

Sami Haapala

VALTIMOJÄYKKYYS JA HEMODYNAMIIKAN SÄÄTELY

Lääketieteen ja terveysteknologian tiedekunta (MET), Hemodynamiikan tutkimusryhmä

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tammikuu 2020

TIIVISTELMÄ

Sami Haapala: Valtimojäykkyys ja hemodynamiikan säätely
Syventävien opintojen kirjallinen työ, 32 sivua
Ohjaaja professori Ilkka Pörsti

Tampereen yliopisto
Lääketieteen lisensiaatin tutkinto-ohjelma
Tammikuu 2020

Valtimojäykkyys on prosessi, jossa valtimon seinämän normaalisti joustava rakenne korvautuu jäykällä aineksella. Hemodynamiikka puolestaan on keskeinen lääketieteen tutkimuskohde, jossa tutkitaan verenkierron ja siihen liittyvien elinten toimintaa.

Tutkimuksemme tavoitteena oli vakioida tunnetut tärkeimmät valtimojäykkyyden riskitekijät ja tämän jälkeen selvittää, oliko näiden tekijöiden vaikutuksen eliminoinnin jälkeen havaittavissa valimojäykkyyteen liittyviä muutoksia hemodynamiikan säätelyssä. Vakioidut tärkeimmät valtimojäykkyyden riskitekijät olivat korkea verenpaine, ikä ja painoindeksi sekä miessukupuoli.

Tutkimukseemme valikoitui 648 henkilöä rajattuamme haastatellen pois hemodynamiikkaan vaikuttavan lääkityksen omaavat tai merkittävän verisuoni- tai pääte-elintapahtuman kokeneet henkilöt. Valikoiduille vapaaehtoisille tutkittaville suoritettiin verenpainemittaukset, kallistuskoe hemodynaamiikan mittauksin sekä sarja laboratoriokokeita. Saaduista tuloksista koostettiin laskennallisesti keskeisiä sydämen ja verenkiertoelimistön toimintaa kuvaavia suureita.

Laboratoriokokeissa havaittiin yksittäisiä eroja ryhmien välillä, mutta ei selkeää johdonmukaista eroa valtimojäykkyyden suhteen. Laskennalliset tekijät eivät selittäneet eroa vakioitujen ryhmien välillä. Verenpaineen mittauksissa havaittiin eroja mittaajasta riippuen: tutkimushoitajan mittaukset olivat vakioinnin mukaisia, kun lääkärin suorittaman verenpainemittauksen tuloksen arvo nousi valtimojäykkyyden kasvaessa. Jäykkäsuonisemmilla myös perifeerinen sormesta mitattu verenpaine oli korkeampi kuin niillä, joilla suurten suonten jäykkyys oli vähäisempää. Jäykempisuonisilla havaittiin lisäksi nopeampi syke ja pienempi sydämen lyönnin kertatilavuus.

Eri tutkimussarjojen jälkeen vakioitujen muuttujien taustalta ei löytynyt uusia merkittäviä altisteita tai riskitekijöitä valtimojäykkyydelle. Keskeinen havainto oli kuitenkin merkittävä yhteys valtimojäykkyyden ja valkotakkihypertension välillä. Vakioinnista riippumaton sormitason verenpaineen amplifikaatio jäykkäsuonisemmilla henkilöillä viittaa mahdolliseen rakenteen tai säätelyn muutokseen periferiassa jo tunnettujen keskeisen verenkierron muutosten lisäksi.

Avainsanat: valtimojäykkyys, verenpaine, kallistuskoe, valkotakkihypertensio, sormipaine

Tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck –ohjelmalla.

Sisällysluettelo

1	JOHDANTO.....	4
1.1	Suurten valtimoiden rakenne.....	5
1.2	Valtimorungon normaali fysiologia.....	7
1.3	Valtimojäykkyyden mekanismi.....	8
1.3.1	Hypertensio.....	9
1.3.2	Ikä.....	10
1.3.3	Muut tekijät.....	10
1.4	Mittaus.....	11
1.4.1	Applanaatiotonometria.....	12
1.4.2	Koko vartalon impedanssikardiografia.....	13
1.4.3	Muut yleiset mittausmenetelmät.....	13
1.4.4	Alx, augmentation index.....	13
2	TUTKIMUSMETODIT.....	15
2.1	Aineisto.....	15
2.2	Menetelmät.....	16
2.2.1	Kallistuskoee.....	16
2.2.2	Laboratoriotutkimukset.....	17
2.2.3	Tilastolliset menetelmät.....	18
3	TULOKSET.....	19
3.1	Tutkimusaineisto.....	19
3.2	Laboratorio- ja laskennalliset kokeet.....	19
3.3	Hemodynamiikan kallistuskokeet.....	24
4	POHDINTA.....	28
4.1	Tutkimusmenetelmän arviointi.....	29
4.2	Tutkimustulos.....	30
	LÄHTEET.....	31

1 JOHDANTO

Korkeaa verenpainetta on historiallisten kirjoitusten mukaan luonnehdittu sairaudeksi ja yritetty hoitaa jo yli 2000 vuotta ennen ajanlaskumme alkua. Tuolloin ihmisruumiin verenkierron fysiologiaa ei tunnettu ja hoitokeinotkin olivat nykyajan mittapuulla varsin kyseenalaiset. Useat antiikin ajan merkittävät henkilöt pyrkivät löytämään ratkaisua tautiin.

1700-luvulla tehtiin ensimmäisiä merkittäviä keksintöjä verenpaineen mittaamiseksi ja seuraavan vuosisadan aikana julkaistiin urauurtavia tutkimuksia korkean verenpaineen patologiisiin taustoihin liittyen. Kehitys hypertensiivisen tilan tutkimuksessa kiihtyi 1900-luvulla, jota pohjusti Nikolai Korotkoffin nimeä kantava objektiivinen verenpaineen mittaustapa. (1)

Hypertensiota alettiin hoitaa aggressiivisesti pian Korotkoffin äänten havaitsemisen jälkeen. Ensimmäiset lääkehoidot ja ruokavaliomuutokset vauhdittivat tutkimusta. Jopa verenpainetta nostavia sympaattisen hermoston säikeitä poistettiin kokeellisena hoitomuotona. Oireiden hoito oli kuitenkin pitkään etusijalla varsinaisten hypertensiota aiheuttavien tekijöiden tutkimukseen verrattuna.

1900-luvulla alettiin tutkia myös hypertension taustalla olevia fysiologisia muutoksia. Ensimmäisiä merkittäviä havaintoja ja yhdistäviä tekijöitä hypertensiosta kärsivillä oli sentraalisten valtimoiden jäykistyminen, arterioskleroosi. Arterioskleroottisten muutosten havaittiin lisääntyvän iän myötä samalla systolisen verenpaineen kohotessa. Muiden sydän- ja verisuonitapahtumien kuolleisuuden laskiessa nousivat arterioskleroottiset muutokset ja niiden patofysiologinen tutkimus entistä keskeisempään asemaan. (2)

Nykyään yhteys korkean verenpaineen ja valtimojäykkyyden välillä on selkeä. Myös tutkittavan henkilön korkean iän ja painoindeksin sekä miessukupuolen on havaittu altistavan suuremmalle valtimojäykkyydelle. Epäselvää on kuitenkin, vaikuttaako valtimoiden jäykistymiseen jotkin muut fysiologiset tai geneettiset seikat.

Tutkimuksessamme selvitämme kallistusköyttä hyödyntämällä, minkälaisia muutoksia valtimojäykkyys saa aikaan tutkittavan verenkierron ominaisuuksissa. Tämän lisäksi selvitämme, onko omassa tutkimusaineistossamme löydettävissä muita valtimojäykkyyden aiheuttajia kuin aiemmin havaitut tekijät.

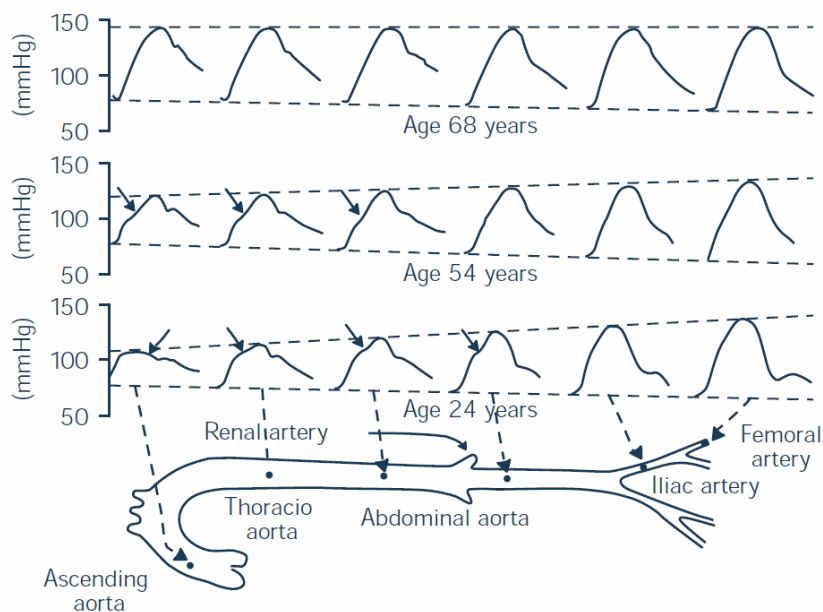
Tutkimuskysymys

Mikä on valtimojäykkyyden yhteys hemodynamiikan säätelyyn tilanteessa, jossa iän, sukupuolen, painoindeksin ja verenpaineen vaikutukset valtimojäykkyyteen on eliminoitu?

Valtimojäykkyyteen johtavia fysiologisia muutoksia tutkittaessa on ensin perehdyttävä makroskooppiseen virtausdynamiikkaan ja verenkierron toimintaan. Oleellisia muutoksia tapahtuu suurinta kuormitusta kokevien valtimoiden seinämissä molekyyllitason rakenteesta lähtien. Valtimojäykkyyden mekanismien ymmärtämiseksi on tärkeä tuntea suuren verenkierron proksimaalisten valtimoiden normaali rakenne, sillä aortan ja siitä haarautuvien valtimorunkojen muutosten on todettu olevan merkittävässä roolissa varsinkin degeneratiivisessa valtimojäykkyydessä (3).

1.1 Suurten valtimoiden rakenne

Ihmisen verenkierron suurimpien valtimoiden muodostamaa verisuonirakennetta kuvataan usein termillä valtimopuu (*aortic tree*). Se koostuu aortasta ja siitä lähtevistä suurimmista runkovaltimoista (kuva 1).

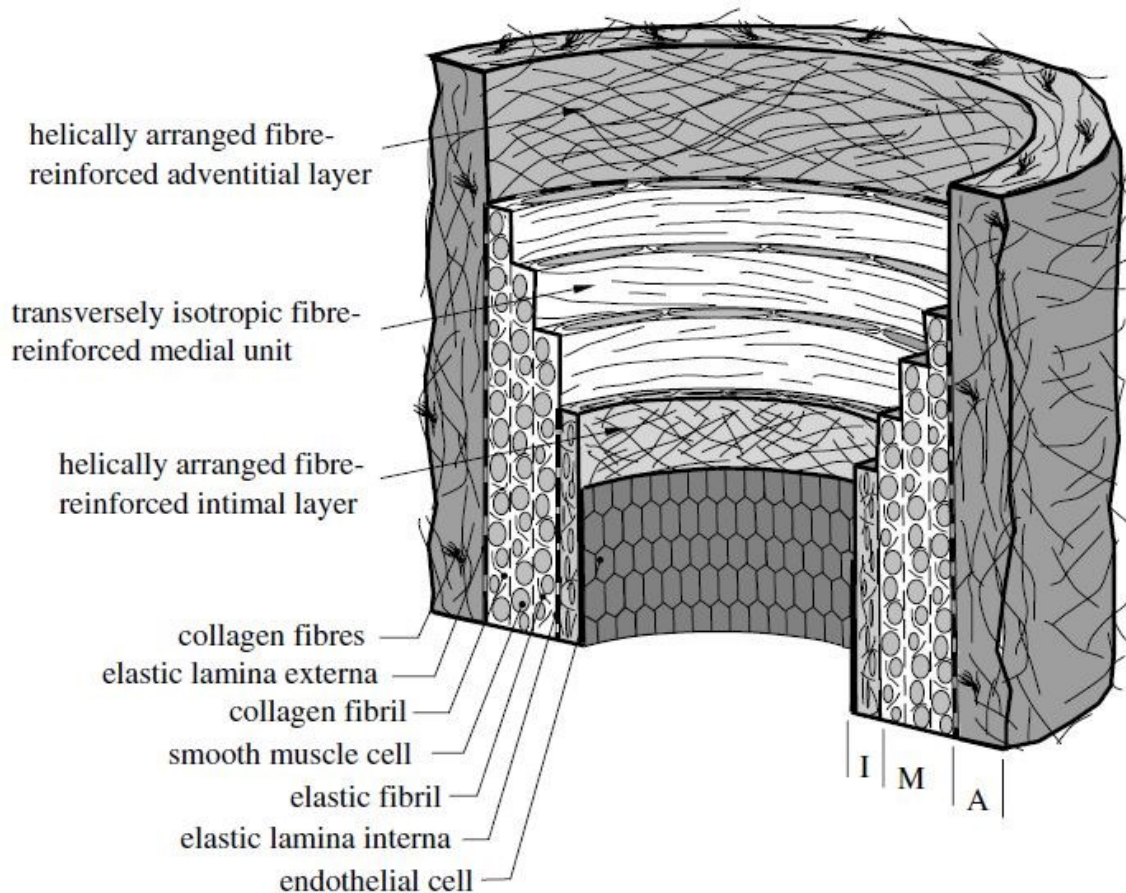


Kuva 1: Havainnekuva valtimopuusta ja verenpaineen käyttäytymisestä sen eri osissa kolmessa eri ikäryhmässä (3)

Suuressa verenkierrossa aortan kaaresta erkanevat päähän ja yläraajojen alueelle verta kuljettavat *arteria brachiocephalica*, *a. carotis communis sinistra* ja *a. subclavia sinistra*. Aortan kaaren jälkeistä laskevaa aorttaa kutsutaan nimellä *aorta thoracalis*, joka edempänä vatsa-aortaksi (*aorta abdominalis*). Vatsa-aortasta jakautuvat haarat vatsaontelon alueen elimille ja lantion sisällä vatsa-aortta haarautuu kahdeksi lonkkavaltimoksi (*aa. iliaca*). Nämä valtimopuun rakenteet vastaanottavat sydämen pumppauksessa tapahtuvan voimakkaimman paineaallon ja tästä syystä niiden seinämän rakenne eroaakin merkittävästi muun valtimoverkoston rakenteesta. Lisäksi valtimopuusta erkaantuu joukko pienempiä valtimoita ympäröivään kudokseen ja pääte-elimille.

