

Επίπεδα απελίνης και βισφατίνης στον ορό υγιών ατόμων με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση*

Χ.Ι. Λιάκος¹
Η.Α. Σανίδας¹
Δ.Ν. Περρέας²
Χ.Α. Γράσσος³
Ι.Δ. Μπαρμετσέας¹
Δ.Π. Παπαδόπουλος¹

¹ Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση της ESH, Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», Αθήνα
² Εργαστήριο Πειραματικής Χειρουργικής και Χειρουργικής Ερεύνης «Ν. Σ. Χρηστέας», Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Αθήνα
³ Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση της ESH, Καρδιολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αττικής «ΚΑΤ», Αθήνα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) (130-139/85-89 mmHg) φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με τη φυσιολογική ΑΠ (120-129/80-84 mmHg) ή/και την ιδανική ΑΠ (<120/80 mmHg). Τα χαμηλά επίπεδα απελίνης στον ορό έχουν συσχετιστεί με την αρτηριακή υπέρταση και την αθηροσκλήρωση ενώ τα υψηλά επίπεδα βισφατίνης στον ορό έχουν συσχετιστεί με τα στάδια της αρτηριακής υπέρτασης και φαίνεται να προάγουν την αγγειακή φλεγμονή και την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας. Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε σε φαινομενικά υγιή άτομα και είχε στόχο να συγκρίνει τα επίπεδα απελίνης και βισφατίνης στον ορό μεταξύ ατόμων με υψηλή φυσιολογική ΑΠ και ατόμων με φυσιολογική ή ιδανική ΑΠ παρόμοιας ηλικίας, αναλογίας φύλου, αναλογίας καπνιστών και δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).

Μεθοδολογία: Μελετήθηκαν 25 άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ (ΑΠ ιατρείου $136\pm 3/88\pm 2$ mmHg, ηλικία 57 ± 4 έτη, 76% άρρενες, 32% καπνιστές, ΔΜΣ 24.0 ± 1.7 kg/m²) και 35 άτομα με φυσιολογική ή ιδανική ΑΠ (ΑΠ ιατρείου $118\pm 2/78\pm 2$ mmHg, ηλικία 55 ± 7 έτη, 63% άρρενες, 29% καπνιστές, ΔΜΣ 23.2 ± 1.4 kg/m²). Τα επίπεδα απελίνης και βισφατίνης στον ορό προσδιορίστηκαν με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay).

Αποτελέσματα: Συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικής ή ιδανικής ΑΠ, τα επίπεδα απελίνης βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα (205 ± 108 έναντι 325 ± 152 pg/ml, $p<0.001$) και τα επίπεδα βισφατίνης σημαντικά υψηλότερα (11.0 ± 2.0 έναντι 7.2 ± 0.9 ng/ml, $p=0.002$) στα άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ. Μεταξύ των 2 ομάδων δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ($p=NS$) στα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά, το γλυκαιμικό/λιπιδαιμικό προφίλ και τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας.

Συμπεράσματα: Τα αναδυόμενα, δια της παρούσας μελέτης, χαμηλότερα επίπεδα απελίνης και υψηλότερα επίπεδα βισφατίνης στον ορό ατόμων με υψηλή φυσιολογική ΑΠ συγκριτικά με άτομα φυσιολογικής ή ιδανικής ΑΠ ενδέχεται να εξηγούν μερικώς τον υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ατόμων με υψηλή φυσιολογική ΑΠ.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου συσχετίζεται κατά τρόπο ανεξάρτητο και συνεχή με την επίπτωση των διαφόρων καρδιαγγειακών παθήσεων.

* Η παρούσα μελέτη έλαβε χρηματική ενίσχυση από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης (ΕΕΥ).

γειακών (ΚΑ) συμβαμάτων (αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος, καρδιακή ανεπάρκεια και περιφερική αγγειοπάθεια) καθώς και την τελικού σταδίου νεφρική νόσο¹. Η συσχέτιση αυτή είναι υπαρκτή σε όλες τις ηλικίες και τις εθνικότητες, εκτείνεται δε από τα υψηλά επίπεδα ΑΠ έως και τις σχετικά χαμηλές τιμές [110-115 mmHg για τη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και 70-75 mmHg για τη διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ)], τιμές χαμηλότερες από αυτές που απαιτούν αντιυπερτασική αγωγή¹. Έτσι, τα άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ (130-139/85-89 mmHg) διατρέχουν υψηλότερο ΚΑ κίνδυνο συγκριτικά με όσους έχουν χαμηλότερες φυσιολογικές τιμές ΑΠ [δηλαδή φυσιολογική ΑΠ (120-129/80-84 mmHg) ή/και ιδανική ΑΠ (<120/80 mmHg)]^{1,2}.

