

# Staranje arterijskega sistema

## Arterial aging

Mojca Lunder,<sup>1,2</sup> Miodrag Janič,<sup>1</sup> Ajda Skarlovnik,<sup>1</sup> Martina Turk,<sup>1</sup>  
Sara Habjan,<sup>1</sup> Mišo Šabovič<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinični oddelek za žilne bolezni, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup> Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova 2, 1000 Ljubljana

### Korespondenca/ Correspondence:

Mojca Lunder, dr. med.,  
Inštitut za farmakologijo  
in eksperimentalno  
toksikologijo, Medicinska  
fakulteta, Univerza v  
Ljubljani, Korytkova 2,  
1000 Ljubljana;  
mojca.lunder@mf.uni-lj.  
si, tel: 01/ 543 73 41.

### Ključne besede:

arterijski sistem,  
staranje, funkcionalne in  
morfološke spremembe,  
mehanizmi

### Key words:

arterial system,  
aging, functional and  
morphological changes,  
mechanisms

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;  
81: 653–63

Prispelo: 6. maj 2011,  
Sprejeto: 27. sept. 2011

### Izvleček

**Izhodišča:** Struktura in delovanje arterij se s starostjo spreminjata. Najpomembnejše s staranjem pogojene spremembe arterijskega sistema so: okrnjeno delovanje endotela, povečanje togosti oz. zmanjšanje podajnosti arterij, razširitev žilne svetline ter zadebelitev intime in medije. Zaradi teh sprememb postane arterijska stena bolj občutljiva za razvoj ateroskleroze, obenem pa spremenjene lastnosti stene povzročijo neželene hemodinamske spremembe, kot sta zvišanje centralnega arterijskega in pulznega tlaka. Starost in s starostjo povezano različno hitro staranje arterij sta bila do sedaj večinoma zanemarjena dejavnika tveganja, v najnovejših raziskavah pa prištevajo starost arterij med najpomembnejše napovedne dejavnike za srčno-žilne dogodke.

**Zaključek:** V preglednem članku opisujemo spremembe arterijskega sistema, ki nastanejo s staranjem, in mehanizme, ki do njih pripeljejo. Naštevamo tudi parametre, s pomočjo katerih lahko opredelimo strukturo in delovanje arterijskega sistema.

### Uvod

“Človek je star toliko, kot so stare njegove arterije,” je zapisal že slavni zdravnik Thomas Sydenham (1624–1689), saj se struktura in delovanje arterij tekom življenja spreminjata. Vse bolj postaja jasno, da staranje povzroča spremembe arterij, ki so lahko popolnoma neodvisne od tradicionalnih dejavnikov tveganja (npr. arterijske hipertenzije, sladkorne bolezni, kajenja).<sup>1–5</sup> Dosedanje raziskave so se osredotočale predvsem na preučevanje, preprečevanje in zdravljenje vpliva klasičnih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni. V novejših raziskavah pa proučujejo staranje kot samostojen in specifičen dejavnik

### Abstract

**Background:** Structure and function of arterial system change with advancing age. The most important aging-induced changes of arterial system are: endothelial dysfunction, increased stiffness of arterial wall, an increase in arterial lumen size and increased intima-media thickness. As a consequence of these changes, arterial wall becomes more prone to the atherosclerotic process. Besides, the aged arterial wall causes undesirable hemodynamic effects, such as increased central arterial and pulse pressure. Age and arterial aging were ignored as risk factors for cardiovascular diseases. Recent studies have shown that aging is one of the most potent predictors of cardiovascular events.

**Conclusion:** In the present review article age-associated changes of arterial system and underlying mechanisms are described. Parameters, which can help define the structural and functional arterial wall changes, are also listed.

tveganja ter v povezavi s klasičnimi dejavniki tveganja. Kaže, da je prav staranje vodilni dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni, kot so koronarna bolezen, srčno popuščanje in miokardni infarkt. Največje tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni so napredovale, s staranjem povezane spremembe arterij, pri katerih pride do poškodb mehanizmov uravnavanja ter sposobnosti prilagoditve, poprave in preoblikovanja arterij. Znano je, da pogostost in pojavnost srčno-žilnih bolezni s starostjo naraščata, kar je še pomembnejše ob dejstvu, da se povečuje tudi delež starejšega prebivalstva.<sup>1,3,4</sup>

## Normalna zgradba in delovanje prevodnih arterij

Glavna naloga prevodnih arterij oz. arterij elastičnega tipa je vzdrževanje nizkega upora proti toku krvi do visceralnih organov in udov. Prevodne arterije imajo zelo podajne stene, kar omogoča njihovo razširitev med sistolo in s tem prilagoditev na pritek krvi, ki jo iztisne levi prekat. Mednje prištevamo aorto in veje, ki izhajajo iz aortnega loka. Ko se levi prekat v fazi sistole skrči in iztisne bolus krvi v aorto (utripni volumen), se aorta raztegne in tvori elastični rezervoar za bolus krvi, s čemer vzdržuje krvni tlak in tok krvi tudi med diastolo.<sup>6</sup> Raztegljivost arterijske stene je razmerje med spremembo tlaka in spremembo volumna ( $\Delta P/\Delta V$ ). Če razmerje obrnemo, dobimo podajnost, ki jo določajo strukturne lastnosti arterijske stene in tonus gladkomišičnih celic v njej.<sup>4,6</sup>

Arterijsko steno od svetline proti zunanosti v grobem sestavljajo tri žilne plasti – intima, medija in adventicija (Slika 1). Intima je zgrajena iz plasti ploščatih endotelnih celic in spodaj ležeče bazalne membrane. Endotelne celice imajo ključno vlogo pri uravnavanju številnih lastnosti delovanja arterij – žilnega tonusa, prepustnosti in odziva na vnetje.<sup>6,7</sup> Intimo od medije loči notranja elastična lamina. Medija je zgrajena iz elastina, kolagena, žilnih gladkomišičnih celic in mukopolisaharidnega gela. Na elastičnost žilne stene najbolj vpliva elastin, ki predstavlja približno 30 % suhe teže arterij. Vsebnost elastina in kolagena v žilni steni je odvisna od oddaljenosti žile od srca – bolj kot je oddaljena, manjše je razmerje med elastinom in kolagenom, narašča pa število gladkomišičnih celic.<sup>6</sup> Medijo od adventicije loči zunanja elastična lamina. Adventicija je zunanja plast žilne stene, zgrajena iz elastičnih in kolagenskih vlaken ter živčnih končičev avtonomnega živčnega sistema. Iz adventicije izhajajo *vasa vasorum* – kapilarna mreža, ki prehranjuje adventicijo in medijo.<sup>3,4</sup>

## S staranjem povzročene spremembe v delovanju in strukturi prevodnih arterij

S staranjem povzročene spremembe delovanja in strukture arterij potekajo tudi pri sicer zdravih posameznikih.<sup>8,9</sup> Najprej se pojavijo s staranjem povzročene spremembe v delovanju oz. funkcionalne spremembe, sledijo pa spremembe v strukturi oz. morfološke spremembe.<sup>1,4,10</sup>

