

## ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

# Η επασβέστωση της αορτής συνδέεται με την ηλικία και το φύλο, αλλά όχι με τη μάζα της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση

**Α. Τσακίρης**  
**Μ. Δούμας**  
**Ν. Νεάρχου**  
**Α. Μαυροκέφαλος**  
**Ν. Μπατάκης**  
**Π. Σκούφας**

Αντιυπερτασικό Ιατρείο,  
1η Καρδιολογική Κλινική,  
Κοργιαλλένειο-Μπενάκειο  
Νοσοκομείο ΕΕΣ, Αθήνα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η συχνότητα επασβέστωσης της αορτής είναι σχετικά χαμηλή στον γενικό πληθυσμό (2-3%) και η παρουσία της σχετίζεται με αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας (ΥΑΚ) είναι συχνότερη στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο. Σκοπό της μελέτης αποτέλεσε η διερεύνηση της συχνότητας εμφάνισης επασβέστωσης της αορτής σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και η συσχέτισή της με την ηλικία, το φύλο και τη μάζα της αριστεράς κοιλίας. **Υλικό-Μέθοδοι:** Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 290 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση που επισκέφθηκαν το Αντιυπερτασικό Ιατρείο του Νοσοκομείου μας. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε ακτινογραφία θώρακος ως μέρος του κλινικοεργαστηριακού ελέγχου. Η ακτινογραφία εξετάστηκε από έναν ακτινολόγο και έναν καρδιολόγο για την ύπαρξη επασβέστωσης του αορτικού τόξου. Διενεργήθηκε υπερηχογράφημα καρδιάς και προσδιορίστηκε ο λόγος της μάζας αριστεράς κοιλίας προς την επιφάνεια σώματος. Ο καρδιολόγος που έκανε το υπερηχογράφημα δεν γνώριζε τα ευρήματα της ακτινογραφίας. **Αποτελέσματα:** Επασβέστωση του αορτικού τόξου διαπιστώθηκε σε 74/290 (25,5%) ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Οι ασθενείς με επασβέστωση ήταν συχνότερα μεγαλύτερης ηλικίας (μν±SE, 71,8±1,9 έτη) και γυναίκες (67,6%), ενώ οι ασθενείς χωρίς επασβέστωση ήταν νεότεροι (59,0±0,79 έτη) και των δύο φύλων (51,85% γυναίκες). Οι άνδρες ασθενείς με επασβέστωση της αορτής είχαν λόγο μάζας αριστεράς κοιλίας προς επιφάνεια σώματος 147,3±4,32 g/m<sup>2</sup>, ενώ οι ασθενείς χωρίς επασβέστωση είχαν λόγο 132,7±2,28 g/m<sup>2</sup> (p=0,023). Οι αντίστοιχες τιμές για τις ασθενείς θηλυκού γένους ήταν 131,9±4,32 g/m<sup>2</sup> (ασθενείς με επασβέστωση) και 121,2±2,85 g/m<sup>2</sup> (χωρίς επασβέστωση), p=0,025. Η μάζα της αριστεράς κοιλίας κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση συνδεόταν ανεξάρτητα με την ηλικία και το φύλο των ασθενών, αλλά όχι με την επασβέστωση του αορτικού τόξου. **Συμπεράσματα:** Η συχνότητα επασβέστωσης της αορτής σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση είναι σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με αυτήν του γενικού πληθυσμού και είναι ηλικιοεξαρτώμενη και φυλοεξαρτώμενη. Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση και επασβέστωση της αορτής έχουν μεγαλύτερη μάζα αριστεράς κοιλίας και στα δύο φύλα. Η ιδιοπαθής υπέρταση και η ηλικία φαίνεται ότι συμβάλλουν στην ταυτόχρονη εμφάνιση της επασβέστωσης του αορτικού τόξου και της αυξημένης μάζας της αριστεράς κοιλίας.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον Δυτικό κόσμο, περίπου 15-25% του ενήλικου πληθυσμού εμφανίζει αυξημένη αρτηριακή πίεση. Η ιδιοπαθής υπέρταση θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο και έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, με τεράστιο κοινωνικοοικονομικό κόστος.

Η ακτινογραφία θώρακος είναι μία εξαιρετικά χρήσιμη, αναίμακτη, φθηνή και χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες εξέταση. Αποτελεί μέρος του ελέγχου ρουτίνας των υπέρτασικών ασθενών καθώς (εκτός από τις πολύτιμες πληροφορίες που προσφέρει για την κατάσταση της καρδιάς, των πνευμόνων, των οστών και των αγγείων της περιοχής του θώρακα) προσφέρει μία ταχεία εκτίμηση του μεγέθους της καρδιάς και αποκαλύπτει ασθένειες των πνευμονικού παρεγχύματος και του μεσοθωρακίου. Επιπρόσθετα, αναδεικνύει την ύπαρξη επασβέστωσης στην αορτή.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η ύπαρξη επασβέστωσης στα στεφανιαία αγγεία ή την αορτή συνδέεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα<sup>1-4</sup>, καθώς η εναπόθεση ασβεστίου στα διάφορα αρτηριακά δίκτυα υποδεικνύει την έκταση της αθηροσκλήρωσης των αγγείων και αποτελεί δείκτη κλινικής και υποκλινικής καρδιαγγειακής νόσου<sup>5-7</sup>. Δύο πρόσφατες μελέτες προσέθεσαν σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το θέμα αυτό. Στην πρώτη, η επασβέστωση του αορτικού τόξου στην ακτινογραφία θώρακα συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (ανεξάρτητα από τους καθιερωμένους παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο), υποδηλώνοντας ότι έχει προγνωστική αξία για την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου<sup>8</sup>. Η δεύτερη μελέτη επιβεβαιώνει τα ευρήματα της πρώτης, συσχετίζοντας την επασβέστωση της αορτής με τα στεφανιογραφικά ευρήματα<sup>9</sup>.

