

RIGIDITATEA ARTERIALĂ ȘI VÂRSTA OMULUI (studiu analitic)

Nicolae CIOBANU,
Departamentul Diagnostic Funcțional
al Institutului de Cardiologie

Summary

Arterial stiffness is the age of human

The study examined the cardinal functional characteristics of changes that occur with aging in main vessels, essential factors which contribute to vascular aging, reduce stiffness and increase arterial elasticity by age wear. It closely examines the principles of pharmacological and behavioral change and prevention of vascular aging and therefore to anticipate or exclude a large procession of severe diseases associated or defined with hardening of the arterial tree. Particularly, is important the compartment which draws the influence on vascular aging as the accumulation of evidences, including genetic significance, that have opened prospects for the foreseeable methods which tend to improve the elastic and dynamic characteristics of the arterial system through which is possible to gain control on cardiovascular diseases.

Key words: arterial stiffness, elderly, treatment.

Резюме

Артериальная жесткость и возраст человека

Данный обзор охватывает функциональные и структурные изменения сосудов, которые происходят по ходу старения человека и характеризуются нарушением и потерей эластичности артерий. Рассматривается фармакологический подход, а также изменения стиля жизни, которые зачастую способствуют тем или иным нарушениям в сосудистом русле. Подчеркивается значимость влияния различных заболеваний на сосудистое состояние и отмечается необходимость вмешательства, так как доказана положительная динамика исходов в ряде заболеваний.

Ключевые слова: артериальная жесткость, старение, немедикаментозное и медикаментозное лечение.

Modificările de vârstă în structura peretelui arterial

Schimbarea arhitectonicii arterelor elastice de calibru se traduc prin îngroșarea fibro-sclerotică a tunicii intime și celei medii ale vaselor, prin creșterea matricei extracelulare, a celulelor musculare netede, prin modificările de diferit gen în cantitatea de collagen și elastină, în sensul prevalării celui dintâi. Aceste două componente ale matricei conjunctive vasculare se modifică cantitativ – crește numărul de suturi covalente de elastină, dar în măsură mai mare – cantitatea de fibre collagenice, procese definite de acțiunea deteriorantă a produselor finale de glicoliză. Cele mai timpurii și mai vii modificări pe care le suportă fibrele elastice sunt cele definite de acțiunea factorilor mecanici și enzimatici (metaloproteazele matriceale): în paralel cu deformarea fibrelor de elastină, cu fragmentarea acestora, are loc procesul de calcificare prin care fibrele devin tot mai rigide. Concomitent membrana elastică se efilează, se fragmentează și apar ectazii. Drept urmare, solicitarea mecanică se preschimbă treptat asupra collagenului, ceea ce generează creșterea rigidității peretelui vascular [12].

Conform cercetărilor necropsice, în procesul îmbătrânirii peretele aortei se îngroșă din contul tunicii intime, uneori chiar în absența modificărilor aterosclerotice [11]. În diapazonul de vârstă 20-90 de ani, grosimea complexului intimă/medie (GCIM) se triplează, iar lumenul vascular relativ se diminuează proporțional. Gradul de îngroșare a complexului intimă/medie (CIM) se amplifică în prezența factorilor cunoscuți de risc cardiovascular, a afecțiunilor cardiovasculare și a altor genuri de patologii. Îngroșarea excesivă a CIM la adult este predictorul clar al patologiei coronariene latente.

Rigidizarea de vârstă a aortei se asociază cu dilatarea, alungirea și incurbarea ei, dar aceste modificări nu compensează creșterea rezistenței elastice a sistemului arterial, indusă atât de reducerea relativă a lumenului arterial, cât și de modificările biomecanice ale peretelui arterial. În paralel cu factorii hemodinamici, la dezvoltarea rigidității arteriale de vârstă, inclusiv la persoane fără afecțiuni cardiovasculare evidente (îmbătrânire fiziologică), se implică inflamația sistemică, stresul oxidativ, creșterea nivelului de homocisteină ș.a. [15, 16].

Modificările de vârstă ale endoteliului influențează atât parametrii structurali, cât și cei funcționali ai vaselor de tip elastic. Este indubitabil importantă modificarea funcției secretorii a endoteliului – cu vârsta se dereglează producția de substanțe vasoactive. Astfel, în particular, se diminuează formarea de oxid nitric (un puternic vasodilatator și anticoagulant) și, din contra, sporește producția de endotelină, dotată cu proprietăți contrare NO. Acest dezechilibru implică riscul de creștere a proprietăților procoagulative ale peretelui vascular, cu proliferarea elementelor musculare netede. În contextul unor patologii atât de frecvente la vârsta de adult ca hipertensiunea arterială și diabetul, acest dezechilibru se accentuează [13].

