

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η οξεία σωματική άσκηση αυξάνει τους δείκτες φλεγμονής στους υπερτασικούς ασθενείς*

Χ.Ι. Λιάκος
Γ.Π. Βυσοπούλης
Α.Π. Μιχαηλίδης
Κ.Ν. Βασιλειάδου
Δ.Μ. Τούσουλης
Ε.Γ. Ζαμπέτα
Ε.Ι. Χατζησταματίου
Χ.Ι. Στεφανάδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις αναπτυγμένες χώρες. Πέραν των κλασικών παραγόντων κινδύνου, η έρευνα έχει στραφεί στην ανάδειξη και άλλων δεικτών (hs-CRP, ιντερλευκίνες, ινωδογόνο, κ.λπ.) που βοηθούν στη διαγνωστική προσπέλαση και προγνωστική αξιολόγηση. Μεταξύ αυτών, οι φλεγμονώδεις δείκτες βρίσκονται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος, ενώ έχει βρεθεί ότι ενέχονται και στην παθοφυσιολογία ορισμένων από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου όπως η αρτηριακή υπέρταση. Η επίδραση της οξείας σωματικής άσκησης στα επίπεδα της φλεγμονής παραμένει αδιευκρίνιστη τόσο σε υγιή όσο και σε υπερτασικά άτομα. Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση της οξείας σωματικής άσκησης στα επίπεδα της hs-CRP και της IL-6 σε υπερτασικούς ασθενείς. **Μέθοδος.** Εξετάστηκαν συνολικά 17 ασθενείς με χρόνια ανεπίπλεκη αρτηριακή υπέρταση χωρίς αγωγή (ηλικία 42.9 έτη, 9 άρρενες, Α.Π. ιατρείου 162.6/103.5 mmHg) και 21 υγιή άτομα που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου (ηλικία 47.9 έτη, 12 άρρενες, Α.Π. ιατρείου 128.6/82.1 mmHg). Κανείς δεν έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη, στεφανιαία νόσο, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή οποιαδήποτε οξεία ή χρόνια φλεγμονώδη νόσο ούτε λάμβανε ασπιρίνη ή άλλο αντιφλεγμονώδες σκεύασμα. Όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης (μέγιστη δοκιμασία με βάση την ηλικία) σύμφωνα με το πρωτόκολλο κατά Bruce. Δείγματα αίματος ελήφθησαν από όλα τα άτομα πριν και αμέσως μετά τη δοκιμασία κόπωσης για μέτρηση της hs CRP και της IL-6 ως κύριων εκπροσώπων των δεικτών φλεγμονής. **Αποτελέσματα.** Τα επίπεδα των δεικτών αυξήθηκαν σημαντικά στους υπερτασικούς ασθενείς με την άσκηση (hs-CRP: από 1.54±1.31 σε 1.71±1.44 mg/l p<0.001, IL-6: από 0.41±0.16 σε 0.66±0.42 pg/ml p<0.01) σε αντίθεση με τα υγιή άτομα στα οποία η μεταβολή δεν ήταν σημαντική (hs-CRP: από 1.98±2.08 σε 2.28±2.78 mg/l p=NS, IL-6: από 0.49±0.25 σε 0.53±0.43 pg/ml p=NS). **Συμπεράσματα.** Το εύρημα αυτό της οξείας επιδείνωσης της φλεγμονώδους κατάστασης με την άσκηση ίσως έχει κλινική σημασία για τους ασθενείς αυτούς όσον αφορά στην πιθανή εκδήλωση οξέος στεφανιαίου συνδρόμου.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στις Δυτικές χώρες. Ιδιαίτερη σημασία

Α' Καρδιολογική Κλινική
Πανεπιστημίου Αθηνών,
Ιπποκράτειο Π.Γ.Ν.Α.

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

έχει δοθεί τα τελευταία χρόνια στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των νοσημάτων αυτών. Εκτός από τους έως τώρα γνωστούς παράγοντες κινδύνου, η έρευνα έχει στραφεί στην ανάδειξη και άλλων δεικτών που βοηθούν στη διαγνωστική προσπέλαση και προγνωστική ταξινόμηση των συγκεκριμένων νοσημάτων (Πίν. 1).

Στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος βρίσκονται οι δείκτες φλεγμονής αφού θεωρείται πλέον δεδομένη η συμμετοχή της φλεγμονώδους διεργασίας στην παθογένεση της αθηροσκλήρυνσης και την πρόκληση των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και των άλλων καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹ Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι οι διάφοροι φλεγμονώδεις παράγοντες εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία ορισμένων από τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου και έτσι μένει να διευκρινιστεί κατά πόσο έχουν ανεξάρτητη προγνωστική αξία για την εκδήλωση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Η αρτηριακή υπέρταση, ένας από τους κλασικούς μείζονες παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, σχετίζεται παθογενετικά με μηχανισμούς ήπιας χρόνιας φλεγμονής. Έτσι έχει δειχθεί ότι οι

βιοχημικοί δείκτες φλεγμονής (π.χ. hs-CRP, TNF-a, IL-6, IL-18) είναι αυξημένοι σε υπερτασικά άτομα ενώ αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριακής υπέρτασης.²⁻⁵ Ωστόσο, η αρτηριακή υπέρταση και η hs-CRP είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και η προγνωστική αξία τους είναι αθροιστική.⁶⁻⁸

Η IL-6 είναι μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη (μονομερές πολυπεπτίδιο 26KD), η οποία παράγεται από μονοκύτταρα φαγοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα, ινοβλάστες και T-λεμφοκύτταρα υπό την επίδραση IL-1 και TNF-a. Δρα στα ηπατοκύτταρα με αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP, ινωδογόνο), στα B-λεμφοκύτταρα πολλαπλασιάζοντας B λεμφοκυτταρικούς κλώνους και ευδοτώντας την παραγωγή αντισωμάτων και στα T-λεμφοκύτταρα, ενεργοποιώντας τα. Μειώνει τη μυοκαρδιακή συσταλτικότητα και η παρουσία της είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η CRP είναι η κλασική πρωτεΐνη (πενταμερές πολυπεπτίδιο) οξείας φάσης, παράγεται στο ήπαρ ως απάντηση στην IL-6 και αποτελεί ευαίσθητο δείκτη φλεγμονής και ιστικής βλάβης. Ανάμεσα στις ποικίλες δράσεις της CRP σημαντική θέση κατέχουν η έκλυση κυτοκινών όπως IL-8, MCP-1 και μορίων προσκόλλησης όπως E-σελεκτίνη, ICAM-1, VCAM-1. Σημαντικός θα πρέπει να θεωρείται ο ρόλος της στην πρόβλεψη και την πρόγνωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.⁹ Η προγνωστική αξία της εστιάζεται στις ξεχωριστές της ιδιότητες που περιλαμβάνουν: τη μακράς διάρκειας σταθερότητάς της κατά την αποθήκευση, το μακρό χρόνο ημίσειας ζωής της, την έλλειψη ημερησίας διακύμανσης και την ανεξαρτησία της έναντι παραγόντων όπως η ηλικία και το φύλο.¹⁰

Η σωματική άσκηση είναι γνωστό ότι επηρεάζει τη φλεγμονώδη διεργασία. Έτσι έχει φανεί ότι η έντονη συστηματική άσκηση μειώνει μακροπρόθεσμα τα επίπεδα της hs-CRP και συνεπώς μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.¹¹⁻¹³ Εντούτοις, δεν είναι γνωστή η άμεση επίδραση της οξείας σωματικής άσκησης στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής ούτε κατά πόσο μια ενδεχόμενη οξεία μεταβολή στα επίπεδα των φλεγμονωδών παραγόντων έχει κλινική σημασία.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να διαπιστωθεί εάν υπάρχει μεταβολή στα επίπεδα της IL-6 και της hs-CRP μετά από οξεία άσκηση στους υπερτασικούς ασθενείς.

Πίνακας 1. Νεότεροι παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρυνση

Λιπιδαιμικοί παράγοντες

Λιποπρωτεΐνη a – Lp(a)

Οξειδωμένη LDL

Απολιποπρωτεΐνη A1 και B

Αιμοστατικοί παράγοντες

Ινωδογόνο

D-Dimer

von Willebrand factor

t-PA

PAI-1

Παράγοντες V, VII, VIII

Φλεγμονώδεις παράγοντες

Παράγοντες οξείας φάσης (hs-CRP, Αμυλοειδές A)

Κυτοκίνες (IL-1, TNF-a, IL-6)

Μόρια Προσκόλλησης (sICAM, sVICAM, Σελεκτίνες)

Γενετικοί παράγοντες

Γονότυπος Απολιποπρωτεΐνης E

Γονότυπος Μεταρρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτασίνης

Γονότυπος PAI-1

Λοιμώδεις Παράγοντες

Cytomegalovirus

Chlamidia Pneumoniae

Helicobacter pylori

Διάφοροι

Ομοκυστεΐνη

Αντίσταση στην ινσουλίνη

Μικρολευκωματινουρία

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Υλικό

Το υλικό της μελέτης προήλθε από ασθενείς της Μονάδας Υπέρτασης της Α' Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Ιπποκρατείου Π.Γ.Ν.Α. Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της δήλωσης του Ελσίνκι για έρευνες σε ανθρώπους.¹⁴

