat siis lopulta esteen – verenkierron vastusta säätelevän pikkuvaltimon sileälihaksen supistuksen jäykistämän seinämän - ja heijastuvat päinvastaiseen suuntaan. Valtimopuuston mitat ovat nuorilla aikuisilla niin täsmällisesti määräytyt, että palaavat pulssiaallot summautuvat lopulta keskenään aortan tyvessä diastolen aikana. Kokeellisissa tutkimuksissa havaittu paineennousu on siis lukuisien palaavien pulssiaaltojen muodostama interferenssikuvio, joka lisää diastolista painetta täsmälleen sepelvaltimoiden tyvessä parantaen sydänlihaksen verenkiertoa (O'Rourke & Hashimoto, 2007).

1.2.1 Suurten valtimoiden muutosten osuus verenpainetaudin etenemisessä

Suurten valtimoiden jäykkyys on pääasiallinen syy pulssipaineen kasvulle ja assosioituu vahvasti verenpainetaudin vakaviin komplikaatioihin, kuten aivohalvaukseen ja sepelvaltimotautiin (van den Meiracker & Mattace-Raso, 2009). Aterotromboottisten komplikaatioiden lisäksi suurten valtimoiden seinämän jäykistymisellä on merkittävä osuus mikroverenkierron vaurioitumisessa ja tätä kautta verenpainetaudin etenemisessä (O'Rourke & Safar, 2005).

Ikääntymisen yhteydessä suuret valtimot sekä jäykistyvät että laajentuvat (Safar & O'Rourke, 2006) (Lakatta & Levy, 2003). Muutos on selvin aortassa ja vähenee edettäessä sileälihaksisiin pieniin valtimoihin. Ilmiö saattaa selittyä elastiiniverkoston väsymisellä pulssiaallon aiheuttamaan mekaaniseen rasitukseen. Aortan elastiini on kovemmalla

kuormituksella kuin pikkuvaltimoiden venyvät rakenteet, sillä pikkuvaltimoiden seinämän lihasjänteys estää seinämän pullistumisen (O'Rourke & Hashimoto, 2007). Elastiiniverkoston vauriota voisi verrata sukan resorin kulumiseen: ajan oloon kuminauhat resorin sisällä kuluvat ja katkeilevat eivätkä enää kuro suuaukkoa umpeen, jolloin resori laajenee. Lisäksi laajenneen suuaukon venytys välittyy suoraan heikosti venyvään kankaaseen eli resori jäykistyy.

Edelliseen kappaleeseen viitaten ikääntymisen aiheuttama suurten valtimoiden seinämän jäykistyminen heikentää valtimopuuston paineentasauskykyä ja tuhoaa edullisen heijasteaallon summausvaikutuksen. Muutoksella on tuhoisa vaikutus erityisesti suuren virtauksen mikroverenkiertojärjestelmille eli sydämelle, aivoille ja munuaisille (O'Rourke & Hashimoto, 2007).

Sydämen kannalta erityisen haitallista on summausvaikutuksen menetys: valtimoiden jäykistyttyä heijastunut paineaalto etenee nopeammin ja saavuttaa palatessaan aorttaläpän jo systolen aikana, jolloin jälkikuorma kasvaa vaikeuttaen sydämen työtä. Samalla edullinen diastolinen painennousu menetetään ja sydänlihaksen oma perfuusio heikkenee.

1.3 Pikkuvaltimot ja mikroverenvirtauksen säätely

Tässä tutkimuksessa mikroverenkierrolla tarkoitetaan hiussuonia sekä niitä valtimopuolella edeltäviä pikkuvaltimoita eli arterioleja ja laskimopuolella seuraavia pikkulaskimoita eli venuleja. Pikkuvaltimon eksakti anatominen määrittelyminen on osoittautunut hankalaksi. Esimerkiksi suonten sisäläpimitaan perustuvien määritelmien yleinen ongelma on, että samankaltaisten ja samalla tasolla olevien suonten sisäläpimitat poikkeavat toisistaan, vaikka suonten fysiologinen tehtävä on todennäköisesti sama. Tässä tutkimustyössä käyttämäni määritelmä (Popel, et al., 1988) perustuu seuraavaan histologiseen havaintoon: seurattaessa mikroskooppista valtimopuustoa aina pienempiin ja pienempiin haaroihin, saavutaan lopulta alueelle, jossa valtimon seinämärakenne muuttuu pääasiassa lihaskudokseksi suurille suonille tyypillisen elastiinirakenteen kustannuksella ja pienten valtimoiden välillä aletaan havaita yhdyssuonia. Näitä toisiinsa yhteydessä olevia sileälihaksisia valtimoita kutsutaan suuriksi arterioleiksi (kokoluokka noin 300 μm). Näistä eriytyvät pienet arteriolit (kokoluokka noin 100 μm) haarautuvat puumaisesti ja päättyvät hiussuonten äärimmäisen tiheään verkostoon.

Mikroverenkierron on kyettävä ylläpitämään koko elimistön kaikkien kudosten aineenvaihdunnallisen vaatimustason mukainen kudoksen läpivirtaus huolimatta nopeista ja

huomattavista muutoksista valtimo- ja laskimopuuston verenpaineissa. Kyetäkseen vastaamaan tähän haasteeseen mikroverenkierron säätelyjärjestelmän on oltava äärimmäisen hienostunut ja kyettävä reagoimaan asianmukaisesti sekä paikallisiin, että koko elimistön tason muutoksiin.

Mikroverenkierron keskeistä asemaa verenpainetaudin ennustetekijänä kuvaavat esimerkiksi akuutin sepelvaltimotautikohtauksen kaltaisen oireiston takia tehdyt sepelvaltimoiden varjoainekuvaukset. Jopa 40 prosentilla oireiston vuoksi kuvatuilla potilailla ei todeta sepelvaltimoahtaamaa, vaan taudin on todennäköisesti aiheuttanut mikroverisuoniston toimintahäiriö (Crea, et al., 2014).

1.3.1 Ääreisverenkierron hermostollinen säätely

Hermostollinen säätelyjärjestelmä perustuu sympaattisen järjestelmän hermosäikeiden yhteyksiin pikkuvaltimoiden kanssa (Guyton & Hall, 2006). Näitä vasomotorisen sympaattisen hermoston säikeitä erkaantuu selkäytimestä koko rintarangan alueelta ja liittyy rintarangan sivuilla sympaattiseen hermorunkoon (truncus sympathicus). Sympaattisesta hermorungosta hermosäikeet jakautuvat kahteen pääryhmään, jotka jatkavat kohdeverisuoniinsa: 1) spesifiset sympaattiset hermot, jotka hermottavat pääasiassa sydämen ja sisäelinten verisuonia ja 2) motoristen hermojen mukana ääreisalueille kulkevat, suuria verisuonia ja mikroverenkierron pikkuvaltimoita hallinnoivat hermosäikeet.

Sympaattiset ääreishermit sisältävät valtavia määriä supistuskäskyä välittäviä hermosäikeitä ja huomattavasti vähemmän vasodilatoivia hermosäikeitä. Näiden säikeiden suhteellinen osuus vaihtelee kohde-elimen mukaan: supistuskäskyä välittävien säikeiden osuus on suuri munuaisiin, suolikanavaan, pernaan ja ihoon päättyvissä hermoissa ja pieni luurankolihakseen ja sydämeen päättyvissä hermoissa. Tällä sympaattisten hermojen järjestäytymisellä on keskeinen osuus verenkierron jakautumisen säätelyssä (Guyton & Hall, 2006).

Sympaattisen säätelyjärjestelmän merkittävä etu on sen nopeus; järjestelmä käynnistyy hermoimpulssien nopeudella ja lisäksi on osoitettu, että pelkkä liikuntasuorituksen ajattelu johtaa ennakoivaan sympaattisen hermoston aktivaatioon ja liikkeessä tarvittavien lihasryhmien verenkierron lisääntymiseen (Guyton & Hall, 2006).

1.3.2 Ääreisverenkierron hormonaalinen säätely

Hormonaalinen säätelyjärjestelmä on sympaattista järjestelmää hitaampi, mutta aikaansaa pitempiaikaisia vasteita ja on energiataloudellisempi. Järjestelmä perustuu verenkierron kautta pikkuvaltimot saavuttaviin hormoneihin, joilla on joko valtimoseinämän sileää lihasta supistava tai rentouttava vaikutus. Verisuonisupistusta aiheuttavia hormoneita ovat esimerkiksi angiotensiini (tyypit I ja II) sekä sympaattisen hermoston aktivaation lisämunuaisytimestä verenkiertoon vapauttama adrenaliini. Vasodilatoivista hormoneista mainittakoon esimerkiksi kiniinihormonit, jotka kiertävät elimistöä inaktiivisessa muodossa verenkierron mukana. Toinen verenkierrossa kiertävä aihioentsyymi, kallikreiini, kykenee aktiivisessa muodossaan pilkkomaan ahiomuotoisen kiniinihormonin voimakkaaksi paikallisesti vaikuttavaksi vasodilatoijaksi. Kallikreiinin aktivoituminen vaatii puolestaan tiettyjen proteolyyttisten entsyymien esiintymistä kohdekudoksen valtimoseinämissä. Mekanismilla arvioidaan olevan merkitystä erityisesti ihon, sylkirauhasten ja ruuansulatuskanavan verenkiertojärjestelmissä ja tulehdusvasteen voimistamisessa (Guyton & Hall, 2006).

