

Ενισχυμένη υποκλινική φλεγμονή σε μέσης ηλικίας υπερτασικούς ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας: μοριακή προσέγγιση του φορτίου φλεγμονής στον «ανήσυχο ύπνο»*

Κ. Θωμόπουλος
Κ. Τσιούφης
Α. Αμφιλοχίου
Κ. Δημητριάδης
Μ. Σελιμά
Δ. Τούσουλης
Π. Τούτουζας
Χ. Στεφανάδης
Ι. Καλλικάζαρος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας/υπόπνοιας στον ύπνο (ΣΑΥΑ) προβάλλει σήμερα ως ανατέλλων παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Παρόλο που η αρτηριακή υπέρταση και το ΣΑΥΑ παρουσιάζουν σαφή επιδημιολογική συσχέτιση, εν τούτοις οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της μεταξύ τους αλληλεπίδρασης δεν είναι ξεκάθαροι. **Σκοπός.** Να διερευνηθεί η πιθανή επιπρόσθετη δράση του ΣΑΥΑ, στην κατάσταση της υποκλινικής φλεγμονής όπως αυτή εκφράζεται μέσω της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP) και της ιντερλευκίνης 6 και 18 (IL-6 και IL-18 αντίστοιχα) σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΑΥΑ σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς χωρίς ΣΑΥΑ. **Μεθοδολογία.** Για το σκοπό αυτό μελετήθηκαν 51 υπερτασικοί ασθενείς με θετική και 63 υπερτασικοί με αρνητική πολυπνογραφική μελέτη προσαρμοσμένοι ως προς την ηλικία, το φύλο και τις καπνιστικές συνήθειες. Όλοι οι ασθενείς εκτός από την πολυπνογραφία υποβλήθηκαν σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη, ενώ σε δείγματα αίματος καθορίστηκαν το μεταβολικό προφίλ και οι φλεγμονώδεις δείκτες. **Αποτελέσματα.** Οι υπερτασικοί ασθενείς με ΣΑΥΑ σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΣΑΥΑ παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές συστολικής και διαστολικής πίεσης ιατρείου ($151 \pm 9/98.8 \pm 9.3$ mmHg προς $145 \pm 7/94.2 \pm 7.9$ mmHg, αντίστοιχα, $p < 0.05$, σε αμφότερες τις περιπτώσεις), υψηλότερες τιμές δείκτη μάζας σώματος (31.2 ± 4 προς 29.5 Kg/m², $p = 0.02$), και εξ' ορισμού υψηλότερα επίπεδα δείκτη άπνοιας/υπόπνοιας (AHI) με χαμηλότερα επίπεδα ελάχιστου κορεσμού οξυγόνου (minSaO₂) κατά τον ύπνο. Επιπροσθέτως, τα επίπεδα των hs-CRP, IL-6 και IL-18 ήταν υψηλότερα στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ σε σχέση με του υπερτασικούς χωρίς ΣΑΥΑ κατά 34%, 48% και 28% αντίστοιχα ($p < 0.05$ σε όλες τις περιπτώσεις). Εφαρμόζοντας ανάλυση συνδιασποράς ANCOVA και διορθώνοντας ως προς τους παράγοντες σύγχυσης, οι παραπάνω διαφορές παρέμειναν στατιστικά σημαντικές μόνο στην περίπτωση των ιντερλευκινών (IL-6 και IL-18, $p < 0.05$, σε αμφότερες τις περιπτώσεις) και όχι στην περίπτωση της hs-CRP ($p = NS$). **Συμπεράσματα.** Το ΣΑΥΑ φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στην ενισχυμένη υποκλινική φλεγμονή σε μέσης ηλικίας υπερτασικούς ασθενείς. Η τελευταία πιθανώς συνδυάζεται με αθηρογόνες επιδράσεις προδιαθέτοντας για δυσμενή καρδιαγγειακή πρόγνωση.

Καρδιολογικό Τμήμα,
Ιπποκράτειο Γ.Ν.Α.
Αθήνα

* Η εργασία αυτή τιμήθηκε με το πρώτο βραβείο στο διαγωνισμό του 10ου Πανελληνίου Συνεδρίου Αρτηριακής Υπέρτασης της Ελληνικής Ανυπερτασικής Εταιρείας, που έγινε στη Θεσσαλονίκη 1-3 Φεβρουαρίου 2007.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας/υπόπνοιας ύπνου (ΣΑΥΑ), είναι σημαντικός παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου¹ και παρουσιάζει αυξημένο επιπολασμό στον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών αποτελώντας αναγνωρισμένο αίτιο δευτερογενούς υπέρτασης². Οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση συχνά έχουν ως υποκείμενο αίτιο το ΣΑΥΑ³ ενώ οι ασθενείς με ΣΑΥΑ είναι πολύ πιθανό να πάσχουν ταυτόχρονα από υπέρταση⁴. Αυτές οι επιδημιολογικές ενδείξεις που συνδέουν το ΣΑΥΑ με την αρτηριακή υπέρταση, έχουν επιβεβαιωθεί μετά από έλεγχο για παράγοντες σύγχυσης όπως η ηλικία, το φύλο, ο δείκτης μάζας σώματος, η υπερλιπιδαιμία και άλλες νοσηρές καταστάσεις όπως η στεφανιαία νόσος, η ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια και η καρδιακή ανεπάρκεια⁵.

Στους ασθενείς με ΣΑΥΑ επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποξίας, υπερκαπνίας και μεταβολών στην ενδοθωρακική πίεση κατά τον ύπνο, επιφέρουν ποικιλία νευροχυμικών, αιμοδυναμικών, ορμονικών και κυτταρικών μεταβολών. Κοινός παρονομαστής των παραπάνω επιδράσεων είναι η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, που συμβάλλει σε υποκλινικές αθηροσκληρωτικές βλάβες⁶. Νέα δεδομένα δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΣΑΥΑ παρουσιάζουν ενισχυμένη υποκλινική φλεγμονή^{7,8} όπως διαπιστώνεται από αυξημένα επίπεδα κυτοκινών, κυκλοφορούντων μορίων διακυτταρικής προσκόλλησης και μορίων φλεγμονής οξειάς φάσης⁹⁻¹¹.

Στη γενικότερη προσπάθεια να καθοριστεί ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος στους υπερτασικούς ασθενείς, μέρος της έρευνας επικεντρώνεται στην αποσαφήνιση των προφλεγμονωδών διαδικασιών που διέπουν το φάσμα των μηχανισμών της υποκλινικής αθηροσκληρωτικής διεργασίας^{12,13}. Εκτός από τους εδραιωμένους δείκτες συστηματικής φλεγμονής όπως η C αντιδρώσα πρωτεΐνη, υπάρχουν και άλλα μόρια που πιθανώς αντικατοπτρίζουν εναλλακτικές οδούς της φλεγμονώδους ενεργοποίησης. Ειδικότερα, οι ιντερλευκίνες 6 και 18 συσχετίζονται και αναπαράγουν σημαντικό εύρος αγγειακές διεργασίες σε διαφορετικά επίπεδα της αθηροσκληρωτικής παθοφυσιολογίας^{13,18}.