Histologisesti valtimon seinämä voidaan jakaa kolmeen seinämätyyppiin: *tunica intimaan*, *mediaan* ja *adventitiaan*. Näistä uloimman, adventitian, rooli on toimia ulompien rakenteiden kiinnitys- ja tukirakenteena sekä hermotuksen ja valtimokapillaarien kulkureittinä. Tutkittaessa valtimojäykkyyttä ja

veren virtauksen mekaniikkaa olennaisemmassa osassa ovat keski- ja sisäkerros. Valtimon seinämän histologiaa havainnollistava rakenne on esitetty kuvassa 2.



Kuva 2: Valtimon histologinen rakenne. Pääseinämäkerrokset ovat intima (I), media (M) ja adventitia (A). (4)

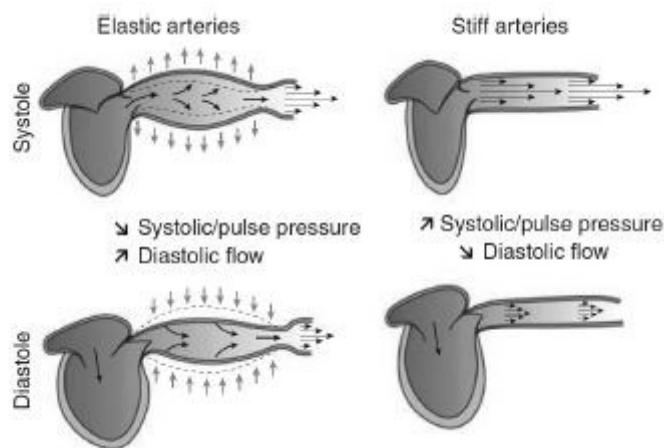
Valtimon seinämän keskikerroksen, *media*, tehtävä on kestää suurin osa valtimon seinämään kohdistuvasta rasituksesta. Se koostuu elastiinikerroksesta, sileän lihassolukon kerroksesta sekä kollageenikerroksesta, joita tukevat solunulkoiset proteoglykaanirakenteet. Oleellista valtimojäykkyyden kannalta ovat näiden kerrosten elastisuus ja venytyksen kesto. Elastiini on huomattavan venyvää verrattuna kollageeniin ja sen vetojäykkyys on matalampi, mutta elastiini on myös herkempää katkeamaan liiallisesta jännityksestä tai pitkäaikaisesta kuormituksesta johtuen. Valtimoa kiertävä sileälihaskerros on puolestaan rakenteista jäykin ja vähiten venyvä; se on kuitenkin tärkeässä roolissa määrittäessä valtimon jäykkyyttä supistusasteensa kautta. (4,5)

Sisäpinta, *intima*, koostuu ohuesta yksikerroksisesta endoteelisolukosta ja sitä tukevasta proteoglykaanikerroksesta. Tukikerrokseen kohdistuu jonkin verran venytystä ja sen paksuus vaihtelee seinämän rasituksen mukaan. Endoteeli sen sijaan joutuu kestämaan suorasta veren virtauksen ja sen viskositeetin aiheuttamasta hankaavasta vetorasituksesta (*shear stress*). (4,5)

Valtimon seinämien eri kerrosten paksuus vaihtelee riippuen sen rasitustyyppistä. Suurimmat erot löytyvät median ominaisuuksista. Keskeisimmissä valtimoissa kuten aortassa median elastisten kerrosten osuus on huomattavasti suurempi kuin lihasvaltimoissa. (6)

1.2 Valtimorungon normaali fysiologia

Aortan ja valtimorungon tärkeimmät tehtävät ovat veren kuljetus ja ns. Windkesselin periaatteen mukainen pulssiaallon pehennys. Suuri verimäärä kulkee tehokkaasti leveissä kimmoisissa valtimoissa vasemmasta kammioista verta kudoksille jakaville lihas- ja vastussuonille. Pulssiaaltoa pehmentävä ominaisuus, valtimon elastisuus, on havainnollistettu kuvassa 3. Seinämän kimmoisa joustaminen mahdollistaa vasemman kammion voimakkaan pulssipaineen tasoittamisen ennen sen kulkeutumista herkempiin vastus- ja lihasvaltimoihin. On havaittu, että aortan kyky myötäillä pulssiaaltoa on vahvimmillaan proksimaalisessa aortassa ja se heikkenee matkalla distaaliseen aorttaan ja lihasvaltimoihin verisuonen seinämän rakenteen muuttuessa. (3,6)



Kuva 3: Havainnekuva elastisesta ja jäykästä valtimosta sydämen systolisen ja diastolisen vaiheen aikana (6)

Elastisuus siis pehmentää etenevää veren pulssiaaltoa, mutta samalla mekanismilla myös hidastaa sen etenemisnopeutta (PWV, *pulse wave velocity*). Terve valtimo on siis sekä puskuri liian voimakasta etenevää painealtoa vastaan että hetkellinen verivarasto.

Valtimon normaalissa fysiologiassa on lisäksi havaittavissa etenevän aallon lisäksi tärkeä mitattavissa oleva takaisinpäin heijastuva paineaalto nimeltään heijastusaalto. Aortan haarakohdat sekä vähemmän pulssiaaltoa myötäilevien vastussuonten alkuosat heijastavat systolista painealtoa takaisin aortan proksimaalisuuntaan. Ilmiötä voidaan karkeasti havainnollistaa esimerkiksi tyynen järven pinnasta, jossa yksittäinen aalto heijastuu rannasta takaisin lähtösuuntaansa. (3)

Elastisessa aortassa edetessään vasemmasta kammiosta lähtenyt systolinen veren pulssiaalto tasoittuu aortan seinämien myötäillessä pulssiaaltoa. Sydämen työvaiheessa voimakas pulssiaalto on varastoitunut suurimpien valtimoiden seinämiin jousienergiana, kun taas työvaiheen päättyessä tämä jousienergia purkautuu ylläpitäen saavutettua verenpainetasoa pidempään. Tämä joissain yhteyksissä myös takaisinvirtauksena tunnettu ilmiö siis tasaa verisuonen paikallista verenpainehuippua tarjoten samalla pääte-elimille paremman verensaannin. (6,7)

Sepelvaltimossa kiertää tehokkaimmin verta diastolen aikana, kun sydänlihas on lepotilassa. Heijastusaalto ja elastinen valtimon seinämiin varastoitunut jousienergia ovatkin tärkeässä roolissa sydämen toiminnan kannalta. Ne mahdollistavat sydämen tehokkaan verenkierron osuessaan sydämen toiminnan vaiheeseen, jossa sydänlihaksen verisuonisto on auki. (3)

1.3 Valtimojäykkyyden mekanismi

Arterioskleroosi on valtimosairauksien yleistermi, joka sisältää valtimon seinämiä paksuuntavat ja kovettavat taudit. Tarkasteltaessa suurimpia proksimaalisia valtimoita, nousee esille kaksi suurta valtimon jäykistymisen aiheuttajaa: degeneratiivinen valtimojäykkyys ja ateroskleroosi eli valtimonkovettumatauti. Degeneratiivinen valtimojäykkyys on iän ja painekuorman myötä tapahtuva muutos valtimon seinämässä, kun puolestaan ateroskleroosille ominaisia ovat tulehdukselliset, lipidien oksidaatiosta ja plakkien muodostumisesta johtuvat kertyvät muutokset. Näitä verenkierron muutoksia tavataan kuitenkin usein samanaikaisesti. (8)

Valtimoiden tärkeä ominaisuus on seinämän elastisuus. Valtimojäykkyyttä voidaan kuvata tämän ominaisuuden heikkenemisenä, eli valtimon seinämän pulssiaaltoa myötäävän muodonmuutoksen vastuksena (5). Tämän muodonmuutoksen on havaittu alkavan ihmisillä yleensä 30 ikävuoden jälkeen (3).

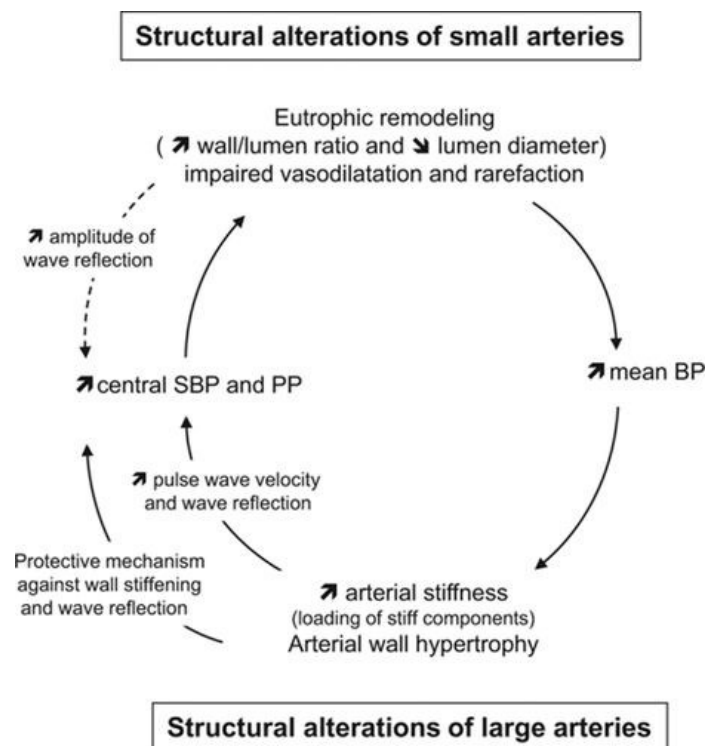
Histologisella tasolla merkittävä muutos tapahtuu usein sekä verisuonen seinämän intimassa että mediassa. Intiman normaalisti vähemmän rasittuvassa tukikerroksessa on havaittu progressiivisesti iän myötä etenevää paksuuntumaa. Mediassa taas on havaittu elastiinikerroksen säikeiden ohentumista ja alkuperäisen kollageenin korvautumista jäykemmillä kollageenin rakennemuodoilla. Lisäksi elastiinimolekyylien on havaittu erkaantuvan toisistaan kudoksen muodostaessa kompensoivaa sidekudosta. Lopputuloksena on hitaasti läpimitaltaan laajentuva ja jäykistyvä valtimo. (3)

Valtimojäykkyyden tyyppimuutoksiin johtavat useat tekijät. Vahvaa näyttöä on hypertension, iän, painoindeksin ja sukupuolen vaikutuksesta valtimojäykkyyden kehittymiseen. Myös useilla muilla tekijöillä kuten elämäntavoilla, ruokailutottumuksilla ja liikunnalla on havaittu olevan vaikutusta valtimoiden seinämän muutoksiin.

1.3.1 Hypertensio

Korkean verenpaineen aiheuttama kuorma verisuonen seinämälle on yksi tärkeimmistä valtimojäykkyyden kehittymisen riskitekijöistä. On havaittu, että oleellista on nimenomaan korkea pulssipaine, ei niinkään jatkuva tasainen rasitus. Korkea sentraalinen pulssipaine korreloi kasvavan proksimaalisen aortan läpimitan kanssa. Kasvanut läpimitta puolestaan johtuu luumenin poikkimitan lisääntymisestä sekä seinämän paksuuden kasvamisesta joka, toisin kuin distaalisisissa valtimoissa, ei kykene pehmentämään pulssiaaltoa riittävästi. Tällöin seinämään kohdistuu huomattava rasitus sydämen lyönnistä toiseen. (6)

Verisuonen seinämän rakenteissa verenpaineen hetkellinen kasvu aiheuttaa venytystä jäykkiin kollageenirakenteisiin. Liiallisessa pitkittyneessä venytyksessä (hypertensiossa) kudosis alkaa kompensoimaan tilannetta rakentamalla lisää jäykkää kollageenia, jolloin valtimon seinämän rakenne kovettuu edelleen. Pitkäaikainen hypertensio aiheuttaa huomattavaa rasitusta myös elastiinisäikeille, jotka hajotessaan korvataan nekin jäykällä kollageenilla. Essentiellisissa hypertensiossa suurten valtimoiden jäykkyyden on osoitettu johtuvan nimenomaan kollageenin kertymästä. (6)



Kuva 4: Verisuonten rakenteellisen muutoksen ja valtimojäykkyyden välinen noidankehä. (6)

Valtimojäykkyys aiheuttaa verenpaineen nousua heikentyvän valtimon seinämien myötävyiden takia. Kyseessä on itseään ruokkiva noidankehä, joka on esitettyä kuvassa 4.