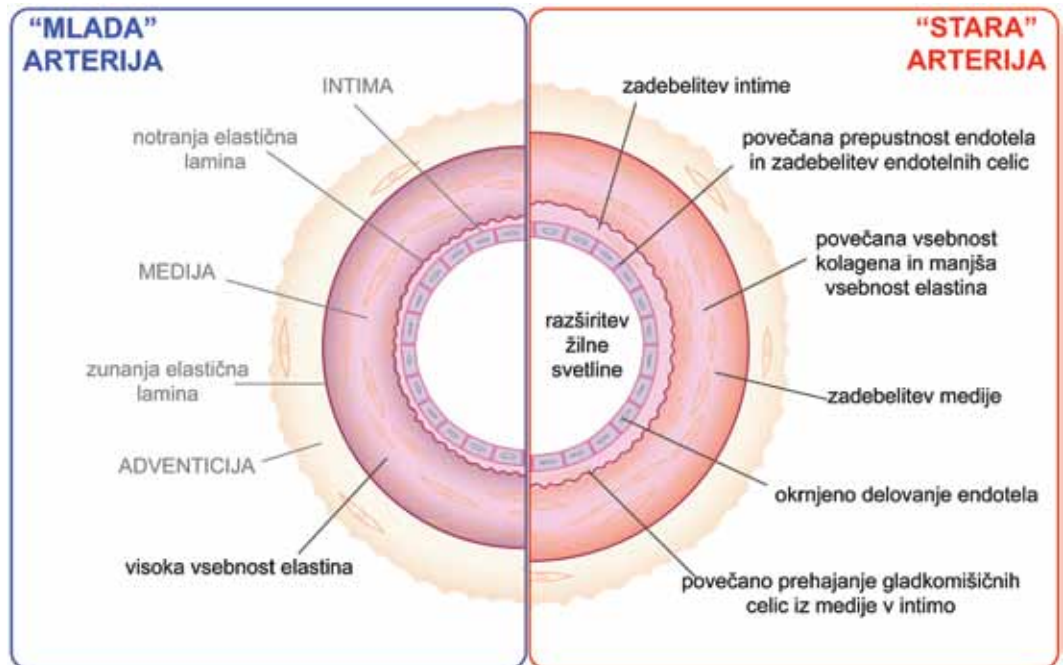
### Spremembe delovanja arterij (funkcionalne spremembe)

#### Okrnjeno delovanje endotela

S staranjem se vse bolj slabša delovanje endotela, kar privede do njegovega okrnjenega delovanja oz. t. i. endotelne disfunkcije.<sup>11,12</sup> Nastanejo namreč številne spremembe v obliki in delovanju endotelnih celic, tako na celični kot tudi na molekularni ravni.<sup>10,13</sup> Staranje vpliva na količino, razporeditev in strukturno celovitost citoskeleta endotelnih celic. Moteni so njihova mobilnost, migracija, razraščanje in sekrecija.<sup>1,13</sup> Poleg tega se zmanjša delovanje endotela kot pregrade, saj se s staranjem poveča število enostavnih medceličnih povezav, število močnejših in bolj zapletenih povezav pa upada.<sup>14</sup> S starostjo se zmanjša tudi sposobnost endotelnih celic za delitev in popravilo.<sup>1,13</sup>

Okrnjeno delovanje endotela zaznamo preko zmanjšane razpoložljivosti dušikovega oksida (NO), povečane proizvodnje superoksidnega aniona in zmanjšanja žilne odzivnosti.<sup>12,15</sup> Tvorba in razpoložljivost NO s staranjem namreč upadeta, kar je večinoma posledica manjšega izražanja endotelne NO-sintaze (eNOS) in povečanega nastanka in delovanja reaktivnih kisikovih spojin (ROS).<sup>16-19</sup> NADPH-oksidaza je glavni vir ROS v žilnih celicah znotraj arterijske stene; njena aktivnost s starostjo narašča.<sup>19,20</sup> Nasprotno pa se aktivnost lovilcev ROS s starostjo ne spreminja.<sup>19</sup> Možni mehanizmi okrnjenega delovanja endotela so poleg zmanjšane tvorbe in razpoložljivosti NO<sup>19</sup> tudi: provnetno stanje,<sup>13</sup> povečana apoptoza endotelnih celic,<sup>21</sup> pospešeno krajšanje telomer,<sup>22</sup> zmanjšanje števila<sup>23</sup> in okrnjeno delovanje zarodnih endotelnih celic.<sup>18</sup> Pri

**Slika 1:** Shematski prikaz strukturnih in nekaterih funkcionalnih sprememb arterijske stene, ki so posledica arterijskega staranja. Plasti žilne stene so označene s sivo barvo.



starejših poraste tudi raven asimetričnega dimetilarginina v plazmi, ki dodatno zmanjša aktivnost eNOS.<sup>1,16</sup> Okrnjeno delovanje endotela je pri starejših reverzibilno z aplikacijo L-arginina, ki je eden izmed substratov eNOS.<sup>17</sup>

#### Povečana togost oz. zmanjšana podajnost arterijske stene

S staranjem se poveča togost oz. zmanjša podajnost arterijske stene,<sup>24</sup> kar je posledica strukturnih (degenerativnih) sprememb arterijske stene.<sup>4,25,26</sup> S povečanjem togosti prevodnih arterij se zvišata tudi hitrost pulznega vala in pulzni tlak, kar lahko pripelje do poškodb kapilar v tarčnih organih. Poškodbe nastanejo zaradi nihanj v amplitudi pulznega tlaka, ki pri togih žilah segajo vse do mikro-žilja. Organi z visokim pretokom in nizkim uporom, predvsem srce, možgani in ledvice, so za opisane poškodbe še posebej občutljivi.<sup>27</sup> Posledice staranja se na različnih vrstah arterij kažejo različno, kar je odraz razlik v strukturi arterij, signalnih poteh ali razlik v odzivu arterij na te signale.<sup>4,26</sup>

#### Strukturne spremembe arterijske stene (morfološke spremembe)

Prevodne arterije se s starostjo razširijo in poveča se njihova svetlina. Poleg tega se tudi zadebeli njihova stena, kar je večinoma posledica zadebelitve intime (Slika 1).<sup>1,3,4</sup>

Debelina intima-medija s starostjo linearno raste, med 20. in 90. letom starosti se tudi ob odsotnosti aterosklerotičnih sprememb poveča za trikrat.<sup>1</sup> Debelina arterijske stene je neodvisni dejavnik tveganja za srčno-žilne dogodke.<sup>10</sup> Posledica strukturnih sprememb arterijske stene je povečana togost arterij, ki vodi v višji sistolni in pulzni tlak ter večjo mehansko obremenitev levega prekata in sistemskega krvnega obtoka.<sup>1,6</sup>

