

Αγγειακή επαναδιαμόρφωση στην αρτηριακή υπέρταση

Ν. Λευκός¹
Ν. Φραγκάκης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην αρτηριακή υπέρταση αναπτύσσονται μακροχρόνια κατά μήκος του καρδιαγγειακού συστήματος δομικές μεταβολές (remodeling) που συνδέονται με την αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών και επηρεάζουν άμεσα την εξέλιξη της νόσου. Η φαρμακευτική αγωγή δεν πρέπει να στοχεύει μόνο στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης αλλά ταυτόχρονα και στην υποστρόφη των αγγειακών μεταβολών που συνοδεύουν την αρτηριακή υπέρταση.

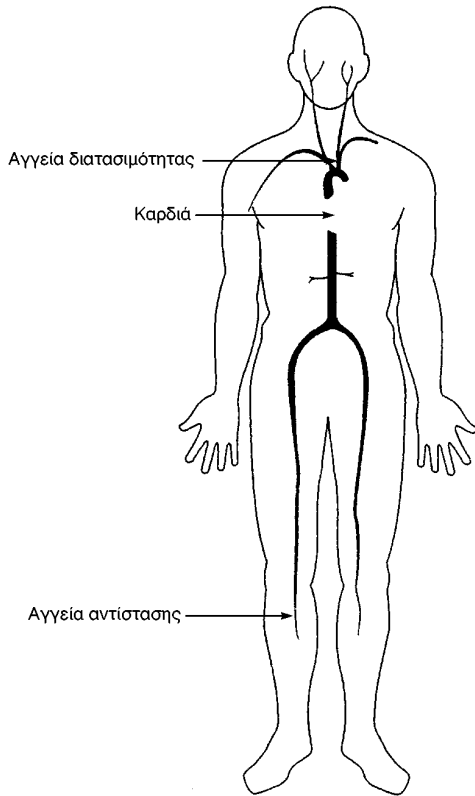
Η αρτηριακή υπέρταση, εκτός από την καρδιά, προκαλεί δομικές και λειτουργικές μεταβολές τόσο στα μεγάλα αγγεία διατασιμότητας όσο και στα μικρά αγγεία αντίστασης (διάμετρος αυλού μικρότερη από 1 mm) (Εικ. 1). Η συχνότερη αναφορά στις επιπλοκές από τα μεγάλα αγγεία οφείλεται στην δυνατότητα ευκολότερης μελέτης αυτών και στη συνήθη ανάπτυξη επιπλοκών κριτικής σημασίας για τη ζωή του ασθενούς (αθηρωμάτωση, αρτηριοσκλήρυνση). Ωστόσο, ο ρόλος των περιφερικών αγγείων αντίστασης στην παθογένεση και εξέλιξη της υπερτασικής νόσου είναι ουσιώδης¹.

ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΑ ΑΡΤΗΡΙΟΛΙΑ

Σε απάντηση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) μεταβάλλεται η κατασκευή των αγγείων και ειδικότερα αυξάνεται η σχέση του τοιχωματικού πάχους προς τη διάμετρο του αυλού (ΤΠ/ΔΑ), είτε λόγω αύξησης της μυϊκής μάζας είτε λόγω αναδιάταξης των κυτταρικών, και μη, στοιχείων (Εικ. 2). Ειδικότερα, στην ιδιοπαθή υπέρταση η αρχική αύξηση της σχέσης ΤΠ/ΔΑ στα αρτηριόλια θεωρείται απλά μία προσαρμοστική απάντηση στην αύξηση της ΑΠ και γίνεται χωρίς αξιόλογες μεταβολές στη μάζα του μέσου αγγειακού χιτώνα καθώς τα λεία μυϊκά κύτταρα αναδιοργανώνονται γύρω από ένα στενότερο αυλό (ευτροφικό remodeling)². Ο μηχανισμός είναι ασαφής, μολονότι φαίνεται να παίζει κεντρικό ρόλο στη διεργασία αυτή η αναδιοργάνωση των επαφών μεταξύ των κυττάρων, η πρωτεόλυση και η ανασύνθεση της εξωκυτταρίου ουσίας υπό την επίδραση της αυξημένης πίεσης³.

¹ Β' Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο Ιπποκράτειο ΑΠΘ,
Θεσσαλονίκη

² Β' Καρδιολογική Κλινική,
Νοσ/μείο Παπανικολάου,
Θεσσαλονίκη

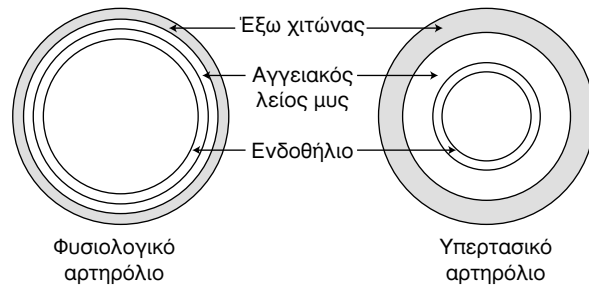


Εικ. 1. Κύρια σημεία εμφάνισης καρδιαγγειακού remodeling.

Κατά καιρούς ενοχοποιήθηκε η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, το ορμονικό περιβάλλον⁴, διαταραχή στο μηχανισμό της αγγειογένεσης, το αυξημένο τοιχωματικό stress κ.α.⁵⁻⁸.

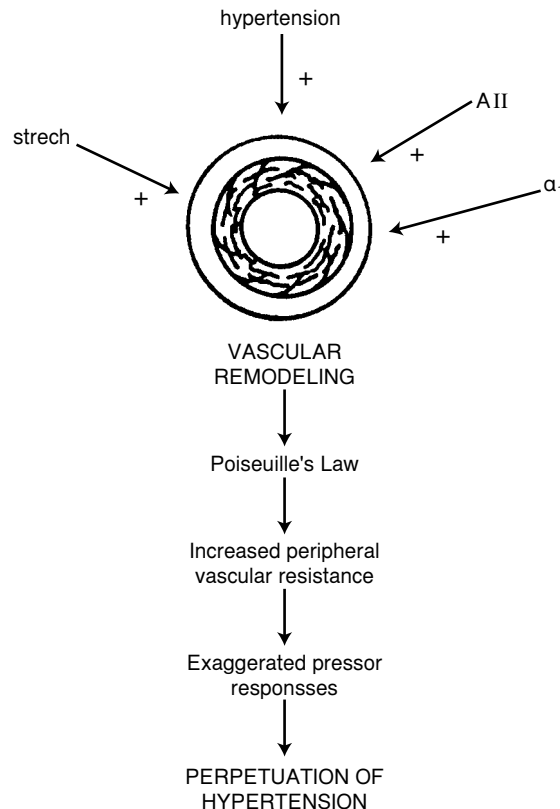
Η αύξηση της σχέσης ΤΠ/ΔΑ μειώνει το τοιχωματικό stress το οποίο σύμφωνα με το νόμο του Laplace συνδέεται αντίστροφα με το τοιχωματικό πάχος του αγγείου, παράλληλα όμως αυξάνονται οι αγγειακές αντιστάσεις ακόμη και κατά τη μέγιστη διαστολή των αρτηριολίων, σε σχέση με τα νορμοτασικά άτομα, ενώ όταν τα αγγεία αυτά συσπώνται η κλίση της καμπύλης των αντιστάσεων είναι πολύ μεγαλύτερη¹.