Modificările funcționale de vârstă

Caracteristica funcțională cardinală a modificărilor ce se produc, odată cu înaintarea în vârstă, în vasele magistrale este diminuarea elasticității și complianței acestora și accentuarea rigidității. Îmbătrânirea arborelui arterial este heterogenă, iar modificarea proprietăților mecanice ale vaselor sangvine se determină, în mare parte, de patul vascular, cele mai mari diferențe fiind specifice pentru arterele de tip elastic, în primul rând pentru aortă. În același timp, vasele de tip muscular se modifică relativ puțin. Acest decalaj definește aportul arterelor de tip elastic și de tip muscular în formarea TA: dacă la persoanele tinere factorul principal este creșterea rezistenței vasculare periferice, atunci la adulți acesta se prezintă prin creșterea rigidității vaselor de calibrul. La vârste tinere organizarea funcțională a arborelui arterial se exprimă prin creșterea rigidității arteriale de la valori minime în vasele de calibrul de tip elastic până la cifre maxime în arterele de tip muscular.

O asemenea organizare a modului de elevare a gradientului de rigiditate este o condiție necesară pentru funcționarea inimii și sistemului vascular ca un întreg – așa-numita concordare ventriculo-arterială (*ventriculoarterial coupling*). Cu vârsta rigidizarea arterelor elastice devine mai pregnantă decât a celor musculare; astfel, la longevivi viteza de propulsare a undei de șoc în aortă depășește de 2,15, iar modelul de elasticitate după aortă – de 4,75 ori indicii analogici ai populației de persoane tinere, în timp ce în arterele de tip muscular – de numai 1,27 și, respectiv, 1,6 ori [28]. În realitate, are loc inversiunea gradientului fiziologic al rigidității arteriale: inițial gradientul de creștere este orientat de la centru spre periferie, iar la etape ontogenetice tardive acesta se preschimbă de la periferie spre centru [23].

Pe măsură ce scade rolul protectiv al creșterii gradientului de rigiditate, se dezvoltă un întreg spectru de maladii cardiovasculare definite de vârstă, dar și asemenea fenomene specifice îmbătrânirii cum ar fi lezarea substanței albe a creierului, disfuncția renală [30]. Datele înregistrate în subpopulația de 667 persoane în cadrul studiului Framingham, precum și în substudiul care a încadrat persoane practic sănătoase (se excludea hipertensiunea arterială, diabetul, dislipidemia, boala ischemică a inimii [CPI], insuficiența cardiacă, ictusul, atacurile ischemice tranzitorii, claudicația intermitentă, excesul de masă corporală, fumatul), au demonstrat că vârsta este determinanta principală independentă pentru creșterea vitezei de propulsie a undei de șoc în segmentul aa. carotide-femorale [27].

Fenomenul de modificare disproporționată a parametrilor TA odată cu vârsta este bine cunoscut – creșterea presiunii arteriale sistolice (TAS) și a celei de puls (TAP) este mult mai importantă decât a celei diastolice (TAD). La baza acestui fenomen se află majorarea rigidității arterelor de tip elastic. Dar mecanismul creșterii disproporționale a TAS și TAP

din arterele îmbătrânite este ambiguu. Unul dintre aspecte ar fi definit de unda hemodinamică – propulsarea unei porții de sânge spre aorta rigidă, iar cel de al doilea – de returul accelerat și, deci, mai precipitat al undei de șoc în faza de sistolă, și nu în cea de diastolă. Consecința cardinală a acestui fenomen este creșterea solicitării cardiace în sistolă și diminuarea circulației coronariene în diastolă.

Factorii genetici și îmbătrânirea vasculară

În dezvoltarea rigidității arteriale se discută concursul a cel puțin două grupe de gene: a celor ce codifică transmiterea semnalelor celulare (de ex., moleculele de adeziune vasculară) și a celor legate de reglarea structurii vasculare, în particular a citoscheletului celular și a matricei extracelulare. Genotipul MMP-3 poate fi o determinantă de forță a rigidității arteriale, pentru heterozigoți este caracteristică prezența unui echilibru optim între acumularea și distrugerea matriceală [1]. Alela T s-a găsit relaționată cu nivelele crescute de MMP-9 mRNA proteică, astfel că purtătorii de alele T se caracterizează printr-o rigiditate mai exprimată a arterelor de calibrul, din cauza degradării excesive a matricei elastice arteriale [2].