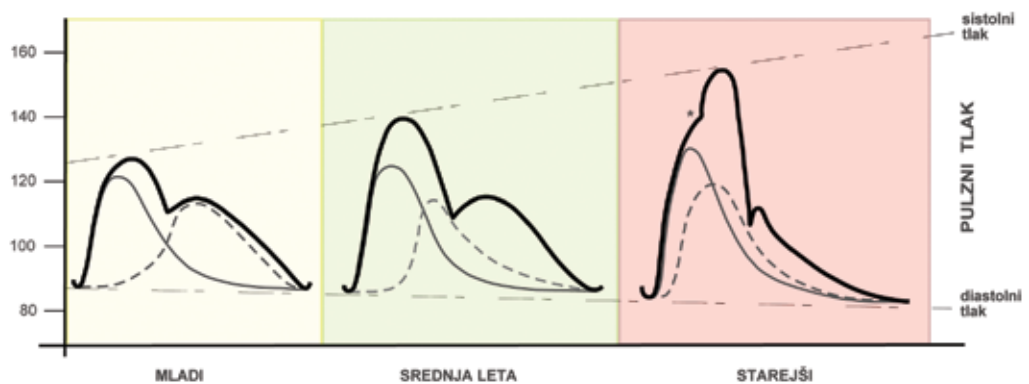
#### Zadebelitev intime

Debelina in struktura intime se s staranjem spreminjata.<sup>4,26,28</sup> Intima prevodnih arterij se zadebeli, najbolj na račun gladkomišičnih celic, ki preidejo iz medije in se v intimi prekomerno razrastejo (Slika 1).<sup>1,3,6</sup> Pri starih živalih so dokazali, da je znotraj zadebeljene intime povečano število žilnih gladkomišičnih celic ter kolagenskih vlaken tipa I in III.<sup>29</sup> Podobne spremembe so pokazali tudi pri ljudeh; pri starejših se poveča število gladkomišičnih celic v intimi.<sup>4,28</sup>

#### Zmanjšanje vsebnosti elastina in povečanje vsebnosti kolagena

S staranjem se manjša vsebnost elastina v žilni steni, poveča pa se vsebnost kolagena.<sup>1,3,6,30</sup> V steni starejših žil se podre ravnovesje med nastajanjem in razgradnjo predhodnika elastina (tropoelastin), posledično nastane manj zrelega elastina. Ob tem se zmanjša tudi aktivnost encima lizil-oksida-

**Slika 2:** Prikaz sprememb oblike pulznega vala (polna siva krivulja), odbitih valov (črtkana siva krivulja) in njune vsote (polna črna krivulja) s staranjem. Pri mlajših se odbiti val zaradi podajne arterijske stene vrne pozneje v fazi srčnega cikla in okrepi pulzni val v diastoli; pri starejših pa se odbiti val zaradi togosti arterijske stene vrne bolj zgodaj v fazi srčnega cikla in okrepi pulzni val že v fazi sistole; poveča se sistolni tlak in zmanjša diastolni tlak. Zareza (označena z zvezdico) predstavlja prihod odbitega vala. S staranjem se povečuje tudi pulzni tlak, ki je razlika med sistolnim in diastolnim tlakom.



ze, zaradi česar je tropoelastin pri starejših neustrezno povezan in ima zmanjšano sposobnost tvorbe mrežja iz zrelih elastičnih vlaken. Vsebnost kolagena v žilni steni se zaradi kopičenja zrelih in nezrelih kolagenskih vlaken s staranjem poveča. Dolžina kolagenskih verig se krajša, saj se kolagenske verige povezujejo v manjši meri.<sup>4,6,31</sup> Poleg tega postanejo proste amino skupine na proteinih, ki gradijo kolagenska vlakna, bolj ranljive za neencimsko glikozilacijo, oksidacijo, nitracijo; tako v večji meri nastajajo glikozilirani produkti.<sup>32</sup> To vodi v kovalentno navzkrižno povezovanje kolagenskih molekul, kar poveča njihovo tenzijsko moč in s tem tudi togost arterijske stene.<sup>1,32</sup> S staranjem se poveča tudi vsebnost kalcija v arterijski steni (Slika 1).<sup>26</sup>

## Neinvazivne preiskave togosti arterij

Za določanje elastičnih lastnosti oz. togosti arterijske stene je na voljo več diagnostičnih parametrov, ki jih lahko spremljamo neinvazivno z ultrazvokom.<sup>25,33-35</sup>

### Hitrost pulznega vala

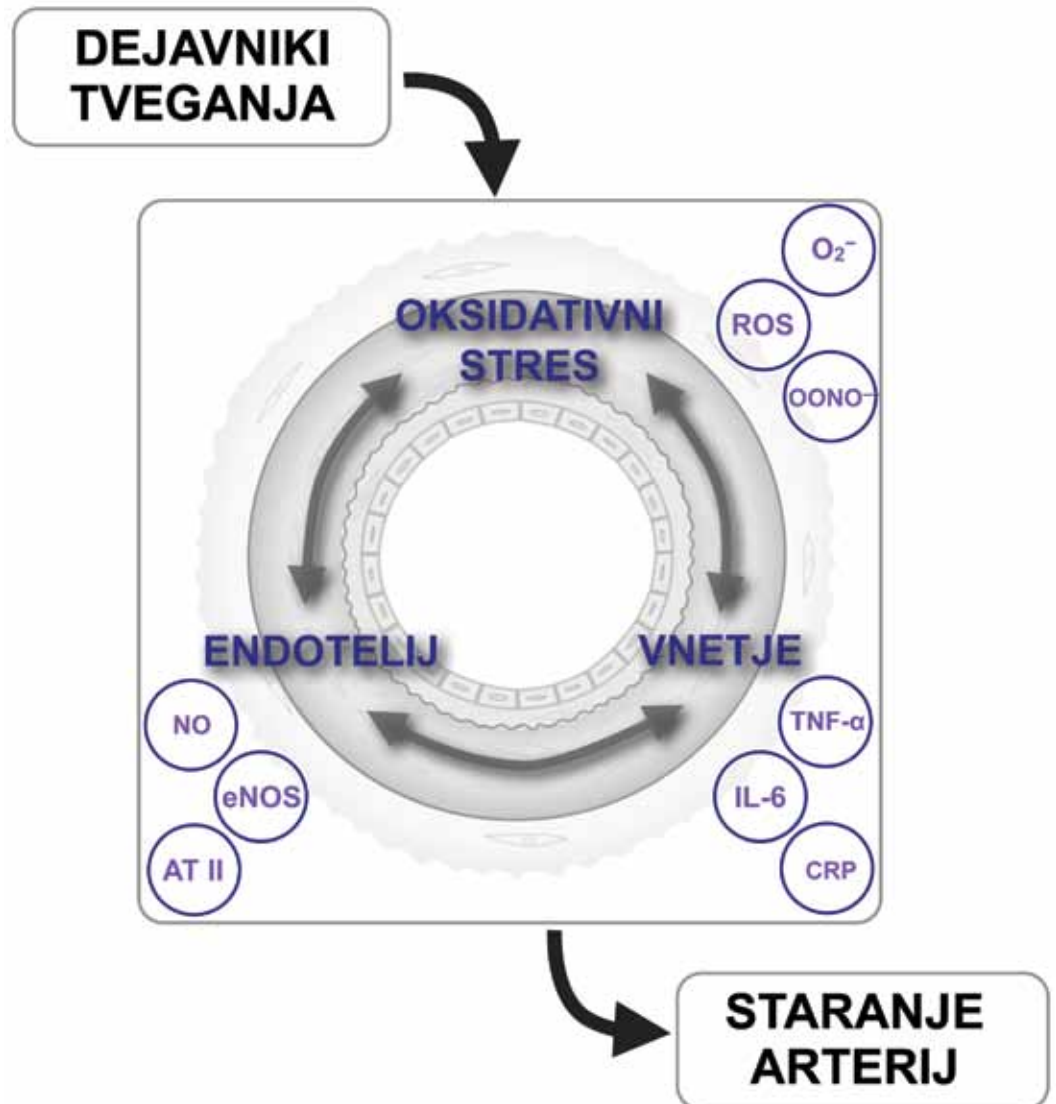
Hitrost pulznega vala (*angl. pulse wave velocity, PWV*) je parameter, ki ga najpogosteje določamo neinvazivno.<sup>33,36</sup> Izračunamo ga kot količnik med razdaljo, ki jo pulzni val prepotuje (razdalja med dvema točkama meritve), in časovnim zamikom potovanja pulznega vala med istima točkama ( $PWV = D/t$ ; D pomeni razdaljo; t pomeni čas potovanja).<sup>4,26,33,37</sup> Klinično najpogosteje spremljamo karotidno-femoralno hitrost pulznega vala, manj pogosto pa brahialno-

