

Κλινική Έρευνα

Στηθαγχικό Άλγος με Φυσιολογική Στεφανιογραφία σε Υπερτασικούς Ασθενείς. Ο Ρόλος της Αυξημένης Αορτικής Σκληρίας

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Α. ΣΤΑΚΟΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Ν. ΤΖΙΑΚΑΣ¹, ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΧΑΛΙΚΙΑΣ¹, ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ ΜΗΤΡΟΥΣΗ¹, ΧΡΙΣΤΙΝΑ ΤΣΙΓΑΛΟΥ¹, ΧΑΡΙΣΙΟΣ ΜΠΟΥΝΤΟΥΛΑΣ²

¹Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Π.Γ. Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, ²Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Έρευνών, Ακαδημία Αθηνών

Λέξεις ευρετηρίου:
Στηθάγχη, αορτή, ταχύτητα σφυγμικού κύματος, κολλαγόνο.

Ημερ. παραλαβής εργασίας:
8 Νοεμβρίου 2011
Ημερ. αποδοχής:
20 Δεκεμβρίου 2011

Διεύθυνση
Επικοινωνίας:
Δημήτριος Α. Στάκος

Δημοκρίτειο
Πανεπιστήμιο Θράκης,
Αλεξανδρούπολη
Π.Γ.Ν.
Αλεξανδρούπολης,
681 00 Δραγιάνα,
Αλεξανδρούπολη
e-mail: dstakos@med.duth.gr

Εισαγωγή: Στηθάγχη προσπαθείας παρατηρείται κάποιες φορές σε άτομα με φυσιολογική στεφανιογραφία, ιδιαίτερα σε υπερτασικούς ασθενείς. Η υπέρταση συχνά συνοδεύεται από αυξημένη αορτική σκληρία ως αποτέλεσμα εναπόθεσης κολλαγόνου. Στην παρούσα μελέτη συσχετίστηκε η εμφάνιση στηθαγχικού άλγους κόπωσης με τις διαταραχές της ελαστικότητας της αορτής και με δείκτες του μεταβολισμού του κολλαγόνου σε υπερτασικούς ασθενείς.

Μέθοδοι: Μελετήθηκαν 97 υπερτασικοί ασθενείς με φυσιολογική στεφανιογραφία. Παρά το ότι όλοι είχαν φυσιολογική απεικόνιση στο σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, οι 43 εμφάνισαν πόνο στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης (ομάδα στηθάγχης) ενώ οι 54 όχι (ομάδα ελέγχου). Μετρήθηκε η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, η συγκέντρωση των αμινο-τελικών πεπτιδίων του προ-κολλαγόνου τύπου I (PINP) στο πλάσμα ως δείκτης της σύνθεσης του κολλαγόνου, η συγκέντρωση των τελικών πεπτιδίων (CITP) στο πλάσμα ως δείκτης της αποδόμησης του κολλαγόνου τύπου I, η συγκέντρωση της προ-μεταλλοπρωτεϊνάσης-1 (proMMP-1) που διασπά το κολλαγόνο και η συγκέντρωση του ιστικού αναστολέα της, TIMP-1.

Αποτελέσματα: Η ομάδα της στηθάγχης είχε υψηλότερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, υψηλότερα επίπεδα PINP και λόγου PINP/CITP, καθώς και χαμηλότερα επίπεδα proMMP-1/TIMP-1. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ($t=2,53$ με $p=0,02$) και τα επίπεδα του PINP ($t=2,42$ με $p=0,02$) σχετίστηκαν με την παρουσία στηθάγχης στην πολυ-παραγοντική ανάλυση.

Συμπεράσματα: Υπερτασικοί ασθενείς με στηθάγχη προσπαθείας και φυσιολογική στεφανιογραφία έχουν αυξημένη αορτική σκληρία σε σχέση με υπερτασικούς που δεν εμφανίζουν στηθαγχικά ενοχλήματα στην κόπωση. Διαταραχές στην ομοίωση του αορτικού κολλαγόνου ενδέχεται να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην ύπαρξη αυξημένης σκληρίας σε αυτούς τους ασθενείς.

Στηθάγχη κόπωσης αναφέρεται συχνά από υπερτασικούς ασθενείς, κάποιιοι από τους οποίους έχουν αγγειογραφικά φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία. Πολλοί μηχανισμοί έχουν προταθεί για να εξηγήσουν το φαινόμενο.¹ Κυρίως οι μηχανισμοί αυτοί αναφέρονται σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία των επικαρδιακών στεφανιαίων αρτηριών και σε δυσλειτουργία της στεφανιαίας μικρο-κυκλοφορίας.²⁻⁵ Σε πε-

ριπτώσεις με φυσιολογική αιμάτωση του μυοκαρδίου ωστόσο, θα πρέπει να αναζητηθούν άλλα αίτια εκτός της δυσλειτουργίας της στεφανιαίας κυκλοφορίας. Η πιθανότητα ύπαρξης στηθαγχικού άλγους αορτικής αιτιολογίας αν και έχει αναφερθεί κατά καιρούς, δεν έχει διερευνηθεί σε βάθος.⁶⁻⁸

