

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Απόστολος Δ. Αχείμαστος
Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας
Διευθυντής Γ' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών
Νοσοκομείο Σωτηρία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι καρδιαγγειακές επιπλοκές, συνδεδεμένες κατά κύριο λόγο με αρτηριακές βλάβες, αποτελούν την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στον λεγόμενο δυτικό κόσμο. Οι βλάβες των αρτηριών έχουν παρατηρηθεί σε πρώιμα στάδια των καρδιαγγειακών νοσημάτων και σχετίζονται με τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου και ιδιαίτερα με την αρτηριακή υπέρταση. Επιπρόσθετα, οι αρτηρίες έχει βρεθεί ότι αποτελούν στόχο των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου και επηρεάζουν κατά συνέπεια τα όργανα τα οποία αιματώνουν: τους νεφρούς (νεφραγγειοσκλήρυνση), τον εγκέφαλο (Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια), την καρδιά (στηθάγχη-έμφραγμα μυοκαρδίου), την αορτή (ανεύρυσμα) κ.λ.π. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αρτηριακές βλάβες συνεχίζουν να εξελίσσονται ακόμη και σε κάποιους ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπευτική αγωγή και ότι τα αποτελέσματα των διαφόρων φαρμάκων μπορεί να διαφέρουν μεταξύ τους σε ό,τι αφορά την επίδρασή τους στις βλάβες του αρτηριακού τοιχώματος. Μετά από αυτές τις παρατηρήσεις το ενδιαφέρον διαφόρων ερευνητικών ομάδων έχει εστιασθεί στην εκτίμηση των ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος.

Την τελευταία δεκαετία έχει καταγραφεί σοβαρή πρόοδος στις τεχνικές αναίμακτης εκτίμησης των μηχανικών ιδιοτήτων των μεγάλων αρτηριών και κυρίως της αρτηριακής σκλήρυνσης. Αποτέλεσμα της βελτίωσης των τεχνικών μέσων είναι η διαθεσιμότητα στην αγορά μεγάλου αριθμού συσκευών που επιτρέπουν αναίμακτα όχι μόνο την εκτίμηση της αρτηριοσκλήρυνσης συνολικά αλλά και σε διάφορες περιοχές του αρτηριακού δένδρου όπως και την εκτίμηση αιμοδυναμικών παραμέτρων του αρτηριακού τοιχώματος (διάμετρος της αρτηρίας, πάχος αρτηριακού τοιχώματος κ.λ.π.). Είναι σημαντικό να υπάρξει εξαρχής διάκριση μεταξύ αθηρωμάτωσης και αρτηριοσκλήρυνσης αφού πρόκειται για δύο διαφορετικές οντότητες. Η σκλήρυνση των αρτηριών οφείλεται στις δομικές αλλαγές του τοιχώματος και εκφράζει την κόπωση του συστήματος. Οι βασικές διαφορές αναφέρονται στην **διαφάνεια 1**. Το αυξημένο ερευνητικό ενδιαφέρον στο πεδίο της αρτηριακής σκλήρυνσης τα τελευταία χρόνια καταδεικνύεται όχι μόνο από τον μεγάλο όγκο των δημοσιεύσεων αλλά και από τις μελέτες που ήδη τρέχουν με στόχο την προσπάθεια ανίχνευσης φαρμάκων με ειδική δράση στο αρτηριακό τοίχωμα. Ωστόσο, παρά το μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον - ή ίσως εξαιτίας αυτού - υπάρχει σχετική σύγχυση ως προς την ορολογία και την μεθοδολογία για την καλύτερη εκτίμηση των ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος μεταξύ ερευνητικών ομάδων που δεν επιτρέπει την σύγκριση των αποτελεσμάτων.