Genotipul MMP-3, definit de polimorfismul 5A/6A și homozigoția 5A/5A, presupune o rigiditate vasculară crescută și elevarea TAS [16]. Genotipul receptorului AT1 poate, de asemenea, să influențeze îmbătrânirea arterială la persoanele hipertensive [17]. Se discută și rolul factorilor genetici protectivi, care amână în timp manifestarea patologiei vasculare. Aceștia există inclusiv la persoanele din grupele cu risc crescut (fumători, cu titre crescute de colesterol) și este vorba, în primul rând, de genele legate de longevitate și cele ce determină anumite caracteristici etnice [5]. Cercetările populaționale *SUVIMAX Vascular study*, care au cuprins 1117 persoane, au demonstrat corelația tempoului lent de modificare a rigidității vasculare cu longevitatea familială [36]. S-a constatat o corelare între lungimea telomerilor, ca markeri ai vârstei biologice, și rigiditatea arterială.

Diferențele de sex

În afară de datele antropometrice (masa corpului, talia, distribuția depozitiilor de grăsime) și asemenea parametri ai sistemului cardiovascular ca dimensiunile cordului, frecvența contracțiilor cardiace, volumul-bătaie, nivelul TA ș.a., există clare deosebiri de sex între caracteristicile funcționale ale arterelor. S-a remarcat că după vârsta de 80 de ani rigiditatea arterială și caracterul pulsativ al fluxului sangvin sunt mai exprimate la sexul feminin. Anume la femei factorii care definesc rigiditatea crescută pot fi dependenți sau independenți de menopauză. La primii se referă dimensiunea corpului și a arterelor [6].

În ontogeneză modificarea rigidității arteriale are un caracter fazic. În perioada prepubertară la fete se atestă o rigiditate arterială mai exprimată și o TAP mai înaltă decât la băieți. În schimb, în perioada

reproductivă arterele feminine sunt mai extensibile, ceea ce asociază un risc mai redus de evenimente cardiovasculare [7, 13]. S-a deliberat mult și rolul diferențelor sexuale pentru caracterul depozitiilor de grăsime în formarea rigidității arteriale, realizată inclusiv prin modificările metabolismului glucidic. Cercetările au arătat, însă, că îngrășarea de tip abdominal se asociază cu o rigiditate mai mare a arterelor periferice, dar aceasta nu se referă și la arterele centrale. Se cunoaște faptul că hipoandrogenemia la bărbați și hiperandrogenemia la femei presupun un risc înalt de producere a evenimentelor coronariene, dar nu există date cu referire la implicarea rigidității arteriale în acestea [7, 23].

Complianța arterelor pe fundalul maladiilor dependente de vârstă

Ateroscleroza. Studiul populațional Rotterdam a fixat creșterea rigidității arterelor magistrale în contextul aterosclerozei de diferită localizare [4]. Concomitent, deoarece ateroscleroza ține de o afectare de focar a arterelor, creșterea vitezei de propulsie a undei de șoc (VPUȘ) ca marker al rigidității arteriale se poate diferi esențial în funcție de segmentul examinat, generând dificultăți de interpretare a rezultatelor de măsurare. Ateroscleroza, care duce la îngroșarea, calcificarea și formarea de ateroame în peretele arterial, modifică esențial proprietățile biomecanice ale arterelor [11]. Creșterea rigidității ca fenomen sistemic caracteristic acestei maladii se corelează cu calcificarea difuză a vaselor.

În patogenia aterosclerozei se implică cu rol central procesul inflamator, legat de disfuncția endotelială și acumularea de lipide oxidate. Creșterea rigidității arteriale (creșterea VPUȘ pe traiectul aortic și al arterei humerale, majorarea TAP) se corelează cu expresia procesului inflamator, estimată prin determinarea proteinei C reactive, ceea ce denotă rolul inflamației ca factor important în constituirea rigidității arteriale. În relație cu acest moment, se pune în discuție eficiența preparatelor antiinflamatorii în temporizarea îmbătrânirii premature a vaselor [21]. La rândul său, și dereglarea metabolismului lipidic implică diminuarea proprietăților elastice ale arterelor. Astfel, VPUȘ se atestă crescută în cazul hipersolesterolemiilor familiale [6]. De altfel, tratamentul cu statine indicat în cazul hipercolesterolemiilor cu VPUȘ pe arterele centrale și cu rigidizarea vaselor sangvine rezultă cu diminuarea acestor fenomene [34].

