



11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης

ΤΟ ΔΙΔΥΜΟ ΥΠΝΙΚΗΣ ΑΠΝΟΙΑΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΥΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΗ ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΣΗ: ΕΝΑ ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ «ΕΥΑΛΩΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ»

- Α. Κασιακόγιας, Κ. Τσιούφης, Κ. Θωμόπουλος, Μ. Αλχανάτης, Α. Μήλιου, Ε. Ανδρίκου, Π. Τόλης, Δ. Συρσελούδης, Χ. Στεφανάδης
- Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο Αθηνών

Αποφρακτική άπνοια ύπνου (ΑΑΥ)

Στο γενικό πληθυσμό

4% των ανδρών και 2% των γυναικών μέσης ηλικίας

Young T et al. N Engl J Med 1993

Και καρδιαγγειακή νόσος

- ✓ Υπέρταση
- ✓ Καρδιακή ανεπάρκεια
- ✓ Μυοκαρδιακή ισχαιμία
- ✓ Αρρυθμίες και κολπική μαρμαρυγή
- ✓ Νεφρική ανεπάρκεια

- ~50% των ασθενών με ΑΑΥ είναι υπερτασικοί
- ~20-30% των υπερτασικών πάσχουν από ΑΑΥ



Circulation/JACC 2008

**ΑΑΥ και Υπέρταση= Δίδυμο δυσμενούς
καρδιαγγειακού φορτίου**

ΑΑΥ και Καρδιαγγειακή Νόσος



Ενδοθηλιακή
δυσλειτουργία

ADMA

Thomopoulos C et al. J Hum Hypertens 2009
Barceló A et al. Respiration 2009

Συστηματική φλεγμονή

CD40
ligand

Kobayashi K et al. Chest 2006
Akinnusi ME et al. Respiration 2009

AAY

MCP-1

Ohga E et al. J Appl Physiol 2003

Υπερπηκτικότητα

Ινωδο
γόνο

PAI-1

Zamarron C et al. Lung 2008
Von Känel R et al. Chest 2007

Chin K et al. Am J Respir Crit Care Med 1996
Wessendorf TE et al. Am J Respir Crit Care Med 2000

Αρτηριακή Σκληρία

Αγγειακή ηλικία: καρδιαγγειακός προγνωστικός δείκτης

Η αρτηριακή σκληρία σχετίζεται με τη συστηματική φλεγμονή στην ιδιοπαθή υπέρταση

Mahmud A et al. Hypertension 2005

**Καρωτιδο-
μηριαία
PWV**



**Αυξημένη αρτηριακή
σκληρία σε ΑΑΥ**

Tsioufis C et al. J Hypertens 2007
Jelic S et al. Sleep 2002

Προγνωστική αξία

Ιδιοπαθής υπέρταση

- Ολική και καρδιαγγειακή θνητότητα
- Στεφανιαία συμβάματα
- Θανατηφόρο ΑΕΕ

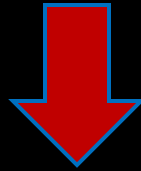
Laurent S et al. Hypertension 2001
Boutouyrie P et al. Hypertension 2002
Laurent S et al. Stroke 2003

Σκοπός μελέτης

- Να διερευνηθεί η συσχέτιση της βαρύτητας της ΑΑΥ με τις αγγειακές και θρομβογόνες ιδιότητες στο πλαίσιο της υπέρτασης

Πληθυσμός μελέτης

- Αρχικός πληθυσμός: 620 διαδοχικοί ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα (<2 έτη) υπέρταση σταδίου I-II χωρίς αγωγή



- 62 ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση χωρίς αγωγή και με ΑΑΥ (49 άνδρες, ηλικία 48 ± 7 έτη, 31 καπνιστές)
 - 70 υπερτασικοί ασθενείς χωρίς αγωγή και χωρίς ΑΑΥ (ομάδα ελέγχου)
- ✓ Προσαρμογή ως προς ηλικία, φύλο, κάπνισμα, BMI, 24ωρη πίεση σφυγμού

