




Η νέτωση σχετίζεται ισχυρά με τη νυκτερινή πίεση στην ιδιοπαθή υπέρταση

A. Μαθλιώρα¹
Π. Ανυφαντή¹
B. Παπαδόπουλος²
E. Γαβριηλίδης²
B. Κώτσης¹
E. Γκαλιαγκούση¹

A. Λαζαρίδης¹
A.-M. Νάτση²
X. Αντωνιάδου²
K. Μαστρογιάννης¹
I. Ζαρίφης¹
Π. Σκένδρος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νυκτερινή αρτηριακή πίεση (ΑΠ) συνδέεται ισχυρά και ανεξάρτητα με τη βλάβη στα όργανα-στόχους και τα καρδιαγγειακά συμβάματα στους υπέρτασικούς ασθενείς. Μάλιστα, η προγνωστική της σημασία για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα υπερέχει των άλλων παραμέτρων της ΑΠ. Τα τελευταία χρόνια, έχει αναδειχθεί ο ρόλος της φυσικής ανοσίας και ιδιαίτερα των ουδετεροφιλικών εξωκυττάρων παγίδων (NETs) στο θρομβωτικό και φλεγμονώδες περιβάλλον της καρδιαγγειακής νόσου. Ωστόσο, τα δεδομένα όσον αφορά τη σχέση των NETs με την αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι ελάχιστα. Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν νεοδιαγνωσθέντες, μη θεραπευόμενοι ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ (UHTs) και υγιή, νορμοτασικά άτομα (NTs). Η περιπατητική καταγραφή της ΑΠ έγινε με τη συσκευή Mobil-O-Graph. Τα επίπεδα των NETs στο πλάσμα, συμπεριλαμβανομένου του συμπλέγματος μυελοϋπεροξειδάσης (MPO)-DNA προσδιορίστηκαν με ELISA. Συνολικά μελετήθηκαν 139 άτομα, 99 UHTs και 40 NTs. Τα επίπεδα MPO-DNA συσχετίστηκαν θετικά με τις περισσότερες παραμέτρους της ΑΠ. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η ΑΥ αυτή καθ' εαυτή ήταν ο πιο ισχυρός παράγοντας που προβλέπει το φορτίο της ΝΕΤωσης ($p < 0,001$). Μεταξύ των επιμέρους παραμέτρων της ΑΠ, η περιφερική συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) νύχτας αποτέλεσε τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα ($F: 5,937$, $p = 0,016$) που προβλέπει την επαγόμενη από την υπέρταση ΝΕΤωση (Optimal Scaling ANOVA, $p = 0,002$). Συμπερασματικά, σε μια κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων, μη θεραπευόμενων υπέρτασικών ασθενών, οι NETs σχετίζονται ισχυρά και θετικά με την ΑΠ. Αξιοσημείωτα, η νυκτερινή ΑΠ αποτελεί τον πιο ισχυρό παράγοντα που προβλέπει τη ΝΕΤωση σε πρώιμα στάδια υπέρτασης, τονίζοντας τη σημασία της νυκτερινής ΑΠ στη μεσοθαβούμενη από την υπέρταση ΝΕΤωση και εν γένει την αγγειακή βλάβη.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση, φλεγμονή, ουδετεροφιλικές εξωκυττάρια παγίδες, νυκτερινή αρτηριακή πίεση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακής θνητότητας και αναπηρίας¹. Η σχέση αυτή είναι πιο ισχυρή στην περίπτωση της νυκτερινής υπέρτασης, η οποία συνδέεται στενά και ανεξάρτητα με τη βλάβη στα όργανα-στό-

χους και τα καρδιαγγειακά συμβάματα στους υπέρτασικούς ασθενείς². Μάλιστα, πληθώρα δεδομένων επιβεβαιώνει την προγνωστική σημασία της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) καθώς έχει φανεί ότι προβλέπει πιο ισχυρά τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα συγκριτικά με την ΑΠ ιατρείου,

¹Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝ «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

²Α' Παθολογική Κλινική και Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

✉ **Αλληλογραφία:** Γκαλιαγκούση Ευγενία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή οδός - Νέα Ευκαρπία • ΤΚ 56429 • Τηλ.: +30 2313323175 • E-mail: eugalant@yahoo.com

την ΑΠ ημέρας και 24ώρου^{3,4}.

