

## Ο ρόλος της αρτηριακής υπέρτασης στη στεφανιαία αθηροσκλήρωση Ανεξάρτητος ή επικουρικός παράγοντας κινδύνου;

## The role of arterial hypertension in coronary atherosclerosis Is it really an independent risk factor?

Κ.Χ. Κοσκινάς,<sup>1,2</sup> Ν. Φραγκάκης,<sup>2</sup>  
Α. Καραγιάννης,<sup>2</sup> Γ.Δ. Γιαννόγλου<sup>1</sup>

K.C. Koskinas,<sup>1,2</sup> N. Fragakis,<sup>2</sup>  
A. Karagiannis,<sup>2</sup> G.D. Giannoglou<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α΄ Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,  
Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

<sup>1</sup>1st Cardiology Department, "AHEPA Hospital", Medical School,  
Aristotle University, Thessaloniki

<sup>2</sup>Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική,  
«Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Ιατρική Σχολή, ΑΠΘ,  
Θεσσαλονίκη

<sup>2</sup>2nd Propedeutic Clinic of Internal Medicine, "Hippokrateion"  
Hospital, Medical School, Aristotle University, Thessaloniki,  
Greece

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η στεφανιαία αθηροσκλήρωση αποτελεί μια πολυπαραγοντική διαδικασία που καθορίζεται από τη συνεργική επίδραση διαφόρων συστηματικών παραγόντων κινδύνου, μεταξύ των οποίων ανήκει η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και η δυσλιπιδαιμία. Τα τελευταία χρόνια έχουν μειωθεί οι τιμές-στόχος των λιπιδίων αίματος για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και έχει αναθεωρηθεί η αντίληψη των τιμών χοληστερόλης που είναι πραγματικά προστατευτικές «φυσιολογικές», με αποτέλεσμα να έχει αναθεωρηθεί και η σχετική συνεισφορά κάθε επιμέρους παράγοντα κινδύνου στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η ΑΥ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης και αποτελεί σημαντικό παράγοντα στεφανιαίας νόσου σε κλινικό επίπεδο. Ωστόσο, μια κριτική θεώρηση πειραματικών και κλινικών δεδομένων καταδεικνύει ότι η δράση της ΑΥ στην ανάπτυξη στεφανιαίας

**ABSTRACT:** Coronary atherosclerosis is a complex process determined by the combined effect of multiple risk factors, including arterial hypertension and dyslipidemia. Recently, the reference values for blood lipid levels and the targets for lipid-lowering therapies for prevention of coronary heart disease have progressively lowered, which has modified the appreciation of how individual risk factors contribute to the global cardiovascular risk. Arterial hypertension plays a major role in the pathobiology of atherosclerosis and it is an important risk factor of ischemic heart disease at a clinical level. Nonetheless, a critical appraisal of emerging evidence indicates that the pro-atherogenic effects of arterial hypertension require presence of dyslipidemia. In this review we discuss experimental and clinical evidence suggesting that hypertension augments the pro-atherogenic effects primarily mediated

Η παρούσα εργασία υποστηρίζεται από Υποτροφία της Ελληνικής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης προς τον Κ.Χ. Κοσκινά

The present study was supported by a Scholarship by the Hellenic Atherosclerosis Society to K.C. Koskinas

Κωνσταντίνος Χ. Κοσκινάς, MD, MSc, FESC  
Α΄ Καρδιολογική Κλινική, ΠΓΝ «ΑΧΕΠΑ»,  
Στρ. Κυριακίδη 1, 546 42 Θεσσαλονίκη  
Τηλ/Fax: 2310-994 837  
e-mail: kckoskinas@gmail.com

Konstantinos C. Koskinas, MD, MSc, FESC  
1st Cardiology Department, "AHEPA", University Hospital,  
1 St Kyriakidi street, GR-546 42 Thessaloniki, Greece  
Tel/Fax: (+30) 2310-994 837  
e-mail: kckoskinas@gmail.com

αθηροσκλήρωσης προϋποθέτει τη συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας. Στην παρούσα ανασκόπηση περιγράφουμε πειραματικά και κλινικά δεδομένα που υποδηλώνουν ότι η δράση της ΑΥ στην αθηρογένεση, στην ανατομική εξέλιξη και στην κλινική εκδήλωση στεφανιαίας νόσου παρατηρείται επί συνύπαρξης υψηλών επιπέδων χοληστερόλης. Με δεδομένη την αδιαμφισβήτητη συμβολή της ΑΥ στην αθηροσκλήρωση, τα δεδομένα που παρουσιάζουμε γεννούν την υπόθεση ότι η ΑΥ ενδέχεται να αποτελεί επικουρικό, και όχι ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης. Η αναγνώριση του ακριβούς ρόλου της ΑΥ στην αθηροσκλήρωση θα βοηθούσε όχι μόνο στην πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών που καθορίζουν την αθηρογένεση, αλλά θα μπορούσε επιπλέον να συμβάλει στον καθορισμό του βέλτιστου ορίου ελέγχου της ΑΥ σε ασθενείς με ή χωρίς τη συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου για την αποτελεσματικότερη πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Αρτηριακή υπέρταση, αθηροσκλήρωση, στεφανιαίας νόσου, καρδιαγγειακός κίνδυνος.

by lipoproteins, and that it precipitates the anatomic progression and clinical sequelae of coronary atherosclerosis only in the setting of high blood lipid levels. A better understanding of the contribution of arterial hypertension to the development and progression of coronary atherosclerosis may allow for more effective evaluation of the global risk for coronary artery disease, and may optimize targets of blood pressure control in patients with versus those without dyslipidemia to avert cardiovascular complications.

**Key words:** Arterial hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, cardiovascular risk.

## 1. Εισαγωγή

Η στεφανιαία αθηροσκλήρωση και οι επιπλοκές της αποτελούν βασική και συνεχώς αυξανόμενη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στις σύγχρονες κοινωνίες. Για τον λόγο αυτόν εκτεταμένη έρευνα έχει επικεντρωθεί στην καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που ενέχονται στην αθηροσκλήρωση, με απώτερο στόχο την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση, και, ιδανικά, την πρόληψη των αθηρωματικών εκδηλώσεων. Μεταξύ των παραγόντων που έχει αναγνωριστεί ότι συμβάλουν στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης είναι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο ρόλος της οποίας υποστηρίζεται από πειραματικές, επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες.<sup>1-5</sup> Τα δεδομένα αυτά έχουν κατατάξει την ΑΥ στους κλασικούς παράγοντες κινδύνου της αθηροσκλήρωσης, και ειδικότερα της αθηροσκλήρωσης των στεφανιαίων αρτηριών.