Στην παρούσα μελέτη, διερευνήσαμε την πιθανή επιπρόσθετη δράση του ΣΑΥΑ στο επίπεδο της υποκλινικής φλεγμονής σε μέσης ηλικίας υπερτασικούς ασθενείς παρουσιάζοντας μια επισκόπη-

ση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέουν το ΣΑΥΑ με τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στο πλαίσιο της υπέρτασης. Για το σκοπό αυτό, μετρήσαμε τα επίπεδα της υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (hs-CRP) και των προφλεγμονωδών μορίων ιντερλευκίνης 6 (IL-6) και ιντερλευκίνης 18 (IL-18) σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΑΥΑ και σε υπερτασικούς χωρίς ΣΑΥΑ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός μελέτης

Ο πληθυσμός της μελέτης αποτελούνταν από 85 διαδοχικούς ασθενείς (ηλικίας από 40 έως 60 έτη), με νεοδιαγνωσθείσα (<2 έτη) ανεπίπλεκτη σταδίου I-II αρτηριακή υπέρταση, χωρίς αγωγή, που επισκέφτηκαν το Αντιυπερτασικό Ιατρείο τους τελευταίους 36 μήνες και παρουσίαζαν υψηλού βαθμού κλινική υποψία για ΣΑΥΑ. Η τελευταία στοιχειοθετήθηκε μέσω του κλινικού ερωτηματολογίου Epworth Sleepiness Scale το οποίο εκτιμά ημερήσια και νυκτερινά συμπτώματα, συμπεριλαμβανόμενης της ημερήσιας υπνηλίας που δεν δικαιολογείται από άλλους παράγοντες και που αξιολογεί επιπλέον τις παρακάτω καταστάσεις: δυσχερή - ασθμαίνουσα αναπνοή κατά τον ύπνο, επαναλαμβανόμενα επεισόδια αφύπνισης, ημερήσια υπερβολική κόπωση και επηρεασμένη συγκέντρωση¹⁹. Οι μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης ιατρείου (ΑΠ) έγιναν με υδραργυρικό σφυγμομόμετρο σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες της έβδομης αναφοράς της Joint National Committee. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν στη συνήθη κλινικο-εργαστηριακή διερεύνηση για τον αποκλεισμό δευτερογενούς ή επιπλεγμένης υπέρτασης^{2,20}.

Τα κριτήρια αποκλεισμού περιλάμβαναν ιστορικό οποιασδήποτε καρδιαγγειακής νόσου, συγκοπής, ανωμαλιών ρυθμού ή αγωγής, σακχαρώδη διαβήτη, οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, όπως επίσης οποιαδήποτε άλλη κλινικά σημαντική νεφρική, ηπατική ή γαστρεντερική νόσο. Με σκοπό να αποκλειστεί πιθανή νοσηρότητα του αναπνευστικού (αποφρακτική ή περιοριστική) οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ακτινογραφία θώρακος, σε ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος και σε σπιρομέτρηση. Αποκλείστηκαν δε οι ασθενείς που λάμβαναν υπολιπιδαιμικούς παράγοντες το τελευταίο τρίμηνο και οι γυναίκες υπό ορμονική θεραπεία με οιστρογόνα. Από το σύνολο των ασθενών του ιατρείου με ιδιοπαθή υπέρταση επιλέχθηκαν

66 άτομα χωρίς κλινική υποψία ΣΑΥΑ προσαρμοσμένοι ως προς ηλικία, φύλο και καπνιστικές συνήθειες και χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου.

Η επιτροπή ηθικής του νοσοκομείου μας ενέκρινε το παρόν πρωτόκολλο και όλοι οι ασθενείς συναίνεσαν ενυπογράφως πριν τη συμμετοχή τους.

Πρωτόκολλο μελέτης

Εκτός από την προσεκτική λήψη του ιστορικού και τη φυσική εξέταση των ασθενών το πρωτόκολλο της μελέτης περιέλαβε πολυπνογραφική μελέτη, ανθρωπομετρικές μετρήσεις, εργαστηριακές εξετάσεις και υπερηχοκαρδιογραφική εξέταση.

Πολυπνογραφική μελέτη

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε πολυπνογραφική μελέτη μετά από εισαγωγή τους στο εργαστήριο μελέτης ύπνου για δυο συνεχόμενες νύκτες (η πρώτη ήταν νύκτα προσαρμογής στην εξέταση). Στους ασθενείς συνεστήθη η αποφυγή λήψης τροφής 4 ώρες πριν από κάθε μελέτη και η κατανάλωση τσαγιού, καφέ και αλκοόλ για τουλάχιστον 24 ώρες πριν την έναρξη της πολυπνογραφικής μελέτης²¹.

Ο ύπνος μελετήθηκε μέσω πολυπνογραφικών μετρήσεων που περιλάμβαναν ηλεκτρο-εγκεφαλογράφημα, αμφίπλευρο ηλεκτρο-οφθαλμογράφημα, ηλεκτρο-μυογράφημα υπογενιδείου και προσθίου κνημιαίου μυός, ηλεκτρο-καρδιογράφημα μέσω προκάρδιων ηλεκτροδίων, μέτρηση της ροής αέρα στη στοματική κοιλότητα και στη μύτη, καταγραφή των αναπνευστικών κινήσεων του θωρακικού κλωβού και της κοιλιάς και μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος με δακτυλικό οξύμετρο. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν και αποθηκεύτηκαν σε ειδική αυτοματοποιημένη συσκευή πολυπνογραφικής καταγραφής (Heathdyne/Respiroics Inc, Murrysville, PA, USA). Ο δείκτης αποφρακτικής άπνοιας/υπόπνοιας ύπνου (AHI, apnea/hypopnea index) ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της American Academy of Sleep Medicine Task Force¹⁹ ως ο αριθμός των επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας σε μια ώρα ύπνου. Η χαμηλότερη κατηγορία AHI (<5) ορίστηκε φυσιολογική²⁰. Καταγράφηκαν επίσης ο κορεσμός του οξυγόνου πριν από την πολυπνογραφική μελέτη (SatO₂) και η ελάχιστη τιμή κορεσμού οξυγόνου (minSatO₂) κατά τον ύπνο.

Εργαστηριακές και ανθρωπομετρικές μετρήσεις

Έγινε λήψη δειγμάτων φλεβικού αίματος από κάθε συμμετέχοντα στη μελέτη, μετά από ολονύκτια νηστεία (ακριβώς μετά από το πέρας της πολυπνογραφικής μελέτης, μεταξύ της 6^{ης} και 7^{ης} πρωινής) για τον καθορισμό της γλυκόζης ορού, του λιπιδαιμικού προφίλ, της αιμοσφαιρίνης, και των δεικτών φλεγμονής σύμφωνα με εγκεκριμένες μεθοδικές.

Τα επίπεδα της hs-CRP στο πλάσμα, καθορίστηκαν μέσω έγκυρου kit μετρήσεων υψηλής ευαισθησίας (Dade Behring N High Sensitivity CRP assay, Marburg, Germany), με συντελεστή μεταβλητότητας 3.6%, σύμφωνα με τις συστάσεις της American Heart Association+12. Ειδικότερα, για να συνυπολογιστεί η μεταβλητότητα των μετρήσεων της hs-CRP για τον κάθε ασθενή¹², χρησιμοποιήθηκαν 2 δείγματα (σε χρονική απόσταση 2 εβδομάδων) και καταγράφηκε ο μέσος όρος.

Με δεδομένο ότι τα επίπεδα των κυτοκινών ενδέχεται να μεταβάλλονται στο πλαίσιο του 24ώρου²⁴ πραγματοποιήσαμε μια επιπρόσθετη μέτρηση πριν από την πολυπνογραφική μελέτη για την IL-6 και για την IL-18 (μεταξύ 8^{ης} και 9^{ης} βραδινής). Από τις πρωινές και τις βραδινές μετρήσεις υπολογίστηκε τελικά η μέση τιμή. Οι μετρήσεις των παραπάνω κυτοκινών έγιναν με μέθοδο ELISA (Biosource International Inc. Belgium) με συντελεστή μεταβλητότητας 6.1% και 6.3% για την IL-6 και IL-18 αντίστοιχα.

Το ύψος και το βάρος μετρήθηκαν με standard τεχνικές και ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε ως το βάρος σε κιλά δια του ύψους στο τετράγωνο. Η περίμετρος της μέσης μετρήθηκε στο μέσο μεταξύ του κατώτερου τμήματος του πλευρικού τόξου και της λαγόνιας ακρολοφίας, ενώ η περίμετρος της περιφέρειας στο διατροχαντήριο επίπεδο και τελικά υπολογίστηκε ο λόγος μέσης/περιφέρειας.