Είναι γεγονός ότι ένα σημαντικό ποσοστό των υπερτασικών ασθενών εμφανίζει υπολειπόμενο καρδιαγγειακό κίνδυνο παρά τη λήψη συνδυασμένης αντιυπερτασικής θεραπείας και τη μέγιστη συμμόρφωση σε αυτή^{1,5}. Το φαινόμενο αυτό υποδηλώνει έντονα την ύπαρξη άλλων υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Στο πλαίσιο αυτό, την τελευταία δεκαετία έχει αναδειχθεί σημαντικά ο ρόλος της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής, που προάγεται και επιδεινώνεται από το ανοσοποιητικό σύστημα, ως ένας βασικός συντελεστής στην παθογένεση της βλάβης οργάνων-στόχων, τόσο σε πειραματικά όσο και σε κλινικά μοντέλα υπέρτασης^{6,7}.

Τα ουδετερόφιλα αποτελούν κύρια κύτταρα της φυσικής ανοσίας και της ανοσιακής απόκρισης⁸. Όταν διεγερθούν, στην προσπάθεια καταπολέμησης λοιμωδών παραγόντων, τα ουδετερόφιλα ενεργοποιούν έναν αμυντικό μηχανισμό ο οποίος συνίσταται στην απελευθέρωση των ουδετεροφιλικών εξωκυττάρων παγίδων (NETs)^{9,10}. Οι NETs είναι ένα δίκτυο εξωκυττάρων ινών που αποτελείται κυρίως από DNA και κιτρουλλινωμένη ιστόνη 3 (CitH3), οι οποίες απελευθερώνονται σε συνδυασμό με άλλες κυτταρικές πρωτεΐνες, συμπεριλαμβανομένης της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO), της ελαστάσης και της καθεψίνης G¹¹. Αν και οι NETs έχουν κατεξοχήν προστατευτικό ρόλο, έχει φανεί ότι σε περιπτώσεις που παράγονται υπερβολικά (NETωση), έχουν σημαντικές οξειδωτικές, θρομβωτικές και φλεγμονώδεις ιδιότητες ικανές να προκαλέσουν ενδοθηλιακή βλάβη, θρόμβωση και αθηροσκλήρωση^{12,13}, με αποτέλεσμα να εμπλέκονται ουσιαστικά στην παθοφυσιολογία των φλεγμονωδών και των καρδιαγγειακών νοσημάτων¹⁴.

Παρά την αυξανόμενη σημασία της NETωσης στην παθοφυσιολογία της καρδιαγγειακής νόσου, επί του παρόντος τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των NETs στην υπέρταση είναι ελάχιστα¹⁵. Σε μια πρόσφατη μελέτη από την ομάδα μας σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα ιδιοπαθή ΑΥ χωρίς θεραπεία, διαπιστώθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα NETs συγκριτικά με τους νορμοτασικούς μάρτυρες και προτάθηκε μία πιθανή παθογενετική οδός που θα μπορούσε να συνδέσει τον σχηματισμό NETs με τη θρομβοφλεγμονή και την ανάπτυξη υπέρτασης¹⁶. Ωστόσο, εκτός από αυτή την παρατήρηση, επί του παρόντος δεν είναι γνωστό ποιες παράμετροι της περιφερικής και κεντρικής ΑΠ, συ-

μπεριλαμβανομένων της ΑΠ 24ώρου, ημέρας και νύχτας, σχετίζονται με την παραγωγή NETs.

Με αυτά τα δεδομένα πραγματοποιήσαμε την παρούσα μελέτη προκειμένου να διερευνήσουμε τη σχέση των NETs με την υπέρταση σε μια ομάδα νεοδιαγνωσθέντων, μη θεραπευόμενων ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση (UHTs). Για τον σκοπό αυτό, μετρήσαμε τα επίπεδα MPO-DNA στο πλάσμα σε UHTs και τα συγκρίναμε με τα επίπεδα υγιών, νορμοτασικών ατόμων (NTs). Επίσης, διενεργήθηκε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ABPM) προκειμένου να υπολογιστούν οι περιφερικές και κεντρικές τιμές της ΑΠ.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν προοπτικά 99 UHTs και 40 NTs. Οι υπερτασικοί ασθενείς έπρεπε να πληρούν τα ακόλουθα κριτήρια ένταξης: (i) ηλικία ≥ 18 ετών, (ii) απουσία δευτεροπαθούς υπέρτασης, (iii) απουσία κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, νεφρικής νόσου, λοιμώδους, φλεγμονώδους ή νεοπλασματικής νόσου ή άλλων σημαντικών συννοσηροτήτων, (iv) μη χρήση αντιυπερτασικού ή οποιουδήποτε άλλου καρδιαγγειακού φαρμάκου.