Ο αορτικός πόνος σε περιπτώσεις καταιστροφικών συνδρόμων-όπως ο οξύς διαχωρισμός της αορτής, το ενδο-τοιχωμα-

τικό αιμάτωμα και το διατιτραίνων αορτικό έλκος αποτελεί σημείο-κλειδί για τη διάγνωση τους και έχει επαρκώς τονιστεί στην κλινική πράξη. Είναι όμως λιγότερο γνωστό ότι θωρακικό στηθαγοειδές άλγος προκαλεί και μία ανατομικά φυσιολογική, αλλά λειτουργικά παθολογική (π.χ. «σκληρή») αορτή. Μία τέτοια αορτή είναι λιγότερο διατατή και, για το λόγο αυτό μία αύξηση της ενδο-αυλικής πίεσης (αρτηριακής πίεσης) προκαλεί αυξημένη τάση και διέγερση των νευρικών ινών του τοιχώματος της αορτής προκαλώντας πόνο.⁹

Εμείς όπως και άλλοι ερευνητές έχουμε προηγουμένως δείξει ότι η αυξημένη αορτική σκληρία σε υπερτασικούς ασθενείς σχετίζεται με διαταραχή στην ομοιοστάση του κολλαγόνου τύπου I.¹⁰ Δείκτες που αντανακλούν την σύνθεση του κολλαγόνου βρέθηκαν αυξημένοι πιθανολογώντας την συσσώρευση κολλαγόνου στο αορτικό τοίχωμα.¹¹⁻¹²

Στην παρούσα μελέτη υποθέσαμε ότι η αυξημένη αορτική σκληρία σχετίζεται με την εμφάνιση στηθαγικού άλγος σε υπερτασικούς ασθενείς με φυσιολογική στεφανιογραφία και στηθάγχη κόπωσης. Επιπλέον, μετρήθηκαν και οι δείκτες του μεταβολισμού του κολλαγόνου για πιθανές διαφορές με τους ασθενείς χωρίς στηθάγχη.

Μέθοδοι

Πληθυσμός της μελέτης

Ασθενείς υποψήφιοι για τη μελέτη ήταν όσοι υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2008 έως Δεκέμβριος 2009 στο Νοσοκομείο μας. Στο διάστημα αυτό πραγματοποιήθηκαν 3.146 στεφανιογραφίες. Μία ομάδα από 526 ασθενείς είχαν αγγειογραφικά φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες και 385 από αυτούς έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση. Οι τελευταίοι αυτοί ασθενείς υπεβλήθησαν και σε ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο μετά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Ασθενείς με ηλικία >70 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, ιστορικό οστεοπόρωσης, σοβαρή υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, επηρεασμένη συστολική λειτουργία αριστεράς κοιλίας (Κλάσμα εξωθήσεως <40%), βαλβιδική νόσο της καρδιάς και αυξημένες διαστάσεις ανιούσας αορτής (>32 mm για τους άνδρες και >28 mm για τις γυναίκες) και/ή επέμβαση στην αορτή εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.¹³ Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας ορίστηκε ως μάζα >150 g/m² για τους άνδρες και >120 g/m² για τις γυναίκες.¹⁴

Οι 164 ασθενείς που πληρούσαν όλα αυτά τα

κριτήρια υποβλήθηκαν σε δοκιμασία κόπωσης με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου εκτός από 18 άτομα που δεν δέχθηκαν να συνεχίσουν τη μελέτη. Εκατόν πέντε ασθενείς είχαν φυσιολογικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, αλλά μόνο σε 97 από αυτούς οι πληροφορίες από τη δοκιμασία ήταν αξιόπιστες και αξιοποιήσιμες. Από αυτούς 43 παραπονέθηκαν για στηθαγικό άλγος στη διάρκεια της δοκιμασίας κόπωσης ενώ 54 δεν ανέφεραν πόνο.

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του Νοσοκομείου μας. Γραπτή συγκατάθεση μετά από ενημέρωση δόθηκε από τους ασθενείς που συμμετείχαν.

Κλινική εξέταση και καρδιολογικός έλεγχος

Μετά τη λήψη του ιστορικού ακολούθησε πλήρης κλινική εξέταση με μέτρηση του βάρους και ύψους των ασθενών. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με σφυγμομανόμετρο με τα άτομα σε ήρεμη καθιστή θέση για 5 λεπτά. Έγιναν δύο μετρήσεις και ο μέσος όρος χρησιμοποιήθηκε στις αναλύσεις.

Η δοκιμασία κοπώσεως έγινε με το κλασικό πρωτόκολλο Bruce με τους ασθενείς να βαδίζουν σε κυλιόμενο τάπητα με κλιμακωτά αυξανόμενο φορτίο. Η αρτηριακή πίεση μετρούνταν κάθε 3 λεπτά μέχρι τη διακοπή της δοκιμασίας και για 9 λεπτά κατά τη φάση της ανάνηψης εκτός αν έπεφτε στα φυσιολογικά επίπεδα νωρίτερα. Στο επίπεδο της μέγιστης άσκησης χορηγούνταν στους ασθενείς μία δόση 3 mCi Thallium-201 ενδοφλεβίως. Απεικόνιση του μυοκαρδίου γινόταν σε 3 λεπτά και μετά από 3 ώρες. Η απεικόνιση περιελάμβανε τομές σε βραχύ και επιμήκη άξονα.

