



* Η σχετιζόμενη με την αρτηριακή υπέρταση νέτωση εξαρτάται ισχυρά από τη νυκτερινή αρτηριακή πίεση σε μια κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων μη θεραπευόμενων υπέρτασικών ασθενών

A. Μαλλιώρα¹

A. Λαζαρίδης¹

A.M. Νάτση²

B. Παπαδόπουλος²

X. Αντωνιάδου²

E. Γαβριηλίδης²

K. Μαστρογιάννης¹

Π. Σκένδρος²

B. Κώτσης¹

E. Γκαλιαγκούση¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νυκτερινή υπέρταση συνδέεται ισχυρά και ανεξάρτητα με τη βλάβη οργάνων-στόχων και τον καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και στους υπέρτασικούς ασθενείς¹. Μάλιστα, στο πλαίσιο αυτό, πληθώρα δεδομένων έχει επιβεβαιώσει την προγνωστική σημασία της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), δείχνοντας ότι μπορεί να προβλέψει τα καρδιαγγειακά συμβάματα πιο ισχυρά συγκριτικά με την ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας².

Την τελευταία δεκαετία, έχει αναδειχθεί ο ρόλος της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Οι εξωκυττάριες ουδετεροφιλικές παγίδες (NETs) είναι ένα πλέγμα εξωκυττάρων ινών, οι οποίες αποτελούνται κυρίως από DNA και κιτρολινωμένη ιστόνη 3 (CitH3), καθώς και μια πληθώρα άλλων προσκολλημένων βιοδραστικών πρωτεϊνών, όπως η μυελοϋπεροξειδάση (MPO), η ελαστάση των ουδετερόφιλων, η καθεψίνη G κ.ά. Χαρακτηριστικά, οι NETs αποτελούν έναν προστατευτικό ανοσιακό μηχανισμό των ουδετερόφιλων ως απάντηση στην εισβολή λοιμωδών παρα-

γόντων³. Από την άλλη πλευρά, έχει δειχθεί ότι οι NETs έχουν σημαντικές προ-οξειδωτικές, προ-φλεγμονώδεις και προ-θρομβωτικές ιδιότητες. Μάλιστα, έχει φανεί ότι σε περιπτώσεις εκσεσημασμένης ανοσιακής διέγερσης, εμφανίζεται υπερβολική παραγωγή NETs (NETωση) που επάγει ισχυρά τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, τη θρόμβωση και την αθηροσκλήρωση⁴.

Παρά το γεγονός ότι η NETωση εμπλέκεται ενεργά στην παθοφυσιολογία των φλεγμονωδών και καρδιαγγειακών νοσημάτων, επί του παρόντος τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο των NETs στην υπέρταση είναι ελάχιστα⁴. Σε μια πρόσφατη μελέτη από την ομάδα μας σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσθείσα ιδιοπαθή υπέρταση χωρίς θεραπεία, τα NETs βρέθηκαν σημαντικά αυξημένα στους υπέρτασικούς ασθενείς συγκριτικά με τους νορμοτασικούς μάρτυρες⁵.

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι η περαιτέρω διερεύνηση του ρόλου των NETs στην υπέρταση. Για τον λόγο μετρήθηκαν τα επίπεδα των NETs σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση άνευ θεραπείας (UHTs) και συγ-

* Η εργασία έχει πάρει βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

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

² Α' Παθολογική Κλινική και Εργαστήριο Μοριακής Αιματολογίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Καθηγήτρια Παθολογίας-Υπέρτασης • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» • Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέα Ευκαρπία • Τ.Κ. 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310991532 • E-mail: eugalant@yahoo.com

κρίθηκαν με αυτά υγιών, νορμοτασικών μαρτύρων (NTs). Περαιτέρω, συσχετίστηκαν τα επίπεδα των NETs με παραμέτρους της ΑΠ, συμπεριλαμβανομένης της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής περιφερικής και κεντρικής ΑΠ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Στη μελέτη εντάχθηκαν προοπτικά UHTs από το Κέντρο Αριστείας για την Υπέρταση της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου «Παπαγεωργίου» και NTs. Τα κριτήρια ένταξης για τους υπερτασικούς ασθενείς ήταν: (i) ηλικία ≥ 18 ετών, (ii) απουσία δευτεροπαθούς υπέρτασης, (iii) απουσία κλινικά εμφανούς καρδιαγγειακής νόσου, σακχαρώδους διαβήτη, νεφρικής, λοιμώδους, φλεγμονώδους ή νεοπλασματικής νόσου ή άλλων σημαντικών συννοσηροτήτων, (iv) μη χρήση αντιυπερτασικού ή άλλου καρδιαγγειακού φαρμάκου. Πριν από την ένταξη στη μελέτη λήφθηκε έγγραφη συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από όλους τους συμμετέχοντες. Το πρωτόκολλο της μελέτης διεξήχθη σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης.

