

ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΑΛΔΟΣΤΕΡΟΝΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟΔΙΑΓΝΩΣΘΕΙΣΑ ΙΔΙΟΠΑΘΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Β. Τζέμου¹, Γ. Καστανάς², Μ. Καράμπελα², Γ. Βυσσούλης¹, Σ. Κυβέλου¹, Δ. Πετράς², Χ. Στεφανάδης¹

¹Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Ιπποκράτειο» Γ. Ν. Α
² Νεφρολογική Κλινική «Ιπποκράτειο» Γ. Ν. Α



ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η αλδοστερόνη, ένα σημαντικό τμήμα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, θεωρείται ρυθμιστής του νατρίου και του καλίου, του όγκου του αίματος και της αρτηριακής πίεσης. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η αυξημένη βιοσύνθεση της αλδοστερόνης, όπως ορίζεται από μία αυξημένη τιμή του κλάσματος αλδοστερόνης ορού προς δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, είναι παρούσα στο 15% των ατόμων με ιδιοπαθή υπέρταση. Κλινικά, οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης φαίνεται να προσφέρουν καρδιαγγειακή και νεφρική προστασία, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.

Η υποκλινική φλεγμονή, που εντοπίζεται στο ενδοθήλιο, είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης, στην έναρξη και στην εξέλιξη της αρτηριοσκλήρυνσης καθώς και στην αύξηση της αρτηριακής σκληρίας και την ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί ο βαθμός της υποκλινικής φλεγμονής, ο οποίος αντικατοπτρίζεται από την CRP υψηλής ευαισθησίας (hsCRP), την ομοκυστεΐνη, το αμυλοειδές Α του ορού, τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC), ινωδογόνο και τον αναστολέα ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), σε σχέση με την αλδοστερόνη ούρων 24h (αλδο24) και τη δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος (ΔΡΠ), σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 3770 ασθενείς (μέσης ηλικίας 52.6±11.6 και 60.2% άνδρες) με πρωτοδιαγνωσθείσα ανεπίπλεκη ιδιοπαθή υπέρταση. Μετρήθηκε η αλδοστερόνη ούρων 24ώρου (αλδο24) ενώ σε πρωινά δείγματα αίματος μετρήθηκε η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ΔΡΠ), η υψηλή ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (hsCRP), το ολικό ινωδογόνο, η ομοκυστεΐνη πλάσματος, το αμυλοειδές Α ορού, τα λευκά αιμοσφαίρια (WBC) και ο αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου-1 (PAI-1). Ανάλογα με τα επίπεδα της δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (υψηλή δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος > 1ng/ml/h, χαμηλή < 1ng/ml/h) και της αλδοστερόνης ούρων 24ώρου (υψηλή αλδοστερόνη ούρων 24ώρου > 12 αλλά < 24μg/24h, χαμηλή αλδοστερόνη ούρων 24ώρου < 12μg/24h) οι ασθενείς χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες.

Ομάδα	ΔΡΠ	αλδο24
I 778 άτομα	< 1 ng/ml/h	> 12 μg/24h
II 976 άτομα	> 1 ng/ml/h	> 12 μg/24h
III 1016 άτομα	< 1 ng/ml/h	< 12 μg/24h
IV 1000 άτομα	> 1 ng/ml/h	< 12 μg/24h

Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

Ομάδες αλδοστερόνης και δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος	I	II	III	IV	P values
Άρρενες (%)	18.2	29.2	23.0	29.6	<0.001
Ηλικία (έτη)	55.8±11.9	52.2±13.7	56.4±12.8	51.4±14.3	<0.001
Καπνιστές (%)	45.2	36.4	35.7	36.4	<0.001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	29.1±5.0	28.5±4.8	27.1±4.6	27.5±4.1	<0.001
Συστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου (mmHg)	163.9±10.0	161.7 ± 11.5	161.5 ± 10.1	160.7 ± 10.8	<0.001
Διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου (mmHg)	101.3±6.9	99.3±7.5	100.9 ±7.6	99.5 ±7.6	0.008
eGFR (ml/min/1.73m ²)	77.7 ±17.9	79.9 ± 19.2	81.0 ± 18.1	84.1 ± 20.2	<0.001
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	215 ± 39	211 ± 39	211 ± 35	206 ± 37	0.006
LDL χοληστερόλη(mg/dl)	140 ±35	137 ±34	135 ±31	132 ±34	0.003
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	50.4 ± 12.9	49.6 ± 12.3	53.3 ± 13.6	51.0 ± 12.9	0.012
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	125 ±58	123 ±60	112 ±54	113 ±57	0.013
Γλυκόζη ορού (mg/dl)	97.3 ±13.2	96.1 ±11.7	94.7 ±12.0	94.2 ± 11.7	0.001
PAI-1 (mg/dl)	2.75 ± 0.80	2.66 ± 0.79	2.41± 0.91	2.33 ± 0.91	<0.001
hsCRP (mg/dl)	1.53 ± 1.01	1.43 ± 1.05	1.08 ± 0.97	1.05 ± 1.06	0.022
Ινωδογόνο (mg/dl)	335 ± 67	330 ± 70	313 ±62	309 ± 66	0.001
Ομοκυστεΐνη (μg/dl)	12.62 ± 5.26	12.03 ±4.60	11.07 ± 4.03	11.06 ± 3.87	<0.001
Αμυλοειδές Α (mg/l)	5.68 ± 2.74	5.25 ± 2.74	4.72 ± 2.19	4.48 ± 2.33	<0.001
WBC(μl ⁻¹)	6639± 1755	6698 ± 1688	6354± 1594	6495± 1727	0.020