Μέτρηση της ΑΠ ιατρείου

Η ΑΠ ιατρείου μετρήθηκε σε καθιστή θέση χρησιμοποιώντας πιστοποιημένο πιεσόμετρο βραχίονα (Microlife Exact BP, Microlife AG, Widnau, Ελβετία), σύμφωνα με τις συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης¹.

Μέτρηση της περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ

Η ABPM πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας την πιστοποιημένη συσκευή Mobil-O-Graph-NG (IEM, Stolberg, Γερμανία). Η συσκευή ρυθμίστηκε να λαμβάνει τιμές ΑΠ κάθε 20 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας (07:00-22:59) και κάθε 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νυχτερινής περιόδου (23:00-06:59), οι οποίες αναδιαμορφώθηκαν περαιτέρω σύμφωνα με τις πραγματικές ώρες ύπνου του κάθε συμμετέχοντα. Η ανάλυση παρείχε τις μέσες τιμές περιπατητικής περιφερικής και κεντρικής συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) 24ώρου, ημέρας και νύχτας. Η υπέρταση ορίστηκε σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης ως ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg και περιφερική ΑΠ ημέρας $\geq 135/85$ mmHg¹.

Εργαστηριακές μετρήσεις

Σε όλους τους συμμετέχοντες προσδιορίστηκαν υπό συνθήκες νηστείας 12 ώρου τα παρακάτω: γλυκόζη πλάσματος, λιπιδαιμικό προφίλ, ουρικό οξύ, κάλιο, νάτριο, νεφρική λειτουργία και υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hs-CRP). Η δευτεροπαθής υπέρταση (μόνο σε ασθενείς με υψηλή υποψία) αποκλείστηκε με τη χρήση των ενδεδειγμένων εργαστηριακών και απεικονιστικών εξετάσεων.

Σύμπλεγμα μυελοϋπεροξειδάσης (MPO)/DNA

Ως δείκτης NETωσης χρησιμοποιήθηκε το σύμπλεγμα MPO-DNA, το οποίο μετρήθηκε σε πλάσμα EDTA (Cell Death Detection ELISA Kit, 11544675001, Merck, Kenilworth, New Jersey, USA)¹⁷.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics, έκδοση 26.0.0.0, για Windows. Για τον εντοπισμό πιθανών συγχυτικών παραγόντων, συγκρίναμε όλες τις διακριτές και συνεχείς μεταβλητές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων χρησιμοποιώντας είτε το Pearson χ^2 είτε το Student's t-test για ανεξάρτητα δείγματα. Σε περίπτωση παραβίασης της ομοσκεδαστικότητας σύμφωνα με το Levene τεστ, πραγματοποιήθηκε επιπλέον το τεστ Mann-Whitney U. Ο μη παραμετρικός συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho χρησιμοποιήθηκε για συσχετίσεις μεταξύ MPO-DNA και των παραμέτρων ενδιαφέροντος. Οι μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν εφαρμόζοντας βέλτιστη κλιμάκωση μαζί με διακριτοποίηση στις μέγιστες επιτρεπόμενες ομάδες, παλινδρόμηση κορυφογραμμής, τεκμαρτή εκτίμηση υποκατάστατων τιμών και 10-πλάσια διασταυρούμενη επικύρωση μέσω της διαδικασίας SPSS CATREG. Για να αποφευχθεί η πολυσυγγραμμικότητα, το όριο ανοχής ορίστηκε στο 0,4. Ο υπολογισμός των υποκατάστατων τιμών για ελλείπουσες τιμές δεν υπερέβη το ποσοστό 10%. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε $p=0,05$. Όλες οι αριθμητικές τιμές δίνονται με τουλάχιστον δύο σημαντικά ψηφία. Οι μέσοι όροι συνοδεύονται από τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (CI).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Συνολικά εντάχθηκαν στη μελέτη 139 άτομα, 99 UHTs (μέση ηλικία $48,9 \pm 8,34$ έτη) και 40 NTs (μέση ηλικία $47,4 \pm 7,38$ έτη) συνταιριασμένοι ως προς την ηλικία, το φύλο, την αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχύων και το κάπνισμα. Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Δεν βρέθηκαν διαφορές στις περισσότερες δημογραφικές παραμέτρους εκτός από τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) που ήταν σημαντικά υψηλότερος στους UHTs σε σύγκριση με τους NTs ($p=0,002$). Ομοίως, δεν βρέθηκαν διαφορές στις περισσότερες εργαστηριακές παραμέτρους, εκτός από την αιμοσφαιρίνη ($p=0,044$), το ουρικό οξύ ($p=0,046$) και την hs-CRP ($p=0,025$) που ήταν σημαντικά υψηλότερα στους UHTs συγκριτικά με τους NTs. Επιπλέον, τα επίπεδα MPO-DNA πλάσματος ήταν σημαντικά υψηλότερα στους UHTs σε σύγκριση με τους NTs ($p<0,001$). Τέλος, η ΑΠ ιατρείου και όλες οι περιπατητικές παράμετροι της περιφερικής και κεντρικής ΑΠ, συμπεριλαμβανομένων των ΣΑΠ και ΔΑΠ 24ώρου, ημέρας και νύχτας, ήταν σημαντικά υψηλότερες στους UHTs συγκριτικά με τους NTs ($p<0,001$) (Πίνακας 1).