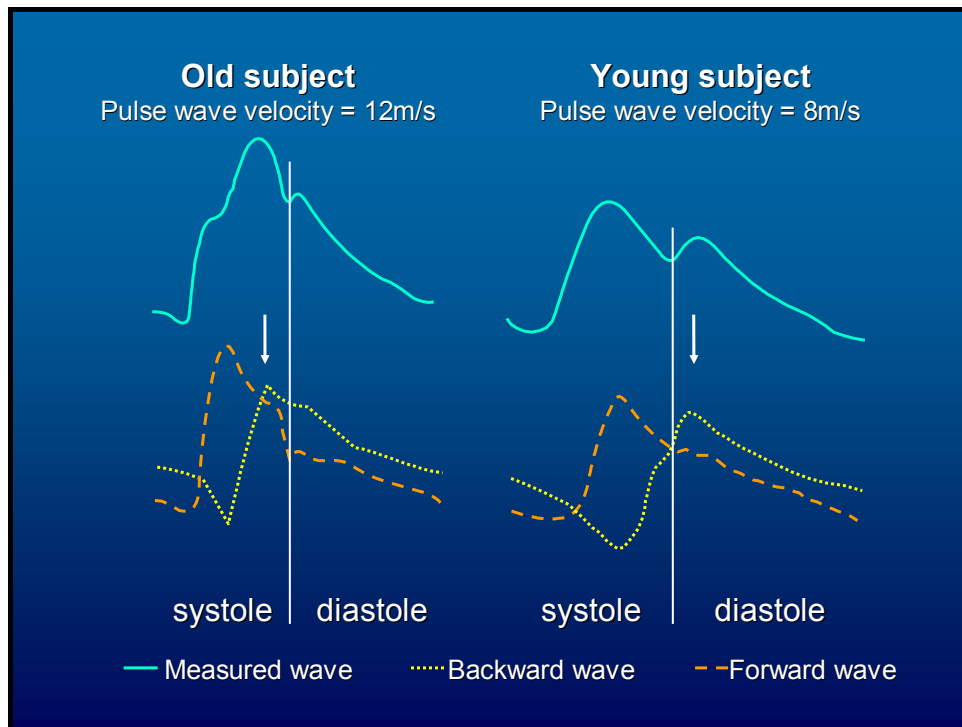
Διαφάνεια 1

ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ	ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ
<ul style="list-style-type: none"> • Εστιακή • Αποφρακτική • Φλεγμονώδης • Δυσλειτουργία ενδοθηλίου • Σχετίζεται με την οξείδωση της LDL χοληστερίνης 	<ul style="list-style-type: none"> • Διάχυτη • Προκαλεί ίνωση (αύξηση κολλαγόνου μείωση ελαστίνης) • Υπερτροφία μέσου χιτώνα • Σχετίζεται με την ηλικία και την Α.Π.

Στην κλινική έρευνα ο όρος αρτηριακή σκλήρυνση είναι ο απλούστερος και συχνότερα χρησιμοποιούμενος για να περιγράψει τις μηχανικές ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών. Οι όροι ενδοτικότητα (compliance) και διατασιμότητα (distensibility) χρησιμοποιούνται επίσης ευρέως αν και απαιτείται για τη χρήση τους περισσότερο ποσοτική προσέγγιση.

Το πλέον αποδεκτό και απλό μοντέλο για την αναπαράσταση του αρτηριακού συστήματος είναι ένας απλός σωλήνας με το ένα άκρο να παριστά τις περιφερικές αντιστάσεις και το άλλο να δέχεται το αίμα από την καρδιά. Το σφυγμικό κύμα που αρχίζει με την καρδιακή δραστηριότητα στη ρίζα της αορτής διατρέχει όλο το αρτηριακό δένδρο μέχρι τις περιφερικές αντιστάσεις, ανακλάται στους προτριχοειδικούς σφιγκτήρες και επιστρέφει (**διαφάνεια 2**). Συνεπώς, σε κάθε σημείο του σωλήνα το σφυγμικό κύμα είναι η συνισταμένη δύο κυμάτων: αυτού που οδεύει προς τις περιφερικές αντιστάσεις (διατρέχον) και αυτού που επιστρέφει (ανακλώμενο). Το διατρέχον κύμα επηρεάζεται από την εξώθηση της αριστερής κοιλίας και την αρτηριακή σκλήρυνση και το ανακλώμενο από την αρτηριακή σκλήρυνση και τα χαρακτηριστικά των ανακλώμενων κυμάτων. Η μέθοδος μέτρησης της ταχύτητας με την οποία διατρέχει το σφυγμικό κύμα το αρτηριακό δένδρο (Pulse Wave Velocity –PWV) είναι μέθοδος αναφοράς με πολύ καλή επαναληψιμότητα και επιτυγχάνεται σήμερα με αυτόματες συσκευές π. χ. Complior που μπορεί να εκτιμήσει την αρτηριακή σκλήρυνση μετρώντας την PWV με δύο υποδοχείς σε τμήμα του αρτηριακού δένδρου κυρίως της αορτής (καρωτιδο-μηριαία) αλλά και περιφερικών αρτηριών (άνω και κάτω άκρα). Στη **διαφάνεια 3** δίνονται οι φυσιολογικές τιμές. Είναι προφανές ότι μεγαλύτερες τιμές PWV υποδηλώνουν μεγαλύτερη σκλήρυνση του αρτηριακού τοιχώματος.