Περιλήφθηκαν υπερτασικοί ασθενείς που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντιυπερτασική αγωγή, υπερτασικοί ασθενείς υπό αγωγή στους οποίους κρίθηκε ότι ήταν απαραίτητη η αλλαγή της αντιυπερτασικής αγωγής λόγω παρενεργειών ή μη ικανοποιητικής ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης καθώς και νορμοτασικά άτομα τα οποία αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με δευτεροπαθή υπέρταση, κλινικά σημαντική στεφανιαία νόσο, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή, CLBBB, WPW, GFR ≤ 60 ml/min, κίρρωση ή ηπατική δυσλειτουργία (AST-ALT > 1.5 Φ.Τ.), κάλιο ορού ≥ 5.5 mEq/Lt, σακχαρώδη διαβήτη (γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/l, HbA_{1c} $> 7\%$), οικογενή δυσλιπιδαιμία, συνοδό καρδιακή νόσο, πρόσφατο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή ετερόπλευρη στένωση με μονήρη νεφρό, κύηση, γαλουχία, ουδετεροπενία, ιδιοπαθές ή κληρονομικό αγγειοοίδημα, οξεία ή χρόνια λοίμωξη, χρόνια φλεγμονώδη νόσο, νεοπλασίες, ηλικία > 75 ετών ή < 25 ετών, λήψη φαρμάκων όπως αλλοπουρινόλη, λίθιο, τετρακυκλίνη, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, αντισυλληπτικά, αμφεταμίνες, ερυθροποιητίνη, κυκλοσπορίνη Α, συμπληρώματα καλίου, ασπιρίνη, βαρφαρίνη, ανοσοκατασταλτικά, υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ καθώς και ασθενείς με κακή συμμόρφωση.

Πρωτόκολλο Παρακολούθησης

Κατά την 1^η επίσκεψη στη Μονάδα Υπέρτασης τα άτομα κατατάχθηκαν σε υπερτασικά και μη με μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο. Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης έγινε 3 φορές με τον εξεταζόμενο σε καθιστή θέση και μεσοδιαστήματα ενός λεπτού μεταξύ των μετρήσεων. Για τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκε υδραργυρικό σφυγμομανόμετρο και περιχειρίδα μεγέθους ανάλογου της περιμέτρου του βραχίονα του ασθενούς. Υπερτασικοί θεωρήθηκαν όσοι είχαν συστολική αρτηριακή

πίεση σε καθιστή θέση μεγαλύτερη από 140 mmHg ή/και διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη από 90 mmHg σε 2 ή περισσότερες μετρήσεις. Ελήφθη πλήρες ιστορικό και έγινε κλινική εξέταση σύμφωνα με το πρωτόκολλο της Μονάδος Υπέρτασης. Σε κάθε άτομο μετρήθηκαν το ύψος (cm), το βάρος (kg), η περίμετρος της μέσης (cm) και της περιφέρειας των ισχίων (cm) ενώ υπολογίστηκαν ο δείκτης μάζας σώματος (BMI: Body Mass Index, kg/m²) και η αναλογία περιμέτρου μέσης προς ισχία (W/H: Waist/Hips ratio). Εν συνεχεία, σε όσους ασθενείς ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή πριν την εισαγωγή στη μελέτη έγινε διακοπή της χορηγούμενης αγωγής για τουλάχιστον 2 εβδομάδες (wash out period) και προγραμματίστηκε η τοποθέτηση συσκευής 24ωρης καταγραφής της αρτηριακής πίεσης (Ambulatory Blood Pressure Monitoring-ABPM με μηχανήμα Spacelabs 90207, Redmond, WA, USA) καθώς και ο πλήρης παρακλινικός έλεγχος της Μονάδας Υπέρτασης.

Ο έλεγχος αυτός περιλάμβανε βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο με στόχο τον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτιών υπέρτασης, την κατάταξη των ασθενών σε ήπιου, μέτριου ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και την εκτίμηση βλάβης σε όργανα στόχους από την υπέρταση. Τα δείγματα αίματος και ούρων ελήφθησαν τις πρωινές ώρες μεταξύ 8:00 και 9:00 μετά από 12ωρη τουλάχιστον νηστεία. Ο βιοχημικός έλεγχος περιλάμβανε μεταξύ άλλων μέτρηση της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού, του ουρικού οξέος, της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της HDL και των τριγλυκεριδίων, της γλυκόζης και των ηλεκτρολυτών του ορού. Καταγράφηκαν επίσης τα ευρήματα από το ηλεκτροκαρδιογράφημα και τα αποτελέσματα του υπερηχοκαρδιογραφικού ελέγχου. Προσδιορίστηκαν η τελοσυστολική (LVESD) και τελοδιαστολική (LVEDD) διάμετρος της αριστερής κοιλίας, το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (IVST) και του οπίσθιου τοιχώματος (PWT) στη διαστολή, η διάμετρος αριστερού κόλπου (LA) καθώς και ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMI, g/m²) σύμφωνα με τον τύπο $LVMI = \{1.04 \times [(IVST + PWT + LVEDD)^3 - LVEDD^3] - 13.6\} / \text{σωματικό βάρος}$. Τέλος έγινε αναίμακτος έλεγχος της αγγειακής λειτουργικότητας με μετρήσεις του δείκτη ενίσχυσης του κεντρικού αορτικού σφυγμικού κύματος (Augmentation Index-AIx, Sphygmocor) και της ταχύτητας μετάδοσης σφυγμικού κύματος (pulse wave velocity-PWV, Complior).