Στατιστική ανάλυση

Το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) χρησιμοποιήθηκε για όλες τις στατιστικές αναλύσεις. Λόγω της μη ομοιόμορφης κατανομής των μεταβλητών (Shapiro – Wilk test) οι τιμές των AHI, hs-CRP, IL-6, και IL-18 μετατράπηκαν λογαριθμικά (log₁₀) πριν από τη στατιστική ανάλυση. Οι λογαριθμικές τιμές των παραπάνω μεγεθών «ευθυγραμμίστηκαν», ενώ η γραμμική τους συσχέτιση με τις απόλυτες τιμές των

αντιστοίχων μεγεθών ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας το συντελεστή συσχέτισης r του Pearson. Σημαντικές διαφορές μεταξύ των υποπληθυσμών της μελέτης καθορίστηκαν μέσω της μεθόδου ανεξαρτήτων δειγμάτων t -test του Student ή της μεθόδου χ^2 του Pearson όπου χρειάζονταν. Η ανάλυση συνδιασποράς (ANCOVA) πραγματοποιήθηκε με σκοπό να αποκαλυφθούν σημαντικές διαφορές των δεικτών φλεγμονής μεταξύ των πληθυσμών της μελέτης (υπερτασικοί με ΣΑΥΑ και υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ) μετά από διόρθωση για παράγοντες σύγχυσης. Τέλος, πραγματοποιήθηκαν προκαταρκτικοί έλεγχοι έτσι ώστε να εξασφαλιστεί συμβατότητα με τις παραδοχές της κανονικότητας, της γραμμικότητας και της ομοιογένειας των μεταβλητών. Οι περιγραφικές παράμετροι εκφράζονται ως αριθμητικοί μέσοι όροι \pm απόκλιση standard (SD) ή ως κυμαινόμενες τιμές (range) για τις μη ομοιόμορφης κατανομής μεταβλητές. Έκφραση στατιστικής σημαντικότητας για $p < 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Βασισμένοι στα ευρήματα της πολυπνογραφικής μελέτης ο τελικός πληθυσμός των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ αποτελούνταν από 51 άτομα με $AHI \geq 5$ (από τα 58 υπερτασικά άτομα με υψηλή κλινική υποψία για ΣΑΥΑ), ενώ ο τελικός πληθυσμός των υπερτασικών χωρίς ΣΑΥΑ αποτελού-

νταν από 63 άτομα με αρνητική πολυπνογραφική μελέτη (από τους 66 χωρίς υψηλή κλινική υποψία για ΣΑΥΑ – 2 άτομα αρνήθηκαν να υποβληθούν στη μελέτη, ενώ 1 άτομο αποκλείστηκε λόγω θετικής πολυπνογραφικής μελέτης).

Διαπιστώθηκε γραμμική συσχέτιση μεταξύ λογαριθμικών και απόλυτων τιμών για τη hs-CRP, IL-6, IL-18, και AHI εκφραζόμενη μέσω του συντελεστή r του Pearson (0.863, 0.795, 0.940 και 0.810 αντιστοίχως για τα προαναφερθέντα μεγέθη).

Όπως αρχικά είχε επιλεγεί οι δυο πληθυσμοί των υπερτασικών με και χωρίς ΣΑΥΑ, ήταν προσαρμοσμένοι ως προς την ηλικία, το φύλο και τις καπνιστικές συνήθειες (Πίν. 1). Οι υπερτασικοί ασθενείς με ΣΑΥΑ συγκρινόμενοι με αυτούς χωρίς ΣΑΥΑ είχαν σημαντικά υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος (κατά 1.7 Kg/m^2 , $p=0.020$) και συστολική και διαστολική ΑΠ ιατρείου (κατά 6 και 4.6 mmHg, αντίστοιχα, $p < 0.05$ και στις δυο περιπτώσεις). Ενδιαφέρον είναι ότι οι δυο ομάδες δεν διέφεραν σχετικά με την περίμετρο μέσης, το λόγο μέσης/περιφέρειας, τη πίεση σφυγμού ιατρείου και την καρδιακή συχνότητα (p =μη σημαντική σε όλες τις περιπτώσεις). Όπως αναμένονταν εξ' ορισμού, στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ οι τιμές $\log AHI$ ήταν αυξημένες κατά 1.1 ± 0.20 επεισόδια/ώρα ($p=0.0001$), η $\min SatO_2$ ήταν χαμηλότερες κατά $14.2 \pm 8\%$ ($p=0.0001$), ενώ η

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των δυο πληθυσμών των υπερτασικών: υπερτασικοί με ΣΑΥΑ και υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ

Παράμετρος	Υπερτασικοί με ΣΑΥΑ (n=51)	Υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ (n=63)	p
Ηλικία (έτη)	49 \pm 8	49 \pm 5	NS
Άνδρες (n%)	38 (75)	47 (75)	NS
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	31.20 \pm 4.00	29.50 \pm 4.25	0.020
Περίμετρος μέσης (cm)	104.90 \pm 12.3	101.70 \pm 12	NS
Λόγος μέσης/περιφέρειας	0.92 \pm 0.07	0.91 \pm 0.07	NS
Κάπνισμα (%)	53	52	NS
Συστολική ΑΠ (mmHg)	151 \pm 9	145 \pm 7	0.010
Διαστολική ΑΠ (mmHg)	98.80 \pm 9.30	94.20 \pm 7.90	0.040
Μέση αρτηριακή πίεση (mmHg)	116.20 \pm 8.10	111.40 \pm 6.40	0.0010
Πίεση παλμού (mmHg)	52.50 \pm 10	51.50 \pm 10	NS
Καρδιακή συχνότητα (b/min)	81 \pm 9	79 \pm 9	NS
AHI (επεισόδια/ώρα)	37.80 (5-96)	2.4 (1-4)	0.0001
$\log AHI$ (επεισόδια/ώρα)	1.45 \pm 0.35	0.35 \pm 0.18	0.0001
SatO ₂ (%)	95.5 \pm 2.2	96 \pm 1.1	NS
$\min SatO_2$ (%)	77 \pm 4.6	91.2 \pm 2	0.0001

NS = όχι στατιστικά σημαντικό, ΣΑΥΑ= σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας, AHI= δείκτης άπνοιας υπόπνοιας, $\min SatO_2$ = ελάχιστος κορεσμός οξυγόνου κατά τον ύπνο, SatO₂ = μέση τιμή κορεσμού οξυγόνου εγρήγορσης, ΑΠ= αρτηριακή πίεση

SatO₂ εγγύγερσης ήταν παρόμοια και στις δυο ομάδες (p= μη σημαντική) (Πίν. 1). Ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας ήταν παρόμοιος μεταξύ των δυο ομάδων (104±21 προς 100±22 gr/m², p=μη σημαντικό), ενώ το σχετικό πάχος τοιχώματος ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ (0.45±0.06 προς 0.42±0.05, p=0.010).

Οι υπερτασικοί με ΣΑΥΑ σε σχέση με αυτούς χωρίς ΣΑΥΑ δεν διέφεραν ως προς τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, της γλυκόζης ορού νηστείας και των τριγλυκεριδίων (p=μη σημαντικό σε όλες τις περιπτώσεις). Αντίθετα, η παρουσία ΣΑΥΑ συνοδεύτηκε από σημαντικά αυξημένες τιμές ολικής χοληστερόλης, χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (κατά 18 και 19 mg/dl αντίστοιχα; p<0.05 σε αμφότερες τις περιπτώσεις) και σημαντικά χαμηλότερες τιμές υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (κατά 4 mg/dl, p=0.035) (Πίν. 2).

Σχετικά με τους προ-φλεγμονώδεις δείκτες, οι υπερτασικοί ασθενείς με ΣΑΥΑ σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΣΑΥΑ επέδειξαν υψηλότερα επίπεδα loghs-CRP κατά 34% (p=0.011), logIL-6 κατά 48% (p=0.0001) και logIL-18 κατά 28% (p=0.0001) (Πίν. 2). Σε μοντέλο συνδιασποράς (ANCOVA) οι παραπάνω διαφορές παρέμειναν στατιστικά σημαντικές ακόμη και μετά από διόρθωση για τις τιμές της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης ιατρείου, του δείκτη μάζας σώματος και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης μόνο στην περίπτωση του logIL-6 και του logIL-18 (p=0.0001 σε αμφότερες τις περιπτώσεις, με partial eta squared 0.210 και 0.165 αντίστοιχα) (Πίν. 3). Επι-

προσθέτως, όταν η επίδραση των συνμεταβλητών απομακρύνθηκε στατιστικά, η παρουσία του ΣΑΥΑ καθόρισε τιμές για το logIL-6 και logIL-18 από 0.009 έως 0.169 pg/ml (μέση τιμή± SD=0.089±0.018 pg/ml) και από 2.433 έως 2.505 pg/ml (μέση τιμή±SD=2.469±0.018 pg/ml) αντίστοιχα (το διάστημα εμπιστοσύνης καθορίστηκε στο 95%). Στο ίδιο πλαίσιο η απουσία ΣΑΥΑ προέβλεπε τιμές για το logIL-6 και το logIL-18 από -0.349 έως -0.209 pg/ml (-0.279±0.035 pg/ml) και από 0.340 έως 0.502 pg/ml (0.421±0.041 pg/ml) αντιστοίχως.

Στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης ο loghs-CRP έδειξε θετική συσχέτιση με το δείκτη μάζας σώματος (r=0.47, p=0.0001), την περιμέτρο μέσης (r=0.40, p=0.0001), το λόγο μέσης/περιφέρειας (r=0.19, p=0.048), τη συστολική και διαστολική πίεση ιατρείου (r=0.19, p=0.041, και r=0.34, p=0.0001 αντίστοιχα), το logIL-6 (r=0.22, p=0.024), την παρουσία ΣΑΥΑ (r=0.25, p=0.009), το logAHI (r=0.19, p=0.049) και αρνητική συσχέτιση με την minSatO₂ (r=-0.30, p=0.001).

Παρομοίως, ο logIL-6 συσχετίστηκε θετικά με το σχετικό πάχος τοιχώματος αριστερής κοιλίας (r=-0.21, p=0.035), με το loghs-CRP (r=0.22, p=0.024), logIL-18 (r=0.275, p=0.003), την παρουσία ΣΑΥΑ (r=0.50, p=0.0001), το logAHI (r=0.41, p=0.0001) ενώ αρνητικά με την minSatO₂ (r=-0.49, p=0.0001).

Τέλος, ο logIL-18 συσχετίστηκε θετικά με το δείκτη μάζας σώματος (r=0.25, p=0.030), τη συστολική πίεση ιατρείου (r=0.26, p=0.010), το κάπνισμα (r=0.20, p=0.046), τα επίπεδα της χαμηλής

Πίνακας 2. Εργαστηριακά ευρήματα των δυο υπερτασικών πληθυσμών με και χωρίς ΣΑΥΑ

Παράμετρος	Υπερτασικοί με ΣΑΥΑ (n=50)	Υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ (n=63)	p
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	14.60±1.60	14.30±1.40	NS
Γλυκόζη ορού (mmol/l)	84±12	82±12	NS
Ολική Χοληστερόλη (mg/dll)	227±40	209±23	0.040
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	181±12	159±15	NS
LDL -C (mg/dl)	161±17	142±18	0.042
HDL-C (mg/dl)	34±5	38±9	0.035
Ομοκυστεΐνη (μmol/l)	14.5±3.3	11.1±4.2	0.001
hsCRP (mg/l)	4.5 (0.31-7.6)	3.1 (0.54-7)	0.030
loghsCRP (mg/l)	0.55±0.38	0.37±0.31	0.009
IL-6 (pg/ml)	1.30 (0.68-3.83)	0.69 (0.1-2.86)	0.0001
log IL-6 (pg/ml)	0.087±0.14	-0.28±0.32	0.0001
IL-18 (pg/ml)	317 (165-609)	229 (155-343)	0.0001
log IL-18 (pg/ml)	2.48±0.1	2.34±0.1	0.0001

LDL-C = χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, HDL-C = υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, hsCRP = υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6 = ιντερλευκίνη 6, IL-18 = ιντερλευκίνη 18, ΣΑΥΑ = σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας

Πίνακας 3. Ανάλυση συνδιασποράς (one way ANCOVA) τριών διαφορετικών μοντέλων που αντιστοιχούν στους δείκτες φλεγμονής (loghsCRP, logIL-6, logIL-18) ως εξαρτημένων μεταβλητών χρησιμοποιώντας ως ανεξάρτητη μεταβλητή ομάδα ομοιοποίησης την παρουσία ΣΑΥΑ, μετά από διόρθωση για παράγοντες σύγχυσης (συστολική και διαστολική ΑΠ, δείκτης μάζας σώματος και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη – LDL-C). Με έντονα υπογραμμισμένα γράμματα παρουσιάζεται η στατιστική επίδραση του ΣΑΥΑ στους φλεγμονώδεις δείκτες

Παράμετρος	Type III Sum of Squares	F	p	Partial Eta Squared	Observed Power
Corrected models					
loghsCRP*	3.655	7.480	0.0001	0.2610	0.999
logIL-6**	3.786	10.449	0.0001	0.3300	1.000
logIL-18***	0.535	7.310	0.0001	0.2560	0.999
Intercept					
loghsCRP	0.646	6.611	0.012	0.0590	0.722
logIL-6	0.0001	0.0001	0.987	0.0001	0.050
logIL-18	1.333	90.987	0.0001	0.4620	1.000
Συστολική ΑΠ					
loghsCRP	0.001	0.010	0.921	0.0001	0.051
logIL-6	0.029	0.396	0.531	0.0040	0.096
logIL-18	0.007	0.449	0.504	0.0040	0.095
Διαστολική ΑΠ					
loghsCRP	0.943	9.648	0.002	0.083	0.868
logIL-6	0.040	0.058	0.810	0.001	0.057
logIL-18	0.060	0.393	0.532	0.004	0.095
LDL – C					
loghsCRP	0.005	0.055	0.816	0.001	0.056
logIL-6	0.008	0.107	0.745	0.001	0.062
logIL-18	0.022	1.487	0.225	0.014	0.227
Δείκτης μάζας σώματος					
loghsCRP	1.524	15.591	0.001	0.128	0.975
logIL-6	0.010	0.144	0.705	0.011	0.066
logIL-18	0.025	1.729	0.191	0.016	0.256
ΣΑΥΑ					
loghsCRP	0.134	1.370	0.244	0.013	0.213
logIL-6	3.121	43.072	0.0001	0.289	1.000
logIL-18	0.307	20.976	0.0001	0.165	0.995

Διορθωμένο R², * 0.226, ** 0.299, *** 0.221 αντίστοιχα

πυκνότητας λιποπρωτεΐνης ($r=0.27$, $p=0.08$), την παρουσία ΣΑΥΑ ($r=0.48$, $p=0.0001$), το logAHI ($r=0.403$, $p=0.0001$), ενώ αρνητικά με τη min SatO₂ ($r= -0.37$, $p=0.0001$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι ότι σε μέσης ηλικίας υπερτασικούς ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα συστολική/διαστολική υπέρταση, η παρουσία ΣΑΥΑ συνοδεύεται από αυξημένες τιμές δεικτών υποκλινικής συστηματικής φλεγμονής (hs-CRP, IL-6 και IL-18). Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι το ΣΑΥΑ πιθανότατα προάγει τη συστηματική φλεγμονή πέρα από το επίπεδο των κλασικών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως η αρτηριακή υπέρταση, αυξάνοντας επιπρό-

σθετα τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Πρόσφατες μελέτες παρέχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι οι ασθενείς με ΣΑΥΑ πάσχουν από αγγειακή φλεγμονή στηριζόμενες στην παρατήρηση αυξημένων επιπέδων μορίων διακυτταρικής προσκόλλησης, κυτοκινών και πρωτεϊνών οξειάς φάσης^{10,11,25}. Επιπλέον, πειράματα in vitro έχουν υπογραμμίσει ότι μονοκύτταρα και T λεμφοκύτταρα από ασθενείς με ΣΑΥΑ προσδένονται πιο ισχυρά σε στοιβάδες ενδοθηλιακών κυττάρων σε σχέση με την πρόσδεση από ασθενείς χωρίς ΣΑΥΑ⁸. Έτσι λοιπόν, στα άτομα με ΣΑΥΑ πιθανώς υπάρχει αυξανόμενη προδιάθεση αθηροσκληρωσης καθοδηγούμενη από φλεγμονή, όπως εξάλλου φαίνεται από μελέτες που έδειξαν μεγαλύτερο πάχος έσω-μέσου χιτώνα στις καρωτίδες^{26,27}.