Στην εξέλιξη της υπερτασικής νόσου, η αυξημένη αρτηριακή πίεση σε συνδυασμό με την τοπική ενεργοποίηση διαφόρων υπερτασικών αυξητικών παραγόντων οδηγεί σε υπερτροφικό remodeling, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση των αγγειακών αντιστάσεων, για κάθε δεδομένο επίπεδο αγγειακής σύσπασης, την εμφάνιση εντονότερων υπερτασικών απαντήσεων και τελικά τη διαιώνιση της υπέρτασης (Εικ. 3). Σε ορισμένες περιπτώσεις (κα-

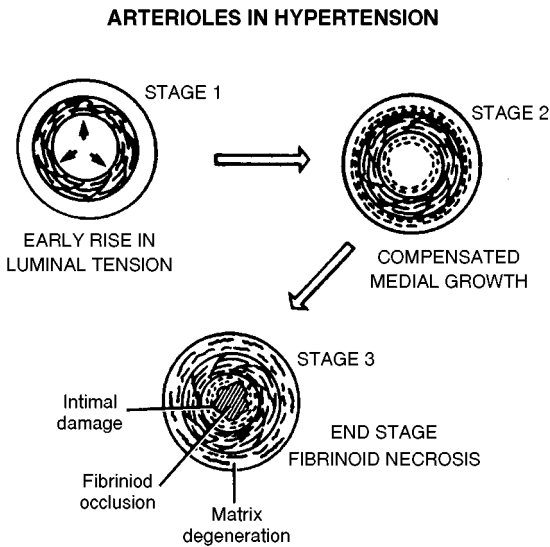


Εικ. 2. Δομικές μεταβολές των αγγείων.

κοήτης υπέρταση) είναι δυνατή η ανάπτυξη μη αναστρέψιμων αρτηριακών βλαβών (ινιδώδης νέκρωση των αγγείων αντίστασης) (Εικ. 4). Υπερτροφικό remodeling, σαν αρχική εκδήλωση στα αγγεία αντίστασης αναπτύσσεται στην νεφροαγγειακή υπέρταση και σε άλλες μορφές δευτεροπαθούς υπέρτασης, π.χ. στο πρωτοπαθή αλδοστερονισμό καθώς τα αγγεία αυτά εκτίθενται εξ αρχής σε αυξημένη επίδραση της αγγειοτενσίνης II⁹.



Εικ. 3. Ο ρόλος του αγγειακού remodeling στην εξέλιξη της υπέρτασης. Η μείωση του αυλού με το νόμο του Poiseuille αυξάνει τις περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις, επιτρέποντας με τον τρόπο αυτό αυξημένες υπερτασικές απαντήσεις. AII = Αγγειοτενσίνη II, α1=α1 αδρενεργικοί υποδοχείς.

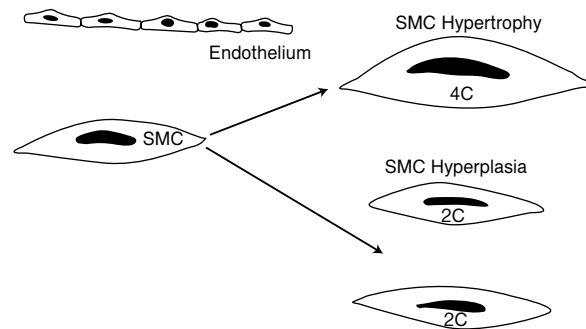


Εικ. 4. Στο στάδιο 1 της ιδιοπαθούς υπέρτασης παρατηρείται στα αρτηριόλια εντροφοϊκό remodeling κατά το οποίο μεταβάλλεται η σχέση ΠΤ/ΔΑ, χωρίς αύξηση της μυϊκής μάζας του μέσου χιτώνα. Στο δεύτερο στάδιο, με την επίδραση των αυξητικών παραγόντων αυξάνεται και η μυϊκή μάζα του μέσου χιτώνα (υπερτροφικό remodeling). Σε ορισμένες μορφές υπέρτασης (κακοήθης υπέρταση) είναι δυνατόν να αναπτυχθούν μόνιμες, μη αναστρέψιμες αγγειακές βλάβες, όπως π.χ. ινιδώδης νέκρωση του αρτηριακού τοιχώματος.

ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΜΕΤΑΒΟΛΕΣ ΣΤΙΣ ΜΕΓΑΛΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ

Στις μεγάλες αρτηρίες αναπτύσσεται επίσης υπερτροφία του μέσου χιτώνα (υπερτροφικό remodeling) που οφείλεται σε αύξηση της μυϊκής μάζας και του διάμεσου ιστού, η οποία βρίσκεται σε στενή συσχέτιση με την ανάπτυξη της καρδιακής υπερτροφίας. Ειδικότερα, στις αρτηρίες μυϊκού τύπου δεν μεταβάλλεται η διάμετρος του αυλού ενώ αυτή αυξάνεται στις αρτηρίες ελαστικού τύπου^{10,11}.

Η αύξηση της μυϊκής μάζας στο μέσο χιτώνα μπορεί να προκύψει από υπερτροφία ή υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων και η συνεισφορά των διεργασιών αυτών στην υπερτροφία του μέσου χιτώνα εξαρτάται, σε μεγάλο βαθμό, από το μέγεθος της αρτηρίας (Εικ. 5). Ειδικότερα, στα μικρότερα αγγεία (μέσου μεγέθους και αγγεία αντίστασης) αναπτύσσεται συνήθως υπερπλασία των μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτώνα, σε αντίθεση με τις μεγάλες αρτηρίες (capacitance) όπου διαπιστώνεται υπερτροφία και «πολυπλοειδικότητα» (ploidy) των κυττάρων. Ο σχηματισμός των πολυπλοειδικών κυττάρων (polyplloid) δεν φαίνεται να οφεί-

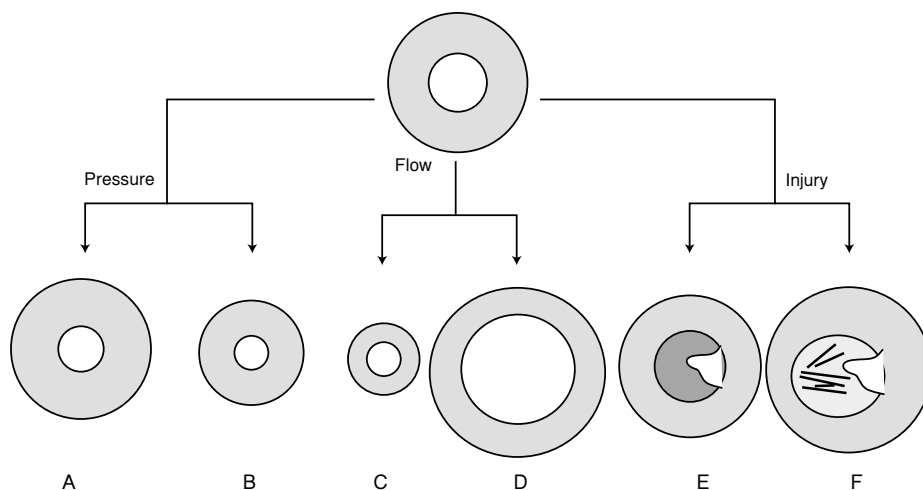


Εικ. 5. Σχηματική παράσταση της υπερτροφίας και υπερπλασίας των λείων μυϊκών κυττάρων στα αγγειακά τοιχώματα.