Este de menționat că rigiditatea crescută și ateromatizația pot coexista sau pot fi doi markeri independenți ai lezărilor vasculare subclinice la pacienții de vârste tinere [6, 13]. Rigiditatea aortică este crescută în cazul CPI și al hipertrofiei ventriculare stângi [11, 16]. Accentuarea rigidității arteriale din cadrul CPI se asociază cu dereglarea funcției renale, apreciate după viteza filtrației glomerulare. Rigiditatea arterelor de pe membrele pelviene și cea a aortei s-a depistat în stenozele coronariene clinic semnifi-

cative la pacienții supuși cateterismului cardiac [15, 10]. Progresiunea modificărilor aterosclerotice în arterele coronariene combină accentuarea rigidității acestora: se creează un fel de cerc vicios, deoarece însăși rigiditatea arterială, inclusiv prin perturbările hemodinamice, remodelările de structură vasculară poate contribui la progrediența aterosclerozei [6].

Hipertensiunea arterială. Încă la etapa primelor studii prospective longitudinale, s-a demonstrat faptul că la bolnavii cu hipertensiune arterială creșterea rigidității arterelor magistrale este un factor de risc independent în declanșarea evenimentelor vasculare: accelerarea VPUȘ pe segmentul aa. carotide-femorale cu doar 3,5 m/s presupune creșterea riscului relativ de evenimente coronariene primare cu 34% [3]. Laurent et al. au constatat că majorarea VPUȘ cu 5 m/s se asociază cu sporirea indicelui general de mortalitate cu 34% și cu 51% – a celei din cauze cardiovasculare [22]. În diapazonul de vârstă de 70 de ani și mai mulți, riscul de dezvoltare a incidentelor cardiovasculare crește cu 19% pentru fiecare majorare de 1 m/s a VPUȘ pe aortă [9]. Creșterea indicelui de rigiditate arterială (la monitorizarea de ambulatoriu diurnă a TA) este un marker indirect de lezare renală prin hipertensiune primară [1]. Din aceste considerente, recomandările Societății Europene de Hipertensiune, emise în 2007, consideră justificată măsurarea rigidității arteriale la pacienții hipertensivi, deoarece majorarea VPUȘ cu peste 12 m/s indică afectarea subclinică a organelor-țintă.

Diabetul zaharat și sindromul metabolic. Impactul diabetului zaharat în morbiditatea cardiovasculară este bine cunoscut, în special hipertensiunea arterială și ateroscleroza, complicațiile și decesele definite de acestea. În afară de obezitate, dislipidemiile, diabetul este asociat cu afectarea rinichilor și dezvoltarea insuficienței renale. Diminuarea capacității de extensie a aortei la pacienții normotensivi cu diabet de tipul II se atestă deja la etape incipiente [19]. Un studiu populațional prospectiv a constatat că la persoanele cu sindrom metabolic rigiditatea vasculară este inițial crescută și se accentuează în ritm rapid pe fond de stabilizare sau progresiune a procesului, și din contra – dacă se reușește controlul asupra dereglărilor metabolice, lezarea arterială este temporizată [32]. În geneza modificărilor structurale din peretele vascular în caz de diabet zaharat tip II un loc aparte se rezervă produselor finale de glicoliză [1, 26]. Hiperglicemia, dislipidemia, hipertensiunea și hiperinsulinemia – toate aceste situații contribuie la dezvoltarea disfuncției endoteliale și condiționează rigidizarea arterelor pe fondul sindromului metabolic.

Principii de modificare a dereglărilor de complianță arterială

Este unanim recunoscut faptul că ținerea sub control a factorilor de risc ca diabetul, hipertensiunea, valorile de colesterol plasmatic, greutatea

corporală și fumatul reduc considerabil riscul de apariție a evenimentelor cardiovasculare. Atât remediile farmacologice, cât și măsurile de acțiune nonfarmacologică sunt valide și în raport cu rigiditatea vasculară.

Activitatea fizică. Stilul de viață sedentar comportă prin sine riscul de rigidizare a arterelor, în schimb un tablou invers se atestă la atleti, la persoanele care practică exerciții de aerobică. Eforturile fizice își mențin valoarea protectivă pe tot parcursul vieții, inclusiv la etape tardive de ontogeneză: exercițiile aerobice practicate de persoanele în etate ameliorează asemenea indicatori ca TAP, VPUȘ, indicele de majorare (IM), funcțiile baroreceptorilor și cele ale endoteliului [10]. O acțiune de sens contrar au eforturile statice (de ex., la halterofili), care implică creșterea rigidității arteriale [3]. Reducerea greutateii corporale la bărbații obezi sănătoși prin majorarea activismului fizic s-a asociat cu diminuarea importantă a valorilor dinamice medii ale TA, ceea ce a dus la ameliorarea proprietăților de complianță arterială. Antrenamentul aerobic, însă, nu a influențat proprietățile elastice ale arterelor bolnavilor în etate cu CPI [28].