Κατά τη 2^η επίσκεψη στη Μονάδα Υπέρτασης τα άτομα εντάχθηκαν στη μελέτη όταν από τον πλήρη κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο της Μονάδας Υπέρτασης δεν είχαν κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού και πληρούσαν ένα από τα παρακάτω κριτήρια στο ABPM: $\geq 30\%$ ημερήσιο φορτίο Α.Π. $\geq 140/90$ mmHg, $\geq 30\%$ νυκτερινό φορτίο Α.Π. $\geq 120/80$ mmHg με μέση ΑΠ ημέρας $> 135/85$ mmHg όσον αφορά στους υπερτασικούς.

Ακολούθως όλα τα άτομα υποβλήθηκαν σε μέγιστη δοκιμασία κόπωσης σύμφωνα με το πρωτόκολλο κατά Bruce. Η μέγιστη δοκιμασία κόπωσης ορίστηκε ως επίτευξη τουλάχιστον 90% της προβλεπόμενης με βάση την ηλικία καρδιακής συχνότητας (220 - ηλικία σε έτη). Δείγματα αίματος ελήφθησαν από όλα τα άτομα πριν και αμέσως μετά τη δοκιμασία κόπωσης. Τα δείγματα τοποθετήθηκαν σε ψυγείο (-73°C) και οι βιοχημικοί δείκτες φλεγμονής (hs CRP και IL-6) μετρήθηκαν σε δεύτερο χρόνο. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η νεφελομετρική μέθοδος BN II (Dade Behring High Sensitive CRP Assay, Marburg, Germany) για τη hs-CRP και η ανοσοενζυμική μέθοδος ELISA (Biosource International Inc.) για την IL-6.

Όσοι ασθενείς είχαν θετική δοκιμασία κόπωσης, οδηγήθηκαν σε stress echo ή σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με ²⁰¹Th για να αποκλειστεί στεφανιαία νόσος.

Εξετάστηκαν συνολικά 17 ασθενείς με χρόνια ανεπίπλεκτη ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση χωρίς αγωγή (ηλικία 42.9 έτη, 9 άρρενες, Α.Π. ιατρείου 162.6/103.5 mmHg) και 21 υγιή άτομα που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου (ηλικία 47.9 έτη, 12 άρρενες, Α.Π. ιατρείου 128.6/82.1 mmHg).

Στατιστική ανάλυση

Έγινε σύγκριση των τιμών των κλινικών, βιοχημικών και υπερηχοκαρδιογραφικών χαρακτηριστικών καθώς και των μεταβολών της hs-CRP και της IL-6 στις 2 ομάδες (υπερτασικοί – υγιείς). Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 13.0 (Statistical Package for Social Sciences). Η στατιστική μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν το Student's t-test (απλό και κατά ζεύγη) όσον αφορά στα ποσοτικά χαρακτηριστικά και το χ^2 test (με διόρθωση κατά Yates) όσον αφορά στα ποιοτικά δεδομένα. Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση) ή/και με τα 95% όρια αξιοπιστίας της μέσης τιμής (95% Confidence Interval - 95% CI). Οι διαφορές μεταξύ δύο μέσων τιμών θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές για $p < 0.05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 42.9 έτη και των υγιών 47.9 έτη. Οι άνδρες ήταν ελαφρώς περισσότεροι και στις 2 ομάδες (52.9% στην ομάδα των ασθενών, 57.1% στην ομάδα των υγιών). Η μέση συστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών ήταν 162.6 mmHg και η μέση διαστολική πίεση 103.5 mmHg. Οι αντίστοιχες μέσες τιμές για τους υγιείς ήταν 128.6 mmHg για τη συστολική και 82.1 mmHg για τη διαστολική αρτηριακή πίεση. Η καρδιακή συχνότητα δε διέφερε σημαντικά ($p = NS$) στις 2 ομάδες (76.4 bpm οι ασθενείς και 78.0 bpm οι υγιείς). Ομοίως δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ($p = NS$)

Πίνακας 2. Βασικά κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

	Υγιείς (n=21)	Υπερτασικοί (n=17)	p
Ηλικία (έτη)	47.9 \pm 13.1	42.9 \pm 10.5	NS
Ανδρικό φύλο (%)	12 (57.1%)	9 (52.9%)	NS
BMI (kg/m ²)	26.4 \pm 3.6	27.2 \pm 5.0	NS
W/H	0.865 \pm 0.075	0.888 \pm 0.070	NS
Καπνιστές (%)	11 (52.4%)	5 (29.4%)	NS
Συστολική Α.Π. ιατρείου (mm Hg)	128.6 \pm 8.7	162.6 \pm 9.8	<0.0001
Διαστολική Α.Π. ιατρείου (mm Hg)	82.1 \pm 4.1	103.5 \pm 5.9	<0.0001
Πίεση σφυγμού ιατρείου (mm Hg)	46.5 \pm 6.3	59.1 \pm 11.2	<0.0001
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	78.0 \pm 6.2	76.4 \pm 5.4	NS