1.3.3 Ääreisverenkierron paikallinen säätely

Merkityksellisin pikkuvaltimoiden seinämätönusta säätelevä mekanismi ovat paikalliset säätelytekijät (Guyton & Hall, 2006). Näihin säätelytekijöihin kuuluvat paikallisesti vaikuttavat kudosis- ja endoteelitekijät sekä arteriolin vasteet suonien sisäisten virtausolosuhteiden muutoksiin.

Kudostekijöillä on keskeinen vaikutus arteriolien seinämätönuksen ja läpäisevyyden säätelyssä. Valtimoseinämän sileä lihas vastaa rentoutumalla muutoksiin, jotka merkitsevät epäsuorasti ympäröivän kudoksen lisääntyntä aineenvaihdunnallista kuormaa (Clifford & Hellsten, 2004). Näitä tekijöitä ovat mm. lämmön nousu, soluvälitilan happiosapaineen lasku, hiilidioksidiosapaineen, adenosini-, tai kaliumpitoisuuden kasvu ja soluvälinesteen happamoituminen (Guyton & Hall, 2006).

Endoteelitekijät ovat pikkuvaltimoiden sisäseinämän erittämiä aineita, jotka leviävät ympäristöönsä ja aikaansaavat muutoksia sekä pienemmän kertaluvun valtimoissa että pitkäaikaisia sopeutumismuutoksia pikkuvaltimoiden seinämissä itsessään. Typpioksidi (NO) on näistä tunnetuin ja sen rooli on keskeinen pikkuvaltimon välitöntä ympäristöä suurempien kudosalueiden perfuusion ylläpidossa. Typpioksidin merkitys kudosprefuusion ylläpidossa

perustuu sen kykyyn laajentaa suurempia vastussuonia suhteessa kudoksen lisääntyneeseen aineenvaihdunnalliseen kuormaan. Paikallisesti vaikuttavien kudostekijöiden johdosta pienimmät arteriolit relaxoituvat, jolloin niiden sisäinen verenvirtaus lisääntyy ja muutoksen endoteeliin aiheuttama mekaaninen rasitus (veren virtauksen hankausvaikutus, ns. "shear stress") johtaa typpioksidin synteisiin. Typpioksidi puolestaan leviää diffuusion kautta kudostekijöitä laajemmalle resistanssiarterioleihin asti, mikä johtaa niiden rentoutumiseen ja suuremman kudosalueen verenvirtauksen lisääntymiseen.

Verenpainetaudin kehityksen kannalta erityisen tärkeitä endoteelitekijöitä ovat endoteliini-1 (ET-1) ja transformoiva kasvutekijä β (TGF- β). Endoteliini-1 on 21 aminohapon kokoinen peptidi, jota erittyy valtimon sisäkalvolta erityisesti sisäseinämän vaurioiden yhteydessä. ET-1 on äärimmäisen voimakas vasokonstriktori ja on yhdistetty erityisen haitalliseen pikkuvaltimoiden hypertrofiseen uudelleenmuokkautumiseen. TGF- β on verisuoniendoteeliin auto- ja parakriinisesti vaikuttava kasvutekijä, joka aiheuttaa verisuonen seinämälihaksen hypertrofiaa lisäämällä proteiinituotantoa suonenseinämän soluvälitilaan ja estäen kollageenisäikeitä hajoittavia ja niitä uudelleenjärjesteleviä metalloproteinaaseja (Kanbay, et al., 2013). Runsas natriuminsaanti erityisesti yhdessä voimakkaan aldosteronivaikutuksen kanssa tehostaa TGF- β :n tuotantoa, kun taas runsas kaliumin nauttiminen ravinnosta estää natriumin aiheuttamaa tuotannonlisäystä (Acelajado, et al., 2010) (Kanbay, et al., 2013).

Myogeenisellä refleksillä tarkoitetaan sileän lihaksen taipumusta vastata äkilliseen venytykseen supistamalla. Verisuonten kannalta supistusvaste tulee merkittäväksi suonen sisäisen paineen kasvaessa, jolloin verisuonen seinämän refleksinomaisen supistus johtaa suonen läpimitan pienenemiseen ja virtausvastuksen kasvuun. Tämä ominaisuus on yhteinen kaikille verisuonille, mutta arteriolien pienen kokoluokan ja seinämän suuren lihaspitoisuuden vuoksi ilmiöllä on erityistä merkitystä arteriolien toiminnalle.

1.3.4 Mikroverenkierron muutokset ja verenpainetauti

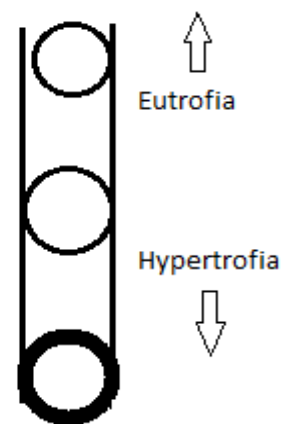
Verisuoniston tutkimusmetodiikan nopean kehityksen myötä on havaittu, että verenpainetaudin kehittyessä suurten valtimoiden rakennemuutoksien lisäksi myös pikkuvaltimojärjestelmässä tapahtuu merkittäviä muutoksia (Schiffrin, 2012) (Tuma, et al., 2008). Ilmiötä kuvaa erinomaisesti havainto, että verenpaineen kasvaessa kohonnutta verenpainetta ylläpitää pääasiassa alkutilanteeseen nähden kohonnut ääreisverenkierron

vastus, riippumatta verenpainetta alun perin lisänneestä tekijästä (Luscher & Vanhouette, 1986).

Ääreisverenkierron vastuksen on arvioitu olevan koholla lähes aina primäärissä verenpainetaudissa ja vaikuttavan keskeisesti verenpainetaudin etenemiseen. Aiemmin mainitun sisäkalvon toimintahäiriön lisäksi pikkuvaltimojärjestelmässä tapahtuu myös anatomisia muutoksia: pikkuvaltimoiden uudelleenmuokkautumista ja pikkuvaltimopuuston harvenemista (Schiffrin, 2012).

Pikkuvaltimoiden uudelleenmuokkautuminen voidaan jakaa seinämäläpimitan muutoksen perusteella eutrofiseen ja hypertrofiseen alatyypiksi. Eutrofista uudelleenmuokkautumista tavataan erityisesti primäärissä verenpainetaudissa ilman merkittäviä rinnakkaissairauksia (Schiffrin, 2012). Tälle alatyypille on ominaista muuttuneen pikkuvaltimon seinämäläpimitan ja onteloläpimitan suhteen säilyminen samana muokkautumisprosessista huolimatta. Eutrofisen uudelleenmuokkautumisen mekanismi on yhä epäselvä, mutta sitä esiintyy erityisesti tiloissa, joissa RAA-järjestelmä on edes lievästi aktivoitunut (Schiffrin, 2012). Mahdollisiksi mekanismeiksi ilmiölle on tarjottu pitkäaikaista vasokonstriktiota tai valtimonseinämän ulkoreunan alueen selektiivistä apoptoosia (Tuma, et al., 2008).

Hypertrofisessa uudelleenmuokkautumisessa valtimon seinämäläpimitan suhde onteloläpimitaan kasvaa (todellinen hypertrofia). Hypertrofisen alatyypin liittyy patofysiologialtaan endoteliinijärjestelmän aktivaatioon ja sitä havaitaan sekundaarisen hypertension yhteydessä, esimerkiksi renovaskulaarisessa hypertensiossa ja akromegalian tai feokromosytooman aiheuttamassa hypertensiossa (Schiffrin, 2012). Aiemmin kuvattujen pikkuvaltimoiden sisäkalvon tulehdustilan kautta hypertrofista uudelleenmuokkautumista on todettu liittyvän myös sairaalloiseen liikalihavuuteen ilman verenpainetautiä, verenpainetautiin yhdessä tyypin II diabeteksen kanssa sekä primääriin hyperaldosteronismiin (Schiffrin, 2012).



Kuva 1: Eutrofisessa pikkuvaltimon uudelleenmuokkautumisessa media/luumen-suhde säilyy. Hypertrofisessa uudelleenmuokkautumisessa media/luumen-suhde kasvaa.