Διαφάνεια 2



Διαφάνεια 3

ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΣΦΥΓΜΙΚΟΥ ΚΥΜΑΤΟΣ (PWV)

- Απλή μέθοδος
- Από μακρού χρησιμοποιούμενη
- Αναίμακτη, ακριβής, με πολύ καλή επαναληψιμότητα

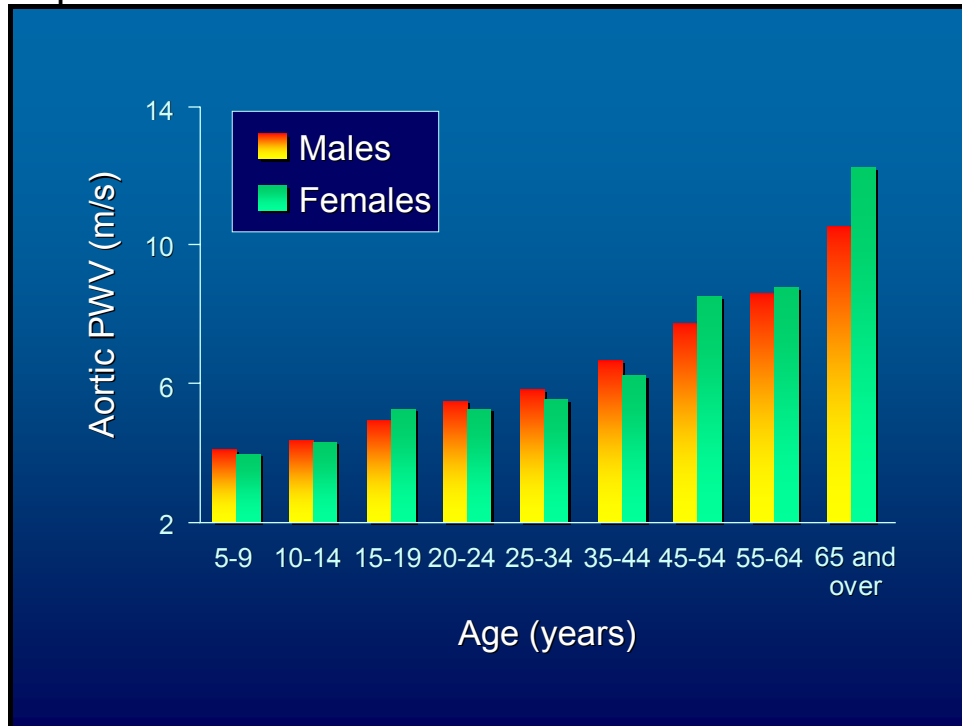
Παράγοντες κινδύνου αρτηριακής σκλήρυνσης

Ηλικία και φύλο

Πολλές μετρήσεις έχουν δείξει ότι η ηλικία είναι πολύ στενά συνδεδεμένη με την αρτηριακή σκλήρυνση και ότι είναι ο κύριος παράγων που τροποποιεί τις μηχανικές ιδιότητες των αρτηριών. Στους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην αλλαγή των αρτηριών με την ηλικία περιλαμβάνονται ο πάχος του ενδοθηλίου, η έσω και η μέση στιβάδα των αρτηριών. Αύξηση της σκλήρυνσης των αρτηριών με την άνοδο της ηλικίας έχει περιγραφεί τόσο σε υγιείς όσο και σε πληθυσμούς με

καρδιαγγειακή νόσο ανεξάρτητη από τη μέση αρτηριακή πίεση και την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου. Η επίδραση της ηλικίας είναι διαφορετική στις κεντρικές (ελαστικές) αρτηρίες και στις περιφερικές (μυϊκές) ή τα αρτηρίδια. Οι κεντρικές αρτηρίες σκληραίνουν προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου ενώ οι μυϊκές αρτηρίες ελάχιστα επηρεάζονται. Τα αποτελέσματα αυτά ισχύουν και για τα δύο φύλα παρά το ότι το μήκος και η διάμετρος των αρτηριών είναι μικρότερα στις γυναίκες (Διαφάνεια 4).