*τα αποτελέσματα εκφράζονται ως μέση τιμή \pm SD (σταθερή απόκλιση)

*BMI (Body Mass Index)=ο δείκτης μάζας σώματος,

W/H (Waist/Hips ratio)=η αναλογία περιμέτρου μέσης προς ισχία

Πίνακας 3. Βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

	Υγιείς (n=21)	Υπερτασικοί (n=17)	p
Σάκχαρο (mg/dl)	96±9.8	96.8±13.8	NS
Ουρία (mg/dl)	27.27±9.3	24.6±8.4	NS
Κρεατινίνη (mg/dl)	0.95±0.18	0.95±0.17	NS
Ολική Χοληστερόλη (mg/dl)	208±38	198±39	NS
LDL Χοληστερόλη (mg/dl)	135±30	127±34	NS
HDL Χοληστερόλη (mg/dl)	49.4±12.5	47.2±12.4	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	120±63	120±55	NS
Ολική / HDL Χοληστερόλη	4.35±0.87	4.42±1.24	NS
Ουρικό οξύ (mg/dl)	4.85±1.27	5.88±1.55	<0.05

Πίνακας 4. Βασικά υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης

	Υγιείς (n=21)	Υπερτασικοί (n=17)	p
LVEDDI (mm/m ²)	24.7±2.5	25.9±2.5	NS
LVESDI (mm/m ²)	15.5±2.0	16.4±1.7	NS
IVST (mm)	10.0±1.0	11.0±0.6	<0.001
PWT (mm)	9.5±1.1	10.8±0.5	<0.001
LA (mm)	32.6±5.3	34.8±3.9	NS
LVMl (g/m ²)	98.0±20.1	123.3±10.4	<0.001
EF (%)	67.2±4.5	66.1±3.2	NS

*LVEDD=τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας, LVESD=τελοσυστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας, IVST=πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος, PWT=πάχος οπισθίου τοιχώματος, LA=διάμετρος αριστερού κόλπου, LVMl=δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας, EF=κλάσμα εξώθησης της αριστεράς κοιλίας

στο δείκτη μάζας σώματος (BMI: 27.2 kg/m² οι υπερτασικοί, 26.4 kg/m² οι νορμοτασικοί) και στην αναλογία περιμέτρου μέσης προς ισχία (W/H: 0.888 οι υπερτασικοί, 0.865 οι νορμοτασικοί). Οι ασθενείς ήταν ενεργοί καπνιστές σε ποσοστό 29.4% ενώ οι υγιείς σε μεγαλύτερο ποσοστό 52.4%.

Τα βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Οι υπερτασικοί ασθενείς είχαν παρόμοιες τιμές (p=NS) με τα άτομα της ομάδας ελέγχου στο σάκχαρο ορού (96.8 έναντι 96 mg/dl), την ουρία (24.6 έναντι 27.7 mg/dl), την κρεατινίνη (0.95 έναντι 0.95 mg/dl), την ολική χοληστερόλη (198 έναντι 208 mg/dl), την LDL χοληστερόλη (127 έναντι 135 mg/dl), την HDL χοληστερόλη (47.2 έναντι 49.4 mg/dl), τα τριγλυκερίδια (120 έναντι 120 mg/dl) και τον αθηρωματικό δείκτη (Ολική / HDL Χοληστερόλη: 4.42 έναντι 4.35). Ωστόσο, είχαν σαφώς μεγαλύτερα επίπεδα ουρικού οξέος (5.88 έναντι 4.85 mg/dl, p<0.05).

Τα βασικά υπερηχοκαρδιογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 4. Όσον αφορά στην υπερτροφία

της αριστερής κοιλίας οι υπερτασικοί είχαν σαφώς υψηλότερη μέση τιμή δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας (LVMl: 123.3 έναντι 98.0 g/m², p<0.001). Είχαν επίσης παχύτερο μεσοκοιλιακό διάφραγμα (IVST: 11 έναντι 10 mm, p<0.001) και οπίσθιο τοίχωμα (PWT: 10.8 έναντι 9.5 mm, p<0.001).

