



* Αυξημένη γονιδιακή έκφραση των α_{2B} -αδρενεργικών υποδοχέων σε αιμοπετάλια ασθενών με μη επαρκώς ρυθμισμένη ιδιοπαθή υπέρταση

**Μ. Μαρκέτου
Ι. Κονταράκη
Φ. Παρθενάκης
Αθ. Πατριανάκος
Ι. Κωνσταντίνου
Δ. Βούγια
Μ. Βερνάρδος
Ι. Λογκάκης**

**Π. Τσιβερδής
Κ. Φραγκιαδάκης
Δ. Λεμπιδάκης
Μ. Σταυρουλάκη
Ο. Θεοδοσάκη
Γ. Κοχιαδάκης
Π. Βάρδας**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση αθηροθρομβωτικών συμβάντων, όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και εγκεφαλικά επεισόδια¹. Ωστόσο, ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός τους δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Τα AMT διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην ομοιόσταση, στο μηχανισμό της πήξης και στην παθοφυσιολογία της αθηροθρόμβωσης και για αυτόν το λόγο η μελέτη τους είναι πολύ σημαντική. Ξέρουμε ότι σε ένα βαθμό στην προθρομβωτική κατάσταση στην υπέρταση συμμετέχουν αιμοδυναμικές διαταραχές, βλάβη του ενδοθηλίου και διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των πηξιολογικών παραγόντων, που τελικά οδηγούν σε ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων (AMT) και θρόμβωση. Επιπλέον, ιδιαίτερο ρόλο παίζουν και οι κατεχολαμίνες μέσω της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), το οποίο έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε ενεργοποίηση και συγκόλληση των AMT². Η αρτηριακή υπέρταση οδηγεί, σε μικρό ή μεγάλο βαθμό, στην ενεργοποίηση του ΣΝΣ

και στην αύξηση των κυκλοφορούντων κατεχολαμινών³. Από τη άλλη πλευρά οι α_2 -αδρενεργικοί υποδοχείς στα AMT (α_2 -AY) παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία συγκόλλησής τους αλλά και στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής θρόμβωσης⁴.

Ο σκοπός της μελέτης μας ήταν να διερευνήσουμε την επίδραση της αρτηριακής υπέρτασης στη γονιδιακή έκφραση των α_{2B} -AY στα AMT ασθενών και υγιών ατόμων και να εκτιμήσουμε εάν υπήρχαν διαφορές ανάμεσα σε υπερτασικούς με καλά ρυθμισμένη αρτηριακή υπέρταση σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν καλά ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Συμπεριλάβαμε ασθενείς που παρακολουθούνταν στο ιατρείο υπέρτασης και καρδιαγγειακής πρόληψης της κλινικής μας. Η διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης βασίσθηκε σε 3 ξεχωριστές μετρήσεις αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), οι οποίες ήταν μεγαλύτερες από 140/90 mmHg σε διαστήματα όχι μεγαλύτερα από 2 εβδομάδες, σύμφωνα με τις οδηγίες της

* Η εργασία έχει πάρει βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης. Καρδιολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

✉ **Αλληλόγραφια:** Μαρία Μαρκέτου, Διευθύντρια ΕΣΥ, ΠΑΓΓΝΗ, Ηράκλειο, Κρήτη 71110 • Τηλ.: 6972719960 • Email: maryemarke@yahoo.gr

Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (European Society of Hypertension/European Society of Cardiology⁵). Για να θεωρηθεί ένας ασθενής καλά ρυθμισμένος θα έπρεπε να επιτύχει ΑΠ $\leq 140/90$ mmHg στη δεύτερη επίσκεψη στο ιατρείο, επιβεβαιωμένη από 24ωρη περιπατητική καταγραφή ΑΠ με μέση 24ωρη ΑΠ $< 130/80$ mmHg.