Το ηχοκαρδιογράφημα διενεργήθηκε με ηχοκαρδιογράφο GE VingMed System 5. Η μάζα της αριστεράς κοιλίας και η λειτουργικότητα της μετρήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της American Society of Echocardiography.^{15,16}

Οι ελαστικές ιδιότητες της αορτής μετρήθηκαν με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος της αορτής μεταξύ καρωτίδας-μηριαίας αρτηρίας (Actor Medical, Sydney Australia) με μέθοδο που προηγουμένως έχουμε περιγράψει.¹⁰

Δείκτες μεταβολισμού του κολλαγόνου

Μετρήθηκαν οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα των ελεύθερων πεπτιδίων του αμινο-τελικού άκρου του προ-κολλαγόνου τύπου I (PINP) τα οποία αποτελούν δείκτη της σύνθεσης του κολλαγόνου, των τε-

λικών πεπτιδίων του κολλαγόνου τύπου I (CITP) που αποτελούν δείκτη της αποδόμησης του κολλαγόνου, η συγκέντρωση της προ-μεταλλο-πρωτεϊνάσης-1 (ProMMP-1) και του ιστικού αναστολέα της TIMP-1 με ανοσολογικές μεθόδους.^{10,17,18}

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε με το πρόγραμμα SPSS (Statistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA, Version 11-0). Οι μετρήσεις παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± 1 τυπική απόκλιση (SD) για συνεχείς τιμές. Η κατανομή ελέγχθηκε με το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή συγκρίθηκαν με Student's t-test. Δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή συγκρίθηκαν με Mann-Whitney U-test. Για απλή γραμμική συσχέτιση χρησιμοποιήθηκε το Pearson's correlation coefficient r. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση έγινε για να ανευρεθούν παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με την εμφάνιση στη-

θαγγικού άλγους. Η ανάλυση έγινε με τη μέθοδο της διαγραφής παραγόντων κατά βήματα, αφού όλοι οι παράγοντες με πιθανή συμμετοχή στην εμφάνιση στηθάγχης είχαν προηγουμένως εισαχθεί στο αρχικό μοντέλο. Κάθε φορά διαγραφόταν και ένας παράγοντας κρατώντας στο τέλος στο μοντέλο αυτού που παρέμεναν στατιστικώς σημαντικοί. Σε άλλο μοντέλο, έγινε είσοδος μεταβλητών με forced entry, όπως η λήψη αντιυπερτασικών του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (αναστολείς MEA, αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης) για να βρεθούν πιθανές επιδράσεις τους στα αποτελέσματα. Συσχετίσεις μεταξύ τεταρτημορίων της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος και των δεικτών του μεταβολισμού του κολλαγόνου έγιναν με τη μέθοδο ANOVA.

Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά και κλινικά στοιχεία του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι στην ηρεμία και στη δι-

Πίνακας 1. Δημογραφικά δεδομένα και κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

Παράμετρος	Στηθάγχη n=43	Ομάδα ελέγχου n=54	p
Ηλικία (έτη)	62 ± 7	61 ± 7	0,28
Φύλο (% Α)	35	38	0,77
Ύψος (cm)	168,7 ± 4,3	172,2 ± 4,8	0,34
BMI (Kg/m ²)	26,7 ± 3,2	27,1 ± 3,2	0,42
Κάπνισμα (%)	13	12	0,88
Μάζα αριστεράς κοιλίας (gr/m ²)	98,3 ± 14,6	96,1 ± 13,2	0,67
Διάμετρος αορτής (mm)	29,3 ± 1,5	29,7 ± 1,7	0,42
Δια-μυρσοειδική ροή E/A	0,89 ± 0,22	0,93 ± 0,23	0,16
Ολική χοληστερόλη (mg/dL)	211,8 ± 48,7	205,3 ± 45,2	0,27
LDL χοληστερόλη (mg/dL)	130,7 ± 31,3	126,8 ± 27,4	0,33
HDL χοληστερόλη (mg/dL)	55,7 ± 10,0	55,2 ± 13,5	0,40
TG (mg/dL, median-interquartile range)	116,0 (86,0-277,2)	133,7 (93,9-284,3)	0,61
CRP (mg/dl)	0,68 ± 0,20	0,66 ± 0,21	0,72
ΤΣΚ αορτής (μ/δευτ)	11,8 ± 2,6	10,3 ± 1,8	0,04
PINP (ng/mL)	31,3 ± 7,1	24,6 ± 6,2	0,02
CITP (ng/mL)	0,28 ± 0,08	0,32 ± 0,11	0,18
PINP/CITP	118,4 ± 16,6	87,7 ± 13,2	0,04
proMMP-1 (ng/mL)	5,3 ± 1,1	4,7 ± 1,0	0,07
TIMP-1 (ng/mL)	18,9 ± 4,1	22,7 ± 4,3	0,11
Λόγος proMMP-1 / TIMP-1	0,8 ± 0,19	0,3 ± 0,12	0,04
β-αναστολείς (%)	45,6	47,2	0,27
Αναστολείς MEA (%)	38,2	39,8	0,23
Ανταγωνιστές των υποδοχέων AT 1 (%)	42,4	44,9	0,09
Αναστολείς ασβεστίου (%)	38,2	36,5	0,38
Διουρητικά (%)	33,7	33,1	0,50