Κριτήρια αποκλεισμού

- Ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
- Ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη ή διαταραχή του μεταβολισμού γλυκόζης ($>110\text{mg/dl}$)
- Συνυπάρχουσα νόσος (ψυχιατρική, νευρομυική, νεφρική, ηπατική ή γαστρεντερική)
- Χρόνια αναπνευστική νόσος (ακτινογραφία θώρακος, ανάλυση αερίων αίματος, σπироμέτρηση)
- Ιστορικό ή εργαστηριακή ένδειξη πρόσφατης λοίμωξης ή φλεγμονής
- Θεραπευτική αγωγή με φάρμακα ορμονικής υποκατάστασης, αντιφλεγμονώδη ή στατίνες για 1 μήνα πριν την είσοδο στην μελέτη

Πρωτόκολλο

- Ιστορικό και φυσική εξέταση
- Υπερηχοκαρδιογράφημα
- Εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας
- 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης (90207; Spacelabs Inc, Issaquah, Washington USA)
- Πολυπνογραφική μελέτη
(θετική όταν Δείκτης Άπνοιας/Υπόπνοιας - AHI > 5 επεισόδια/ώρα)
- Καρωτιδομηριαία ταχύτητα μετάδοσης σφυγμικού κύματος, c-f PWV
(Complior SP; Artech Medical, Pantin, France)
- Προσδιορισμός ADMA, MCP-1, CD-40 ligand, Ινωδογόνου, PAI-1

Σχέδιο Μελέτης

Διαδοχικοί υπερτασικοί ασθενείς χωρίς αγωγή, n=620

Ιστορικό ύπνου

Υπερτασικοί με υψηλή κλινική
υποψία για ΑΑΥ, n=135

Υπερτασικοί με χαμηλή κλινική
υποψία για ΑΑΥ, n=485

Εξαίρεση: n=62

Υποψήφιοι για
συμμετοχή,
n=73

Υποψήφιοι για
συμμετοχή,
n=255

Εξαίρεση: n=230

Διαδικασία αντιστοιχίας ομάδων

Εξαίρεση:
n=182

Υπερτασικοί με υψηλή κλινική
υποψία για ΑΑΥ, n=73

Υπερτασικοί με χαμηλή κλινική
υποψία για ΑΑΥ, n=73

Πολυπνογραφία

-

+

-

+

Τελικός πληθυσμός υπερτασικών
με ΑΑΥ, n=62

Τελικός πληθυσμός υπερτασικών
χωρίς ΑΑΥ, n=70

Κλινικά Δεδομένα

	Υπερτασικοί με ΑΑΥ (n=62)	Υπερτασικοί χωρίς ΑΑΥ (n=70)	P
Ηλικία (έτη)	48±7	48±4	0.9
Άνδρες (n, %)	49 (79)	56 (80)	0.8
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	32±5	32±3	0.7
Περίμετρος μέσης (cm)	102±7	102±8	0.9
Κάπνισμα (n, %)	31 (50)	37 (52)	0.6
Συστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	151±9	148±14	0.2
Διαστολική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	97±7	96±8	0.3
Διαφορική ΑΠ ιατρείου (mmHg)	53±10	53±12	0.5
Καρδιακή συχνότητα ιατρείου (b/min)	78 ±4	79±10	0.2

Δεδομένα πολυπνογραφίας

	Υπερτασικοί με ΑΑΥ (n=62)	Υπερτασικοί χωρίς ΑΑΥ (n=70)	P
ΑΗΙ (επεισόδια/ώρα)	36.6 (5.4-96.3)	0.1 (0-5)	<0.001
logΑΗΙ (επεισόδια/ώρα)	1.5±0.3	-0.4±0.6	<0.001
Ελάχιστος Κορεσμός O ₂ minSatO ₂ (%)	80.2 ±7.5	92.7 ±1.8	<0.001