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε μετρήσεις ΑΠ ιατρείου χρησιμοποιώντας πιστοποιημένο πιεσόμετρο βραχίονα (Microlife Exact BP, Microlife AG, Widnau, Ελβετία), καθώς επίσης και σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ, χρησιμοποιώντας την πιστοποιημένη συσκευή Mobil-O-Graph-NG (IEM, Stolberg, Γερμανία). Η υπέρταση ορίστηκε σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης ως ΑΠ ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg και περιπατητική ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας $\geq 135/85$ mmHg.

Σε όλους τους συμμετέχοντες προσδιορίστηκαν υπό συνθήκες νηστείας τα παρακάτω: γλυκόζη πλάσματος, λιπιδαιμικό προφίλ, ουρικό οξύ, κάλιο, νάτριο, νεφρική λειτουργία και υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP). Η δευτεροπαθής υπέρταση αποκλείστηκε με τη χρήση των ενδεδειγμένων εργαστηριακών διαδικασιών μόνο σε ασθενείς με υψηλή κλινική υποψία.

Τα σύμπλοκα MPO-DNA, ως δείκτες ειδικοί των NETs, μετρήθηκαν σε πλάσμα EDTA, σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή (Cell Death Detection ELISA Kit, 11544675001, Merck, Kenilworth, New Jersey, USA).

Τέλος, η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού IBM SPSS Statistics, έκδοση 26.0.0.0, για Windows.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

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), συνταριασμένοι ως προς ηλικία, φύλο, αναλογία περιμέτρου μέσης/ισχύων και καπνιστικές συνήθειες. Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης περιγράφονται στον Πίνακα 1.

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά ούτε ως προς τις εργαστηριακές παραμέτρους, με εξαίρεση τον δείκτη μάζας σώματος ($\Delta\text{ΜΣ}$) ($29,5 \pm 5,1$ vs $26,4 \pm 4,4$, $p = 0,002$), την αιμοσφαιρίνη ($14,4 \pm 1,4$ vs $13,8 \pm 2,0$, $p = 0,044$), το ουρικό οξύ ($5,46 \pm 1,36$ vs $4,94 \pm 1,17$, $p = 0,041$) και την hsCRP ($0,41 \pm 0,60$ vs $0,19 \pm 0,19$, $p = 0,025$), τα οποία ήταν υψηλότερα στους UHTs συγκριτικά με τους NTs. Επίσης, τα επίπεδα MPO-DNA στο πλάσμα ήταν υψηλότερα στους UHTs συγκριτικά με τους NTs ($0,053 \pm 0,057$ vs $0,032 \pm 0,010$, $p < 0,001$). Όπως ήταν αναμενόμενο, όλες οι παράμετροι ΑΠ ιατρείου και περιπατητικής ΑΠ ήταν υψηλότερες στους UHTs συγκριτικά με τους NTs ($p < 0,001$) (Πίνακας 1).

