

# Επίδραση της ελάσσονος β-μεσογειακής αναιμίας στους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και στο μεταβολικό προφίλ ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα αρτηριακή υπέρταση

**Α.Ι. Τριανταφύλλου<sup>1</sup>**  
**Κ.Μ. Λαμπρόπουλος<sup>1</sup>**  
**Α.Ι. Μεγάλου<sup>1</sup>**  
**Γ.Π. Βυσσούλης<sup>2</sup>**  
**Ε.Α. Καρπάνου<sup>2</sup>**  
**Π.Λ. Καρκαλούσος<sup>2</sup>**  
**Ε.Α. Τριανταφύλλου<sup>1</sup>**  
**Α. Αίσωπος<sup>3</sup>**  
**Δ.Τ. Φαρμάκης<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Καρδιολογική κλινική,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών,  
Ευαγγελισμός  
<sup>2</sup> 1<sup>η</sup> Καρδιολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών,  
Ιπποκράτειο  
<sup>3</sup> 1<sup>η</sup> Παθολογική Κλινική  
Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών,  
Λαϊκό

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ελάσσων β-Μεσογειακή αναιμία ή ασυμπτωματική β-Μεσογειακή αναιμία, ακολουθείται από ευνοϊκό λιπιδαιμικό προφίλ και φαίνεται να προστατεύει από έμφραγμα του μυοκαρδίου, κυρίως σε άνδρες. Ωστόσο, οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (CRF) και το μεταβολικό προφίλ αυτών των ατόμων δεν έχει εξεταστεί σε βάθος, και δεν είναι γνωστό εάν εμπλέκονται διαφορές μεταξύ των φύλων. Αξιολογήσαμε τους προγνωστικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (CRF), τις μεταβολικές παραμέτρους, τη νεφρική λειτουργία και επιλεγμένους υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες σε 23.680 άτομα, (11.192 γυναίκες και 12.488 άνδρες) με νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση ανάλογα με την παρουσία ή την απουσία της ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας. Από τους 23.680 ασθενείς, οι 548 (2,3%) είχαν ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία. Σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, οι περιπτώσεις ασθενών με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία είχαν παρόμοια κατανομή όσον αφορά φύλο, ηλικία, μάζα σώματος και αρτηριακή πίεση. Πέραν του ότι είχαν ένα καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ, οι ασθενείς με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία ήταν λιγότερο συχνά καπνιστές (25% vs 32%,  $P<0.001$ ), είχαν χαμηλότερη επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου (26% έναντι 39%,  $P<0.001$ ) και χαμηλότερα HeartSCORE και INTERHEART scores ( $P<0.001$ ). Ασθενείς με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία είχαν επίσης χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου και αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου-1 (PAI-1), ( $P<0.001$ ), χαμηλότερη κρεατινίνη ορού και υψηλότερο ρυθμό σπειραματικής διηθήσεως ( $P<0.001$ ), χαμηλότερη επίπτωση υπερτροφίας αριστερής κοιλίας (35% έναντι 48%,  $P<0.001$ ) και υψηλότερα επίπεδα ολικής και μέσων τοιχωμάτων κλασματικής βράχυνσης αριστερής κοιλίας ( $P=0.03$  και  $<0.001$ , αντίστοιχα). Οι περισσότερες από αυτές τις διαφορές ήταν σταθερές και στα δύο φύλα, ενώ το HeartSCORE και οι υπερηχογραφικοί δείκτες ήταν σημαντικά καλύτερες μόνο σε φορείς γυναίκες. Μεταξύ των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση, εκείνοι με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία έχουν καλύτερο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο (CRF) και μεταβολικό προφίλ, πέρα από τις γνωστές διαφορές στα λιπίδια του ορού. Σε σύγκριση με τους άνδρες, οι γυναίκες φαίνεται να είναι τουλάχιστον εξίσου προστατευμένες.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η β-μεσογειακή αναιμία είναι μια κληρονομική διαταραχή της αιμοσφαιρίνης που προκαλείται από μειωμένη σύνθεση της β-

σφαιρίνης και η οποία οδηγεί σε χρόνια αιμολυτική αναιμία. Είναι η πιο κοινή μονογονιδιακή διαταραχή και παρόλο που κάποτε περιοριζόταν σε μια ζώνη που καλύπτει τη Δεκάνη της Μεσογείου, τη Βόρεια Ινδία και τη Νοτιοανατολική Ασία, έχει πλέον παγκόσμια κατανομή λόγω της μετανάστευσης των παραπάνω πληθυσμών στο δυτικό κόσμο.

Η ετερόζυγος β-μεσογειακή αναιμία αποτελεί μία κλινικά σιωπηλή κατάσταση, που χαρακτηρίζεται από ήπια αναιμία, υποχρωμία, μικροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και αυξημένο ποσοστό της αιμοσφαιρίνης A2. Η κατάσταση είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στις παραπάνω περιοχές. Στην Ελλάδα, ο μέσος επιπολασμός είναι 7,4%, ενώ η κατανομή είναι εμφανώς άνιση και συχνότητα τόσο υψηλή μέχρι και 15% έχει αναφερθεί σε ορισμένες γεωγραφικές περιοχές.

Η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία θεωρείται ότι παρέχει προστασία κατά της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου λόγω της παρατηρούμενης μικρότερης επίπτωσης καρδιαγγειακών και αγγειακών εγκεφαλικών συμβαμάτων. Αυτή η παρατήρηση έχει συσχετιστεί με ένα πιο ευνοϊκό προφίλ όσον αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο (CRF) σε φορείς με ασυμπτωματική β-μεσογειακή αναιμία. Ωστόσο, εξακολουθούν να υπάρχουν αρκετά εκκρεμής ζητήματα σχετικά με τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο της ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας. Έτσι, εκτός από τα επίπεδα των λιπιδίων του ορού και της αρτηριακής πίεσης, οι υπόλοιποι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και το μεταβολικό προφίλ των φορέων με ασυμπτωματική β-μεσογειακή αναιμία σε γενικές γραμμές δεν έχουν αναφερθεί. Επιπλέον, η προστασία έναντι του εμφράγματος του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε μόνο σε άνδρες, θέτοντας το ερώτημα κατά πόσο διαφορές μεταξύ των φύλων παρεμβαίνουν.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, προσπαθήσαμε να διερευνήσουμε περαιτέρω το μεταβολικό προφίλ και το προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου των φορέων β-θαλασσαιμίας σε μία μεγάλη ομάδα υπερτασικών ανδρών και γυναικών, με και χωρίς ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.

## ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Όλοι οι ασθενείς που προσήλθαν στο εξωτερικό ιατρείο μας για πρώτη φορά μεταξύ 2000 και 2010 ελέγχθηκαν για την εγγραφή. Τα κριτήρια έν-

ταξης ήταν: (i) συστολική πίεση ιατρείου  $\geq 140$  mmHg ή/και διαστολική  $\geq 90$  mmHg σε τρεις διαδοχικές επισκέψεις με διάστημα μίας εβδομάδας και/ή (ii) μέση περιπατητική αρτηριακή πίεση τιμές  $>125/80$  mmHg. Η αρτηριακή πίεση στο εξωτερικό ιατρείο μετρήθηκε τρεις φορές σε κάθε επίσκεψη με μεσοδιαστήματα ενός λεπτού χρησιμοποιώντας σφυγμομανόμετρο υδραργύρου και με τον ασθενή σε καθιστή θέση και να ακουμπά άνετα με την πλάτη μετά από μία περίοδο χαλάρωσης 10 έως 15 λεπτά. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ακόλουθα: δευτεροπαθής ή κακοήθης υπέρταση, οξεία ή χρόνια φλεγμονώδης νόσος, ενδοκρινικές διαταραχές, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, κακοήθειες, νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού  $>1.4$  mg/dl), ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κοιλιακή αρρυθμία, φλεβοκομβική βραδυκαρδία ( $<55$  σφύξεις/λεπτό), ή ταχυκαρδία ( $>100$  σφύξεις/λεπτό) ή διαταραχές κολποκοιλιακής αγωγής, φάρμακα όπως αντιθρομβωτικά και παράγοντες μείωσης των λιπιδίων, σακχαρώδη διαβήτη ινσουλινοεξαρτώμενο και καταστάσεις που εμποδίζουν λόγω τεχνικών δυσκολιών την επαρκή καταγραφή της μέσης περιπατητικής αρτηριακής πίεσης. Η διαλογή για δευτεροπαθή υπέρταση καθοδηγήθηκε από στοιχεία που προέκυψαν από την αρχική λήψη ιστορικού, τη φυσική εξέταση και τις συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις (όπως νεαρή ηλικία, ιστορικό νεφρικής νόσου, παροξυσμική υπέρταση, πρωτεϊνουρία, αιματουρία, υποκαλιαιμία). Η περαιτέρω έρευνα καθοδηγήθηκε από τα πρώτα αυτά στοιχεία (υπερηχογράφημα νεφρών και/ή Doppler υπερηχογραφία της νεφρικής αρτηρίας στην περίπτωση νεφρικής νόσου, μέτρηση του λόγου ρενίνης/αλδοστερόνης σε περιπτώσεις υποψίας πρωτογενούς αλδοστερονισμού, μέτρηση μετανεφρινών ούρων ή πλάσματος σε περίπτωση υποψίας φαιοχρωμοκυττώματος και ούτω καθεξής), ακολουθούμενη και από περισσότερες συμπληρωματικές εξετάσεις για επιβεβαίωση.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε λήψη ιατρικού ιστορικού, φυσική εξέταση, ανθρωπομετρικές μετρήσεις, μετρήσεις αρτηριακής πίεσης και αιμοληψία για εργαστηριακές εξετάσεις. Η διάγνωση της ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας βασίστηκε στα ακόλουθα κριτήρια: υποχρωμία (μέση τιμή αιμοσφαιρίνης  $<27$  pg) και μικροκυττάρωση (μέσος όγκος ερυθρών  $<80$  FL), ανισοκυττάρωση,

ποικιλοκυττάρωση, αιμοσφαιρίνη A2 > 3,5% ή αιμοσφαιρίνη F 2-10%. Ασθενείς με α-θαλασσαιμία ή άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες αποκλείστηκαν. Το μεταβολικό σύνδρομο ορίστηκε σύμφωνα με τα ενιαία κριτήρια που έχουν δημοσιευθεί στην 2009<sup>16</sup>. Τα HeartSCORE και INTERHEART score υπολογίστηκαν σύμφωνα με τη βιβλιογραφία<sup>17,18</sup>. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση εκτελέστηκε χρησιμοποιώντας το πακέτο SPSS for Windows, έκδοση 13.0 (SPSS, Chicago, IL, USA). Οι τιμές εκφράστηκαν ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ή ως ποσοστά του αντίστοιχου πληθυσμού. Οι συνεχείς μεταβλητές ελέγχθηκαν για κανονική κατανομή σύμφωνα με τη δοκιμασία κανονικότητας Kolmogorov-Smirnov.

Μέσες τιμές μεταξύ των ομάδων συγκρίθηκαν με τη δοκιμασία Student's t-test ή τη δοκιμασία Mann-Whitney U-test ανάλογα με το αν οι μεταβλητές ακολούθησαν κανονική κατανομή ή όχι, αντίστοιχα. Τα δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το  $\chi^2$ -test. Η στατιστική σημαντικότητα καθορίστηκε για τιμή άλφα μικρότερη του 0,05.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από ένα σύνολο 25.000 ασθενών με υπέρταση, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν στην κλινική μας κατά τη διάρκεια της μελέτης, 1320 αποκλείστηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια αποκλεισμού. Τελικά 23.680 ασθενείς (11.192 γυναίκες και 12.488 άνδρες) συμμετείχαν, μεταξύ των οποίων 548 ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία (2,3%): 492 από αυτούς τους ασθενείς (89,8%) γνώριζαν ότι είναι φορείς πριν από την εισαγωγή στη μελέτη. Τα δημογραφικά στοιχεία, τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι εργαστηριακές μετρήσεις των υπέρτασικών ασθενών με και χωρίς στίγμα παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς την κατανομή όσον αφορά το φύλο, την ηλικία, το δείκτη μάζας σώματος, την αρτηριακή πίεση, αλλά οι ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία είχαν υψηλότερη πίεση σφυγμού (P=0.01). Εν αντιθέσει, υπέρτασικοί ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσο-