Δεδομένα 24ωρης καταγραφής ΑΠ

	Υπερτασικοί με ΑΑΥ (n=62)	Υπερτασικοί χωρίς ΑΑΥ (n=70)	P
24ωρη συστολική ΑΠ (mmHg)	140±9	138±7	0.1
24ωρη διαστολική ΑΠ (mmHg)	87±7	84±7	0.03
24ωρη διαφορική ΑΠ (mmHg)	53±5	53±6	0.3
Νυκτερινή συστολική ΑΠ (mmHg)	127±17	123±15	0.1
Νυκτερινή διαστολική ΑΠ (mmHg)	77±12	78±12	0.5
Νυκτερινή διαφορική ΑΠ (mmHg)	50±10	45±10	0.008
Non Dippers (n, %)	34 (54)	25 (36)	0.006

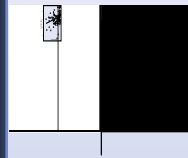
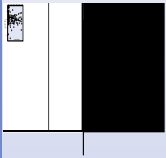
Εργαστηριακά δεδομένα

	Υπερτασικοί με ΑΑΥ (n=62)	Υπερτασικοί χωρίς ΑΑΥ (n=70)	P
Κρεατινίνη ορού (mg/dL)	0.9±0.2	0.9±0.2	0.4
eGFR (mL/min/1.73m ²)	114±30	116±27	0.6
Γλυκόζη πλάσματος (mg/dL)	91±8	94±9	0.1
Ολική Χοληστερόλη (mg/dL)	168±34	169±38	0.8
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	159±73	149±66	0.4
LDL-χοληστερόλη (mg/dL)	149±31	150±32	0.7
LVMI (g/m ²)	109±13	100±15	0.04
RWT	0.43±0.07	0.43±0.08	0.6