Ο λιπώδης ιστός δεν θεωρείται πλέον απλώς ως μια «αποθήκη» των τριγλυκεριδίων, αλλά αναγνωρίζεται ως ένα ενδοκρινές όργανο που εκκρίνει βιοενεργούς παράγοντες που αποκαλούνται λιποκίνες³. Νεότερες λιποκίνες έχουν προσδιοριστεί τα τελευταία χρόνια, όπως η απελίνη και η βισφατίνη³⁻¹⁷.

Η απελίνη θεωρείται ότι εμπλέκεται στη φυσιολογία του ΚΑ συστήματος και την ομοιόσταση των υγρών^{4,5}. Εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στην καρδιά, τα μεγάλα αγγεία αγωγής, τα στεφανιαία αγγεία και τα ενδοθηλιακά κύτταρα^{4,5}. Κάποιες από τις ΚΑ δράσεις της έχουν ήδη αποδειχθεί. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ενδοθηλιο-εξαρτώμενη αγγειοδιαστολή, η θετική ινότροπη δράση, η εξαρτώμενη από το μονοξειδίο του αζώτου διουρητική δράση και οι ανταγωνιστικές δράσεις στην παραγωγή της βαζοπρεσσίνης, την πρόσληψη ύδατος και έναντι της αγγειοτασίνης II^{4,7}. Μέσω κάποιων από τα παραπάνω βιολογικά μονοπάτια η απελίνη μειώνει την ΑΠ⁷. Τα χαμηλά επίπεδα απελίνης έχουν συσχετιστεί με την αρτηριακή υπέρταση^{8,9}, συμπεριλαμβανομένης της συγκαλυμμένης υπέρτασης¹⁰, ενώ χαμηλότερα επίπεδα απελίνης έχουν βρεθεί σε νεαρούς υγιείς απογόνους υπερτασικών γονιών συγκριτικά με απογόνους νορμοτασικών ατόμων¹¹. Επιπλέον, τα επίπεδα απελίνης στον ορό διαπιστώθηκε τελευταία ότι έχουν αντίστροφη σχέση με τη σοβαρότητα της στεφανιαίας νόσου¹², θετική συσχέτιση με τη σταθερότητα της αθηρωματικής πλάκας¹² και στενή σχέση με την ανάπτυξη παράπλευρης στεφανιαίας κυκλοφορίας¹³ σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Η βισφατίνη είναι επίσης μια λιποκίνη με ΚΑ επιδράσεις³. Αρχικά, προτάθηκε ως κλινικός δεί-

κτης αθηροσκλήρωσης, ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αγγειακής βλάβης με πιθανή προγνωστική αξία³. Ωστόσο, φαίνεται ότι η βισφατίνη αποτελεί και έναν ενεργό «παίκτη» που προάγει την αγγειακή φλεγμονή, την ανάπτυξη και επιδείνωση της αθηροσκλήρωσης και την αποσταθεροποίηση της αθηρωματικής πλάκας^{3,14,15}. Τελευταία έχει αξιολογηθεί ως νέος δείκτης διάκρισης των σταδίων της αρτηριακής υπέρτασης σε ηλικιωμένους ασθενείς, ωστόσο τα αποτελέσματα είναι αμφιλεγόμενα^{16,17}.

Δεδομένου ότι τα επίπεδα απελίνης και βισφατίνης δεν έχουν ενδελεχώς αξιολογηθεί στο ευρύ φάσμα φυσιολογικών τιμών ΑΠ, η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε σε φαινομενικά υγιείς, μη-υπερτασικούς μεσήλικες και είχε στόχο να συγκρίνει τα επίπεδα απελίνης και βισφατίνης στον ορό μεταξύ ατόμων υψηλής φυσιολογικής ΑΠ και ατόμων φυσιολογικής ή ιδανικής ΑΠ παρόμοιας ηλικίας, αναλογίας φύλου, αναλογίας καπνιστών και δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ).