1.3.2 Ikä

Ihmisen valtimopuuston iän on havaittu olevan myös itsenäinen tekijä degeneratiivisessa valtimojäykkyydessä. Hyvin toistuvaa venytystä kestävästä elastiinin rakenteesta huolimatta ei sekään ole ikuinen. Ikääntymisen myötä tapahtuu hidasta rakenteen heikentymistä, jossa pitkälti hypertension degeneraatiomekanismin mukaisesti seinämärakenne muuttuu hitaasti kollageenipitoisemmaksi. Iän on kuitenkin havaittu olevan itsenäinen tekijä valtimojäykkyyden lisääntymisessä ja elastisuuden heikkenemistä ilmenee myös normotensiivisillä ihmisillä ikääntymiseen liittyen.

Usein ikääntyneillä ihmisillä havaitaan seinämän molekyyli­rakenteen jäykistymisen lisäksi seinämän ateroskleroottista kalkkeutumista ja seinämän paksuuden kasvamista. Näitä iän myötä kertyviä haitallisia muutoksia voidaan ehkäistä tai ainakin vähentää monilla farmakologisilla ja ei-farmakologisilla interventiotavoilla.

1.3.3 Muut tekijät

Useissa tutkimuksissa on selvitetty valtimojäykkyyteen vaikuttavia tekijöitä ja niiden vaikutusta valtimoiden terveyteen. Alan ollessa tutkittu ja varsinkin 2000-luvulla runsaan kiinnostuksen kohteena, on kirjallisuudessa myös mittava määrä ristiriitaisia tutkimuksia.

Taulukkoon 1 on koostettu valtimojäykkyyden kehittymiseen liittyviä tekijöitä. Osassa on tutkittu yhteisvaikutuksia valtimojäykkyyden tekijänä, osassa tulkittu myös näiden itsenäinen vaikutus.

Taulukko 1: Havaittuja valtimojäykkyyden aiheuttajia kirjallisuudessa. Riskiä kuvataan symboleilla + (lisääntynyt riski), - (madaltunut riski) ja 0 (ei vaikutusta)

Havaittu vaikuttava tekijä	Riski aikuisena	Itsenäinen vaikutus	Viite
Korkea ikä	↑	kyllä	(9)
Miessukupuoli	↑	kyllä	(9)
Systolinen korkea verenpaine	↑	kyllä	(9)
Korkea veren insuliiniarvo	↑	kyllä	(9)
Korkea veren CRP-arvo	↑		(9)
Korkea veren glukoosiarvo	↑		(9)
Korkea veren triglyseridiarvo	↑	kyllä	(9)
Korkea HDL-kolesteroli	↓		(9)
Korkea LDL-kolesteroli	↑		(9)
Hedelmien ja vihannesten syönti	↓	kyllä	(10)
Vihannesten syönti	↓	kyllä	(11)

Hedelmien syönti	0	kyllä	(11)
Maitotuotteiden syönti	↓	kyllä	(12)
Alkoholin käyttö	0		(11)
Tarmokas urheilu	↓	kyllä	(10)
Korkea BMI	↑		(9)
	0	kyllä	(11)
Suuri vyötärönympäryys	↑		(10)
Tupakointi	0		(9,11)

1.4 Mittaus

Valtimon seinämän jäykkyyden suora kajoava paikallinen mittaus on tarkkaa mutta epäkäytännöllistä, sillä kajoaviin toimenpiteisiin liittyy aina riskejä. Valtimon seinämien rakenne ei myöskään ole täysin säännöllinen, kuten ei ole sen elastisuuskaan. Näin ollen luotettava koko valtimorunkoon yleistettävä invasiivinen mittaus ei ole toimenpiteellisesti järkevää. Valtimojäykkyyden mittaamiseksi onkin kehitetty useita kajoamattomia menetelmiä, joissa operatiivinen kudoksen läpäisy on voitu minimoida.

Nykyajan kultainen standardi valtimojäykkyyden mittaamiseen on vasemman kammion supistuksen aiheuttaman verenpaineen pulssiaallon etenemisnopeuden mittaaminen (*PWV, pulse wave velocity*) (8,13). Se onkin helppo mitata esimerkiksi kahden ihon pinnan mittapisteen väliltä. Pulssiaallon nopeuden mittaus perustuu valtimon seinämän kykyyn myötäillä sydämen vasemman kammion aiheuttamaa pulssiaaltoa veressä. Pulssiaallon nopeuden kasvu on lähes suora mittari valtimon jäykistymisen asteelle. Heikentynyt pulssiaallon varastointi aiheuttaa suuremman paineaallon, joka etenee nopeammin. Mittaamalla verenpainekäyrää valtimossa siten, että kahden mittapisteen välinen etäisyys tiedetään, voidaan arvioida pulssiaallon etenemisnopeus. (8)

Pulssiaallon nopeus noudattaa karkeasti Moens-Kortewegin yhtälöä

$$PWV = \sqrt{\frac{E \cdot h}{2r \cdot \rho}},$$

jossa E on valtimon seinämän elastisuusarvo, h on valtimon seinämän paksuus, r on valtimon luumenin säde ja ρ veren tiheys. Kaavan käyttöön liittyy kuitenkin epätarkkuutta, sillä valtimon seinämän elastisuus vaihtelee riippuen vallitsevan seinämän rakennetyypin ja esimerkiksi valtimon median sileän lihaksen jännitystason mukaan. (5)

Pulssiaallon nopeuden tulkinnessa on myös syytä muistaa, että se kasvaa merkittävästi iän ja verenpaineen ja täten myös verenpainetaudin vaikeusasteen funktiona (13). Erottelu ikääntymisestä

johtuvan normaalin valtimon seinämän rakenteellisen degeneratiivisen muutoksen ja patologisten muutosten välillä on vaikeaa. Kohonnut pulssiaallon nopeus ennustaa riskiä kardiovaskulaariseen tapahtumaan, joten tarve yhteisille viitearvoille olisi todellinen (14). Taulukossa 2 on erään laajan eurooppalaisen tutkimuksen esittämät pulssiaallon nopeuden normaaliarvot ikävuosikymmenittäin (13){Citation}. On kuitenkin havaittu, että saadut arvot vaihtelevat huomattavasti mittauksen tekijöistä ja metodeista riippuen, eivätkä ole aina suoraan vertailukelpoisia keskenään.

Taulukko 2: Etenevän pulssiaallon nopeuden (m/s) havaittu muutos eri ikäryhmiin jaoteltuna (13)

Age category (years)	Mean (± 2 SD)	Median (10–90 pc)
<30	6.2 (4.7–7.6)	6.1 (5.3–7.1)
30–39	6.5 (3.8–9.2)	6.4 (5.2–8.0)
40–49	7.2 (4.6–9.8)	6.9 (5.9–8.6)
50–59	8.3 (4.5–12.1)	8.1 (6.3–10.0)
60–69	10.3 (5.5–15.0)	9.7 (7.9–13.1)
≥ 70	10.9 (5.5–16.3)	10.6 (8.0–14.6)

Pulssiaallon kajoamattomaan mittaamiseen on kehitetty useita tapoja, kuten verenpaineen mittaus ihon läpi tonometrisesti, kaikutekniikat, elimistön sähköisten ominaisuuksien muutos, radiologinen varjoainekuvaus ja magneettiresonanssikuvaus.

1.4.1 Applanaatiotonometria

Applanaatiotonometria on valtimojäykkyyden mittauksessa käytetty menetelmä, joka perustuu pulssiaallon mittaamiseen ihon läpi valtimon pulsaatiota rekisteröiden. Herkkä tonometri havaitsee valtimon pinnallisen pulsaation mittapisteestä, jonka sijainti on ensin paikannettu palpaation avulla. Menetelmää voidaan hyödyntää pulssiaallon etenemisnopeuden mittaukseen kahden erillisen suuren valtimon mittapistettä (esimerkiksi *a. carotis communis* ja *a. femoralis*, lyhennetään CFPWV: *carotid-femoral pulse wave velocity*) vertaamalla tuloksia sähköisesti mitattuun sydämen toimintaan. (8)

Menetelmän tarkkuutta heikentää pinnallisten mittapisteiden välisen etäisyyden arviointi, mikäli tarkkaa valtimon anatomista rakennetta ei ole kuvantamalla voitu vahvistaa (13). Arviointiin käytettäville mittapisteille onkin yritetty kehittää yhteistä standardia, jotta eri toimijoiden havaitsemat nopeudet olisivat keskenään vertailukelpoisia (15). Lisäksi mittapisteiden valinta on hyvin rajallista lisääntyvien heijastusaaltojen ja Moens-Kortewegin yhtälössä esitetyn elastisuusvakion vaihdellessa varsinkin distaalisemmissä valtimoissa. (8)

Verrattuna parhaimpaan invasiiviseen mittausmenetelmään on CFPWV lähes yhtä tarkka potilailla, joiden ikä on 50-70 vuotta. Tätä nuoremmilla potilailla non-invasiivinen menetelmä antaa usein liian nopeita johtumisaikoja. Johtumisaikojen korjaamiseksi carotis-femoralis -mittaan tulisi käyttää korjauskerrointa (x

0,80). Yleisesti ottaen CFPWV on hyvin käyttökelpoinen verrattuna invasiivisen pulssiaallon nopeuden mittaamisen kultaiseen standardiin, *aoPWV*inv:iin (*aortic pulse wave velocity, invasive method*). (16)

Tonometriä voidaan hyödyntää myös muiden hemodynaamisten suureiden mittaamiseen. Tarkalla tonometrillä voidaan mitata paikallinen verenpainearvo tai jopa piirtää veren virtauskäyrä analysointia varten.

1.4.2 Koko vartalon impedanssikardiografia

Pulssiaallon etenemistä voidaan mitata myös vartalon sähköisten impedanssimuutosten kautta. Pulssiaallon vaihetta voidaan tarkkailla vertaamalla koko vartalon impedanssin laskuhetkeä aortan täytyessä siihen ajankohtaan, jolloin pulssiaalto saapuu esimerkiksi *a. poplitean* alueelle. Nykyaikainen mittalaitteisto laskee näiden kahden pisteen etäisyyden avulla pulssin alkuhetkiä käyttämällä automaattisesti pulssiaallon etenemisnopeuden. Koko vartalon impedanssikardiografian on havaittu olevan helppo ja toistettava tutkimusmenetelmä PWV:n selvittämisessä. (17)

Luotettavan ja vertailukelpoisen tuloksen saamiseksi impedanssikardiografia, kuten CFPWV:kin, vaatii tiettyjä korjauskertoimia. Verrattuna doppler-menetelmällä mitattuihin tarkkoihin arvoihin, ovat impedanssikardiografian ilmoittamat arvot (PWV_{ICG}) hieman suurempia. Käyttämällä korjausyhtälöä

$$PWV = PWV_{ICG} \times 0,696 + 0,864$$

saadaan tämä poikkeama huomioitua. Kyseinen korjaus on laskettu käytössämme olleelle laitteistolle ja sen korrelaatio myös tonometrillä mitattuun arvoon on hyvä. (18,19)

1.4.3 Muut yleiset mittausmenetelmät

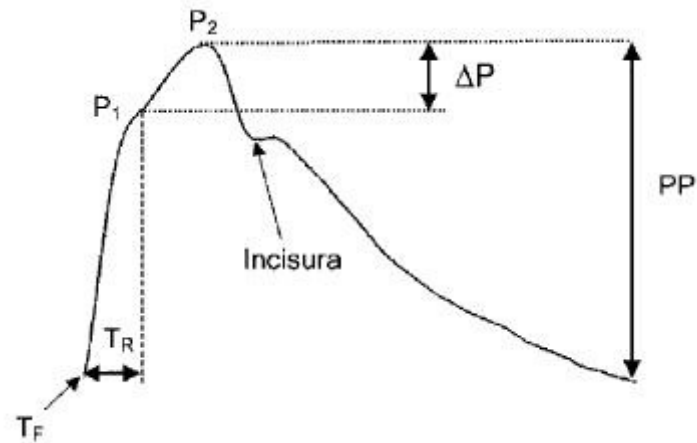
Pulssiaallon etenemisnopeutta voidaan mitata myös ultraäänellä käyttämällä pulssiaalto-Doppler -laitetta. Menetelmällä pystytään mittaamaan hyvin myös alueellisia pulssiaallon etenemisnopeuksia varsinkin raajojen distaalisissa valtimoissa. Sen haasteena on kuitenkin hankalasti rekisteröitävä kaiku aortankaaren alueelta. Näin ollen koko valtimorakenteen tutkimus on vaikeaa. (8)

Magneettikuvaus (*MRI, magnetic resonance imaging*) on alueellisesti hyvin tarkka mittausmenetelmä, jonka huomattava etu on 3-ulotteinen valtimonseinämän kuvantaminen. MRI mahdollistaa myös tarkat kahden pisteen väliset paineaalto- ja etäisyysmittaukset. Laitteiston käyttö vaatii kuitenkin nykytekniikalla merkittävät taloudelliset tutkimusresurssit. (8)