Pienten valtimoiden uudelleenmuokkautuminen on hyvin yleistä aikuisessa verenpainetaudissa ja saattaa ennustaa verenpainetaudin kohde-elinvaurioiden kehittymistä (Park & Schiffrin, 2001). Verenpainetaudin ennusteen kannalta taudin jako edellä kuvattuihin alatyyppeihin on mielekäs, sillä erityisesti hypertrofiseen alatyyppiin on liitetty lisääntynyt sairastuvuus sydän- ja verisuonitauteihin (Schiffrin, 2012).

Pikkuvaltimoiden uudelleenmuokkautumisen lisäksi verenpainetaudin edetessä pikkuvaltimopuustossa tapahtuu harvenemista. Eräiden ihmismallien mukaan pikkuvaltimopuuston harveneminen lisää ääreisverenkierron vastusta noin 15–20 prosenttia (Schiffrin, 2012), mutta ilmiön todellinen merkitys taudin kehityskulussa ja kohde-elinvaurioiden synnyssä on yhä melko huonosti tunnettu.

Valtimopuuston harvenemista jaotellaan sekä histologisesti että suhteessa verenpainetaudin kulkuun. Histologisessa jaottelussa erotetaan anatominen (arteriolikato, jossa pikkuvaltimopuuston tiheys laskee) ja toiminnallinen valtimoharveneminen (osa arterioleista lakkaa osallistumasta kudosperefuusioon) (Tuma, et al., 2008). Ajallisesti arteriolikatoa voi esiintyä jo ennen kliinisen verenpainetaudin syntyä (primääri pikkuvaltimoharveneminen) tai verenpainetaudin seurauksena (sekundaarinen pikkuvaltimoharveneminen) (Tuma, et al., 2008).

Primäärin pikkuvaltimoharvenemisen syynä pidetään yleisesti viallisia hapenpuutteeseen reagoivia kudostason signaalinvälitysreittejä, jotka eivät käynnistä riittävää angiogeenisten välittäjä-aineiden (erityisesti verisuonikasvutekijä VEGF) tuotantoa (Tuma, et al., 2008). Synnynäistä valtimoharvenemista on raportoitu liittyen matalaan syntymäpaineeseen ja puutteelliseen sikiöaikaiseen pikkuvaltimopuuston kehittymiseen (Tuma, et al., 2008).

2.1 TUTKIMUKSEN TAVOITE

Mitattaessa verenpainetta samanaikaisesti ranne- ja sormitasolta havaitaan selkeä painegradientti, jonka suuruus vaihtelee eri yksilöillä. Selkeyden vuoksi viitataan tähän paineeroon jatkossa merkinnällä ”RS-paine-ero”. Ilmiö on tunnettu jo pitkään ja keskusvaltimopaineen määrittämiseksi sormipaineen avulla on kehitetty muun muassa matemaattisia algoritmeja (Bos, et al., 1996) (Guelen, et al., 2008). Tästä huolimatta

tutkimuksia paine-eron syntymekanismista ja sen mahdollisesta merkityksestä verenpainetaudin diagnostiikassa ei ole julkaistu.

Tutkimustyöni tarkoitus on selvittää RS-paine-eroon assosioituvia tekijöitä. Tärkeä ja mielenkiintoinen kysymys jatkossa on, voisiko RS-paine-eron määrittämisestä saada oleellista, perusterveydenhuollon hoitopäätöksiin vaikuttavaa lisätietoa essentiellin hypertension syy- ja etenemistekijöistä.

3.1 TUTKIMUSASETELMA JA MENETELMÄT

Tutkimushenkilöiden värväämiseksi tutkimushankkeesta ilmoitettiin kahdessa Pirkanmaan paikallissanomalehdessä ja Varalan maratonkoulussa. Rekrytoimme tutkimushenkilöitä myös Pirkanmaan alueen työterveyshuollon pisteistä, sekä Tampereen yliopiston ja Tampereen yliopistollisen sairaalan henkilökunnasta. Tutkimushenkilöiksi otettiin ilmoitukseen vastanneet aikajärjestyksessä. Tämän tutkimuksen poissulkukriteereinä olivat aiemmin sairastettu sydän- tai aivoinfarkti, sydämen läppävika, sepelvaltimotauti, sekundaarinen hypertensio, sekä diabetes ja verenkiertoelimistön toimintaan suoraan vaikuttava lääkehoito. Edellä mainituin rajoituksin tutkimukseen seulottiin kaikkiaan 574 henkilöä, joista miehiä oli 291 ja naisia 283. Tutkimushankkeella on Pirkanmaan sairaanhoitopiirin eettisen toimikunnan hyväksyntä (tutkimuksen ETL-koodi R06086M).

Aluksi jokainen tutkittava kävi lääkärintarkastuksessa, jossa selvitettiin sukuhistoria sydän- ja verisuonitautiriskin näkökulmasta, tutkittavan ajankohtainen lääkitys ja tunnetut pitkäaikaissairaudet sekä elintapoja koskevat taustatiedot ja suoritettiin lääkärintarkastus.

Tutkimukseen valitut ohjattiin noin 12 tunnin paaston jälkeisiin veri- ja virtsakokeisiin, joissa määritettiin perusverenkuva (ADVIA 2120 haematology systems, Bayer Healthcare, Tarrytown, New York, Yhdysvallat), natrium-, kalium-, glukoosi-, kreatiniini- ja kolesteroliarvot (Cobas Integra 800 chemistry analyser, Hoffmann-LaRoche, Basel, Sveitsi). Laskennallinen glomerulusfiltraatioarvo määritettiin käyttäen RULE-kaavaa, sillä tutkimuspotilaiden mitatut kreatiniiniarvot olivat normaalin viitealueen rajoissa (Rule, et al., 2004).

Hemodynaamiset mittaukset suoritti tehtävään koulutettu tutkimushoitaja tutkimukseen varatussa hiljaisessa ja lämpötilavakioidussa tutkimuslaboratoriossa. Tutkittavat oli

ohjeistettu välttämään kofeiinia sisältäviä tuotteita, tupakointia ja ruokailua vähintään neljä tuntia ja alkoholin käyttöä vähintään 24 tuntia ennen tutkimusta. Lisäksi tutkittavia kehoitettiin välttämään raskasta liikuntaa ainakin yhden vuorokauden ajan ennen tutkimusta.

Tutkimustilanteessa koehenkilöt olivat makuulla, vasen käsi tuettuna olkanivelestä 90 asteen ekstensioon. Vasempaan ranteeseen kiinnitettiin hihnalla pulssiaaltoanalyysiä varten tonometri ja vasempaan keskisormeen sormiverenpainemittari. Käden asennossa mittauspisteet asettuivat tutkittavan sydämen tasolle sekä makuulla että pystyasennossa. Lisäksi oikeaan olkavarteeseen kiinnitettiin tavanomainen verenpainemansetti, raajoihin ja keholle liimattiin tarraelektrodit impedanssikardiografian suorittamiseksi.

Edellä kuvattujen valmisteluiden jälkeen potilaalle tehtiin kertaalleen demonstraatioluonteinen tutkimuksessa käytetty kallistuskoe. Varsinaisessa tutkimuksessa potilas makasi aluksi vaakatasossa viisi minuuttia. Tämän jälkeen tutkimuspöytä nostettiin yli 60 asteen kulmaan viideksi minuutiksi ja lopuksi pöytä palautettiin vaaka-asentoon vielä viideksi minuutiksi. Verenpainemuuttujia mitattiin koko tutkimuksen ajan. Lisäksi jokaiselta tutkimuspotilaalta määritettiin hoitajan toimesta istumaverenpaine ennen ja jälkeen kallistuskokeen manuaalisesti perinteisellä Riva-Roccin menetelmällä.

3.1.1 Pulssiaaltoanalyysi

Tutkittavien sentraalisen verenpaineen arvioimiseen ja valtimojäykkyyttä sekä keskeisen verenkierron paineheijasteita kuvaavan augmentaatioindeksin määrittämiseen käytettiin kajoamatonta menetelmää. Vasemman varttinävaltimon pulssiaallon signaali mitattiin ranteeseen valtimon päälle hihnalla kiinnitettävällä tonometrillä (Colin BP-508T, Colin Medical Instruments, Yhdysvallat; SphygmoCor PWMx, AtCor Medical, Australia.). Järjestelmä kalibroitiin kahden ja puolen minuutin välein olkavarsivaltimon verenpaineeseen, joka määritettiin tavanomaisella Riva-Roccin menetelmällä oikeasta olkavarsivaltimosta. Sentraalinen verenpaine määritettiin pulssiaaltosignaalista vakiintunutta matemaattista muuntokaavaa käyttäen. Tällä menetelmällä arvioidun sentraalisen verenpaineen on aiemmin todettu vastaavan hyvin invasiivisilla menetelmillä mitattuja aortan verenpaine-arvoja (Chen, et al., 1997).