Διαφάνεια 4



Αρτηριακή πίεση

Αποτελέσματα μετρήσεων της PWV σε μεγάλη γκάμα ηλικιών σε νορμοτασικά και υπερτασικά άτομα έχει καταδείξει ότι καθοριστικοί και ανεξάρτητοι παράγοντες είναι η συστολική αρτηριακή πίεση και η ηλικία. Τα αποτελέσματα αυτά είναι αναμενόμενα αφού αποφασιστικό ρόλο στην αύξηση της συστολικής πίεσης παίζει η σκλήρυνση των μεγάλων αρτηριών. Μεγαλύτερες τιμές PWV έχουν καταγραφεί σε υπερτασικά άτομα σε σύγκριση με νορμοτασικούς. Αποτελεί κοινή γνώση ότι στην υπέρταση παρατηρούνται αλλαγές στο τοίχωμα των αρτηριών και μάλιστα από τα πρώιμα στάδια της νόσου. Οι αλλαγές αυτές είναι ενδογενείς αλλοιώσεις του τοιχώματος των αρτηριών και αντιπροσωπεύουν προσαρμοστικές μεταβολές του τοιχώματος στην αυξημένη πίεση. Μεγαλύτερες τιμές PWV - σε σύγκριση με νορμοτασικούς - έχουν καταγραφεί και σε άτομα με οριακές τιμές αρτηριακής πίεσης αλλά και σε άτομα με πίεση στο ιατρείο.

Σακχαρώδης διαβήτης

Σε διαβητικούς τύπου 1 ή τύπου 2 το σύνολο σχεδόν των εργασιών αναφέρει αυξημένη σκλήρυνση των αρτηριών σε σύγκριση με μη διαβητικούς με ή χωρίς υπέρταση και μάλιστα σε πρώιμα στάδια της νόσου. Η αρτηριακή σκλήρυνση αφορά κυρίως τις κεντρικές αρτηρίες και τις αρτηρίες των κάτω άκρων. Η αναφερόμενη από κάποιες μελέτες συσχέτιση της σκλήρυνσης με το βαθμό γλυκαιμικού ελέγχου δεν επιβεβαιώνεται από το σύνολο των μελετών. Στους πιθανούς μηχανισμούς για την ερμηνεία της αυξημένης σκλήρυνσης στους διαβητικούς αναφέρονται η υπερινσουλιναιμία, η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση και η αλλαγή του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Δυσλιπιδαιμία

Από πειραματικά και κλινικά δεδομένα προκύπτει ότι η δυσλιπιδαιμία επηρεάζει αρνητικά τη λειτουργία του ενδοθηλίου, διαταραχή που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη ικανότητα χάλασης του αρτηριακού τοιχώματος. Ωστόσο, από τα δεδομένα μελετών στη σκλήρυνση των αρτηριών ο ρόλος της δυσλιπιδαιμίας παραμένει αμφιλεγόμενος. Δεν υπάρχουν μακροπρόθεμες μελέτες που να επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων για τον ακριβή ρόλο της δυσλιπιδαιμίας στη σκλήρυνση των αρτηριών.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα αυξάνει την αρτηριακή σκλήρυνση τόσο των μεγάλων όσο και των μεσαίου μεγέθους αρτηριών. Η οξεία επίδραση του καπνίσματος στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης έχει δειχθεί πολλές φορές και φαίνεται να έχει περίπου 15λεπτη διάρκεια. Εξακολουθεί, ωστόσο, να υπάρχει έλλειψη απόδειξης με μακροπρόθεσμες κλινικές μελέτες.

Υπέρταση και βλάβες οργάνων-στόχων

Καρδιακή ανεπάρκεια

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα που δείχνουν ότι η αρτηριακή compliance μετρημένη σε επίπεδα αορτής, καρωτίδων ή και περιφερικότερα είναι σημαντικά επηρεασμένη σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Χρειάζεται περισσότερη ερευνητικά προσπάθεια για να αποδειχθεί αν η αυξημένη σκλήρυνση σε αυτούς τους ασθενείς επηρεάζει την πρόγνωση ή αν βελτιώνεται με τη θεραπεία.

Τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας

Μελέτες σε άτομα τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας έδειξαν αυξημένη συχνότητα συστολικής υπέρτασης που αποδίδεται σε αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση. Σε σύγκριση με μη ουραιμικούς ασθενείς η PWV είναι σημαντική σε ασθενείς τελικού σταδίου και μάλιστα σε νεότερα άτομα. Η σκλήρυνση σε αυτούς τους ασθενείς, είναι μεγαλύτερη στην αορτή παρά στην περιφέρεια και σχετίζεται με την παρουσία ασβεστώσεων στην αορτή και χαμηλών επιπέδων HDL χοληστερίνης.

Αρτηριακή σκλήρυνση και πρόγνωση

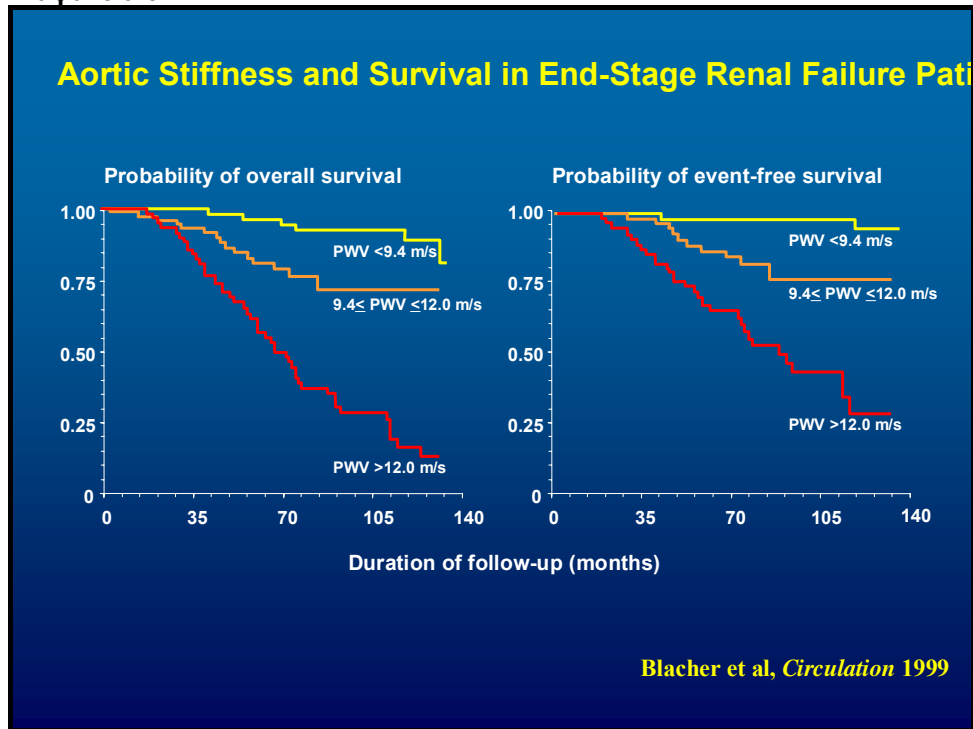
Πρόσφατες προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει την αξία της συστολικής αρτηριακής πίεσης και της διαφορικής πίεσης ή πίεσης σφυγμού (pulse pressure) ως καλύτερους από την διαστολική πίεση προγνωστικούς δείκτες καρδιαγγειακής και συνολικής θνησιμότητας. Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν την εμπλοκή της πίεσης σφυγμού και της αρτηριακής σκλήρυνσης στην παθοφυσιολογία των παραγόντων κινδύνου και στο τρόπο με τον οποίο αυτές οι παράμετροι δίνουν συμπληρωματικές στις τιμές της αρτηριακής πίεσης πληροφορίες.