Το ΣΑΥΑ και η αρτηριακή υπέρταση είναι

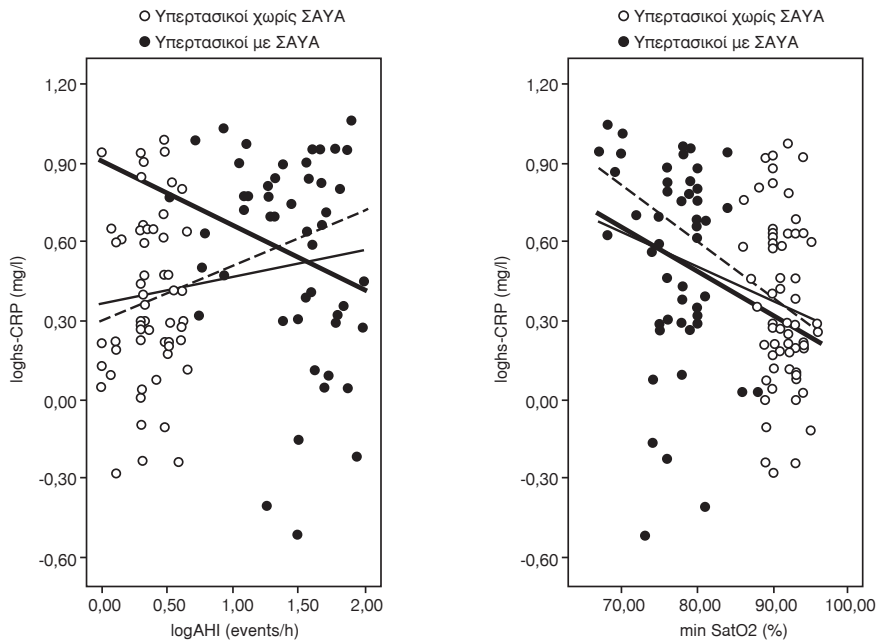
κλινικά σύνδρομα που συνδυάζονται με αυξημένες αθηρογόνες επιδράσεις όχι μόνο μέσω κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών όπως η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος^{28,29}, η διέγερση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης³⁰ και η δυσλειτουργία των τασεοϋποδοχέων^{31,32}, αλλά και μέσω ειδικών μηχανισμών που ενεργοποιούνται από το ΣΑΥΑ όπως η περιφερική δυσλειτουργία των χημειοϋποδοχέων³³, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία³⁴ και τα αυξημένα επίπεδα ενδοθηλίνης³⁵. Μέχρι σήμερα, καμία μελέτη δεν έχει επικεντρώσει το ενδιαφέρον της στην πιθανή επιπρόσθετη επίδραση του ΣΑΥΑ σε νεοδιαγνωσθέντες μέσης ηλικίας υπερτασικούς ασθενείς, με σκοπό την ποσοτικοποίηση του βαθμού της συστηματικής υποκλινικής φλεγμονής ως δυνητικού παράγοντα επιδείνωσης της αγγειακής λειτουργίας.

Το μόριο της CRP έχει ταυτοποιηθεί σε αθηρωματικές πλάκες³⁶, έχει συσχετισθεί με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία³⁷ ενώ φαίνεται ότι προάγει την έκκριση φλεγμονωδών μεσολαβητών από το αγγειακό ενδοθήλιο όπως τα μόρια διακυτταρικής προσκόλλησης³⁸. Αυξημένα επίπεδα hs-CRP έχουν βρεθεί σε μέσης ηλικίας υπερτασικούς ασθενείς προβλέποντας βλάβη οργάνου-στόχος σε διάφορα πλαίσια που περιλαμβάνουν την αορτική σκληρότητα³⁹, τη συγκεντρική αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας⁴⁰ και την αύξηση του πάχους του έσω – μέσου χιτώνα στις καρωτίδες⁴¹. Από την άλλη πλευρά, υψηλά επίπεδα hs-CRP έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ΣΑΥΑ χωρίς υπέρταση¹¹, ενώ έχουμε δείξει ότι τα επίπεδα της hs-CRP μπορεί να είναι επιπρόσθετα αυξημένα σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΑΥΑ⁴². Στην παρούσα μελέτη, τα επίπεδα της hs-CRP ήταν κατά 34% υψηλότερα στους υπερτασικούς με ΣΑΥΑ σε σχέση με τους υπερτασικούς χωρίς ΣΑΥΑ, όμως η συσχέτιση αυτή δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική έπειτα από διόρθωση για παράγοντες σύγχυσης. Ειδικότερα η επίδραση του δείκτη μάζας σώματος στα επίπεδα της hs-CRP φαίνεται να είναι αρκετά ισχυρή στην ομάδα των ασθενών με ΣΑΥΑ με αποτέλεσμα να αίρεται η ανεξάρτητη συσχέτιση της hs-CRP με το ΣΑΥΑ. Επιπρόσθετα στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης η hs-CRP συσχετίστηκε οριακά με το log AHI που εκφράζει τη σοβαρότητα του ΣΑΥΑ, αλλά στο πλαίσιο των ασθενών με ΣΑΥΑ αυτή η συσχέτιση παύει να υφίσταται. Το εύρημα αυτό δείχνει ότι η σοβαρότητα του ΣΑΥΑ δεν προβλέπει τα επίπεδα της υποκλινικής φλεγμονής, όπως εκφράζεται από τη hs-CRP, αλλά ότι η παρουσία του

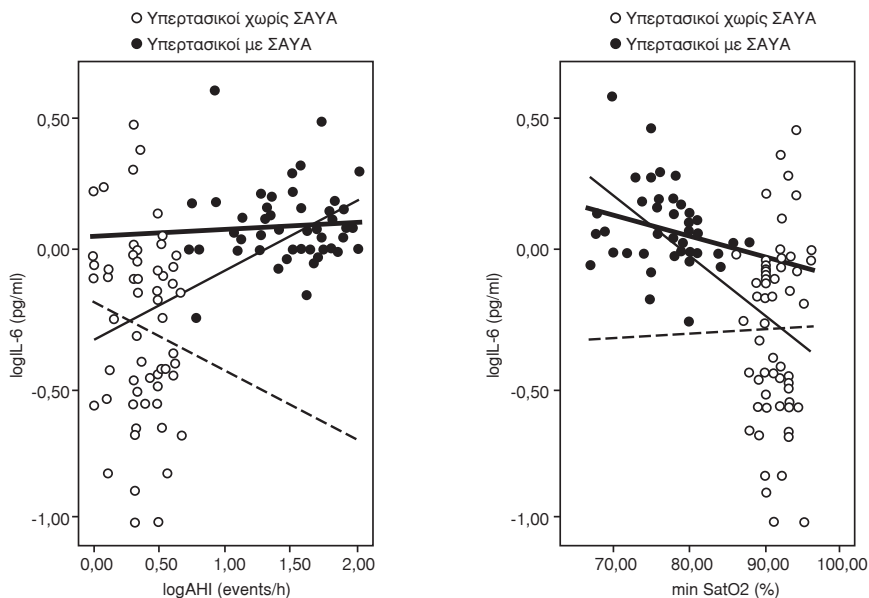
ΣΑΥΑ μπορεί να είναι υπεύθυνη για μεγαλύτερη υποκλινική φλεγμονή. Με δεδομένο ότι το ΣΑΥΑ χαρακτηρίζεται όχι μόνο από τον αριθμό των επεισοδίων άπνοιας και υπόπνοιας όπως εκφράζονται από το AHI, ενδεχομένως άλλα χαρακτηριστικά του συνδρόμου όπως η minSatO₂ κατά τον ύπνο μπορεί να συμβάλλουν στην αυξημένη υποκλινική φλεγμονή. Πράγματι, στους ασθενείς της μελέτης η minSatO₂ προέβλεπε με μεγαλύτερη σταθερότητα την αύξηση των επιπέδων της hs-CRP ενώ η σοβαρότητα του ΣΑΥΑ εκφραζόμενη μέσω της παραμέτρου αυτής συσχετίστηκε αντίστροφα με τα επίπεδα της hs-CRP τόσο στο συνολικό πληθυσμό όσο και στον πληθυσμό των υπερτασικών με ΣΑΥΑ (Εικ. 1). Στο σημείο αυτό, η παρατήρηση που χρήζει αναφοράς είναι ότι ο AHI πιθανώς να αποτελεί ασθενέστερο δείκτη του ΣΑΥΑ στο πλαίσιο της υποκλινικής φλεγμονής σε αντιδιαστολή με προηγούμενες μελέτες¹¹ και ότι το επίπεδο του ελάχιστου κορεσμού οξυγόνου κατά τον ύπνο (minSatO₂ – oxygen desaturation dipping) συσχετίζεται καλύτερα με το επίπεδο της υποκλινικής φλεγμονής.