3.1.2 Impedanssikardiografia

Tutkimuspotilaiden verenkiertoelimistön toimintaa arvioitiin kajoamattomasti koko kehon impedanssikardiografialla (CircMon®, JR Medical, Tallinna, Viro). Laitteisto kytkettiin siten,

että tutkimuspotilaan ranteisiin ja nilkkoihin kiinnitettiin kuhunkin kaksi mittauselektrodia. Menetelmän avulla mitattiin sydämen minuuttitilavuutta, lyöntitiheyttä, ääreisvastusta ja pulssiaallon etenemisnopeutta. Verrattuna alan kultaisena standardina pidettyyn termodiluutiomenetelmään tutkimuksessa käytetyn impedanssimittausmenetelmän on todettu tuottavan hyvin vertailtavia arvoja (Kööbi, et al., 1997). Impedanssikardiografisella menetelmällä lasketun sydämen iskuilavuuden luotettavuus on aiemmin varmistettu vertaamalla impedanssikardiografian perusteella saatuja iskuilavuusarvoja kolmiulotteisella ultraäänitutkimuksella mitattuun sydämen minuuttitilavuuteen (Koskela, et al., 2013).

3.1.3 Ääreisverenkierron vastuksen määrittäminen

Ääreisverenkierron vastus määritettiin epäsuoralla menetelmällä virtausdynamiikan perusyhtälöä käyttäen eli jakamalla mittauskohtaisesti määritetty sentraalisen verenkierron painegradientti impedanssikardiografialla arvioidulla sydämen minuuttitilavuudella. Sentraalisen verenkierron painegradientti estimoitiin vähentämällä pulssiaallon kautta rekonstruoidusta aorttapaineesta mittauskohtaisesti ihmisen keskimääräinen keskuslaskimopaine 3 mmHg.

3.1.4 Sormiverenpaineen mittaus

Sormivaltimoverenpaineen mittauksessa käytettiin Peñázin tilavuusvakiointimenetelmään perustuvaa Finometer™-laitteistoa (FMS, Finapres Measurement Systems, Arnhem, Netherlands). Laitteiston potilasta koskeva osa on keskisormeen kiinnitettävä kevyt sormimansetti, joka sisältää paineistuvan mansettiosan ja mittausosan, johon kuuluu pletysmografiavalonlähde- ja detektori.

3.1.5 Tilastolliset menetelmät

Tutkimusaineisto käsiteltiin SPSS 17.0-ohjelmalla (SPSS Inc. Chicago, Illinois, Yhdysvallat) käyttäen tilastollisen merkitsevyyden raja-arvoa $p < 0,05$. Tutkimusväestö jaettiin kvartiileihin Q1-Q4 vakioituina iän ja sukupuolen suhteen. Numeerinen esitys osituksesta, tutkimusväestöstä ja -tuloksista on esitetty taulukossa 1.

Potentiaalisten selittävien tekijöiden selitysosuutta RS-paine-eroon tutkittiin edellä mainituissa osituksissa taulukon 2 mukaista lineaarista stepwise-regressioanalyysiä käyttäen. Regressioanalyysin suunnittelussa RS-paine-eroa selittävien muuttujien valintakriteerinä käytettiin yksimuuttujakorrelaation tilastollisen merkitsevyyden raja-arvoa $p < 0,1$.

Regressioanalyysissä RS-paine-eron selittävien tekijöiden tarkasteluun käytettiin kolmea selitysmallia: tutkittavien demografiset riskitekijät (Malli I), tutkittavien hemodynaaminen profiili (Malli II) ja edellisten yhdistelmä (Malli III).

Kuvaajissa ja taulukoissa esitetyt p-arvot on esitetty vakioimattomina sekä vakioituina paino- ja QUICKI-indeksin, approksimoidun munuaissuodatusnopeuden sekä seerumin uraatti-, triglyseridi-, HDL- ja LDL-pitoisuuksien mukaan (vakioidut p-arvot on merkattu tähdellä).

4.1 TUTKIMUSTULOKSET

Taulukosta 1 havaitaan, että alaryhmäositukset Q1-Q4 ovat yleisiltä ominaisuuksiltaan keskenään hyvin vertailukelpoisia. Lisäksi osituksen määrittävä keskimääräinen SR-paine-ero on vaihteluväliltään kliinisesti mielekäs (-7 mm Hg – 20 mm Hg). Tilastollisesti merkittäviä eroja havaitaan insuliiniherkkyyksindeksissä ryhmien Q1- ja Q4 välillä, ryhmän Q3 ja Q1-2 C-reaktiivisen proteiinin plasmapitoisuudessa, keskiverenpaine-erossa ja laskennallisessa ääreisvastuksessa kaikkien ryhmien välillä sekä ryhmän Q1 tupakointitottumuksissa ja ryhmän Q4 plasman glukoosipitoisuudessa.

Kuva 1 käsittelee tutkimuksessa käytettyjen eri verenpaineenmittausmenetelmien vertailtavuutta. Huomionarvoista on varttinävaltimoverenpainemittauksien erinomainen vertailtavuus kultaisena standardina pidettyyn hoitajan suorittamaan olkavarsivaltimoverenpainemittaukseen. Sormipaineet olivat tasoltaan keskimäärin kaikkein matalimmat.

Kuvassa 2 esitetään keskeisimpiä hemodynaamisia muuttujia RS-paine-eron mukaisen osituksen funktiona. Tilastollisesti merkittäviä eroja havaitaan tutkittavan kehon pinta-alaan suhteutetussa iskutilavuudessa ryhmien Q1 ja Q4 välillä sekä verenpaineen ja sydämen minuuttitulavuuden avulla lasketussa ääreisverenkierron vastuksessa kaikkien ryhmien välillä.

Kuvassa 3 esitetään suurten valtimoiden verenpaineen käyttäytyminen RS-paine-eron funktiona. Kuvasta havaitaan, että suurempi RS-paine-ero assosioituu melko intuitiivisesti korkeampaan suurten valtimoiden systoliseen ja diastoliseen verenpaineeseen sekä aortan, että varttinävaltimon tasolla. Sormivaltimopaineen osalta tulos ei ole lainkaan yhtä intuitiivinen: RS-paine-eron kasvaessa absoluuttinen sormipaine ryhmien välillä jopa laskee

huomattavasti (ryhmien Q1 ja Q4 välinen sormipaine-ero on keskimäärin -15/-15 mm Hg), vaikka keskeisempien valtimoiden paineessa tendenssi on päinvastainen.

Kuvassa 4 esitetään värttinävaltimopaineen aikakuvaajasta ekstrapoloituja keskeisen verenkiertoelimistön hemodynaamisia muuttujia RS-paine-eron funktiona. Tilastollisesti merkittäviä yhteyksiä todettiin sekä aortan pulssipaineen, vasemmasta kammiosta etenevän aallon amplitudin, että amplifikaatioilmiön kanssa. Paine-eron ollessa suurin oli pulssipaineen amplifikaatio matalinta tasoa.

Taulukossa 2 esitetään lineaarisessa regressioanalyysissä käytetyt mallit ja monimuuttujanalyysin tulokset. Analysoimme mallien selitysosuutta sekä RS-paine-eron, että laskennallisen ääreisverenkierron vastuksen suhteen. Kaikki regressioanalyysissä havaitut yhteydet olivat tilastollisesti merkittäviä ($p < 0,05$), mutta yksittäisten selittävien suureiden selitysosuudet jäivät aortan keskipainetta lukuun ottamatta melko vähäisiksi. Myös käytettyjen mallien I-II selitysosuudet RS-paine-eron suhteen jäivät kohtalaisiksi; selitysosuudet olivat vastaavassa järjestyksessä 0,115 ja 0,259 (korjattu R^2). Yhdistetyn mallin III selitysosuus oli puolestaan kohtalaisen hyvä, korjattu $R^2 = 0,287$. Yhteenvetona voi todeta, että kattavimmassa monimuuttujamallissa suurempaa verenpaine-eroa ranne- ja sormitasojen välillä selittävät tekijät ovat korkea systeeminen verenpaine, suuri iskuilavuusindeksi, vähäinen insuliiniherkkyys, vähäinen pulssipaineen amplifikaatio, matala syketaajuus ja tupakointi.