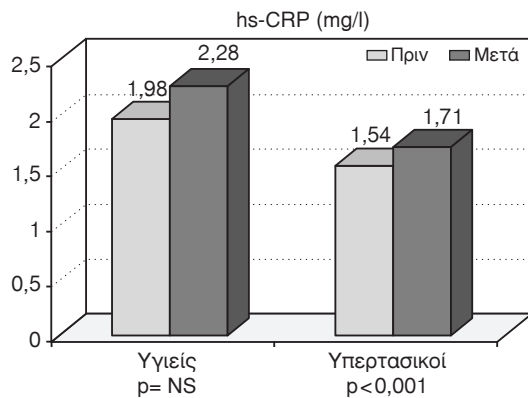
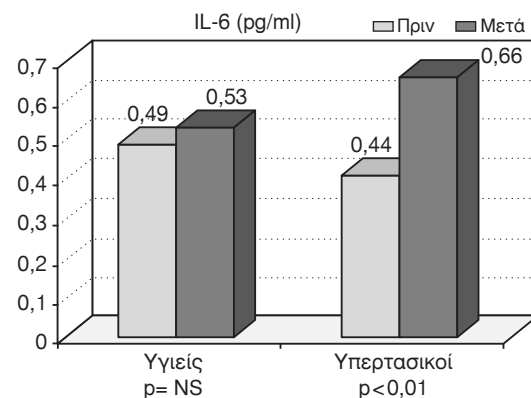
Σχετικά με τα επίπεδα και τις μεταβολές των φλεγμονωδών δεικτών με την άσκηση, τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στους πίνακες 5 και 6 και στις εικόνες 1 και 2. Τα επίπεδα της hs CRP αυξήθηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό στους υπερτασικούς ασθενείς με την άσκηση (από 1.54±1.31 σε 1.71±1.44 mg/l, μεταβολή: 0.17±0.16 mg/dl, 95% CI: 0.09 έως 0.25 mg/dl, p<0.001). Αντίθετα, στα υγιή άτομα ενώ τα αρχικά επίπεδα της hs-CRP ήταν υψηλότερα, η μεταβολή με την άσκηση δεν ήταν σημαντική (από 1.98±2.08 σε 2.28±2.78 mg/l, μεταβολή: 0.30±0.80 mg/dl, 95% CI: -0.06 έως 0.66 mg/dl, p=NS). Στατιστικώς σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε και στα επίπεδα της IL-6 στους υπερτασικούς ασθενείς με την άσκηση (από 0.41±0.16 σε 0.66±0.42 pg/ml, μεταβολή: 0.25±0.29 mg/dl, 95% CI: 0.10 έως 0.40 mg/dl, p<0.01). Στα υγιή άτομα

Πίνακας 5. Τιμές και μεταβολές των φλεγμονωδών δεικτών στους υπέρτασιους με την άσκηση

Υπέρτασιοι (n=17)				
	πριν	μετά	μεταβολή	p
hs-CRP (mg/l)	1.54±1.31	1.71±1.44	0.17±0.16 (95% CI: 0.09 έως 0.25)	<0.001
IL-6 (pg/ml)	0.41±0.16	0.66±0.42	0.25±0.29 (95% CI: 0.10 έως 0.40)	<0.01

Πίνακας 6. Τιμές και μεταβολές των φλεγμονωδών δεικτών στους υγιείς με την άσκηση

Υπέρτασιοι (n=21)				
	πριν	μετά	μεταβολή	p
hs-CRP (mg/l)	1.98±2.08	2.28±2.78	0.30±0.80 (95% CI: 0.06 έως 0.66)	NS
IL-6 (pg/ml)	0.49±0.25	0.53±0.43	0.05±0.38 (95% CI: 0.12 έως 0.22)	NS

**Εικ. 1.** Τιμές και μεταβολές της hs-CRP με την άσκηση.**Εικ. 2.** Τιμές και μεταβολές της IL-6 με την άσκηση.

αντίθετα η μεταβολή δεν ήταν σημαντική (από 0.49 ± 0.25 σε 0.53 ± 0.43 pg/ml, μεταβολή: 0.05 ± 0.38 mg/dl, 95% CI: -0.12 έως 0.22 mg/dl, p=NS).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή υπέρταση σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα hs-CRP.^{2-5,15} Εντούτοις, στην παρούσα μελέτη τα αρχικά επίπεδα της hs-CRP ήταν ελαφρώς υψηλότερα στα νορμοτασικά άτομα (1.98 έναντι 1.54 mg/l). Το εύρημα αυτό, απρόσμενο καταρχήν, φαίνεται να οφείλεται στο γεγονός ότι το ποσοστό των καπνιστών ήταν υψηλότερο στην ομάδα των υγιών (52.4%) σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό στην ομάδα των υπέρτασιων (μόλις 29.4%). Τα επίπεδα της hs-CRP έχει

βρεθεί ότι είναι περίπου διπλάσια στους καπνιστές συγκριτικά με τους μη καπνιστές.¹⁵ Οι δύο ομάδες δε διέφεραν σημαντικά ως προς άλλους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της hs-CRP (παχυσαρκία,^{16-17,23-24} υψηλός δείκτης μάζας σώματος,¹⁸⁻¹⁹ σακχαρώδης διαβήτης,^{19,21-22,24} μεταβολικό σύνδρομο,²⁰ χαμηλή HDL χοληστερόλη,¹⁵ αυξημένα τριγλυκερίδια,¹⁵ μέτρια κατανάλωση αλκοόλ,¹⁵ έντονη συστηματική άσκηση,¹⁵ φάρμακα,¹⁵ χρόνιες λοιμώξεις-φλεγμονές¹⁵). Συνεπώς, η διαφορετική αναλογία καπνιστών στις δύο ομάδες φαίνεται να ευθύνεται για τα υψηλότερα αρχικά επίπεδα hs-CRP στην ομάδα ελέγχου.

