

Επίδραση της φλεγμονώδους διέγερσης στην αρτηριακή σκλήρυνση υπερτασικών ασθενών*

Α.Ι. Ζερβουδάκη
Γ.Π. Βυσσούλης
Γ.Χ. Αντωνακούδης
Α.-Ι. Δ. Δεληγεώργης
Δ.Μ. Τούσουλης
Χ.Β. Βλαχόπουλος
Π.Γ. Πιέτρη
Χ.Ι. Στεφανάδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Η αρτηριακή σκλήρυνση και η φλεγμονή φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σκοπός της μελέτης είναι να εκτιμήσει την πιθανή επίδραση της φλεγμονώδους διεργασίας στην αρτηριακή σκλήρυνση υπερτασικών ασθενών. *Υλικό και Μέθοδοι.* Μελετήθηκαν 336 άτομα με χρόνια ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Ο πληθυσμός της μελέτης υποβλήθηκε σε πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο. Η υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP) και το αμυλοειδές Α του ορού (SAA) μετρήθηκαν με νεφελομετρία. Η ΑΠ, ο δείκτης ενίσχυσης και η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (PWV) μεταξύ καρωτίδας-μηριαίας αρτηρίας μετρήθηκαν στην ύπτια θέση. *Αποτελέσματα.* Διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της hsCRP ($r=0.215$, $p=0.005$) και του SAA ($r=0.303$, $p=0.0001$) με την PWV μόνο στους άνδρες. Ωστόσο, περαιτέρω εξομάλυνση των συσχετίσεων ως προς την ηλικία, τη συστολική, τη διαστολική ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα απέτυχε να τεκμηριώσει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δεικτών φλεγμονής, της hsCRP και του SAA και των δεικτών αρτηριακής σκλήρυνσης. *Συμπεράσματα.* Τα πρώτα αποτελέσματα από τη μελέτη μη επιλεγμένου υπερτασικού πληθυσμού δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της CRP, του SAA και των δεικτών αρτηριακής σκλήρυνσης. Περαιτέρω ανάλυση σε μεγαλύτερο αριθμό υπερτασικών ασθενών απαιτείται για να τεκμηριωθεί η ύπαρξη ή όχι της συσχέτισης δεικτών υποκλινικής φλεγμονής με τους δείκτες αρτηριακής σκλήρυνσης σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με την εμφάνιση δομικών, λειτουργικών και μηχανικών μεταβολών σε μικρές και μεγάλες αρτηρίες. Οι μεταβολές αυτές οδηγούν σε μείωση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος¹. Η αρτηριακή σκλήρυνση αναγνωρίζεται σήμερα ως σημαντικός παράγοντας ολικού και καρδιαγγειακού κινδύνου και, σε υπερτασικούς ασθενείς, εμφανίζει στενότερη συσχέτιση με τον κίνδυνο για κάθε τιμή της αρτηριακής

Μονάδα Υπέρτασης
Α' Καρδιολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών
Ιπποκράτειο Π.Γ.Ν.Α.

* Η εργασία ανακοινώθηκε στο 9ο Πανελλήνιο Συνέδριο Αρτηριακής Υπέρτασης (17-19 Ματίου 2005, Αθήνα) και έλαβε το τρίτο βραβείο του διαγωνισμού.

πίεσης^{2,3}. Επιπλέον, η αρτηριακή σκληρία πιθανά εμπλέκεται άμεσα στους μηχανισμούς της αθηροσκληρώσεως⁴.