λεται σε κυτταρική συνένωση (fusion) επειδή δεν παρατηρείται μείωση του αριθμού των κυττάρων στην αορτή των υπερτασικών πειραματοζώων (επίμυων), τα πολυπλοειδικά κύτταρα είναι μονοπύρηννα και η αύξηση της περιεκτικότητας σε DNA συμβαίνει με εκθετικό τρόπο. Κατά καιρούς υποστηρίχθηκε ότι τα πολυπλοειδικά αυτά κύτταρα οφείλονται σε μιτωτική παρέκκλιση η οποία δεν συνοδεύεται από κυτταροκίνηση ή από ενδοκυτταρική αναδίπλωση (endoreplication) όπου η σύνθεση του DNA συμβαίνει χωρίς μίτωση. Από τις δύο παραπάνω υποθέσεις πιθανότερη είναι η δεύτερη αφού στην περίπτωση της μιτωτικής παρέκκλισης θα περίμενε κανείς κάποια αύξηση του αριθμού των κυττάρων¹².

ΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΤΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ REMODELING

Το αγγειακό remodeling είναι μία δραστηκή διεργασία κατασκευαστικών μεταβολών του αγγειακού τοιχώματος που εξαρτάται από τη δυναμική αλληλεπίδραση τοπικών παραγόντων (αιμοδυναμικών, αγγειοδραστικών ή αυξητικών) και εμπλέκονται σε αυτή 4 τουλάχιστον κυτταρικές διεργασίες, δηλαδή η κυτταρική αύξηση και μετανάστευση, ο κυτταρικός θάνατος (απόπτωση) και η παραγωγή ή διάσπαση του εξωκυττάρου «matrix» (Εικ. 6). Μολονότι όλα τα αγγειακά κύτταρα μπορεί να πάρουν μέρος στις διεργασίες του αγγειακού remodeling, το ενδοθηλίο φαίνεται να παίζει τον κύριο ρόλο σε αυτό, διότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα α) αναγνωρίζουν τα σήματα που δημιουργούνται από μεταβολές τοπικών αιμοδυναμικών συνθηκών (μεταβολές στη διατημητική τάση ή διάτα-



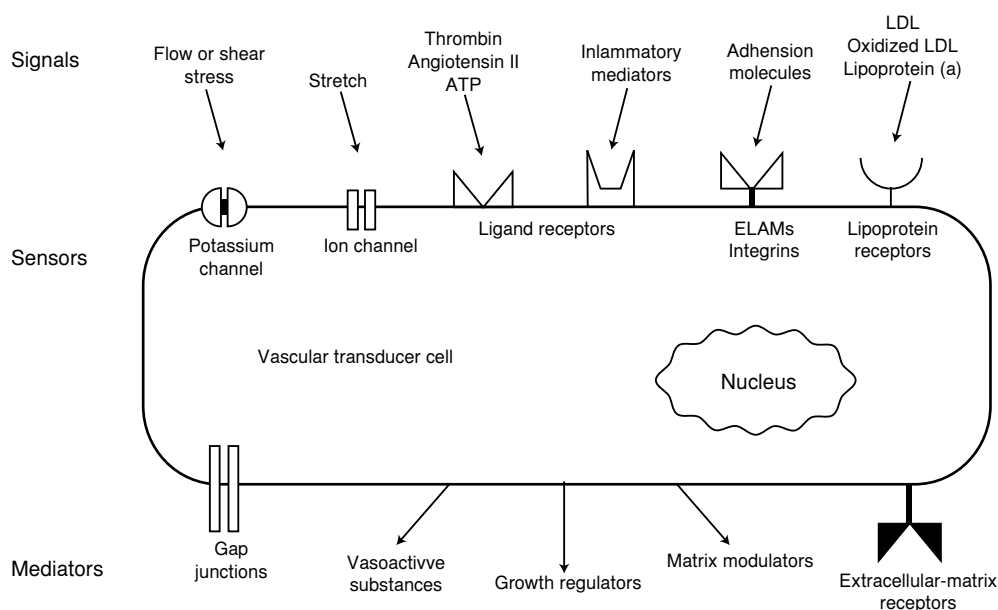
Εικ. 6. Το φάσμα του αγγειακού remodeling. A= υπερτασική αγγειακή νόσος με αγγειακή υπερτροφία, λόγω πάχυνσης του μέσου χιτώνα και στένωση του αυλού (υπερτροφικό remodeling). B= υπερτασική αγγειακή νόσος, χωρίς υπερτροφία του μέσου χιτώνα, και μείωση του αυλού (εντροφικό remodeling). C= Μείωση της διαμέτρου του αγγείου, σε απάντηση μακροχρόνιας μείωσης της αιματικής ροής. D = Αύξηση της αγγειακής διαμέτρου, σε απάντηση μακροχρόνιας αύξησης της αιματικής ροής. E = Υπερπλασία του έσω χιτώνα (μετανάστευση και πολλαπλασιασμός των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων) σε απάντηση αγγειακής βλάβης. F = Αθηροσκλήρωση σε απάντηση αγγειακής βλάβης των μεγάλων αγγείων αγωγής.

ση των αγγείων), ή χυμικών παραγόντων (αγγειοτενσίνη II, ενδοθηλίνη) (sensors) β) έχουν την ικανότητα αναμετάδοσης των σημάτων στο εσωτερικό τους ή στα παρακείμενα κύτταρα (transducers) γ) συνθέτουν, απελευθερώνουν ή ενεργοποιούν ουσίες που επηρεάζουν την κυτταρική αύξηση, θάνατο ή μετανάστευση, ή τη σύνθεση εξωκυτταρίου υλικού (mediators), με αποτέλεσμα δ) να αναπτύσσονται

κατασκευαστικές μεταβολές στα αγγειακά τοιχώματα (κυτταρικά και μη στοιχεία)^{13,14} (Εικ. 7).

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

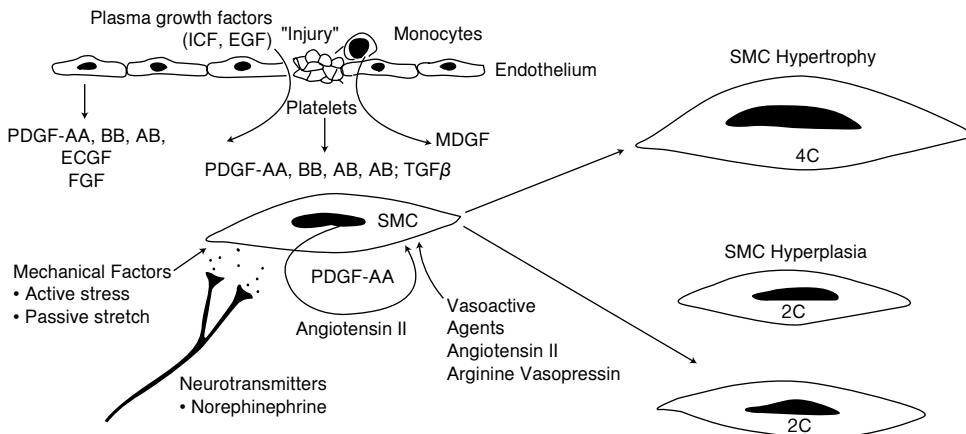
Το ενδοθήλιο είναι σπουδαίο όργανο που συμβάλλει στη διατήρηση της φυσιολογικής αγγειακής κατασκευής. Παράγει αγγειοδιασταλτικές