-gleženjsko hitrost pulznega vala.<sup>26</sup> Pri meritvah pulznega vala moramo upoštevati, da na izmerjene vrednosti zelo vpliva krvni tlak – višji krvni tlak namreč poveča togost arterijske stene. S staranjem se hitrost pulznega vala veča: običajna hitrost pulznega vala pri dvajsetletniku je približno 5 m/s, pri osemdesetletniku pa 12 m/s.<sup>37</sup> Hitrost pulznega vala je sorazmerna togosti arterijske stene. Arterije z debelejšo steno in večjo togostjo se ob enakem porastu tlaka manj razširijo kot arterije s tanko steno in manjšo togostjo. Togost skupne karotidne arterije se od 25. do 75. leta poveča za 40–50%.<sup>4,10</sup> Pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, s kronično ledvično boleznijo, sladkorno boleznijo, po preboleli možganski kapi, kot tudi pri starejših, se je PWV izkazal kot označevalec srčno-žilnega tveganja in koronarnih dogodkov in kot neodvisni napovedni dejavnik smrtnosti.<sup>1,3</sup>

### Odbiti pulzni val in augmentacijski indeks

Pulzni val med srčnim ciklom potuje po arterijskem sistemu do perifernih visoko-uporovnih arterij in arteriol s hitrostjo pulznega vala. Tam se odbije, pri čemer nastane odbiti pulzni val, ki potuje nazaj po arterijskem sistemu – od perifernih arterij proti centralni aorti in vpliva na obliko pulznega vala.<sup>36</sup> Kot hitrost potovanja pulznega vala je tudi hitrost potovanja odbitega pulznega vala sorazmerna togosti arterijske stene. Pri mladih posameznikih s podajnimi žilnimi stenami odbiti val ne doseže velikih elastičnih arterij do diastole oz. do konca srčnega cikla (sistola in diastola). Z naraščanjem starosti in večanjem togosti arterijske stene pa hitrost odbitega vala narašča in tako odbiti val doseže centralno cirkulacijo prej v srč-

**Slika 3:** Shematski prikaz medsebojnega vplivanja posameznih mehanizmov staranja arterijskega sistema.



nem ciklu, že v zgodnji fazi sistole. Zgodnja vrnitev odbitega vala povzroči porast pulznega tlaka (zvišanje sistolnega in znižanje diastolnega tlaka), kar se odraža kot dodatna obremenitev, proti kateri se mora krčiti levi prekat. Posledično znižani diastolni tlak v aorti vpliva tudi na koronarni pretok (Slika 2). Določanje diastolnega zamika v obliki pulznega vala omogoča vpogled v lastnosti patologije bolj oddaljenih manjših arterij iz katerih odbiti val pravzaprav izhaja. Odbiti val lahko spremljamo neinvazivno z meritvami oblike karotidnega ali radialnega pulznega vala z arterijsko aplanacijsko tonometrijo in visoko zanesljivimi mikromanometrijskimi sondami.<sup>25,35</sup>

Spremljanje oblike arterijskega pulznega vala pogosto pokaže zarezo, ki označuje prihod odbitega vala. Višina med zarezo

in vrhom arterijskega vala pomeni porast pulznega tlaka, ki nastane zaradi zgodnje vrnitev odbitega vala. Če delimo to višino z višino celotnega arterijskega vala (vrha), dobimo augmentacijski indeks (AIx). PWV s starostjo narašča na drugo potenco, augmentacijski indeks pa s starostjo prav tako narašča, vendar pri višjih starostih najverjetneje doseže plato.<sup>36,38</sup> Augmentacijski indeks so v preteklosti obravnavali predvsem kot označevalec togosti velikih arterij. Danes pa opažajo, da so s staranjem povezane spremembe augmentacijskega indeksa vsaj delno povezne tudi s spremembami v strukturi in delovanju manjših arterij.<sup>4,36,39</sup>

Iz zgoraj naštetih parametrov lahko izračunamo različne indekse: koeficient raztegljivosti, delež povečanja elastičnega mo-

dula in koeficient  $\beta$ , ki je parameter lokalne togosti arterij.<sup>25,26,33,35</sup>

## Pulzni tlak

Pulzni tlak je označevalec togosti prevodnih arterij in predstavlja razliko med sistolnim in diastolnim krvnim tlakom. Pulzni tlak zvišujeta zgodnja vrnitev odbitega vala in povečanje togosti arterij. S staranjem je namreč potreben višji sistolni krvni tlak za razširitev zatrdelih uporovnih arterij in za vzdrževanje utripnega volumna. Diastolni krvni tlak se s starostjo znižuje kot rezultat zmanjšane kapacitete toge aorte. Rezultat je povečevanje pulznega tlaka s starostjo (Slika 2). Arterijski tlak je pri mlajših namreč odvisen predvsem od perifernega upora, pri starejših pa od togosti prevodnih arterij.<sup>4,26,40</sup> Večina literature se pri spremljanju učinka različnih terapevtskih pristopov osredotoča na spremembo perifernega krvnega tlaka (brahialni krvni tlak), katerega je neinvazivno tudi najlažje izmeriti. Centralni krvni tlak (tlak, ki ga zaznava srce) se praviloma razlikuje od perifernega krvnega tlaka, saj se centralni tlak zaradi večje oddaljenosti od pglavitnih mest odbijanja pulznega vala povečuje drugače kot tlak v brahialni arteriji. Centralni krvni tlak je praviloma nižji od perifernega krvnega tlaka, vendar ima večjo napovedno vrednost od perifernega krvnega tlaka. Merjenje centralnega krvnega tlaka omogoča natančnejše spremljanje učinkovitosti antihipertenzivnega zdravljenja, posebno pri starejših.<sup>26,40,41</sup>