γειακή αναιμία είχαν ένα καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ με σημαντικά χαμηλότερη τιμή χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL, P=0.009), ολικής χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων και υψηλότερα επίπεδα λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (όλα P<0.001), καθώς επίσης και χαμηλότερες αναλογίες μέσης-ισχίων και μέσης-ύψους (όλα P<0.001) σε σύγκριση με υπέρτασικούς ασθενείς χωρίς ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία. Υπήρχε επίσης μια τάση για χαμηλότερη επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη σε ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία. Ως αποτέλεσμα, αυτοί οι ασθενείς είχαν χαμηλότερη συνολική επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου (26% έναντι 39%, P<0.001) και χαμηλότερο 10ετή καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως εκτιμάται από το HeartSCORE της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας (P<0.001). Επιπλέον, υπέρτασικοί ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία ήταν λιγότερο συχνά καπνιστές (P<0.001) είχαν υψηλότερη συγκέντρωση της απολιποπρωτεΐνης A (P=0.009) και χαμηλότερη συγκέντρωση της απολιποπρωτεΐνης B (P<0.001). Έτσι, οι ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία είχαν χαμηλότερη εκτιμώμενη βαθμολογία σύμφωνα με το INTERHEART score σε σύγκριση με τους υπέρτασικούς ασθενείς χωρίς ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία (P<0.001).

Σχετικά με τη νεφρική λειτουργία, οι ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία είχαν χαμηλότερη κρεατινίνη ορού και υψηλότερο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (P <0.001). Ο επιπολασμός της χρόνιας νεφρικής νόσου, που ορίζεται ως εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης <60 ml min ανά 1.73m<sup>2</sup>, ήταν 17,4% σε ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία έναντι 24,1% στα άτομα χωρίς ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία (P<0.001).

Τα αποτελέσματα των βιοχημικών εξετάσεων έδειξαν ότι αν και η δραστική ρενίνη πλάσματος δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων, υπέρτασικοί ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία είχαν μικρότερη συγκέντρωση αλδοστερόνης (P=0.03). Επιπλέον, οι ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία είχαν χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου και αναστολέα ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI) -1 (αμφότερα P<0.001).

Όσον αφορά την καρδιακή δομή και λειτουργία, όπως αξιολογήθηκε από διαθωρακική ηχοκαρδιογραφία, ασθενείς με στίγμα είχαν χαμηλό-

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά, κλινικά χαρακτηριστικά και εργαστηριακές τιμές υπερτασικών ασθενών με και χωρίς ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.

Μεταβλητή	Με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία (n=548)	Χωρίς ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία (n=23132)	P-value
Φύλο, Άντρες, %	49.7	52.8	0.160
Ηλικία σε έτη	59.0±12.7	57.8±13.1	0.106
Σακχαρώδης διαβήτης, %	9.4	11.9	0.050
Κάπνισμα, %	25.0	32.0	<0.001
Μεταβολικό σύνδρομο, %	26.3	39.1	<0.001
Δυσλιπιδαιμία, %	74.0	83.0	<0.001
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m <sup>2</sup>	28.0±4.4	28.3±4.6	0.760
Λόγος μέσης-ισχίου	0.8±0.1	0.9±0.1	<0.001
Λόγος μέσης-ύψους	0.5±0.1	0.6±0.1	<0.001
Συστολική ΑΠ, mmHg	165.0±9.6	165.0±12.4	0.050
Διαστολική ΑΠ, mmHg	99.0±8.8	100.0±8.4	0.070
Πίεση παλμού, mmHg	67.0±14.8	65.0±15.8	0.010
Καρδιακή συχνότητα, bpm	73.0±7.2	74.0±7.9	0.230
Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος, ng/ml h	1.2±1.0	1.2±1.8	0.120
Αλδοστερόνη, pg/ml	201.0±113.5	210.0±126.0	0.030
Χοληστερόλη, mg/dl	194.0±33.7	219.0±42.0	<0.001
Τριγλυκερίδια, mg/dl	106.0±52.0	127.0±63.0	<0.001
HDL, mg/dl	51.0±14.3	49.5±12.7	0.009
LDL, mg/dl	121.0±30.1	144.0±38.9	<0.001
Απολιποπρωτεΐνη A, mg/dl	151.0±23.3	148.0±24.0	0.009
Απολιποπρωτεΐνη B, mg/dl	105.0±27.4	126.0±35.0	<0.001
Λόγος Χοληστερόλης/HDL	4.0±1.1	4.7±1.4	<0.001
Ινωδογόνο, mg/dl,	306.0±66.5	321.0±70.2	<0.001
PAI-1, IU/ml	2.6±1.0	2.7±2.4	<0.001
Λιποπρωτεΐνη A, mg/dl	20.0±22.0	24.2±24.6	<0.001
Δείκτης μάζας LV, g/m <sup>2</sup>	117.0±14.0	121.0±16.4	<0.001
Υπερτροφία LV, %	34.6	47.9	<0.001
Κλασματική βράχυνση, %	35.9±3.7	35.5±4.0	0.030
Μέσου τοιχ. Κλασματική βράχυνση, %	21.5±2.6	21.1±2.9	<0.001
Δείκτης αριστερού κόλπου, mm/m <sup>2</sup>	18.7±3.4	19.0±3.6	0.100
Ουρία, mg/dl	30.0±13.8	29.0±14.0	0.013
Κρεατινίνη, mg/dl	1.0±0.2	1.0±0.4	<0.001
e GFR, ml/ml per1.73m <sup>2</sup>	78.0±19	73.0±18.7	<0.001
Ουρικό οξύ, mg/dl	5.2±1.6	5.2±1.6	0.230
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	12.0±1.3	14.0±1.9	<0.001
Αιματοκρίτης, %	37.0±3.9	42.9±3.8	<0.001
INTEREART score	10.0±4.6	12.4±5.3	<0.001
HeartSCORE	6.8±8.1	7.4±9.6	<0.001

Συντομογραφίες: ΑΠ, αρτηριακή πίεση; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PAI-1, plasminogen activator inhibitor; LV, left ventricular; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

τερο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας και συνεπώς χαμηλότερη επίπτωση υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (αμφότερα  $P < 0.001$ ), καθώς και υψηλότερη συνολική και μέσων τμημάτων κλασματική βράχυνση ( $P = 0.03$  και  $< 0.001$ , αντίστοιχα). Ωστόσο, ο δείκτης αριστερού κόλπου ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες.