Συσχέτιση των NETs με παραμέτρους της αρτηριακής πίεσης στον πληθυσμό της μελέτης

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, το σύμπλεγμα MPO-DNA συσχετίστηκε σημαντικά με τις περισσότερες παραμέτρους της ΑΠ, εκτός από τη ΣΑΠ ιατρείου, την κεντρική ΣΑΠ 24ώρου, την κεντρική ΣΑΠ ημέρας και νύχτας (Πίνακας 2).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση (μετά από στάθμιση για τον ΔΜΣ, την αιμοσφαιρίνη, το ουρικό οξύ και τη hs-CRP), η υπέρταση αυτή καθαυτή παρέμεινε ο πιο ισχυρός και ανεξάρτητος παράγοντας που προβλέπει την παραγωγή NETs. Στη συνέχεια, προκειμένου να διευκρινιστεί περαιτέρω ποια παράμετρος της ΑΠ έχει τη σημαντικότερη συσχέτιση, διαπιστώθηκε ότι η περιφερική ΣΑΠ νύχτας ($F: 5,937$, $p=0,016$) αποτελεί τον πιο ισχυρό παράγοντα που προβλέπει τη μεσολαβούμενη από την υπέρταση παραγωγή NETs (Optimal scaling ANOVA, $p=0,028$) (Πίνακας 3).

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	UHTs (n=99)	NTs (n=40)	p
<i>Δημογραφικές παράμετροι</i>			
Άρρεν φύλο, n (%)	53 / 99 (53,5)	19 / 40 (47,5)	0,519
Ηλικία (έτη)	48,9 ± 8,34	47,4 ± 7,38	0,308
ΔΜΣ (kg/m ²)	29,5 ± 5,1	26,4 ± 4,4	0,002
Λόγος περιμέτρου μέσης/ισχύων (cm)	0,94 ± 0,08	0,91 ± 0,08	0,079
Κάπνισμα, ναι, n (%)	51 / 99 (51,5)	17 / 40 (42,5)	0,336
<i>Εργαστηριακές παράμετροι</i>			
Λευκά αιμοσφαίρια (x10 ³ /μl)	6,86 ± 1,7	6,30 ± 1,6	0,087
Ουδετερόφιλα (%)	58,5 ± 7,9	56,8 ± 8,5	0,243
Λεμφοκύτταρα (%)	31,3 ± 7,5	32,1 ± 7,5	0,563
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14,4 ± 1,4	13,8 ± 2,0	0,044
Αιματοκρίτης (%)	43,2 ± 3,7	41,8 ± 6,2	0,112
Αιμοπετάλια (x10 ³ /μl)	247,1 ± 56,0	242,7 ± 63,5	0,688
Γλυκόζη (mg/dl)	88,4 ± 8,5	87,0 ± 7,3	0,375
Κρεατινίνη (mg/dl)	0,86 ± 0,23	0,80 ± 0,14	0,141
Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,46 ± 1,36	4,94 ± 1,17	0,046
Κάλιο (mEq/L)	4,42 ± 0,41	4,33 ± 0,33	0,190
Νάτριο (mEq/L)	140,2 ± 2,2	139,7 ± 2,3	0,291
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	210,0 ± 35,6	200,6 ± 40,3	0,179
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	117,4 ± 54,4	107,7 ± 48,8	0,315
HDL (mg/dl)	47,9 ± 13,1	49,2 ± 9,9	0,566
LDL (mg/dl)	140,0 ± 30,2	129,5 ± 35,0	0,082
hs-CRP (mg/L)	0,41 ± 0,60	0,19 ± 0,19	0,025
<i>Επίπεδα NETs στο πλάσμα</i>			
MPO-DNA (αυθαίρετες μονάδες)	0,053 ± 0,057	0,032 ± 0,010	<0,001
<i>Παράμετροι αρτηριακής πίεσης</i>			
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	148,1 ± 17,2	120,4 ± 9,4	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	95,5 ± 12,1	76,1 ± 7,9	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)	142,9 ± 12,4	117,1 ± 6,4	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)	93,5 ± 9,4	76,0 ± 4,9	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	146,4 ± 11,6	120,0 ± 7,0	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	96,6 ± 9,2	78,8 ± 4,8	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	131,9 ± 17,0	109,1 ± 8,0	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	83,4 ± 12,0	68,8 ± 7,9	<0,001
Κεντρική ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)	138,9 ± 13,7	117,7 ± 8,9	<0,001
Κεντρική ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)	95,3 ± 9,6	77,1 ± 5,0	<0,001
Κεντρική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	140,9 ± 12,8	119,1 ± 9,0	<0,001
Κεντρική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	98,7 ± 9,3	80,0 ± 5,0	<0,001
Κεντρική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	130,5 ± 22,8	114,5 ± 10,9	<0,001
Κεντρική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	85,1 ± 12,8	69,9 ± 7,8	<0,001