BMI: δείκτης μάζας σώματος, LDL: χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, HDL: υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη, TG: τριγλυκερίδια, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΤΣΚ: ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην αορτή, PINP: ελεύθερα πεπτιδία του αμινο-τελικού άκρου του προ-κολλαγόνου τύπου I, CITP: τελικά πεπτιδία του κολλαγόνου τύπου I, TIMP-1: ιστικός αναστολέα της μεταλλο-πρωτεϊνάσης-1, proMMP-1: προ-μεταλλο-πρωτεϊνάση-1, MEA: μετααρτεπτικό ένζυμο αγγειοτενσίνης, AT1: υποδοχείς αγγειοτενσίνης II.

Πίνακας 2. Αιμοδυναμικές παράμετροι σε ηρεμία και σε μέγιστη κόπωση.

Παράμετρος	Στηθάγγη	Ομάδα ελέγχου	p
ΣΑΠ ηρεμίας (mmHg)	135.5 ± 13.0	132.0 ± 14.5	0.31
ΔΑΠ ηρεμίας (mmHg)	80.0 ± 9.0	85.0 ± 9.0	0.75
Μέση ΑΠ ηρεμίας (mmHg)	98.6 ± 13.3	98.8 ± 13.5	0.82
ΣΑΠ μέγιστη κόπωση (mmHg)	185.5 ± 14.0	180.5 ± 11.5	0.38
ΔΑΠ μέγιστη κόπωση (mmHg)	90.0 ± 9.5	95.5 ± 10.0	0.04
ΚΣ ηρεμίας (/λεπτ)	67 ± 12	72 ± 14	0.44
ΚΣ μέγιστη κόπωση (/λεπτ)	149.6 ± 16.8	152.2 ± 17.0	0.60
Χρόνος κόπωσης (λ:δευτερο)	6:16 ± 2:07	6:54 ± 2:16	0.22
METS	8.3 ± 2.3	8.8 ± 2.5	0.27

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΣ: καρδιακή συχνότητα, METS: μεταβολικά ισοδύναμα (Metabolic Equivalents of Task)

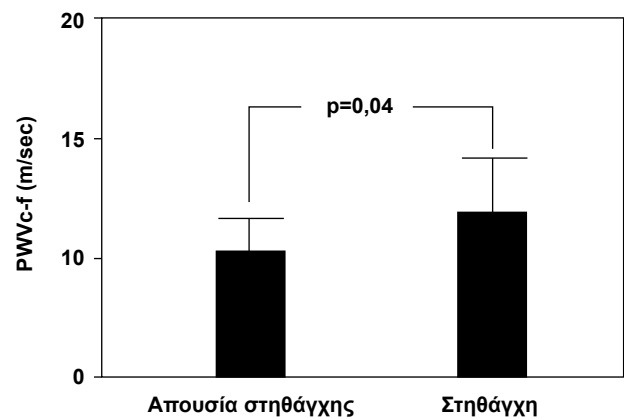
άρκεια της κόπωσης παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Η καρδιακή συχνότητα και η συστολική αρτηριακή πίεση ήταν παρόμοιες στις δύο ομάδες τόσο στην ηρεμία όσο και κατά τη διάρκεια της κόπωσης.

Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος και οι δείκτες του μεταβολισμού του κολλαγόνου

Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που εμφάνισαν πόνο σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Εικόνα 1). Τα επίπεδα πλάσματος του PINP ήταν επίσης υψηλότερα σε αυτούς τους ασθενείς ενώ τα επίπεδα του CITP δεν διέφεραν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Παρόλα αυτά ο λόγος PINP/CITP ήταν σημαντικά υψηλότερος στη ομάδα που ανέφερε πόνο. Τα επίπεδα των TIMP-1 και proMMP-1 δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, ενώ ο λόγος proMMP-1/TIMP-1 ήταν υψηλότερος σε αυτούς που ανέφεραν στηθάγγη (Εικόνα 2).

Στο μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης όπου εισήχθησαν η ηλικία, το φύλο, η μέγιστη συστολική πίεση στην κόπωση, η μάζα της αριστεράς κοιλίας, και το κάπνισμα, φάνηκε πως τα επίπεδα του PINP ($t=5,20$ με $p=0,02$), η διαστολική πίεση στην κόπωση ($t=4,72$ με $p=0,03$) και η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ($t=4,60$ με $p=0,03$) συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με την παρουσία στηθαγγχικού άλγους στην κόπωση στον πληθυσμό της μελέτης.

Μετά την είσοδο στο μοντέλο της λήψης φαρμάκων που επηρεάζουν το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης καθώς και άλλων αντιυπερτασικών η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ($t=2,53$ με $p=0,02$) και τα επίπεδα του PINP ($t=2,42$ με $p=0,02$) παρέμειναν σε συσχέτιση με την εμφάνιση του πόνου. Αντίθετα καμία συσχέτιση δεν φάνηκε να υπάρχει με τα φάρμακα αυτά (αναστολείς ΜΕΑ: $t=-1,28$ με $p=0,20$ και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης: $t=-0,93$ με $p=0,35$).