Regimul alimentar. Obișnuința de a consuma acizi grași nesaturați se asociază cu ameliorarea proprietăților elastice ale arterelor (remarca este valabilă atât pentru grăsimile vegetale, cât și pentru cele de origine animală). O dinamică pozitivă a indicatorilor urmăriți au prezentat pacienții obezi care consumă ulei de in, grăsime de pește, ce se cunoaște că măsoară fracțiunea de lipoproteine de densitate joasă, reduc trigliceridele și hiperlipidemia postprandială. Se ameliorează în consonanță nu doar funcția endotelială, ci și proprietățile mecanice ale arterelor bolnavilor cu diabet tip II și persoanelor fără diabet [11, 21, 22].

Studiul epidemiologic Shanhai, care s-a preocupat de sănătatea populației feminine, a adus probe pentru rațiunea consumului de alimente bogate în izoflavonide (fitoestrogene) pentru diminuarea riscului cardiovascular. Dieta care conține izoflavonide din soia, la femeile din grupele de vârstă mai mare, a diminuat progresarea aterosclerozei și a rigidității arteriale [13, 9]. Bobii de soia sunt și niște surse bogate în fitoestrogene (de ex., diadzeina, formonodina, genistina), care sunt niște liganzi ai receptorilor estrogenici. În studiile care au utilizat izoflavonida formonodină s-a observat ameliorarea proprietăților elastice arteriale și absența unor disfuncții endoteliale majore [17].

Dieta hiposalină ameliorează funcția arterelor și scade valorile TA la pacienții tineri, precum și la cei vârstnici cu TSI [29]. E de consemnat că nu s-a observat o dinamică pozitivă a proprietăților biomecanice ale arterelor de la consumul vitaminelor, în particular al vitaminei C [26].

Tabagismul. Fumatul este un recunoscut factor de risc, implicat în patogenia aterosclerozei, prin proprietatea de a spori rigiditatea arterială. Analiza rezultatelor studiului asupra efectului fumatului

îndelungat în raport cu proprietățile de elasticitate arterială a relevat evidențe contradictorii, dependente de metodele de investigare [9, 10].

Preparatele antihipertensive. Remediile hipotensive ameliorează valorile medii tensionale, funcția endotelială, tonicitatea vasculară și atenuează deteriorările structurale ale peretelui arterial. În marea majoritate a studiilor, inhibitorii fermentului de conversie a angiotensinei (IECA), blocanții canalelor de Ca, ceva mai puțin diureticele au demonstrat efecte benefice clare asupra proprietăților elastice arteriale. Nu au fost deduse aceleași efecte benefice și pentru β-adrenoblocante. Acțiunea blocatorilor sistemului renină – angiotensină se poate realiza inclusiv prin diminuarea hipertrofiei peretelui vascular [9, 20, 30]. Combinarea IECA, în particular a perindoprilului, cu un antagonist calcic – amlodipină –, testată în studiul ASCOT, acționează favorabil asupra proprietăților de supraelasticitate a vaselor magistrale, reduce manifest TA centrală, spre deosebire de combinația atenolol+hidroclortiazidă. Mai mult, combinarea blocanților sistemului angiotensină – aldosteron cu antagoniștii de Ca este mai preferabilă cu diureticele. Astfel, olmesartanul, antagonist al receptorilor angiotensinici, cercetat într-un studiu prospectiv randomizat, a demonstrat un efect mai pregnant asupra nivelului de TA centrală și asupra rigidității arteriale, atunci când se combină cu amlodipina, decât în asocierea acestuia cu hidroclortiazina. Efectul asupra presiunii brahiale este pe măsură.

Eficiența IECA este determinată de polimorfismele genetice. Pacienții-purtători ai alelei C, cu polimorfismul A1166C al receptorilor angiotensinici AT1 au răspuns cu ameliorarea elasticității arteriale la tratamentul cu perindopril, comparativ cu nifedipina – antagonist calcic. Un tablou invers s-a atestat la persoanele homozigote după alela M [9].

Donatorii de oxid nitric. Nitrații ameliorează caracteristicile elastice și dinamice ale vaselor sangvine pe fondul testului acut și la administrare îndelungată. Noul donator de NO – sinitrodilul – reduce rigiditatea arterială la sănătoșii tineri, fără a influența rezistența vasculară [27]. În cazul insuficienței cardiace nitrații, ca și IECA, sunt eficienți în ameliorarea unor parametri ai rigidității arteriale.