Η IL-6 είναι μεσολαβητής που επάγει την παραγωγή της CRP και έχει συσχετισθεί με αυξημένη στεφανιαία και περιφερική αθηροσκληρωτική, έμφραγμα μυοκαρδίου και αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο⁴³. Από την άλλη πλευρά ο «ανήσυχος ύπνος» έχει συνδυαστεί με αυξημένα επίπεδα κυτοκινών συμπεριλαμβανομένης της IL-6⁴⁴, ενώ η τελευταία είναι αυξημένη στην υποξαιμία μεγάλου υψομέτρου⁴⁵. Θα μπορούσε να υποτεθεί ότι η αύξηση της IL-6 μπορεί να προάγει και να συνοδεύει με γραμμικό τρόπο τις αυξήσεις της CRP, κατάσταση που επιβεβαιώνεται από την άμεση συσχέτιση των δυο δεικτών στο πλαίσιο του συνολικού πληθυσμού της μελέτης μας. Ο logIL-6 είναι αυξημένος κατά 48% στον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ σε σχέση με τους υπερτασικούς χωρίς ΣΑΥΑ, ενώ η διαφορά αυτή συνεχίζει να παραμένει σημαντική ακόμη και μετά από διόρθωση για παράγοντες σύγχυσης σε αντίθεση με την απώλεια συσχέτισης στην περίπτωση της hs-CRP. Φαίνεται εξάλλου ότι στον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ ο logIL-6 συσχετίζεται με το logAHI και με την minSatO₂, δείχνοντας μια σταθερή κατανομή σε υψηλότερες βαθμίδες για τον πρώτο, ενώ η πτώση του κορεσμού οξυγόνου κατά τον ύπνο προβλέπει υψηλότερες τιμές logIL-6 (Εικ. 2).

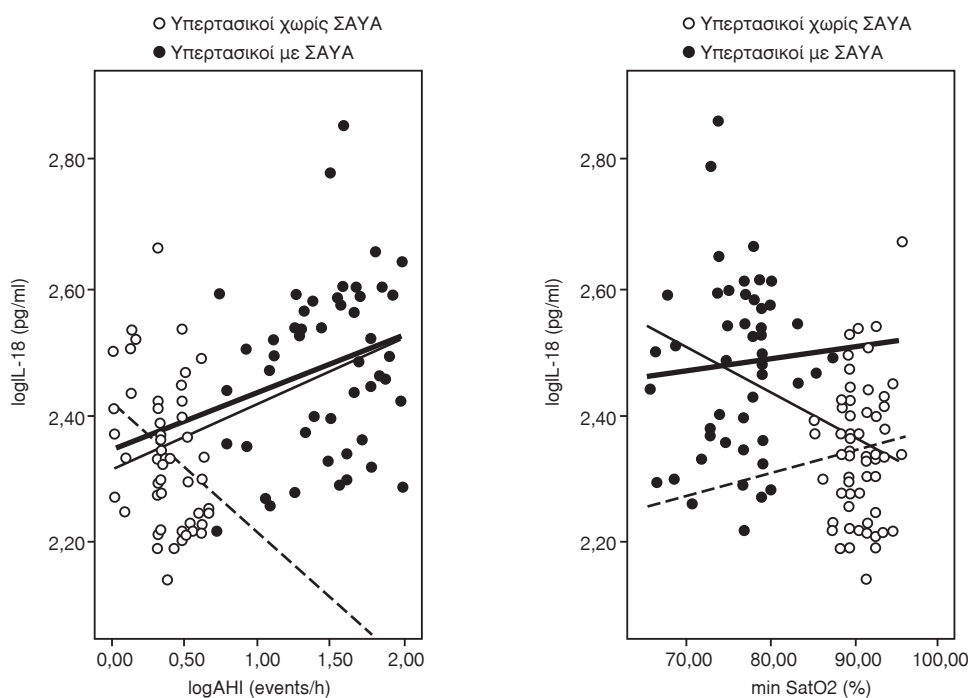
Υψηλές συγκεντρώσεις του mRNA της IL-18 έχουν βρεθεί σε ασταθείς αθηροσκληρωτικές πλά-



Εικ. 1. Scatter plots συσχέτισης των παραμέτρων ΣΑΥΑ (logAHI και minSatO2) με το loghs-CRP. Οι γραμμές παλινδρόμησης παρουσιάζουν τις συσχετίσεις στο πλαίσιο του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (λεπτή συνεχής γραμμή), του πληθυσμού των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ (παχιά συνεχής γραμμή) και του πληθυσμού των υπερτασικών χωρίς ΣΑΥΑ (διακεκομμένη γραμμή). Οι κύκλοι (γεμάτοι: υπερτασικοί με ΣΑΥΑ, χωρίς γέμισμα: υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ) αντιστοιχούν στο δείγμα της μελέτης. Hypertensives with OSAS = υπερτασικοί με ΣΑΥΑ, hypertensives without OSAS = υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ.



Εικ. 2. Scatter plots συσχέτισης των παραμέτρων ΣΑΥΑ (logAHI και minSatO2) με το logIL-6. Οι γραμμές παλινδρόμησης παρουσιάζουν τις συσχετίσεις στο πλαίσιο του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (λεπτή συνεχής γραμμή), του πληθυσμού των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ (παχιά συνεχής γραμμή) και του πληθυσμού των υπερτασικών χωρίς ΣΑΥΑ (διακεκομμένη γραμμή). Οι κύκλοι (γεμάτοι: υπερτασικοί με ΣΑΥΑ, χωρίς γέμισμα: υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ) αντιστοιχούν στο δείγμα της μελέτης. Hypertensives with OSAS = υπερτασικοί με ΣΑΥΑ, hypertensives without OSAS = υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ.



Εικ. 3. Scatter plots συσχέτισης των παραμέτρων ΣΑΥΑ (logAHI και minSatO2) με το logIL-18. Οι γραμμές παλινδρόμησης παρουσιάζουν τις συσχετίσεις στο πλαίσιο του συνολικού πληθυσμού της μελέτης (λεπτή συνεχής γραμμή), του πληθυσμού των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ (παχιά συνεχής γραμμή) και του πληθυσμού των υπερτασικών χωρίς ΣΑΥΑ (διακεκομμένη γραμμή). Οι κύκλοι (γεμάτοι: υπερτασικοί με ΣΑΥΑ, χωρίς γέμισμα: υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ) αντιστοιχούν στο δείγμα της μελέτης. Hypertensives with OSAS = υπερτασικοί με ΣΑΥΑ, hypertensives without OSAS = υπερτασικοί χωρίς ΣΑΥΑ.