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός της μελέτης και σχεδιασμός

Η μελέτη συμπεριέλαβε φαινομενικά υγιείς, μη-υπερτασικούς ενήλικες που επισκέφτηκαν το εξωτερικό ιατρείο υπέρτασης του νοσοκομείου μας. Αποκλείστηκαν ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κακοήθεια, φλεγμονώδες νόσημα, θυρεοειδοπάθεια, νεφροπάθεια ή ηπατοπάθεια, όσοι ελάμβαναν οιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή καθώς και οι έγκυες γυναίκες. Ο προσδιορισμός της αρτηριακής υπέρτασης έγινε σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης (ESH) και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (ESC) του 2013¹ ενώ του σακχαρώδη διαβήτη σύμφωνα με τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες της ESC που συντάχθηκαν σε συνεργασία με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Διαβήτη (EASD) το 2013¹⁸. Η διαλογή των συμμετεχόντων, μετά από εξέταση της παρουσίας των κριτηρίων εισαγωγής ή/και αποκλεισμού, έγινε λαμβάνοντας πλήρες ιατρικό ιστορικό, διενεργώντας σχολαστική φυσική εξέταση, επανειλημμένες μετρήσεις ΑΠ ιατρείου, ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας και εργαστηριακών εξετάσεων για κλασικούς παράγοντες ΚΑ κινδύνου.

Εξετάστηκαν συνολικά 182 άτομα. Εξ' αυτών, 60 βρέθηκαν κατάλληλοι και συμφώνησαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν Έλληνες Κανκασίοι. Ενωτόγραφο συγκατάθεση ελήφθη από όλους, η δε μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τη διακήρυξη του Ελσίνκι¹⁹ αφού εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του νοσοκομείου μας.

Με βάση τις τιμές ΑΠ ιατρείου, οι συμμετέχοντες ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες: 25 άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ και 35 άτομα με φυσιολογική ή ιδανική ΑΠ. Η κατηγοριοποίηση έγινε σύμφωνα με τις ESH/ESC κατευθυντήριες οδηγίες του 2013¹. Τα κυκλοφορούντα επίπεδα της απελίνης και της βισφατίνης μετρήθηκαν σε δείγματα αίματος που ελήφθησαν από τον πληθυσμό της μελέτης.

Μετρήσεις ΑΠ ιατρείου

Σε συμφωνία με τις ESH/ESC οδηγίες του 2013¹, ως ΑΠ ιατρείου ορίστηκε η μέση τιμή 2 τουλάχιστον συνεχόμενων μετρήσεων της ΑΠ στο βραχίονα, με πιστοποιημένη συσκευή, μεσοδιάστημα μεταξύ των μετρήσεων 1-2 min και με τον ασθενή καθισμένο, με υποστήριξη της ράχης του για 3-5 min. Επιπρόσθετες μετρήσεις της ΑΠ έγιναν όταν οι 2 πρώτες απείχαν σημαντικά. Αρτηριακή υπέρταση διαγνώστηκε όταν η ΣΑΠ ιατρείου ήταν ≥ 140 και/ή η ΔΑΠ ιατρείου ≥ 90 mmHg σε 2 τουλάχιστον επισκέψεις. Ως υψηλή φυσιολογική ΑΠ ορίστηκαν τιμές ΣΑΠ 130-139 και/ή ΔΑΠ 85-89 mmHg. Ως φυσιολογική ΑΠ ορίστηκαν τιμές ΣΑΠ 120-129 και/ή ΔΑΠ 80-84 mmHg. Ως ιδανική ΑΠ ορίστηκαν τιμές ΣΑΠ < 120 και ΔΑΠ < 80 mmHg. Όταν οι ΣΑΠ και ΔΑΠ αντιστοιχούσαν σε διαφορετική κατηγορία ΑΠ, το άτομο θεωρήθηκε ότι ανήκει στη υψηλότερη κατηγορία ΑΠ. Επί σταθερής διαφοράς στη ΣΑΠ > 10 mmHg μεταξύ των άνω άκρων, η υψηλότερη τιμή ΣΑΠ ελήφθη υπ' όψη.

Εργαστηριακός έλεγχος

Δείγματα αίματος ελήφθησαν μεταξύ 8:00 to 9:00 π.μ. με τους συμμετέχοντες σε ημικαθιστή θέση, μετά από 12ωρη νηστεία προς αποφυγή της κινκάρδιας μεταβλητότητας των μετρούμενων παραμέτρων. Οδηγίες για αποφυγή επίπονης φυσικής δραστηριότητας και καπνίσματος για τουλάχιστον 1 ώρα πριν την αιμοληψία είχαν δοθεί στους συμμετέχοντες.