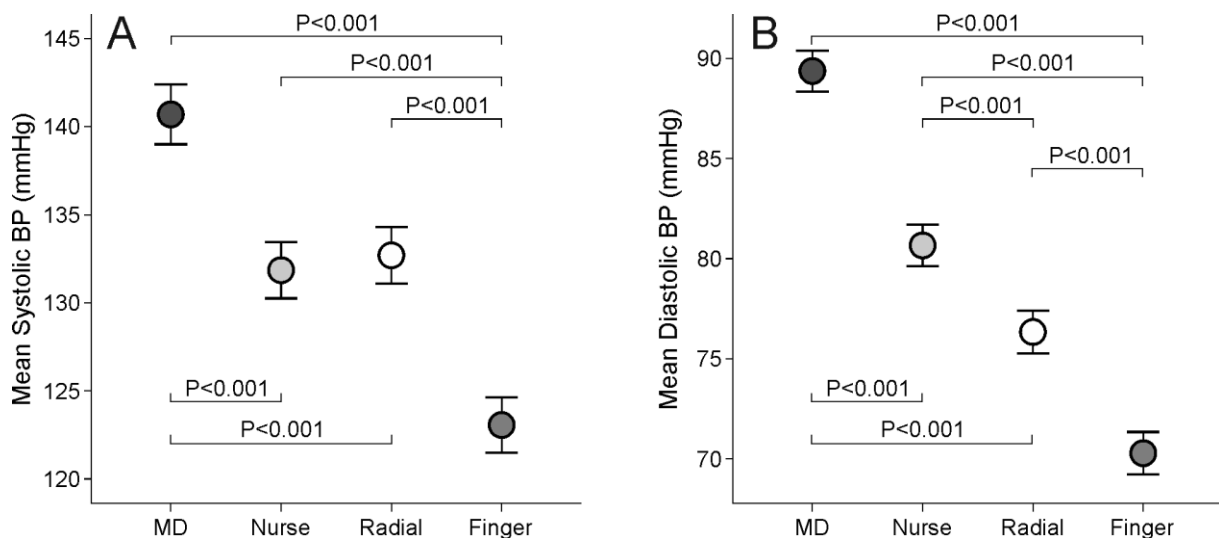
Taulukko 1. Kliiniset tiedot ja laboratoriotulokset.

	Q1	Q2	Q3	Q4
Mies (n)	71	73	74	73
Nainen (n)	69	71	74	69
Ikä (vuosia)	44.5 (1.0)	45.3 (0.9)	44.9 (1.0)	45.4 (1.0)
Painoindeksi (kg/m ²)	26.0 (0.36)	26.5 (0.37)	27.3 (0.37)	27.3 (0.35)
QUICKI	0.367 (0.004)	0.360 (0.004)	0.359 (0.004)	0.351 (0.003)*
Värttinä-sormivaltimo MAP-ero (mmHg)	-7.4 (0.64)	3.5 (0.35)*	10.4 (0.35)*†	20.4 (0.52)*†‡
värttinä-sormivaltimo SVRI-ero (dyn*s/cm ⁵ *m ²)	-258 (19)	65 (11)*	257 (11)*†	537 (17)*†‡
Tupakointi (%)	6*	16	12	15
Alkoholinkäyttö (annosta/viikko)	4	5	5	4
Hemoglobiini (g/l)	142.9 (1.1)	144.6 (0.9)	144.4 (1.0)	145.2 (1.0)
Natrium (mmol/l)	140.09 (0.16)	140.40 (0.16)	140.36 (0.17)	140.50 (0.17)
Kalium (mmol/l)	3.83 (0.02)	3.80 (0.02)	3.79 (0.02)	3.83 (0.03)
C-Reaktiivinen proteiini (mg/l)	1.57 (0.18)	1.55 (0.15)	1.90 (0.39)*†	1.61 (0.15)‡
Virtsahappo (µmol/l)	297 (7.2)	307 (6.2)	300 (6.2)	305 (6.1)
arvioitu GFR (ml/min/1.73m ²)	101.7 (1.6)	99.3 (1.6)	97.1 (1.5)	99.4 (1.4)
Plasman paastoarvot				
Kokonaiskolesteroli (mmol/l)	5.04 (0.10)	5.09 (0.09)	5.19 (0.08)	5.28 (0.08)
Triglyseridit (mmol/l)	1.26 (0.07)	1.29 (0.12)	1.25 (0.07)	1.29 (0.07)
HDL-kolesteroli (mmol/l)	1.57 (0.04)	1.59 (0.03)	1.61 (0.04)	1.53 (0.04)
LDL-kolesteroli (mmol/l)	2.93 (0.09)	2.95 (0.08)	3.06 (0.07)	3.22 (0.08)
Glukoosi (mmol/l)	5.35 (0.05)	5.46 (0.06)	5.43 (0.05)	5.53 (0.05)*

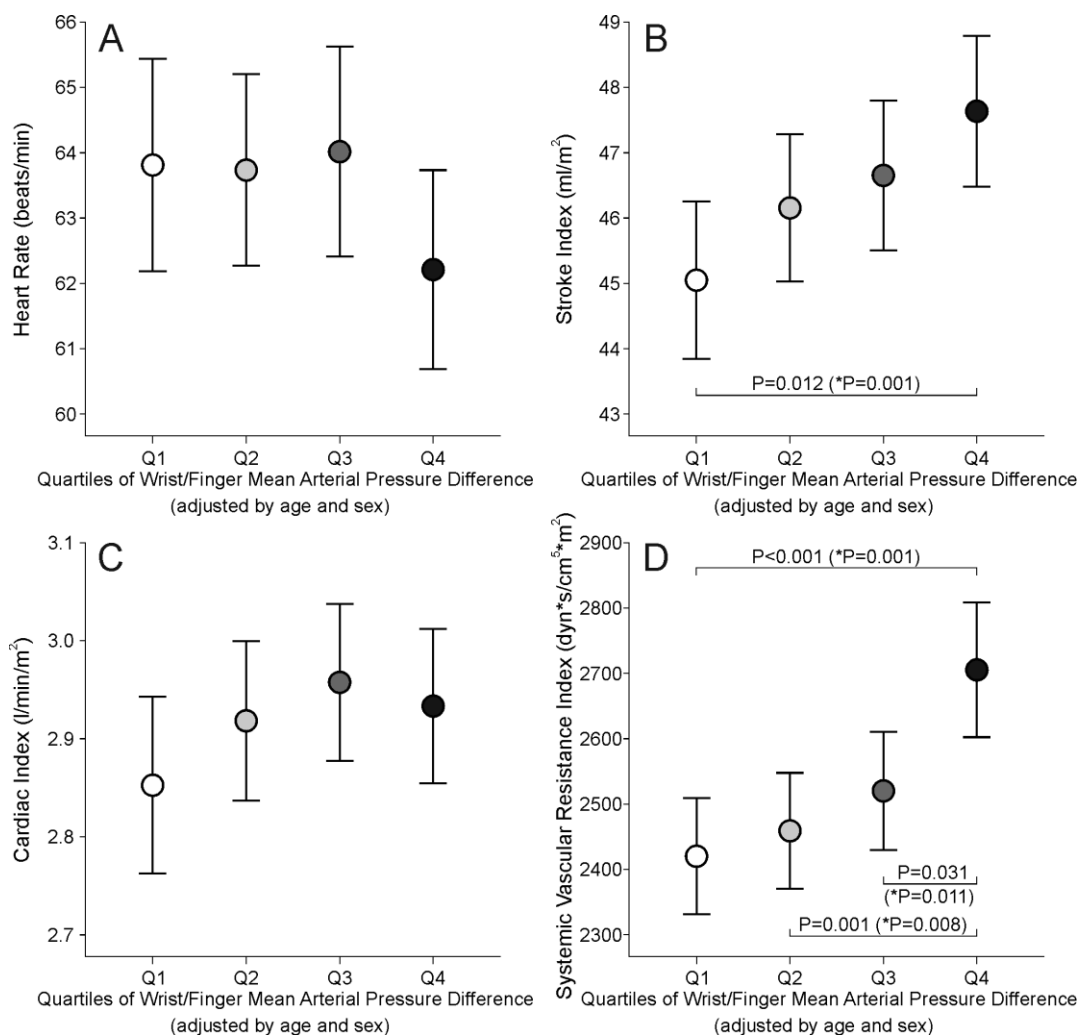
Tulokset esitetty keskiarvoina ja vastaavana keskiarvon keskivirheenä (suluissa);

GFR, glomerulussuodatusnopeus (CKD-EPI); MAP, valtimoiden keskipaine; QUICKI, kvantitatiivinen insuliiniherkkyysindeksi; SVRI, ääreisverenkierron kokonaisvastus;