Η αρτηριακή υπέρταση φαίνεται ότι σχετίζεται και με τη φλεγμονώδη διαδικασία. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η αυξημένη αρτηριακή πίεση μπορεί να προάγει την έκφραση κυτταροκινών από το αγγειακό ενδοθήλιο και να διεγείρει τη φλεγμονώδη διεργασία⁵. Επιπλέον, κλινικές μελέτες σε υγιή άτομα έχουν δείξει συσχέτιση της αρτηριακής πίεσης και της πίεσης σφυγμού με φλεγμονώδεις δείκτες, όπως είναι η hsCRP (υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη) και το διαλυτό ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης-1 (sICAM-1)⁶. Η φλεγμονώδης διαδικασία παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης. Μεγάλες επιδημιολογικές, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αυξημένα επίπεδα της hsCRP είναι ισχυρός προγνωστικός δείκτης αθηροσκληρωτικών επεισοδίων σε κλινικά υγιείς άντρες και γυναίκες, ενώ επίσης η αυξημένη hsCRP αποτελεί δείκτη υποκλινικής αθηρωμάτωσης και εμπλέκεται στην εξέλιξη της αθηρωσκλήρυνσης⁷. Το αμιλοειδές Α του ορού (SAA) θεωρείται επίσης μη ειδικός φλεγμονώδης δείκτης και μάλιστα εξαιτίας του διαφορετικού τύπου απάντησης στην οξεία φλεγμονή, έχει προταθεί ως καλύτερος δείκτης της φλεγμονώδους διαδικασίας συγκριτικά με τη CRP⁸.

Επομένως, η μελέτη της πιθανής συσχέτισης της αρτηριακής δυσκαμψίας και φλεγμονής σε υπερτασικό πληθυσμό αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού τόσο η αρτηριακή σκληρία όσο και η παρουσία αυξημένων επιπέδων φλεγμονωδών δεικτών φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εκτιμήσει την πιθανή συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας με την CRP και το SAA, ως δείκτες φλεγμονής χαμηλού βαθμού, σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ασθενείς

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από 336 υπερτασικούς ασθενείς (μέση ηλικία $54,2 \pm 11,1$ χρόνων). Η μελέτη περιέλαβε ασθενείς με χρόνια ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή υπέρταση, οριζόμενη ως συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) σε καθιστή θέση >140 mmHg και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) >90 mmHg που επιβεβαιώθηκε με

24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ $>135/85$ mmHg), χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Για κάθε υπερτασικό άτομο συμπληρώθηκε ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό. Καταγράφηκαν επίσης οι καπνιστικές συνήθειες και η χρήση αλκοόλ. Η αρτηριακή υπέρταση ήταν ιδιοπαθής, σταδίου I ή II, όπως επιβεβαιώθηκε από τον κατάλληλο κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο. Ασθενείς με κλινικά έκδηλη στεφανιαία νόσο, χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, ιστορικό κακοήθειας, χρήση αντιφλεγμονωδών ή στεροειδών φαρμάκων αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Επιπλέον δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη ασθενείς με κλινική ή εργαστηριακή υποψία (βασισμένη στον αριθμό των λευκοκυττάρων του αίματος) οξείας λοίμωξης.

Σωματομετρικά χαρακτηριστικά και Εργαστηριακές μετρήσεις

Σε κάθε ασθενή μετρήθηκαν το ύψος, το βάρος, η μέση και η περιφέρεια, ενώ υπολογίστηκε και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πλήρη εργαστηριακό έλεγχο (αιματολογικός έλεγχος, έλεγχος λιπιδίων, ηπατικής, νεφρικής λειτουργίας) και έλεγχο δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης με βάση τις οδηγίες του 2003 της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης. Τα δείγματα αίματος συλλέχθηκαν τις πρωινές ώρες, μεταξύ 8.00 και 9.00, μετά από ολονύκτια νηστεία. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν και αποθηκεύτηκαν στους -80 βαθμούς Κελσίου. Η hsCRP και το SAA μετρήθηκε στο πλάσμα των υπερτασικών ασθενών με τη μέθοδο της νεφελομετρίας (Dade Behring High Sensitivity CRP Assay, Marburg, Germany).