κες⁴⁶, υπογραμμίζοντας τις αλληλεπιδράσεις της με την αγγειακή βλάβη, ενώ έχει υποθεθεί ότι ενδεχομένως προάγει την αποσταθεροποίηση της αθηροσκληρωτικής πλάκας^{47,48}. Επιπλέον, η IL-18 ρυθμίζει θετικά τη συγγενή και την επίκτητη ανοσολογική απόκριση⁴⁹, ενώ τέλος ορισμένοι τη συσχετίζουν με το μεταβολικό σύνδρομο ανεξάρτητα από την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη⁵⁰. Στο πλαίσιο των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ, η διερεύνηση των επιπέδων της IL-18, προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες που αναδεικνύουν τον κεντρικό ρόλο της υποκλινικής φλεγμονής. Πράγματι, τα επίπεδα του logIL-18 βρέθηκαν κατά 28% υψηλότερα στον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ σε σχέση με τους υπερτασικούς χωρίς ΣΑΥΑ, εύρημα που παρέμεινε στατιστικά σημαντικό μετά από τη διόρθωση για παράγοντες σύγχυσης. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι τα επίπεδα του logIL-18 συσχετίζονταν με τα επίπεδα του logIL-6, αλλά όχι με τα επίπεδα του loghs-CRP, κάτι που δεν μπορεί να εξηγηθεί από το σχεδιασμό της παρούσας μελέτης, αλλά που άλλοι συγγραφείς είχαν προηγουμένως

παρατηρήσει, τόσο στο πλαίσιο της υπέρτασης⁵¹ όσο και της στεφανιαίας νόσου⁵². Πιθανότατα, η IL-18, ρυθμίζει διαφορετικές προ-φλεγμονώδεις διεργασίες σε σχέση με την CRP, αν και τα δυο μόρια ενδεχομένως μοιράζονται παρόμοιες οδούς ενεργοποίησης μέσω της IL-6⁵². Επιπρόσθετα, στο πλαίσιο των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ η IL-18 παρουσιάζει ήπια αύξηση σε προοδευτικά υψηλότερα επίπεδα logAHI και χαμηλότερα επίπεδα minSatO₂ αντιστοίχως (Εικ. 3).

Περιορισμοί

Υπάρχουν διάφοροι περιορισμοί στην παρούσα μελέτη. Πρώτον, ο πληθυσμός της μελέτης είναι περιορισμένος και επιλεκτικός, οφειλόμενος στα αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού που χρησιμοποιήθηκαν. Δεύτερον, χρησιμοποιήσαμε μετρήσεις αρτηριακής πίεσης ιατρού και όχι μετρήσεις 24ωρης περιπατικής καταγραφής αρτηριακής πίεσης που έχει αποδειχθεί ότι προβλέπουν καλύτερα τις βλάβες οργάνων-στόχους στον πληθυσμό των υπερτασικών ασθενών. Τρίτον, παρά τη διόρθωση

για παράγοντες σύγχυσης, όπως ο δείκτης μάζας σώματος, η αρτηριακή πίεση ιατρείου και τα επίπεδα των λιπιδίων, μια απόλυτη αιτιώδης συσχέτιση μεταξύ ΣΑΥΑ και δεικτών υποκλινικής φλεγμονής δεν μπορεί να πιστοποιηθεί λόγω του σχεδιασμού της μελέτης ως μελέτη παρατήρησης. Τέταρτον, διαλέξαμε τις δυο ομάδες να είναι προσαρμοσμένες μόνο ως προς την ηλικία, το φύλο και τις κοινωνικές συνήθειες, όχι μόνο γιατί μεγαλύτερος δείκτης μάζας σώματος έχει συσχετισθεί με συγκεκριμένο ΣΑΥΑ⁵³ αλλά επίσης γιατί δεν ήταν εύκολο να απομονώσουμε παχύσαρκους ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση χωρίς αγωγή⁵⁴. Επιπλέον, το κάπνισμα δεν έχει μόνο αρνητικές επιδράσεις στις αγγειακές ιδιότητες⁵⁵, αλλά ενδεχομένως να δημιουργεί αμφιβολίες ως προς τα αποτελέσματα της πολυπνογραφίας⁵⁶. Τέλος, λόγω των κινδύνων μεταβολών στα επίπεδα των κυτοκινών η μέτρησή τους πραγματοποιήθηκε δυο φορές, αλλά ακόμη και στην περίπτωση αυτή μπορεί να υφίστανται αμφιβολίες ακρίβειας των μετρήσεων²⁴.

Κλινικές προεκτάσεις

Το υψηλότερο επίπεδο υποκλινικής φλεγμονής σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΑΥΑ σε σύγκριση με υπερτασικούς χωρίς ΣΑΥΑ, υπογραμμίζει τη σημασία του «ανήσυχου ύπνου» ως παράγοντα επιτάχυνσης αθηροσκληρωτικών διεργασιών σε υπερτασικό υπόβαθρο. Η ενισχυμένη προφλεγμονώδης ενεργοποίηση και τα υψηλότερα επίπεδα hs-CRP έχουν περιγραφεί ως ανεξάρτητοι παράγοντες καρδιοαγγειακού κινδύνου σε ποικίλα κλινικά πλαίσια που περιλαμβάνουν την υπέρταση και το μεταβολικό σύνδρομο και ενδεχομένως επεκτείνονται στους υπερτασικούς ασθενείς με ΣΑΥΑ. Ο καθορισμός των δεικτών υποκλινικής φλεγμονής στους υπερτασικούς ασθενείς με ΣΑΥΑ μπορεί να συμβάλλει στην καλύτερη διαστρωμάτωση του καρδιοαγγειακού κινδύνου απομονώνοντας ένα υποσύνολο ασθενών με τροποποιησιμους παράγοντες κινδύνου που ενδεχομένως μπορεί να ωφεληθεί από πρόωπη παρέμβαση. Η πρόωπη και ενδεχομένως επιθετική διαχείριση ασθενών με ΣΑΥΑ μπορεί ενδεχομένως να μειώσει την επιπρόσθετη επίδραση της υποκλινικής φλεγμονής, περιορίζοντας σε χαμηλότερα στάδια την αγγειακή βλάβη και τον καρδιοαγγειακό κίνδυνο. Στο πλαίσιο αυτό μια πολυδιάστατη αντιμετώπιση των ασθενών με υπέρταση και ΣΑΥΑ που περιλαμβάνει απώλεια σωματικού βάρους και τη

χρήση συνεχούς ρινικής θετικής πίεσης αεραγωγών κατά τον ύπνο (nasal CPAP) ενδεχομένως να μπορεί να μειώσει το βαθμό της υποκλινικής φλεγμονής^{57,58}. Συνεπιμώνοντας, ότι ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα όπως οι αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου και οι αποκλειστές της αγγειοτενσίνης II έχουν θετικές επιδράσεις στις ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος⁵⁹, η χρήση τους στους ασθενείς αυτούς πιθανότατα συμβάλλει στη μείωση της υποκλινικής φλεγμονής⁶⁰. Τέλος η χρήση φαρμάκων με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (π.χ. στατίνες), ενδεχομένως να έχει επιπρόσθετη ευεργετική δράση σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΑΥΑ που παρουσιάζουν αυξημένο φορτίο συστηματικής υποκλινικής φλεγμονής⁶¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι υπερτασικοί ασθενείς με ΣΑΥΑ χαρακτηρίζονται από υψηλότερα επίπεδα υποκλινικής φλεγμονής, σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς ΣΑΥΑ. Υπάρχει διαφορετικός βαθμός συσχέτισης των δεικτών φλεγμονής με το ΣΑΥΑ στο πλαίσιο της υπέρτασης. Συνεπώς, οι δείκτες της υποκλινικής συστηματικής φλεγμονής ενδεχομένως να συμβάλλουν στην καλύτερη διαστρωμάτωση του κινδύνου των υπερτασικών ασθενών με ΣΑΥΑ, κατατάσσοντας ως υψηλού κινδύνου αυτούς με αυξημένο φορτίο υποκλινικής φλεγμονής. Όμως καθίσταται σαφές ότι περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για την επιλογή των καταλληλότερων δεικτών φλεγμονής που σε συνδυασμό με άλλα κλινικά εργαλεία (π.χ. μέτρηση αρτηριακής σκληρότητας)⁶², να αποτυπώνουν με αξιοπιστία την επιτάχυνση της αγγειακής δυσλειτουργίας στο πλαίσιο της υπέρτασης και του ΣΑΥΑ.

SUMMARY

Thomopoulos K, Tsioufis K, Amfilochiou A, Dimitriadis K, Selima M, Tousoulis D, Toutouzias P, Stefanadis C, Kallikazaros I. Enhanced sub-clinical inflammation in middle aged hypertensive subjects with obstructive sleep apnea syndrome: a molecular insight of inflammatory load in “restless sleep”. Arterial Hypertension 2007; 16: 45-57.