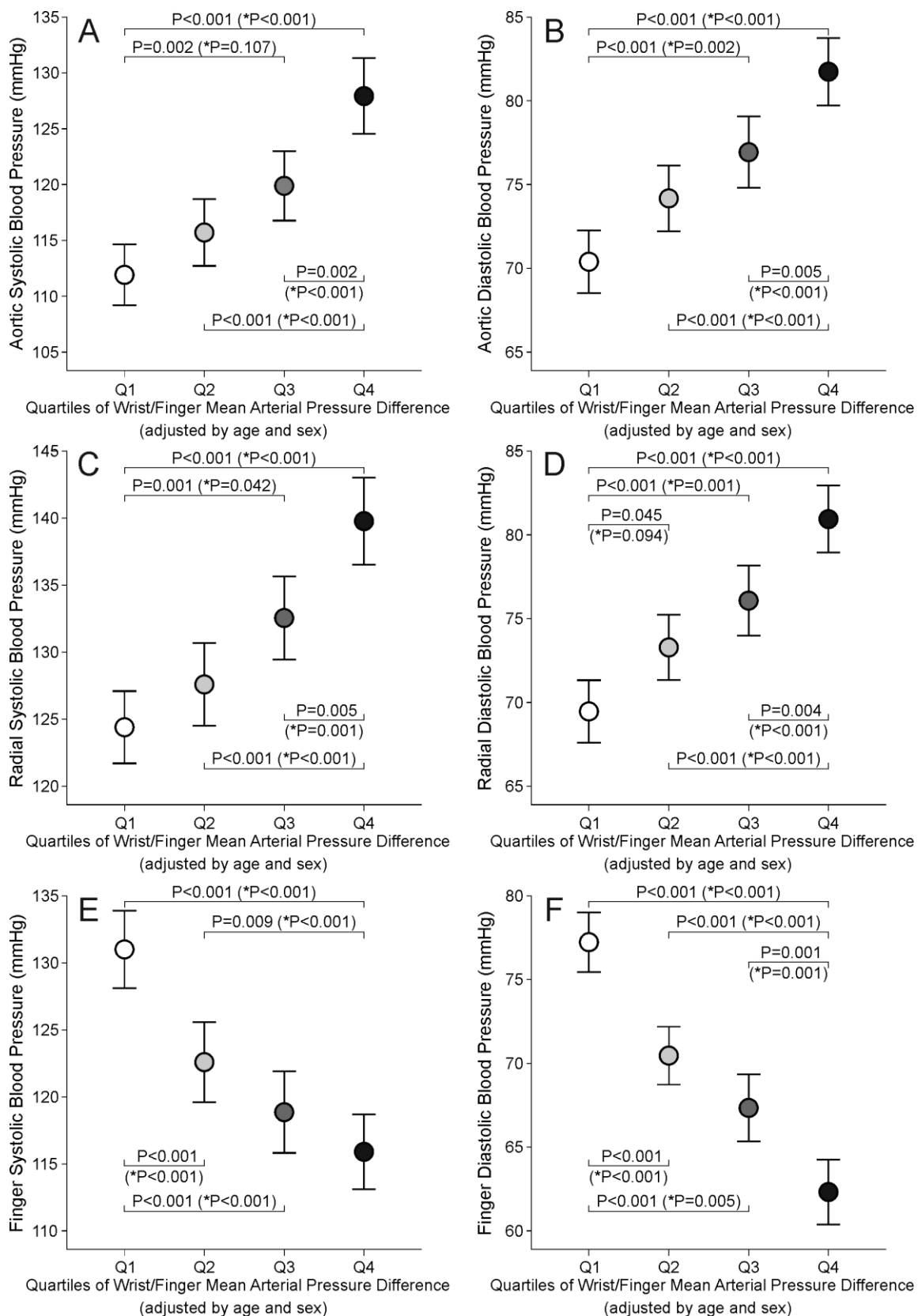
* $P < 0.05$ vs. Q1; † $P < 0.05$ vs. Q2; ‡ $P < 0.05$ vs. Q3.



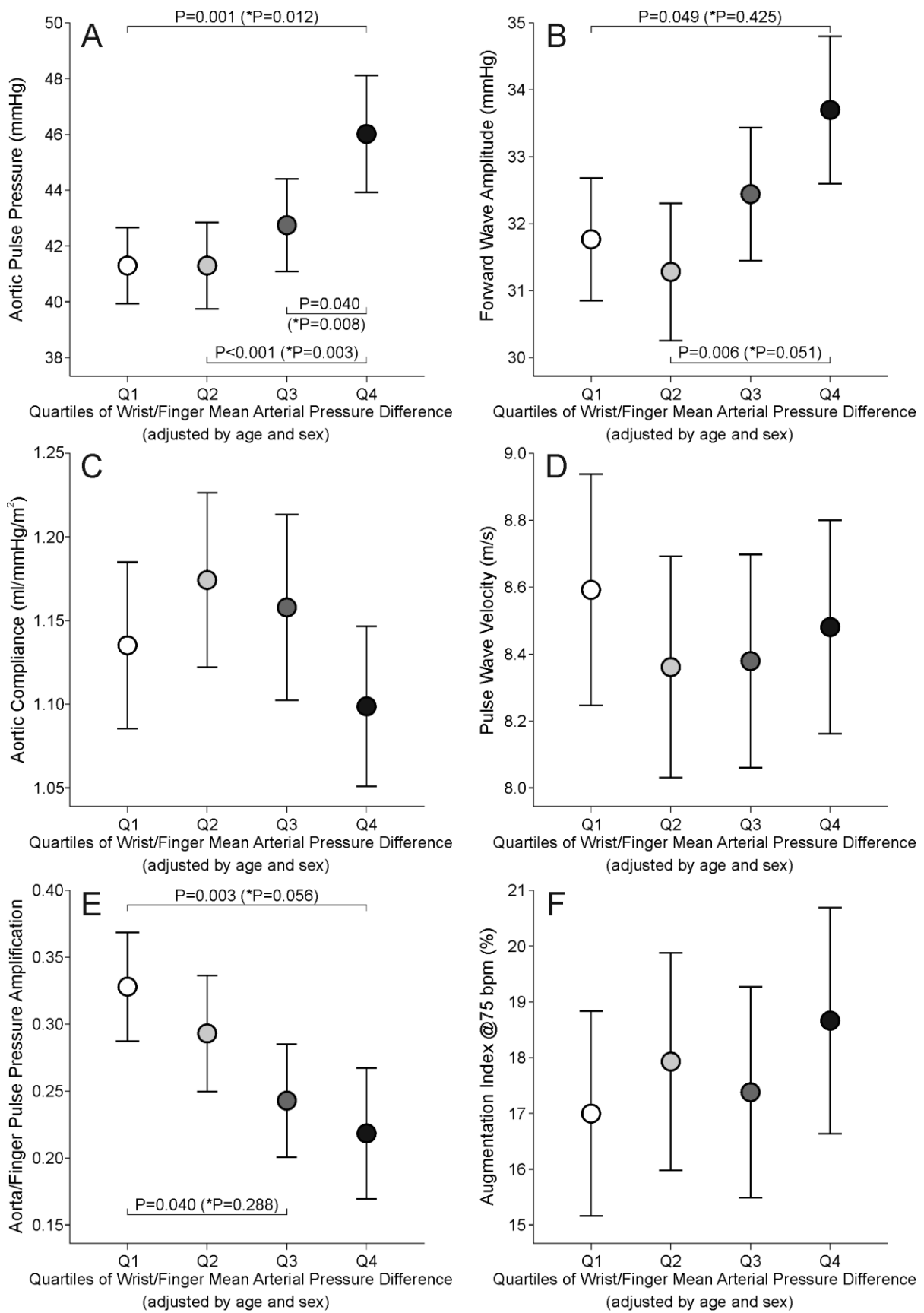
Kuva 1: Vertailu tutkittavien keskimääräisestä systolisesta ja diastolisesta verenpaineesta tutkimusta edeltävällä lääkärint vastaanotolla (MD) sekä tutkimustilanteessa hoitajan (nurse), varttinä- (radial) ja sormivaltimoverenpainemittarin (finger) mittaamana.



Kuva 2: Syketaajuus, iskuilavuusindeksi, sydämen työindeksi ja ääreisverenkierron kokonaisvastus RS-verenpaine-eron mukaisissa kvarttileissa Q1-Q4.



Kuva 3: Aortta, värttinä- ja sormivaltimotason verenpainemittaustulokset (mm Hg) RS-paineeron mukaan jaotelluissa ryhmissä Q1-Q4.



Kuva 4: Aortan pulssipaine ja komplianssi sekä pulssipaineen amplifikaatio RS-paine-eron funktiona.