Δείκτες αρτηριακή σκληρίας

Οι αιμοδυναμικές μετρήσεις έγιναν το πρωί, σε περιβάλλον με σταθερή θερμοκρασία. Η ΣΑΠ, η ΔΑΠ και οι σφύξεις μετρήθηκαν και στα δύο χέρια, τουλάχιστον δύο φορές, με σφυγμομανόμετρο αυτόματης καταγραφής (Omron M4-I, CE 0197, The Netherlands).

Το περιφερικό σφυγμικό κύμα καταγράφηκε μη επεμβατικά από την κερκιδική αρτηρία, με τη μέθοδο της τονομετρίας (applanation tonometry). Από την καταγραφή του περιφερικού σφυγμικού κύματος της κερκιδικής αρτηρίας προκύπτει το σφυγμικό κύμα της αορτής, με τη μέθοδο της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος (Sphygmocor, Atcor Medical, Australia)). Η μέθοδος της ανάλυσης του σφυγμικού κύματος με τη λειτουργία της αναγωγής (transfer

function) έχει δειχθεί ότι εκτιμά με ακρίβεια το κεντρικό αορτικό κύμα και τα χαρακτηριστικά του, με την παραδοχή ότι η βραχιόνια και η κερκιδική ΣΑΠ/ΔΑΠ και η μέση ΑΠ (ΜΑΠ) είναι ταυτόσημες, εφόσον η ενίσχυση του σφυγμικού κύματος μεταξύ των δύο θέσεων είναι αμελητέα. Ο δείκτης ενίσχυσης του αορτικού σφυγμικού κύματος (ΑΙx) και ο χρόνος εμφάνισης των ανακλώμενων κυμάτων (Tr) εκτιμήθηκαν από το κεντρικό αορτικό κύμα⁹.

Ένα σφυγμικό κύμα που γεννάται από την καρδιακή συστολή κινείται κατά μήκος του αρτηριακού δένδρου προς την περιφέρεια και ανακλάται από την περιφέρεια. Έτσι, σε κάθε σημείο του αρτηριακού δένδρου το καταγραφόμενο κύμα πίεσης είναι η συνισταμένη ενός κύματος που οδεύει προς την περιφέρεια και του ανακλώμενου αυτού από περιφερικές θέσεις. Η αύξηση που προκαλείται στη συστολική πίεση από την πρόωμη επιστροφή του ανακλώμενου κύματος είναι η πίεση ενίσχυσης (AuP) και αποτελεί το επιπλέον φορτίο που έχει να αντιμετωπίσει η αριστερή κοιλία εξαιτίας του ανακλώμενου κύματος. Ο ΑΙx, εκφραζόμενος σε εκατοστιαία αναλογία, υπολογίστηκε από το πηλίκο της πίεσης ενίσχυσης προς την πίεση σφυγμού. Ο δείκτης ενίσχυσης (ΑΙx) είναι μέτρο της συμβολής του ανακλώμενου κύματος στο αορτικό κύμα και εξαρτάται από την ταχύτητα, το μέγεθος και τη θέση ανάκλασης του σφυγμικού κύματος. Ο ΑΙx επηρεάζεται από διάφορες παραμέτρους, όπως η καρδιακή συχνότητα, η καρδιακή ανεπάρκεια, η αντιυπερτασική θεραπεία και, όταν όλες οι παραπάνω παράμετροι είναι σταθερές, αποτελεί μέτρο της αρτηριακής σκληρίας. Επίσης, τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι ο ΑΙx μπορεί να αποτελεί έναν επιπλέον χρήσιμο δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁰. Ο χρόνος για την επιστροφή του ανακλώμενου κύματος από τις κύριες θέσεις ανάκλασης, μετράται ως η καθυστέρηση μεταξύ της βάσης του αρχικού σφυγμικού κύματος και της βάσης του ανακλώμενου κύματος. Ο Tr είναι ο χρόνος που απαιτείται για να ταξιδέψει το σφυγμικό κύμα από την καρδιά στην περιφέρεια και να επιστρέψει σε αυτή. Σχετίζεται με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος στην αορτή (PWV) και μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως έμμεσο μέτρο της PWV της αορτής¹¹.