Η οξεία άσκηση προκαλεί, όπως προκύπτει από τη μελέτη αυτή, μια αιφνίδια επιδείνωση της ήπιας χρόνιας φλεγμονώδους κατάστασης στους

υπερτασικούς ασθενείς. Παρ' ότι η μελέτη έγινε σε ασθενείς χωρίς σημαντική κλινικά στεφανιαία νόσο, όπως αυτό επιβεβαιώθηκε και από τη δοκιμασία κόπωσης, το stress echo ή το σπινθηρογράφημα, αυτή η απότομη αύξηση στα επίπεδα των φλεγμονωδών δεικτών εγείρει το ερώτημα του κατά πόσο μια τέτοια οξεία φλεγμονώδης αντίδραση θα ήταν κλινικά σημαντική σε υπερτασικούς ασθενείς με στεφανιαία νόσο. Μήπως δηλαδή σε στεφανιαίους ασθενείς με αρρυθμιστή αρτηριακή υπέρταση η μέγιστη προβλεπόμενη για την ηλικία τους άσκηση λειτουργούσε ως πυροδοτικός μηχανισμός για αποσταθεροποίηση κάποιας ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας, διάβρωση ή και ρήξη αυτής μέσω φλεγμονώδους αντίδρασης οξείας φάσης, πράγμα που θα σήμαινε την εκδήλωση ενός οξέος στεφανιαίου επεισοδίου;

Δεδομένου ότι ένα από τα χαρακτηριστικά της υψηλού κινδύνου ευάλωτης και επιρρεπούς σε ρήξη και θρόμβωση αθηρωματικής πλάκας είναι η παρουσία έντονης βιολογικής δραστηριότητας με σημαντική διήθηση από μακροφάγα και λεμφοκύτταρα και συνοδό φλεγμονώδη εξεργασία²⁶ σε συνδυασμό με το γεγονός ότι τα υψηλά επίπεδα δεικτών φλεγμονής έχουν σχετιστεί με αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών επεισοδίων,^{7,12,15,25} είναι εύλογο να υποθέσει κανείς ότι η οξεία φλεγμονώδης αντίδραση από την άσκηση θα μπορούσε να λειτουργήσει ως μηχανισμός σκανδάλης για την εκδήλωση οξέως στεφανιαίου συνδρόμου.

Εξάλλου, έχει φανεί ότι τα επίπεδα της IL-6 στα σημεία των ένοχων βλαβών των στεφανιαίων αρτηριών είναι σημαντικά αυξημένα σε σχέση με τα επίπεδα της ίδιας κυτοκίνης στη συστηματική κυκλοφορία²⁷, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι μια οξεία φλεγμονώδης αντίδραση οδηγεί σε αποσταθεροποίηση της ευάλωτης αθηρωματικής πλάκας με τελικό αποτέλεσμα τη ρήξη και την εκδήλωση του οξέως στεφανιαίου επεισοδίου.

Βέβαια, η παρούσα μελέτη είναι σε εξέλιξη και θα χρειαστεί μεγαλύτερος αριθμός ασθενών και μεγαλύτερος αριθμός μελετών προκειμένου να επιβεβαιωθούν τα μέχρι τώρα ευρήματα. Επιπλέον, ενδιαφέρον θα έχει να καταδειχθεί πόσο διαρκεί αυτή η φλεγμονώδης αντίδραση οξείας φάσης, ενώ προς διερεύνηση είναι και ο ρόλος της κατάλληλης αντιυπερτασικής αγωγής. Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης βελτιώνει τα επίπεδα των φλεγμονωδών δεικτών και αναστέλλει αυτήν την οξεία φλεγμονώδη αντίδραση στην άσκηση; Είναι όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα το ίδιο αποτελεσματικά; Στα ερω-

τήματα αυτά φιλοδοξεί να δώσει απαντήσεις η επόμενη φάση της μελέτης η οποία θα είναι επί των ιδίων ασθενών και θα ασχοληθεί με τη διαπίστωση πιθανής μεταβολής στα επίπεδα των δεικτών φλεγμονής κατά την οξεία σωματική άσκηση μετά από χορήγηση εξάμηνης αντιυπερτασικής αγωγής.