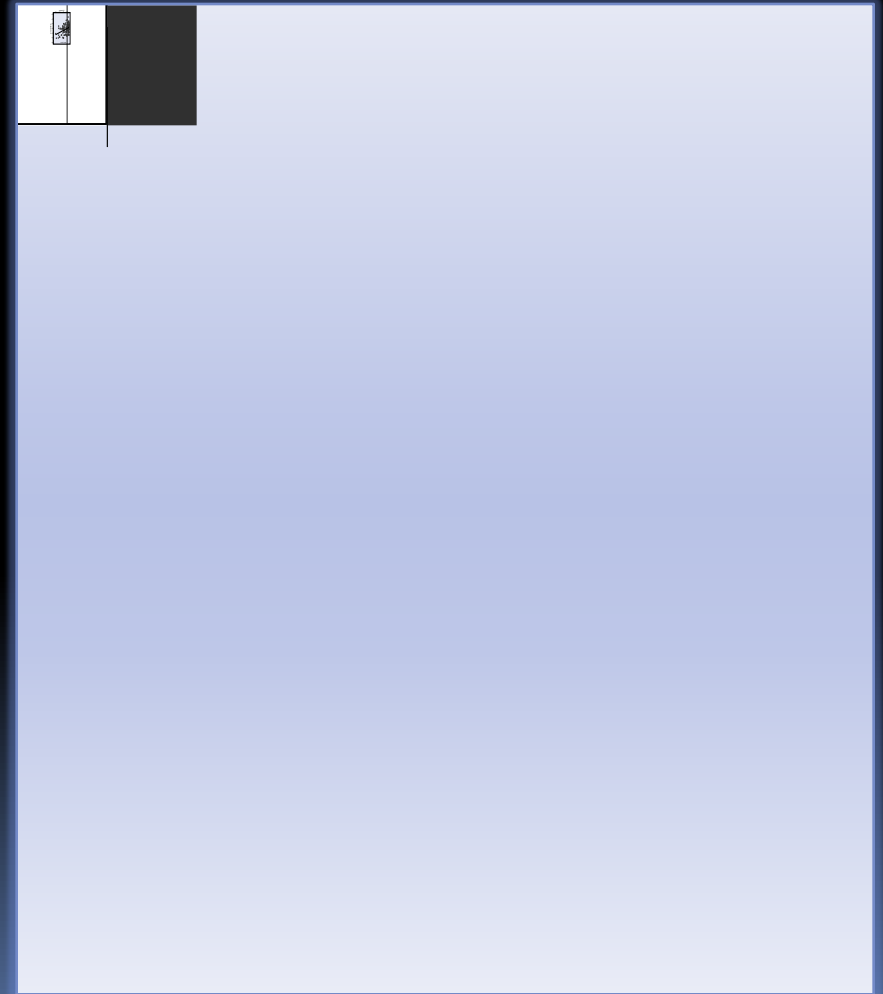
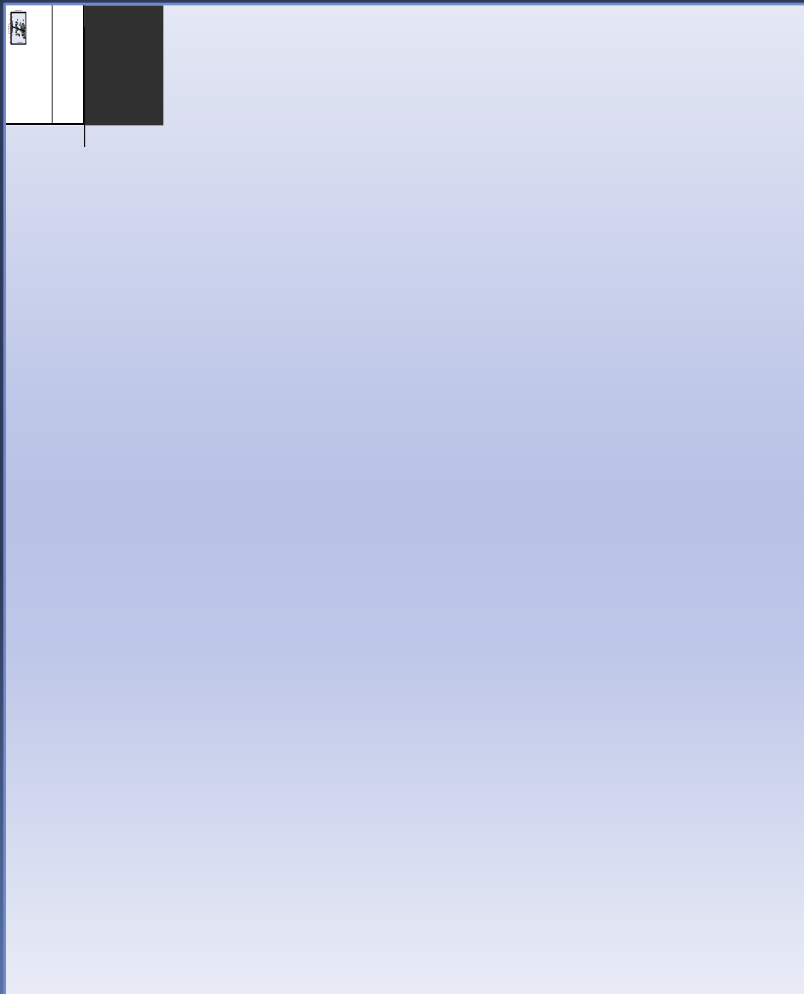
Αρτηριακή σκληρία και δείκτες αγγειακής και θρομβωτικής δυσλειτουργίας

	Υπερτασικοί με AAY (n=62)	Υπερτασικοί χωρίς AAY (n=70)	P
C-f PWV (m/sec)	8.2±0.7	7.2±0.9	<0.001
ADMA (μmol/l)	0.54 (0.34-0.81)	0.47 (0.29-0.72)	<0.001
logADMA (μmol/L)	-0.25±0.1	-0.31±0.1	<0.001
CD40ligand (μg/l)	5.1(0.7-12.2)	3.8 (0.1-3.6)	0.05
logCD40ligand (μg/L)	0.59±0.3	0.33±0.3	0.002
MCP-1 (pg/mL)	210±96	157±87	0.008
PAI-1 (ng/mL)	28±11	18±10	<0.001
Ινωδογόνο (mg/dl)	367±156	300±60	0.004