Επιπλέον, μετρήθηκε η PWV μεταξύ καρωτίδας και μηριαίας αρτηρίας, που αποτελεί δείκτη της αρτηριακής σκληρίας. Ο δείκτης υπολογίστηκε με αυτόματη συσκευή (Complior SP, Artech Medical, France), που επιτρέπει τη συνεχή, ταυτόχρονη καταγραφή των σφυγμικών κυμάτων και τον αυτόματο

υπολογισμό της PWV. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος υπολογίστηκε από το μετρούμενο χρόνο αγωγής του σφυγμικού κύματος και την απόσταση μεταξύ των δύο θέσεων του αρτηριακού δένδρου, σύμφωνα με την εξίσωση: $PWV (m/sec) = \text{απόσταση} / \text{χρόνος αγωγής}$ ¹¹. Ο αριθμητής στην παραπάνω εξίσωση είναι η απόσταση μεταξύ υπερστερνικής εντομής και μηριαίας αρτηρίας μείον την απόσταση μεταξύ του καρωτιδικού σημείου τοποθέτησης του αισθητήρα της συσκευής και της υπερστερνικής εντομής, όπως αυτές οι αποστάσεις μετρώνται στην επιφάνεια του σώματος του εξεταζόμενου ατόμου. Ο χρόνος αγωγής του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας-μηριαίας υπολογίζεται αυτόματα από τη συσκευή Complior SP. Η PWV υπολογίζεται αυτόματα ως ο μέσος όρος από 10 καρδιακούς κύκλους.

Στατιστική ανάλυση

Οι μετρήσεις εκφράζονται σε μέσες τιμές \pm SD. Για την στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Η παραμετρική μέθοδος διερεύνησης της στατιστικής συσχέτισης ποσοτικών χαρακτηριστικών κατά Pearson χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση τυχών συσχετίσεων μεταξύ των εκτιμώμενων παραμέτρων αυτής της μελέτης. Η διαφορά μεταξύ δύο μέσων τιμών θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική για $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα κλινικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των 336 υπερτασικών ατόμων περιλαμβάνονται στον πίνακα 1.

Οι συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της hsCRP και του SAA και των δεικτών αρτηριακής σκληρίας στο σύνολο του υπερτασικού πληθυσμού και μετά από εξομάλυνση ως προς το φύλο, εμφανίζονται στον πίνακα 2.

Κατά την αξιολόγηση των διαφορών μεταξύ ανδρών (N=173)-γυναικών (N=163) διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες εμφάνιζαν σημαντικά χαμηλότερη τιμή ΑΙx συγκριτικά με τις υπερτασικές γυναίκες (24,1 έναντι 34,0, $p < 0.00001$), ενώ είχαν σημαντικά υψηλότερη τιμή στο δείκτη Tr (142,0 έναντι 132,9, $p < 0.00001$). Οι δείκτες φλεγμονής hsCRP και SAA δεν διέφεραν μεταξύ ανδρών και γυναικών (1,91 έναντι 1,91, 4,75 έναντι 5,02 αντίστοιχα, $p = NS$). Στο σύνολο του υπερτασικού πληθυσμού βρέθηκε οριακή, αλλά στατιστικά σημαντική συσχέ-