Ενώ η συμβολή της υπέρτασης στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης είναι αδιαμφισβήτητη, μια κριτική θεώρηση των υπαρχόντων δεδομένων υποδηλώνει ότι η ΑΥ ίσως δεν αποτελεί από μόνη της ανεξάρτητο

παθογενετικό παράγοντα αθηροσκλήρωσης. Η αθηρογόνος δράση της ΑΥ ενδεχομένως επιτελείται όχι ανεξάρτητα, αλλά σε συνάφεια και σε συνδυασμό με την παράλληλη επίδραση συνυπάρχουσας δυσλιπιδαιμίας. Η διαπίστωση αυτή γίνεται περισσότερο εμφανής παράλληλα με τη σταδιακή ελάττωση, τα τελευταία χρόνια, των τιμών-στόχου των επιπέδων χοληστερόλης για την πρόληψη της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ),<sup>6,7</sup> με αποτέλεσμα να αναδεικνύεται ότι: (i) στη συντριπτική πλειοψηφία ασθενών με εκδήλωση ΣΝ συνυπάρχει δυσλιπιδαιμία<sup>8,9</sup> και (ii) ενώ η ΑΥ επιτείνει συνεργικά τη συσχέτιση της δυσλιπιδαιμίας με τον κίνδυνο ΣΝ,<sup>10</sup> η συσχέτιση της ΑΥ καθ'αυτής με τη ΣΝ εκδηλώνεται ουσιαστικά σε έδαφος αυξημένων επιπέδων λιπιδίων. Παθοφυσιολογικά, ενώ οι μεταβολές που προκαλεί η ΑΥ σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο προάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συσσώρευση λιπιδίων και επιτείνουν τη φλεγμονή εντός της πλάκας, οι ευοδωτικές αυτές επιδράσεις συμβαίνουν σε έδαφος δυσλιπιδαιμίας που αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση για την αθηρογένεση. Αντίστοιχα σε κλινικό επίπεδο, ενώ η ΑΥ έχει συσχετιστεί ισχυρά με την εκδήλωση της ΣΝ,<sup>11</sup>

υπάρχουν δεδομένα από άμεση απεικόνιση των στεφανιαίων αθηρωματικών πλακών ότι η εξέλιξη του αθηρωματικού φορτίου των στεφανιαίων αρτηριών είναι ελάχιστη σε υπερτασικούς ασθενείς με πραγματικά αθηρο-προστατευτικές τιμές χοληστερόλης.<sup>12-14</sup>

Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι η συνοπτική περιγραφή του ρόλου της υπέρτασης στην αθηροσκλήρωση, με έμφαση στην παρουσίαση πειραματικών και κλινικών δεδομένων που υποδηλώνουν ότι η ΑΥ ενδεχομένως δεν έχει ανεξάρτητη προ-αθηρογόνο δράση, παρά επιτείνει και ενισχύει την αθηρογόνο επίδραση της δυσλιπιδαιμίας. Η αναγνώριση του ακριβούς ρόλου της υπέρτασης στη στεφανιαία αθηροσκλήρωση θα βοηθούσε όχι μόνο στην πληρέστερη κατανόηση των μηχανισμών που καθορίζουν την αθηρογένεση, αλλά θα μπορούσε επιπλέον να συμβάλει στον καθορισμό του βέλτιστου ορίου ελέγχου της ΑΥ σε ασθενείς με ή χωρίς τη συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας ή άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

## 2. Τιμές-στόχοι χοληστερόλης και επιπτώσεις στην εκτίμηση ολικού καρδιαγγειακού κινδύνου

Ο συνυπολογισμός της παράλληλης επίδρασης της δυσλιπιδαιμίας αποτελεί μια σημαντική παράμετρο στην ερμηνεία των μελετών που συσχετίζουν την ΑΥ με τη στεφανιαία αθηροσκλήρωση. Τα τελευταία χρόνια έχει τροποποιηθεί η αντίληψή μας σχετικά με τα επίπεδα λιπιδίων του αίματος που κατά τεκμήριο δρουν αθηρο-προστατευτικά, και επομένως έχουν ελαττωθεί τα όρια-στόχος για τη χοληστερόλη του αίματος για την πρόληψη της ΣΝ.<sup>6,7</sup> Γνωρίζουμε πλέον ότι υπάρχει μια γραμμική σχέση μεταξύ επιπέδων της LDL-χοληστερόλης και του καρδιαγγειακού κινδύνου, με υπολογιζόμενη ελαχιστοποίηση του κινδύνου σε επίπεδα LDL-χοληστερόλης 40 mg/dL.<sup>15</sup> Με βάση σημαντικό όγκο δεδομένων από επιδημιολογικές καταγραφές και κλινικές μελέτες, οι τιμές-στόχος έχουν ελαττωθεί σε τιμές LDL <100 mg/dL σε ασθενείς με ΣΝ, είτε ακόμη και <70 mg/dL σε ασθενείς ιδιαιτέρως υψηλού κινδύνου.<sup>6,7</sup> Μελέτες όπως η HPS και PROVE IT έχουν δείξει ότι μπορεί να επιτευχθεί επιπλέον όφελος με τη μείωση της LDL ακόμη και χαμηλότερα από 100 mg/dL. Τα δεδομένα αυτά ενισχύονται από κλινικές μελέτες, επιθετικές παρεμβάσεις μείωσης της LDL σε επίπεδα <50 mg/dL που επιβεβαιώνουν ελάττωση καρδιαγγειακών επεισοδίων,<sup>16</sup> και από απεικονιστικές μελέτες στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης που δείχνουν αναστολή αύξησης

του αθηρώματος σε επίπεδα LDL 80 mg/dL και υποστροφή της πλάκας με επίπεδα LDL 60-70 mg/dL.<sup>14,17,18</sup> Παρότι τόσο χαμηλά επίπεδα παρατηρούνται πολύ σπάνια στις δυτικές κοινωνίες και ουσιαστικά επιτυγχάνονται μόνο με επιθετική ή συνδυασμένη υπολιπιδαιμική αγωγή, παραμένει το γεγονός η αναστολή της υποκείμενης αθηροσκληρωτικής διαδικασίας, κι επομένως των κλινικών επιπλοκών αυτής, επιτυγχάνεται σε τόσο αυστηρά επίπεδα ρύθμισης του λιπιδαιμικού προφίλ.