Μετρήθηκαν παράμετροι σχετικοί με το γλυκαιμικό προφίλ (γλυκόζη ορού), το λιπιδαιμικό προφίλ (ολική χοληστερόλη, υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη και τριγλυκερίδια) και τη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη ορού). Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη υπολογίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης Friedewald²⁰ (καθώς κανείς εκ των συμμετεχόντων δεν είχε τριγλυκερίδια > 400 mg/dL), ο δε εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με την εξίσωση CKD-EPI (Chronic Kidney Disease EPIdemiology collaboration)²¹. Άτομα με επίπεδα γλυκόζη νηστείας ορού 100-125 mg/dl (5.6-6.9 mmol/l) υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με την per os χορήγηση 75 g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό, όπως περιγράφεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO)²². Τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό μετρήθηκαν εκ νέου 2 ώρες μετά τη φόρτιση. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν, ως διαβητικοί, άτομα με γλυκόζη νηστείας ορού ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l) ή γλυκόζη ορού 2 ώρες μετά τη φόρτιση ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) σε επανειλημμένες μετρήσεις¹⁸. Όλες οι βιοχημικές εξετάσεις διενεργήθηκαν στο κεντρικό εργαστήριο του νοσοκομείου μας με πιστοποιημένα μηχανήματα και μεθόδους. Κάθε παθολογική απάντηση επιβεβαιώθηκε με επαναληπτική μέτρηση προς αποφυγή τυχόν εργαστηριακού «λάθους».

Τα επίπεδα απελίνης στον ορό μετρήθηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών των kits (Phoenix Pharmaceuticals Inc, Burlingame, CA, USA) με intra- και inter-assay συντελεστές μεταβλητότητας 5.9% και 8.2%, αντίστοιχα. Τα επίπεδα βισφατίνης στον ορό μετρήθηκαν με τη χρήση ανοσοενζυμικής μέθοδου σύμφωνα με τις οδηγίες των κατασκευαστών των kits (Phoenix Pharmaceuticals Inc, Burlingame, CA, USA) με intra- και inter-assay συντελεστές μεταβλητότητας 3.6% και 9.3%, αντίστοιχα. Το προσωπικό που πραγματοποίησε τις αναλύσεις αγνοούσε την προέλευση των δειγμάτων (άτομα υψηλής φυσιολογικής ΑΠ ή φυσιολογικής/ιδανικής ΑΠ).

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± 1 σταθερή απόκλιση ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτος αριθμός (ποσοστιαία αναλογία). Το απλό t-test του Student χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο διαφορών μεταξύ των 2 ομάδων προκειμένου για συνεχείς μεταβλητές, όταν αυτές ακο-

λουθούσαν την κανονική κατανομή (Kolmogorov-Smirnov ή Shapiro-Wilk test). Διαφορετικά χρησιμοποιήθηκε η αντίστοιχη μη-παραμετρική μέθοδος (Mann-Whitney). Ο έλεγχος διαφορών προκειμένου για κατηγορικές μεταβλητές έγινε με το χ^2 test (ή τον ακριβή έλεγχο του Fisher, εάν ήταν απαραίτητο). Όλοι οι έλεγχοι ήταν δίπλευροι. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν η τιμή του p ήταν <0.05 . Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού προγράμματος IBM SPSS 19 (2010, IBM, Route 100 Somers, NY, USA).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι εργαστηριακές παράμετροι των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Εξ' ορισμού, οι τιμές ΑΠ ιατρείου ήταν υψηλότερες στην ομάδα των ατόμων με υψηλή φυσιολογική ΑΠ συγκριτικά με την ομάδα της φυσιολογικής ή ιδανικής ΑΠ ($136 \pm 3/88 \pm 2$ έναντι $118 \pm 2/78 \pm 2$ mmHg, $p < 0.001$). Οι 2 ομάδες ήταν συγκρίσιμες στα υπόλοιπα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά (ηλικία, αναλογία φύλου, αναλογία καπνιστών και ΔΜΣ). Επιπλέον, οι 2 ομάδες δε διέφεραν σε σημαντικό βαθμό ($p = NS$) στις βιοχημικές παραμέτρους (γλυκαιμικό/λιπιδαιμικό προφίλ και δείκτες νεφρικής λειτουργίας) με την αξιοσημείωτη εξαίρεση της απελίνης και της βισφατίνης. Συγκεκριμένα, σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα απελίνης (205 ± 108 έναντι 325 ± 152 pg/ml, $p < 0.001$) και σημαντικά υψηλότερα επίπεδα βισφατίνης (11.0 ± 2.0 έναντι 7.2 ± 0.9 ng/ml, $p = 0.002$) διαπιστώθηκαν στα άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ συγκριτικά με τα άτομα φυσιολογικής ή ιδανικής ΑΠ.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Εξ' όσων γνωρίζουμε, η παρούσα είναι η πρώτη συγκριτική μελέτη επιπέδων απελίνης και βισφατίνης σε υπο-ομάδες νορμοτασικών μεσήλικων ατόμων (ομάδα υψηλής φυσιολογικής ΑΠ έναντι ομάδας φυσιολογικής ή ιδανικής ΑΠ). Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι τιμές ΑΠ ιατρείου $<140/90$ mmHg συσχετίζονται αρνητικά με τα επίπεδα απελίνης και θετικά με τα επίπεδα βισφατίνης στον ορό. Οι εν λόγω συσχετίσεις είναι ανεξάρτητες από ηλικία, φύλο, κάπνισμα, ΔΜΣ, νεφρική λειτουργία, γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφω-