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

	Ομάδες	B	95% CI	p-values
hsCRP	Ομάδα II ^a	-0.004	-0.94 - 0.85	0.924
	Ομάδα III ^a	-0.26	-0.33 - -0.19	<0.001
	Ομάδα IV ^a	-0.27	-0.34 - -0.19	<0.001
Αμυλοειδές Α	Ομάδα II ^a	-0.14	-0.36 - 0.07	0.200
	Ομάδα III ^a	-0.43	-0.61 - -0.25	<0.001
	Ομάδα IV ^a	-0.53	-0.71 - -0.36	<0.001
Ομοκυστεΐνη	Ομάδα II ^a	-0.31	-0.69 - - 0.06	0.099
	Ομάδα III ^a	-0.93	-1.30 - -0.56	<0.001
	Ομάδα IV ^a	-0.81	-1.19 - -0.44	<0.001
Ινωδογόνο	Ομάδα II ^a	4.23	-1.64 - 10.10	0.158
	Ομάδα III ^a	-13.04	-18.89 - -7.19	<0.001
	Ομάδα IV ^a	-11.66	-17.57 - -5.75	<0.001
PAI-1	Ομάδα II ^a	0.02	-0.05 - -0.09	0.591
	Ομάδα III ^a	-0.19	-0.26 - -0.12	<0.001
	Ομάδα IV ^a	-0.21	-0.29 - -0.14	<0.001
WBC	Ομάδα II ^a	114.68	-31.39 - 260.74	0.12
	Ομάδα III ^a	19.03	-126.47 - 164.52	0.80
	Ομάδα IV ^a	48.52	-98.56 - 195.60	0.52

B beta coefficient

a Σε σύγκριση με την ομάδα I

Το μοντέλο διορθώθηκε για ηλικία, φύλο δείκτη μάζα σώματος, κάπνισμα, λιπιδαιμικό προφίλ, γλυκόζη ορού, eGFR, συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που δεν λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή με ενεργοποιημένο τον άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (πρώτη ομάδα ↑ αλδοστερόνη ούρων 24ώρου ↓ δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος και η δεύτερη ομάδα ↑ αλδοστερόνη ούρων 24ώρου ↑ δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος) παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα παραγόντων φλεγμονής και θρομβογένεσης. Καμία στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρχε μεταξύ των ομάδων I και II. Επιπλέον, δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση των WBC μεταξύ των τεσσάρων ομάδων μετά την διόρθωση για παράγοντες συνοσηρότητας. Σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που έχουν αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης φαίνεται να συνυπάρχει υποκλινική φλεγμονή. Ίσως μέσω αυτού του μηχανισμού οι ασθενείς να έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες για καρδιαγγειακά συμβαμάτων. Αυτό που προσθέτει αυτή η μεγάλη αναδρομική μελέτη είναι ότι υπερτασικοί ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών και προθρομβωτικών παραγόντων καθώς τα επίπεδα της αλδοστερόνης αυξάνονται, ανεξάρτητα από τις τιμές της αρτηριακής πίεσης.

Βιβλιογραφία

- 1 Freel EM, Connell JM. Mechanisms of hypertension: the expanding role of aldosterone. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 1993–2001.
- 2 Mackenzie SM, Connell J. Hypertension and the expanding role of aldosterone. Curr Hypertens Rep 2006; 8: 255–261.
- 3 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 1999; 341: 709–717.
- 4 Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B et al. Eplerenone a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309–1321.
- 5 De Ciuceis C, Amiri F, Brassard P, Endemann DH, Touyz RM, Schiffrin EL. Reduced vascular remodeling, endothelial dysfunction, and oxidative stress in resistance arteries of angiotensin II-infused macrophage colony-stimulating factor-deficient mice: evidence for a role in inflammation in angiotensin induced vascular injury. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 2106–2113.
- 6 Savoia C, Schiffrin EL. Inflammation in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 2: 152–158.
- 7 Savoia C, Schiffrin EL. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. Clin Sci (Lond) 2007; 112: 375–384.
- 8 Pietri P, Vysouliis G, Vlachopoulos C, Zervoudaki A, Gialernios T, Aznaouridis K et al. Relationship between low-grade inflammation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. J Hypertens 2006; 24: 2231–2238.