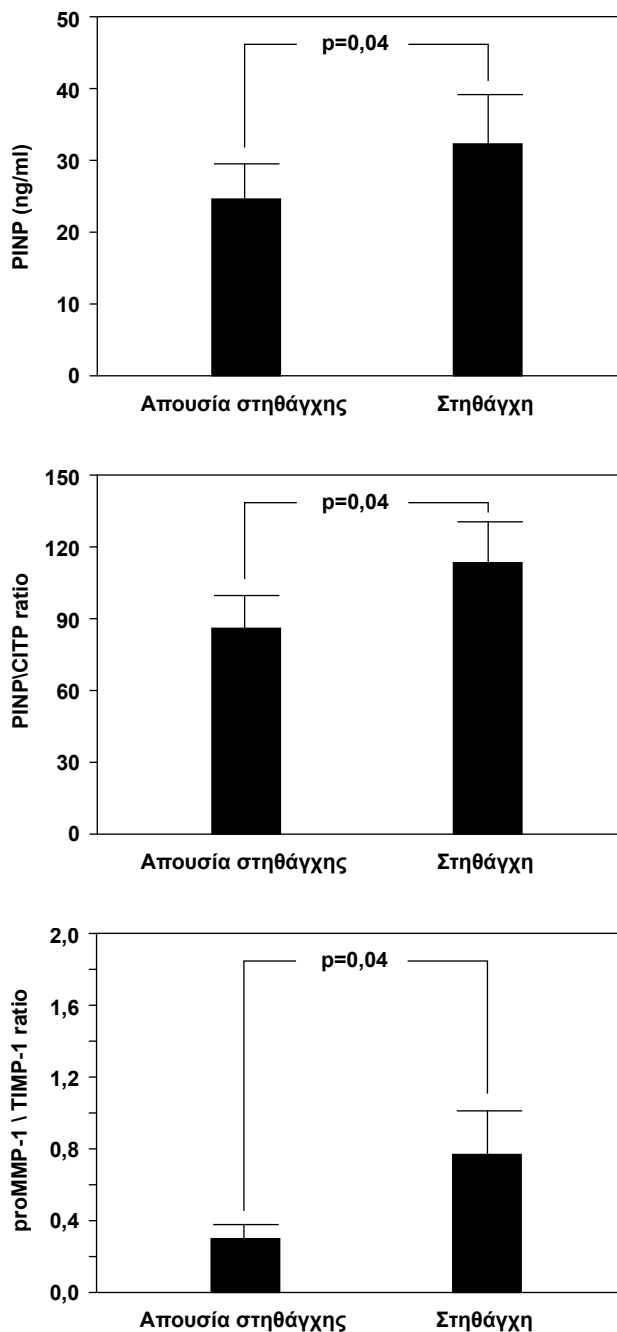
Εικόνα 1. Η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ) ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς που ανέφεραν στηθαγγχικό άλγος κοπώσεως σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Συσχετίσεις μεταξύ δεικτών μεταβολισμού του κολλαγόνου και ταχύτητας σφυγμικού κύματος της αορτής

Χρησιμοποιώντας τεταρτημόρια της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αυτού και του PINP (ANOVA, $p=0,02$) καθώς και του λόγου proMMP-1/TIMP-1 (ANOVA, $p=0,03$). Τα επίπεδα του PINP συσχετίστηκαν επίσης με την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος ανεξάρτητα από άλλες παραμέτρους (ηλικία, φύλο, συστολική αρτηριακή πίεση, κάπνισμα, επίπεδα λιπιδίων) στην πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση ($t=2,34$ με $p=0,02$).

Συζήτηση

Ένα ποσοστό ασθενών που αναφέρουν στηθάγγη κατά τη διάρκεια της κόπωσης έχουν αγγειογραφικά φυσιολογικές στεφανιαίες αρτηρίες.¹⁹ Πολλοί μηχανισμοί έχουν επιστρατευτεί για την εξήγηση του



Εικόνα 2. Τα επίπεδα του PINP, του λόγου PINP/CITP και του λόγου proMMP-1/TIMP-1 ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς που ανέφεραν στηθαγχικό άλγος κοπώσεως σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. PINP: ελεύθερα πεπτιδία του αμινο-τελικού άκρου του προ-κολλαγόνου τύπου I, CITP: τελικά πεπτιδία του κολλαγόνου τύπου I, TIMP-1: ιστικός αναστολέα της μεταλλο-πρωτεϊναισης-1, proMMP-1: προ-μεταλλο-πρωτεϊναιση-1.