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακές παράμετροι του πληθυσμού της μελέτης.

	Άτομα υψηλής φυσιολογικής ΑΠ (n= 25)	Άτομα φυσιολογικής ή ιδανικής ΑΠ (n= 35)	p
<i>Κλινικά χαρακτηριστικά</i>			
Ηλικία (έτη)			0.428
Άρρεν φύλο, n (%)			0.281
Συστολική ΑΠ ιατρείου (mm Hg)			<0.001
Διαστολική ΑΠ ιατρείου (mm Hg)	222 ± 15	220 ± 13	<0.001
Κάπνισμα, n (%)	106 ± 12	102 ± 11	0.775
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	46 ± 4	48 ± 4	0.532
<i>Εργαστηριακές παράμετροι</i>			
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	138 ± 25	135 ± 24	0.725
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	95 ± 9	94 ± 8	
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	0.92 ± 0.28	0.90 ± 0.22	0.712
LDL χοληστερόλη (mg/dl)	106 ± 28	109 ± 30	0.487
Γλυκόζη νηστείας ορού (mg/dl)	205 ± 108	325 ± 152	0.525
Κρεατινίνη ορού (mg/dl)	11.0 ± 2.0	7.2 ± 0.9	0.868
eGFR (ml/min/1.73m ²)			0.614
Απελίνη (pg/ml)			0.569
Βισφατίνη (ng/ml)			<0.001
			0.002

ΑΠ: αρτηριακή πίεση, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, n: αριθμός συμμετεχόντων. Υψηλή φυσιολογική ΑΠ: 130-139/85-89 mmHg, Φυσιολογική ΑΠ, 120-129/80-84 mmHg; Ιδανική ΑΠ: $<120/80$ mmHg.

νούν σε γενικές γραμμές με την τρέχουσα βιβλιογραφία. Όπως ήδη αναφέρθηκε, σε προηγούμενη μελέτη μας βρήκαμε υψηλότερη ΑΠ ιατρείου ($121 \pm 13/78 \pm 6$ έναντι $110 \pm 10/73 \pm 8$ mmHg, $p < 0.01/0.05$) και χαμηλότερα επίπεδα απελίνης (20 ± 7 vs 29 ± 8 pg/ml, $p < 0.001$) σε νεαρούς υγιείς απόγονους υπεртаσικών γονιών (n=46) συγκριτικά με απογόνους νορμοτασικών γονιών (n=50)¹⁰. Οι 2 ομάδες ήταν συγκρίσιμες σε ηλικία, αναλογία φύλου, αναλογία καπνιστών, ΔΜΣ, νεφρική λειτουργία, γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, όπως και στην παρούσα μελέτη. Άλλη πρόσφατη μελέτη των Gunes και συν. αναφέρει ότι τα επίπεδα βισφατίνης είναι σημαντικά υψηλότερα σε άτομα με προϋπέρταση (ΣΑΠ 120-139 ή ΔΑΠ 80-89 mmHg) σε σχέση με άτομα φυσιολογικής ΑΠ (ΣΑΠ <120 και ΔΑΠ <80 mmHg)¹⁶. Η κατηγοριοποίηση της ΑΠ στη συγκεκριμένη μελέτη στηρίχθηκε στις Αμερικάνικες κατευθυντήριες οδηγίες (JNC 7)²³. Ε-

πιπλέον, οι συγγραφείς βρήκαν σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ ΑΠ και βισφατίνης στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης ($n=76$) που αποτελούταν από νορμοτασικούς και υπερτασικούς μεσήλικες ($r=0.533$ και 0.396 για ΣΑΠ και ΔΑΠ, αντίστοιχα με $p<0.001$ για αμφότερες τις συσχετίσεις)¹⁶.

Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας, η απελίνη είναι ένα νεοπεριγραφέν ενδογενές πεπτίδιο που εκφράζεται σε διάφορους ιστούς και όργανα, συμπεριλαμβανομένης της καρδιάς και των αγγείων, με σημαντικό ρόλο στις λειτουργίες του καρδιαγγειακού συστήματος^{4,5}. Ενεργοποιώντας το συζευγμένο με πρωτεΐνη G υποδοχέα APJ, ευοδώνει την αγγειοδιαστολή μέσω εξαρτώμενου δια του μονοξειδίου του αζώτου μηχανισμού με συνακόλουθη πτώση της ΑΠ, επαυξάνει τη διούρηση ανταγωνιζόμενη την αργινίνη-βαζοπρεσσίνη και ασκεί θετική ινóτροπη δράση στο μυοκάρδιο⁴⁻⁷. Η σύνθεση της απελίνης στα λιποκύτταρα ρυθμίζεται από παράγοντες όπως η τροφή ή/και η νηστεία, η ινσουλίνη, η υποξία, η αυξητική ορμόνη και ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων- α ²⁴. Τα επίπεδά της στο αίμα είναι σημαντικά αυξημένα στην παχυσαρκία και σχετίζονται με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια^{25,26} ενώ μειώνονται παρουσία αρτηριακής υπέρτασης^{8,9}.

Η βισφατίνη περιγράφηκε το 2005 ως μια νέα λιποκίνη θεωρούμενη ότι έχει ευεργετικές δράσεις στις διάφορες μεταβολικές διαταραχές, μιμούμενη την ινσουλίνη και μειώνοντας τα επίπεδα γλυκόζης^{3,27}. Ωστόσο, υπό το φως πιο πρόσφατων εξελίξεων πάνω στο θέμα, θεωρείται πλέον ότι η βισφατίνη μπορεί να λειτουργεί ως «φίλος» ή ως «εχθρός» ανάλογα με κλινικό σενάριο³. Υπάρχουν σαφείς κλινικές ενδείξεις που υποστηρίζουν το ρόλο της βισφατίνης ως βιοδείκτη ή ακόμη και ως προγνωστικού δείκτη της φλεγμονής και της ενδοθηλιακής βλάβης σε διάφορα μεταβολικά νοσήματα³. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η βισφατίνη μπορεί να εκδηλώσει άμεσες επιβλαβείς δράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, που περιλαμβάνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την προσέλκυση και ενεργοποίηση μονοκυττάρων/μακροφάγων, την αγγειακή φλεγμονή και αναδιαμόρφωση, οδηγώντας έτσι στην ανάπτυξη αθηροσκληρωτικών βλαβών^{3,14,15}. Αυξημένα επίπεδα βισφατίνης στην κυκλοφορία έχουν περιγραφεί σε μεταβολικές παθήσεις όπως η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και η αρτηριακή υπέρταση^{3,16, 25,27}.

Τα αναδυόμενα, δια της παρούσας μελέτης, χαμηλότερα επίπεδα απελίνης και υψηλότερα επίπεδα βισφατίνης στον ορό ατόμων με υψηλή φυσιολογική ΑΠ συγκριτικά με άτομα φυσιολογικής ή ι-δανικής ΑΠ ενδέχεται να εξηγούν μερικώς τον υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο των ατόμων με υψηλή φυσιολογική ΑΠ. Η συγκεκριμένη κατηγορία ανθρώπων τελεί διαχρονικά υπό εκτεταμένη έρευνα¹ από την οποία έχει φανεί ότι στα άτομα αυτά μπορεί να υπάρχουν πρώιμες παθοφυσιολογικές διαταραχές παρά την απουσία αρτηριακής υπέρτασης. Υπό αυτό το πρίσμα, η υψηλή φυσιολογική ΑΠ αποτελεί μια συχνά απαντώμενη συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου²⁸. Τα επηρεασμένα επίπεδα απελίνης και βισφατίνης ίσως αποτελούν ένα ακόμη κομμάτι του «παζλ» των πρώιμων αυτών αλλαγών που παρατηρούνται στα άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ. Κατά πόσο συμμετέχουν ως γενεσιουργό αιτίο ή αποτελούν αποτέλεσμα των παθοφυσιολογικών μεταβολών καθώς και κατά πόσο ευθύνονται για τον αυξημένο ΚΑ κίνδυνο είναι θέματα που πρέπει να διευκρινιστούν.