## 3. Ρόλος της αρτηριακής υπέρτασης στην παθογένεση της αθηροσκλήρωσης

Η ΑΥ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε όλα τα στάδια αυτής, από τον σχηματισμό πρώιμων αθηρωματικών αλλοιώσεων μέχρι τη δημιουργία ευμεγεθών αθηρωματικών πλακών. Αρχικά, η υπέρταση προκαλεί τραυματισμό και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, εν μέρει μέσω επίδρασης αυξημένης τοιχωματικής τάσης.<sup>19</sup> Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου και η διευκόλυνση της εισχώρησης λιπιδίων υπενδοθηλιακά.<sup>20,21</sup> Παράλληλα, με την έναρξη σχηματισμού πρώιμων πλακών, η υπέρταση ενεργοποιεί ειδικούς μηχανοϋποδοχείς στα λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα, τα οποία με τη σειρά τους υπερπλάσσονται και παράγουν αυξητικούς παράγοντες και εξωκυττάρια ουσία.<sup>22</sup> Επιπλέον, η υπέρταση ασκεί προ-φλεγμονώδεις δράσεις εντός των αθηρωματικών αλλοιώσεων. Πιο συγκεκριμένα, ενεργοποιεί διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες στα ενδοθηλιακά κύτταρα, όπως ο παράγοντας NF-κB,<sup>23</sup> με αποτέλεσμα αυξημένη έκφραση μορίων προσκόλλησης λευκοκυττάρων, χημειοκινών, αυξητικών παραγόντων και ενδοθηλίνης-1, που συνολικά αυξάνουν τη συγκολλητικότητα των λευκοκυττάρων και επιτείνουν τη φλεγμονή της πλάκας.<sup>24</sup>

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, ειδικότερα, που αποτελεί βασικό μηχανισμό στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), συμβάλλει άμεσα στην αθηρογένεση μέσω επίτασης της αγγειακής φλεγμονής και της συσσώρευσης φλεγμονωδών κυττάρων εντός του έσω χιτώνα του αρτηριακού τοιχώματος.<sup>25,26</sup> Η αγγειοτενσίνη-II επάγει την έκκριση του παράγοντα VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) στην επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>27</sup> και προάγει την παραγωγή ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα προσέλκυσης μονοκυττάρων MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) από τα λεία μυϊκά κύττα-

ρα.<sup>28</sup> Η αγγειοτενσίνη-II επιπλέον επάγει το οξειδωτικό στρες και επιτείνει περαιτέρω την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία.<sup>29</sup> Σε πιο προχωρημένα στάδια εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης, η αγγειοτενσίνη-II, και πιθανώς η αλδοστερόνη, επάγουν τη νεοαγγειογένεση και την επακόλουθη αιμορραγία στις αθηρωματικές πλάκες,<sup>30</sup> που αποτελούν αναγνωρισμένους μηχανισμούς επέκτασης της πλάκας.<sup>31–33</sup> Σε συμφωνία με τα δεδομένα αυτά, η φαρμακευτική αναστολή του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης-I και ο αποκλεισμός των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης-II οδηγούν σε ελάττωση της εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης, και σε πιο σταθερό φαινότυπο των αθηρωματικών πλακών σε πειραματικά μοντέλα.<sup>34,35</sup> Παρόμοια αποτελέσματα έχουν προκύψει για τη δράση της αλδοστερόνης, και αντίστοιχα των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης, στο μέγεθος και τη σύσταση αθηρωματικών πλακών τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπινες αθηρωματικές πλάκες.<sup>36</sup>

#### 4. Κλινική συσχέτιση αρτηριακής υπέρτασης και στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης

Η ΑΥ έχει συσχετιστεί με καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, σε βαθμό που ο ρόλος της ΑΥ ως παράγοντα ΣΝ να θεωρείται πλέον κλασική γνώση. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ακόμη και η οριακά υψηλή φυσιολογική ΑΠ (συστολική ΑΠ 130–139 mmHg και/ή διαστολική ΑΠ 85–89 mmHg) σχετίσθηκαν με διπλασιασμό του καρδιαγγειακού κινδύνου σε σύγκριση με χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ.<sup>37</sup>

Εκτός από την άμεση συσχέτιση της υπέρτασης με την εκδήλωση ΣΝ, η συμβολή αυτή μπορεί να εκτιμηθεί και έμμεσα από την ελάττωση των εκδηλώσεων ΣΝ που επιτυγχάνεται με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης. Σε μια μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 354 τυχαίοποιημένες μελέτες και >56000 ασθενείς, η ελάττωση της συστολικής ΑΠ κατά 20 mmHg και της διαστολικής ΑΠ κατά 11 mmHg οδήγησε σε ελάττωση του κινδύνου στεφανιαίας νόσου κατά 46%.<sup>38</sup> Η φαρμακευτική αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενίνης-αλδοστερόνης, ειδικότερα, σχετίζεται με μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας,<sup>39,40</sup> και με ευνοϊκές μεταβολές των αθηρωματικών βλαβών των στεφανιαίων αρτηριών, και πιο συγκεκριμένα με επιβράδυνση της αύξησης των πλακών, ευνοϊκή αγγειακή αναδιαμόρφωση, και υποστρόφη της πλάκας.<sup>41,42</sup>

#### 5. Η αρτηριακή υπέρταση ως παράγοντας που επιτείνει την αθηρογόνο δράση της δυσλιπιδαιμίας: Πειραματικά δεδομένα

Η αθηροσκλήρωση αποτελεί μια σύνθετη, πολυπαράγοντική διαδικασία στην οποία συμβάλλουν πολλοί συστηματικοί και τοπικοί παράγοντες. Τα βασικά στάδια στη διαδικασία αυτή αποτελούν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η επακόλουθη κατακράτηση λιποπρωτεϊνών, η οξειδωτική μετατροπή των λιπιδίων και η φλεγμονώδης αντίδραση εντός της πλάκας.<sup>4</sup> Όπως αναλύεται παρακάτω, ενώ η ΑΥ αδιαμφισβήτητα επιτείνει όλες τις διεργασίες αυτές, ενδεχομένως δεν δρα ως ανεξάρτητος παθογενετικός παράγοντας δεδομένου ότι οι επιδράσεις αυτές προϋποθέτουν τη συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας.

Η έναρξη σχηματισμού πλάκας συμβαίνει σε αρτηριακές περιοχές όπου επικρατεί δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων, ως αποτέλεσμα είτε συστηματικών παραγόντων (ΑΥ, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα),<sup>4</sup> είτε τοπικών αιμοδυναμικών παραγόντων. Σε επίπεδο επίδρασης τοπικών αιμοδυναμικών παραγόντων, ενώ συγκεκριμένες περιοχές του στεφανιαίου αρτηριακού δένδρου (π.χ. διακλαδώσεις ή γωνιώσεις) είναι ευάλωτες στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης,<sup>43–46</sup> κλινικές έρευνες αλλά και η καθημερινή κλινική εμπειρία δείχνουν ότι οι θέσεις αυτές παραμένουν ελεύθερες αθηρωματικών αλλοιώσεων σε άτομα χωρίς δυσλιπιδαιμία.<sup>47</sup> Πειραματικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η δυσλιπιδαιμία αποτελεί προϋπόθεση για την αθηρογένεση σε περιοχές του στεφανιαίου δικτύου με προαθηρογόνες αιμοδυναμικές συνθήκες, και ενισχύει με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο την αύξηση αθηρωματικών πλακών στις περιοχές αυτές.<sup>48</sup> Συνεκδοχικά, σε επίπεδο συστηματικών παραγόντων, θα μπορούσε κανείς να θεωρήσει ότι η ΑΥ αυξάνει τη διαβατότητα του ενδοθηλίου κι επομένως την επιρρέπεια προς είσοδο των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών και την υπενδοθηλιακή τους κατακράτηση, δρώντας με τρόπο ευοδωτικό στην ανάπτυξη αθηρώματος, αλλά τελικά η κατακράτηση των λιποπρωτεϊνών καθαυτή –το πρωτεύον δηλαδή βήμα στη διαδικασία της αθηρογένεσης– προϋποθέτει ένα συστηματικό περιβάλλον δυσλιπιδαιμίας.