Η PWV ως ανεξάρτητος παράγων καρδιαγγειακού κινδύνου

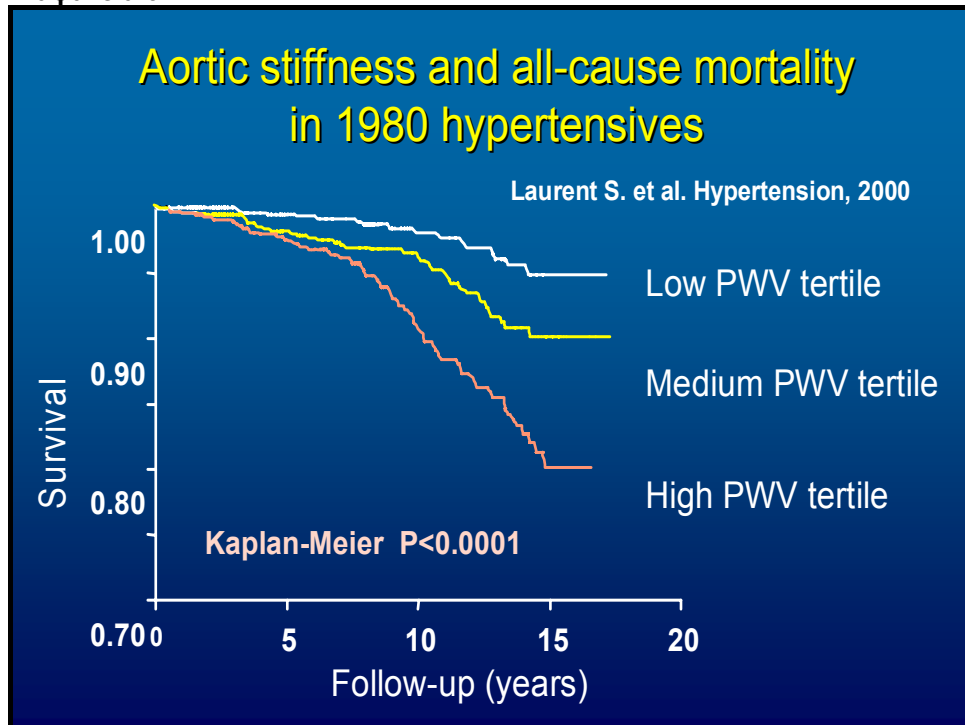
Επειδή η καρδιακή παροχή διατηρείται σταθερή ή και ελαττώνεται με την ηλικία φαίνεται ότι η αρτηριακή σκλήρυνση είναι ο κύριος παράγων για την αύξηση της συστολικής πίεσης και της πίεσης σφυγμού με την πάροδο των ετών.

Σε άτομα τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας οι Blacher και συν. κατέδειξαν τρεις σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες θνησιμότητας: την αορτική PWV την ηλικία και τη διάρκεια της αιμοδιάλυσης (**διαφάνεια 5**). Σε άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση μελέτη που βασίστηκε στον υπολογισμό του καρδιαγγειακού κινδύνου με τα στοιχεία της Framingham έδειξε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επιπλοκών παράλληλο με την αύξηση της αορτικής PWV η οποία ήταν και ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνησιμότητας. Εξάλλου οι Laurent και συν σε μακροπρόθεσμη μελέτη υπέρτασικών ατόμων έδειξαν ότι η PWV όπως υπολογίσθηκε με τη μέτρηση στο καρωτιδο-μηνιαίο διάστημα ήταν ανεξάρτητος παράγων καρδιαγγειακής και συνολικής θνησιμότητας (**διαφάνεια 6**). Πρόσφατα οι ίδιοι συγγραφείς έδειξαν, επιπλέον, ότι η αορτική σκλήρυνση είναι ανεξάρτητος παράγων για στεφανιαία επεισόδια και μοιραία εγκεφαλικά επεισόδια σε υπέρτατα άτομα.

Διαφάνεια 5



Διαφάνεια 6



Επιπρόσθετα, οι Guerin και συν ανέλυσαν το ρόλο της μείωσης της PWV - της βελτίωσης δηλαδή της αρτηριακής σκλήρυνσης - σε ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και έδειξαν ότι η μείωση της PWV ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων θνησιμότητας στην κατηγορία των ασθενών αυτών με μεγάλο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lehmann ED. Terminology for the definition of arterial elastic properties. *Path Biol* 1999;47,6:656-64.
- Glagov S. Microarchitecture of arteries and veins. In *Blood Vessels and Lymphatics*. Edited by Abramson D, Dobrin P. Orlando, Florida: Academic Press 1984:3-16.
- Nichols WW and O'Rourke M. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles, 1998, in Fourth Edition. London, Sydney, Auckland: eds, Arnold E. pp 54-113, 201-222, 284-292, 347-401.
- O'Rourke MF. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995;26:2-9.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995;26:485-90.
- Safar ME and London GM. The arterial system in human hypertension, 1994, in textbook of hypertension, Swales JD, Editor. London: publish: Blackwell Scientific. Pp 85-102.
- Safar M, London G. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1527-35.
- Blacher J, Guérin AP, Pannier B, et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation* 1999;99:2434-39.
- Blacher J, Asmar S, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999;33:1111-7.
- 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; 37:1236-41
- Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients, a longitudinal study. *Hypertension* 2002;39:10-5.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003;34:1203-6.