Statinele. Aceste preparate și-au demonstrat eficiența asupra morbidității și mortalității cardiovasculare primare și secundare. Statinele au acțiune hipolipemiantă, ameliorează funcția endotelială, atenuează inflamația, stabilizează plăcile de aterom și temperează progresiunea GCIM în caz de CPI. Statinele mai ameliorează și elasticitatea arterelor la pacienții cu hipercolesterolemii familiale, și mai puțin în HSI [24].

Terapia de substituție hormonală. Medicația cu estrogene reduce fracțiunea de lipoproteine de densitate joasă și crește colesterolul de densitate înaltă, diminuează oxidarea lipoproteinelor și inhibă proliferarea de celule musculare netede în peretele arterial. Nu au fost remarcate efecte univoce pentru

acțiunea terapiei de substituție hormonală asupra proprietăților biomecanice ale arterelor: unele studii indică ameliorarea GCIM, altele nu au fixat careva modificări asupra elastanței arteriale, disfuncției endoteliale și a profilului diurn al TA [9, 10, 32].

Perspectivile de influență asupra îmbătrânirii vasculare

Acumularea evidențelor, inclusiv a celor de semnificație genetică, la care ne-am referit în prezența comunicare a deschis perspective mai previzibile pentru metodele de ameliorare a caracteristicilor elastice și dinamice ale sistemului arterial și prin care să se poată obține controlul asupra afecțiunilor cardiovasculare. Rigidizarea arterială se poate manifesta cu rol etiologic potențial în dezvoltarea afecțiunilor cardiovasculare, servește drept un marker timpuriu de risc și poate deveni utilă în evaluarea efectului preparatelor administrate. În această relație măsurile ghidate spre diminuarea rigidității arteriale pot avea valoare profilactică în raport cu maladiile cardiovasculare și complicațiile acestora.

Investigațiile ulterioare în această direcție ar oferi perspective noi pentru configurarea unei concepții mai ample asupra îmbătrânirii vasculare. În prezent se pune în discuție posibilitatea unei intervenții în metabolismul colagenic, chiar dacă aceste cercetări sunt dificile, în legătură cu metabolizarea lentă a acestuia. De domeniul viitorului sunt și cercetările de ordin farmacogenetic. Cu toate acestea, există și perspective bine conturate sub acest aspect.

Aldosteronul este un mediator central al proceselor de modificare fibrotică nu doar în mușchiul cardiac, ci și în vase. Printre multiplele modificări vasculare induse de aldosteron (dezvoltarea disfuncției endoteliale, elevarea reacției preoare la catecolamine, up-reglarea receptorilor angiotensinici, modificarea transportului de electroliți prin membrana celulelor musculare netede), stimularea sintezei de colagen este componenta de esență a procesului de remodelare vasculară și de rigidizare arterială [25]. Acest metalocorticoid manifestă efecte similare asupra peretelui arterial atât la șobolani, cât și la subiecții umani. Astfel, la șobolanii care se află în regim alimentar hipersalin, prin administrarea de aldosteron este stimulată creșterea masei miocardului, acumularea de colagen și fibronectină în artere, ceea ce asociază și rigidizarea acestora. Și din contra – eplerenonul, care este un antagonist al aldosteronului, previne dezvoltarea fibrozei miocardice și arteriale, precum și rigidizarea arterelor [21].

Donatorii de oxid nitric reprezintă un grup foarte potent de agenți terapeutici. În modelele de experiment asupra unor șobolani bătrâni inhibarea arginazei se asociază cu încetinirea rigidizării aortei toracice și abdominale prin mecanismul NO-dependent [3].

Produsele finale de glicoliză a proteinelor accentuează rigiditatea arterială pe fundal de diabet

sau în procesul de îmbătrânire. Preparatele care se implică în producerea acestora, cum ar fi, de exemplu, aminoguanidina și alagebriumul (ALT-711), în modele pe animale au reușit restabilirea elasticității arteriale, ceea ce asociază și devieri ale TA. Alagebriumul a ameliorat funcția endotelială și caracteristicile biomecanice ale arterelor la persoanele adulte, inclusiv la cei cu HSI [35]. Aceleași preparate se pot dovedi eficiente în diabet și hipertensiunea arterială.

Relația dintre dereglările de complianță arterială și activitatea metaloproteazelor sugerează posibilitatea de a le trata pe acestea din urmă ca pe o magistrală țintă terapeutică [33].