Σε πιο προχωρημένα στάδια εξέλιξης της αθηροσκλήρωσης, η συσσώρευση των λιποπρωτεϊνών και η επακόλουθη οξειδωτική μετατροπή αυτών προκαλεί φλεγμονώδη απάντηση του αρτηριακού τοιχώματος, που εκδηλώνεται με συσσώρευση μακροφάγων και Τ-λεμφοκυττάρων. Παθοφυσιολογικά, ενώ η υπέρταση

επιτείνει τη φλεγμονώδη απάντηση στην υποενδοθηλιακή συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών, οι δράσεις αυτές προϋποθέτουν την κατακράτηση των κυκλοφορούντων λιποπρωτεϊνών, που αποτελούν το υπόστρωμα της πλάκας και το ερέθισμα για τη φλεγμονώδη αντίδραση.<sup>49,50</sup> Πειραματικά δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η υποενδοθηλιακή κατακράτηση λιποπρωτεϊνών, ως αποτέλεσμα αυξημένης συγκέντρωσής τους στο αίμα, αποτελεί το πρωταρχικό και απαραίτητο βήμα στην αθηρογένεση, ενώ αντίθετα η φλεγμονή εντός της πλάκας αποτελεί απάντηση στην κατακράτηση λιποπρωτεϊνών και όχι *de novo* διεργασία.<sup>51</sup> Σε πειραματικά μοντέλα LDL-/- μυών, προφλεγμονώδεις παράγοντες, όπως ο NF-Kb, εκφράζονται σε αρτηριακές περιοχές εύαλτες σε αθηρωμάτωση, ωστόσο τελικά αθηρωματικές πλάκες δημιουργούνται και φλεγμονή αναπτύσσεται μόνο σε συνθήκες δυσλιπιδαιμίας και όχι παρουσία φυσιολογικών επιπέδων χοληστερόλης.<sup>52</sup> Οι πειραματικές αυτές επισημάνσεις επιβεβαιώνονται από κλινικά δεδομένα, που υποδηλώνουν δραματικά ελαττωμένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου σε άτομα με χαμηλές, πραγματικά αθηρο-προστατευτικές τιμές LDL-χοληστερόλης (λόγω διατροφικών συνηθειών, οικογενούς υποβηταλιποπρωτεϊναιμίας, είτε πολυμορφισμών της πρωτεΐνης PCSK9 που οδηγεί σε αυξημένη έκφραση του υποδοχέα LDL στο ήπαρ και συνεπώς σε πολύ ελαττωμένη LDL στο πλάσμα), παρά τη συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου όπως η ΑΥ στο 50% των ατόμων αυτών.<sup>53</sup>

## 6. Η αρτηριακή υπέρταση ως παράγοντας που επιτείνει την αθηρογόνο δράση της δυσλιπιδαιμίας: Κλινικά δεδομένα

Η ΑΥ, η δυσλιπιδαιμία και άλλοι παράγοντες κινδύνου συχνά συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή, με αποτέλεσμα να είναι συχνά δυσχερές η διάκριση του επιμέρους ρόλου του κάθε παράγοντα. Η δράση των επιμέρους παραγόντων κινδύνου είναι όχι απλώς αθροιστική αλλά συνεργική ως προς το συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο,<sup>10,11</sup> με την έννοια ότι υψηλότερες τιμές χοληστερόλης επιτείνουν τη συσχέτιση της ΑΥ με τον κίνδυνο ΣΝ. Η υπόθεση που ελέγχουμε στην παρούσα ανασκόπηση φυσικά αναγνωρίζει τα δεδομένα αυτά, αλλά επιπλέον επισημαίνει δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ΑΥ από μόνη της πιθανώς δεν επαρκεί ως ανεξάρτητος παθογενετικός παράγοντας πρόκλησης ΣΝ σε ασθενείς με επίπεδα λιπιδίων που βρίσκονται εντός των αυστηρών, πραγματικά αθηρο-προστατευτικών ορίων-στόχου.

### 6.1. Μελέτες με κλινικά καταληκτικά σημεία

Παρότι πλήθος κλινικών μελετών έχει δείξει ισχυρή συσχέτιση της ΑΥ με την αθηροσκλήρωση, προσεκτικότερη ανάγνωση αρκετών από τις μελέτες αυτές υποδηλώνει ότι ίσως η ΑΥ δρα όχι ανεξάρτητα, αλλά ενισχύοντας τη δράση συνυπάρχουσας δυσλιπιδαιμίας. Οι μελέτες αυτές αναλύουν είτε κλινικά καταληκτικά σημεία ΣΝ (στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, αιφνίδιος θάνατος) είτε ανατομικές παραμέτρους (απεικόνιση αθηρωματικού φορτίου και εξέλιξης της πλάκας *in vivo*).

Υπό το πρίσμα των διαπιστώσεων αναφορικά με τα επίπεδα χοληστερόλης που πραγματικά σχετίζονται με πρόληψη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης και των κλινικών εκδηλώσεων ΣΝ, αρκετές από τις μελέτες που ανέδειξαν σημαντική σχέση μεταξύ ΑΥ και κλινικών εκδηλώσεων αθηροσκλήρωσης είτε δεν συνυπολόγισαν την παράλληλη επίδραση δυσλιπιδαιμίας, είτε θεώρησαν ως «φυσιολογικά», επίπεδα χοληστερόλης που είναι στην πραγματικότητα υψηλά και αποδεδειγμένα προαθηρογόνα. Για παράδειγμα, στη μεγάλη κλίμακα επιδημιολογική μελέτη Framingham η ΑΠ ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για κλινική εκδήλωση στεφανιαίας νόσου – και μάλιστα με διαφορετική συμβολή της διαστολικής ΑΠ και συστολικής ΑΠ ανάλογα με την ηλικία των ασθενών.<sup>54</sup> Ωστόσο, τα επίπεδα χοληστερόλης LDL και HDL στη μελέτη αυτή, δεν ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων με βάση τους σύγχρονους ορισμούς, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η εκτίμηση της αμιγούς συμβολής της υπέρτασης ανεξάρτητα από τη συνυπάρχουσα δυσλιπιδαιμία. Επιπλέον, σε πολυπαραγοντική ανάλυση που ανέδειξε την ΑΥ ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα έγινε προσαρμογή για ηλικία, φύλο, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα και λόγο ολικής προς HDL-χοληστερόλη, αλλά όχι για την ολική ή την LDL-χοληστερόλη.