Το υπερηχογράφημα καρδιάς αποτελεί την πλέον αξιόπιστη μέθοδο υπολογισμού της μάζας αριστεράς κοιλίας. Η μάζα της αριστεράς κοιλίας επηρεάζεται από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και η συχνότητα εμφάνισης υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση είναι σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τα άτομα που εμφανίζουν φυσιολογική αρτηριακή πίεση<sup>10,11</sup>. Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας είναι εξαιρετικά ισχυρός προγνωστικός δείκτης της νοσηρότητας και

της θνητότητας σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση<sup>12-14</sup>. Εξάλλου, έχει δειχθεί ότι η μάζα της αριστεράς κοιλίας είναι ισχυρότερος προγνωστικός δείκτης καρδιαγγειακής θνησιμότητας σε ασθενείς με υπέρταση ακόμη και από το ύψος της ίδιας της αρτηριακής πίεσης<sup>12,13</sup>.

Σκοπό της μελέτης αποτέλεσε η εκτίμηση της επασβέστωσης του αορτικού τόξου σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση. Ακόμη, η διερεύνηση της συσχέτισης της επασβέστωσης της αορτής με την ηλικία, το φύλο και τη μάζα της αριστεράς κοιλίας σε υπέρτασικούς ασθενείς.

## ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

Η μελέτη έγινε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι. Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 290 ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση που επισκέφθηκαν το Αντιυπερτασικό Ιατρείο του Νοσοκομείου μας. Η ύπαρξη δευτεροπαθούς υπερτάσεως αποκλείστηκε μετά από ενδελεχή κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο. Οι ασθενείς χαρακτηρίζονταν ως υπέρτασικοί εάν η αρτηριακή πίεση ανευρίσκετο μεγαλύτερη από 140/90 mmHg, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των JNC-VI και WHO-ISH που δεν μεταβλήθηκαν από τις οδηγίες JNC-VII και ESH-ESC (γινόταν τρεις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και λαμβανόταν υπόψιν ο μέσος όρος των δύο τελευταίων μετρήσεων). Ακόμη, συμμετείχαν στη μελέτη και οι ασθενείς που ελάμβαναν ήδη αντιυπερτασική αγωγή. Οι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία αποκλείστηκαν από τη μελέτη, καθώς οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα επασβέστωσης της αορτής<sup>15</sup>.

Η ακτινογραφία θώρακα έγινε με τη συνήθη τεχνική που ακολουθείται στο Νοσοκομείο μας. Οι ακτινογραφίες εξετάστηκαν από δύο ανεξάρτητους παρατηρητές, έναν ακτινολόγο που έθετε τη διάγνωση και έναν καρδιολόγο που δεν είχε γνώση της διαγνώσεως. Σε περίπτωση διαφωνίας των δύο ιατρών, οι ακτινογραφίες εξετάζονταν εκ νέου και από τους δύο ώστε να επιτευχθεί ομοφωνία, ενώ και οι δύο γιατροί δεν ε γνώριζαν τα αποτελέσματα του υπερηχοκαρδιογραφήματος. Το υπερηχογράφημα καρδιάς διεξήχθη από καρδιολόγο εξειδικευμένο στην υπερηχοκαρδιογραφία, ο οποίος δεν γνώριζε τα

αποτελέσματα της ακτινο-γραφίας θώρακα. Οι λήψεις έγιναν κατά τον μακρό και βραχύ άξονα παραστερνικά και ελήφθησαν εικόνες δύο και πέντε κοιλότητων. Η μάζα της αριστεράς κοιλίας (Α.Κ.) υπολογίστηκε με τη χρήση της εξίσωσης του Devereux (μετατροπή Penn):

$$\text{μάζα Α.Κ. (gr)} = 1,04 (\text{ΠΜΔ}_\delta + \text{ΤΔΔΑΚ} + \text{ΠΟΤ}_\delta)^3 - \text{ΤΔΔΑΚ}^3 - 13,6$$

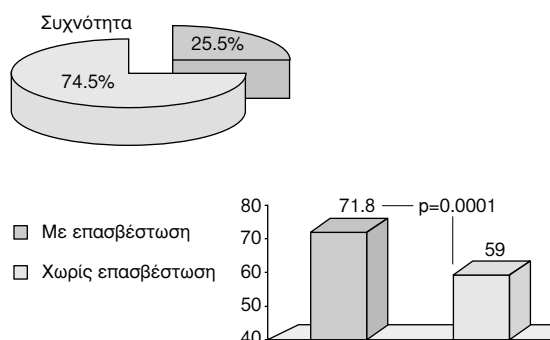
όπου  $\text{ΠΜΔ}_\delta$  είναι το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος κατά τη διαστολή,  $\text{ΤΔΔΑΚ}$  είναι η εσωτερική τελοδιαστολική διάμετρος της αριστεράς κοιλίας και  $\text{ΠΟΤ}_\delta$  είναι το πάχος του οπισθίου τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας κατά τη διαστολή, σε εκατοστά. Ο δείκτης μάζας της αριστεράς κοιλίας ( $\Delta\text{ΜΑΚ}$ ) υπολογίστηκε με την προσαρμογή της μάζας της αριστεράς κοιλίας ανά επιφάνεια σώματος.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλιση ( $\text{mn} \pm \text{SD}$ ) ή ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερό λάθος ( $\text{mn} \pm \text{SE}$ ), όπως επισημαίνεται αναλόγως στο κείμενο. Η στατιστική ανάλυση έγινε με τη χρησιμοποίηση του Student's t-test και της δοκιμασίας  $\chi^2$ , για τη σύγκριση μέσων τιμών και αναλογιών, αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκε πολυ-παραγοντική ανάλυση για να εκτιμηθεί η ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας και των άλλων παραγόντων. Οι μεταβολές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές εάν το  $p$  ήταν  $< 0,05$ . Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του προγράμματος Statistica των Windows.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