SUMMARY

Liakos CI, Vyssoulis GP, Michaelides AP, Vasiliadou KN, Tousoulis DM, Zampeta EG, Chatzistamatiou EI, Stefanadis CI. Acute exercise causes an increase of inflammatory markers in hypertensive subjects. Arterial Hypertension 2007; 16: 58-65.

Background: Cardiovascular diseases remain the main cause of death in western countries. In addition to classical risk factors, research is of late focused on new factors (hs-CRP, interleukins, fibrinogen, etc) that contribute to diagnostic and prognostic classification of these diseases. Among the novel risk factors, inflammatory markers are in the center of interest as it has been proved that they are involved in the pathophysiology of some of the classical risk factors like arterial hypertension. The effect of acute exercise on inflammatory markers levels in healthy subjects as well as in hypertensive patients remains controversial. The purpose of this study was to examine the possible effect of the acute physical activity on inflammatory markers (hs-CRP and IL-6) levels in hypertensive subjects. **Methods:** We examined 17 patients with untreated, uncomplicated essential hypertension (age: 42.9 years, 9 males, office BP:162.6/103.5 mmHg) and 21 normotensive subjects (control group) (age: 47.9 years, 12 males, office BP:128.6/82.1 mmHg). None of them had diabetes mellitus, coronary artery disease, congestive heart failure or any acute or chronic inflammatory disease and none of them was under aspirin or other anti-inflammatory agents. All subjects underwent a treadmill test (maximum exercise adjusted by age) according to the Bruce protocol. IL-6 and hs-CRP levels were measured in blood samples taken before and immediately after the exercise test. **Results:** Inflammatory markers levels were increased in hypertensive patients with exercise (hs-CRP: from 1.54 ± 1.31 to 1.71 ± 1.44 mg/l $p < 0.001$, IL-6: from 0.41 ± 0.16 to 0.66 ± 0.42 pg/ml $p < 0.01$) while in normotensive subjects there was no significant increase (hs-CRP: from 1.98 ± 2.08 to 2.28 ± 2.78 mg/l $p = \text{NS}$, IL-6: from 0.49 ± 0.25 to 0.53 ± 0.43 pg/ml $p = \text{NS}$). **Conclusion:** This finding of acute deterioration of inflammatory process with exercise may be clinically important for these patients inducing possibly an

acute coronary syndrome considering that hs-CRP is an independent risk factor for cardiovascular events.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Catena C, Novello M, Lapenna R, et al. New risk factors for atherosclerosis in hypertension: focus on the prothrombotic state and lipoprotein(a). *J Hypertens* 2005; 23(9): 1617-32.
2. Bautista LE, Atwood JE, O'Malley PG, Taylor AJ. Association between C-reactive protein and hypertension in healthy middle-aged men and women. *Coron Artery Dis* 2004; 15(6): 331-6.
3. Sung KC, Suh JY, Kim BS, et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16(6): 429-33.
4. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 2001; 19(5): 857-61.
5. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6 and TNF-alpha) and essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19(2): 149-54.
6. Yasmin, McEniery CM, Wallace S, Mackenzie IS. C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(5): 969-74.
7. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108(24): 2993-9.
8. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97(5): 425-8.
9. Rosenson R, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92(suppl): 10i-18i.
10. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges D, Mullington J. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem* 2001; 47: 426-430.
11. Aronson D, Sheikh-Ahmad M, Avizohar O, et al. C-Reactive protein is inversely related to physical fitness in middle-aged subjects. *Atherosclerosis* 2004; 176(1): 173-9.
12. Isasi CR, Deckelbaum RJ, Tracy RP, Starc TJ, Berglund L, Shea S. Physical fitness and C-reactive protein level in children and young adults: the Columbia University BioMarkers Study. *Pediatrics* 2003; 111(2): 332-8.
13. Kasapis C, Thompson P. The effects of physical activity on serum CRP and inflammatory markers. *JAAC* 2005; 45(10): 1563-1569.
14. 41st World Medical Assembly, Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Bull Pan Am Health Organ* 1990; 24: 606-609.
15. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: *Circulation* 2003; 107: 499-511.
16. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135.
17. Tchernof A, Nolan A, Sites CK, et al. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 564-569.
18. Lemieux I, Pascot A, Prud'homme D, et al. Elevated C-reactive protein: another component of the atherothrombotic profile of abdominal obesity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 961-967.
19. Chambers JC, Eda S, Bassett P, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation* 2001; 104: 145-150.
20. Frohlich M, Imhof A, Berg G, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-1839.
21. Barzilay JJ, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes* 2001; 50: 2384-2389.
22. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic sub-clinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
23. Ziccardi P, Nappo F, Giugliano G, et al. Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation* 2002; 105: 804-809.
24. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2908-2912.
25. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767-1772.
26. Virmani R, Burke AP, Kolodgie FD, Farb A. Pathology of the thin cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 267-72.
27. Suzuki M, Saito M, Nagai T. Systemic versus coronary levels of inflammation in acute coronary syndromes. *Angiology* 2006; 57(4): 459-63.