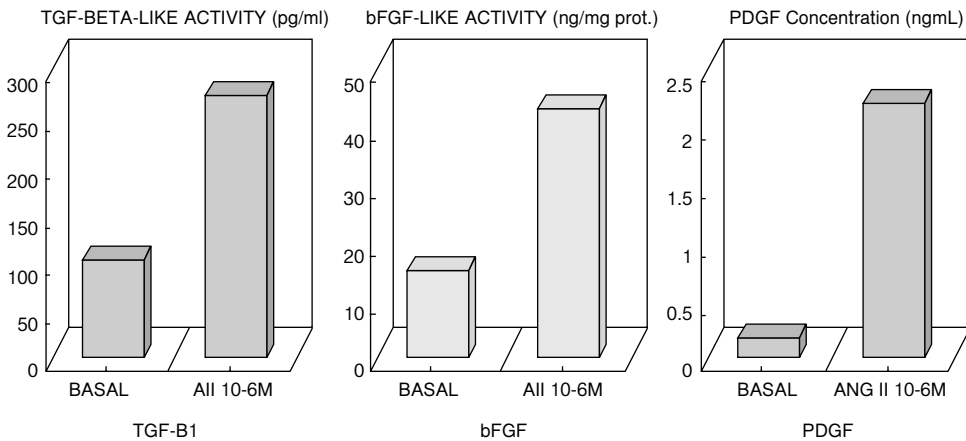
Εικ. 7. Ο ρόλος του ενδοθηλίου στο αγγειακό remodeling.

ουσίες όπως η προστακυκλίνη και το μονοξειδίο του αζώτου (PGI₂, NO) που έχουν συγχρόνως αντι-αυξητικές ιδιότητες, ενώ αναστέλλει και άμεσα την κυτταρική αύξηση μέσω παραγωγής θειικής ηπαράνης και Transforming Growth Factor TGF-β1. Οι σχετικές μελέτες έδειξαν ότι όταν το ενδοθήλιο είναι φυσιολογικό, το "turnover" των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και η έκφραση του platelet derived growth factor PDGF-AA διατηρούνται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Αντίθετα, σε περίπτωση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως συμβαίνει στην περίπτωση της υπέρτασης, διεγείρεται ο πολλαπλασιασμός και/ή μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων του μέσου χιτάνα, καθώς αυξάνεται η απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από το ενδοθήλιο από τα αιμοπετάλια που συναθροίζονται στις περιοχές ενδοθηλιακής βλάβης, ή τέλος από τα μονοκύτταρα που προσκολλώνται με

τα μόρια προσκόλλησης στο ενδοθηλιακό τοίχωμα (Εικ. 8). Η τοπικά παραγόμενη αγγειοτενσίνη II (και ανάλογη δράση υποστηρίζεται και για τη νοραδρεναλίνη) οδηγεί σε υπερτροφία των λείων μυϊκών αγγειακών κυττάρων, διεγείροντας την έκφραση των πυρηνικών πρωτο-ογκογονιδίων (c-fos, c-myc, c-jun) και σε δεύτερο χρόνο τα γονίδια που κωδικοποιούν την A-άλυσο του PDGF (αυτοκρινής, παρακρινής δράση). Η αγγειοτενσίνη II, όπως δείχθηκε σε καλλιέργειες, in vitro, λείων μυϊκών κυττάρων από αορτή επίμυων, διεγείρει επιπρόσθετα και την έκφραση των αυξητικών παραγόντων TGF-β1 και bFGF (Εικ. 9). Τα ενεργοποιούμενα λεία μυϊκά κύτταρα αποτελούν πηγή σύνθεσης πρωτεϊνών του διάμεσου ιστού (matrix) ο οποίος δεν παίζει απλώς ένα παθητικό ρόλο στην αγγειακή φυσιολογία, αλλά διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς αλληλοεπίδρασης



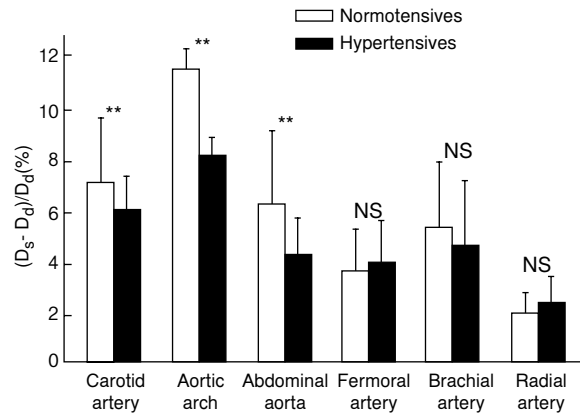
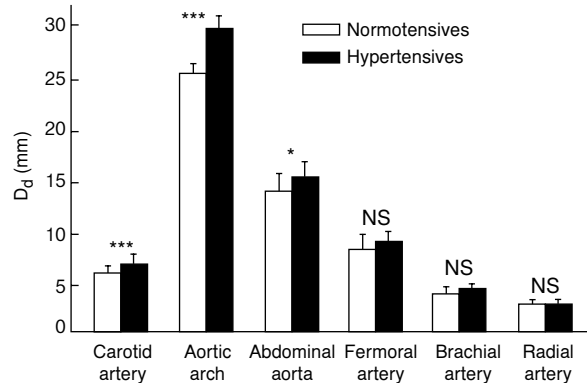
Εικ. 8. Αγγειακές μεταβολές σε περίπτωση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.



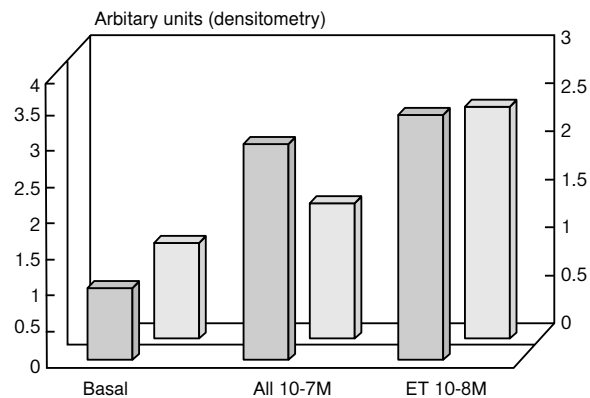
Εικ. 9. Η αγγειοτενσίνη II αυξάνει στα λεία μυϊκά κύτταρα τη σύνθεση διαφόρων αυξητικών παραγόντων, όπως του TGF-β1, bFGF, και του PDGF.

μεταξύ των κυτταρικών και μη συστατικών του αγγειακού τοιχώματος και στην ανταπόκριση αυτών στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁴.