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως: μέσος όρος ± τυπική απόκλιση. ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, HDL: High Density Lipoprotein (υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη), hsCRP: high-sensitivity C-Reactive Protein (υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), LDL: Low Density Lipoprotein (χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη), MPO: myeloperoxidase (μυελοϋπεροξειδάση), NETs: Neutrophil Extracellular Traps (ουδετεροφιλικές εξωκνιτάρειες παγίδες), NTs: νορμοτασικοί μάρτυρες, UHTs: νεοδιαγνωσμένοι, μη θεραπευόμενοι υπερτασικοί ασθενείς.

Πίνακας 2. Μονοπαράγοντική συσχέτιση μεταξύ MPO-DNA και παραμέτρων της αρτηριακής πίεσης.

	p
Υπέρταση	<0,001
ΣΑΠ ιατρείου	0,051
ΔΑΠ ιατρείου	0,017
Περιφερική ΣΑΠ 24ώρου	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ 24ώρου	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας	0,005
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας	0,010
Κεντρική ΣΑΠ 24ώρου	0,176
Κεντρική ΔΑΠ 24ώρου	0,001
Κεντρική ΣΑΠ ημέρας	0,083
Κεντρική ΔΑΠ ημέρας	0,001
Κεντρική ΣΑΠ νύχτας	0,822
Κεντρική ΔΑΠ νύχτας	0,020

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση; MPO: myeloperoxidase (μυελοϋπεροξειδάση)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή τη μελέτη διερευνήσαμε για πρώτη φορά τη σχέση των NETs και πιο συγκεκριμένα του συμπλέγματος MPO-DNA με τις παραμέτρους της ΑΠ, συμπεριλαμβανομένων της ΑΠ ιατρείου και των παραμέτρων της περιπατητικής περιφερικής

και κεντρικής ΑΠ σε μια ομάδα νεοδιαγνωσθέντων, μη θεραπευόμενων ασθενών με ιδιοπαθή ΑΥ.