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Ηλικία (έτη)	54,2 ± 11,1
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	173 / 163
ΔΜΣ (kg/m ²)	27,9 ± 4,5
Μέση/περιφέρεια	0,877 ± 0,084
ΣΑΠ (mmHg)	163,0 ± 10,0
ΔΑΠ (mmHg)	100 ± 6,7
Πίεση σφυγμού (mmHg)	62,6 ± 12,4
Καρδιακή συχν, (σφ./λ)	75,7 ± 6,1
ΑΙx (%)	28,9 ± 10,7
Tr (msec)	137,6 ± 11,0
PWV (m/sec)	7,75 ± 1,64
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	209 ± 38
HDL(mg/dL)	50,7 ± 11,9
LDL (mg/dL)	135 ± 34
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	114 ± 56
Κάπνισμα (%)	33,6
Σακχαρώδης Διαβήτης (%)	3,6
Υπερτροφία Αρ, Κοιλίας (%)	21,7
Αριθμός λευκών (αρ/κχ)	6454 ± 1614
hsCRP (mg/L)	1,91 ± 2,16
SAA (mg/L)	4,88 ± 2,81

τιση μεταξύ του SAA και της PWV, ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση ($p=NS$) μεταξύ του ΑΙx και του Tr. Εξάλλου, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της hsCRP και των ανωτέρω δεικτών αρτηριακής σκληρίας. Μετά από εξομάλυνση ως προς το φύλο, η συσχέτιση παρέμεινε σημαντική μεταξύ του SAA και της PWV ($r=0.303$, $p<0.0001$) μόνο στους άνδρες. Επιπλέον, στους άνδρες διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της hsCRP και της PWV ($r=0.215$, $p<0.005$). Περαιτέρω εξομάλυνση των συσχετίσεων ως προς την ηλικία, τη συστολική, τη διαστολική αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα απέτυχε να τεκμηριώσει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δεικτών φλεγμονής, της hsCRP, του SAA και των δεικτών αρτηριακής σκληρίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η αρτηριακή σκληρία έχει πρόσφατα αναγνωρισθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Έτσι, αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον η αναγνώριση παραγόντων που μπορεί να δρουν ρυθμιστικά και ιδιαίτερα να αυξάνουν την αρτηριακή σκληρία. Σε αυτό το ερευνητικό πλαίσιο έχει ιδιαίτερη σημασία η μελέτη της πιθανής συσχέτισης της υποκλινικής φλεγμονής με τη μείωση των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών σε υπερτασικά άτομα.

Πρόσφατες μελέτες έχουν υπογραμμίσει το δυ-

Πίνακας 2. Συσχετίσεις των δεικτών φλεγμονής με τους δείκτες αρτηριακής σκληρίας, κατά φύλο

		hsCRP	SAA
Άνδρες	ΑΙx	-0.045	0.001
	Tr	-0.088	-0.116
	PWV	0.215**	0.303***
Γυναίκες	ΑΙx	-0.236	-0.217
	Tr	0.051	0.070
	PWV	-0.071	-0.083
Σύνολο	ΑΙx	-0.117	-0.056
	Tr	-0.023	-0.057
	PWV	0.071	0.121*

* $p=0.03$, ** $p=0.005$, *** $p=0.0001$

νητικό ρόλο των χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων, φλεγμονή υψηλού βαθμού, στην έκπτωση της αγγειακής λειτουργικότητας και την αυξημένη αρτηριακή σκληρία. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα εμφανίζουν σκληρότερες, πιο «δύσκαμπτες» αρτηρίες συγκριτικά με μη πάσχοντες¹². Ομοίως, έχει βρεθεί ότι σε γυναίκες με συστηματικό ερυθματώδη λύκο, φλεγμονώδεις δείκτες εμφάνιζαν ισχυρή συσχέτιση με δείκτες αρτηριακής σκληρίας¹³.