Περιορισμοί

Ο κύριος περιορισμός της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων. Πρόκειται για μια μάλλον πιλοτική μελέτη και γι' αυτό απαιτούνται μεγαλύτερης κλίμακας μελέτες προκειμένου να επιβεβαιώσουν τα δικά μας ευρήματα και επιπλέον να μετρήσουν τα επίπεδα των λιποκινών και σε υπερτασικούς ασθενείς και των 3 σταδίων. Άλλος πιθανός περιορισμός αποτελεί το γεγονός ότι δεν εκτιμήθηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη, παράγοντας που σχετίζεται με τα επίπεδα των λιποκινών στον ορό (ιδιαίτερα της απελίνης)^{25,26}. Ωστόσο, πρέπει να τονιστεί ότι κανείς εκ των συμμετεχόντων δεν ήταν διαβητικός. Τα μειονεκτήματα του ΔΜΣ στην εκτίμηση του σωματικού λίπους είναι επίσης γνωστά και συνεπώς είναι πιθανό να απαιτούνταν πιο ακριβείς δείκτες της μάζας του λιπώδους ιστού ώστε να εκτιμηθεί το επίπεδο της παχυσαρκίας, που όπως αναφέρθηκε είναι μια κατάσταση που αυξάνει τα επίπεδα απελίνης και βισφατίνης²⁵⁻²⁷. Άλλοι δυναμικοί σημαντικοί παράγοντες όπως η εποχική διακύμανση της ΑΠ και το γεγονός ότι ο πληθυσμός της μελέτης αποτελείται από άτομα που εκ χαρακτήρος τείνουν να αναζητούν ιατρική συμβουλή δεν ελήφθησαν υπ' όψη κατά την ανάλυση σε αυτή τη μελέτη.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, επί απουσίας κλασικών ΚΑ παραγόντων κινδύνου, άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ έχουν μειωμένα επίπεδα απελίνης και αυξημένα επίπεδα βισφατίνης στον ορό συγκριτικά με συνομηλικούς τους φυσιολογικής ή ιδανικής ΑΠ. Η παρατήρηση αυτή ίσως εξηγεί εν μέρει τον υψηλότερο ΚΑ κίνδυνο των ατόμων υψηλής φυσιολογικής ΑΠ. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί των εν λόγω διαφορών πρέπει να μελετηθούν περαιτέρω. Επιπλέον, μένει να διευκρινιστεί η πιθανή επίδραση στα επίπεδα των λιποκινών των προτεινόμενων, από τις ESH/ESC οδηγίες, υγιεινοδιατητικών μέτρων¹ στα άτομα με υψηλή φυσιολογική ΑΠ. Παρ' ότι η απελίνη και η βισφατίνη έχουν αναδειχθεί τα τελευταία χρόνια ως σημαντικά μόρια-μεσολαβητές στην παθολογία των καρδιαγγειακών παθήσεων, περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για την καλύτερη κατανόηση των δράσεων των λιποκινών αυτών στα διάφορα κλινικά σενάρια και συμβάματα και για την εκτίμηση της χρήσης τους ως πιθανών θεραπευτικών στόχων^{29,30}.

SUMMARY

Liakos CI, Sanidas EA, Perrea DN, Grassos CA, Barbetseas JD, Papadopoulos DP. Apelin and visfatin plasma levels in healthy individuals with high normal blood pressure. *Arterial Hypertension* 2015; 24: 45-51.

Objective: High normal blood pressure (BP) (130-139/85-89 mmHg) seems to be related with increased cardiovascular risk compared to normal BP (120-129/80-84 mmHg) or/and optimal BP (<120/80 mmHg). Low apelin plasma levels have been associated with arterial hypertension and atherosclerosis while high visfatin plasma levels may promote vascular inflammation and atherosclerotic plaque destabilization and have been evaluated as a marker for identifying stages of essential hypertension. This study was conducted in apparently healthy individuals and sought to compare the apelin and visfatin plasma levels between subjects with high normal BP and subjects with normal or optimal BP matched for age, gender, smoking, and body mass index (BMI).

Methods: Twenty-five subjects with high normal BP (office BP 136±3/88±2 mmHg, age 57±4 years, 76% males, 32% smokers, BMI 24.0±1.7 kg/m²) and 35 subjects with normal or optimal BP (office BP

118±2/78±2 mmHg, age 55±7 years, 63% males, 29% smokers, BMI 23.2±1.4 kg/m²) were studied. The apelin and visfatin plasma levels were determined with the enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Compared to normal or optimal BP subjects, apelin levels were significantly lower (205±108 vs. 325±152 pg/ml, p<0.001) and visfatin levels significantly higher (11.0±2.0 vs. 7.2±0.9 ng/ml, p=0.002) in high normal BP subjects. No significant differences were found between the 2 groups (p=NS) regarding the basic clinical characteristics, the glycemic/lipid profile and the renal function parameters.