### Διαφορές μεταξύ φύλων

Τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης ανάλογα με το φύλο και την παρουσία ή όχι ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Η πλειονότητα των διαφορών μεταξύ ασθενών με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναι-

**Πίνακας 2.** Δημογραφικά και κύρια κλινικά χαρακτηριστικά υπερτασικών ασθενών σύμφωνα με την παρουσία ελάσσονος β-Μεσογειακής αναιμίας και φύλο.

Μεταβλητή	ΓΥΝΑΙΚΕΣ			ΑΝΔΡΕΣ		
	Με Στίγμα (n=277)	Χωρίς Στίγμα (n=10915)	P-value	Με Στίγμα (n=271)	Χωρίς Στίγμα (n=12217)	P-value
Ηλικία σε έτη	58.7±12.8	59.5±12.4	0.256	58.7±12.7	56.3±13.5	0.002
Σακχαρώδης διαβήτης, %	24.0	33.3	0.800	28.0	34.4	0.008
Κάπνισμα, %	29.0	38.7	0.021	24.0	39.5	<0.001
Μεταβολικό σύνδρομο, %	50.2	47.2	<0.001	49.7	52.8	0.001
Δυσλιπιδαιμία, %	50.0	47.0	<0.001	50.0	53.0	<0.001
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m <sup>2</sup>	27.9±4.8	28.5±5.2	0.130	28.5±3.8	28.1±3.8	0.204
Λόγος μέσης-ισχίου	0.8±0.1	0.8±0.1	<0.001	0.9±0.1	0.9±0.1	<0.001
Λόγος μέσης-ύψους	0.5±0.1	0.5±0.1	<0.001	0.6±0.1	0.6±0.1	0.260
Συστολική ΑΠ, mmHg	165.8±9.3	166.0±12.2	0.980	165.5±10.0	164.0±12.5	0.0096
Διαστολική ΑΠ, mmHg	97.5±9.1	99.0±8.6	0.470	100.7±8.1	101.0±8.1	0.750
Πίεση πάλμου, mmHg	68.4±15.0	67.3±15.0	0.270	64.7±14.0	62.5±15.3	0.020
Καρδιακή συχνότητα, bpm	73.8±7.3	74.5±7.8	0.240	72.2±7.0	73.3±8.0	0.030
Δραστικότητα ρενίνης πλάσματος, ng/ml h	1.0±0.9	1.1±1.0	0.910	1.3±1.1	1.3±2.3	0.020
Αλδοστερόνη, pg/ml	206.0±123.0	207.0±120	0.450	197.0±102.0	213.0±124.0	0.020
Χοληστερόλη, mg/dl	198.0±34.0	226.0±42.5	<0.001	190.0±32.5	213.0±40.8	<0.001
Τριγλυκερίδια, mg/dl	101.0±53.6	123.0±59.9	<0.001	110.0±50.0	132.0±65.3	<0.001
HDL, mg/dl	57.0±13.7	55.0±13.0	0.052	46.0±12.8	45.0±10.0	0.600
LDL, mg/dl	121.0±30.1	146.0±40.0	<0.001	121.0±30.0	141.0±38.0	<0.001
Απολιποπρωτεΐνη Α, mg/dl	158.0±23.3	157.0±24.6	0.350	144.0±21.2	141.0±21.4	0.070
Απολιποπρωτεΐνη Β, mg/dl	106.0±27.1	128.0±36.1	<0.001	104.0±27.7	123.0±34.0	<0.001
Λόγος Χοληστερόλης/HDL	3.7±0.9	4.3±1.3	<0.001	4.4±1.2	5.0±1.4	<0.001
Ινωδογόνο, mg/dl,	306.0±27.1	325.0±69.5	<0.001	297.0±66.0	316.0±70.5	<0.001
PAI-1, IU/ml	2.7±0.9	2.5±0.9	0.022	2.8±3.2	2.6±1.1	<0.001
Λιποπρωτεΐνη Α, mg/dl	23.6±26.0	27.0±26.0	<0.001	16.4±16.4	21.6±16.4	<0.001
Δείκτης μάζας LV, g/m <sup>2</sup>	112.6±12.8	116.0±12.8	<0.001	123.3±13.1	125.0±13.1	<0.001
Υπερτροφία LV, %	39.5	52.2	<0.001	29.7	44.2	0.110
Κλασματική βράχυνση, %	36.4±3.6	35.5±3.6	<0.001	35.5±3.6	35.7±3.6	0.300
Μέσου τοιχ. Κλασματική βράχυνση, %	21.4±2.8	20.5±2.7	<0.001	21.6±2.5	18.0±2.5	0.700
Δείκτης αριστερού κόλπου, mm/m <sup>2</sup>	19.7±3.7	19.9±3.7	0.390	17.7±2.7	18.0±2.7	0.070
Ουρία, mg/dl	31.0±14.4	28.5±14.4	0.004	30.0±13.1	29.7±14.4	0.490
Κρεατινίνη, mg/dl	0.8±0.2	0.9±0.2	<0.001	1.0±0.2	1.1±0.2	<0.001
e GFR, ml/ml per1.73m <sup>2</sup>	74.0±18.3	68.7±18.3	<0.001	81.3±19.1	77.6±19.0	<0.001
Ουρικό οξύ, mg/dl	4.5±1.5	4.6±1.5	0.200	5.8±1.5	5.8±1.5	0.990
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	11.0±1.2	13.3±1.1	<0.001	12.4±1.5	14.8±1.2	<0.001
Αιματοκρίτης, %	35.4±3.1	40.7±3.1	<0.001	39.2±3.6	44.8±3.6	<0.001
INTEREART score	9.3±4.0	11.3±4.0	<0.001	10.9±5.0	13.3±4.9	<0.001
HeartSCORE	5.5±8.2	6.3±8.3	<0.001	8.3±7.8	8.4±7.8	0.120

Συντομογραφίες: ΑΠ, αρτηριακή πίεση; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; PAI-1, plasminogen activator inhibitor; LV, left ventricular; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

μία και χωρίς, που παρατηρούνται στον συνολικό πληθυσμό ήταν σταθερές και στα δύο φύλα. Έτσι, η συνολική επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου, το INTERHEART score, η κρεατινίνη ορού, ο ρυθμός σπειροματικής διήθησης, το ινωδογόνο και ο αναστολέας ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI-

1) ήταν σημαντικά καλύτερα στους ασθενείς με ε-τεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία ανεξαρτήτως φύλου, ενώ το HeartSCORE και οι υπερηχογραφικοί δείκτες υπερτροφίας και κλασματικής βράχυνσης της αριστερής κοιλίας ήταν σημαντικά καλύτερα μόνο σε γυναίκες φορείς.