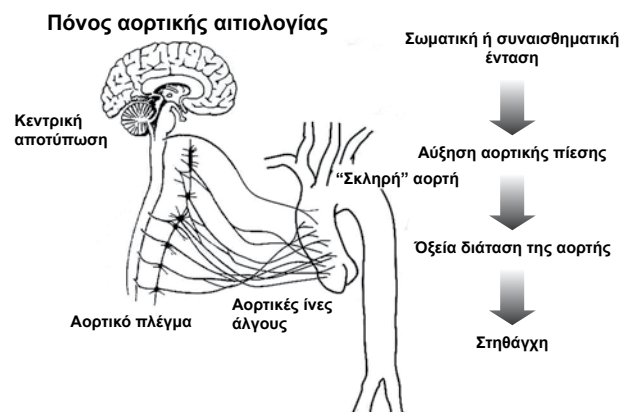
φαινομένου, ιδιαίτερα στα υπερτασικά άτομα.^{2-5,20} Η αυξημένη αορτική σκληρία ως αιτία θωρακικού πόνου δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Η παρούσα μελέτη

έδειξε ότι υπερτασικοί ασθενείς με στηθαγχικό άλγος στην κόπωση έχουν αυξημένη αορτική σκληρία σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Επίσης, επιβεβαιώθηκε ότι διαταραχές στο μεταβολισμό του κολλαγόνου σχετίζονται με μεταβολές στην αορτική σκληρία.

Η αυξημένη αορτική σκληρία μπορεί να προκαλέσει στηθαγχικό άλγος με πολλούς μηχανισμούς (Εικόνα 3). Αρχικά, μία απότομη αύξηση της αορτικής συστολικής πίεσης μπορεί-αυξάνοντας την τοιχωματική τάση σε μία μη ελαστική αορτή-να ερεθίσει τις νευρικές ίνες του πόνου και να προκαλέσει στηθαγχικό άλγος.^{6,9} Ο έξω χιτώνας της αορτής περιέχει νευρικές ίνες του πόνου οι οποίες βρίσκονται σε κοντινή απόσταση από την καρδιά. Κλινικά και πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι διάταση της αορτής εκ των έσω προκαλεί πόνο όπως χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια αγγειοπλαστικής με μπαλόνι σε περιπτώσεις στένωσης του ισθμού αορτής.²¹

Δεύτερον, η αυξημένη αορτική σκληρία και η εξ' αυτής ελαττωμένη διαστολική αρτηριακή πίεση μπορεί να οδηγήσει σε οριακή υπενδοκάρδια ισχαιμία και στηθάγχη.²² Όντως, οι ασθενείς της μελέτης με αναφερόμενη στηθάγχη είχαν χαμηλότερη μέση διαστολική πίεση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Όμως η κεντρική διαστολική πίεση δεν ήταν δυνατόν να μετρηθεί στη διάρκεια της κόπωσης. Ακόμη, δεν είναι γνωστό αν το επίπεδο πτώσης της διαστολικής πίεσης είναι ικανό να προκαλέσει ισχαιμία ενώ και οι ασθενείς της μελέτης είχαν φυσιολογική απεικόνιση με σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου (εκ πρωτοκόλλου).

Τρίτον, η αυξημένη αορτική σκληρία μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχές στην στεφανιαία μι-



Εικόνα 3. Σχηματική παράσταση της θεωρίας του αορτικού πόνου. Τα νεύρα της αορτής (nervi vascularis) λειτουργούν ως κεντρομόλες αισθητικές ίνες που μεταφέρουν το αίσθημα του πόνου μέσω του αορτικού πλέγματος και των συμπαθητικών αλύσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Πίνακας 3. Πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με παράγοντες που σχετίζονται με την παρουσία στηθάγγης (ordinal, R2=0.46, p=0.0006).

Παράμετρος	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
PINP	-0,256008	0,1123019	5,20	0,0226*
ΔΑΠ μέγιστη κόπωση	0,101531	0,0467561	4,72	0,0299*
ΤΣΚ	-0,7402193	0,3450624	4,60	0,0319*
PINP/CITP	0,01420762	0,0124805	1,30	0,2550
Φύλο	1,25452702	1,1826281	1,13	0,2888
Ηλικία	-0,0916179	0,0887522	1,07	0,3019
pro-MMP1	0,23991606	0,2382081	1,01	0,3139
Μάζα αριστεράς κοιλίας	0,01939661	0,0239705	0,65	0,4184
Pro-MMP-1 /TIMP-1	0,33589662	0,7477415	0,20	0,6533

PINP: ελεύθερα πεπτιδία του αμινο-τελικού άκρου του προ-κολλαγόνου τύπου I, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΤΣΚ: ταχύτητα σφυγμικού κύματος στην αορτή, PINP: ελεύθερα πεπτιδία του αμινο-τελικού άκρου του προ-κολλαγόνου τύπου I, CITP: τελικά πεπτιδία του κολλαγόνου τύπου I, proMMP-1: προ-μεταλλο-πρωτεϊνάση-1, TIMP-1: ιστικός αναστολέα της μεταλλο-πρωτεϊνάσης-1.