Ανάλογα, η χρόνια φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος, φλεγμονή χαμηλού βαθμού, μπορεί, πιθανά μέσω έκπτωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας, να σχετίζεται με τις μεταβολές των ελαστικών ιδιοτήτων των αρτηριών στην αρτηριακή υπέρταση. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η hsCRP δεν αποτελεί μόνο προγνωστικό δείκτη αθηροσκληρωτικών συμβαμάτων αλλά εμπλέκεται επίσης στην παθογένεια της αθηρωματικής διαδικασίας. Η hsCRP σε συγκεντρώσεις που σχετίζονται με αγγειακή νόσο, διεγείρει την έκφραση ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης, τη σύνθεση χυμοκινών, την πρόσληψη της LDL χοληστερόλης από τα μακροφάγα, ρυθμίζει την παραγωγή ενδοθηλιο-εξαρτώμενων αγγειοδραστικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένης της σύνθεσης του NO στο αγγειακό ενδοθήλιο^{14,15}. Το NO αποτελεί ρυθμιστικό παράγοντα των ελαστικών ιδιοτήτων των μεγάλων αρτηριών. Έτσι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ίσως αποτελεί έναν πιθανό συνδετικό κρίκο μεταξύ παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερχοληστερολαιμία, και της πρόωμης εμφάνισης αρτηριακής σκληρίας.

Αντιστρόφως, η αρτηριακή σκληρία θα μπο-

ρούσε να διεγείρει τη φλεγμονώδη διεργασία στο αγγειακό τοίχωμα υπερτασικών ατόμων. Έτσι, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι μεταβολές της διατημητικής τάσης που ασκείται στο αρτηριακό τοίχωμα μπορεί να σχετίζονται με ενεργοποίηση φλεγμονωδών αντιδράσεων. Πράγματι, έχει δείχθει ότι η διατημητική τάση σχετίζεται με την έκφραση ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης, αυξημένη παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου και κυτταροκινών.

Η παρούσα εργασία είναι η πρώτη, εξ όσων γνωρίζουμε, που μελετά την πιθανή συσχέτιση της hsCRP και του SAA ως δείκτες υποκλινικής φλεγμονής και δεικτών αρτηριακής σκληρίας σε άτομα με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Η αρχική ανάλυση των αποτελεσμάτων από ένα μη επιλεγμένο πληθυσμό 883 υπερτασικών ατόμων έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της hsCRP και του SAA και της PWV (καρωτίδας-μηριαίας) μόνο στους άνδρες. Ωστόσο, περαιτέρω εξομάλυνση των συσχετίσεων ως προς την ηλικία, τη συστολική, τη διαστολική αρτηριακή πίεση και την καρδιακή συχνότητα απέτυχε να τεκμηριώσει στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δεικτών φλεγμονής, της hsCRP και του SAA και των δεικτών αρτηριακής σκληρίας.

Ωστόσο, υπάρχουν πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν τη μελέτη πιθανής συσχέτισης διαφόρων δεικτών φλεγμονής με δείκτες της αρτηριακής σκληρίας. Οι Kampus και συν. μελέτησαν πρόσφατα σε 158 υγιή μεσήλικα άτομα την πιθανή συσχέτιση των επιπέδων της hsCRP με τον AIX, τον Tg, τη συστολική αρτηριακή πίεση και την πίεση σφυγμού, εκτιμώμενες κεντρικά και οι δύο¹⁶. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι στον υγιή αυτό πληθυσμό υψηλότερα επίπεδα πλάσματος της hsCRP (>1 mg/l) εμφανίζουν αυξημένο AIX, αυξημένη κεντρική πίεση σφυγμού και συστολική αρτηριακή πίεση σε σχέση με άτομα με χαμηλότερες τιμές hsCRP. Αντίθετα δεν βρέθηκε συσχέτιση της hsCRP με τον Tg (χρόνος εμφάνισης του ανακλώμενου κύματος). Επιπλέον δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της hsCRP και της περιφερικά εκτιμώμενης πίεσης σφυγμού. Τα αποτελέσματα αυτά, σύμφωνα με τους συγγραφείς, υποδεικνύουν έναν πιθανό ρόλο της hsCRP και των αναίμακτα εκτιμώμενων δεικτών της αρτηριακής σκληρίας ως πρώιμους δείκτες αθηρωσκληρωτικών μεταβολών των αρτηριών σε φαινομενικά υγιή πληθυσμό. Η μελέτη των Amar και συν. σχεδιάστηκε με σκοπό να εκτιμηθεί η επίδραση της αρτηριακής δομής και σκληρίας στη συσχέτιση της CRP (δεν εκτιμήθηκε η hsCRP) και του sICAM-1 (διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης) με την PP εκτιμώμενη περιφερικά¹⁷. Ο πληθυσμός της μελέ-