## Mehanizmi staranja arterijskega sistema

Natančni mehanizmi staranja arterijskega sistema kljub intenzivnemu preučevanju še niso povsem pojasnjeni. V procesu staranja arterijskega sistema nedvomno sodelujejo oksidativni stres, vnetje in okrnjeno delovanje endotela. Vsi trije mehanizmi so med seboj tesno povezani in na različne načine delujejo drug na drugega (Slika 3). Še bistveno manj kot o mehanizmih pa vemo o spremembah na molekularni ravni v starajočih se arterijah. Glede na podatke iz literature lahko sklepamo, da so med številnimi mo-

žnimi molekulami, ki bi lahko bile vpletene v proces staranja, verjetno najpomembnejše molekule renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema (RAAS). Notranja plast žilne stene, ki je v stiku s krvjo (endotel), je najprej prizadeta, kar posledično vpliva tudi na druge plasti in žilno odzivnost.<sup>2,4,31</sup>

## Oksidativni stres

V predkliničnih in kliničnih raziskavah so pokazali, da ROS, ki nastajajo v oksidativnem procesu, povzročajo okvaro delovanja arterij; med drugim poleg vnetja sodelujejo pri nastanku okrnjenega delovanja endotela.<sup>19,42-44</sup> Ugotovili so, da je zmanjšanje nastajanja ROS povezano z izboljšanjem delovanja arterij. Pospešeno staranje pa je povezano s povečanim oksidativnim stresom, okrnjenim delovanjem endotela in oslabiljenim delovanjem gladkomišičnih celic v žilni steni.<sup>13</sup> Najpomembnejši encim, ki sodeluje pri nastanku ROS, je NADPH-oksidaaza.<sup>19,43,45</sup> Ta katalizira reakcijo sinteze superoksidnega aniona ( $O_2^-$ ), ki lahko inaktivira NO, kar še posebno negativno deluje na endotel,<sup>42,46</sup> saj upad njegove koncentracije privede do okrnjene vazomotorne sposobnosti arterij.<sup>47</sup> Kot proizvod oksidacije NO s superoksidnim anionom nastaja peroksinitrit,<sup>48</sup> zelo reaktiven radikal, ki poleg zmanjšanja razpoložljivosti NO tudi slabi aktivnost mangan superoksid dismutaze (MnSOD), zmanjša količino glutationa in zavre delovanje dihalne verige.<sup>19</sup> S staranjem se povečuje tudi proizvodnja ROS, ki izvirajo iz mitochondrijev endotelnih celic, kar tudi spodbuja pričetek apoptoze endotelnih celic.<sup>49</sup> Vodikov peroksid aktivira jedrni dejavnik  $\kappa B$  (*angl.* nuclear factor  $\kappa B$ ; NF- $\kappa B$ ) in s tem sproži povečano izražanje pro-vnetnih genov.<sup>44</sup> Koncentracija NO se s staranjem še dodatno zniža zaradi manjšega izražanja eNOS, manjše dostopnosti kofaktorja tetrahidrobiopterina<sup>50</sup> in/ali manjše koncentracije znotrajceličnega L-arginina.<sup>42,51</sup> Pomembno zmanjšanje razpoložljivosti NO ima velik vpliv predvsem v koronarnem žilju pa tudi drugih žilnih področjih ter moti dostopnost pretoka glede na lokalne potrebe tkiv.<sup>42</sup>

## Vnetje

Staranje je povezano s kroničnim vnetjem nizke stopnje, ki je podlaga za razvoj funkcionalnih in morfoloških sprememb ožilja. Raziskave so pokazale, da se s staranjem povečuje izražanje vnetnih citokinov, kemokinov in adhezijskih molekul.<sup>28,52,53</sup> Plazemske koncentracije številnih vnetnih označevalcev (TNF- $\alpha$ , VCAM-1, E-selektin, IL-6, IL-18 in MCP-1) so pozitivno povezane s starostjo in so neodvisne od drugih dejavnikov tveganja.<sup>54,55</sup> Visoka raven vnetnih citokinov povzroča provnetno mikrookolje in olajšuje razvoj okrnjenega delovanja žilja,<sup>56,57</sup> spodbuja pa tudi apoptozo endotelih celic pri staranju.<sup>53</sup> Poleg naštetega pa žilno staranje pospešujejo tudi okoljski vnetni dejavniki – okužbe ali izpostavljenost določenim vnetjespodbujajočim delcem.<sup>58</sup> Novejše raziskave kažejo, da vnetje v patogenezi srčno-žilnega staranja deluje sinergistično z oksidativnim stresom; ROS lahko delujejo tudi kot signalne molekule pri vnetju.<sup>13</sup> Poleg tega lahko zaradi oksidativnega stresa poškodovane molekule tudi same sprožijo vnetje; vnetje spodbuja celični oksidativni stres, npr. preko aktiviranja NADPH oksidaze.<sup>44</sup>

## Celično staranje

Celice sesalcev, ki so sposobne mitotične delitve (npr. endotelne celice), odgovorijo na notranje in zunanje stresne dejavnike (oksidativni stres, nedelujoče telomere, poškodbo DNA, parakrine signale) z zaustavitvijo celičnega cikla, s čimer se prične proces celičnega staranja (*angl.* cell senescence).<sup>59</sup> Najverjetneje je učinek celičnega staranja dvojen: v zgodnjem življenjskem obdobju spodbuja preživetje (s preprečevanjem nekontroliranega razraščanja rakavih celic), sčasoma pa pripomore k razvoju s staranjem povezanih bolezni (zaradi kopičenja nedelujočih starih celic).<sup>60</sup> Poleg sprememb, ki zaustavijo celično delitev, stare celice pridobijo tudi tipične fenotipske spremembe,<sup>61</sup> ki naj bi prispevale k staranju in z njim povezanim boleznim, saj naj bi motile delovanje okolnih celic z izločanjem parakrinih posrednikov in s spreminjanjem okolja zunajceličnega matriksa. Nekatere od naštetih sprememb

so lahko pomembne tudi pri razvoju ateroskleroze. Na kulturah endotelih celic so pokazali, da oksidativni stres sproži in pospeši celično staranje.<sup>59,62</sup> Že fiziološki oksidativni stres lahko namreč sproži prezgodnje staranje celic, kar so pripisali pospešenemu krajšanju telomer.<sup>63</sup> Poleg tega oksidativni stres povzroči tudi zmanjšano aktivnost encima telomeraze.<sup>64</sup> Spojine s proaterogenim delovanjem (oksidiran LDL, TNF- $\alpha$ ) prav tako zavirajo delovanje telomeraze v endotelih celicah.<sup>65</sup> Oksidativni stres pa tudi aktivira izražanje številnih vnetnih molekul. Pomembno je poudariti, da v starejših endotelih celicah nastaja večje število ROS kot v mladih, novih celicah. Sklepamo lahko, da mehanizmi staranja endotelih celic in nastanka oksidativnega stresa ter vnetja spodbujajo eni druge in tvorijo začarani krog (Slika 3). Sledi, da omenjena procesa sinergistično spodbujata staranje na splošno, kot tudi s staranjem povzročen razvoj srčno-žilnih bolezni.<sup>66</sup>