Μεγάλης κλίμακα καταγραφές ασθενών με στεφανιαία νόσο εμφανίζουν την ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας ως προαπαιτούμενο για την κλινικά έκδηλη στεφανιαία αθηροσκλήρωση, ενώ αντίθετα η υπέρταση συνυπάρχει μόνο σε ορισμένους από τους ασθενείς αυτούς. Μεταξύ >130.000 ασθενών που νοσηλεύτηκαν με οξεία στεφανιαία σύνδρομα είτε σταθερή στηθάγχη, μικρή μόνο μειονότητα εμφάνιζε πραγματικά αθηρο-προστατευτικά επίπεδα λιπιδίων αίματος. Συγκεκριμένα, μόνο 17,6% είχαν επίπεδα LDL<70 mg/dL, μόνο 6,7% είχαν συνδυασμό LDL<70 mg/dL και HDL>40 mg/dL, και μόνο 1,4% είχαν ιδανικά, πραγματικά αθηρο-προστατευ-

τικά επίπεδα LDL<70 mg/dL σε συνδυασμό με HDL>60 mg/dL.<sup>9</sup> Αντίθετα, η υπέρταση ήταν διαγνωσμένη σε 54%, επομένως περίπου μισοί από τους ασθενείς είχαν στεφανιαία νόσο με φυσιολογική αρτηριακή πίεση.<sup>9</sup> Παρότι οι συσχετίσεις αυτού του είδους δεν υποδηλώνουν απαραίτητα αιτιότητα, τα δεδομένα αυτά υποδηλώνουν ότι η δυσλιπιδαιμία –σε αντίθεση με την αρτηριακή υπέρταση– υπάρχει ουσιαστικά στο σύνολο των ασθενών με διαγνωσμένη στεφανιαία νόσο, άρα φαίνεται να αποτελεί απαραίτητο προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη συμπτωματικής στεφανιαίας νόσου. Αντίθετα, υπερτασικοί ασθενείς (όπως και νορμοτασικοί ασθενείς) μπορεί να αναπτύξουν κλινικά έκδηλη στεφανιαία νόσο, αλλά ουσιαστικά μόνο εφόσον συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης.<sup>9</sup> Οι διαπιστώσεις αυτές σαφώς δεν αμφισβητούν ότι η συνύπαρξη περισσότερων επιμέρους παραγόντων κινδύνου επιδεινώνει τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο κάθε ασθενούς, αλλά ενισχύουν την υπόθεση ότι η αθροιστική συμβολή της ΑΥ στον κίνδυνο εμφάνισης ΣΝ συμβαίνει σε έδαφος συνυπάρχουσας δυσλιπιδαιμίας.

Η στεφανιαία αθηροσκλήρωση μπορεί να εκδηλωθεί κλινικά είτε ως χρόνια σταθερή στηθάγχη είτε ως οξύ στεφανιαίο σύνδρομο. Τα περισσότερα οξεία στεφανιαία σύνδρομα εκδηλώνονται λόγω οξείας ρήξης ή διάβρωσης μιας εύαλτης αθηρωματικής πλάκας.<sup>55</sup> Η υψηλή ΑΠ μπορεί άμεσα να προκαλέσει ρήξη μιας εύαλτης πλάκας.<sup>56,57</sup> Με τα δεδομένα αυτά, σε μελέτες που συσχετίζουν την ΑΥ με την εκδήλωση οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, μια εγγενή αδυναμία που περιορίζει τη γενίκευση των ευρημάτων αποτελεί η αδυναμία διάκρισης της συμβολής της υπέρτασης στην αθηροσκληρωτική διαδικασία που οδηγεί στη δημιουργία της ένοχης πλάκας, έναντι της επίδρασης στην οξεία ρήξη της πλάκας καθ' αυτή και επομένως την άμεση πρόκληση του οξέος ισχαιμικού επεισοδίου.

### 6.2. Μελέτες με ανατομικά καταληκτικά σημεία

Η συνεισφορά και ο ρόλος της ΑΥ στην αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αρτηριών έχουν διερευνηθεί σε μελέτες με ανατομικά καταληκτικά σημεία. Αυτές διακρίνονται σε μελέτες μιας χρονικής στιγμής και σε μελέτες αύξησης της πλάκας μεταξύ διαδοχικών χρονικών στιγμών.

Για την *in vivo* απεικόνιση των αθηρωματικών βλαβών των στεφανιαίων αρτηριών, το ενδαγγειακό υπερηχογράφημα (intravascular ultrasound, IVUS) παρέχει τη δυνατότητα απεικόνισης και ποσοτικοποίησης του

στεφανιαίου αθηρωματικού φορτίου.<sup>58</sup> Σε σχετικές μελέτες, πολλοί κλινικοί παράγοντες που αποτελούν παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου ΣΝ (άρρην φύλο, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα) επιβεβαιώθηκαν ως προγνωστικοί παράγοντες του ολικού αθηρωματικού φορτίου. Παραδόξως, η ΑΥ δεν συσχετίστηκε με το αθηρωματικό φορτίο σε ορισμένες από τις μελέτες αυτές.<sup>59,60</sup>

Η εξέλιξη των στεφανιαίων πλακών σε συνάρτηση με την ΑΠ έχει ελεγχθεί προοπτικά μεταξύ διαδοχικών απεικονίσεων με IVUS.<sup>12</sup> Η ΑΠ διακρίθηκε σε φυσιολογική (<120/80 mmHg), προ-υπέρταση (ΣΑΠ/ΔΑΠ 120–139/80–89 mmHg), και υπέρταση (ΣΑΠ/ΔΑΠ ≥140/90 mmHg). Η υψηλή συστολική ΑΠ ήταν σημαντικός και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αύξησης της πλάκας σε πολυπαραγοντική ανάλυση (P=0,006), με μεγαλύτερη αύξηση αθηρωματικού φορτίου αυξανόμενων των επιπέδων της ΑΠ. Ωστόσο, η μέση τιμή LDL-χοληστερόλης στους ασθενείς της μελέτης ήταν υψηλότερη από το θεωρούμενο ως «φυσιολογικό» (αθηρο-προστατευτικό) όριο των 70 mg/dL.<sup>12</sup> Επομένως, η παρουσία υπέρτασης όντως επέτεινε σημαντικά την αύξηση της πλάκας, αλλά με παράλληλη συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών αυτών. Η επίδραση της υπέρτασης, αν οι τιμές λιπιδίων ήταν εντός πραγματικά «φυσιολογικών» ορίων, δεν μπορεί να εκτιμηθεί με τα αποτελέσματα αυτά.