της αποτελείτο από τυχαίο δείγμα 891 ατόμων. Στη μελέτη αυτή, που συμφωνεί με την προηγούμενη μελέτη των Abramson και συν. με πληθυσμό 9867 άτομα⁶, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση της PP σε άτομα με τις υψηλότερες τιμές CRP (>2,6 mg/l), ενώ αντίθετα δεν διαπιστώθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ της PP και των συγκεντρώσεων του sICAM-1. Η συσχέτιση μεταξύ της PP και της CRP παρατηρήθηκε και στις υποομάδες με χαμηλό αγγειακό κίνδυνο: σε μη θεραπευόμενους ασθενείς με ΑΠ<160/95 mmHg και σε μη θεραπευμένα άτομα με κλασικούς παράγοντες κινδύνου (σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία). Επιπλέον και οι δύο μελέτες έδειξαν ότι η συσχέτιση μεταξύ της πίεσης σφυγμού και της CRP ήταν ανεξάρτητη από την αρτηριακή δομή και σκληρία, όπως εκτιμήθηκαν με το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα, την παρουσία αθηρωματικών πλακών και την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος. Σύμφωνα με τους συγγραφείς τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ίδια η PP, πιθανά μέσω της αυξημένης διατημητικής τάσης, μπορεί να προκαλέσει μηχανική βλάβη στο αρτηριακό τοίχωμα, διεγείροντας έτσι μια αλυσιδωτή φλεγμονώδη αντίδραση και αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών.

Η μη διαπίστωση θετικής συσχέτισης μεταξύ των φλεγμονωδών δεικτών, της CRP και του SAA, και των εκτιμώμενων στη δική μας μελέτη δεικτών αρτηριακής σκληρίας θα πρέπει να ερμηνευτεί αφού συνεκτιμηθούν αρκετοί παράμετροι που αποτελούν άλλωστε και τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης. Έτσι, θα πρέπει να τονισθεί ότι η μελέτη των τυχόν συσχετίσεων των παραπάνω παραμέτρων αφορούν μη επιλεγμένο υπερτασικό πληθυσμό, δηλαδή σε αυτή τη φάση της ανάλυσης περιλήφθηκαν το σύνολο των υπερτασικών ατόμων ανεξάρτητα από τη χρονιότητα της νόσου. Είναι πιθανό αυτή η παράμετρος να επηρεάζει τις φλεγμονώδεις διεργασίες στο αρτηριακό τοίχωμα, όπως αυτές εκτιμούνται στο περιφερικό αίμα, καθώς και τις ελαστικές ιδιότητες του αρτηριακού τοιχώματος, όπως αυτές εκφράζονται από τους δείκτες της αρτηριακής σκληρίας. Επιπλέον, σε αυτό το αρχικό στάδιο της στατιστικής ανάλυσης δεν πραγματοποιήθηκε εξομάλυνση των ανωτέρω συσχετίσεων ως προς όλους τους γνωστούς συγγενικούς παράγοντες που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην αξιολόγηση της συσχέτισης των δεικτών αρτηριακής σκληρίας (PWV, AIX, Tg) με άλλες παραμέτρους, όπως είναι οι καρπιοσυστολικές συνήθειες, ο ΔΜΣ, τα λιπίδια του αίματος, τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος.