1.4.4 *Alx, augmentation index*

Augmentaatioindeksi on pulssiaallon muodosta laskettava suure, jonka on havaittu korreloivan kasvavan valtimojäykkyuden kanssa. Verrattuna pulssiaallon nopeutta mittaavaan PWV-arvoon, augmentaatioindeksi

vertaa aortan verenpaineen eri pulssiaaltojen korkeuseroja suhteessa maksimipulssipaineeseen. Kuvassa 5 on havainnollistettu Alx mittaaminen. (20)



Kuva 5: Verenpaineaallon painekuvaaja vakiomittapisteessä nousevassa aortassa. TF kuvaa systolen alkua, TR ajankohtaa, jossa saavutetaan etenevän aallon painehiippu P1 ja palaava heijastuva paineaalto alkaa vaikuttaa painetasoon, P2 on summautuneiden paineaaltojen maksimi. Delta P on painearvojen P2 ja P1 erotus. Augmentaatioindeksi Alx saadaan laskemalla $\Delta P / PP$. (20)

Verenpaineikäyrään muodostuu havaittavat käyrän muodon muutokset sekä vasemman kammion työvaiheesta että mittauspisteeseen palautuvasta heijastusaallosta. Itse augmentaatioindeksi lasketaan etenevän aallon huipun ja palaavan heijastusaallon summautuneen osan suhteena kuvan 5 mukaan. Augmentaatioindeksi onkin toimiva mittaus tapa heijastusaallon amplitudin mittaamiseen ja näin ollen hyödyllinen menetelmä arvioitaessa keskeisen verenkierron paineheijasteita, johon valtimojäykkyys merkittävästi vaikuttaa. (20)

Paineaaltojen summautuessa joudutaan arvioimaan painehiippujen todellinen ero ja näin ollen Alx-arvo onkin approksimaatio. Augmentaatioindeksin käytöstä valtimojäykkyyden osoittajana on myös kumoavia tuloksia, joten sitä on pidettävä nimenomaan keskeisen verenkierron paineheijasteiden kuvaajana (21).

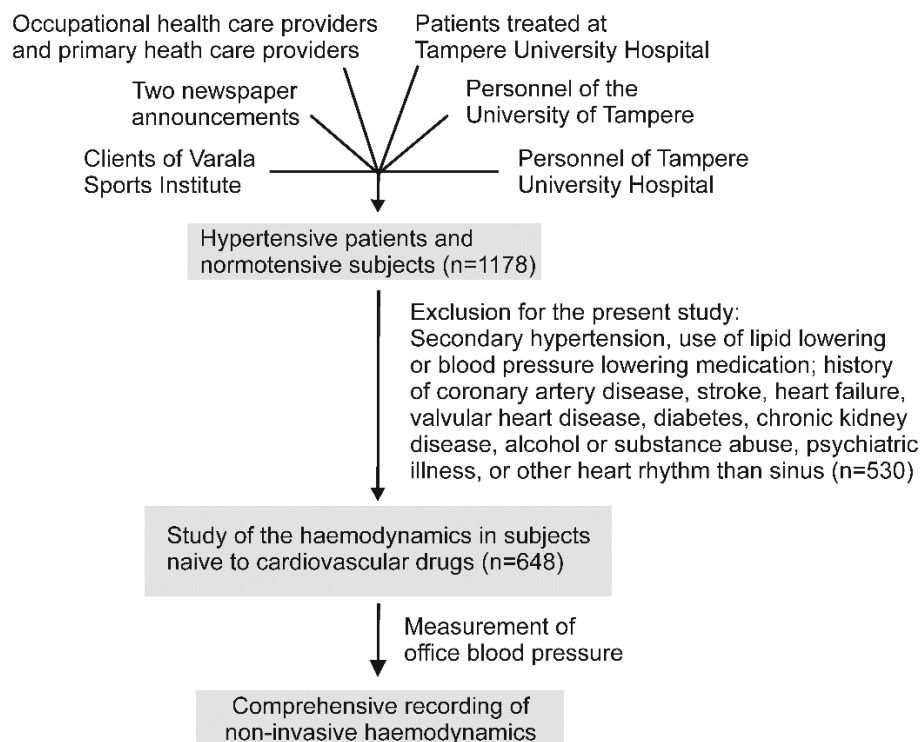
2 TUTKIMUSMETODIT

2.1 Aineisto

Tutkimuksen pohjana käytettiin Tampereen Yliopistossa hemodynamiikan tutkimusryhmässä vuosina 2006-2017 kerättyjä tutkimustuloksia vapaaehtoisista tutkimushenkilöistä. Tutkimushenkilöitä haettiin sanomalehti-ilmoituksilla kahdessa pirkanmaalaisessa lehdessä, rekrytoimalla vapaaehtoisia tutkittavia pirkanmaalaisista työterveyshuollon pisteistä ja Varalan maratonkoulusta sekä tarjoamalla Tampereen yliopiston ja Tampereen yliopistollisen sairaalan henkilökunnalle mahdollisuutta osallistua tutkimukseen. Henkilöt valikoituivat mukaan tutkimukseen ilmoittautumisjärjestyksessä. Tutkimukseen otettiin vain täysi-ikäisiä henkilöitä.

Tutkimukseen valikoituneet henkilöt seulottiin ennen varsinaisia tutkimuksia esitietolomakkeella tiettyjen sairauksien ja pääte-eliimiin kohdistuneiden vaurioiden suhteen. Varsinaiseen tutkimukseen ei otettu henkilöitä, joilla on nykyään tai on aiemmin ollut sydämen läppävika, sydän- tai aivoinfarkti, sepelvaltimotauti, sekundaarinen hypertensio tai diabetes. Myöskään verenkiertoelimistön toimintaan vaikuttavaa lääkehoitoa käyttäviä henkilöitä ei otettu mukaan tutkittaviin.

Study flow chart of haemodynamic changes in patients with primary or secondary hypertension versus normotensive subjects



Kuva 6: Havainnekuva valintaperusteista tutkimukseen

Varsinaiseen tutkimukseen otettiin mukaan 648 henkilöä, joista 322 oli miehiä ja 326 naisia. Kuvassa 6 ja kappaleessa 2.2 on havainnollistettu tutkittavien valintaperusteiden mukaista rajaamista.

2.2 Menetelmät

Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa tutkittavia haastateltiin poissulkukriteerien varalta ja tehtiin kysely elämäntavoista kuten alkoholinkäytöstä ja tupakoinnista. Tämän jälkeen tutkittavilta otettiin sarja laboratoriokokeita. Lopuksi suoritettiin hemodynaamiikkaa havainnoiva kallistuskoe. Kun sekä hemodynaamiset tutkimukset että laboratoriotutkimukset oli otettu, ohjattiin tutkittava vielä tutkimuslääkärin vastaanotolle.

Lääkärintarkastuksessa tutkittavan kanssa käytiin läpi mittauksessa kerätyt tulokset. Tutkittavalle kerrottiin vastaanottoajan puitteissa tutkimuksissa ilmenneet havainnot ja arvioitiin hänen hemodynaamiikkansa tuloksia verrattuna aiempien tutkimuksien perusteella laadittuihin viitearvoihin.

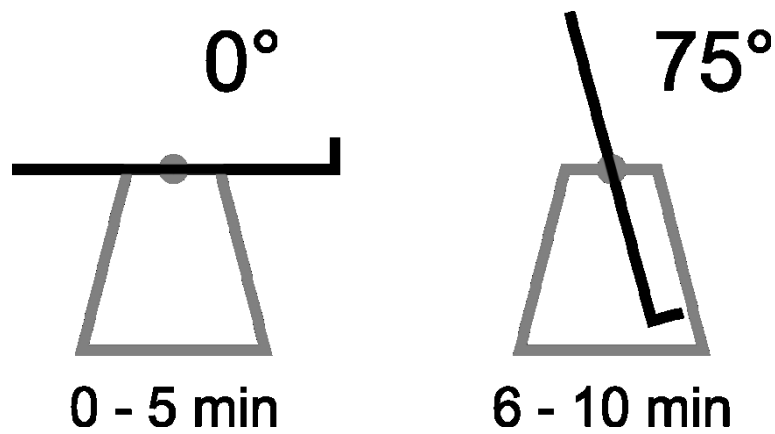
2.2.1 Kallistuskoe

Hemodynaamiikan passiivinen kallistuskoe suoritettiin rauhallisessa tutkimuslaboratoriossa tutkimushoitajan ohjaamana. Kallistuskokeeseen osallistumisen edellytyksenä oli pidättäytyminen kahvista, teestä ja kofeiinipitoisista virvoitusjuomista neljän tunnin ajan ennen koetta. Mittauksen alussa tutkittavalta mitattiin verenpaine riittävän levon (vähintään 5 minuuttia) jälkeen makuuasennossa.

Kallistuskoetta varten tutkittaville asetettiin non-invasiivisia seurantalaitteita. Tutkimushenkilön kädessä oli ranteen värttinävaltimolle asetettu Colin BP-508T -pulssitonometri (Colin Medical Instruments Corp., Yhdysvallat), jolla seurattiin jatkuvalla mittauksella värttinävaltimon verenpainetta. Aortan verenpainetta, takaisinvirtausta, sykettä ja augmentaatioindeksiä seurattiin puolestaan SphygmoCor-pulssiaaltoanalyysointilaitteella (AtCor Medical, Sydney, Australia). Laitteiden arvoista laskettiin myös pulssipaineen amplifikaatio.

Sormen verenpaine mitattiin Finometer™-järjestelmällä (Finapres Measurement Systems, Arnheim, Hollanti). Mittajärjestelmään kuului keskisormeen asetettava sormimansetti ja siihen liitetyt pletysmografiavalonlähde sekä detektori.

CircMon B202 -impedanssikardiografian (JR Medical Oy, Tallinna, Viro) elektrodit olivat yhtäaikaaisesti asennettu tutkittavan rintakehälle ja raajoihin. Näillä mitattiin sydämen iskutilavuutta, sydämen lyöntitilavuutta ja pulssiaallon etenemisnopeutta.



Kuva 7: Kallistuskokeen tutkimusasennot makuuasennossa ja pystyasennossa

Kallistuskoe koostui viiden (5) minuutin jaksoista. Tutkimuksen alkaessa tutkittava oli vaakasuorassa makuuasennossa ja ensimmäisen viiden minuutin jälkeen kallistuspyötä nosti hänet lähes pystyasentoon, noin 75 asteen kulmaan vaakatasoon nähden kuvan 7 mukaisesti.

2.2.2 Laboratoriotutkimukset

Tutkimuksen veri- ja virtsanäytteet otettiin ja analysoitiin Tampereen yliopistollisen sairaalan laboratoriossa (Fimlab laboratoriot Oy) sekä Seinäjoen keskussairaalan kliinisen kemian laboratoriossa. Yksittäisistä tutkittavista ei ollut käytettävissä jokaista laboratoriokoearvoa, mutta nämä henkilöt on silti sisällytetty tutkimukseen yksittäisen arvon puuttumisen aiheuttaman poikkeaman ollessa pieni.

Verinäyte otettiin tutkittavan paastottua vähintään 12 tuntia mutta enintään 14 tuntia. Verikokein tutkittiin C-reaktiivinen proteiini (CRP), hemoglobiini, leukosyytti- ja trombosyytti-arvo, 25-OH-D₃-vitamiini, parathormoni, ferritiini, elektrolyyttiarvoja (natrium-, kalium-, kalsium- ja fosfaattipitoisuudet), maksan (veren alaniiniaminotrasferraasi ja alkalinen fosfataasi) ja munuaisten (kreatiniini, uraatti ja kystatiini C sekä reniini ja aldosteroni) toimintaa kuvaavia arvoja, rasva-arvot (triglyseridit sekä LDL-, HDL- ja kokonaiskolesteroli) ja sokeriaineenvaihdunnan (veren paastoglukoosi ja plasman insuliini) mittareita.

Virtsanäytteitä kerättiin erillisinä mittauskertoina sekä vuorokausinäytteenä että yövirtsanäytteenä. Vuorokausinäytteessä tutkittavan tuli ennen näytteen ottoa tyhjentää rakko täysin ennen keräyksen aloittamista, kerätä kaikki vuorokauden (24 tuntia) aikana kertynyt virtsa keräysastioihin ja lopuksi vuorokauden päättyessä tyhjentää rakko keräysastiaan. Vuorokausinäytteistä mitattiin kertynyt virtsan määrä, natrium ja kalium. Yövirtsanäyte otettiin tutkittavan tyhjennettyä rakkonsa ennen nukkumista ja annettua näytteen heti heräämisen jälkeen. Yövirtsanäytteestä määritettiin albumiinin määrä.

2.2.3 Tilastolliset menetelmät

Tulosten laskemiseen saaduista koetuloksista käytettiin tilastollisen laskennan ohjelmistoa SPSS 25.0 (SPSS Inc. Chicago, Illinois, Yhdysvallat). Kallistuskokeen kuvissa käytettiin 95 % luottamusväliä ja taulukoissa raja-arvoa $p < 0,05$ tilastolliselle merkitsevyydelle. Taulukoissa tilastollinen merkitsevyys laskettiin t-testillä ja monen solun vertailu sopeutettiin Bonferronin menetelmällä. Kuvaajien tilastollinen merkitsevyys laskettiin Tukey HSD -testillä.