Taulukko 2. Lineaarinen regressioanalyysi varttinä- ja sormivaltimon välisestä keskiverenpaine-erosta ja ääreisverenkierron kokonaisvastuksesta

Varttinä-sormivaltimo MAP-ero (mmHg)	B	Beeta	P	Varttinä-sormivaltimo SVRI-ero (dyn*s/cm ⁵ *m ²)	B	Beeta	P
Malli I (R²=0.115)				Malli I (R²=0.102)			
(vakio)	-58.686			(vakio)	264.214		
Ikä	0.161	0.163	<0.001	Ikä	5.336	0.184	<0.001
Sukupuoli (mies)	3.483	0.150	<0.001	Sukupuoli (mies)	111.464	0.165	<0.001
Tupakointi	3.579	0.102	0.013	Tupakointi	88.047	0.086	0.037
QUICKI	-43.402	-0.162	<0.001	QUICKI	-1174.552	-0.150	<0.001
Natrium	0.510	0.087	0.043				
Malli II (R²=0.259)				Malli II (R²=0.241)			
(vakio)	-32.394			(vakio)	-750.230		
Varttinävaltimo-MAP	0.364	0.450	<0.001	Varttinävaltimo MAP	10.387	0.440	<0.001
Syketaajuus	-0.109	-0.089	0.026	Syketaajuus	-4.923	-0.137	0.001
Iskutilavuusindeksi	0.291	0.178	<0.001	Iskutilavuusindeksi	6.062	0.127	0.001
Aortta-sormi-PPA	-5.495	-0.128	0.001	Aortta-sormi-PPA	-145.772	-0.116	0.003
Malli III (R²=0.287)				Malli III (R²=0.266)			
(vakio)	-17.270			(vakio)	-341.606		
Varttinävaltimo- MAP	0.359	0.434	<0.001	Varttinävaltimo- MAP	10.254	0.424	<0.001
Iskutilavuusindeksi	0.294	0.181	<0.001	Iskutilavuusindeksi	6.299	0.133	0.001
QUICKI	-35.341	-0.132	0.001	QUICKI	-974.974	-0.125	0.002
Aortta-sormi-PPA	-4.523	-0.106	0.007	Aortta-sormi-PPA	-118.621	-0.095	0.017
Syketaajuus	-0.151	-0.123	0.003	Syketaajuus	-6.038	-0.168	<0.001
Tupakointi	2.988	0.085	0.023	Tupakointi	76.683	0.075	0.048

MAP, keskimääräinen valtimoverenpaine; PPA, Pulssipaineen amplifikaatio; QUICKI, Kvantitatiivinen insuliiniherkkyyssindeksi; SVRI, Ääreisverenkierron keskimääräinen vastus

5.1 POHDINTA

Merkittävimmäksi eroiksi taulukossa 1 esitetystä RS-paine-eron osituksessa nousi kvantitatiivinen insuliiniherkkyyssindeksi. Ryhmät poikkesivat insuliiniherkkyytensä osalta ryhmää Q1 suosien, antaen viitteitä ryhmän Q4 koehenkilöiden keskimäärin heikommasta

glukoosimetaboliaprofiilista. Koehenkilöiden tupakointitottumuksissa voisi olla eroa ryhmää Q1 suosien. Huomioitakoon erityisesti myös sormi- ja värttinävaltimon välinen keskiverenpaineen muutos. Muuttujan tilastollinen merkitys ryhmien välillä ei tietenkään ole yllättävää, sillä alaryhmien määritelmä perustui RS-paine-eroon. Huomion arvoista on kuitenkin verenpaine-eron suuruus: ryhmän Q1 kohdalla verenpaineen amplifikaatioilmiö nostaa verenpainetta jopa 7 mm Hg sormivaltimeen edettäessä, kun taas ryhmässä Q4 keskiverenpaine samalla matkalla laskee jopa 20 mm Hg.

Kuvan 2 perusteella suurimman RS-paine-eron ryhmä Q4 poikkeaa ryhmästä Q1 merkittävästi korkeamman minuuttitulavuusindeksin osalta. Lisäksi suureen RS-paine-eroon liittyy suurempi verenkierron ääreisvastus. Periaatteessa havainto voisi linkittyä ääreisvastuksen luonnolliseen käyttäytymiseen keskiverenpaineen kasvaessa, sillä kuvassa 4 RS-paine-eron havaitaan assosioituvan melko lineaarisesti korkeampaan suurten valtimoiden verenpainetasoon. RS-paine-eroa ei voi kuitenkaan tämän tutkimuksen perusteella pitää ääreisverenkierron vastuksen luotettavana epäsuorana mittausmenetelmänä kehäpäättelmän riskin vuoksi. Riski syntyy, sillä tutkimuksessa ääreisvastuksen arvio perustui perifeeristen valtimopaineiden avulla estimoituihin sydämen minuuttitulavuuteen ja aorttapaineisiin. Ilmoitetut sentraalisen verenkierron hemodynaamiset suureet taas estimoitiin värttinävaltimopaineen aikakuvaajan perusteella, jota käytettiin myös RS-paine-eron laskemisessa.

Tutkitussa aineistossa RS-paine-ero assosioituu ylipainoon, tupakointiin, kohonneeseen sydämen minuuttitulavuusindeksiin ja epäedulliseen kolesteroli profiiliin, jotka ovat merkittäviä verenpainetaudin kohde-elinvauriota ennustavia riskitekijöitä. Monimuuttuja-analyysissä tarkasteltujen demografisten ja hemodynaamisten muuttujien selitysosuudet jäivät kuitenkin odotettua vähäisemmiksi, mikä viittaa tutkimuksessa huomioimattomien RS-paine-eroa selittävien tekijöiden olemassaoloon. Huolelliset jatkotutkimukset RS-paine-eron taustatekijöistä saattavat avata tulevaisuudessa mielenkiintoisia väyliä hemodynamiikan tutkimuksessa.

Erityisen mielenkiintoinen havainto on, että matalan RS-paine-eron ryhmässä Q1 myös yläraajan suurten valtimoiden joustavuutta kuvaava etenevän pulssiaallon amplifikaatioilmiö havaitaan selvästi voimakkaampana. Havaitusta yläraajan valtimoiden edullisesta amplifikaatioprofiilista huolimatta aorttatasolla vastaavaa eroa ryhmien välillä ei todeta. Eräs luonnollinen selitys ilmiölle voisi olla valtimoseinämien ”rinnan kytketyt” kollageeni- ja

elastiinirakenteet. On tunnettua, että edettäessä aortasta pienempiin valtimoihin kollageenirakenteen suhteellinen osuus kasvaa elastiinirakenteiden kustannuksella. Kuvatun valtimotyypin muutoksen perusteella suurten valtimoiden intraluminaalisen paineen kasvaessa saavutetaan painetaso, jossa perifeeriset valtimot siirtyvät kollageenikuormitukseen aorttaa aiemmin. Tällöin yläraajavaltimoista arvioituna korkeamman intraluminaalipaineen ryhmässä valtimojäykkyys näennäisesti eroaisi matalapaineisemmasta ryhmästä, mutta aorttatasolla eroa ei havaittaisi. Havaitusta yksityiskohdasta ei voi kuitenkaan estimaatteihin perustuva tutkimusasetelma huomioiden vetää selkeitä johtopäätöksiä, vaan tulos tulisi varmentaa toisin, valtimojäykkyyden tutkimiseen paremmin soveltuvien menetelmin.

5.1.1 Tutkimuksen vahvuudet ja heikkoudet

Tutkimuksen suurin vahvuus on edustava otoskoko. Lisäksi tutkimusasetelmaa voidaan pitää riittävän vakioituna mahdollisimman luotettavien mittaustulosten saamiseksi.

Tutkimusasetelman heikkoutena pidän puutteellista systemaattisen virheen huomiointia. Aineistossa ei huomioitu sormivaltimopaineen luotettavuuteen vaikuttavia sosioekonomisia ominaisuuksia, kuten esimerkiksi raskasta fyysistä työtä tai harrastuksia, jotka selvästi vaikuttavat tutkittavan sormen rakenteeseen ja tätä kautta mansetin toimintaan. Aineistoa käsitellessämme arvoimme alustavasti kuvatun virheen suuruutta vertailemalla tutkittavien koulutustasoa ryhmien Q1-Q4 välillä. Hypoteesin mukaan matalampi koulutustaso olisi yhteydessä raskaaseen fyysiseen työhön ja sen kautta sormen anatomiaan. Tutkittavien koulutustaso ryhmien välillä ei kuitenkaan eronnut merkitsevästi.

Hemodynamiikan tutkimuksessa vieroksutaan usein värttinävaltimoverenpaineen kajoamatonta mittausta aikaisemmissa tutkimuksissa havaitun virhealttiuden vuoksi. Tutkimuksessamme värttinävaltimoverenpaineen käyttöä ei voi kuitenkaan pitää merkittävänä heikkoutena, sillä tutkimuksessa saadut mittaustulokset vastasivat erinomaisesti hoitajan mittaamia olkavarsivaltimoverenpaineita (kuva 1).