Ως αποτέλεσμα, δείξαμε ότι τα επίπεδα MPO-DNA συσχετίζονται θετικά με την ΑΠ. Αξιοσημείωτα, η υπέρταση αποτέλεσε τον πιο σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα που προβλέπει το φορτίο της ΝΕΤωσης. Το παραπάνω εύρημα έχει ιδιαίτερη σημασία, καθώς καταδεικνύεται για πρώτη φορά το γεγονός ότι η υψηλή ΑΠ αυτή καθαυτή είναι ο ισχυρότερος παράγοντας που ευθύνεται για την αύξηση των NETs. Μάλιστα, τα παραπάνω αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ένα κλινικό περιβάλλον ενός ομοιογενούς πληθυσμού ασθενών με πρόσφατη έναρξη ιδιοπαθούς υπέρτασης χωρίς θεραπεία, καρδιαγγειακές συννοσηρότητες ή επιπλοκές που θα μπορούσαν να επηρεάσουν περαιτέρω την ΑΠ και τα επίπεδα των NETs. Μέχρι στιγμής, τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των NETs στο υπεραστικό μικροπεριβάλλον και τη σχέση τους με την ΑΠ είναι πολύ περιορισμένα. Σε μια προκαταρκτική κλινική μελέτη των Hofbauer T. και συνεργατών φάνηκε ότι οι NETs, όπως ανιχνεύονται από μια φθορίζουσα χρωστική, συσχετίζονται θετικά με την περιφερική ΑΠ σε μια ομάδα ασθενών με στεφανιαία νόσο αλλά όχι αμιγώς υπεραστικών. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ήδη φαρμακευτική θερα-

Πίνακας 3. Ποδυπαράγοντική συσχέτιση μεταξύ MPO-DNA και παραμέτρων της αρτηριακής πίεσης.

Ανεξάρτητες μεταβλητές	p	Συμμεταβλητές				ANOVA p για την εξαρτημένη μεταβλητή (MPO-DNA)
		ΔΜΣ	Αιμοσφαιρίνη	Ουρικό οξύ	hs-CRP	
				p		p
Υπέρταση	0,032	0,295	0,299	0,018	0,370	<0,001
ΣΑΠ ιατρείου	0,161	0,298	0,444	0,018	0,433	0,163
ΔΑΠ ιατρείου	0,178	0,251	0,350	0,019	0,368	0,158
Περιφερική ΣΑΠ 24ώρου	0,014	0,298	0,369	0,017	0,388	0,064
Περιφερική ΔΑΠ 24ώρου	0,026	0,761	0,910	0,083	0,585	0,292
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας	0,008	0,292	0,358	0,018	0,370	0,132
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας	0,377	0,239	0,420	0,017	0,392	0,201
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας	0,002	0,377	0,524	0,033	0,412	0,016
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας	0,006	0,407	0,480	0,035	0,376	0,035
Κεντρική ΣΑΠ 24ώρου	0,009	0,379	0,464	0,035	0,478	0,043
Κεντρική ΔΑΠ 24ώρου	0,151	0,244	0,397	0,016	0,395	0,151
Κεντρική ΣΑΠ ημέρας	0,005	0,400	0,430	0,029	0,465	0,029
Κεντρική ΔΑΠ ημέρας	0,255	0,259	0,393	0,018	0,390	0,176
Κεντρική ΣΑΠ νύχτας	0,064	0,332	0,488	0,023	0,450	0,117
Κεντρική ΔΑΠ νύχτας	0,002	0,372	0,483	0,037	0,369	0,023

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, hs-CRP: high-sensitivity C-Reactive Protein (υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), MPO: myeloperoxidase (μυελοϋπεροξειδάση).

πεία¹⁵. Πέραν αυτών των αποτελεσμάτων, σε μία προηγούμενη μελέτη μας δείξαμε ότι συγκριτικά με νορμοτασικούς μάρτυρες, οι ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση υπέρτασης που δεν λαμβάνουν θεραπεία παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων NETs, τα οποία σχετίζονται με υψηλή θρομβογόνο δραστηριότητα. Επιπλέον, δείξαμε ότι το πλάσμα των συγκεκριμένων υπέρτασικών, όταν επωάζεται με ουδετερόφιλα νορμοτασικών ατόμων, είναι σε θέση να δημιουργήσει NETs που φέρουν ιστικό παράγοντα με σημαντική θρομβωτική και ινωτική δράση, ενώ η αντιυπερτασική θεραπεία καταργεί το παραπάνω αποτέλεσμα, οδηγώντας επιπλέον σε σημαντικά ελαττωμένα επίπεδα NETs. Ως εκ τούτου, προτείναμε έναν πιθανό παθογενετικό ρόλο των NETs στην ιδιοπαθή υπέρταση, μέσω της θρομβοφλεγμονής¹⁶.