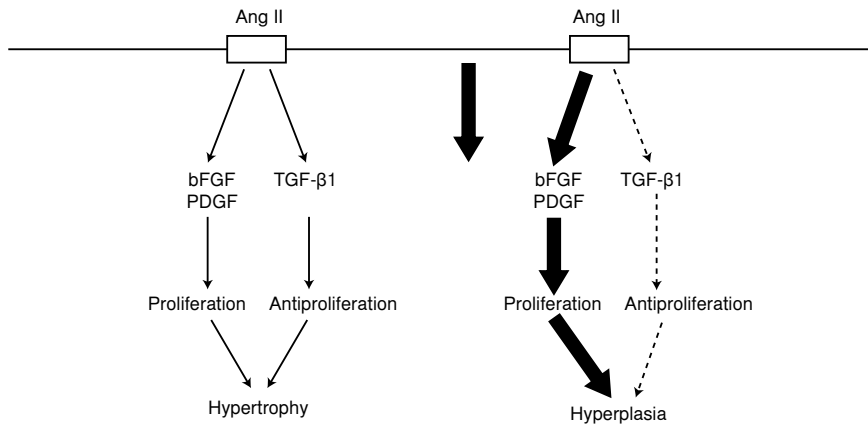
Στις μεγάλες αρτηρίες ελαστικού τύπου η αύξηση της ΑΠ και η ενεργοποίηση του ιστικού συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης και άλλων αυξητικών παραγόντων, όπως π.χ. της ενδοθηλίνης-1 (ET-1), οδηγεί σε υπερτροφία του μέσου χιτώνα, χωρίς να προκαλείται στένωση του αυλού του αγγείου. Ειδικότερα, στις μεγάλες αρτηρίες ελαστικού τύπου των υπερτασικών διαπιστώνεται αύξηση της διαστολικής διαμέτρου σε συνδυασμό με μείωση του εύρους του σφυγμικού κύματος και τελικά αναπτύσσεται αυξημένη ακαμψία των αγγειακών τοιχωμάτων και μείωση της διατασιμότητας αυτών. Οι παραπάνω παράμετροι δεν φαίνεται να επηρεάζονται στις αρτηρίες μυϊκού τύπου (Εικ. 10). Η ετερογένεια αυτή του υπερτασικού αρτηριακού συστήματος εξαρτάται ευρέως από τις διαφορές που υπάρχουν στην κατασκευή των αρτηριακών τοιχωμάτων. Στις αρτηρίες ελαστικού τύπου διαπιστώνεται λιγότερη μυϊκή μάζα σε σχέση με το matrix και από τα δύο κύρια συστατικά του (κολлагόνου και ελαστίνη) υπό την επίδραση της αγγειοτενσίνης II και της ET-1, διεγείρεται ιδιαίτερα η σύνθεση του κολлагόνου (τύπος IV), με αποτέλεσμα τη μείωση της σχέσης ελαστίνη/κολлагόνου, γεγονός που αυξάνει τον βαθμό ακαμψίας των μεγάλων αρτηριών (Εικ. 11). Τέλος, η υπερτροφία των λείων μυϊκών κυττάρων και όχι υπερπλασία αυτών, η οποία αποδίδεται στην αυξημένη σύνθεση του β- αυξητικού παράγοντα μετασχηματισμού β-TGF υπό την επίδραση της αγγειοτενσίνης II, συμβάλλει σε κάποιο βαθμό στη μείωση της αρτηριακής ευενδοτότητας (compliance) καθώς τα υπερτροφικά και πολυπλοειδικά λεία μυϊκά κύτταρα έχουν λιγότερα συστατικά στοιχεία και σχετικά περισσότερα πυρηνικά υλικά (Εικ. 12). Στην αυξημένη ακαμψία των αρτηριακών τοιχωμάτων και μείωση της αρτηριακής compliance συμβάλλει μακροχρόνια και η τοιχωματική εναπόθεση ασβεστίου. Η μείωση της αρτηριακής compliance και η αύξηση της ακαμψίας των αρτηριακών τοιχωμάτων της αορτής αυξάνει τη ταχύτητα μετάδοσης του σφυγμικού κύματος που δημιουργείται από την εξώθηση του αίματος από την καρδιά και γενικά ευθύνεται για την αύξηση της συστολικής ΑΠ, επιβάρυνση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και την εμφάνιση πρώιμης αθηρωμάτωσης.



Εικ. 10. Α) Υπερτασικά άτομα χωρίς θεραπεία. Η διαστολική διάμετρος [Dd] των διαφόρων αρτηριών, σε σχέση με τους μάρτυρες [αναλόγου φύλου και ηλικίας]. * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$. Β) Υπερτασικά άτομα χωρίς θεραπεία. Οι σφυγμικές μεταβολές της διαμέτρου [(Ds - Dd)/Dd] των διαφόρων αρτηριών σε σχέση με τους μάρτυρες, αναλόγου φύλου και ηλικίας. ** $p < 0.01$.



Εικ. 11. Η αγγειοτενσίνη II [AII] και η ενδοθηλίνη-1 [ET-1] σε καλλιέργειες μεσαγγειακών κυττάρων διεγείρουν την έκφραση της φμπρονεκτίνης [fibronectin] και του κολлагόνου τύπου IV.

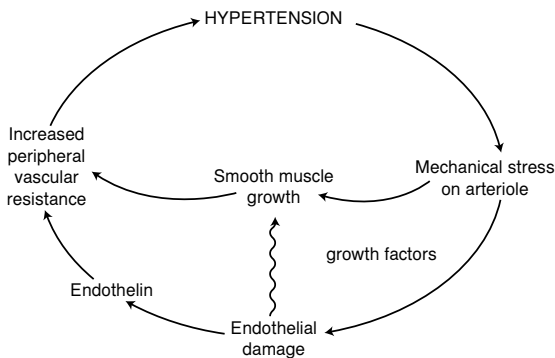


Εικ. 12. Η επίδραση της αγγειοτενσίνης II στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα. Η αγγειοτενσίνη II διεγείρει συνήθως τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, μέσω του bFGF και του PDGF, εμφανίζοντας όμως συγχρόνως και αντιαυξητική δράση μέσω του TGF-β. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η υπερτροφική απάντηση. Ωστόσο, σε μερικές περιπτώσεις, αναπτύσσεται ένα ανισο-ισοζύγιο μεταξύ των αυξητικών και αντι-αυξητικών σημάτων, που οδηγεί τελικά σε κυτταρική υπερπλασία.

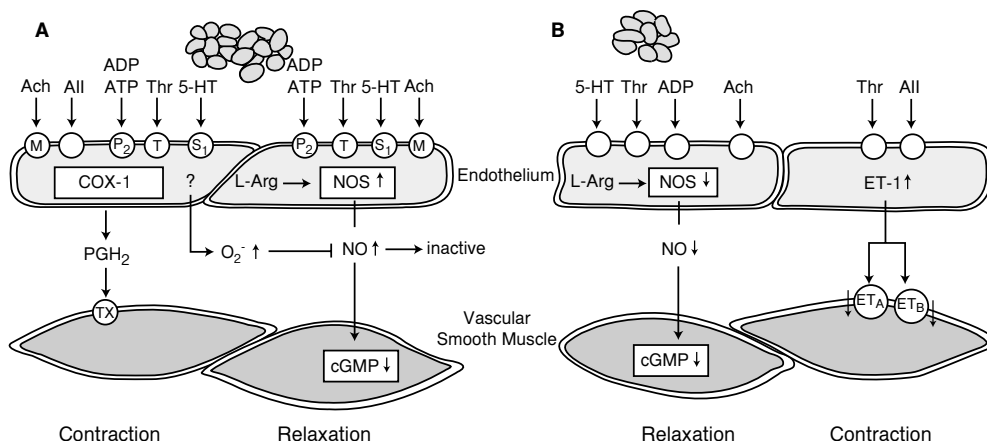
Στην αρτηριακή υπέρταση η διαπιστούμενη δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου δεν έχει διευκρινιστεί αν συνδέεται αιτιολογικά με τη νόσο ή αν αποτελεί απλά συνέπεια αυτής. Ωστόσο, η εμφάνιση της συμβάλλει στο αγγειακό remodeling καθώς διεγείρεται η έκφραση των διαφόρων αυξητικών παραγόντων και δημιουργούνται έτσι φαύλοι κύκλοι που επιβαρύνουν την εξέλιξη της νόσου (Εικ. 13). Γενικά, παρατηρείται ετερογένεια στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, εξαρτωμένη από τον τύπο της υπέρτασης και ειδικότερα στα γενετικά υπερτασικά ποντίκια (SHR) αυξάνεται η αγγειακή έκφραση της συνθεσάσης του NO (NOS) χωρίς όμως αναλογική αύξηση της σύνθεσης του