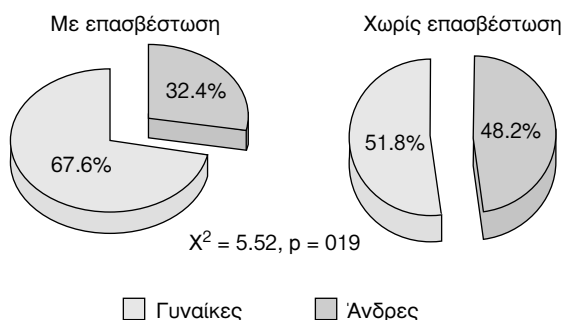
Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση ήταν ηλικίας 30 έως 90 ετών ( $\text{mn} \pm \text{SD}$ ,  $62,3 \pm 12,6$  έτη), κυρίως θηλυκού γένους (162/290 ασθενείς, 55,9%). Επασβεστώση του αορτικού τόξου παρατηρήθηκε σε 74 από τους 290 ασθενείς (25,52%), ενώ δεν ανευρέθησαν σημεία επασβεστώσης στους υπόλοιπους 216 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση (Εικ. 1). Η ηλικία των ασθενών με επασβεστώση της αορτής ήταν  $71,8 \pm 1,19$  ( $\text{mn} \pm \text{SE}$ ) έτη, εύρος ηλικίας 46-90 έτη, ενώ οι ασθενείς χωρίς επασβεστώση ήταν σημαντικά νεότεροι ( $\text{mn} \pm \text{SE}$ ,  $59,0 \pm 0,8$



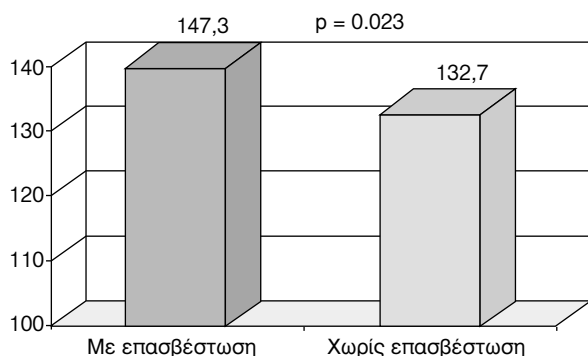
Εικ. 1. Επασβεστώση αορτικού τόξου σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση (συχνότητα και ηλικία των ασθενών).

έτη, εύρος ηλικίας 30-82 έτη),  $p=0,0001$ . Οι ασθενείς με επασβεστώση της αορτής, εκτός από περισσότερο ηλικιωμένοι, ήταν συνηθέστερα θηλυκού γένους (65,57% έναντι 32,43% αρσενικού γένους), ενώ οι ασθενείς χωρίς επασβεστώση ανήκαν σε παρόμοια ποσοστά και στα δύο φύλα (51,85% γυναίκες και 48,15% άνδρες),  $\chi^2=5,52$  -  $p=0,019$  (Εικ. 2). Όλες οι ακτινογραφίες μελετήθηκαν ανεξάρτητα από τους δύο παρατηρητές. Η συμφωνία ως προς την παρουσία ή την απουσία επασβεστώσης έφθασε στο 94%, καθιστώντας σχεδόν απόλυτη τη συμφωνία μεταξύ των δύο παρατηρητών.

Ο  $\Delta\text{ΜΑΚ}$  ήταν  $136,9 \pm 3,62$   $\text{g/m}^2$  σε ασθενείς με επασβεστώση του αορτικού τόξου, ενώ οι ασθενείς χωρίς επασβεστώση της αορτής είχαν  $\Delta\text{ΜΑΚ}$   $126,8 \pm 1,88$   $\text{g/m}^2$  και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ( $p=0,009$ ). Ο  $\Delta\text{ΜΑΚ}$  στους ασθενείς αρσενικού φύλου με επασβεστώση του αορτικού τόξου ήταν  $147,3 \pm 4,32$   $\text{g/m}^2$ , ενώ στους ασθενείς χωρίς επασβεστώση ήταν σημαντικά χαμηλότερος:  $132,7 \pm 2,28$   $\text{g/m}^2$  ( $p=0,023$ , Εικ. 3). Οι γυναίκες



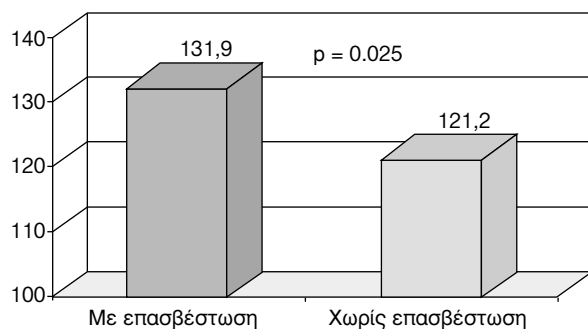
Εικ. 2. Συχνότητα εμφάνισης επασβεστώσης της αορτής ανάλογα με το φύλο σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.