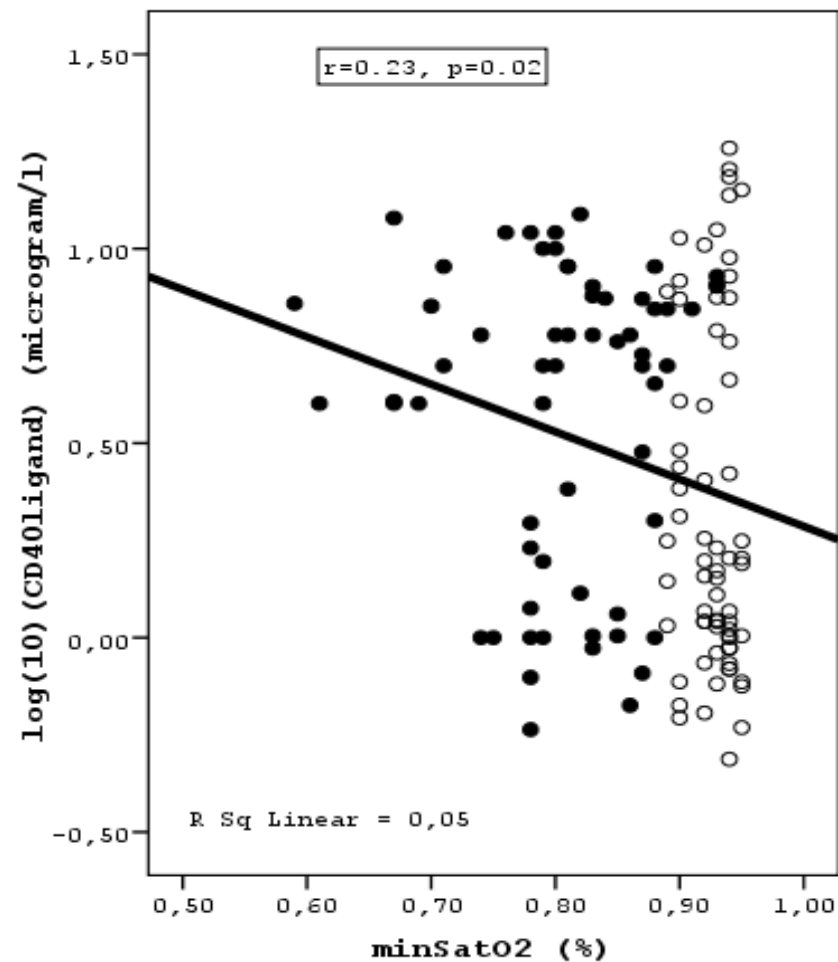
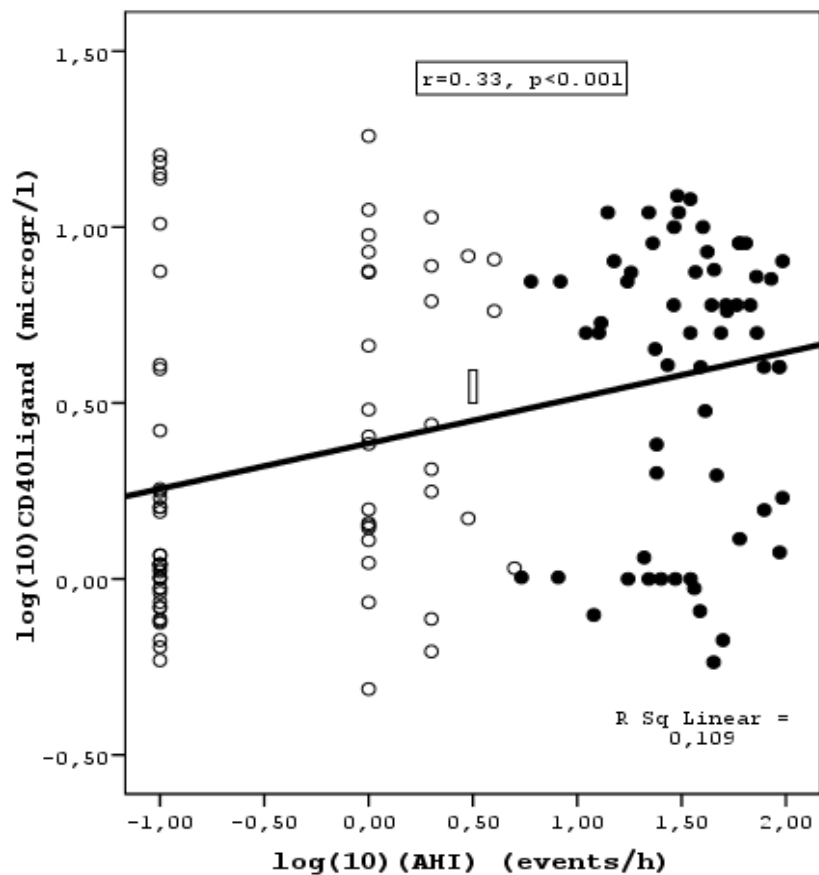
Συσχέτιση $\log AHI$ και $\min SatO_2$ με c-f PWV