cGMP στα λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα, γεγονός που αποδίδεται στην πιθανή ανενεργοποίηση του NO από αυξημένη τοπική παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, ενώ τέλος αυξάνεται η παραγωγή των αγγειοσυσπαστικών προσταγλανδινών (PGH2/TXA2)⁵. Στην νατριοπροκαλούμενη υπέρταση των πειραματοζώων μειώνεται η παραγωγή του NO χωρίς να αυξάνεται η σύνθεση των αγγειοσυσπαστικών προσταγλανδινών. Στη μορφή αυτή της υπέρτασης αυξάνεται από την άλλη πλευρά η σύνθεση της ενδοθηλίνης-1 η οποία δρώντας στους υποδοχείς ET_A και ET_B στα λεία μυϊκά αγγειακά κύτταρα ασκεί συσπαστική και αυξητική δράση (Εικ. 14). Είναι γνωστό, ότι υποδοχείς ET_B υπάρχουν και στα ενδοθηλιακά κύτταρα οι οποίοι διεγείρομενοι από την ενδοθηλίνη οδηγούν σε παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών [PGI₂, NO] που προκαλούν αγγειοδιαστολή των λείων μυϊκών κυτάρων (ΛΜΚ) αυξάνοντας τη σύνθεση του cAMP, cGMP. Στην υπέρταση διαπιστώθηκε ότι αναπτύσσεται ένας μηχανισμός αντιρροπιστικής αλληλορύθμισης των υποδοχέων της ενδοθηλίνης στα αγγειακά τοιχώματα, καθώς στα υπερτασικά πειραματοζώα (SHR, DOCA hypertensive rats) ενεργοποιούνται οι υποτύποι των υποδοχέων ET_B στα ενδοθηλιακά κύτταρα προς παραγωγή αυξημένης σύνθεσης NO και PGI₂⁶.

Γενικά, η έκφραση της ενδοθηλίνης στα αγγειακά τοιχώματα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό, από την ανάπτυξη υπερτροφίας (αυξάνεται κατά το υπερτροφικό remodeling αυτών) το μέγεθος των



Εικ. 13. Ο ρόλος του μηχανικού stress στα αρτηρίδια και η βλάβη του ενδοθηλίου στη διέγερση της αύξησης των λείων μυϊκών κυττάρων. Σημειώστε την πιθανή αύξηση της ενδοθηλίνης, κατά τη διάρκεια της ενδοθηλιακής βλάβης, που οδηγεί σε αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων.



Εικ. 14. Ενδοθηλιακή ετερογένεια στην αρτηριακή υπέρταση (α) Στην ιδιοπαθή υπέρταση η δραστηριότητα της σύνθεσης του NO αυξάνεται, αλλά η βιολογική δραστηριότητα αυτού είναι μειωμένη πιθανώς λόγω ενεργοποίησης των υπεροξειδωτικών ριζών (O₂⁻) Επιπρόσθετα, η παραγωγή της TXA₂ και της προσταγλανδίνης H₂ (PGH₂) αυξάνεται. (β) Αντίθετα, στη νεφροελαστική υπέρταση μειώνεται η παραγωγή του NO και ταυτόχρονα δεν παρατηρείται παραγωγή των αγγειοσυσπαστικών προσταγλανδινών (cGMP = κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη).

αρτηριών και το είδος της υπέρτασης. Στην ιδιοπαθή υπέρταση, η έκφραση της ET-1 στις μικρές αρτηρίες αυξάνεται σε μερικές μορφές σοβαρής υπέρτασης, ενώ παραμένει ανεπηρέαστη στις ήπιες μορφές υπέρτασης. Αλλά και η έκφραση της NOS στα αγγειακά τοιχώματα των υπερτασικών εξαρτάται από το είδος της υπέρτασης. Γενικά, η αυξημένη αγγειακή έκφραση της NOS θεωρείται αντιροπιστική στην αύξηση της ΑΠ, ενώ αντίθετα η μειωμένη έκφραση αυτής πιθανολογείται ότι μπορεί να σχετίζεται με την παθογένεση της νόσου. Πειραματικά δείχθηκε ότι μετά από χρόνια αναστολή της σύνθεσης του NO αναπτύσσεται στις μεγάλες αρτηρίες αγωγή υπερτροφία, ενώ αντίθετα στα αγγεία αντίστασης κάτω από τις ίδιες συνθήκες παρατηρείται αναδιαμόρφωση του τοιχώματος αυτών χωρίς υπερτροφία (ευτροφικό remodeling). Φαίνεται λοιπόν ότι σε βασικές ή υπερτασικές καταστάσεις το ενδογενές NO ασκεί μία τονική ανασταλτική επίδραση στη αύξηση των μυϊκών αγγειακών κυττάρων και αντίθετα περιορισμένη δράση στις μικρές αρτηρίες¹⁵. Στον υπερτασικό άνθρωπο διαπιστώθηκε ότι υπάρχει μειωμένη βασική, και μετά διέγερση, παραγωγή του NO⁸. Η μείωση της αιματικής ροής στον αντιβράχιο που προκαλείται με την έγχυση αναστολέα της NOS είναι μικρότερη στους υπερτασικούς από ό,τι στους νορμοτασικούς. Η σχετική έρευνα έδειξε ότι διαταράσσεται η απάντηση στην ακετυλοχολίνη και όχι στο νιτροπρωσσικό νάτριο που δείχνει ότι μει-

ώνεται η ικανότητα παραγωγής NO και όχι η ικανότητα απάντησης των αγγειακών τοιχωμάτων στη δράση του⁷. Η χορήγηση ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (α-MEA) παράλληλα με τη μείωση της ΑΠ βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθηλίου, υποστρέφει τις δομικές μεταβολές των αγγείων και αποκαθίσταται η αντιθρομβωτική και ινωδολυτική δράση του ενδοθηλίου. Ειδικότερα, μειώνεται η τοπική σύνθεση της αγγειοτενσίνης II και της ET-1 και αυξάνεται η απελευθέρωση του NO και της PGI₂ στα αγγειακά τοιχώματα και η δράση αυτή φαίνεται να ασκείται σε όλα τα επίπεδα του αρτηριακού συστήματος.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

Μολονότι, η μείωση της αρτηριακής πίεσης με την αντιυπερτασική αγωγή δεν σχετίζεται υποχρεωτικά με την αύξηση της αρτηριακής ενδοτικότητας των μεγάλων αρτηριών, τα φάρμακα που αυξάνουν άμεσα αυτή φαίνεται να προκαλούν μεγαλύτερο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα. Πράγματι, η μείωση της αρτηριακής ακαμψίας δεν εξηγείται απλά από τη μείωση της αρτηριακής πίεσης και πιθανολογείται ότι εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί, όπως μεταβολές στην κατασκευή και σύνθεση του αγγειακού τοιχώματος και μεταβολές στη δραστηριότητα των λείων μυϊκών αγγειακών κυττάρων.