Tutkittavat henkilöt jaettiin neljään ryhmään kasvavan pulssiaallon etenemisnopeuden mukaan. Jotta jo tunnettujen valtimojäykkyyden tekijöiden vaikutus tuloksiin olisi mahdollisimman pieni, jako ryhmiin tehtiin vakioimalla tutkittavat neljän jo tunnetun valtimojäykkyyden altistajan mukaan. Vakiointi tehtiin sukupuolen, iän, painoindeksin ja verenpainearvojen mukaan. Sukupuoli vakioitiin miesten ja naisten suhteen. Ikäryhmien vakiointi tapahtui neljän ikäluokan mukaan: alle 35-vuotiaat, 35-vuotiaasta alle 45-vuotiaisiin, 45-vuotiaista alle 55-vuotiaisiin ja yli 55-vuotiaisiin. Painoindeksin mukainen vakiointi perustui painoindeksiluokkiin: alipaino (BMI < 20), normaalipaino (BMI 20-25), lievä lihavuus (BMI 25-30) ja merkittävä tai suurempi lihavuusluokka (BMI > 30). Verenpainearvot puolestaan vakioitiin kahdeksan ryhmän kesken kallistuskokeessa tonometrisesti ranteesta mitatun *a. radialis*en systolisen valtimoverenpaineen (SAP, *systolic arterial pressure*), diastolisen valtimoverenpaineen (DAP, *diastolic arterial pressure*) ja tarvittaessa pulssipaineen (PP, *pulse pressure*) mukaan. Luokitteluperusteet on esitetty taulukossa 3. Valtimoverenpaineet on laskettu verenpaineen vaihtelun aiheuttaman virheen minimoimiseksi luotettavimpien mittausajankohdtien (kallistuskokeen mittausminuutit 3-5) aritmeettisilla keskiarvoilla.

Taulukko 3: Verenpaineiden mukainen luokitteluperuste. Luokittelussa verenpaineen arvoja on verrattu kunkin ryhmän ehtoihin nousevassa järjestyksessä ja tutkittava on sijoitettu viimeisenä ehdon täyttävään ryhmään. SAP, systolinen arteriapaine; DAP diastolinen arteriapaine; PP, pulssipaine

Ryhmä	Luokitteluperuste
1	$(60 \leq \text{SAP} < 100)$ OR $(\text{DAP} < 60)$
2	$(100 \leq \text{SAP} < 110)$ OR $(60 \leq \text{DAP} < 65)$
3	$(110 \leq \text{SAP} < 120)$ OR $(65 \leq \text{DAP} < 70)$
4	$(120 \leq \text{SAP} < 130)$ OR $(70 \leq \text{DAP} < 80)$
5	$(130 \leq \text{SAP} < 140)$ OR $(80 \leq \text{DAP} < 85)$
6	$(140 \leq \text{SAP} < 150)$ OR $(85 \leq \text{DAP} < 90)$
7	$(150 \leq \text{SAP} < 160)$ OR $(90 \leq \text{DAP} < 100)$
8	$160 \leq \text{SAP}$ OR $100 \leq \text{DAP}$ OR $(140 \leq \text{SAP AND } 70 \leq \text{PP})$

3 TULOKSET

Valtimojäykkyyden tekijöitä tutkittiin hemodynaamisin mittauksin, laboratoriokeuin ja näistä johdetuin erinäisin indekseihin.

3.1 Tutkimusaineisto

Taulukko 4 havainnollistaa ryhmiin (G = "group") jakautumista sukupuolen suhteen. Eri ryhmien välillä havaitaan vakioinnista johtuva huomattavan iso ero tutkittavien määrässä, mutta itse sukupuolijakauma on tasapainoinen.

Taulukko 4: Tutkittavien lukumäärien jakautuminen tutkimuksen ryhmiin sukupuolen mukaan

Ikä-, sukupuoli-, painoindeksi- ja verenpainevakioidut ryhmät (n)				
	G1	G2	G3	G4
Mies	43	91	124	64
Nainen	40	89	136	61

Taulukkoon 5 on laskettu ryhmien iän, BMI:n ja systolisen sekä diastolisen värttinävaltimosta mitatun verenpaineen keskiarvot. Ohessa myös keskiarvon keskivirhe. Näiden pohjalta voidaan myös arvioida tutkimusaineiston vakioinnin onnistumista.

Taulukko 5: Vakioitujen suureiden (ikä, painoindeksi, verenpaine) arvot neljässä tutkimusryhmässä. Ryhmien tuloksista esitettyinä keskiarvot ja keskiarvon keskivirheet (S)

	Ikä-, sukupuoli-, painoindeksi- ja verenpainevakioidut ryhmät							
	G1		G2		G3		G4	
	Keskiarvo	S	Keskiarvo	S	Keskiarvo	S	Keskiarvo	S
Ikä (v)	45,6	1,25	45,1	0,91	45,7	0,75	45,5	1,01
BMI (kg/m²)	26,8	0,47	27,0	0,33	26,8	0,28	26,9	0,43
Ranneverenpaine, systole (mmHg)	131,5	1,95	131,6	1,42	131,7	1,26	131,2	1,68
Ranneverenpaine, diastole (mmHg)	74,8	1,25	75,6	1,01	75,3	0,84	75,2	1,10

Vakiointi iän, painoindeksin ja verenpaineiden mukaan on onnistunut. Merkittävää eroa yhdenkään ryhmäparin välillä ei havaita.

3.2 Laboratorio- ja laskennalliset kokeet

Tutkimukseen osallistuneilta henkilöiltä otettiin lukuisia laboratoriokeiteita ja mittausten perusteella arvioituja laskennallisia kokeita. Myös tutkittavien haastattelussa ilmoittamia elämäntapoja kuvaavia suureita vertailtiin neljän tutkimusryhmän välillä. Taulukoissa 6-11 esitetty ryhmien suureiden ja kokeiden keskiarvot (mean) sekä keskiarvojen keskivirheet (SEM, *standard error of mean*).

Taulukko 6: Tutkittavista kerätyt mittasuureet ja tiedot tupakan ja alkoholin käytöstä. Mittasuureista kerättiin pituus (HEIGHT) ja paino (WEIGHT) sekä vyötärön (WAIST) ja lantion (HIP) ympärysmittat. Tupakoinnista on esitetty vuorokaudessa poltettujen savukkeiden määrä (SMOKE_AMOUNT), tupakoinnin kesto vuosina (SMOKE_DURATION) ja montako vuotta tupakoinnin lopettamisesta on kulunut (SMOKE_ABST). Alkoholinkäytöstä verrattiin alkoholimäärää annoksina viikossa (ALCOHOL_AMOUNT). Tilastollinen merkitsevyys ($p < 0.05$) on merkitty lihavoimalla suurempi vertailuarvo ja merkitsemällä yläindeksiin ryhmä, johon ero havaittiin.

	GROUPS – ADJUSTED							
	G1		G2		G3		G4	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
HEIGHT (cm)	173,4	0,9	173,4	0,7	172,9	0,6	172,9	0,8
WEIGHT (kg)	80,6	1,6	81,7	1,2	80,6	1,0	80,6	1,5
WAIST (cm)	93,1	1,5	93,2	1,1	92,7	0,9	93,4	1,3
HIP (cm)	103,5	0,9	104,0	0,7	103,3	0,6	102,0	0,8
SMOKE_AMOUNT (cigarettes / day)	6,8	1,4	6,2	0,8	7,2	0,8	5,4	1,0
SMOKE_DURATION (years)	8,3	1,6	9,0	1,0	9,8	0,9	7,4	1,4
SMOKE_ABSTINENCE (years)	7,8	1,7	6,4	1,1	8,0	1,0	6,1	1,3
ALCOHOL (drinks / week)	6,7 ^{2,3,4}	0,8	4,2	0,4	4,5	0,4	3,5	0,5

Verrattaessa tutkittavien mittasuureita sekä alkoholin ja tupakan käyttöä (taulukko 6) havaitaan, että ryhmien välillä ei ole eroa tutkittavien pituuksissa, painoissa, vyötärön- tai lantionympäryksissä. Myöskään tupakointi ei aiheuta merkitsevää eroa ryhmien välille. Havaitaan kuitenkin, että ensimmäisen ryhmän (G1) alkoholinkäyttö on merkittävästi suurempaa verrattuna jokaiseen kolmesta muusta ryhmästä.

Taulukko 7: Verenpainearvot ja pulssiaallon etenemisnopeudet ryhmittäin. Suureina kallistuskokeen minuuttien 3 ja 5 välinen systolinen (RAD_SAP_MEAN_35) ja diastolinen (RAS_DAP_MEAN_35) keskiarvopaine, pulssiaallon etenemisnopeuden minuuttien 3 ja 5 välinen keskiarvo (PWV_MEAN_35) ja olkavarren systoliset (SAP, systolic arterial pressure) sekä diastoliset (DAP, diastolic arterial pressure) paineet lääkärin (PHY, physician) ja tutkimushoitajan (RN, research nurse) mittaamana. Tilastollinen merkitsevyys ($p < 0.05$) on merkitty lihavoimalla suurempi vertailuarvo ja merkitsemällä yläindeksiin ryhmä, johon ero havaittiin.

	GROUPS - ADJUSTED							
	G1		G2		G3		G4	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
RAD_SAP_MEAN_35 (mmHg)	131,5	2,0	131,6	1,4	131,7	1,3	131,2	1,7
RAD_DAP_MEAN_35 (mmHg)	74,8	1,2	75,6	1,0	75,3	0,8	75,2	1,1
SAP_PHY (mmHg)	132,1	2,0	137,7	1,6	142,0 ¹	1,3	148,1 ^{1,2,3}	2,1
DAP_PHY (mmHg)	85,2	1,3	88,5	1,0	89,9 ¹	0,8	92,6 ^{1,2}	1,2
SAP_RN (mmHg)	128,7	1,7	132,3	1,5	134,6	1,3	131,0	1,9
DAP_RN (mmHg)	79,7	1,2	81,4	0,9	81,6	0,8	79,8	1,2
PWV_MEAN (m/s)	7,19	0,12	7,79	0,10	8,67 ^{1,2}	0,11	10,00 ^{1,2,3}	0,22

Taulukon 7 mukaisissa verenpaineen ja pulssiaallon etenemisnopeuden arvoissa havaitaan merkitseviä eroja useampien ryhmien välillä. Keskeiset erot havaitaan verenpaine-arvoissa mittaustilanteesta riippuen.

Kallistuskokeessa tutkittavien tonometrillä mitatuissa ranneverenpaineissa ei havaittu eroa, kuten ei hoitajan manuaalisesti suorittamissa olkavarren mittauksissakaan. Lääkärin mitatessa verenpaineen tutkittavan olkavarresta havaitaan kuitenkin eroavaisuus. Sekä systolinen että diastolinen verenpaine ovat merkitsevästi koholla verrattaessa kolmatta ryhmää ensimmäiseen sekä neljättä ryhmää ensimmäiseen ja toiseen. Lisäksi merkitsevä ero on systolisessa paineessa neljännen ryhmän ollessa suurempi kuin kolmas. Myös pulssiaallon etenemisen nopeudessa havaitaan odotettu merkitsevä ero, sillä pulssiaallon etenemisnopeus oli valikoitu ryhmäjaon perusteeksi.

Taulukko 8: Verikokeessa mitatut suureet ryhmittäin. Laboratoriokokeet (lyhenteet): C-reaktiivinen proteiini (CRP), hemoglobiini (HB), leukosyytit (LEUK), trombosyytit (TROMB), natrium (Na), kalium (K), kalsium (Ca), fosfaatti (Pi), alaniiniaminotransferraasi (ALAT), alkalinen fosfataasi (AFOS), kreatiniini (KREA), uraatti (URAAT), kystatiini-C (KYS_C), plasman aldosteroni (P_ALDOS), plasman reniinin aktiivisuus (P_RENIN), kokonaiskolesteroliarvo (KOL), HDL-kolesteroli (HDL), LDL-kolesteroli (LDL), paastosokeri (fP_GLUK), insuliini (P_INSULIN), triglyseridit (TRIGLY), D3-25-OH-vitamiini (D3_25), lisäkilpirauhashormoni (PTH) ja ferritiini (FERRIT). Tilastollinen merkitsevyys ($p < 0.05$) on merkitty lihavoimalla suurempi vertailuarvo ja merkitsemällä yläindeksiin ryhmä, johon ero havaittiin.