Lineaarisen regressioanalyysin käyttöä RS-paine-eron selittäjien tunnistamisessa voidaan pitää lievänä tutkimusmetodisena heikkoutena. Regressioanalyysin suunnittelussa pyrimme välttämään useiden selitystekijöiden samanaikaista käyttöä ja siihen liittyvää selitysosuuksien sekoittumista malliosittamisella. Selittävien suureiden valinta huomioi

lineaarisen riippumattomuusoletuksen lukuun ottamatta mallia II, jossa keskiverenpaine todennäköisesti selittää muita hemodynaamisia suureita.

5.1.2 Tutkimustulosten yhteenveto

Edellä olevan perusteella voidaan todeta, että kohonnut RS-paine-ero määrittää verenkiertoelimistön fenotyypiltään mielenkiintoisen alaryhmän, johon kumuloituu monia muita sydän- ja verisuonistosairastavuutta ennustavia riskitekijöitä. Yksinkertaisuutensa ja huomattavan varianssinsa (-7 mm Hg – 20 mm Hg) ansiosta RS-paine-eron määrittämisellä saattaisi olla merkitystä osana primaaria verenpainetautiä sairastavan potilaan kattavaa riskinarviota, mutta ennen kliinistä käyttöönottoa kohonneen RS-paine-eron fysiologisen mekanismin ja ennustamerkityksen selvittämiseksi tarvitaan kohdennettuja jatkotutkimuksia.

Eräs mielenkiintoinen jatkotutkimuksen kohde voisi olla myös tutkimuksessa havaittu yllättävä valtimojäykkyyden epäsuhta aortan ja yläraajan suurten valtimoiden välillä. Ilmiötä ei ole aiemmissa hemodynamiikan tutkimuksissa kuvattu ja sen mekanismi ja merkitys ovat epäselviä.

6.1 LÄHTEET

Acelajado, M., Pimenta, E. & Calhoun, D., 2010. Salt and Aldosterone A Concert of Bad Effects. *Hypertension* 56, pp. 804-805.

Bos, W. ym., 1996. Reconstruction of Brachial Artery Pressure From Noninvasive Finger Pressure Measurements. *Circulation*, Issue 94, pp. 1870-1875.

Chen, C. ym., 1997. Estimation of central aortic pressure waveform by mathematical transformation of radial tonometry pressure. Validation of generalized transfer function. *Circulation* 95, pp. 1827-1836.

Chirinos, J. & Townsend, R., 2010. Sodium, Potassium, and Target Organ Damage. A Case For Central Hemodynamics. *Hypertension* 56, pp. 578-580.

Clifford, P. & Hellsten, Y., 2004. Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle. *Journal of applied physiology* 97, pp. 393-403.

Crea, F., Camici, P. & Bairey Merz, C., 2014. Coronary microvascular dysfunction: an update. *European Heart Journal* 35, p. 1101–1111.

Curtis, J. ym., 1983. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *New England Journal of Medicine* 309, pp. 1009-1015.

Guelen, I. ym., 2008. Validation of brachial artery pressure reconstruction from finger arterial pressure. *Journal of hypertension*, Issue 26, pp. 1321-1327.

Guyton, A. & Hall, J., 2006. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. toim. Philadelphia: Elsevier Inc.

Havas, S. ym., 2000. Summary of the NHLBI workshop on the epidemiology of hypertension in Hispanic American, Native American and Asian/Pacific Islander American populations. *NHLBI Bulletin*, pp. 77-79.

Heller, J., Schubert, G., Havlickova, J. & Thurau, K., 1993. The role of the kidney in the development of hypertension: a transplantational study in the Prague hypertensive rat. *Pflugers Archiv* 425, pp. 208-212.

Kanbay, M., Bayram, Y., Solak, Y. & Sanders, P., 2013. Dietary Potassium: a Key Mediator of the Cardiovascular Response to Dietary Sodium Chloride. *Journal of the American Society of Hypertension* 7, pp. 395-400.

Kööbi, T., Kaukinen, S., Turjanmaa, V. & Uusitalo, A., 1997. Whole-body impedance cardiography in the measurement of cardiac output. *Critical Care Medicine* 25, pp. 779-785.

Koskela, J. ym., 2013. Association of resting heart rate with cardiovascular function: a cross-sectional study in 522 finnish subjects. *BMC cardiovascular disorders* 13, p. 102.

Kotchen, T., 2009. Sodium chloride and aldosterone: harbingers of hypertension-related cardiovascular disease. *Hypertension* 54, pp. 449-450.

Lakatta, E. & Levy, D., 2003. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part 1: aging arteries: a "set up" for vascular disease.. *Circulation*, pp. 107:139-46.

- Luscher, T. & Vanhouette, P., 1986. Endothelium-dependent contractions to acetylcholine in the aorta of the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 8, pp. 344-348.
- Mancilha-Carvalho, J., de Oliveira, R. & RJ, E., 1989. Blood pressure and electrolyte secretion in the Yanomamo indians, an isolated population. *Journal of Human Hypertension* 3, pp. 309-314.
- Neel, J. & Chagnon, N., 1968. The demography on the tribes of primitive, relatively unacculturated American Indians. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 59, pp. 680-689.
- Oliver, W., Cohen, E. & Neel, J., 1975. Blood pressure, sodium intake and sodium related hormones in the Yanomamo indians, a "no-salt" culture. *Circulation* 52, pp. 146-151.
- O'Rourke, M. & Hashimoto, J., 2007. Mechanical Factors in Arterial Aging. *Journal of the American College of Cardiology* 50, pp. 1-13.
- O'Rourke, M. & Safar, M., 2005. Relationship between arterial stiffening and microvascular disease in brain and kidney. *Hypertension* 46, pp. 200-204.
- Park, J. & Schiffrin, E., 2001. small artery remodelling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *Journal of Hypertension* 19, pp. 921-930.
- Popel, A., Torres Filho, I., Johnson, P. & Bouskela, E., 1988. A new scheme for hierarchical classification of anastomosing vessels. *International Journal of Microcirculation* 7, pp. 131-138.
- Poulter, N. ym., 1990. The Kenyan Luo migration study, observations on the initiation of a rise in blood pressure. *British Journal of Medicine* 300, pp. 967-972.
- Raij, L., Luscher, T. & PM, V., 1988. High potassium diet augments endothelium-dependent relaxations in the Dahl rat. *Hypertension* 12, pp. 562-567.
- Redelinghuys, M. ym., 2010. Relationship between urinary salt excretion and pulse pressure and central aortic hemodynamics independent of steady state pressure in the general population. *Hypertension* 56, pp. 584-590.
- Rettig, R. ym., 1990. Role of the kidney in primary hypertension: a renal transplantation study in rats. *Journal of American Physiology* 258, pp. F606-F611.
- Rossi, G. ym., 2008. Body mass index predicts plasma aldosterone concentrations in overweight-obese primary hypertensive patients. *Journal of clinical endocrinological metabolism* 93, pp. 2566-2571.
- Rule, A. ym., 2004. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Annals of Internal Medicine* 141, pp. 929-937.
- Sacks, F. ym., 2001. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *New England Journal of Medicine* 344, pp. 3-10.
- Safar, M. & O'Rourke, M., 2006. *Arterial Stiffness in Hypertension, Handbook of Hypertension* 23. Edinburgh: Elsevier.
- Schiffrin, E., 2012. Vascular Remodeling in Hypertension. *Hypertension* 59, pp. 367-374.
- Seedat, Y., 2000. Hypertension in developing nations in sub-Saharan Africa. *Journal of human hypertension* 14, pp. 739-747.
- Smaje, L., Zweifach, B. & Intaglietta, M., 1970. *Micropressures and capillary filtration coefficients in single vessels of the cremaster muscle of the rat, s.l.:* Microvascular research 2: 96-110.

- Smiesko, V., Lang, D. & Johnson, P., 1989. Dilator response of rat mesenteric arcading arterioles to increased flow. *American Journal of Physiology* 257, pp. H1958-H1965.
- Taddei, S. ym., 1994. Effect of potassium on vasodilation to acetylcholine in essential hypertension. *Hypertension* 23, pp. 485-490.
- Terker, A. ym., 2015. Potassium Modulates Electrolyte Balance and Blood Pressure through Effects on Distal Cell Voltage and Chloride.. *Cell Metabolism*, Issue 21, pp. 39-50.
- Tuma, R., Duran, W. & Ley, K., 2008. *Handbook of Physiology, Microcirculation 2nd ed.*. San Diego: Elsevier.
- van den Meiracker, A. & Mattace-Raso, F., 2009. Large artery stiffness and microalbuminuria: a causal relationship?. *Journal of hypertension* 27, pp. 1355-1357.
- WHO, 2013. *A Global Brief on Hypertension*, Geneva, Switzerland: s.n.
- Wiggers, C., 1944. *Physiology in Health and Disease*. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Yin, Y. ym., 2009. Independent relations of left ventricular structure with the 24-hour urinary excretion of sodium and aldosterone. *Hypertension* 54, pp. 489-495.