Rezumăm prin a reliefa câteva poziții de valoare principală. Vârsta este un important factor de risc nemodificabil pentru dezvoltarea evenimentelor cardiovasculare [14]. Îmbătrânirea vasculară presupune un complex de transformări structurale și funcționale, care interesează sistemul vascular. Modificările din biochimismul arterelor sunt heterocrone și heterotrope, dar acestea interesează în mai mare măsură arterele de calibru mare de tip elastic, comparativ cu arterele periferice mai mărunte de tip muscular. Aceste devianțe devin o premisă majoră pentru declanșarea afecțiunilor cardiace de cea mai importantă valență medicală și socială – ateroscleroza și hipertensiunea arterială. Anume aceste modificări definesc la modul direct dinamica de vârstă a TA și profilul hemodinamic al hipertensiunii (majorarea disproporționată a valorilor TAS și TAP în raport cu TAD), tot acestea se impun ca factor independent de risc pentru evenimente cardiovasculare și deces.

Rigiditatea arterială se cere examinată ca fiind factorul de risc ce absentează în formula de stratificare a riscului cardiovascular global și ca fiind un marker subclinic timpuriu de afectare arterială. În procesul de îmbătrânire se produc modificări heterocrone și heterotrope ale vaselor de diferit calibru, cu o perfectă organizare structurală și funcțională. Se modifică odată cu vârsta în special vasele magistrale de tip elastic, de aceea parametrii de rigiditate arterială se consideră drept criterii majore de îmbătrânire vasculară. Reducerea pe toate căile a parametrilor de rigiditate arterială duce la diminuarea riscului de complicații cardiovasculare, astfel că reducerea rigidității vasculare se impune ca țintă terapeutică de mare semnificație. Pentru ameliorarea calităților biomecanice ale arterelor magistrale sunt operante atât măsurile de intervenție nemedicamentoasă (activitatea fizică, dieta), cât și agenții farmacologici accesibili practicii medicale de rutină.

Bibliografie

1. Axaladze H.G., Ene L.M. *Биологический возраст человека. Оценка темпа старения, здоровья и жизнеспособности*, Киев-Ирпень: Перун, 2009, 256 с.
2. Benjo A.M., Ryoo S., White A.R. Lim H. et al. *Arginase inhibition attenuates vascular stiffness in aged rats*. In: Eur. Heart J., 2006, vol. 27, p. 876.
3. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. *Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary*