κρο-κυκλοφορία (αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις) και από ελαττωμένη στεφανιαία εφεδρεία.^{2-5,20} Κλινικώς οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν στηθάγγη στην κόπωση με φυσιολογικά επικαρδιακά στεφανιαία αγγεία στην στεφανιογραφία. Ωστόσο, μελέτη της μικρο-κυκλοφορίας και μέτρηση στεφανιαίας εφεδρείας δεν έγινε στον πληθυσμό της μελέτης.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι διαταραχές του μεταβολισμού του κολλαγόνου τέτοιες που προάγουν την «άτακτη» εναπόθεση του, ενδέχεται να σχετίζονται με μεταβολές στις ελαστικές ιδιότητες της αορτής μέσω διαδικασιών που συνιστούν την αγγειακή αναδιαμόρφωση.^{10,12,23-26} Και στην παρούσα μελέτη φάνηκε ότι οι δείκτες σύνθεσης του κολλαγόνου τύπου I υπερέιχαν στην ομάδα της στηθάγγης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου επιβεβαιώνοντας τις προηγούμενες παρατηρήσεις.²⁷⁻²⁹

Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη έχει πολλούς και σοβαρούς περιορισμούς κυρίως λόγω της φύσης της υπόθεσης που έθεσε. Είναι δύσκολο να αξιολογηθεί μία υποκειμενική αίσθηση (άλγος) ιδιαίτερα όταν δεν το συνοδεύουν αντικειμενικά ευρήματα. Επίσης είναι δύσκολο να βρεθεί μεγάλος πληθυσμός που να πληρεί τα κριτήρια που τέθηκαν και για αυτό το λόγο ο πληθυσμός ήταν περιορισμένος. Επιπλέον, υπάρχει μία ενδογενής δυσκολία στη χρήση των δεικτών του μεταβολισμού του κολλαγόνου στο πλάσμα λόγω της φύσης τους.³⁰ Το κολλαγόνο υπάρχει σε αφθονία στον οργανισμό και είναι δύσκολο να αξιολογηθεί αν οι μετρούμενοι δείκτες στο πλάσμα αντιπροσωπεύουν μόνο το αορτικό κολλαγόνο. Έγινε βέβαια προσπάθεια να μη συμπεριληφθούν στη μελέτη ασθενείς με υπερ-

τροφία της αριστεράς κοιλίας, γνωστή οστεοπόρωση, καρδιακή ανεπάρκεια ή άλλες καταστάσεις που μπορούσαν να επηρεάσουν τις μετρήσεις των δεικτών και τα αποτελέσματα της μελέτης. Τελικώς, αν και είναι δύσκολο να αποφανθεί κανείς ότι ο πόνος προέρχεται από μία σκληρή αορτή, τα αποτελέσματα μας έδειξαν ότι υπερτασικοί ασθενείς με στηθάγγη κόπωσης και φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία έχουν αυξημένη αορτική σκληρία, είτε αυτό αποτελεί την αιτία και την πηγή του πόνου είτε είναι κάποιος δείκτης που υπονοεί κάποια μορφή ήπια ισχαιμία η οποία ευθύνεται για τη στηθάγγη των ασθενών αυτών.

Κλινικές προεκτάσεις των ευρημάτων

Ο πόνος αορτικής αιτιολογίας μπορεί να αποτελεί μία ακόμη αιτία στηθαγχικού άλγους σε υπερτασικά άτομα με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, αλλά ενδέχεται να συνυπάρχει με αληθή στηθάγγη και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο αφού και αυτοί έχουν σκληρή αορτή.^{31,32} Επειδή οι υπερτασικοί ασθενείς με αυξημένη αορτική σκληρία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα,^{33,34} η ύπαρξη στηθαγχικού άλγους στην κόπωση σε υπερτασικούς ασθενείς ίσως θα πρέπει να οδηγεί σε μελέτη των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής και ανάλογη αντιμετώπιση. Έχει φανεί ότι καλός έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και η χρήση φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με το σύστημα ρενίνης, αγγειοτενσίνης, αλδοστερόνης βελτιώνουν τις ελαστικές ιδιότητες της αορτής.^{35,36}

Συμπερασματικά, η αυξημένη αορτική σκληρία ενδέχεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην έκλυση στηθαγχικού άλγους στην κόπωση σε υπερτασι-

κά άτομα που δεν έχουν στεφανιαία νόσο και έχουν φυσιολογικό σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου. Διαταραχές στην σύνθεση και την εναπόθεση κολλαγόνου σχετίζονται με μεταβολές των ελαστικών ιδιοτήτων της αορτής. Φαίνεται πως υπάρχουν δύο άκρα στον πόνο αορτικής αιτιολογίας. Στο ένα άκρο βρίσκονται ασθενείς με σοβαρές, οξείες και καταστροφικές καταστάσεις όπως ο αορτικός διαχωρισμός ή η ρήξη της αορτής και στο άλλο άκρο ασθενείς με πόνο ηπιότερης έντασης ο οποίος ενδεχομένως συνδυάζεται με αυξημένη αορτική σκληρία και αφορά ασθενείς με υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, διαβήτη, και μεγάλη ηλικία. Η αναγνώριση και μελέτη αυτού του συνδρόμου μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση, διάγνωση, παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών με σκληρή αορτή και στηθαγχικό πόνο αορτικής αιτιολογίας.