	GROUPS – ADJUSTED							
	G1		G2		G3		G4	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
CRP (mg/l)	1,51	0,21	1,56	0,19	1,73	0,21	1,92	0,22
HB (g/l)	142,04	1,19	144,47	0,98	143,87	0,73	146,12	1,08
LEUK (*10E9/l)	5,52	0,12	5,68	0,10	5,93	0,11	5,96	0,13
TROMB (*10E9/l)	246,94	6,58	255,28	3,91	266,57¹	3,59	267,22	5,01
Na (mmol/l)	140,48	0,25	140,53	0,15	140,46	0,12	140,04	0,16
K (mmol/l)	3,75	0,03	3,81	0,02	3,79	0,02	3,89^{2,3}	0,03
Ca (mmol/l)	2,30	0,01	2,31	0,01	2,31	0,01	2,31	0,01
Pi (mmol/l)	0,96	0,02	0,98	0,01	0,96	0,01	0,95	0,02
ALAT (U/l)	25,45	1,41	30,45	1,74	31,37	1,41	30,73	1,78
AFOS (U/l)	60,65	1,97	60,57	1,27	62,18	1,17	61,67	1,72
KREA (µmol/l)	72,31	1,41	74,98	0,96	73,37	0,89	73,56	1,21
URAAT (µmol/l)	287,30	7,98	302,98	5,43	306,39	4,94	311,39	7,00
KYS_C /mg/l)	0,86	0,01	0,85	0,01	0,84	0,01	0,86	0,01
P_ALDOS (pmol/l)	508,55	48,36	489,64	21,48	466,01	15,04	630,53^{2,3}	53,45
P_RENIN (ng Ang 1/ ml / h)	0,83	0,06	1,01	0,07	0,90	0,06	1,14	0,12
KOL (mmol/l)	5,14	0,12	5,05	0,07	5,17	0,06	5,22	0,09
HDL (mmol/l)	1,64	0,05	1,57	0,03	1,59	0,03	1,48	0,04
LDL (mmol/l)	3,00	0,11	3,01	0,07	3,04	0,06	3,14	0,09
fP_GLUK (mmol/l)	5,42	0,06	5,43	0,04	5,48	0,04	5,54	0,06
P_INSULIN (mU/l)	8,48	0,66	8,71	0,48	8,30	0,40	11,75	3,20
TRIGLY (mmol/l)	1,24	0,11	1,15	0,04	1,29	0,07	1,41	0,08
D3_25 (nmol/l)	77,68	4,35	74,90	3,32	68,70	1,94	69,89	2,59
PTH (pmol/l)	4,33	0,18	4,57	0,11	4,68	0,12	4,74	0,19
FERRIT (µg/l)	79,86	9,52	78,59	5,80	80,45	5,20	86,90	7,70

Laboratoriokokeissa havaittiin yksittäisiä merkitseviä eroja ryhmien välillä (taulukko 8).

Trombosyytti-arvoissa G3 oli tilastollisesti suurempi kuin G1. Elektrolyyttiarvoissa puolestaan havaittiin

neljännen ryhmän kaliumarvon olevan merkitsevästi suurempi kuin ensimmäisen ja kolmannen ryhmän. Myös aldosteroniarvoissa neljännen ryhmän arvo oli tilastollisesti korkeampi kuin toinen ja kolmas.

Taulukko 9: Virtsamittausten tulokset ryhmittäin. Vuorokausivirtsasta (DU) mitattiin kokonaistilavuus (VOL), natrium (NA) ja kalium (K) erityksen (mmol/24h). Lisäksi esitettyinä yövirtsan albumiinipitoisuus (CU_ALB µg/min)

	GROUPS - ADJUSTED							
	G1		G2		G3		G4	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
DU_VOL	1960,68	86,30	1955,16	71,06	1828,58	51,15	1872,35	89,26
DU_NA	155,97	6,21	162,35	4,87	148,49	4,48	141,34	7,42
DU_K	83,62	3,20	84,90	2,10	83,38	2,00	80,62	3,25
CU_ALB	4,95	0,50	4,38	0,24	7,36	1,31	6,80	1,39

Tilastollisen merkittävyyden ($p < 0,05$) ylittäviä eroja ei havaittu vuorokausi- tai yövirtsan mittauksissa.

Virtsan mittausten arvot esitetty taulukossa 9.

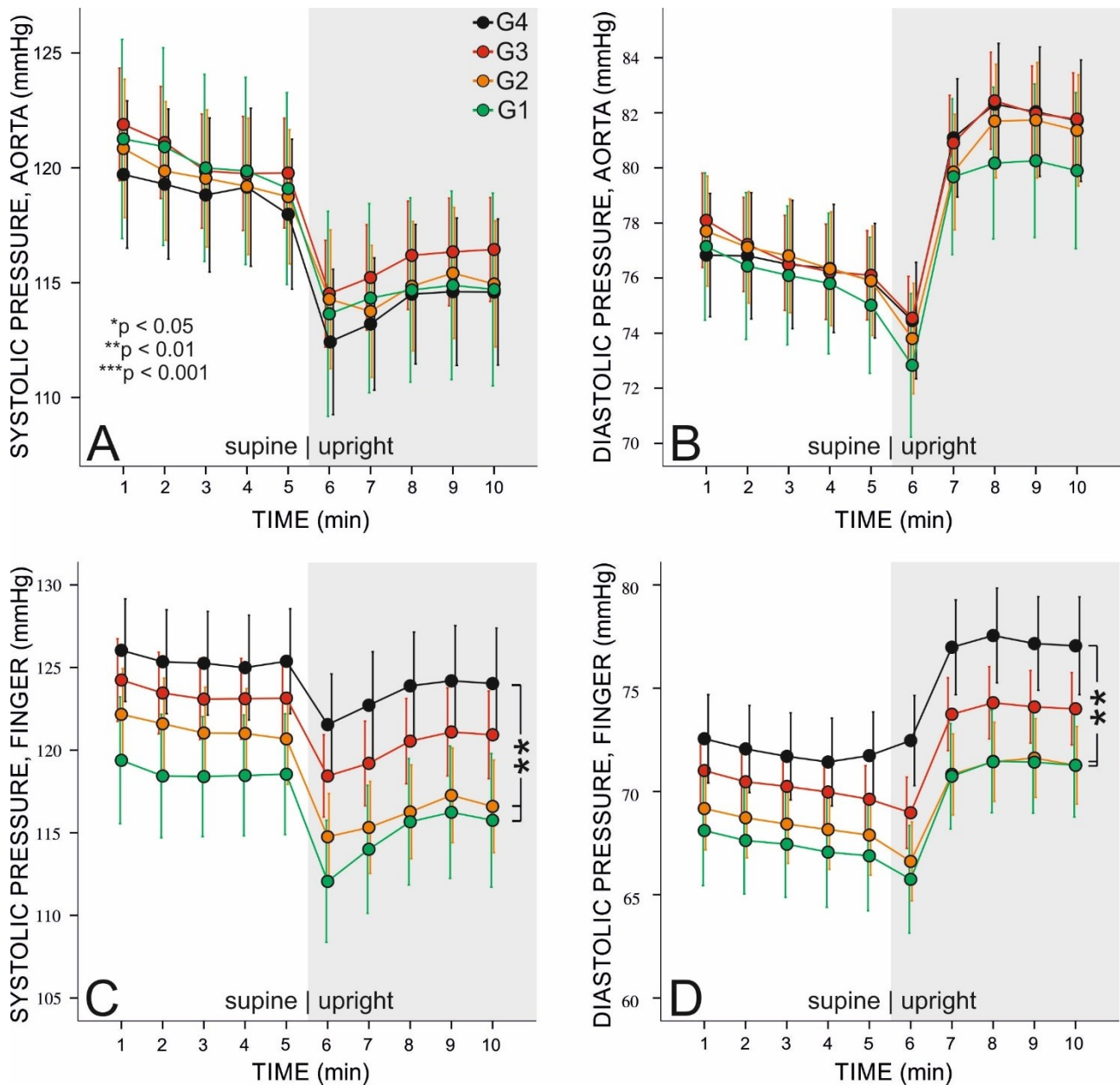
Taulukko 10: Laskennalliset määreet: Cornellin volttitulo (CORNELL), Sokolow-Lyonin indeksi (SOKOLOW), laskennallinen homeostaattinen insuliiniresistenssi (ISI_HOMA_IR), kvantitatiivinen insuliiniherkkyyssindeksi (ISI_QUICKI) ja McAuleyn indeksi (ISI_MCAULEY)

	GROUPS - ADJUSTED							
	G1		G2		G3		G4	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
CORNELL	1611	72	1588	51	1672	33	1657	50
SOKOLOW	25,4	0,8	24,2	0,6	24,9	0,5	25,4	0,6
ISI_HOMA_IR	2,10	0,18	2,14	0,13	2,06	0,10	3,02	0,84
ISI_QUICKI	0,36	0,00	0,36	0,00	0,36	0,00	0,36	0,00
ISI_MCAULEY	8,18	0,23	8,27	0,18	8,25	0,15	7,87	0,22

Vertaillaessa laskennallisia muuttujia sydämen seinämäpaksuudesta ja insuliiniherkkyydestä (taulukko 10), ei havaita tilastollista merkitsevyyttä keskiarvojen välillä. Laskennalliset muuttujat saatiin sekä mittalaitteistolta että hyödyntämällä laboratorioarvoja.

3.3 Hemodynamiikan kallistuskokeet

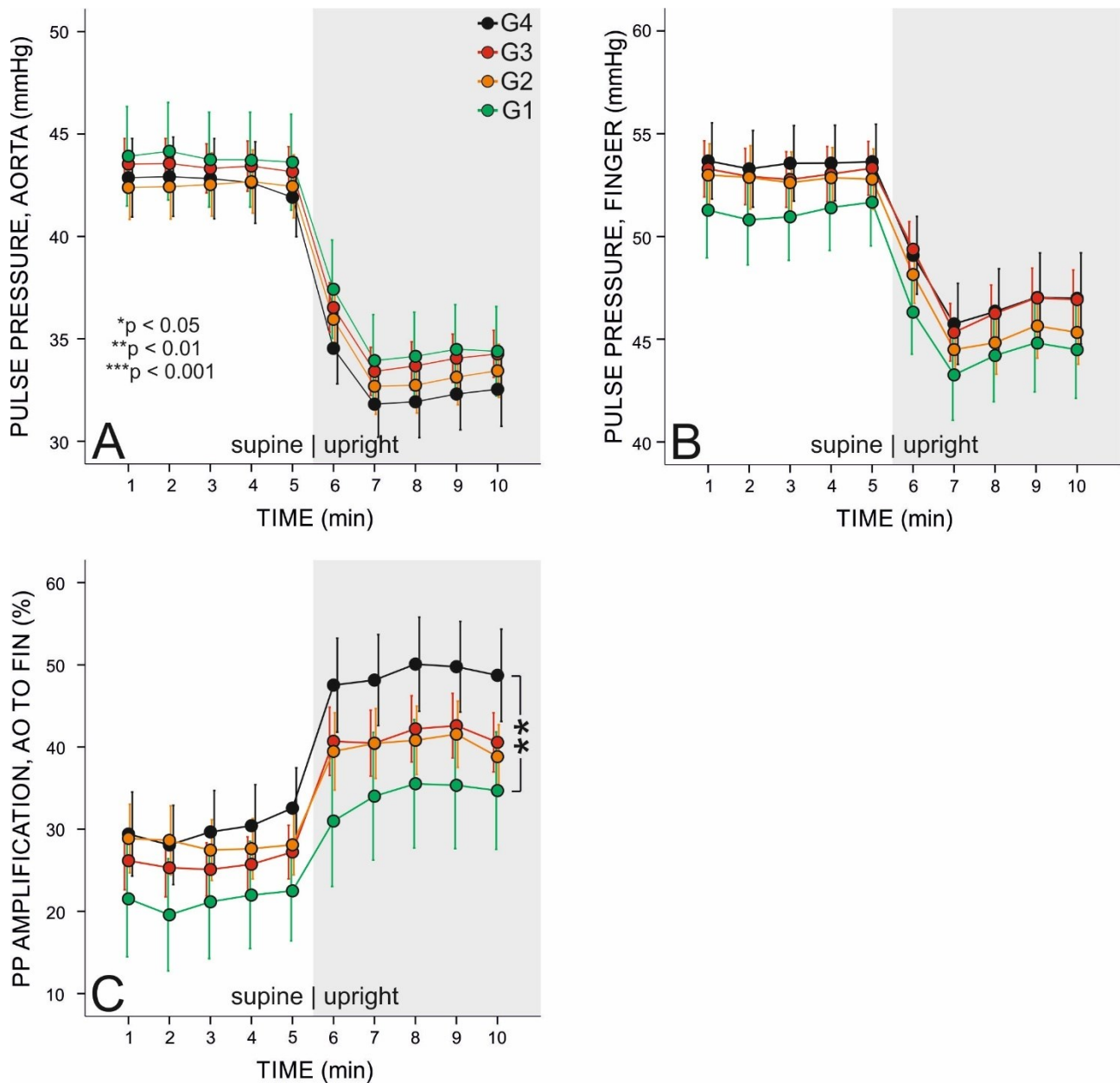
Kallistuskokeen minuutin intervalleissa mitatut tulokset on esitetty kuvissa 8-11. Kuvaajissa ensimmäiset viisi minuuttia tutkittava on ollut kallistuspöydällä makuuasennossa. Minuutit 6-10 tutkittava on puolestaan ollut passiivisessa pystyasennossa kevyesti tuettuna kallistuspöytää vasten.