Στη συνέχεια, σε μια προσπάθεια να διευκρινιστεί ποια επιμέρους παράμετρος της ΑΠ έχει τη μεγαλύτερη προγνωστική αξία, διαπιστώσαμε ότι η περιφερική ΣΑΠ νύχτας ήταν ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας της μεσολαβούμενης από την υπέρταση ΝΕΤωσης. Η σημασία της νυχτερινής ΑΠ στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου αναδεικνύεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Στην πραγματικότητα, πολυάριθμα δεδομένα έχουν τεκμηριώσει ότι η νυχτερινή ΑΠ σχετίζεται στενά και ανεξάρτητα με τις βλάβες στα όργανα-στόχους, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη μελλοντική καρδιαγγειακή θνησιμότητα στους υπέρτασικούς ασθενείς και μάλιστα η προγνωστική της αξία υπερβαίνει αυτή της ΑΠ ιατρείου, της ΑΠ 24ώρου και ημέρας^{3,4,18}. Επίσης, σε πρωιμότερα στάδια, η νυχτερινή ΑΠ έχει συσχετιστεί με υποκλινική βλάβη οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της σιωπηλής εγκεφαλικής αγγειακής νόσου, της υπετροφίας της αριστερής κοιλίας και της αλβουμινουρίας^{19,20}. Συνεπώς, με βάση τα παραπάνω, το εύρημα της ισχυρής προγνωστικής αξίας της νυχτερινής πίεσης στην παρούσα μελέτη θα μπορούσε να αποτελέσει μία υπόθεση για την παθογενετική σχέση μεταξύ της νυχτερινής υπέρτασης και της αγγειακής βλάβης μέσω της ΝΕΤωσης. Η υπόθεση αυτή θα μπορούσε να ισχυροποιηθεί περαιτέρω λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η νυχτερινή πίεση επιδρά σημαντικά στην ενδοθηλιακή λειτουργία και στους δείκτες φλεγμονής, δύο κύριους παθογενετικούς μηχανισμούς αγγειακής βλάβης των NETs^{21,22,23}. Ωστόσο, κατά πόσο η νυχτερινή πίεση επάγει πραγματικά τη ΝΕΤωση, μένει να διευκρινιστεί σε μελλοντικές μελέτες.

ματικά τη ΝΕΤωση, μένει να διευκρινιστεί σε μελλοντικές μελέτες.

Συμπερασματικά, σε μια ομάδα νεοδιαγνωσθέντων, μη θεραπευόμενων υπέρτασικών ασθενών με ιδιοπαθή ΑΥ δείξαμε για πρώτη φορά ότι τα επίπεδα MPO-DNA συνδέονται σημαντικά με την ΑΠ, συμπεριλαμβανομένης της ΑΠ ιατρείου και των περισσότερων παραμέτρων της περιπατητικής περιφερικής και κεντρικής ΑΠ. Μάλιστα η υπέρταση, αυτή καθαυτή αποτέλεσε τον πιο ισχυρό παράγοντα ΝΕΤωσης, γεγονός που επιβεβαιώνει την ισχυρή σύνδεση μεταξύ υπέρτασης και ΝΕΤωσης από τα πρώιμα υποκλινικά στάδια. Αξιοσημείωτα, η περιφερική ΣΑΠ νύχτας αποτέλεσε τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα που μπορεί να προβλέψει τη ΝΕΤωση, αναδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο τη σημασία της νυχτερινής ΑΠ στη ΝΕΤωση και πιθανώς στην υπέρτασική αγγειακή βλάβη.

SUMMARY

A. Malliora, A. Lazaridis, P. Anyfanti, A.-M. Natsi, V. Papadopoulos, C. Antoniadou, E. Gavriilidis, K. Mastrogiannis, V. Kotsis, P. Skendros, E. Gkaliagkousi.

Netosis is strongly related with nighttime blood pressure in a cohort of newly diagnosed, treatment naïve hypertensive patients

Arterial Hypertension 2024; 33: 63-69.

Nighttime blood pressure (BP) is strongly and independently associated with target organ damage and cardiovascular events in hypertensive patients. In fact, its prognostic significance for future cardiovascular events exceeds that of other BP parameters. Over the last years, emphasis has been given on the role of innate immunity and especially neutrophil extracellular traps (NETs) in the thrombotic and inflammatory environment of cardiovascular disease. However, evidence regarding the association of NETs with hypertension is scarce. We recruited newly diagnosed, untreated patients with essential hypertension (UHTs) and healthy, normotensive individuals (NTs). Ambulatory BP monitoring was performed by using the Mobil-O-Graph device. Plasma levels of NETs including myeloperoxidase (MPO)-DNA complex were measured with ELISA. A total of 139 individuals including 99 UHTs and 40 NTs were included in the study. MPO-DNA levels were positively associated with most BP parameters. In multivariate analysis, hypertension was the strongest independent prognostic factor of NETs' burden ($p < 0.001$). Among the individual BP parameters, peripheral nighttime systolic BP (SBP) was the strongest factor ($F: 5.937$; $p = 0.016$) that predicts hypertension mediated NETosis