**Εικ. 3.** Δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας σε άρρενες υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς επασβέστωση της αορτής.

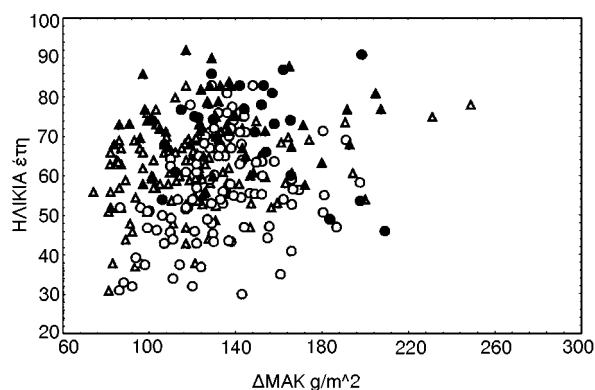
ασθενείς με εικόνα επασβέστωσης είχαν ΔΜΑΚ  $131,9 \pm 4,32$  g/m<sup>2</sup>, ενώ αυτές χωρίς επασβέστωση είχαν ΔΜΑΚ  $121,2 \pm 2,85$  g/m<sup>2</sup> ( $p=0,025$ , Εικ. 4). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (με επασβέστωση αορτής ή χωρίς) ως προς τη χρησιμοποίηση αντιυπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιούσαν και το ποσοστό των ασθενών σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό φαρμάκων (παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη μάζα της αριστεράς κοιλίας).

Παρά το γεγονός ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με επασβέστωση της αορτής είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας, όταν έγινε πολυπαραγοντική ανάλυση (για την εκτίμηση της εξάρτησης του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας από την επασβέστωση της αορτής, την ηλικία και το φύλο) διαπιστώθηκε ότι μόνο η ηλικία και το φύλο συνδεόταν ανεξάρτητα με το δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας, ενώ η αορτική επασβέστωση δεν εμφάνιζε ανεξάρτητη συσχέτιση. Συγκεκριμένα, η πολυπαραγοντική ανάλυση ( $F:11,21$ ,  $p<0,000001$ )



**Εικ. 4.** Δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας σε θήλειες υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς επασβέστωση της αορτής.

κατέδειξε ότι ο δείκτης μάζας της αριστεράς κοιλίας συνδεόταν ανεξάρτητα με την ηλικία ( $\beta:0,215$ ,  $R^2:0,216$ ,  $t:3,41$ ,  $p:0,0007$ ) και το φύλο ( $\beta:-0,246$ ,  $R^2:0,045$ ,  $t:-4,31$ ,  $p:0,00002$ ), ενώ δεν υπήρχε ανεξάρτητη συσχέτιση με την επασβέστωση του αορτικού τόξου ( $\beta:-0,093$ ,  $R^2:0,196$ ,  $t:-1,48$ ,  $p:0,14$ ). Η εικόνα 5 απεικονίζει με τη μορφή σχεδιαγράμματος διασποράς τη συσχέτιση μεταξύ του δείκτη μάζας της αριστεράς κοιλίας με την ηλικία, το φύλο και την επασβέστωση της αορτής.



**Εικ. 5.** Συσχέτιση του δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας (LVMI) με την ηλικία, το φύλο και την επασβέστωση της αορτής σε ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση (λευκοί κύκλοι: άνδρες χωρίς επασβέστωση, μαύροι κύκλοι: άνδρες με επασβέστωση, λευκά τρίγωνα: γυναίκες χωρίς επασβέστωση, μαύρα τρίγωνα: γυναίκες με επασβέστωση).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η επασβέστωση του αορτικού τόξου παρατηρήθηκε στο 26% των ασθενών με ιδιοπαθή υπέρταση στη μελέτη μας. Η συχνότητα αυτή ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με αυτήν που ανευρέθη στον γενικό πληθυσμό σε μία προηγούμενη πληθυσμιακή αναδρομική μελέτη (1,9% στους άνδρες και 2,6% στις γυναίκες)<sup>8</sup>. Και στη μελέτη αυτή όμως αναφέρεται ότι τα άτομα με επασβέστωση του αορτικού τόξου είχαν υπέρταση σε υψηλότερο ποσοστό σε σχέση με τα άτομα χωρίς επασβέστωση. Εξάλλου, η συχνότητα εμφάνισης επασβέστωσης της αορτής είναι πολύ μεγάλη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως είναι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε στεφανιογραφία. Σε μία πρόσφατη μελέτη των Li και συν., οι 360 από τους 654 (55%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία είχαν εικόνα εναπόθεσης

ασβεστίου στο αορτικό τόξο κατά την ακτινογραφία θώρακα<sup>9</sup>. Εξάλλου, σε ασθενείς με υπέρταση σε σχέση με νορμοτασικά άτομα, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα επασβέστωσης στα στεφανιαία και εναποθήκευση μεγαλύτερης ποσότητας ασβεστίου<sup>16</sup>. Η παρατήρηση αυτή, καθώς και τα ευρήματα της μελέτης μας υποδεικνύουν ότι η υψηλή αρτηριακή πίεση προδιαθέτει στην εμφάνιση επασβέστωσης τόσο στο αορτικό τόξο όσο και στα στεφανιαία αγγεία.