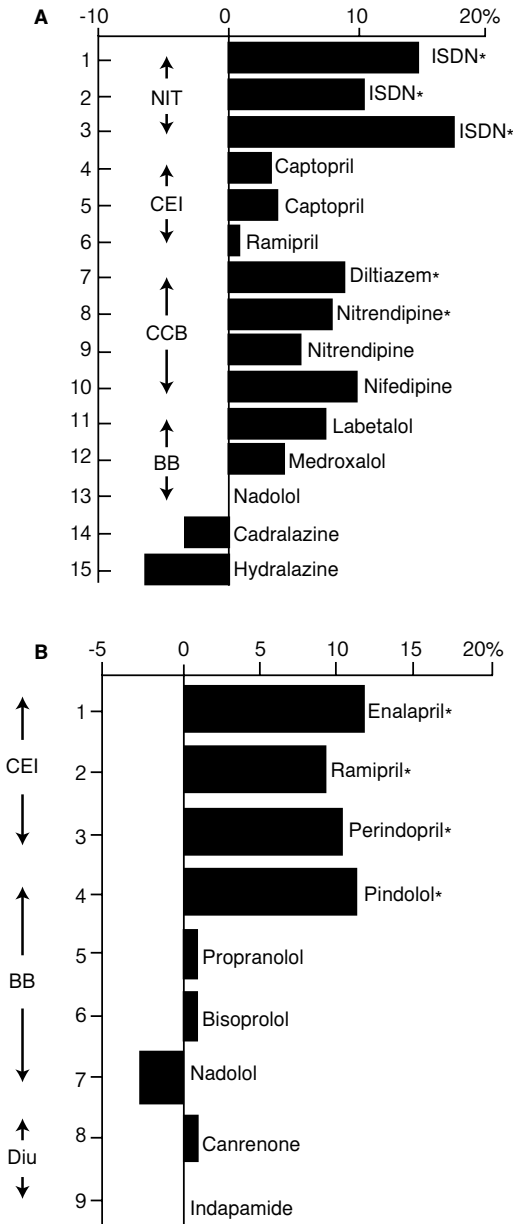
Οι α-MEA και σε μικρότερο βαθμό οι αντα-

γωνιστές του ασβεστίου ασκούν μακροχρόνια ευεργετική δράση στην τοιχωματική compliance των μεγάλων αρτηριών, ενώ αντίθετα η υδραλαζίνη, μερικοί β-αναστολείς και τα διουρητικά την αφήνουν ανεπηρέαστη (Εικ. 15). Έχει δειχτεί σε ανά-

λογες μελέτες ότι η οξεία ή χρόνια χορήγηση των α-MEA σε νορμοτασικά και υπερτασικά άτομα, παράλληλα με τη μείωση της ΑΠ αυξάνει τη διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας. Αντίθετα, δεν μεταβάλλεται η διάμετρος της κοινής καρωτίδας, της μηριαίας αρτηρίας και του τελικού άκρου της αορτής, όπου όμως αυξάνονται σημαντικά οι σφυγμικές μεταβολές της διαμέτρου της. Γενικά, διαπιστώνεται ετερογένεια στην αγγειακή απάντηση στη δράση των α-MEA και η καρωτίδα η οποία είναι πολύ ελαστική αρτηρία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στις μεταβολές της ΑΠ, ενώ το τελικό άκρο της αορτής, πλούσιο σε λεία μυϊκά κύτταρα απαντά ενεργά στη δράση των φαρμάκων αυτών⁹.

Η μείωση της ακαμψίας του αγγειακού τοιχώματος στις μεγάλες αρτηρίες ελαστικού τύπου με τη χορήγηση των α-MEA δεν παρατηρείται με τη χορήγηση της υδραλαζίνης, παρά το όμοιο υποτασικό αποτέλεσμα. Πράγματι, η χορήγηση υδραλαζίνης και μεγάλων υποτασικών δόσεων ενός α-MEA αναστέλλουν την ανάπτυξη υπερτροφίας στην αορτή και στις αρτηρίες μέσου μεγέθους (νεφρικές αρτηρίες ή μεσεντέριες), γεγονός που δείχνει ότι η ανάπτυξη υπερτροφίας του μέσου χιτώνα, σε μεγάλο βαθμό, εξαρτάται από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (Πίν. 1). Αντίθετα, η υδραλαζίνη δεν μειώνει την περιεκτικότητα του τοιχώματος σε κολλαγόνο, όπως αυτό παρατηρείται μετά από χορήγηση α-MEA, ανεξάρτητα από τις μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (Εικ. 16). Φαίνεται λοιπόν ότι η χορήγηση των α-MEA προκαλεί μείωση της αρτηριακής ακαμψίας εξαιτίας της μείωσης της περιεκτικότητας του τοιχώματος της αορτής σε κολλαγόνο και η δράση αυτή δεν συνδέεται με τη μείωση της ΑΠ, ενώ από την άλλη πλευρά μειώνεται και ο δραστικός συσταλτικός τόνος των λείων μυϊκών κυττάρων που συνδέεται με τη μείωση της αρτηριακής πίεσης (Εικ. 17).

Τέλος, έχει δειχτεί ότι η χορήγηση των α-MEA ή των ανταγωνιστών του ασβεστίου, όχι όμως και των β-αναστολέων «νορμαλοποιεί» το ευτροφικό remodeling στα αγγεία αντίστασης, αυξάνοντας έτσι τις αγγειακές εφεδρείες¹. Ενδιαφέρονσα είναι και η παρατήρηση ότι στα υπερτασικά πειραματόζωα (SHR) μετά τη διακοπή της θεραπείας με α-MEA διατηρείται επί μακρόν ρυθμισμένη η αρτηριακή πίεση και παραμένει φυσιολογική η σχέση του τοιχωματικού πάχους/αυλού στα αγγεία αντίστασης. Η παρατήρηση αυτή δεν

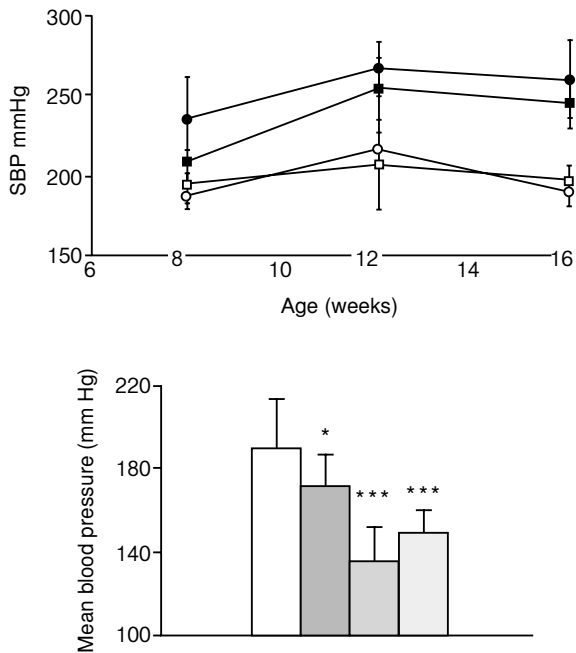


Εικ. 15. Ομάδα Α Μεταβολές (%) που προκαλούνται στη διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας από την οξεία επίδραση των φαρμάκων. ISND=δινιτρικός ισοσορβίτης, NIT = νιτρώδη, CEI = αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, CCB= ανταγωνιστές ασβεστίου, BB = β-αναστολείς, *p < 0.05. Ομάδα Β. Μεταβολές (%) που προκαλούνται στη διάμετρο της βραχιονίου αρτηρίας από τη χρόνια επίδραση των φαρμάκων. Diu = Διουρητικά. *p < 0.05.