Nowadays obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is recognized as an emerging cardiovascular risk factor. Although, hypertension and OSAS are well correlated the underlying pathophysiological

links are not yet fully clarified. We investigated the possible additional effect of OSAS in the state of sub-clinical inflammation in middle aged hypertensive subjects as determined by high sensitivity C reactive protein (hsCRP), serum interleukin 6 (IL-6) and IL-18 in hypertensive subjects with OSAS and in hypertensives without OSAS. For this purpose we studied 51 hypertensive subjects with positive polysomnography, and 63 hypertensives with negative polysomnography, matched for age, sex and smoking status. All subjects underwent echocardiography, and from a blood sample metabolic profile and inflammatory markers were estimated. Hypertensives with OSAS compared to hypertensives without OSAS demonstrated higher levels of office systolic and diastolic pressure ($151 \pm 9/98.8 \pm 9.3$ mmHg versus $145 \pm 7/94.2 \pm 7.9$ mmHg, respectively, $p < 0.05$, for both cases), increased body mass index (31.2 ± 4 versus 29.5 Kg/m², $p = 0.02$), higher apnea hypopnea index (AHI) and lower minimum oxygen saturation (minSatO₂) during sleep. Furthermore hsCRP, IL-6 and IL-18 were greater in the group of OSAS hypertensives by 34%, 48% and 28% respectively ($p < 0.05$ in all cases) compared to hypertensives without OSAS. loghsCRP, logIL-6 and logIL-18 were correlated with logAHI, and minSatO₂ even after the adjustment for covariates ($p < 0.05$ in all cases). In conclusion, OSAS contributes in critical manner to the increased sub-clinical inflammation in the setting of middle aged hypertensive subjects, promoting inflammation induced atherogenic effects, predisposing for an adverse clinical outcome.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med* 2000; 342: 1378-84.
2. *The JNC 7 Report*. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
3. Logan A, Perlikowski S, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271-77.
4. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. For the Sleep Heart Health Study. Association of sleep disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
5. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease. Cross sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
6. Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Carlson J. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2000; 89: 493-8.
7. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leucocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-39.
8. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood $\gamma\delta$ -T cells in sleep apnea. *Am J Crit Care Med* 2003; 168:242-49.
9. Ohga E, Nagase T, Tomita T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1999; 87: 10-14.
10. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bilker EO, et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313-16.
11. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lafranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-64.
12. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healthcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
13. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 2004; 109 (21 Suppl 1): II2-10.
14. Blankenberg S, Ducimetiere P, Arveiler D, et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation* 2003; 108: 2453-2459.
15. Blankenberg S, Tiret L, Bicket C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106: 24-30.
16. Gerdes N, Sukhova GK, Libby P. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 1598-1603.
17. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 593-598.
18. Amar J, Fauvel J, Drouet L, et al. Interleukin 6 is associated with subclinical atherosclerosis: a link with soluble intercellular adhesion molecule 1. *J Hypertens* 2006; 24: 1089-95.
19. *The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. Sleep Related Breathing Disorders in Adults. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
20. *European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Guidelines Committee*. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
21. Garcia-Rio F, Racionero M, Pino J, et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest* 2000; 117: 1417-25.
22. Schiller NB. Two-dimensional echocardiographic deter-

- mination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1991; 84: I280-87.
23. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-67.
 24. Castell J, Gomez-Lechion M, David M. Acute phase response of human hepatocyte: regulation of acute phase protein synthesis by interleukin 6. *Hepatology* 1990; 12: 1179-1186.
 25. Chin K, Nakamura T, Shimizu, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562-567.
 26. Silvestrini M, Rizzato B, Placidi B, Barufaldi R, Bianconi A, Diomedì M. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 2002; 33: 1782-1785.
 27. Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, et al. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2005; 25: 69-74.
 28. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1613-1619.
 29. Smith R, Veale D, Pepin JL, Levy P. Autonomic nervous system and obstructive sleep apneas. *Rev Mal Respir* 1999; 16: 287-304.
 30. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999; 34: 309-314.
 31. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davinson DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998; 32: 1039-1043.
 32. Tsioufis C, Thomopoulos K, Taxiarchou E, et al. Carotid sinus stimulation responses are related with elastic properties in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2003; 16: 914-918.
 33. Garcia-Rio F, Racionero MA, Pino JM, et al. Sleep apnea and hypertension: The role of peripheral chemoreceptors and sympathetic system. *Chest* 2000; 17: 1417-1425.
 34. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607-2610.
 35. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin 1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17: 61-66.
 36. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complements components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 158: 1039-1051.
 37. Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter DH, Breuer S, Dimmeler S, Zeiher AM. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1000-1006.
 38. Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerotic oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension* 1995; 25: 155-161.
 39. Mahmud A, Feely J. Arterial stiffness is related to systemic inflammation in essential hypertension. *Hypertension* 2005; 46: 1118-1122.
 40. Tsioufis C, Stougiannos P, Kakkavas A, et al. Relation of left ventricular remodeling to levels of C-reactive protein and serum amyloid A. *Am J Cardiol* 2005; 96: 252-256.
 41. Watanabe T, Yasunari K, Nakamura M, Maeda K. Carotid artery intima-media thickness and reactive oxygen species formation by monocytes in hypertensive patients *J Hum Hypertens* 2006; 20: 336-340.
 42. Thomopoulos K, Tsioufis C, Anadiotis T, et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased levels of inflammatory markers in untreated newly diagnosed essential hypertensive subjects. *Circulation* 2004; 110: S2044.
 43. Von der Thusen J, Kuiper J, Van Berkel JC, Biessen E. Interleukins in atherosclerosis: molecular pathways and therapeutic potential. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 133-166.
 44. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2603-2607.
 45. Hartmann G, Tschop M, Fischer R, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein. *Cytokine* 2000; 12: 246-252.
 46. Blankenberg S, Tiret L, Biket C, et al. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation* 2002; 106: 24-30.
 47. Gerdes N, Suhkova GK, Libby P. Expression of interleukin-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability. *Circulation* 2001; 104: 1598-1603.
 48. Mallat Z, Corbaz A, Scoazec A, et al. Expression of IL-18 in human atherosclerotic plaques and relation to plaque instability.
 49. Okamura H, Tsutsui H, Kashiwamura S, Yoshimoto T, Nakanishi K. Interleukin 18: a novel cytokine that augments both acquired and innate immune activity. *Adv Immunol* 1998; 1598-1603.
 50. Hung J, Brendan M, McQuillan M, Chapman C, Thompson P, Beilby J. Elevated interleukin 18 levels are associated with the metabolic syndrome independent of obesity and insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1268-1273.
 51. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290(22): 2945-2951.
 52. Yamaoka-Tojo M, Tojo T, et al. C reactive protein induced production of interleukin 18 in human endothelial cells: a mechanism of orchestrating cytokine cascade

- in acute coronary syndromes.
53. *Sharma SK, Kurian S, Malik V, Mohan A, Banga A, Pandey RM, et al.* A stepped approach for prediction of obstructive sleep apnea in overtly obese asymptomatic subjects: a hospital based study. *Sleep Med* 2004; 5: 351-357.
 54. *Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekmar S, Hansson L, et al.* The VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
 55. *Mahmud A, Feely J.* Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension* 2003; 41: 183.
 56. *Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M.* Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2219-2224.
 57. *Al-Shaer M, Shammam N, Lemke J, et al.* CPAP does not reduce C-reactive protein in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea. *Angiology* 2006; 14: 129-132.
 58. *Takaya A, Kenji M, Hirofumi M, et al.* Elevated C reactive protein and IL-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129-1133.
 59. *Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al.* CAFE Investigators; Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators; CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
 60. *Di Napoli M, Papa F.* Angiotensin-converting enzyme inhibitor use is associated with reduced plasma concentration of C-reactive protein in patients with first ever ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 2922-2929.
 61. *Schulz R.* The vascular microenvironment in obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 2005; 25: 780-782.
 62. *Tsioufis C, Thomopoulos K, Dimitriadis K, et al.* The incremental effect of obstructive sleep apnoea syndrome on arterial stiffness in newly diagnosed essential hypertensive subjects. *J Hypertens* 2007; in press.