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σε αυτή τη μεγάλη ομάδα των περίπου 25.000 νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με υπέρταση, η παρουσία ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας συνδυάστηκε με καλύτερο μεταβολικό προφίλ και καλύτερο συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως προέκυψε τόσο από τις επιμέρους παραμέτρους, όσο και από τους προγνωστικούς παράγοντες. Έτσι, εκτός από επιβεβαίωση της προηγούμενη γνώσης σχετικά με το λιπιδαιμικό προφίλ σε ένα μεγάλο μέρος του πληθυσμού, η παρούσα μελέτη παρέχει επίσης νέα επιπρόσθετα στοιχεία όσον αφορά την εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου, επιτρέποντας μια καλύτερη κατανόηση της καρδιαγγειακής προστασίας που συνδέεται με την ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία. Το δεύτερο σημαντικό εύρημα της μελέτης είναι ότι ο συνολικός καρδιαγγειακός κίνδυνος και το μεταβολικό προφίλ εμφανίζονται ευνοϊκότερα και στα δύο φύλα.

Η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία θεωρείται εδώ και καιρό ότι παρέχει καρδιαγγειακή προστασία. Ειδικότερα, τέσσερις προηγούμενες μελέτες έχουν αναφέρει χαμηλότερη επίπτωση ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας μεταξύ των ασθενών με έμφραγμα του μυοκαρδίου, κυρίως στους άντρες<sup>5-8</sup>. Επιπρόσθετα, μία από τις τελευταίες μελέτες ανέφεραν ότι το έμφραγμα του μυοκαρδίου παρουσιάστηκε σε μεγαλύτερης ηλικίας άνδρες με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία σε σύγκριση με άνδρες χωρίς ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία<sup>5</sup>. Επιπλέον, η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση στεφανιαίας νόσου, όπως προέκυψε από στεφανιογραφικό έλεγχο σε μια ομάδα 638 Ελλήνων ασθενών με σταθερή στηθάγχη<sup>19</sup>, αν και αυτό το εύρημα δεν επιβεβαιώθηκε από μια μεταγενέστερη μελέτη από το Ιράν<sup>20</sup>. Έχει ακόμη πιθανολογηθεί ότι η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία μπορεί να συνδέεται με χαμηλότερη επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων<sup>9</sup>.

Η καρδιαγγειακή προστασία που παρέχεται από την ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία έχει μέχρι σήμερα αποδοθεί σε ένα ευνοϊκότερο προφίλ λιπιδίων και αρτηριακής πίεσης. Η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία χαρακτηρίζεται από χαμηλότερη ολική χοληστερόλη και επίπεδα LDL<sup>10-13</sup>. Δύο πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για τα χαμηλότερα επίπεδα χοληστερόλης και LDL σε ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία: η αυξημένη ερυ-

θροποιητική δραστηριότητα του μυελού των οστών που απαιτεί υψηλότερη πρόσληψη LDL χοληστερόλης για την επιτάχυνση της παραγωγής πρόδρομων ερυθροκυττάρων και η αυξημένη απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτοκινών οι οποίες επηρεάζουν το μεταβολισμό της LDL στο ήπαρ, μειώνουν τη σύνθεση της χοληστερόλης και αυξάνουν τον καταβολισμό της<sup>13</sup>.

Από την άλλη πλευρά, η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία συσχετίστηκε με χαμηλότερη συστολική ΑΠ κατά 10 mm Hg σε νέους άντρες<sup>14</sup>. Επιπλέον, η περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης σε 8.861 άτομα με υπέρταση αποκάλυψε ότι η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία συσχετίστηκε με καλύτερο 24ωρο προφίλ αρτηριακής πίεσης με χαμηλότερα επίπεδα τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και της νύχτας τα επίπεδα, καθώς επίσης και υψηλότερη επίπτωση της πτώσης<sup>15</sup>. Αυξημένη αρτηριακή σκλήρυνση έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ομόζυγο β-θαλασσαιμία (μείζονα αναιμία) και με δρεπανοκυτταρική θαλασσαιμία, μια ετερόζυγη κατάσταση με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και δρεπανοκυτταρικής νόσου<sup>21,22</sup>. Αυτή η ανωμαλία έχει συσχετισθεί με ένα συγκεκριμένο ελαστικό ιστό που μοιάζει με κληρονομικό ελαστικό ψευδοξάνθωμα και συναντάται συχνά σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, περιλαμβανομένων β-θαλασσαιμίας και δρεπανοκυτταρικής νόσου<sup>23</sup>. Η αρτηριακή σκλήρυνση μπορεί επίσης να αυξηθεί, αν και σε μικρότερο βαθμό, στην ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία και μπορεί εν μέρει να ευθύνεται για τις διαφορές που παρατηρήθηκαν προηγουμένως στην αρτηριακή πίεση μεταξύ υπερτασικών ατόμων με και χωρίς ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.