Συμπερασματικά, τα πρώτα αποτελέσματα

από τη μελέτη μη επιλεγμένου υπερτασικού πληθυσμού δεν κατέδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της δεικτών φλεγμονής, της CRP και του SAA, και των δεικτών αρτηριακής σκληρότητας. Περαιτέρω ανάλυση και πληρέστερη στατιστική αξιολόγηση σε μεγαλύτερο αριθμό υπερτασικών ασθενών απαιτείται για να τεκμηριωθεί η ύπαρξη ή όχι της συσχέτισης δεικτών υποκλινικής φλεγμονής με τους δείκτες αρτηριακής σκληρότητας σε ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Ωστόσο, το επόμενο βήμα θα είναι η τεκμηρίωση λογικών μηχανισμών έτσι ώστε οι τυχόν συσχετίσεις να καταστούν δηλωτικές σχέσεων αιτιότητας.

SUMMARY

Zervoudaki A, Vyssoulis G, Antonakoudis G, Deligiorgis A, Tousoulis D, Vlachopoulos H, Pietri P, Stefanadis Ch. Effect of inflammation on arterial stiffness in hypertensive patients. *Arterial Hypertension* 2005; 14: 44-49.

Introduction. There is now considerable evidence to associate arterial stiffness and inflammation with prediction of increased cardiovascular disease. The purpose of this study was to investigate the possible effect of inflammatory process on arterial stiffness in hypertensive population. **Methods.** The study cohort was consisted of 336 patients with essential hypertension. Aortic stiffness was assessed from the measurement of carotid-femoral pulse-wave velocity (PWV), (Complior SP) and determination of arterial wave reflection by applanation tonometry on the radial artery that was expressed as augmentation index (AIx), (SphygmoCor 2000). High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) and serum amyloid A (SAA) were measured with immunonephelometry. **Results.** A positive relationship was found between hsCRP and SAA and PWV, only in men ($r=0.215$, $r=0.303$, $p=0.005$ και $p=0.0001$, respectively). After adjustment for age, systolic and diastolic blood pressure and heart rate, this correlation was no longer statistically significant. **Conclusions.** No significant correlation was found between inflammatory markers, hsCRP and SAA, and indices of arterial stiffness. Further studies are needed to evaluate the relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in the hypertensive population.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Safar ME, London GM, Asmar R, Frohlich ED. Recent advances on large arteries in hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 156-161.
2. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001; 37: 1236-1241.
3. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202-1207.
4. Arnett DK, Boland LL, Evans GW, Riley W, Barnes R, Tyroler HA, et al. Hypertension and arterial stiffness: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. ARIC Investigators. *Am J Hypertens* 2000; 13: 317-323.
5. Chae CU, Lee RT, Rifai N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399-403.
6. Abramson JL, Weiraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002; 39: 197-202.
7. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.
8. Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, Ridker PM, Kellsey SF, Sharr LJ, et al. Serum amyloid as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women. *Circulation* 2004; 109: 726-732.
9. Pannier BM, Avolio PA, Hoeks A, Mancina G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002; 15: 743-753.
10. Nummerger J, Keflioglou-Scheber A, Saez AM, Wenzel RR, Philipp TH, Schafers RF. Augmentation index is associated with cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 2407-2414.
11. O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos CH, Duprez D, Plante GE. Clinical applications of arterial stiffness; Definitions and reference values. *Am J Hypertens* 2002; 15: 426-444.
12. Klocke R, Cockcroft JR, Taylor GJ, Hall IR, Blake DR. Arterial stiffness and central blood pressure, as determined by pulse wave analysis, in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 414-418.
13. Selzer F, Sutton-Tyrrel K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; 37: 1075-1082.
14. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
15. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decrease e-NOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441.
16. Kampus P, Kals J, Ristimae T, Fischer K, Zilmer M, Teesalu R. High-sensitivity C-reactive protein affects central haemodynamics and augmentation index in apparently healthy persons. *J Hypertens* 2004; 22: 1133-1139.
17. Amar J, Ruidavets JB, Sollier CBD, et al. Relationship between C reactive protein and pulse pressure is not mediated by atherosclerosis or aortic stiffness. *J Hypertens* 2004; 22: 349-355.