- events in hypertensive patients: a longitudinal study. In: Hypertension, 2002, vol. 39, p. 10-15.
4. Cameron J.D., Pinto E., Bulpitt C.J. et al. *The ageing of elastic and muscular arteries: a comparison of diabetic and non-diabetic subjects*. In: Diabetes Care, 2003, vol. 26, p. 2127-2132.
 5. Chaturvedi N., Bulpitt C.J., Leggetter S. et al. *Ethnic differences in vascular stiffness and relations to hypertensive target organ damage*. In: J. Hypertens., 2004, vol. 22, -p. 1731-1737.
 6. Chatzizisis Y.S., Giannoglou G.D. *Coronary hemodynamics and atherosclerotic wall stiffness: A vicious cycle*. In: Med. Hypotheses, 2007.
 7. Dockery F., Donaldson M., Fernandez S. et al. *Relationship between androgens and arterial stiffness indices in men and women*. In: J. Am. Geriatr. Soc., 2003, vol. 51, -p. 1627-1632.
 8. Duprez D.A. *Aldosterone and the vasculature: mechanisms mediating resistant hypertension*. In: J. Clin. Hypertens. (Greenwich), 2007, vol. 19, № 1 (Suppl. 1), p. 13-18.
 9. Eskurza I., Monahan K.D., Robinson J.A. et al. *Ascorbic acid does not affect large elastic artery compliance, central blood pressure in young and older men*. In: Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2004, vol. 286, p. 1528-1534.
 10. Gates P.E., Tanana H., Hiatt W.R. et al. *Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension*. In: Hypertension, 2004, vol. 44, p. 35-41.
 11. Кочкина М.С. Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. *Измерение жесткости артерий и ее клиническое значение*. В журнале Кардиология, 2005, № 1. с. 63-71.
 12. Greenwald S.E. *Aging of the conduit arteries*. In: J. Pathol., 2007, vol. 211, № 2, p. 157-172.
 13. Hansen T.W., Staessen J.A., Torp-Redersen C. et al. *Ambulatory arterial stiffness index predict stroke in a general population*. In: J. Hypertens., 2006, vol. 24, № 11, p. 2347-2352.
 14. Harloff A., Strecker C., Reinhard M. et al. *Combined measurement of carotid stiffness and intima-media thickness improves prediction of complex aortic plaque in patients with ischemic stroke*. In: Stroke, 2006, vol. 37, № 11, p. 3708-3713.
 15. Herrington D.M., Kesler K., Reiber J.C. et al. *Arterial compliance adds to conventional risk factors for presence of angiographic coronary artery disease*. In: Am. Heart. J., 2003, vol. 146, p. 662-667.
 16. Jani B., Rajkumar C. *Ageing and vascular ageing*. In: Postgrad. Med. J., 2006, vol. 82, № 967, p. 357-362.
 17. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д. *Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога*. In: Укр. кардіол. журн., 2008.
 18. Kampus P., Kals J., Ristimae T. et al. *Augmentation index and carotid intima-media thickness are differently related to age, C-reactive protein and oxidized low-density lipoproteins*. In: J. Hypertens., 2007, vol. 25, № 4, p. 819-828.
 19. Mahfouz Badran Y., Elnoamany M. *Impact of type 2 diabetes mellitus on aortic elastic properties in normotensive diabetes: Doppler tissue imaging study*. In: J. Am. Soc. Echocardiogr., 2006, vol. 19, № 12, p. 1471-1481.
 20. Mahmud A., Feely J. *Arterial stiffness and the renin-angiotensin-aldosterone system*. In: J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst., 2004, vol. 5, p. 102-108.
 21. McEnery Y.C.M., Wallace S., Mackenzie I.S. et al. *C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals*. In: Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 2004, vol. 24, p. 969-974.
 22. McVeigh G.E., Hamilton P.K., Morgan D.R. *Evaluation of mechanical arterial properties: clinical, experimental and therapeutics aspects*. In: Clin. Sci., 2002, vol. 102, p.51-67.
 23. Mithell G.F., Parise H., Benjamin E. et al. *Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women*. In: Hypertension., 2004, vol. 45, p. 1239-1248.
 24. Miyachi M., Kawano H., Sugawara J. et al. *Unfavourable effects of resistance training on central arterial compliance: a randomized intervention study*. In: Circulation, 2004, vol. 110, p. 2858-2863.
 25. Nehme J., Mercier N., Labat C. et al. *Difference between cardiac and arterial fibrosis and stiffness in aldosterone-salt rats: effect of eplerenone*. In: J. Renin. Angiotensin. Aldosterone. Syst., 2006, vol. 7, № 1, p. 31-39.
 26. Pinto E., Mensah R., Meeran K. et al. *Peripheral arterial compliance differs between races-comparison among Asian, Afro-Caribbeans, and white Caucasians with type 2 diabetes*. In: Diabetes Care, 2005, vol. 28, p. 496.
 27. O'Rourke M.F. *Arterial aging: pathophysiological principles*. In: Vasc. Med., 2007, vol. 12, № 4, p. 329-341.
 28. Ahimastos A.A., Formosa M., Dart A.M. et al. *Gender differences in large artery stiffness pre-and post puberty*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 2003, vol. 88, p. 5375-5380.
 29. Ratto E., Leoncini G., Viazzi F. et al. *Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension*. In: J. Hypertens., 2006, vol. 24, № 10, p. 2033-2038.
 30. Safar M.E., London G.M., Plante G.E. *Arterial stiffness and kidney function*. In: Hypertension. 2004, vol. 43, p. 163-168.
 31. Strain W.D., Chaturvedi N., Leggetter S. et al. *Ethnic differences in skin microvascular function and their relation to cardiac target-organ damage*. In: J. Hypertens., 2005, vol. 23, p. 133-140.
 32. Tomiyama H., Hirayama Y., Hashimoto H. et al. *The effects of changes in the metabolic syndrome detection and arterial stiffening: a prospective study*. In: Hypertens. Res., 2006, vol. 29, № 9, p. 673-678.
 33. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Dima I. et al. *Negative association between serum levels of matrix metalloproteinases-2 and-9 and aortic stiffness in healthy adults*. In: Int. J. Cardiol., 2007, vol. 6.
 34. Wilkinson I., Cockcroft J.R. *Cholesterol, lipids and arterial stiffness*. In: Adv. Cardiol., 2007, vol. 44, p. 261-277.
 35. Zieman S., Melenovsky V., Clattenburg L. et al. *Advanced glycation endproducts crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension*. In: J. Hypertens., 2007, vol 25, № 3, p. 577-583.
 36. Zureih M., Czernichow S., Courbon D. et al. *Parental longevity, carotid atherosclerosis, and aortic arterial stiffness in adult offspring*. In: Stroke, 2006, vol. 37, № 11, p. 2702-2707.

Prezentat la 17.03.2012

Nicolae Ciobanu, dr. în medicină, conf. cercet., șef Secție Cardiologie Funcțională, Institutul de Cardiologie
tel. 256-111, e-mail: nciobanu71@gmail.com