Η παρούσα μελέτη διευρύνει τις γνώσεις μας σχετικά με το μεταβολικό και το καρδιαγγειακό προφίλ ατόμων με στίγμα. Πιο συγκεκριμένα, παρά την παρόμοια ηλικία, δείκτη μάζας σώματος και επίπεδα αρτηριακής πίεσης μεταξύ ατόμων με και χωρίς ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία, στους φορείς β-μεσογειακής αναιμίας παρατηρείται καλύτερο λιπιδαιμικό προφίλ, χαμηλότερη επίπτωση μεταβολικού συνδρόμου, λιγότερη συχνότητα καπνίσματος και χαμηλότερα INTERHEART και HeartSCORE scores, παρέχοντας έτσι μια καλύτερη εξήγηση για την προηγουμένως παρατηρηθείσα προστασία έναντι του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το τελευταίο μπορεί να σχετίζεται περαιτέ-

ρω με τα χαμηλότερα επίπεδα προ-θρομβωτικών παραγόντων όπως ινωδογόνου και PAI-1 που επίσης παρατηρούνται σε άτομα με στίγμα.

Η νεφρική λειτουργία, όπως απεικονίζεται από την κρεατινίνη ορού και τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, ήταν επίσης καλύτερα σε υπερτασικούς ασθενείς με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία. Η νεφρική βλάβη είναι μια γνωστή συνέπεια της αθηροσκληρώσεως και μοιράζεται κοινούς παράγοντες κινδύνου με τη στεφανιαία νόσο και την αγγειακή εγκεφαλική νόσο. Έτσι, το καλύτερο συνολικό καρδιαγγειακό και μεταβολικό προφίλ των ασθενών με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία μπορεί να εξηγήσει το εύρημα αυτό, μαζί με τις ήδη παρατηρούμενες διαφορές στην περιπατητική καταγραφή αρτηριακής πίεσης και ενδεχομένως, την παρέμβαση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που θα συζητηθεί αργότερα. Από την άλλη πλευρά, η νεφρική λειτουργία επηρεάζει το καρδιαγγειακό σύστημα σε μια αμφίδρομη σχέση και η νεφρική βλάβη είναι ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της δυσμενούς έκβασης σε ασθενείς με καρδιακή νόσο, όπως στεφανιαία νόσο ή καρδιακή ανεπάρκεια<sup>24</sup>. Έτσι, η καλύτερη νεφρική λειτουργία που σχετίζεται με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία μπορεί να συνεισφέρει στην συνολική καρδιαγγειακή προστάσια που παρατηρείται σε άτομα με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία.

Παρά το γεγονός ότι και οι δύο ομάδες είχαν νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση και τα επίπεδα συστολικής ή διαστολικής πίεσης δεν διέφεραν μεταξύ τους, ασθενείς με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία είχαν χαμηλότερο δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (LV) και λιγότερη επίπτωση υπερτροφίας αριστερής κοιλίας (LV). Αυτό το εύρημα μπορεί να αντικατοπτρίζει την ευνοϊκότερη περιπατητική αρτηριακή πίεση που έχει προηγουμένως συσχετιστεί με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία. Ταυτόχρονα, τα χαμηλότερα επίπεδα αλδοστερόνης και PAI-1 που εμπλέκονται σε μυοκαρδιακή ίνωση, μπορεί επίσης να σχετίζονται με τη μικρότερη επίπτωση υπερτροφίας αριστερής κοιλίας (LV) στην ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία<sup>25,26</sup>.

Η υψηλότερη συνολική και μέσου τοιχώματος κλασματική βράχυνση που παρατηρείται σε άτομα με ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία μπορεί να σχετίζεται με τον σχετικά αυξημένο όγκο παλμού, που υποδεικνύεται από την ελαφρώς υψηλότερη

πίεση παλμού, στο πλαίσιο της χρόνιας ήπιας αιμολυτικής αναιμίας που αποτελεί χαρακτηριστικό της ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας. Η υψηλή καρδιακή παροχή είναι μία αντισταθμιστική αντίδραση στη χρόνια αναιμία και αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό μηχανισμό καρδιακής βλάβης σε ασθενείς με ομόζυγο β-θαλασσαιμία που δεν μεταγγίζονται σωστά, όπως αυτοί με διάμεση θαλασσαιμία<sup>2,27,28</sup>. Έχει αποδειχθεί προηγουμένως ότι η χρόνια αναιμία είναι γενικά καλά ανεκτή από την καρδιά<sup>29</sup>. Εντούτοις, ένας πιθανός συνδυασμός παραγόντων που περιλαμβάνουν μια πιο σοβαρή μετάλλαξη β-θαλασσαιμίας (β<sup>0</sup>) χαρακτηριζόμενη από σχετικά χαμηλή αρχική τιμή αιμοσφαιρίνης, επιδείνωση της χρόνιας αναιμίας από επιπρόσθετους παράγοντες, (π.χ. αιμορραγία ή έλλειψη σιδήρου) και συνύπαρξη καρδιακής πάθησης, όπως η στεφανιαία νόσος, μπορεί να έχει μια προσθετική δράση στην καρδιακή λειτουργία, ιδιαίτερα υπό ορισμένες συνθήκες, όπως σωματική καταπόνηση ή εμπύρετο.

Μολονότι η δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες υπερτασικών ασθενών, τα επίπεδα της αλδοστερόνης ήταν χαμηλότερα στους φορείς, ως υποκατάστατο της χαμηλότερης ενεργοποίησης του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στα πλαίσια ενός καλύτερου μεταβολικού προφίλ. Η αλδοστερόνη προκαλεί πολλές επιβλαβείς επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς προάγει την κατακράτηση νατρίου και ύδατος, αυξάνει τον αγγειακό τόνο και προάγει τη μυοκαρδιακή ίνωση και την αναδιαμόρφωση<sup>25</sup>. Έτσι, η χαμηλότερη ενεργοποίηση της αλδοστερόνης μπορεί να συσχετιστεί κάπως με την καρδιαγγειακή προστάσια που παρατηρείται στους φορείς β-μεσογειακής αναιμίας, καθώς και με άλλα ευνοϊκά ευρήματα όπως η χαμηλή επίπτωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (LV) συγκριτικά με υγιείς υπερτασικούς, παρά τα παρόμοια επίπεδα αρτηριακής πίεσης μεταξύ των δύο ομάδων.

Η χρόνια αιμόλυση, κύριο χαρακτηριστικό της β-θαλασσαιμίας, θεωρείται ότι προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, κυρίως καθώς τα προϊόντα της αιμόλυσης επάγουν την απομάκρυνση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) και μειώνουν τη σύνθεσή του<sup>2</sup>. Πράγματι, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρατηρείται σε ασθενείς με ομόζυγο β-θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία<sup>21,22</sup>.