## Vloga apoptoze endotelih celic in razredčitve mikrožil

Kljub temu, da je povezava med apoptozo in staranjem žilja še vedno nepojasnjena, predstavlja apoptoza možno hipotezo za nastanek srčno-žilnih bolezni. V predkliničnih raziskavah so ugotovili, da delež apoptotičnih celic s starostjo narašča.<sup>53</sup> Vzrok je lahko zmanjšana razpoložljivost NO, povečano izražanje TNF- $\alpha$  in povečan oksidativni stres.<sup>53,56</sup> Starost je povezana s pospešeno apoptozo endotelih celic v perifernih arterijah nekaterih primatov,<sup>67</sup> pri ljudeh pa pomembne povezanosti med starostjo in številom apoptotičnih celic v koronarnih arterijah do sedaj niso pokazali.<sup>68</sup> Domnevajo, da povečanje celičnih smrti zaradi apoptoze prispeva k s starostjo povezanemu redčenju mikrožilja, ki so ga opazili v srcu,<sup>69</sup> ledvicah,<sup>70</sup> koži<sup>71</sup> in živčevju.<sup>72</sup> Mehanizma, ki prav tako doprineseta k redčenju mikrožil, pa sta s starostjo povezana motnja angiogeneze, ki zmanjša pretok krvi v organih<sup>73</sup> in zaradi starosti povišan pulzni tlak.<sup>4</sup>

## Moteno delovanje zarodnih endotelnih celic

Proces staranja oslabi neovaskularizacijo, ki je odvisna od delovanja zarodnih endotelnih celic. Čeprav še ni jasno, ali staranje zmanjša število zarodnih endotelnih celic, pa dokazano moti njihovo delovanje.<sup>74-76</sup> S staranjem pogojena izguba delovanja zarodnih endotelnih celic je verjetno posledica nesorazmerja med dejavniki, ki spodbujajo rast, migriranje in preživetje celic ter dejavniki, ki pospešujejo oksidativni stres in celično staranje.<sup>74</sup> K motnji delovanja zarodnih endotelnih celic pripomore tudi kronični vnetni proces nizke stopnje. Staranje žilja je povezano s povišanim izražanjem TNF- $\alpha$ ,<sup>52,56</sup> ki vzbudi zgodnje staranje pri visoko proliferativnih zarodnih endotelnih celicah.<sup>77</sup> Njihovo staranje pospešuje tudi angiotenzin II, katerega koncentracija se s staranjem povečuje.<sup>29,78</sup> Za sistem inzulinskega rastnega faktorja-1 (*angl.* insulin-like growth factor-1/insulin-like growth factor-1 receptor; IGF-1/IGF-1R) pa je značilno, da ima ugodne učinke na delovanje zarodnih endotelnih celic, saj deluje antioksidativno, poveča aktivnost telomeraze in poveča število funkcionalnih zarodnih celic.<sup>79</sup> Sinteza IGF-1 se s staranjem manjša, kar zmanjša njegovo sposobnost aktiviranja celične rasti in preživetje zarodnih endotelnih celic.<sup>80</sup>

## Signalna pot angiotenzina II

Klasična RAAS kaskadna pot vključuje renin, angiotenzinogen, angiotenzin I in II, angiotenzin-konvertirajoči encim (ACE), kimazo, aldosteron in receptorje za angiotenzin II. Tako v kliničnih kot predkliničnih raziskavah so ugotovili, da se s staranjem koncentracija vseh naštetih komponent v arterijski steni povečuje kot posledica *in situ* aktivacije RAAS v arterijski steni.<sup>1,29,78</sup> Izražanje angiotenzina II je največje v zadebeljeni intimi, na povečanje izražanja pa vplivajo številni dejavniki. Med njimi so verjetno najpomembnejši: aktivnost avtonomnega simpatičnega sistema in hemodinamski dejavniki (strižna napetost, krožna napetost). Angiotenzin II poveča nastajanje kolagena, aktivnost NADPH oksidaze in pospeši migracijo gladkomišičnih celic.<sup>1</sup> Lokalna kon-

centracija angiotenzina II je več kot 1000-krat višja kot koncentracija angiotenzina II, ki kroži v krvi. Je neodvisno uravnavana in igra pomembno vlogo v patofiziologiji žilnega staranja.<sup>81,82</sup> Molekule, ki so v povezavi s signalno potjo RAAS, se prav tako povečano izražajo znotraj arterijske žilne stene. Mednje sodijo kalpain-1, matriksni metaloproteinazi tipa 2 in 9 (MMP-2 in MMP-9), monocitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1) in transformirajoči rastni dejavnik  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1).<sup>29,78,83</sup> Kronična infuzija angiotenzina II v koncentracijah, ki lahko povzročijo porast arterijskega tlaka, pri mladih podganah poveča aktivnost MMP-2, kalpaina-1 in TGF- $\beta$ 1. Podobno tudi infuzija angiotenzina II v koncentracijah, ki ne povzročijo porasta krvnega tlaka, poveča izražanje in aktivnost MMP-2 ter nastajanje kolagena znotraj arterijske stene.<sup>29</sup> Angiotenzin II lahko pri mladih živalih povzroči strukturne, biokemijske in funkcionalne spremembe arterijske stene, ki posnemajo s staranjem povzročene spremembe.<sup>29,78</sup> Omenjeni rezultati podpirajo hipotezo, da je angiotenzin II centralna molekula, ki posreduje pri celičnih in molekularnih mehanizmih staranja arterijskega sistema.

## Zaključek

Arterije se pri posameznikih starajo različno hitro. Za staranje, ki je bilo do sedaj zanemarjeni dejavnik tveganja srčno-žilnih bolezni, ugotavljajo, da povzroča spremembe tako v strukturi kot delovanju arterijskega sistema. Vpleteni mehanizmi so okrnjeno delovanje endotela, vnetje in oksidativni stres. Spremembe arterij, ki nastanejo, so bodisi funkcionalne ali morfološke in vodijo v razvoj srčno-žilnih bolezni. Farmakološki in nefarmakološki pristopi zdravljenja staranja arterijskega sistema dosedaj še niso bili podrobneje preučevani in raziskani. Vendar pa v zadnjih letih zanimanje za ta problem močno narašča, v teku je namreč več raziskav, ki različne pristope preučujejo.<sup>84</sup> Terapevtskega pristopa, ki bi univerzalno preprečil oz. zmanjšal s staranjem pogojene spremembe arterij, v tem trenutku še ni. Menimo, da se bodo v prihodnje raziskave najverjetneje vsaj v enaki meri kot na zdra-



vljenje dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni osredotočile tudi neposredno na arterijsko steno oz. na pristope za izboljšanje njenega delovanja.