Kuva 8: Kallistuskokeen verenpaineseuranta aortasta ja sormesta mitattuna. Pystyakseleilla A = aortan systolinen verenpaine, B = aortan diastolinen verenpaine, C = sormen systolinen verenpaine, D = sormen diastolinen verenpaine vaak-akselin ajan suhteen makuu- (1-5 min) ja pystyasennossa (6-10 min)

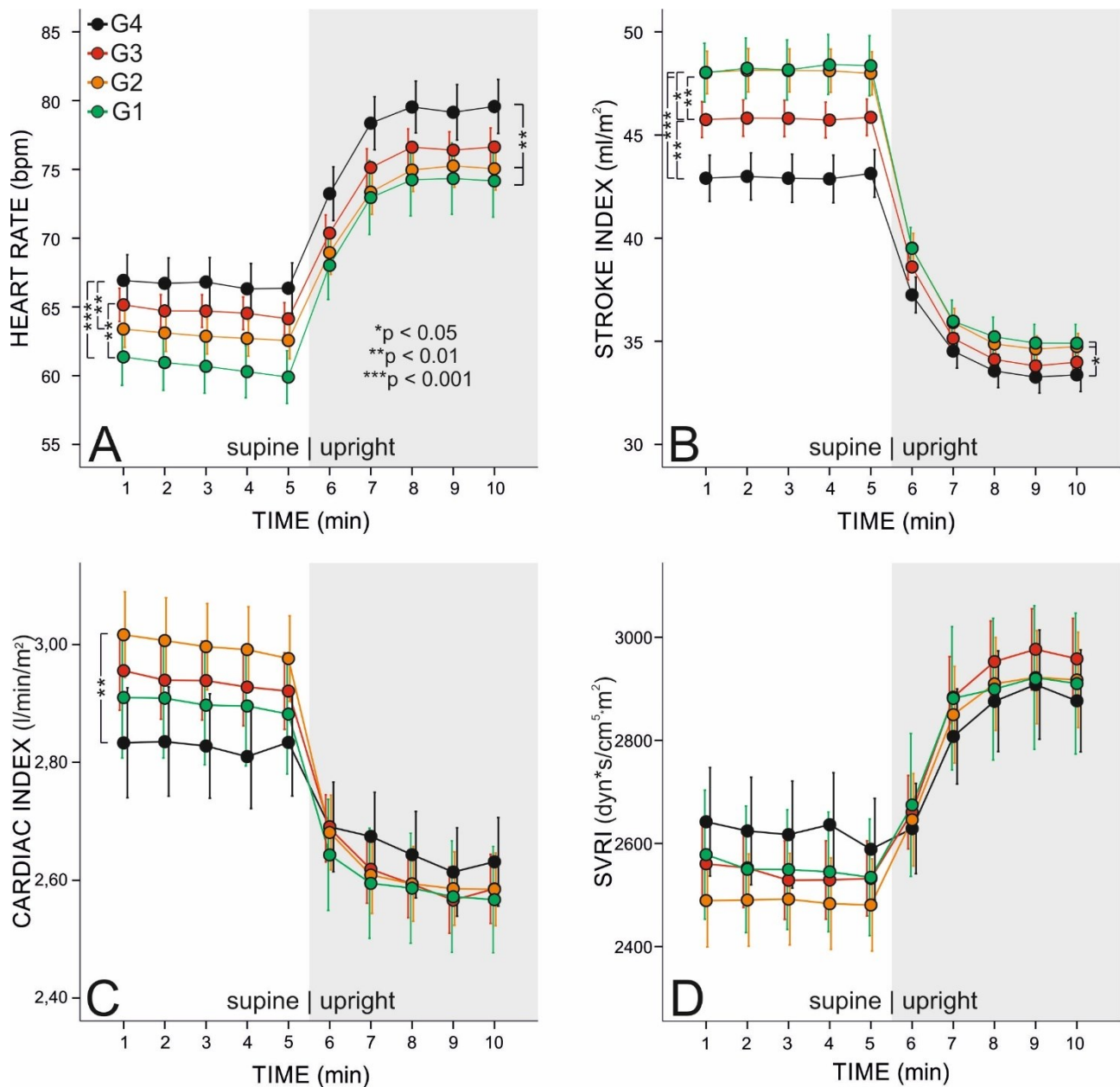
Vertaillen eri kehonosista mitattuja verenpainearvoja havaitaan ero sormesta mitatussa painearvossa. On muistettava, että tutkittavat on vakioitu makuuasennossa mitatun radiaalisen verenpaineen suhteen. Vakioinnin onnistuminen havaittiin aiemmin taulukoissa 5 ja 8 sekä systolisen että diastolisen rannepaineen suhteen. Myös aortan systolinen ja diastolinen verenpaine ovat ryhmien välillä huomattavan yhtenevät.

Huolimatta ryhmien vastaavan tasoista verenpaineista proksimaalisissa rakenteissa, eroavat sormesta mitatut paineet kuitenkin pystyasennossa. Tilastollinen $p < 0,01$ ero havaitaan sekä systolisessa että diastolisessa paineessa neljännen ryhmän ollessa suurempi kuin ensimmäinen ja toinen.



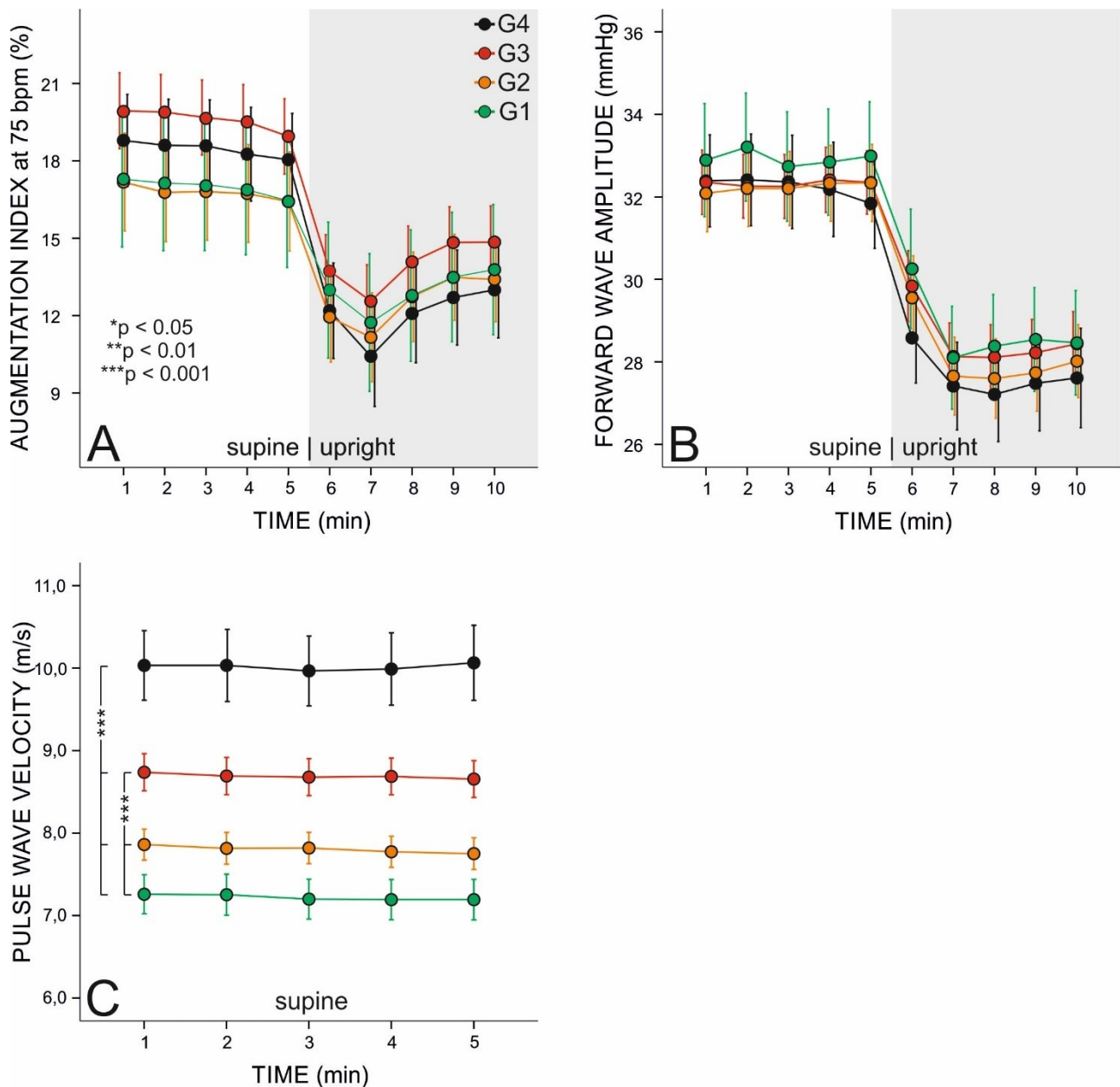
Kuva 9: Kallistuskokeen pulssipaineseurannat ja pulssiaallon voimistumisen (amplification) seuranta. Pystyakseleilla A = aortan pulssipaine, B = sormen pulssipaine, C = amplifikaatio aortasta sormeen vaak akselin ajan suhteen makuu- (1-5 min) ja pystyasennossa (6-10 min)

Verenpaineen muutosta aortasta sormeen on havainnollistettu tarkemmin kuvassa 9. Tässä kuvaajissa A ja B on havainnollistettu aortasta ja sormesta mitattujen pulssipaineiden arvot kallistustestin aikana. Kolmannessa kuvaajassa (C) puolestaan on pulssipaineen suhteellinen kasvu, amplifikaatio, matkalla aortasta sormen valtimoon. Amplifikaatio on siis sormen ja aortan pulssipaineen erotuksen suhde aortan pulssipaineeseen. Kahden mittapisteen A-B ollessa varsin yhtenäiset, saadaan kuitenkin amplifikaatiossa esille ero alimman (G1) ja ylimmän ryhmän (G4) välille.



Kuva 10: Kallistuskokeen sydäniindeksit: pystyakseleilla syketaajuus (A), iskutilavuusindeksi (B), sydämen minuuttitilavuusindeksi (C) ja systeeminen verisuonien vastusindeksi (D) vaaka-akselin ajan suhteen makuu- (1-5 min) ja pystyasennossa (6-10 min)

Sydämen toimintaindeksejä on esitetty kuvassa 10. Merkitseviä eroja havaitaan sekä sykkeessä että sydämen iskutilavuusindeksissä (SI, stroke index), joka on iskutilavuuden suhde elimistön ulkopinta-alaan. Kolmas sydäniindeksi cardiac index (CI) kuvaa sydämen minuuttitilavuuden ja elimistön ulkopinta-alan suhdetta. SVRI (systemic vascular resistance index) kuvaa a.radialiksesta mitatun verenpaineen avulla sydämen jälkikuormaa.



Kuva 11: Pystyakseleilla valtimojäykkyyden analyysissä käytettävät suuret sykevakioitu augmentaatioindeksi (A), etenevän aallon amplitudi (B) ja pulssiaallon etenemisnopeus (C) vaakaakselin ajan suhteen makuu- (1-5 min) ja pystyasennossa (6-10 min)

Neljännessä kuvasarjassa (kuva 11) on havainnollistettu valtimojäykkyydelle ominaisia virtausarvoja. Kuvaaja C osoittaa ryhmien välillä suoritetun pulssiaallon etenemisnopeuden (PWV) vakioinnin tärkeimpien riskitekijöiden suhteen onnistuneen erinomaisesti ja että ryhmät edelleen eroavat toisistaan hyvin selvästi. Eteenpäin kulkevan pulssiaallon amplitudissa (FWA, forward wave amplitude) tai 75/min sykenopeuteen sovitetussa augmentaatioindeksissä (AIX75) ei havaita merkittävää poikkeamaa ryhmien välillä pysty- tai makuuasennossa.

4 POHDINTA

Tutkimuksella oli kaksi keskeistä tavoitetta: havainnoida miten jäykistyneet valtimot vaikuttavat hemodynamiikkaan ja lisäksi selvittää valtimojäykkyyttä aiheuttavia tekijöitä. Kumpaakin tutkittaessa hyödynnettiin jo aiemmin osoitettua näyttöä valtimojäykkyyden neljästä tyypillisestä aiheuttajasta: miessukupuoli, korkea ikä, korkea painoindeksi ja korkeat verenpaine- arvot. Nämä vakioitiin, jotta voitiin tutkia jo tunnetuista tekijöistä riippumatta jäljelle jääneitä vaikutuksia hemodynamiikkaan ja samalla eroja ryhmien välisissä altisteissa.

Laboratoriokokeissa havaittiin yksittäisiä merkitseviä eroja tutkimusryhmien välillä. Suurimman pulssiaallon nopeuden ryhmän (G4) edustajien kalium- (verrattuna ryhmiin 1 ja 3) ja aldosteroniarvot (verrattuna ryhmiin 2 ja 3) olivat koholla. Tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu yhteyttä kohonneen pulssiaallon nopeuden ja 25-OH-D₃-vitamiinin pitoisuuden välillä, kuten brittiläisessä indo-aasialaisväestössä on havaittu (22).

Aiemmissä tutkimuksissa vyötärönympäryksen on havaittu olevan yhteydessä valtimojäykkyyteen (10). Tässä tutkimuksessa vakioitiin painoindeksin vaikutus ja havaittiin, että painoindeksistä riippumattonta vaikutusta valtimojäykkyyteen vyötärönympäryksellä ollut. Painoindeksistä riippumattomia eroja ei havaittu myöskään pituudessa, painossa tai lantion ympäryksessä. Todennäköisesti muissa tutkimuksissa korkeampi LDL-kolesterolin pitoisuus on myös yhteydessä vakioimaamme painoindeksiin ja nämä viittaavatkin kokonaisvaltaisemmin metaboliseen oireyhtymän osallisuuteen valtimojäykkyyden riskitekijänä (9). Sen sijaan kyselytutkimuksessa havaittiin muita ryhmiä suurempi alkoholinkulutus matalinta valtimojäykkyyttä edustavassa ryhmässä. Alkoholinkulutuksen on havaittu kirjallisuudessa korreloivan valtimojäykkyyteen J-käyrällä ja kohtuullisen alkoholinkäytön olevan kääntäen verrannollinen pulssiaallon nopeuteen (23,24).