Παρόλο που η αιμόλυση είναι ηπιότερη στους φορείς, μπορεί να οδηγήσει σε τέτοιο βαθμό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας που τελικά να συνεισφέρει μερικώς στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, την αυξημένη επίπτωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (LV) και επιπλέον την υψηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Στην παρούσα μελέτη, οι φορείς β-θαλασσαιμίας είχαν χαμηλότερα επίπεδα ινωδογόνου και PAI-1. Και τα δύο έχουν συσχετιστεί με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και μεταβολικό σύνδρομο. Πιο ειδικά, στη μελέτη Framingham Offspring Population, το ινωδογόνο συσχετίστηκε με παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος, το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η ολική χοληστερόλη, η HDL, τα τριγλυκερίδια και η ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου<sup>30</sup>. Επιπρόσθετα, πρόσφατα δημοσιευμένα δεδομένα από τη μελέτη CARDIA έδειξαν ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου ακολουθούν στενά τις αλλαγές στους παράγοντες κινδύνου. Πιο ειδικά, αυξάνονται με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, της LDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της διαστολικής πίεσης, και πέφτουν με την μείωση της HDL χοληστερόλης και της άσκησης<sup>31</sup>. Επιπλέον, το ινωδογόνο είναι αυξημένο σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, πιθανώς αντανακλώντας τη χρόνια ήπια φλεγμονή που υποκρύπτεται σε αυτές τις συνθήκες, καθώς το ινωδογόνο είναι μία φλεγμονώδης πρωτεΐνη<sup>32</sup>. Ο PAI-1, ο αρχικός αναστολέας του ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου και της ουροκινάσης και ως εκ τούτου της ινωδόλυσης, σχετίζεται επίσης με υπερτριγλυκεριδαίμια, ανοχή στην γλυκόζη και παχυσαρκία<sup>33,34</sup>.

Ως αποτέλεσμα, οι χαμηλές τιμές που παρατηρούνται σε ασθενείς με ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία πιθανώς αντιπροσωπεύουν το καλύτερο καρδιαγγειακό και μεταβολικό προφίλ τους. Εάν υπάρχει περαιτέρω μοριακή βάση που να συνδέει την ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία με τη μικρότερη έκφραση αυτών των παραμέτρων της πήξης δεν είναι γνωστό. Εναντίον της τελευταίας υπόθεσης είναι το γεγονός ότι ασθενείς με σπληνεκτομή και ειδική μορφή β-θαλασσαιμίας που ορίζεται ως αιμοσφαιρίνη E/β-θαλασσαιμία και χαρακτηρίζεται από υπερπηκτική διάθεση, έχουν αυξημένα επίπεδα PAI-1<sup>35</sup>.

Η πλειοψηφία των φορέων β-θαλασσαιμίας που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη είχαν επί-

γνωση της κατάστασής τους πριν από την ένταξή τους στην μελέτη. Ως εκ τούτου, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι αυτοί οι ασθενείς είναι σε επαγρύπνηση και έτσι δίνουν περισσότερη προσοχή σε ότι έχει σχέση με την κατάσταση της υγείας τους, γεγονός που τους οδηγεί σε πιο συνετή ζωή και καλύτερη συμμόρφωση με τον τακτικό τους έλεγχο. Αυτό θα μπορούσε να υποστηριχθεί από τη χαμηλότερη επίπτωση του καπνίσματος στους φορείς. Ωστόσο, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η ετεροζυγή β-μεσογειακή αναιμία αποτελεί μία τελείως ασυμπτωματική κατάσταση που συνήθως ανιχνεύεται τυχαία κατά τη διάρκεια εργαστηριακών εξετάσεων ρουτίνας και για αυτό δεν ενέχει καμία επιβάρυνση στην ζωή των ετεροζυγών. Επιπρόσθετα, διάφορες μεταβλητές της μελέτης που βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, επηρεάζονται λίγο ή καθόλου από τον τρόπο ζωής. Ακόμη, προηγούμενες αναφορές που αξιολόγησαν ποικίλες πτυχές του καρδιαγγειακού προφίλ υποδεικνύουν ότι άτομα φορείς έχουν ένα πιο ευνοϊκό αριθμό παραγόντων κινδύνου ή χαμηλότερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Αυτό το σύνολο των στοιχείων επιβεβαιώνεται ακόμη περισσότερο από την παρούσα μελέτη και φαίνεται μάλλον απίθανο ότι το καλύτερο καρδιαγγειακό προφίλ των φορέων β-θαλασσαιμίας εξηγείται σε σημαντικό βαθμό μόνο από την επίγνωση της κατάστασής τους.

## SUMMARY

**Triantafyllou AI, Lampropoulos KM, Megalou AI, Vyssoulis GP, Karpanou EA, Karkalousos PL, Triantafyllou EA, Aessopos A, Farmakis DT. The effect of b-thalassemia trait carrier state on cardiovascular risk factors and metabolic profile in patients with newly diagnosed hypertension. *Arterial Hypertension* 2014; 23: 36-45.**

*Aim:* Thalassemia minor (Tm), the b-thalassemia carrier state, is followed by favorable lipidemic profile and seems to protect against myocardial infarction mainly in men. However, the cardiovascular risk factor (CRF) and metabolic profile of these subjects has not been thoroughly addressed, although it is not known whether gender differences are involved.

*Methods:* We evaluated CRFs, metabolic parameters and risk-prediction equations along with renal function and selected echocardiographic indices in 23.680 consecutive subjects, that is, 11.192 women and



12.488 men, with newly diagnosed hypertension according to the presence or absence of Tm.