Σε όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκαν λήψη ιατρικού ιστορικού, πλήρης κλινική εξέταση, αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις. Εξαιρέθηκαν ασθενείς με τα ακόλουθα χαρακτηριστικά: έγκυες γυναίκες ή σε κατάσταση λοχείας, ασθενείς με σταδίου 3 υπέρταση ή δευτεροπαθή υπέρταση, στεφανιαία νόσο, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, ηπατική ή νεφρική νόσο, αλβουμινουρία > 300 mg/24h, με ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ, χρόνια φλεγμονώδη ή άλλη λοιμώδη νόσο τους τελευταίους 6 μήνες, θυρεοειδοπάθεια, δείκτη μάζας σώματος > 35 kg/m², ιστορικό αιματολογικού νοσήματος ή άλλης αγγειακής ή νεοπλασματικής νόσου. Επίσης μια πλήρης υπερηχογραφική μελέτη πραγματοποιήθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες. Είκοσι τέσσερα υγιή άτομα χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Σε όλους διενεργήθηκαν αιμοληψίες, όπου πραγματοποιήθηκε απομόνωση των αιμοπεταλίων, εξαγωγή ολικού RNA και δημιουργία cDNA με χρήση ενζύμου αντίστροφη μεταγραφή. Εκτιμήθηκαν τα επίπεδα της γονιδιακής έκφρασης των α_{2B} -AY με τη μέθοδο Real Time RT-PCR.

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας του Νοσοκομείου. Όλα τα

άτομα που έλαβαν μέρος έδωσαν γραπτή συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα στατιστικά της μελέτης παρουσιάζονται σαν mean \pm sd, ή %, ανάλογα όπως ενδείκνυται. Όλα τα στατιστικά τεστ έγιναν με τη χρήση του IBM-SPSS 21 και χρησιμοποιήθηκε το επίπεδο σημαντικότητας του 5%.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συμπεριλάβαμε 36 υπερτασικούς ασθενείς, με αρρυθμιστη αρτηριακή υπέρταση (22 άρρηνες, 55 ± 9 ετών, 24ωρη περιπατητική καταγραφή μέσης ΣΑΠ $\geq 142/88$ mmHg) και 32 υπερτασικούς ασθενείς με καλά ρυθμισμένη αρτηριακή υπέρταση (21 άρρηνες, 53 ± 10 ετών, 24ωρη περιπατητική καταγραφή μέσης ΣΑΠ = $126/76$ mmHg). Είκοσι τέσσερα υγιή άτομα (12 άρρηνες, 53 ± 10 ετών) χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Ο υπερτασικοί ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά αυξημένη γονιδιακή έκφραση των α_{2B} -AY στα AMT τους σε σχέση με τα υγιή άτομα που είχαν φυσιολογική ΑΠ ($3,6 \pm 34,6$ στους φυσιολογικούς, έναντι $67,4 \pm 47,7$ στους υπερτασικούς, $p < 0,01$).

Ασθενείς με αρρυθμιστη ιδιοπαθή υπέρταση παρουσίασαν σημαντικά αυξημένη έκφραση α_{2B} -AY στα AMT σε σχέση με αυτούς που είχαν καλά ρυθμισμένη πίεση ή με τα υγιή άτομα ($3,6 \pm 34,6$ στους φυσιολογικούς, $37,2 \pm 24,6$ στην καλά ρυθμισμένη ΑΠ, έναντι $77,4 \pm 59,7$ στους αρρυθμιστους υπερτασικούς, $p < 0,01$ και για τις δύο ομάδες).

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων

	Καλά ρυθμισμένοι υπερτασικοί (n=32)	Μη καλά ρυθμισμένοι υπερτασικοί (n=36)	Ομάδα ελέγχου (n=24)	p
Ολική Χοληστερίνη (mg/dL)	231 \pm 46	237 \pm 66	248 \pm 71	NS
Σάκχαρο (mg/dL)	106 \pm 26	102 \pm 16	96 \pm 19	NS
Ουρικό οξύ (mg/dL)	6,9 \pm 3,9	6,6 \pm 3,2	6,7 \pm 4,9	NS
Κρεατινίνη (mg/dL)	0,99 \pm 0,3	0,98 \pm 0,3	0,95 \pm 0,4	NS
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	74 \pm 12	73 \pm 8	71 \pm 10	NS
Συστολική πίεση στο ιατρείο (mmHg)	165 \pm 13	138 \pm 10	124 \pm 5	<0,001
Διαστολική πίεση στο ιατρείο (mmHg)	95 \pm 13	84 \pm 8	75 \pm 6	<0,001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	31,8 \pm 3,8	30,6 \pm 4,1	29,7 \pm 2,9	NS
Δείκτης υπερτροφίας ΑΚ (gr/m ²)	116,7 \pm 14,4	106,3 \pm 24,5	76,4 \pm 7,6	< 0,001

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη μας είναι η πρώτη που καταδεικνύει ότι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν αυξημένη γονιδιακή έκφραση των α_{2B} -AY στα AMT, εν συγκρίσει με τα φυσιολογικά άτομα. Επιπλέον στην ομάδα των υπερτασικών, αυτοί που έχουν μη επαρκώς ρυθμισμένη ΑΠ εμφανίζουν και αυτοί αυξημένη γονιδιακή έκφραση των α_{2B} -AY στα AMT σε σχέση με τους καλά ρυθμισμένους υπερτασικούς.