Βιβλιογραφία

1. Yang EH, Lerman A: Angina pectoris with a normal coronary angiogram. *Herz* 2005; 30: 17-25.
2. Brush JE Jr, Cannon RO III, Schenke WH, et al. Angina due to coronary microvascular disease in hypertensive patients without left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1988; 319: 1302-1307.
3. Opherk D, Mall G, Zebe H, et al. Reduction of coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with arterial hypertension and normal coronary arteries. *Circulation*. 1984; 69: 1-7.
4. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, et al. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35: 1654-1660.
5. Nemes A, Forster T, Csanady M. Reduction of coronary flow reserve in patients with increased aortic stiffness. *Can J Physiol Pharmacol*. 2007; 85: 18-22
6. Wooley CF, Sparks EH, Boudoulas H. Aortic Pain: In: *The Aorta: L STRUCTURE, Function and Dysfunction and Diseases*. Informa Healthcare, New York, NY, Boudoulas H, Stefanadis Chr, eds, 2009.
7. Wooley CF, Sparks EH, Boudoulas H. Aortic Pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40: 563-589.
8. Wooley CF, Sparks EH, Boudoulas H. Aortic Pain: the renaissance of cardiovascular pain and the detection of aortopathy. *Herz*. 1999; 24: 140-153.
9. Vlachopoulos C, Alexopoulos N, Tsiamis E, et al. Aortic pain associated with deteriorated aortic elastic properties: An early manifestation of aortopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2006; 47: 176-179.
10. Stakos DA, Tziakas DN, Chalikias GK, et al. Associations between collagen synthesis and degradation and aortic function in arterial hypertension. *Am J Hypertens*. 2010; 23: 488-494.
11. Olsen MH, Christensen MK, Wachtell K, et al. Markers of collagen synthesis is related to blood pressure and vascular hypertrophy: a LIFE substudy. *J Hum Hypertens*. 2005; 19: 301-307.
12. Intengan HD, Schiffrin EL. Structure and mechanical properties of resistance arteries in hypertension: role of adhesion molecules and extracellular matrix determinants. *Hypertension*. 2000; 36: 312-318.
13. Vasan RS, Larson MG, Levy D. Determinants of echocardiographic aortic root size. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1995; 91: 734-740.
14. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, et al. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 956-960.
15. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978; 58: 1072-1083.
16. Boudoulas H. Determination of left ventricular mass in clinical practice. *J Heart Valve Dis*. 1997; 6: 222-227.
17. Weber KT. Monitoring vascular sclerosis in hypertension: a new window of opportunity. *Circulation*. 1998; 98: 498-500.
18. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, et al. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem*. 1993; 39: 635-640.
19. Kemp HG Jr, Vokonas PS, Cohn PF, et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med*. 1973; 54: 735-742.
20. Hasdai D, Holmes DR Jr, Higano ST, et al. Prevalence of coronary blood flow reserve abnormalities among patients with nonobstructive coronary artery disease and chest pain. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73: 1133-1140.
21. Galal O, Halees Z, Qureshi S, et al. The role of balloon dilation of native aortic coarctation in neonates, infants and children. *Cardiol Young*. 1994; 4: 126-130.
22. Coma-Canella, Ortuno F. Comparison of diastolic blood pressure changes with dobutamine and exercise test. *Eur Heart J*. 1992; 13: 1245-1250.
23. Woessner JF. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in connective tissue remodeling. *FASEB J*. 1991; 5: 2145-2154.
24. Intengan HD, Schiffrin EL. Vascular remodeling in hypertension: roles of apoptosis, inflammation and fibrosis. *Hypertension*. 2001; 38: 581-587.
25. Chatzikyriakou SV, Tziakas DN, Chalikias GK, et al. Serum levels of collagen type-I degradation markers are associated with vascular stiffness in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10: 1181-1185.
26. McNulty M, Mahmud A, Spiers P, et al. Collagen type-I degradation is related to arterial stiffness in hypertensive and normotensive subjects. *J Hum Hypertens*. 2006; 20: 867-873.
27. Ishikawa J, Kario K, Matsui Y, et al. Collagen metabolism in extracellular matrix may be involved in arterial stiffness in older hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Hypertens Res*. 2005; 28: 995-1001.
28. Tan J, Hua Q, Xing X, et al. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Hypertens Res*. 2007; 30: 959-963.
29. Flamant M, Placier S, Dubroca C, et al. Role of matrix metalloproteinases in early hypertensive vascular remodeling. *Hypertension*. 2007; 50: 212-218.
30. Lopez B, Gonzalez A, Diez J. Circulating Biomarkers of Collagen Metabolism in Cardiac Diseases. *Circulation*. 2010; 121: 1645-1654.

31. Stefanadis C, Stratos C, Boudoulas H, et al. Distensibility of the ascending aorta: comparison of invasive and non-invasive techniques in healthy men and in men with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1990; 11: 990-996.
32. Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, et al. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1987; 59: 1300-1304.
33. Blacher J, Asmar R, Djane S, et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999; 33: 1111-1117.
34. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: 1318-1327.
35. Benetos A, Lacolley P, Safar ME. Prevention of Aortic Fibrosis by Spinolactone in Spontaneously Hypertensive Rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 1152-1156.
36. Mahmud A, Feely J. Effect of angiotensin II receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens*. 2002; 15: 1092-1095.