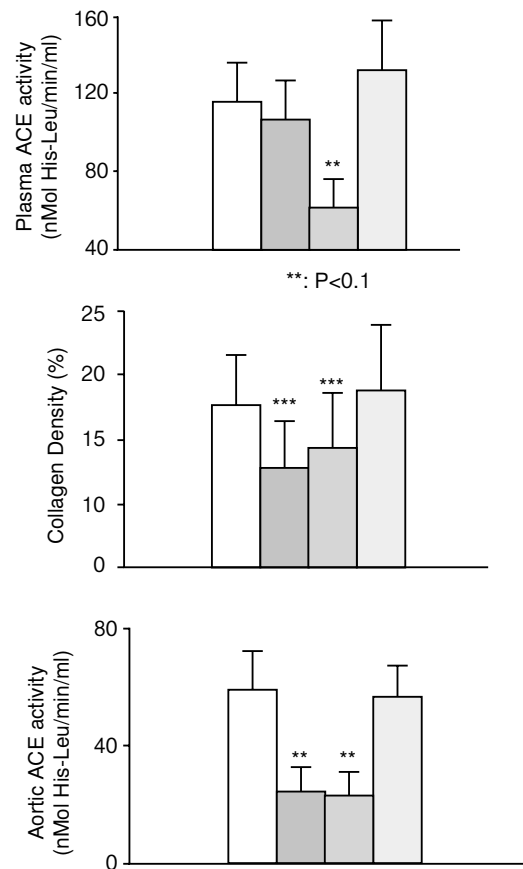
Πίνακας 1. Η επίδραση της quinapril σε δύο διαφορετικές δόσεις και της υδραλαζίνης στην επιφάνεια διατομής του μέσου (med) και έσω (int) χιτώνα σε τρία αρτηριακά τμήματα

	Placebo	Quinapril		Hydralazine 15 mg/kg
		1 mg/kg	10 mg/kg	
Thoracic aorta				
Med.	636±72	550±65*	487±57***	455±61****
Int.	2544±279	2475±336	2274±326	2500±417
Mesenteric artery				
Med.	137±28	111±14*	110±10*	101±13*
Int.	513±122	519±48	4567±35	497±93
Renal artery				
Med.	70±12	60±6*	56±6*	58±8*
Int.	407±70	344±52	328±62	359±56

Means±SD, *p<0,01, **p<0,001, versus placebo; +p<0,05, ++p<0,01, versus quinapril at 1 mg/kg



Εικ. 16. (α) Συστολική Αρτηριακή Πίεση, μετρούμενη με τη μέθοδο tail-cuff σε 4 ομάδες επίμνων κατά τη διάρκεια της θεραπείας O = placebo, é = quinapril σε δόση 1 mg/Kg, O = quinapril σε δόση 10 mg/Kg, é = υδραλαζίνη σε δόση 15 mg/Kg. (β) Μέση Αρτηριακή Πίεση, μετρούμενη με αιματηρή τεχνική, κατά την ίδια μέρα που λήφθηκαν οι ιστομορφομετρικές παράμετροι και η δραστηριότητα του μεταρρεπτικού ενζύμου. 1η στήλη = placebo, 2η στήλη = quinapril σε δόση 1 mg/Kg, 3η στήλη = quinapril σε δόση 3 mg/Kg, 4η στήλη = υδραλαζίνη σε δόση 15 mg/Kg. *p< 0.05, ***p<0.001, σε σχέση με placebo.



Εικ. 17. Πυκνότητα του κολλαγόνου στο τοίχωμα της αορτής και η δραστηριότητα του μεταρρεπτικού ενζύμου στο πλάσμα (ACE) και στην αορτή, σε 4 ομάδες επίμνων, υπό θεραπεία. 1η στήλη = placebo, 2η στήλη = quinapril σε δόση 1 mg/Kg, 3η στήλη = quinapril σε δόση 10 mg/Kg, 4η στήλη = υδραλαζίνη σε δόση 15 mg/Kg. **p<0,01, ***p<0,001, σε σχέση με placebo.

βρέθηκε να ισχύει μετά χορήγηση ανταγωνιστών ασβεστίου (ισραδιπίνη) β-αναστολέων (μετοπρολόλη) ή μη ειδικών αγγειοδιασταλτικών (υδραλαζίνη). Μία παρόμοια δράση ιδιαίτερα ευεργετική μένει να αποδειχτεί και στους ανθρώπους².

SUMMARY

Fragakis N, Lefkos N. Vascular remodeling and arterial hypertension. *Arterial Hypertension 2003*; 12: 30 - 40.

During long term systemic hypertension, structural changes of cardiovascular system are developed (remodeling), which are associated with an increased morbidity and mortality and also influence directly the disease outcome. The treatment of hypertension should be aimed not only at the simple reduction of blood pressure, but also at the regression of cardiovascular structural changes that accompany the long term systemic hypertension.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Mulvany MJ.* Resistance vessel structure: effects of treatment. *J Cardiovasc Pharmacol 1999*; 17 (Suppl 2): S58-S63.
2. *Mulvany MJ.* Remodeling of resistance vessel structure in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens 1993*; 2: 77-81.
3. *Mulvany MJ.* Resistance vessel structure in hypertension; growth or remodeling? *J Cardiovasc Pharmacol 1993*; 22 (Suppl 5): S44-S47.
4. *Mulvany MJ.* Small artery remodeling and significance in the development of hypertension. *News Physiol Sci 2002*; 17: 105-9.
5. *Park JB, Schiffrin EL.* Small artery remodeling is the most prevalent (earliest ?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *J Hypertens 2001*; 19: 921-30.
6. *Touyz RM.* Molecular and cellular mechanisms regulating vascular function and structure-implications in the pathogenesis of hypertension. *Can J Cardiol 2000*; 16: 1137-46.
7. *Mulvany MJ.* Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on vascular remodeling of resistance vessels in hypertensive patients. *Metabolism 1998*; 47(Suppl 1): 20-3.
8. *Le Noble FA, Stassen FR, Hacking WJ, Struijker Boudier HA.* Angiogenesis and hypertension. *J Hypertens 1998*; 16: 1563-72.
9. *Rizzoni D, Porteri E, Castellano M, et al.* Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension 1996*; 28: 785-90.
10. *Sihm I, Schroeder AP, Aalkjaer C, et al.* The relation between peripheral vascular structure, left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Am J Hypertens 1995*; 8: 987-96.
11. *Tice FD, Peterson JW, Orsinelli DA, et al.* Vascular hypertrophy is an early finding in essential hypertension and is related to arterial pressure waveform contour. *Am Heart J 1966*; 132: 621-625.
12. *Oparil S, Chen Y-F, Naftilan AJ, Wyss JM.* Pathogenesis of hypertension. In: HA Fozzard et al., eds. *The heart and cardiovascular system*. 2nd ed. New York: Raven press, 1992: 225-33.
13. *Gibbons GH, Dzau VJ.* The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med 1994*; 330: 1431.
14. *Rizzoni D, Porteri E, Guefi D, et al.* Cellular hypertrophy in subcutaneous small arteries of patients with renovascular hypertension. *Hypertension 2000*; 35: 931-5.
15. *Martens FM, Demeilliers B, Girardot D, et al.* Vessel-specific stimulation of protein synthesis by nitric oxide synthase inhibition; role of extracellular signal-regulated kinases. *Hypertension 2002*; 39: 16-21.