Η μεθοδολογική αδυναμία να απομονωθεί η επίδραση της υπέρτασης από εκείνη της δυσλιπιδαιμίας στην εξέλιξη στεφανιαίων αθηρωματικών πλακών ξεπεράστηκε σε μεταγενέστερες μελέτες που συμπεριέλαβαν και ασθενείς με πραγματικά χαμηλές (αθηρο-προστατευτικές) τιμές LDL<70 mg/dL. Στη μελέτη REVERSAL παρατηρήθηκε επιβράδυνση της αύξησης της πλάκας με υψηλή δόση ατορβαστατίνης και επίπεδα LDL 79 mg/dL σε σύγκριση με χαμηλότερη δόση πραβαστατίνης και επίπεδα LDL 110 mg/dL.<sup>14</sup> Σημειώνεται ότι η σταθεροποίηση της πλάκας (δηλαδή απουσία αύξησης της πλάκας) παρατηρήθηκε τόσο σε υπερτασικούς, όσο και σε νορμοτασικούς ασθενείς στην ομάδα της ατορβαστατίνης με πολύ χαμηλή LDL. Αντίθετα, στην ομάδα της πραβαστατίνης με τα υψηλότερα επίπεδα LDL σημειώθηκε αύξηση της πλάκας σε υπερτασικούς ασθενείς, και απουσία αύξησης σε νορμοτασικούς ασθενείς.<sup>14</sup> Συνολικά τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η στεφανιαία αθηροσκλήρωση δεν εξελίσσεται με πραγματικά χαμηλά επίπεδα LDL τόσο παρουσία, όσο και απουσία ΑΥ, ενώ αντίθετα σε υψηλότερα επίπεδα LDL η ΑΥ επιτείνει την περαιτέρω ανάπτυξη αθηρωμάτωσης. Παρόμοια

αποτελέσματα προέκυψαν και από τη μελέτη COSMOS που κατέδειξε παρόμοιου βαθμού υποστροφή της πλάκας σε υπερτασικούς όσο και σε νορμοτασικούς ασθενείς με χαμηλά επίπεδα LDL<80 mg/dL.<sup>61</sup> Τα δεδομένα αυτά περιορίζονται από το γεγονός ότι αποτελούν δευτερεύουσες (post hoc) αναλύσεις. Απαιτούνται άμεσες αναλύσεις για να επιβεβαιωθεί αν υπερτασικοί ασθενείς με επίπεδα LDL 70–80 mg/dL όντως δεν παρουσιάζουν μεγαλύτερη εξέλιξη της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης σε σύγκριση με νορμοτασικούς ασθενείς με παρόμοια φυσιολογικά επίπεδα λιπιδίων, και για να διερευνηθεί η επίδραση αυτών των δράσεων σε επίπεδο κλινικών εκδηλώσεων ΣΝ.

Η εργασία των Chhatriwalla et al<sup>13</sup> ανέλυσε συγκεντρωτικά >3500 ασθενείς από 7 μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες (REVERSAL, CAMELOT, ACTIVATE, ASTEROID, ILLUSTRATE, PERISCOPE, STRADIVARIUS),<sup>14,17,62–66</sup> και διερεύνησε την αύξηση αθηρωματικής πλάκας στις στεφανιαίες αρτηρίες με τη χρήση IVUS, σε συνάρτηση με τα επίπεδα ΑΠ και LDL-χοληστερόλης. Οι ασθενείς που μελετήθηκαν διακρίθηκαν ανάλογα με τα επίπεδα LDL-χοληστερόλης (χαμηλά <70 mg/dL ή υψηλά >70 mg/dL) και τα επίπεδα συστολικής ΑΠ (φυσιολογική <120 mmHg είτε υψηλή >120 mmHg). Μεταξύ ασθενών με συστολική ΑΠ>120 mmHg, η ύπαρξη πολύ χαμηλής LDL<70 mg/dL σχετίστηκε με μηδαμινή αύξηση πλάκας σε σύγκριση με ασθενείς με LDL>70 mg/dL, υποδηλώνοντας ότι η αυξημένη ΑΠ από μόνη της έχει ελάχιστα αθηρογόνο δράση όταν δεν συνοδεύεται από δυσλιπιδαιμία. Παράλληλα, η υψηλότερη ΑΠ ουσιαστικά δεν αύξησε τον ρυθμό αύξησης της πλάκας παρουσία πραγματικά χαμηλών (αθηροπροστατευτικών) επιπέδων LDL-χοληστερόλης.<sup>13</sup> Τα ευρήματα αυτά συνολικά υποδηλώνουν ότι οι υψηλότερες τιμές χοληστερόλης αποτελούν καθοριστικό παράγοντα εξέλιξης της στεφανιαίας αθηροσκλήρωσης, ενώ η αρτηριακή υπέρταση απλώς επιτείνει την αθηροσκληρωτική διαδικασία εφόσον συνυπάρχουν συνθήκες υπερχοληστερολαιμίας.

## 7. Δυνητικές κλινικές εφαρμογές του καθορισμού του ακριβούς ρόλου της αρτηριακής υπέρτασης στη στεφανιαία αθηροσκλήρωση

Πολλοί παράγοντες δυσχεραίνουν την ακριβή αναγνώριση του μηχανιστικού ρόλου της υπέρτασης στην αθηρογένεση. Πρώτον, με δεδομένη την πολυπλοκότητα και την πολυπαραγοντική φύση των μηχανισμών της αθηροσκλήρωσης, αποτελεί σημαντική πρόκληση

η μελέτη της μεμονωμένης προ-αθηρογόνου επίδρασης της υψηλής ΑΠ τόσο σε πειραματικά μοντέλα, όσο και σε κλινικές μελέτες. Επιπλέον, τα υπάρχοντα κλινικά δεδομένα που υποδηλώνουν αθηρογόνο επίδραση της υπέρτασης μόνο σε συνθήκες δυσλιπιδαιμίας προέρχονται από μεταγενέστερες (post hoc) αναλύσεις μελετών της επίδρασης φαρμάκων στην εξέλιξη της αθηρωματικής πλάκας,<sup>12–14</sup> με αποτέλεσμα η γενίκευση συμπερασμάτων να εμπεριέχει συγκεκριμένους περιορισμούς. Ασφαλέστερα συμπεράσματα θα μπορούσαν να εξαχθούν από προοπτικές μελέτες με πρωταρχικό σχεδιασμό τη διερεύνηση της εξέλιξης του στεφανιαίου αθηρώματος και της εμφάνισης κλινικών συμβαμάτων σε συνάρτηση με τα επίπεδα ΑΠ, χοληστερόλης και πιθανώς και άλλων παραγόντων κινδύνου.

Παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς στον καθορισμό του ακριβούς ρόλου της ΑΥ στη στεφανιαία αθηροσκλήρωση, τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα ανασκόπηση ενισχύουν σημαντικά την υπόθεση ότι η ΑΥ ενδεχομένως δρα ως επιβαρυντικός, παρά ως πρωτεύων αιτιολογικός παράγοντας στην αθηροσκλήρωση. Η αποδοχή της θέσης αυτής, πέραν της καλύτερης κατανόησης των μηχανισμών που ευθύνονται για την αθηρογένεση, ενδέχεται να έχει και κλινικές εφαρμογές στην κατεύθυνση του βέλτιστου στόχου ρύθμισης της ΑΥ σε ασθενείς με διαφορετικό προφίλ καρδιαγγειακού κινδύνου. Σύμφωνα με τις σύγχρονες οδηγίες, ο στόχος των επιπέδων χοληστερόλης προσαρμόζεται στη συνύπαρξη ΑΥ και η υπολιπιδαιμική αγωγή γίνεται επιθετικότερη σε υπερτασικούς σε σύγκριση με νορμοτασικούς ασθενείς.<sup>6,7</sup> Το αντίστροφο δεν συνιστάται επί του παρόντος από το σύνολο των κατευθυντήριων οδηγιών: η προσαρμογή και εντατικοποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας συνιστάται σε συνάρτηση με τη συνύπαρξη παραγόντων κινδύνου, αλλά όχι σε συνάρτηση με τη συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας ειδικότερα.<sup>5,67</sup> Με δεδομένη την ισχυρή συσχέτιση της ΑΥ και της δυσλιπιδαιμίας στην παθοφυσιολογία της αθηροσκλήρωσης, και με δεδομένη την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής θεραπείας στην πρόληψη στεφανιαίας νόσου, ενδεχομένως θα είχε ενδιαφέρον να μελετηθεί αν υπερτασικοί ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ωφελούνται περισσότερο, από άποψης εξέλιξης του στεφανιαίου αθηρωματικού φορτίου και πρόληψης κλινικών εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου, από εντατικότερο έλεγχο των επιπέδων της ΑΠ σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς χωρίς δυσλιπιδαιμία. Μια τέτοια προσέγγιση θα μπορούσε ενδεχομένως να βελτιώσει περαιτέρω την αποτελεσμα-

τικότητα και ασφάλεια της εντατικής ρύθμισης της ΑΠ, δεδομένου ότι η υπερβολική ελάττωση ΑΠ, κυρίως της διαστολικής ΑΠ, επιδεινώνει την πρόγνωση ασθενών με στεφανιαία νόσο.<sup>67,68</sup>

## 8. Συμπεράσματα

Παρά τη σημαντική πρόοδο στην κατανόηση των μηχανισμών της αθηροσκλήρωσης και στις θεραπευτικές στρατηγικές πρόληψης και αντιμετώπισης, η στεφανιαία αθηροσκλήρωση αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας, ακόμη και μεταξύ ασθενών που θεωρείται ότι επιτυγχάνουν ικανοποιητικό έλεγχο των επιμέρους παραγόντων κινδύνου. Οι παρατηρήσεις αυτές αναδεικνύουν την ύπαρξη υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου και ενισχύουν την ανάγκη για αναγνώριση του ακριβούς ρόλου των επιμέρους παραγόντων κινδύνου στην αθηροσκληρωτική διαδικασία με σκοπό τη βέλτιστη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου. Σύμφωνα με την επικρατούσα γνώση, η ΑΥ αποτελεί σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου και η αντιμετώπιση της οδηγεί σε σημαντική ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας.<sup>4,11</sup> Ωστόσο, ενώ ο ουσιώδης ρόλος της ΑΥ στην αθηροσκλήρωση δεν αμφισβητείται, στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται περιγραφή σημαντικών πειραματικών και κλινικών δεδομένων που υποδηλώνουν ότι η ΑΥ πολύ πιθανώς δρα επάγοντας την αθηρογόνο δράση της δυσλιπιδαιμίας (και πιθανώς και άλλων παραγόντων), παρά ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Επισημαίνεται επίσης ότι ο ρόλος της ΑΥ στη στεφανιαία αθηροσκλήρωση και στην κλινική εκδήλωση στεφανιαίας νόσου διαφέρει σημαντικά από άλλες εντοπίσεις καρδιαγγειακής νόσου όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, όπου οι υποκείμενοι μηχανισμοί είναι διαφορετικοί και η ΑΥ διαδραματίζει κυρίαρχο, ανεξάρτητο ρόλο.

Η ακριβής κατανόηση του ρόλου της ΑΥ στην αθηροσκλήρωση –η διευκρίνιση, δηλαδή, εάν πρόκειται για πραγματικά ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ή, αντίθετα, αν η ΑΥ δρα προ-αθηρογόνα μόνο σε συνδυασμό με συνυπάρχουσα δυσλιπιδαιμία, όπως συζητείται στην παρούσα ανασκόπηση– ενδεχομένως χρήζει προοπτικών μελετών σχεδιασμένων ειδικά για να διερευνήσουν την ανατομική εξέλιξη και τις κλινικές συνέπειες των αθηρωματικών βλαβών σε συνάρτηση με την παρουσία ΑΥ, δυσλιπιδαιμίας και άλλων δυνητικών προδιαθεσικών παραγόντων. Ο ακριβής προσδιορισμός της συμβολής της ΑΥ στην αθηροσκλήρωση εν-

δεχομένως θα επηρεάσει τον καθορισμό του βέλτιστου στόχου ρύθμισης της ΑΥ σε ασθενείς με διαφορετικό λιπιδαιμικό προφίλ, με απώτερο σκοπό την αποτελεσματικότερη πρόληψη της στεφανιαίας νόσου και των επιπλοκών της.

## Βιβλιογραφία

1. Bondiers G. Hypertension and atherosclerosis. Cause and effect, or two effects with one unknown cause? *Circulation* 1991, 84(Suppl 6):2-16
2. Xu CP, Glagov S, Zatina MA, Zarins CK. Hypertension sustains plaque progression despite reduction of hypercholesterolemia. *Hypertension* 1991, 18:123-129
3. Miura K, Dyer AR, Greenland P et al. Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates: the Chicago Heart Association Detection Project in Industry study. *Hypertension* 2001, 38:232-237
4. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005, 111:3481-3488
5. Rosendorff C, Black HR, Cannon CP et al. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease. A scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2007, 115:2761-2788
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, 106:3143-3421
7. Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CM et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004, 110:227-239
8. AHA Statistical Update. Heart disease and stroke statistics – 2012 update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2012, 125:e2-220
9. Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: An analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009, 157:111-117
10. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA et al. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005, 365:434-441
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002, 360:1903-1913
12. Sipahi I, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effects of normal, prehypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48:833-838
13. Chhatriwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53:1110-1115



14. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:1071–1080
15. Hackam DG. Intensive reduction of low-density lipoprotein-cholesterol: implications of recent trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006, 6:367–371
16. Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, Ray KK, Pfeffer MA, Braunwald E. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005, 46:1411–1416
17. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006, 295:1556–1565
18. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011, 365:2078–2087
19. Thubrikar MJ, Robicsek F. Pressure-induced arterial wall stress and atherosclerosis. *Ann Thorac Surg* 1995, 59:1594–1603
20. Chien S. Molecular and mechanical bases of focal lipid accumulation in arterial wall. *Prog Biophys Mol Biol* 2003, 83:131–151
21. Chobanian AV, Alexander RW. Exacerbation of atherosclerosis by hypertension. Potential mechanisms and clinical implications. *Arch Intern Med* 1996, 156:1952–1956
22. Haga JH, Li YS, Chien S. Molecular basis of the effects of mechanical stretch on vascular smooth muscle cells. *J Biomech* 2007, 40:947–960
23. Lehoux S. Pressure-induced vascular activation of nuclear factor- $\kappa$ B: role in cell survival. *Circ Res* 2003, 93:207–212
24. McCarron RM, Wang L, Siren AL et al. Monocyte adhesion to cerebrovascular endothelial cells derived from hypertensive and normotensive rats. *Am J Physiol* 1994, 267:2491–2497
25. Durante A, Peretto G, Laricchia A et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathogenesis of atherosclerosis. *Curr Pharm Des* 2012, 18:981–1004
26. Ferrario CM, Smith R, Levy P, Strawn W. The hypertension-lipid connection: insights into the relation between angiotensin II and cholesterol in atherogenesis. *Am J Med Sci* 2002, 323:17–24
27. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation* 1999, 100:1223–1229
28. Chen XL, Tummala PE, Olbrych MT et al. Angiotensin II induces monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in rat vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1998, 83:952–959
29. Mollnau H, Wendt M, Szocs K et al. Effects of angiotensin II infusion on the expression and function of NAD(P)H oxidase and components of nitric oxide/cGMP signaling. *Circ Res* 2002, 90:58–65
30. Cheng C, Tempel D, van HR et al. Activation of MMP8 and MMP13 by angiotensin II correlates to severe intra-plaque hemorrhages and collagen breakdown in atherosclerotic lesions with a vulnerable phenotype. *Atherosclerosis* 2009, 204:26–33
31. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005, 25:2054–2061
32. Giannoglou GD, Koskinas KC, Tziakas D et al. Total cholesterol content of erythrocyte membranes and coronary atherosclerosis. An intravascular ultrasound pilot study. *Angiology* 2010, 60:676–682
33. Koskinas KC, Giannoglou GD. Intraplaque haemorrhage, erythrocyte-derived cholesterol, and atherosclerotic plaque progression. Time to move from conjecture to evidence? *J Am Coll Cardiol Img* 2012, 5:1185–1186
34. Candido R, Jandeleit-Dahm KA, Cao Z et al. Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002, 106:246–253
35. Takai S, Jin D, Sakaguchi M et al. The regressive effect of an angiotensin II receptor blocker on formed fatty streaks in monkeys fed a high-cholesterol diet. *J Hypertens* 2005, 23:1879–1886
36. Suzuki J, Iwai M, Mogi M et al. Eplerenone with valsartan effectively reduces atherosclerotic lesion by attenuation of oxidative stress and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006, 26:917–921
37. Vasan RS, Larson MG, Leip EP et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001, 345:1291–1297
38. Law MR, Wald NJ, Morris K et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: an analysis of 354 randomized trials. *BMJ* 2003, 326:1427–1434
39. Al-Mallah MH, Tleyjeh IM, Latif AA et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors in coronary artery disease and preserved left ventricular systolic function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:1576–1583
40. Yusuf S, Teo K, Anderson C et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomized controlled trial. *Lancet* 2008, 372:1174–1183
41. Hirohata A, Yamamoto K, Miyoshi T et al. Impact of olmesartan on progression of coronary atherosclerosis: a serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the OLIVUS (Impact of OLmesarten on progression of coronary atherosclerosis: evaluation by IntraVascular UltraSound) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55:976–982
42. Rodriguez-Granillo GA, de WS, Bruining N et al. Effect of perindopril on coronary remodelling: insights from a multicentre, randomized study. *Eur Heart J* 2007, 28:2326–2331
43. Giannoglou GD, Soulis JV, Farmakis TM et al. Haemodynamic factors and the important role of local low static pressure in coronary wall thickening. *Int J Cardiol* 2002, 86:27–40
44. Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS et al. Natural history of experimental coronary atherosclerosis and vascular remodeling in relation to endothelial shear stress: a serial, in vivo intravascular ultrasound study. *Circulation* 2010, 121:2092–2101
45. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Antoniadis AP et al. Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis. Pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *J Am Coll Cardiol* 2012, 59:1337–1349
46. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Baker AB et al. The role of low endothelial shear stress in the conversion of atherosclerotic lesions from stable to unstable plaque. *Curr Opin Cardiol* 2009, 24:580–590
47. Cheruvu PK, Finn AV, Gardner C et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: a pathologic study. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50:940–949
48. Koskinas KC, Chatzizisis YS, Papafaklis MI et al. Incremental effect of hypercholesterolemia on coronary plaque progression and high-risk composition despite similarly low local endothelial shear stress. *Eur Heart J* 2012 (Abstract)

49. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995, 15:551–561
50. Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007, 116:1832–1844
51. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002, 420:868–874
52. Hajra L, Evans AI, Chen M et al. The NF-kappa B signal transduction pathway in aortic endothelial cells is primed for activation in regions predisposed to atherosclerotic lesion formation. *Proc Natl Acad Sci* 2000, 97:9052–9057
53. Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006, 354:1264–1272
54. Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001, 103:1245–1249
55. Virmani R, Burke AP, Farb A et al. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:C13–C18
56. Fukumoto Y, Hiro T, Fujii T et al. Localized elevation of shear stress is related to coronary plaque rupture. A 3-dimensional intravascular ultrasound study with *in-vivo* color mapping of shear stress distribution. *J Am Coll Cardiol* 2008, 51:645–650
57. Hoeks AP, Reesink KD, Hermeling E et al. Local blood pressure rather than shear stress should be blamed for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52:1107–1108
58. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD et al. American College of Cardiology clinical expert consensus document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001, 37:1478–1492
59. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Crowe T et al. Relationship between cardiovascular risk factors and atherosclerotic disease burden measured by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2006, 47:1967–1975
60. Kaneda H, Kataoka T, Ako J et al. Coronary risk factors and coronary atheroma burden at severely narrowing segments. *Int J Cardiol* 2008, 124:124–126
61. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M et al. Effect of rosuvastatin on coronary atheroma in stable coronary artery disease: Multicenter coronary atherosclerosis study measuring effects of rosuvastatin using intravascular ultrasound in Japanese subjects (COSMOS). *Circ J* 2009, 73:2110–2117
62. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 292:2217–2225
63. Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006, 354:1253–1263
64. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ et al. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007, 356:1304–1316
65. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: the PERISCOPE randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 299:1561–1573
66. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K et al. Effect of rimonabant on progression of atherosclerosis in patients with abdominal obesity and coronary artery disease: the STRADIVARIUS randomized controlled trial. *JAMA* 2008, 299:1547–1560
67. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003, 42:1206–1252
68. Tobis J, Fonarow GC. Optimal blood pressure levels in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48:839–840

Ημερομηνία Υποβολής 15/10/2012  
Ημερομηνία Έγκρισης 13/12/2012