Η αθηρωματική νόσος έχει διάχυτη εμφάνιση, γεγονός που δικαιολογεί τη σχέση μεταξύ της αθηρωμάτωσης στην αορτή και τα στεφανιαία αγγεία. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της αθηροσκλήρωσης στην αορτή και της στεφανιαίας νόσου<sup>17,18</sup>. Επιπλέον, η αθηροσκλήρωση της αορτής είχε προγνωστική αξία για την εμφάνιση απόφραξης στα στεφανιαία, ακόμη και όταν ελήφθησαν υπόψιν και οι άλλοι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο<sup>17,18</sup>. Τέλος, η αθηροσκλήρωση της αορτής έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση ισχαιμικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε νεκροτομικές μελέτες<sup>19</sup>, σε συγκριτικές μελέτες ασθενών-υγιών<sup>20</sup> και σε προοπτικές υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες<sup>21</sup>. Η συσχέτιση αυτή μάλιστα ήταν εντονότερη με την παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως η ηλικία και η υπέρταση<sup>22,23</sup>.

Η παρατήρηση ότι η υπέρταση προάγει την εναπόθεση ασβεστίου στα αγγεία, έναν ανατομικό δείκτη της αθηροσκλήρωσης, δεικνύει ότι η υπέρταση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της καρδιαγγειακής νόσου. Φαίνεται ότι υπάρχει μία πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ υπέρτασης, αγγειακής αθηροσκλήρωσης και επασβέστωσης των αγγείων. Η αθηροσκλήρωση επάγεται από τραύμα του τοιχώματος των αγγείων, που μπορεί να προκληθεί και από την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η οποία προκαλεί μεταβολές στη διατημητική τάση και βλάβη του ενδοθηλίου<sup>24</sup>. Επιπρόσθετα, η επασβέστωση της αθηρωματώδους πλάκας αντιπροσωπεύει μία ενεργή διαδικασία που συμπεριλαμβάνει την αλληλεπίδραση πολλών ουσιών. Η οστεοποντίνη, μία πρωτεΐνη που εμπλέκεται στον οστικό μεταβολισμό, κατέχει μία σημαντική θέση στη διαδικασία της επασβέστωσης<sup>25</sup> και η υπερέκφραση του γονιδίου της επάγεται από το τραύμα του τοιχώματος των αγγείων και τις μεσολαβητικές ουσίες<sup>26</sup>.

Η επασβέστωση του αορτικού τόξου βρέθηκε ότι είναι ηλικιοεξαρτώμενη και φυλοεξαρτώμενη στη μελέτη μας, καθώς ήταν συχνότερη στις γυναίκες και στους υπερτασικούς μεγαλύτερης ηλικίας. Η συσχέτιση με την ηλικία είναι αναμενόμενη, ενώ και η συσχέτιση με το φύλο έχει βρεθεί σε προηγούμενες μελέτες σε διαφορετικές ομάδες ασθενών<sup>8,27,28</sup>. Διάφορες υποθέσεις μπορεί να γίνουν για την ερμηνεία της συσχέτισης του φύλου με την επασβέστωση των αγγείων. Πρώτα απ' όλα ίσως είναι θέμα φυσικής επιλογής και οι άνδρες υπερτασικοί ασθενείς με επασβέστωση της αορτής να πεθαίνουν σε νεαρότερη ηλικία λόγω της εκτεταμένης αθηρωμάτωσης, οπότε εμφανίζεται αυξημένη επίπτωση επασβέστωσης στις γυναίκες στις μεγαλύτερες ηλικίες. Έπειτα, αυτή η φυλοσύνδετη συσχέτιση μπορεί να οφείλεται σε τεχνικές λεπτομέρειες της ακτινογραφίας θώρακος, καθώς υπάρχουν διαφορές στη σωματική κατασκευή μεταξύ των δύο φύλων και ίσως είναι ευχερέστερη η ανάδειξη της επασβέστωσης στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες. Βέβαια αυτό δεν φαίνεται ιδιαίτερα πιθανό καθώς ανάλογα με τη σωματική κατανομή λίπους γίνονται και οι απαραίτητες τεχνικές διορθώσεις. Τέλος, μπορεί να υποθεθεί ότι η επασβέστωση του αορτικού τόξου αντανακλά μία ανακατανομή του μεταβολισμού του ασβεστίου, από τα οστά στο αγγειακό τοίχωμα. Πραγματικά, η επασβέστωση στην αορτή και τα στεφανιαία συνδέεται με την εμμηνόπαυση<sup>29</sup> και την απώλεια οστικής μάζας στο μετακάρπιο κατά την εμμηνόπαυση<sup>30</sup>, μία περίοδο που συνοδεύεται από την εμφάνιση οστεοπόρωσης στις γυναίκες. Συμβαίνει λοιπόν το παράδοξο να υπάρχει απώλεια ασβεστίου από τα οστά και εναπόθεσή του στο τοίχωμα των αγγείων.

Ο οστικός μεταβολισμός και η επασβέστωση των αγγείων εμφανίζουν σημαντικές ομοιότητες. Ο υδροξυαπατίτης, που είναι το άλας το οποίο απαντάται στα οστά, ανευρίσκεται και στις επασβεστωμένες αθηροσκληρωτικές πλάκες<sup>31</sup>, και οι αρχικοί πυρήνες σχηματισμού υδροξυαπατίτη και οστεοποίησης ανευρίσκονται στις αθηροσκληρωτικές βλάβες<sup>32</sup>. Οι οστεοβλάστες εμφανίζουν μεγάλες ομοιότητες με τα κύτταρα των αγγείων που συμμετέχουν στην επασβέστωση (calcifying vascular cells)<sup>33</sup>. Εξάλλου, αρκετά πεπτιδία που εμπλέκονται στο σχηματισμό των οστών έχουν βρεθεί στις αθηροσκληρωτικές πλάκες, όπως πρωτεΐνες του θεμέλιου ιστού (κολλαγόνο τύπου I<sup>34</sup>, οστεο-

ποντίνη<sup>31</sup> και οστεοκαλσίνη<sup>35</sup>), ενώ μέσα στις αθηροσκληρωτικές βλάβες έχουν ανευρεθεί και παράγοντες διαφοροποίησης των οστών, όπως η μορφογενετική πρωτεΐνη 2a<sup>36</sup>.