Προηγούμενες μελέτες έχουν καταδείξει ότι στην αρτηριακή υπέρταση επικρατεί μία προθρομβωτική κατάσταση, η οποία οδηγεί στην αυξημένη επίπτωση αθηροθρομβωτικών συμβάντων σε αυτούς τους ασθενείς. Αυτό το φαινόμενο είναι πιο ισχυρό όσο πιο αυξημένη είναι η ΑΠ⁶. Αυτή η προθρομβωτική κατάσταση συσχετίζεται με και οφείλεται σε μια πληθώρα παθοφυσιολογικών μηχανισμών που αφορούν μηχανικούς παράγοντες μέσα στο αγγείο, βλάβη του ενδοθηλίου και διαταραχές στη λειτουργία των AMT. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα του von Willebrand factor είναι υψηλότερα σε υπερτασικούς με βλάβες οργάνων-στόχων⁷, ενώ η μείωση της ΑΠ οδηγεί σε βελτίωση ρεολογικών παραγόντων καθώς και στους δείκτες της λειτουργίας του ενδοθηλίου και των AMT⁸.

Ξέρουμε από προηγούμενες μελέτες ότι το αυξημένο στρες ενεργοποιεί τα AMT και ευνοεί το σχηματισμό θρόμβων⁹. Η ενεργοποίηση του ΣΝΣ και η αύξηση των κατεχολαμινών –τα οποία παρατηρούνται στους υπερτασικούς ασθενείς– οδηγούν στην ενεργοποίηση των AMT και αυξάνουν τη συγκολλητικότητά τους. Αυτό πραγματοποιείται κυρίως μέσω των αδρενεργικών υποδοχέων των AMT και ιδιαίτερα μέσω των α_2 -AY. Παλαιότερες μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι α_2 -AY στα AMT παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία συγκόλλησής τους αλλά και στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής θρόμβωσης⁴. Τελευταία έχει αναδειχθεί και η σημασία ενός υποτύπου των α_2 -AY στη συγκόλληση των AMT, των α_{2B} -AY. Έχει αποδειχθεί ότι η εκλεκτική αναστολή των παραπάνω υποδοχέων στα AMT έχει σημαντική αντι-συγκολλητική δράση ακόμα και σε ασθενείς που έπαιρναν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Εμείς βρήκαμε αυξημένη έκφραση των α_{2B} -AY στα AMT ασθενών με υπέρταση σε σχέση με τα φυσιολογικά άτομα.

Ωστόσο, η αύξηση αυτή ήταν πιο εκσεσημασμένη σε ασθενείς με αρρυθμική ΑΠ. Αυτό συμβαδίζει με το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Τα δεδομένα μας είναι σημαντικά διότι καταδεικνύουν νέους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς θρομβώσεως στην αρτηριακή υπέρταση, που μπορεί να οδηγήσουν σε νέες πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις για την πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε αυτούς τους ασθενείς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335: 765-774.
2. von Känel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol* 2000; 65: 357-369.
3. Esler M, Kaye D. Sympathetic nervous system activation in essential hypertension, cardiac failure and psychosomatic heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35 (7 Suppl 4): S1-7.
4. Berlin I, Crespo-Laumonier B, Cournot A, Landault C, Aubin F, Legrand JC, et al. The alpha 2-adrenergic receptor antagonist yohimbine inhibits epinephrine-induced platelet aggregation in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 362-369.
5. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
6. Yang P, Liu YF, Yang L, Wei Q, Zeng H. Mechanism and clinical significance of the prothrombotic state in patients with essential hypertension. *Clin Cardiol* 2010; 33: E81-86.
7. Alexandrou N, Popov D, Dragan E, Andrei E, Georgescu A. Platelet activation in hypertension associated with hypercholesterolemia: effects of irbesartan. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2010; 9: 173-184.
8. Spencer CG, Gurney D, Blann AD, Beevers DG, Lip GY. ASCOT Steering Committee, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Von Willebrand factor, soluble P-selectin, and target organ damage in hypertension: a substudy of the AngloScandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *Hypertension* 2002; 40: 61-66.
9. Anfossi G, Trovati M. Role of catecholamines in platelet function: pathophysiological and clinical significance. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 353-370.