## Literatura

- Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005; 46: 454–62.
- Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107: 490–7.
- Lakatta EG. Central arterial aging and the epidemic of systolic hypertension and atherosclerosis. *J Am Soc Hypertens* 2007; 1: 302–40.
- Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139–46.
- Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Stefanadis C. Aortic stiffness: prime time for integration into clinical practice? *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 385–90.
- Greenwald SE. Ageing of the conduit arteries. *J Pathol* 2007; 211: 157–72.
- Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circ J* 2009; 73: 595–601.
- Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 833–43.
- Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: A tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. *Hypertension* 2009; 54: 3–10.
- Karavidas A, Lazaros G, Tsiachris D, Pyrgakis V. Aging and the cardiovascular system. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 421–7.
- Wang M, Monticone RE, Lakatta EG. Arterial aging: a journey into subclinical arterial disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19: 201–7.
- Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EH, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2009; 196: 193–222.
- Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1333–41.
- Yeh HI, Chang HM, Lu WW, Lee YN, Ko YS, Severs NJ, et al. Age-related alteration of gap junction distribution and connexin expression in rat aortic endothelium. *J Histochem Cytochem* 2000; 48: 1377–89.
- Brandes RP, Fleming I, Busse R. Endothelial aging. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 286–94.
- Berkowitz DE, White R, Li D, Minhas KM, Cernetchi A, Kim S, et al. Arginase reciprocally regulates nitric oxide synthase activity and contributes to endothelial dysfunction in aging blood vessels. *Circulation* 2003; 108: 2000–6.
- Bode-Boger SM, Muke J, Surdacki A, Brabant G, Boger RH, Frolich JC. Oral L-arginine improves endothelial function in healthy individuals older than 70 years. *Vasc Med* 2003; 8: 77–81.
- Conboy IM, Conboy MJ, Wagers AJ, Girma ER, Weissman IL, Rando TA. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. *Nature* 2005; 433: 760–4.
- van der Loo B, Labugger R, Skepper JN, Bachschmid M, Kilo J, Powell JM, et al. Enhanced peroxynitrite formation is associated with vascular aging. *J Exp Med* 2000; 192: 1731–44.
- Cernadas MR, Sanchez de Miguel L, Garcia-Duran M, Gonzalez-Fernandez F, Millas I, Monton M, et al. Expression of constitutive and inducible nitric oxide synthases in the vascular wall of young and aging rats. *Circ Res* 1998; 83: 279–86.
- Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 1028–41.
- Chang E, Harley CB. Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 11190–4.
- Rauscher FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Davis BH, Wang T, Gregg D, Ramaswami P, et al. Aging, progenitor cell exhaustion, and atherosclerosis. *Circulation* 2003; 108: 457–63.
- Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, et al. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation* 1993; 88: 1456–62.
- Nichols WW. Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms. *Am J Hypertens* 2005; 18: 3S–10S.
- Lee HY, Oh BH. Aging and arterial stiffness. *Circ J* 2010; 74: 2257–62.
- Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol* 2008; 105: 1652–60.
- Wang M, Zhang J, Jiang LQ, Spinetti G, Pintus G, Monticone R, et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007; 50: 219–27.
- Wang M, Zhang J, Spinetti G, Jiang LQ, Monticone R, Zhao D, et al. Angiotensin II activates matrix metalloproteinase type II and mimics age-associated carotid arterial remodeling in young rats. *Am J Pathol* 2005; 167: 1429–42.
- Virmani R, Avolio AP, Mergner WJ, Robinowitz M, Herderick EE, Cornhill JE, et al. Effect of aging on aortic morphology in populations with high and low prevalence of hypertension and atherosclerosis. Comparison between occidental and Chinese communities. *Am J Pathol* 1991; 139: 1119–29.
- Najjar SS, Lakatta EG. Vascular Aging—From Molecular to Clinical Cardiology, in *Principles of Molecular Cardiology: Contemporary Cardiology*, Runge MS, Patterson C, Editors. 2005, Humana Press Inc.: Totowa, NJ, p. 617.
- Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med* 1995; 46: 223–34.
- Tomiyama H, Yamashina A. Non-invasive vascular function tests: their pathophysiological background and clinical application. *Circ J* 74: 24–33.

34. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–65.
35. Cohn JN, Duprez DA, Finkelstein SM. Comprehensive noninvasive arterial vascular evaluation. *Future Cardiol* 2009; 5: 573–9.
36. Hashimoto J, Ito S. Some mechanical aspects of arterial aging: physiological overview based on pulse wave analysis. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009; 3: 367–78.
37. O'Rourke MF. Arterial aging: pathophysiological principles. *Vasc Med* 2007; 12: 329–41.
38. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239–45.
39. McVeigh GE, Allen PB, Morgan DR, Hanratty CG, Silke B. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 387–93.
40. Sabovic M, Safar ME, Blacher J. Is there any additional prognostic value of central blood pressure wave forms beyond peripheral blood pressure? *Curr Pharm Des* 2009; 15: 254–66.
41. Wang KL, Cheng HM, Chuang SY, Spurgeon HA, Ting CT, Lakatta EG, et al. Central or peripheral systolic or pulse pressure: which best relates to target organs and future mortality? *J Hypertens* 2009; 27: 461–7.
42. Csiszar A, Ungvari Z, Edwards JG, Kaminski P, Wolin MS, Koller A, et al. Aging-induced phenotypic changes and oxidative stress impair coronary arteriolar function. *Circ Res* 2002; 90: 1159–66.
43. Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, Levy AS, Pierce GL, Gates PE, et al. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor-kappaB. *Circ Res* 2007; 100: 1659–66.
44. Ungvari Z, Orosz Z, Labinsky N, Rivera A, Xiangmin Z, Smith K, et al. Increased mitochondrial H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production promotes endothelial NF-kappaB activation in aged rat arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H37–47.
45. Jacobson A, Yan C, Gao Q, Rincon-Skinner T, Rivera A, Edwards J, et al. Aging enhances pressure-induced arterial superoxide formation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293: H1344–50.
46. Adler A, Messina E, Sherman B, Wang Z, Huang H, Linke A, et al. NAD(P)H oxidase-generated superoxide anion accounts for reduced control of myocardial O<sub>2</sub> consumption by NO in old Fischer 344 rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H1015–22.
47. Ungvari Z, Buffenstein R, Austad SN, Podlutzky A, Kaley G, Csiszar A. Oxidative stress in vascular senescence: lessons from successfully aging species. *Front Biosci* 2008; 13: 5056–70.
48. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87: 315–424.
49. Ungvari Z, Labinsky N, Gupte S, Chander PN, Edwards JG, Csiszar A. Dysregulation of mitochondrial biogenesis in vascular endothelial and smooth muscle cells of aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H2121–8.
50. Sindler AL, Delp MD, Reyes R, Wu G, Muller-Delp JM. Effects of ageing and exercise training on eNOS uncoupling in skeletal muscle resistance arterioles. *J Physiol* 2009; 587: 3885–97.
51. Woodman CR, Price EM, Laughlin MH. Aging induces muscle-specific impairment of endothelium-dependent dilation in skeletal muscle feed arteries. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1685–90.
52. Csiszar A, Ungvari Z, Koller A, Edwards JG, Kaley G. Aging-induced proinflammatory shift in cytokine expression profile in coronary arteries. *FASEB J* 2003; 17: 1183–5.
53. Csiszar A, Ungvari Z, Koller A, Edwards JG, Kaley G. Proinflammatory phenotype of coronary arteries promotes endothelial apoptosis in aging. *Physiol Genomics* 2004; 17: 21–30.
54. Bruunsgaard H, Skinhoj P, Pedersen AN, Schroll M, Pedersen BK. Ageing, tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and atherosclerosis. *Clin Exp Immunol* 2000; 121: 255–60.
55. Miles EA, Rees D, Banerjee T, Cazzola R, Lewis S, Wood R, et al. Age-related increases in circulating inflammatory markers in men are independent of BMI, blood pressure and blood lipid concentrations. *Atherosclerosis* 2008; 196: 298–305.
56. Csiszar A, Labinsky N, Smith K, Rivera A, Orosz Z, Ungvari Z. Vasculoprotective effects of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment in aging. *Am J Pathol* 2007; 170: 388–98.
57. Arenas IA, Xu Y, Davidge ST. Age-associated impairment in vasorelaxation to fluid shear stress in the female vasculature is improved by TNF-alpha antagonism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1259–63.
58. Orosz Z, Csiszar A, Labinsky N, Smith K, Kaminski PM, Ferdinandy P, et al. Cigarette smoke-induced proinflammatory alterations in the endothelial phenotype: role of NAD(P)H oxidase activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H130–9.
59. Erusalimsky JD. Vascular endothelial senescence: from mechanisms to pathophysiology. *J Appl Physiol* 2009; 106: 326–32.
60. Campisi J. Senescent cells, tumor suppression, and organismal aging: good citizens, bad neighbors. *Cell* 2005; 120: 513–22.
61. Coppe JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Munoz DP, Goldstein J, et al. Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor. *PLoS Biol* 2008; 6: 2853–68.
62. Serrano M, Blasco MA. Putting the stress on senescence. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 748–53.
63. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 2002; 27: 339–44.
64. Kurz DJ, Decary S, Hong Y, Trivier E, Akhmedov A, Erusalimsky JD. Chronic oxidative stress compromises telomere integrity and accelerates the onset of senescence in human endothelial cells. *J Cell Sci* 2004; 117: 2417–26.
65. Breitschopf K, Zeiher AM, Dimmeler S. Pro-atherogenic factors induce telomerase inactivation in

- endothelial cells through an Akt-dependent mechanism. *FEBS Lett* 2001; 493: 21–5.
66. Kurz DJ. Telomere biology in cardiovascular disease. *Kardiovaskularna Medicina* 2004; 433–42.
  67. Asai K, Kudej RK, Shen YT, Yang GP, Takagi G, Kudej AB, et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1493–9.
  68. Boddaert J, Mallat Z, Fornes P, Esposito B, Lecomte D, Verny M, et al. Age and gender effects on apoptosis in the human coronary arterial wall. *Mech Ageing Dev* 2005; 126: 678–84.
  69. Anversa P, Li P, Sonnenblick EH, Olivetti G. Effects of aging on quantitative structural properties of coronary vasculature and microvasculature in rats. *Am J Physiol* 1994; 267: H1062–73.
  70. Kang DH, Anderson S, Kim YG, Mazzalli M, Suga S, Jefferson JA, et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 601–11.
  71. Montagna W, Carlisle K. Structural changes in aging human skin. *J Invest Dermatol* 1979; 73: 47–53.
  72. Sonntag WE, Lynch CD, Cooney PT, Hutchins PM. Decreases in cerebral microvasculature with age are associated with the decline in growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Endocrinology* 1997; 138: 3515–20.
  73. Rivard A, Fabre JE, Silver M, Chen D, Murohara T, Kearney M, et al. Age-dependent impairment of angiogenesis. *Circulation* 1999; 99: 111–20.
  74. Chang EI, Loh SA, Ceradini DJ, Lin SE, Bastidas N, Aarabi S, et al. Age decreases endothelial progenitor cell recruitment through decreases in hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  stabilization during ischemia. *Circulation* 2007; 116: 2818–29.
  75. Thijssen DH, Vos JB, Verseyden C, van Zonneveld AJ, Smits P, Sweep FC, et al. Haematopoietic stem cells and endothelial progenitor cells in healthy men: effect of aging and training. *Aging Cell* 2006; 5: 495–503.
  76. Heiss C, Keymel S, Niesler U, Ziemann J, Kelm M, Kalka C. Impaired progenitor cell activity in age-related endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1441–8.
  77. Zhang Y, Herbert BS, Rajashekhar G, Ingram DA, Yoder MC, Clauss M, et al. Premature senescence of highly proliferative endothelial progenitor cells is induced by tumor necrosis factor- $\alpha$  via the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. *FASEB J* 2009; 23: 1358–65.
  78. Wang M, Takagi G, Asai K, Resuello RG, Natividad FF, Vatner DE, et al. Aging increases aortic MMP-2 activity and angiotensin II in nonhuman primates. *Hypertension* 2003; 41: 1308–16.
  79. Torella D, Rota M, Nurzynska D, Musso E, Monsen A, Shiraishi I, et al. Cardiac stem cell and myocyte aging, heart failure, and insulin-like growth factor-1 overexpression. *Circ Res* 2004; 94: 514–24.
  80. Humpert PM, Djuric Z, Zeuge U, Oikonomou D, Seregin Y, Laine K, et al. Insulin stimulates the clonogenic potential of angiogenic endothelial progenitor cells by IGF-1 receptor-dependent signaling. *Mol Med* 2008; 14: 301–8.
  81. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Wang CT, Cervenka L, Mitchell KD. Concentrations and actions of intraluminal angiotensin II. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 Suppl 11: S189–95.
  82. Diz DI, Lewis K. Dahl memorial lecture: the renin-angiotensin system and aging. *Hypertension* 2008; 52: 37–43.
  83. Wang M, Zhao D, Spinetti G, Zhang J, Jiang LQ, Pintus G, et al. Matrix metalloproteinase 2 activation of transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) and TGF- $\beta$ 1-type II receptor signaling within the aged arterial wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 1503–9.
  84. Lunder M, Janic M, Habjan S, Sabovic M. Subtherapeutic, low-dose fluvastatin improves functional and morphological arterial wall properties in apparently healthy, middle-aged males—a pilot study. *Atherosclerosis* 2011; 215: 446–51.