Η επασβέσωση της αορτής και η οστεοπώρωση μετά την εμμηνόπαυση μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενός κοινού αιτιολογικού παράγοντα, όπως η έλλειψη οιστρογόνων, η δράση της παραθορμόνης, η οξειδωση των λιπών ή η φλεγμονώδης διαδικασία. Τα οστά και οι αρτηρίες αποτελούν όργανα στόχο για τα οιστρογόνα, ενώ υποδοχείς οιστρογόνων έχουν βρεθεί στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες στα οστά<sup>37,38</sup>, καθώς και στις λείες μυϊκές ίνες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων<sup>39</sup>, υποδηλώνοντας ότι τα οιστρογόνα εμφανίζουν άμεση δράση τόσο στα οστά όσο και στα αγγεία. Η παραθορμόνη συμμετέχει στο μεταβολισμό του ασβεστίου και τα επίπεδά της αυξάνονται με την ηλικία<sup>40</sup>. Τα υψηλά επίπεδα της παραθορμόνης μπορεί να συμβάλλουν στην απώλεια οστικής μάζας<sup>41</sup> και να οδηγήσουν σε επασβέσωση της αορτής μέσω της εναπόθεσης ασβεστίου στους μαλακούς ιστούς που προκαλείται από την περίσσεια της παραθορμόνης. Η οξειδωση των λιπών μπορεί να είναι ένας ακόμη παράγοντας που εμπλέκεται στην παθογένεια και των δύο καταστάσεων, καθώς είναι γνωστό ότι τα οξειδωμένα λιπαρά οξέα αναστέλλουν τη διαφοροποίηση των οστικών κυττάρων και την οστεοποίηση<sup>42</sup>, ενώ ταυτόχρονα προάγουν την αθηρωμάτωση<sup>43</sup>. Τέλος, η φλεγμονώδης διαδικασία μέσω των κυτοκινών και των μεσολαβητικών παραγόντων (ιντερλευκίνη-1, ιντερλευκίνη-6, παράγοντας νέκρωσης των όγκων) μπορεί να επαχθεί από την έλλειψη οιστρογόνων<sup>44</sup> και να συμβάλλει στην απώλεια οστικής μάζας<sup>45,46</sup>, ενώ παράλληλα είναι γνωστό ότι αποτελεί μέρος της αθηρωματικής διαδικασίας<sup>47</sup>.

Η ΥΑΚ εθεωρείτο ότι είναι αντισταθμιστικός μηχανισμός στην αύξηση του καρδιακού έργου που προκαλείται από την υπέρταση και γι αυτό υπήρχε ο φόβος ότι η υποστροφία της ΥΑΚ μπορεί να είχε βλαπτικά αποτελέσματα, θεωρία που αποδείχτηκε ότι δεν ισχύει. Σήμερα, η ΥΑΚ θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για στεφανιαία νόσο και η υποστροφία της αποτελεί στόχο της αντιυπερτασικής θεραπείας. Φαίνεται ότι υπάρχει μία συνεχής γραμμική συσχέτιση μεταξύ της μάζας της αριστεράς κοιλίας και της εμφάνισης καρ-

διοαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς να υπάρχει κάποιο ευδιάκριτο όριο που να χωρίζει τη φυσιολογική αντισταθμιστική από την παθολογική υπερτροφία<sup>12</sup>.

Στη μελέτη μας, η μάζα της αριστεράς κοιλίας ήταν ηλικιοεξαρτώμενη και φυλοεξαρτώμενη στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, όπως αναμενόταν και από τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών. Η συχνότητα της ΥΑΚ αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία. Στη μελέτη του Framingham, η επίπτωση της ΥΑΚ αυξήθηκε από 7% στα άτομα κάτω των 30 ετών σε 40% στα άτομα άνω των 70 ετών<sup>10</sup>. Η αύξηση αυτή στη συχνότητα της ΥΑΚ με την ηλικία διατηρείται ακόμη και όταν ληφθούν υπόψιν και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν τη μάζα της αριστεράς κοιλίας, όπως η αρτηριακή πίεση και το σωματικό βάρος.