Laskennallisten arvojen perusteella suoritettujen vakioinnin jälkeen insuliiniherkkyyden tai sydämen vasemman kammion hypertrofian ei havaittu olevan yhteydessä valtimojäykkyyteen. Insuliiniresistenssiä mittaavat HOMA (homeostasis model assesment), QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) tai McAuleyn indeksi eivät näin vakioiduista tekijöistä riippumattomalla tavalla selitä valtimojäykkyyden eroja ryhmien välillä. Myöskään Sokolow-Lyonin indeksiä tai Cornellin volttituloa ei voitu yhdistää valtimojäykkyyteen vakioinnin jälkeen.

Mielenkiintoinen ero verenpaine-arvoissa löydettiin mittajasta riippuen. Neljä nousevan valtimojäykkyyden ryhmää vakioitiin verenpaine-arvon perusteella siten, että käytettiin luotettavinta, kolmen mittausajankohdan (3-5 min) keskiarvoa kallistuskokeen yhteydessä otettuna. Tämän lisäksi tutkimushoitaja mittasi verenpaineen automaattisella olkavarsimittarilla ennen kallistuskoetta, eikä eroja ryhmien välillä myöskään havaittu. Lääkärin mittaamana korkeampien pulssiaallon etenemisnopeuksien

ryhmille saatiin kuitenkin selvästi korkeammat verenpaineet vastaanotolla. Vaikuttaisi siltä, että jäykät valtimot saattaisivat olla yhteydessä lääkärin vastaanottotilanteessa mitattaviin todellista lukemaa korkeampiin verenpaineisiin (valkotakki-efekti). Edelleen voidaan pohtia, voisiko kyseessä olla stressaavan lääkärikäynnin ja jäykän valtimorakenteen yhteisvaikutus, joka ilmenee valkotakkihypertensiona. Usean tutkimusryhmän julkaisuissa on myös havaittu valkotakkihypertension ja valtimojäykkyyden välinen yhteys (25–28).

Merkittävimmät valtimojäykkyyden muutokset hemodynamiikassa havaitaan usein valtimorungon alueella tai pääte-elimissä, jotka ovat lyhimpien vastussuonten päässä (29). Tämä tutkimus kuitenkin osoitti vaikutuksen ulottuvan tätä laajemmalle. Vertaamalla ryhmiä kasvavan valtimojäykkyyden mukaan, havaittiin suuremman valtimojäykkyyden ryhmissä kasvava perifeerinen sekä systolinen että diastolinen verenpaine, riippumatta sentraalisen paineen vakioinnista. Mahdollinen aiheuttaja tälle ilmiölle voisi olla myös sormitasen johtovaltimoiden jäykistyminen tai sen aiheuttama säätelyn ero. Voidaankin esittää, että valtimojäykkyys ei tarkoitakaan vain valtimopuun ja suurten valtimoiden rakenteiden jäykistymistä, vaan histologiset seinämärakenteen muutokset voivat ulottua paljon luultua distaalisempiin suoniin.

Verenkierron säätelyn osalta merkitsevä ero havaittiin sydämen toiminnassa. Varsinkin pystyasennossa esille nousi jäykkäsuonisilla tutkittavilla matalampi iskuutilavuusindeksi, mutta yhtäaikaisesti korkeampi syketaajuus. Minuuttitilavuusindeksissä puolestaan havaittiin ero vain toisen ja neljännen ryhmän välillä. Verenpainevakioituna jäykkäsuoniset toimittavat siis seisoessaan vastaavan määrän verta systeemiseen verenkiertoon kuin normaalisuoniset, mutta tekevät sen korkeammalla sykkeellä ja tilavuudeltaan pienemmillä lyönneillä.

Augmentaatioindeksi on aortan paikallisesta verenpaineen muutoskäyrästä arvioitava suure, jossa havainnoidaan etenevän ja palaavan paineaallon suhdetta. Vertaamalla kasvavan valtimojäykkyyden mukaan järjestettyihin ryhmiin ei augmentaatioindeksissä kuitenkaan havaittu vastaavaa kasvua. Tutkimus siis osoitti, että augmentaatioindeksin suhde kohonneeseen pulssiaallon etenemisnopeuteen saattaakin johtua ennemmin yksittäisestä valtimojäykkyyden aiheuttajasta, ei valtimojäykkyydestä itsestään. Tämän tutkimuksen lisäksi myös monessa arvostetussa julkaisussa augmentaatioindeksin käyttökelpoisuutta valtimojäykkyyden suorana mittarina on kyseenalaistettu (30).

4.1 Tutkimusmenetelmän arviointi

Vertailussa keskeisessä roolissa ollut tutkittaville ryhmille suoritettu vakiointi onnistui tilastollisesti hyvin. Eroa ryhmien välillä sukupuolijakaumassa, iässä, painoindexissä tai kallistuskokeessa suoritettussa verenpainemittauksessa ei havaittu. Kallistuskokeen aikana mitattu pulssiaallon etenemisnopeus kuvassa 11 C osoittaa jaon ryhmien välillä olevan onnistunut ja kuvaavan hyvin kasvavaa valtimojäykkyyttä.

Tutkimuksen tuloksia tarkastellessa tulee huomioida myös tutkimuksen keskeiset virhelähteet. Suoritustilanne, tutkittavien rekrytointi ja tilastolliset menetelmät aiheuttivat rajoituksia tulosten tarkasteluun.

Tutkimuksen suoritukseen kertyy aina sattuman kautta virhetekijöitä. Tässä tutkimuksessa näitä ilmeni mittausdatassa, jonka laajasta laboratoriooesarjasta puuttui yksittäisiltä tutkittavilta satunnaisia koetuloksia. Tästä huolimatta tutkittavia ei aina rajattu mittaustuloksen käyttökelpoisuuden vuoksi pois tutkimuksen muista osista. Tämä on saattanut aiheuttaa virhettä kyseisen mittasuureen tutkimuksessa ja ryhmien vertailussa.

Tutkimus oli tutkittavien määrän puolesta edustava. Käytännön tutkimustiedon kannalta tutkittavien rajaaminen vain terveihin, sydän- ja verenkiertoelimistön osalta lääkitsemättömiin yksilöihin haittaa tuloksen yleistämistä suurempaan väestöön. Myös tutkimukseen valikoituminen varsinkin urheiluoipiston ja yliopiston henkilökunnan kautta saattoi kääntää tutkimuspopulaatiota liian sosioekonomisesti korkeaan tai hyväkuntoiseen suuntaan. Toisaalta oleellista on myös havaita valtimojäykkyyden altisteita jo ennen kuin tutkittaville on kehittynyt merkittäviä pääte-elintapahtumia.

Jo tunnettujen valtimojäykkyyden riskitekijöiden vakiointi oli merkittävä osa tutkimusasettelua. Tarkka ja riskitekijöiden suhteen onnistunut vakiointi aiheutti kuitenkin huomattavan kokoeron neljän tutkimusryhmän välille tutkittavien määrässä mitattuna. Tämä on saattanut heikentää varsinkin pienimpien G1 ja G4 -ryhmien tilastollista voimaa.

4.2 Tutkimustulos

Tutkimuksen pohjalta voidaan sanoa, että vakioitujen muuttujien taustalta ei löytynyt uusia merkittäviä altisteita valtimojäykkyydelle. Hemodynaamisessa kallistuskokeessa havaittiin kuitenkin, että valtimojäykkyys ei tarkoita vain suurten valtimoiden jäykkyyttä. Suurten valtimoiden jäykkyyden ja jo havaittujen pääte-elinvaurioiden ohessa on toiminnallisia muutoksia havaittavissa myös pienemmissä perifeerisissä valtimoissa. Lisäksi esille nousi merkittävä yhteys valkotakkihypertension ja valtimojäykkyyden välillä. Tutkimuksia ja kirjallisuudesta löytyviä raportteja havaitsemiemme löydösten pohjalta on vähäisesti. Nämä voisivatkin olla kiinnostava ja valtimojäykkyyden patologisten muutosten minimoimisen kannalta hyödyllinen jatkotutkimuksen kohde.

LÄHTEET

1. Esunge PM. From blood pressure to hypertension: the history of research. *J R Soc Med.* 1991;84(10):621.
2. Quinn U, Tomlinson LA, Cockcroft JR. Arterial stiffness. *JRSM Cardiovasc Dis.* 2012;1(6):1–8.
3. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical Factors in Arterial Aging. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(1):1–13.
4. Gasser TC, Ogden RW, Holzapfel GA. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations. *J R Soc Interface.* 2006;3(6):15–35.
5. Lee R, Kamm R. Vascular mechanics for the cardiologist. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(6):1289–95.
6. Laurent S, Boutouyrie P. The structural factor of hypertension. *Circ Res.* 2015;116(6):1007–1021.
7. Tomlinson LA. Methods for assessing arterial stiffness: technical considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012;21(6):655–60.
8. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic Stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(14):1511–22.
9. Aatola H, Hutri-Kahonen N, Juonala M, Viikari JSA, Hulkkonen J, Laitinen T, ym. Lifetime Risk Factors and Arterial Pulse Wave Velocity in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Hypertension.* 2010;55(3):806–11.
10. Karimi L, Mattace-Raso FUS, van Rosmalen J, van Rooij F, Hofman A, Franco OH. Effects of combined healthy lifestyle factors on functional vascular aging: the Rotterdam Study. *J Hypertens.* 2016;34(5):853–9.
11. Aatola H, Koivisto T, Hutri-Kahonen N, Juonala M, Mikkilä V, Lehtimäki T, ym. Lifetime Fruit and Vegetable Consumption and Arterial Pulse Wave Velocity in Adulthood: The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation.* 2010;122(24):2521–8.
12. Crichton GE, Elias MF, Dore GA, Abhayaratna WP, Robbins MA. Relations Between Dairy Food Intake and Arterial Stiffness: Pulse Wave Velocity and Pulse Pressure. *Hypertension.* 2012;59(5):1044–51.
13. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "establishing normal and reference values". *Eur Heart J.* 2010;31(19):2338–50.
14. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality with Arterial Stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1318–27.
15. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, ym. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity: *J Hypertens.* 2012;30(3):445–8.
16. Weber T, Wassertheurer S, Hametner B, Parragh S, Eber B. Noninvasive methods to assess pulse wave velocity: comparison with the invasive gold standard and relationship with organ damage. *J Hypertens.* 2015;33(5):1023–31.
17. Koivisto T, Kööbi T, Jula A, Hutri-Kähönen N, Raitakari OT, Majahalme S, ym. Pulse wave velocity reference values in healthy adults aged 26-75years. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27(3):191–6.

18. Koobi T, Kahonen M, Iivainen T, Turjanmaa V. Simultaneous non-invasive assessment of arterial stiffness and haemodynamics - a validation study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2003;23(1):31–6.
19. Wilenius M, Tikkakoski AJ, Tahvanainen AM, Haring A, Koskela J, Huhtala H, ym. Central wave reflection is associated with peripheral arterial resistance in addition to arterial stiffness in subjects without antihypertensive medication. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2016 [viitattu 12. maaliskuuta 2019];16(1). Saatavissa: <http://bmccardiovascdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12872-016-0303-6>
20. Wilkinson IB, MacCallum H, Flint L, Cockcroft JR, Newby DE, Webb DJ. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans. *J Physiol*. 2000;525(1):263–270.
21. Mitchell GF, Hwang S-J, Vasan RS, Larson MG, Pencina MJ, Hamburg NM, ym. Arterial Stiffness and Cardiovascular Events: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;121(4):505–11.
22. Webb DR, Khunti K, Lacy P, Gray LJ, Mostafa S, Talbot D, ym. Conduit vessel stiffness in British south Asians of Indian descent relates to 25-hydroxyvitamin D status: *J Hypertens*. 2012;30(8):1588–96.
23. Sierksma A, Lebrun CEI, van der Schouw YT, Grobbee DE, Lamberts SWJ, Hendriks HFJ, ym. Alcohol Consumption in Relation to Aortic Stiffness and Aortic Wave Reflections: A Cross-Sectional Study in Healthy Postmenopausal Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(2):342–8.
24. Mattace-Raso FUS, van der Cammen TJM, van den Elzen APM, Schalekamp MADH, Asmar R, Reneman RS, ym. Moderate Alcohol Consumption Is Associated with Reduced Arterial Stiffness in Older Adults: The Rotterdam Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(11):1479–83.
25. Barochiner J, Aparicio LS, Alfie J, Morales MS, Cuffaro PE, Rada MA, ym. Arterial Stiffness in Treated Hypertensive Patients with White-Coat Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2017;19(1):6–10.
26. Silveira A, Mesquita A, Maldonado J, Silva JA, Polónia J. White Coat Effect in Treated and Untreated Patients with High Office Blood Pressure. Relationship with Pulse Wave Velocity and Left Ventricular Mass Index. *Rev Port Cardiol*. 2002;21(5):517-530
27. de Simone G, Schillaci G, Chinali M, Angeli F, Reboldi GP, Verdecchia P. Estimate of white-coat effect and arterial stiffness. *J Hypertens*. 2007;25(4):827–831.
28. Agarwal R, Weir MR. Treated hypertension and the white coat phenomenon: Office readings are inadequate measures of efficacy. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(3):236–43.
29. Maillard P, Mitchell GF, Himali JJ, Beiser A, Tsao CW, Pase MP, ym. Effects of Arterial Stiffness on Brain Integrity in Young Adults from the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2016;47(4):1030–6.
30. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(9):1753–60.