(Optimal Scaling ANOVA, $p=0.002$). In conclusion, in a cohort of newly diagnosed, untreated hypertensive patients NETs are strongly and positively associated with BP. Remarkably, nighttime BP is the strongest factor that predicts NETosis in the early stages of hypertension, highlighting that importance of nighttime BP in hypertension mediated NETosis and further vascular damage.

Key-words: hypertension, inflammation, neutrophil extracellular traps, nocturnal blood pressure

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
- O'Flynn AM, Dolan E, Curtin RJ, O'Brien E, Perry IJ, Kearney PM. Night-time blood pressure and target organ damage: A comparative analysis of absolute blood pressure and dipping status. *J Hypertens* 2015; 33(11): 2257-64.
- Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis: Practitioner-Based Nationwide JAMP Study. *Circulation* 2020; 142(19): 1810-20.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension* 2011; 57(1): 3-10.
- Lieb W, Enserro DM, Sullivan LM, Vasan RS. Residual cardiovascular risk in individuals on blood pressure-lowering treatment. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(11): 1-10.
- Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2018; 215(2): 719.
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19(8): 517-32.
- Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity. *J Leukoc Biol* 2020; 108(1): 377-96.
- McCarthy CG, Saha P, Golonka RM, Wenceslau CF, Joe B, Vijay-Kumar M. Innate immune cells and hypertension: Neutrophils and neutrophil extracellular traps (nets). *Compr Physiol* 2021; 11(2): 1575-89.
- Block H, Rossaint J, Zarbock A. The Fatal Circle of NETs and NET-Associated DAMPs Contributing to Organ Dysfunction. *Cells* 2022; 11(12): 1919.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* (80-) 2004; 303(5663): 1532-5.
- Qi H, Yang S, Zhang L. Endothelial dysfunction in atherosclerosis and thrombosis. *Front Immunol* 2017; 8: 928.
- Döring Y, Soehnlein O, Weber C. Neutrophil extracellular traps in atherosclerosis and atherothrombosis. *Circ Res* 2017; 120(4): 736-43.
- Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Montecucco F. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cells* 2020; 9(1): 1-17.
- Hofbauer T, Scherz T, Müller J, et al. Arterial hypertension enhances neutrophil extracellular trap formation via an angiotensin-II-dependent pathway. *Atherosclerosis* 2017; 263(2017): e67-8.
- Chrysanthopoulou A, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Angiotensin II triggers release of neutrophil extracellular traps, linking thromboinflammation with essential hypertension. *JCI Insight* 2021; 6(18).
- Caudrillier A, Kessenbrock K, Gilliss BM, et al. Platelets induce neutrophil extracellular traps in transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2012; 122(7): 2661-71.
- Anyfanti P, Malliora A, Chionidou A, Mastrogiannis K, Lazaridis A, Gkaliagkousi E. Clinical Significance of Nocturnal Hypertension and Nighttime Blood Pressure Dipping in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2023; 26(2): 69-80.
- Henskens LHG, Van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, De Leeuw PW, Lodder J. Brain microbleeds are associated with ambulatory blood pressure levels in a hypertensive population. *Hypertension* 2008; 51(1): 62-8.
- Ishikawa J, Hoshida S, Eguchi K, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Nighttime home blood pressure and the risk of hypertensive target organ damage. *Hypertension* 2012; 60(4): 921-8.
- Konrad T, Franke S, Schneider F, Bär F, Vetter G, Winkler K. Nocturnal blood pressure but not insulin resistance influences endothelial function in treated hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2011; 25(1): 18-24.
- Higashi Y, Nakagawa K, Kimura M, et al. Circadian variation of blood pressure and endothelial function in patients with essential hypertension: A comparison of dippers and non-dippers. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(11): 2039-43.
- Turak O, Özcan F, Tok D, et al. Serum Uric Acid, Inflammation, and Nondipping Circadian Pattern in Essential Hypertension. *J Clin Hypertens* 2013; 15(1): 7-13.