Conclusions: The emerging, from the present study, lower apelin and higher visfatin plasma levels in high normal BP subjects compared to normal or optimal BP individuals may partially explain the higher cardiovascular risk of the high normal BP group.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, 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.
2. *Vasan RS, Larson MG, Leip EP, et al.* Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
3. *Romacho T, Sánchez-Ferrer CF, Peiró C.* Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 946427.
4. *Kleinz MJ, Davenport AP.* Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.
5. *Charles CJ.* Putative role for apelin in pressure/volume homeostasis and cardiovascular disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2007; 5: 1-10.
6. *Zhong JC, Yu XY, Huang Y, Yung LM, Lau CW, Lin SG.* Apelin modulates aortic vascular tone via endothelial nitric oxide synthase phosphorylation pathway in diabetic mice. *Cardiovasc Res* 2007; 74: 388-395.
7. *Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, et al.* The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.
8. *Zhu P, Lin F, Huang F, et al.* Apelin and APLN single nucleotide polymorphisms and combined hypertension and central retinal artery stenosis in a Chinese population. *Clin Exp Hypertens* 2014 Oct 1: 1-8. [Epub ahead of print] (doi: 10.3109/10641963.2014.960970)
9. *Przewlocka-Kosmala M, Kotwica T, Mysiak A, Kosmala W.* Reduced circulating apelin in essential hypertension and its association with cardiac dysfunction. *J Hypertens* 2011; 29: 971-979.
10. *Papadopoulos DP, Mourouzis I, Faselis C, et al.* Masked hypertension and atherogenesis: the impact of apelin

- and relaxin plasma levels. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2013; 15: 333-336.
11. *Papadopoulos DP, Makris T, Perrea D, et al.* Apelin and relaxin plasma levels in young healthy offspring of patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2014; 16: 198-201.
 12. *Zhou Y, Wang Y, Qiao S.* Apelin: a potential marker of coronary artery stenosis and atherosclerotic plaque stability in ACS patients. *Int Heart J* 2014; 55: 204-212.
 13. *Akboga MK, Akyel A, Sahinarslan A, et al.* Relationship between plasma apelin level and coronary collateral circulation. *Atherosclerosis* 2014; 235: 289-294.
 14. *Liu SW, Qiao SB, Yuan JS, Liu DQ.* Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 202-207.
 15. *Kong Q, Xia M, Liang R, et al.* Increased serum visfatin as a risk factor for atherosclerosis in patients with ischaemic cerebrovascular disease. *Singapore Med J* 2014; 55: 383-387.
 16. *Gunes F, Akbal E, Cakir E, Akyurek O, Altunbas M, Ozbek M.* Visfatin may be a novel marker for identifying stages of essential hypertension in advanced age patients. *Intern Med* 2012; 51: 553-557.
 17. *Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Owczarek AJ, et al.* Plasma visfatin/nicotinamide phosphoribosyltransferase levels in hypertensive elderly - results from the PolSenior substudy. *J Am Soc Hypertens* 2015; 9: 1-8.
 18. *Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al.* Task Force Members. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-3087.
 19. *Williams JR.* The Declaration of Helsinki and public health. *Bull World Health Organ* 2008; 86: 650-652.
 20. *Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS.* Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
 21. *Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al.* CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-612.
 22. *American Diabetes Association.* Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012; 35: S11-S63.
 23. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.* Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
 24. *Falcão-Pires I, Castro-Chaves P, Miranda-Silva D, et al.* Physiological, pathological and potential therapeutic roles of adipokines. *Drug Discov Today* 2012; 17: 880-889.
 25. *Beltowski J.* Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit* 2006; 12: RA112-RA119.
 26. *Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al.* Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
 27. *Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al.* Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.
 28. *Mancia G, Bombelli M, Corrao G, et al.* Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage and prognosis. *Hypertension* 2007; 49: 40-47.
 29. *Wu D, He L, Chen L.* Apelin/APJ system: a promising therapy target for hypertension. *Mol Biol Rep* 2014; 41: 6691-6703.
 30. *Kadoglou NP, Sailer N, Kapelouzou A, et al.* Effects of atorvastatin on apelin, visfatin (nampt), ghrelin and early carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2012; 49: 269-276.