**Results:** Of 23.680 patients, 548 (2.3%) had Tm. Compared with patients without Tm, Tm cases had similar gender distribution, age, body mass index and blood pressure. Besides having a better lipidemic profile, Tm patients were less frequently smokers (25% vs 32%,  $p < 0.001$ ), had a lower prevalence of metabolic syndrome (26% vs 39%,  $p < 0.001$ ) and lower HeartSCORE and INTERHEART scores ( $p < 0.001$ ). Tm patients also had lower levels of fibrinogen and plasminogen activator inhibitor-1 ( $p < 0.001$ ), lower serum creatinine and higher estimated glomerular filtration rate ( $p < 0.001$ ), lower prevalence of left ventricular hypertrophy (35% vs 48%,  $p < 0.001$ ) and higher total and mid-wall fractional shortening ( $p = 0.03$  and  $p < 0.001$ , respectively). Most of these differences were consistent in both genders, whereas the HeartSCORE and the echo indices were significantly better in Tm only in women.

**Conclusion:** Among patients with newly diagnosed hypertension, those with Tm have a better overall CRF and metabolic profile, beyond the well-known differences in serum lipids. Compared with men, women seem to be at least equally protected.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet* 2012; 379: 373-383.
- Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associated with hemoglobinopathies: prevalent but overlooked. *Circulation* 2011; 123: 1227-1232.
- Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation* 2011; 124: 2253-2263.
- Loukopoulos D. Current status of thalassemia and the sickle cell syndromes in Greece. *Semin Hematol* 1996; 33: 76-86.
- Gallerani M, Scapldi C, Cicognani I, Ricci A, Martinelli L, Cappato R, et al. Thalassemia trait and myocardial infarction: low infarction incidence in male subjects confirmed. *J Intern Med* 1991; 230: 109-111.
- Crowley JP, Sheth S, Capone RJ, Schilling RF. A paucity of thalassemia trait in Italian men with myocardial infarction. *Acta Haematol* 1987; 78: 249-251.
- Wang CH, Schilling RF. Myocardial infarction and thalassemia trait: an example of heterozygote advantage. *Am J Hematol* 1995; 49: 73-75.
- Tassiopoulos T, Stamatelou G, Zakopoulos N, Fessas P, Eliopoulos GD. Low incidence of acute myocardial infarction in beta-thalassaemia trait carriers. *Haematologia (Budap)* 1995; 26: 199-203.
- Namazi MR. Minor thalassemia as a protective factor against cerebrovascular accidents. *Med Hypotheses* 2002; 59: 361-362.
- Fessas P, Stamatoyannopoulos G, Keys A. Serum cholesterol and thalassemia trait. *Lancet* 1963; 1: 1182-1183.
- Maioli M, Pettinato S, Cherchi GM, Giraudi D, Pacifico A, Pupita G, et al. Plasma lipids in b-thalassemia minor. *Atherosclerosis* 1989; 75: 245-248.
- Altamentova SM, Marva E, Shaklai N. Oxidative interaction of unpaired hemoglobin chains with lipids and proteins: a key for modified serum lipoproteins in thalassemia. *Arch Biochem Biophys* 1997; 345: 39-46.
- Calandra S, Bertolini S, Pes GM, Deiana L, Tarugi P, Pisciotto L, et al. Beta-thalassemia is a modifying factor of the clinical expression of familial hypercholesterolemia. *Semin Vasc Med* 2004; 4: 271-278.
- Karimi M, Marvasti VE, Motazedian S, Sharifian M. Is b-thalassemia trait a protective factor against hypertension in young adults? *Ann hematol* 2006; 85: 29-31.
- Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, Tzamou V, Triantafyllou A, Theodosiadis G, et al. Ambulatory blood pressure profile in hypertensive patients with b-thalassemia minor. *Hypertens Res* 2011; 34: 253-256.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
- McGorrian C, Yusuf S, Islam S, Jung H, Rangarajan S, Avezum A, et al. Estimating modifiable coronary heart disease risk in multiple regions of the world: the INTERHEART Modifiable Risk Score. *Eur Heart J* 2011; 32: 581-589.
- Tassiopoulos S, Deftereos S, Konstantopoulos K, Farmakis D, Tsironi M, Kyriakidis M, et al. Does heterozygous beta-thalassemia confer a protection against coronary artery disease? *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 467-470.
- Hashemi M, Shirzadi E, Talaei Z, Moghadas L, Shaygannia I, Yavari M, et al. Effect of heterozygous beta-thalassaemia trait on coronary atherosclerosis via coronary artery disease risk factors: a preliminary study. *Cardiovasc J Afr* 2007; 18: 165-168.
- Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. *Circulation* 2002; 106: 2561-2566.
- Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, Diamanti-Kandarakis E, Matzourani M, Fragodimiri C, et al. Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients. *Atherosclerosis* 2007; 191: 427-432.
- Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnormalities resembling pseudoxanthoma elasticum in b thalassemia and the sickling syndromes. *Blood* 2002; 99: 30-35.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-210.

25. Miller AB. Aldosterone antagonism in heart failure. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 605-609.
26. Ghosh AK, Vaughan DE. PAI-1 in tissue fibrosis. *J Cell Physiol* 2012; 227: 493-507.
27. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E, Hatziliami A, Joussef J, et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. *Blood* 2001; 97: 3411-3416.
28. Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in thalassemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica* 2007; 92: 658-665.
29. Aessopos A, Deftereos S, Farmakis D, Corovesis C, Tassiopoulos S, Tsironi M, et al. Cardiovascular adaptation to chronic anemia in the elderly: an echocardiographic study. *Clin Invest Med* 2004; 27: 265-273.
30. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000; 102: 1634-1638.
31. Okwuosa TM, Klein O, Chan C, Jenny NS, Schreiner P, Green D, et al. 13-year longterm associations between changes in traditional cardiovascular risk factors and changes in fibrinogen levels: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Atherosclerosis* 2013; 226: 214-219.
32. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2003; 168: 351-358.
33. Sundell IB, Nilsson TK, Hallmans G, Hellsten G, Dahlén GH. Interrelationships between plasma levels of plasminogen activator inhibitor, tissue plasminogen Q7 activator, lipoprotein (a), and established cardiovascular risk factors in a northSwedish population. *Atherosclerosis* 1989; 80: 9-16.
34. De Taeye B, Smith LH, Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1: a common denominator in obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 149-154.
35. Anchaisuksiri P, Atichartakarn V, Aryurachai K, Archararit N, Chuncharunee S, Tiraganjana A, et al. Hemostatic and thrombotic markers in patients with hemoglobinE/beta-thalassemia disease. *Am J Hematol* 2007; 82: 1001-1004.