Από τη μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με επασβέσωση του αορτικού τόξου είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μάζα αριστεράς κοιλίας σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς επασβέσωση. Παρ' όλα αυτά η μάζα της αριστεράς κοιλίας συνδεόταν ανεξάρτητα με την ηλικία και όχι με την επασβέσωση του αορτικού τόξου. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει ότι η ηλικία και η υπέρταση μπορεί να είναι οι υποκείμενοι μηχανισμοί για την ανάπτυξη αφ' ενός αθηροσκληρωσης της αορτής και αφ' ετέρου υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, καθώς τόσο η ηλικία όσο και η υπέρταση προάγουν την αθηρωμάτωση και την αύξηση της μάζας της αριστεράς κοιλίας. Φαίνεται λοιπόν ότι η επασβέσωση της αορτής και η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ακολουθούν μία παράλληλη πορεία, η οποία οδηγεί στην ταυτόχρονη εμφάνισή τους λόγω των ίδιων υποκείμενων παραγόντων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έρχονται σε αντίθεση με αυτά μίας πρόσφατα δημοσιευμένης μελέτης, όπου βρέθηκε ότι η επασβέσωση της αορτής συνεδέετο ανεξάρτητα με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση<sup>48</sup>. Αυτή η αναντιστοιχία των ευρημάτων μπορεί να αποδοθεί στους διαφορετικούς πληθυσμούς των ασθενών, καθώς η ανεξάρτητη συσχέτιση ανευρέθη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, ενώ στη δική μας μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση χωρίς νεφρική δυσλειτουργία. Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας

στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να προκληθεί διαμέσου υπερφόρτισης πίεσης και όγκου από την υπερυδάτωση, την αναιμία και την αρτηριοφλεβική επικοινωνία (επιπρόσθετα στην ηλικία και την υψηλή αρτηριακή πίεση)<sup>49</sup>.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η συχνότητα της επασβέστωσης του αορτικού τόξου είναι πολύ υψηλότερη στους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση σε σχέση με αυτήν που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό, εμφανίζει δε συσχέτιση με την ηλικία και το φύλο των ασθενών. Ακόμη, οι υπερτασικοί ασθενείς με επασβέστωση του αορτικού τόξου είχαν σημαντικά μεγαλύτερη μάζα της αριστεράς κοιλίας σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς επασβέστωση και η αύξηση της μάζας της αριστεράς κοιλίας μπορεί να αποτελεί, μεταξύ άλλων, έναν πιθανό μηχανισμό για την αυξημένη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με επασβέστωση του αορτικού τόξου. Η ηλικία και η ιδιοπαθής υπέρταση φαίνεται ότι είναι οι κοινοί υποκείμενοι παράγοντες που οδηγούν στην ταυτόχρονη εμφάνιση επασβέστωσης της αορτής αφ' ενός και αυξημένης μάζας της αριστεράς κοιλίας αφ' ετέρου.

## SUMMARY

*Tsakiris A, Doumas M, Nearchos N, Mavrokefalos A, Mpatakis N, Skoufas P.* **Aortic calcification is associated with age and sex but not left ventricular mass in essential hypertension.** *Arterial Hypertension* 2003; 12: 70-78.

**Objective:** The aim of our study was to investigate the prevalence of aortic calcification in patients with essential hypertension and its relationship with age, sex and LVH. **Design and methods:** We studied 290 consecutive patients with essential hypertension. Chest radiograph and heart echo was performed. **Results:** Aortic calcification was observed in 74/290 (25.5%) patients. Patients with calcification were mostly female (67.6%) and old ( $71.8 \pm 1.9$  years), while patients without calcification were younger ( $59.0 \pm 0.79$ ) of both sexes (51.85% female). LVMI in male patients with aortic calcification was  $147.3 \pm 4.32$  and without calcification  $132.7 \pm 2.28$  g/m<sup>2</sup> ( $p=0.023$ ). Female values were  $131.9 \pm 4.32$  (with calcification) and  $121.2 \pm 2.85$  g/m<sup>2</sup> (without calcification),  $p = 0.025$ . LVM was independently associated with age and sex but not with aortic calcification. **Conclusions:** The prevalence of aortic calcification in essential hypertension is considerably

higher compared to general population. Essential hypertension and age seem to contribute to the concurrent appearance of aortic calcification and increased left ventricular mass.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Secci A, Wong N, Tang W, Wang S, Doherty T, Detrano R. Electron beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events: comparison of two protocols. *Circulation* 1997; 96: 1122-9.
2. Arad Y, Sparado A, Goodman K, et al. Predictive value of electron beam computed tomography of coronary arteries: 19 month follow up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996; 93: 1951-3.
3. Witteman C, Kok J, van Saase L, Valkenburg A. Aortic calcification as a predictor of cardiovascular mortality. *Lancet* 1986; 2: 1120-2.
4. Danielsen R, Sigvaldason H, Thorgeirsson G, Sigfusson N. Predominance of aortic calcification as an atherosclerotic manifestation in women: the Reykjavik study. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 383-7.
5. Wexler L, Brundage B, Crouse J, et al. Coronary artery calcification: pathophysiology, epidemiology, imaging methods and clinical implications. A statement for health professionals from the American Heart Association Writing Group. *Circulation* 1996; 94: 1175-92.
6. Rumberger A, Simons B, Fitzpatrick A, Sheedy F, Schwartz S. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-62.
7. Simon A, Giral P, Levenson J. Extracoronary atherosclerotic plaque at multiple sites and total coronary calcification deposit in asymptomatic men: association with coronary risk profile. *Circulation* 1995; 92: 1414-21.
8. Iribarren C, Sidney S, Sternfeld B, Browner S. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke and peripheral vascular disease. *JAMA* 2000; 283: 2810-5.
9. Li J, Galvin H, Johnson S, Langston C, Sciamberg J, Preston C. Aortic calcification on plain chest radiography increases risk for coronary artery disease. *Chest* 2002; 121: 1468-71.
10. Levy D, Anderson M, Savage D, Kannel B, Christianson C, Castelli P. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
11. Lauer S, Anderson M, Levy D, et al. Separate and joint influences of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: The Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 130-4.
12. Levy D, Garrison J, Savage D, Kannel B, Castelli P. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Eng J Med* 1990; 322: 1561-6.