Αναφορικά με τη συσχέτιση των NETs με τις παραμέτρους της ΑΠ, οι περισσότερες παράμετροι της ΑΠ συσχετίστηκαν με τα επίπεδα των MPO-DNA στη μονοπαραγοντική ανάλυση, εκτός από τη συστολική ΑΠ ($\Sigma\text{ΑΠ}$) ιατρείου, την περιπατητική κεντρική $\Sigma\text{ΑΠ}$ 24ώρου και την περιπατητική κεντρική $\Sigma\text{ΑΠ}$ ημέρας και νύχτας (Πίνακας 2). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μετά από στάθμιση για $\Delta\text{ΜΣ}$, αιμοσφαιρίνη, ουρικό οξύ και hsCRP, η υπέρταση αυτή καθαυτή ακολουθούμενη από ορισμένες παραμέτρους της ΑΠ, συμπεριλαμβανομένων των περιπατητικής $\Sigma\text{ΑΠ}$ και διαστολικής ΑΠ ($\Delta\text{ΑΠ}$) 24ώρου, περιπατητικής περιφερικής $\Sigma\text{ΑΠ}$ ημέρας, περιφερικής $\Sigma\text{ΑΠ}$ και $\Delta\text{ΑΠ}$ νύχτας, κεντρικής $\Sigma\text{ΑΠ}$ 24ώρου και ημέρας και κεντρικής $\Delta\text{ΑΠ}$ νύχτας, αποτέλεσε τον πιο σημαντικό προγνωστικό παράγοντα που προβλέπουν τη NETωση. Χαρακτηριστικά, μεταξύ όλων των παραμέτρων της ΑΠ, η περιπατητική περιφερική $\Sigma\text{ΑΠ}$ νύχτας ($F: 5,937$, $p = 0,016$) αναδείχθηκε ως ο πιο ισχυρός ανεξάρτητος παράγοντας που μπορεί να προβλέπει την μεσολαβούμενη από την υπέρταση NETωση (Optimal scaling ANOVA, $p = 0,028$) (Πίνακας 2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σε μια κοόρτη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση χωρίς αγωγή οι NETs

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 (×10 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
MCV (fl)	87,8 ± 8,5	88,7 ± 9,7	0,584
Αιμοπετάλια (×10 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
K ⁺ (mEq/L)	4,42 ± 0,41	4,33 ± 0,33	0,190
Na ⁺ (mEq/L)	140,2 ± 2,2	139,7 ± 2,3	0,291
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
hsCRP (mg/L)	0,41 ± 0,60	0,19 ± 0,19	0,025
<i>Επίπεδα NETs στο πλάσμα</i>			
MPO-DNA (arbitrary units)	0,053 ± 0,057	0,032 ± 0,010	<0,001
<i>Παράμετροι ΑΠ</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.

* p = 0,039 με το τεστ Mann-Whitney U, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική 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), MCV: mean corpuscular volume (μέσος όγκος ερυθρών), MPO: μυελοϋπεροξειδάση, NETs: neutrophil extracellular traps (εξωκυττάρειες ουδετεροφιλικές παγίδες), NTs: νορμιστασικοί, UHTs: untreated hypertensives (νεοδιαγνωσμένοι υπέρταστοι ασθενείς χωρίς θεραπεία)

Πίνακας 2. Συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων NETs και των παραμέτρων της ΑΠ στον συνολικό πληθυσμό.

Παράγων	Μονοπαραγοντική	Πολυπαραγοντική
	ανάλυση	ανάλυση
	p	p
Υπέρταση	<0,001*	0,032*
ΣΑΠ ιατρείου	0,051	0,161
ΔΑΠ ιατρείου	0,017	0,178
Περιφερική ΣΑΠ 24ώρου	<0,001*	0,014
Περιφερική ΔΑΠ 24ώρου	<0,001*	0,026
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας	<0,001*	0,008
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας	0,005*	0,377
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας	<0,001*	0,002*
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας	0,010*	0,006*
Κεντρική ΣΑΠ 24ώρου	0,176	0,009*
Κεντρική ΔΑΠ 24ώρου	0,001*	0,151
Κεντρική ΣΑΠ ημέρας	0,083	0,005*
Κεντρική ΔΑΠ ημέρας	0,001*	0,255
Κεντρική ΣΑΠ νύχτας	0,822	0,064
Κεντρική ΔΑΠ νύχτας	0,020*	0,002*

* Overall ANOVA p-value < 0,05, NETs: neutrophil extracellular traps (εξωκυττάρειες ουδετεροφιλικές παγίδες), ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση

και πιο συγκεκριμένα τα σύμπλοκα MPO-DNA παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με την ΑΠ, συμπεριλαμβανομένης της ΑΠ ιατρείου και της περιπατητικής περιφερικής και κεντρικής ΑΠ. Αξιοσημείωτα, η περιφερική νυχτερινή ΣΑΠ αποτέλεσε τον ισχυρότερο, ανεξάρτητο παράγοντα που μπορεί να προβλέψει τη ΝΕΤωση, επισημαίνοντας με αυτό τον τρόπο τη σπουδαιότητα της νυχτερινής ΑΠ. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των NETs στην υπέρταση και τη μεσολαβούμενη από την υπέρταση βλάβη οργάνων-στόχων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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.
2. 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.
3. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al. Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* 2004; 303(5663): 1532-5.
4. Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, Montecucco F. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cells* 2020; 9(1): 1-17.
5. 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).