13. Casale N, Devereux B, Milner M, et al. Value of echocardiographic measurement of left ventricular mass in predicting cardiovascular morbid events in hypertensive men. *Ann Intern Med* 1986; 105: 173-8.
14. Kannel B, Abbott D. A prognostic comparison of asymptomatic left ventricular hypertrophy and unrecognized myocardial infarction in the Framingham Study. *Am Heart J* 1986; 111: 391-7.
15. Blacher G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, London G. Arterial calcifications, arterial stiffness and cardiovascular risk in end stage renal disease. *Hypertension* 2001; 38: 938-42.
16. Megnien J, Simon A, Lemarié M, Plainfosse M, Levenson J. Hypertension promotes coronary calcium deposit in asymptomatic men. *Hypertension* 1996; 27: 949-54.
17. Khoury Z, Gottlieb S, Stern S, Keren A. Frequency and distribution of atherosclerotic plaques in the thoracic aorta as determined by transesophageal echocardiography in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 23-7.
18. Matsumura Y, Takato J, Yabe T, et al. Atherosclerotic aortic plaque detected by transesophageal echocardiography: its significance and limitation as a marker for coronary artery disease in the elderly. *Chest* 1997; 112: 81-6.
19. Amarenco P, Duychaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Eng J Med* 1992; 326: 221-5.
20. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischaemic stroke. *N Eng J Med* 1994; 331: 1474-9.
21. *The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group*. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Eng J Med* 1996; 334: 1216-21.
22. Agmon Y, Khandheria K, Meissner I, et al. Independent association of high blood pressure and aortic atherosclerosis. *Circulation* 2000; 102: 2087-93.
23. Tribouilloy C, Peltier M, Andrejak M, Rey L, Lesbre P. Correlation of thoracic atherosclerotic plaque detected by multiplane transesophageal echocardiography and cardiovascular risk factors. *Am J Med* 1998; 82: 1552-5.
24. Doyle A. Does hypertension predispose to coronary disease? In Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York, NY: Raven Press Publishers 1990: 119-25.
25. Mohler E, Adam L, McClelland P, Graham L, Hathaway D. Detection of osteopontin in calcified human aortic valves. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 547-52.
26. Shanahan M, Cary R, Metcalf C, Weissberg L. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 92: 2392-2402.
27. Teale C, Romaniuk C, Mulley G. Calcification on chest radiographs: the association with age. *Age Ageing* 1989; 18: 333-6.
28. Gorich J, Zuna I, Merle M, et al. Aortic calcification in CT: correlation with risk factors and cardiovascular diseases. *Radiology* 1989; 29: 614-6.
29. Kuller L, Matthews K, Sutton-Tyrrell K, Edmundowicz D, Bunker C. Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their premenopausal risk factors. The Healthy Women Study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1999; 2189-98.
30. Hak A, Pols H, van Hemert A, Hofman A, Witteman J. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause. A population-based longitudinal study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1926-34.
31. Fitzpatrick A, Severson A, Edwards D, Ingram T. Diffuse calcification in human coronary arteries: association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest* 1994; 94: 1597-1604.
32. Tanimura A, McGregor D, Anderson H. Matrix vesicles in atherosclerotic calcification. *Proc Soc Exp Biol Med* 1983; 172: 173-7.
33. Watson K, Bostrom K, Ravindranath R, Lam T, Norton B, Demer L. TGF-beta 1 and 25-hydroxycholesterol stimulate osteoblast like vascular cells to calcify. *J Clin Invest* 1994; 93: 2106-13.
34. Rekhter M, Zhang K, Narayanan A, Phan S, Schrock M, Gordon D. Type I collagen gene expression in human atherosclerosis: localization to specific plaque regions. *Am J Pathol* 1993; 143: 1634-48.
35. Fleet G, Hock J. Identification of osteocalcin mRNA in nonsteroid tissue of rats and humans by reverse transcription polymerase chain reaction. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1565-73.
36. Bostrom K, Watson K, Horn S, Wortham C, Herman I, Demer L. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91: 1800-9.
37. Eriksen E, Colvard D, Berg N, et al. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast like cells. *Science* 1988; 241: 84-6.
38. Oursler M, Pederson L, Fitzpatrick L, Riggs B, Spelsberg T. Human giant cell tumors of the bone (osteoblastomas) are estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 5227-31.
39. Mendelsohn M, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Eng J Med* 1999; 340: 1801-11.
40. Markus R, Madvig P, Young G. Age-related changes in parathyroid hormone and parathyroid hormone action in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 223-30.
41. Riggs B, Melton L. Involutional osteoporosis. *N Eng J Med* 1986; 314: 1676-86.
42. Parhami F, Morrow A, Balucan J, et al. Lipid oxidation products have opposite effects on calcifying vascular cell and bone cell differentiation: a possible explanation for the paradox of arterial calcification in osteoporotic patients. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997; 17:



- 680-7.
43. *Witztum J, Steinberg D.* Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.
44. *Pacifici R, Brown C, Puscheck E, et al.* Effect of surgical menopause and estrogen replacement on cytokine release from human blood mononuclear cells. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88: 5134-8.
45. *Boyce B, Aufdemorte T, Garrett I, Yates A, Mundy G.* Effects of interleukin-1 on bone turnover in normal mice. *Endocrinology* 1989; 125: 1142-50.
46. *Jilka R, Hangok G, Girasole G, et al.* Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257: 88-91.
47. *Ross R.* The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
48. *Ventura J, Tavella N, Romero C, Petraglia A, Baez A, Munoz L.* Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1795-801.
49. *Pafrey P, Foley R.* The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606-15.