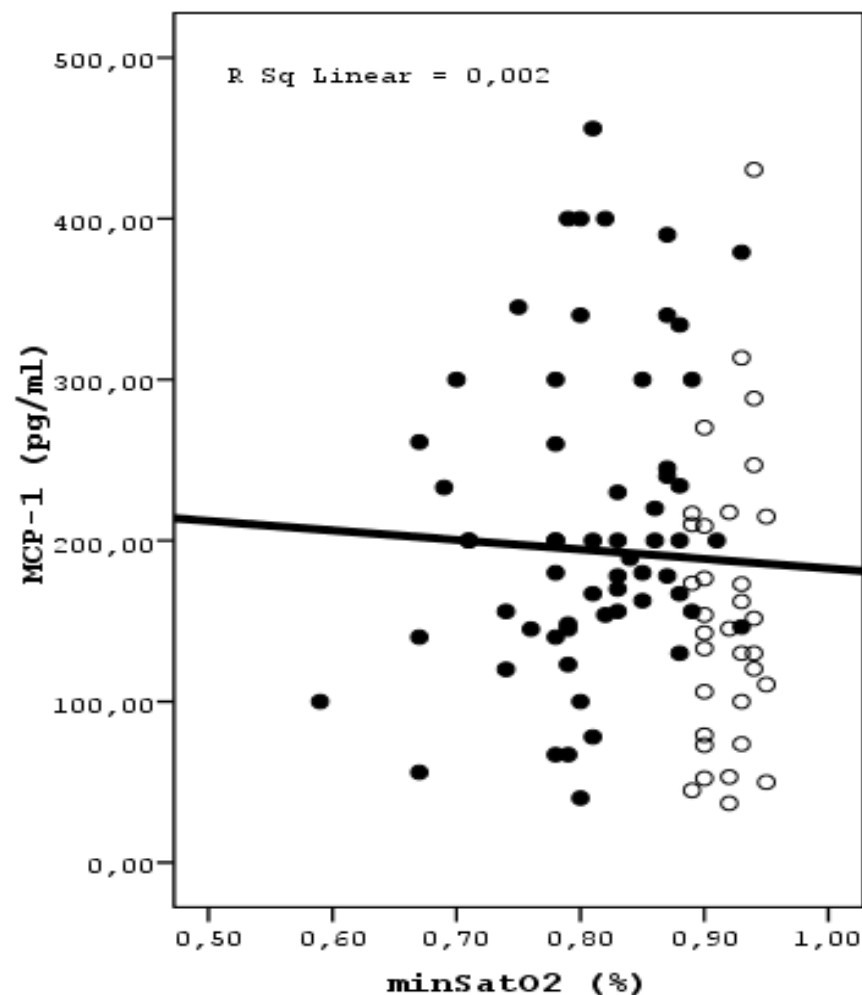
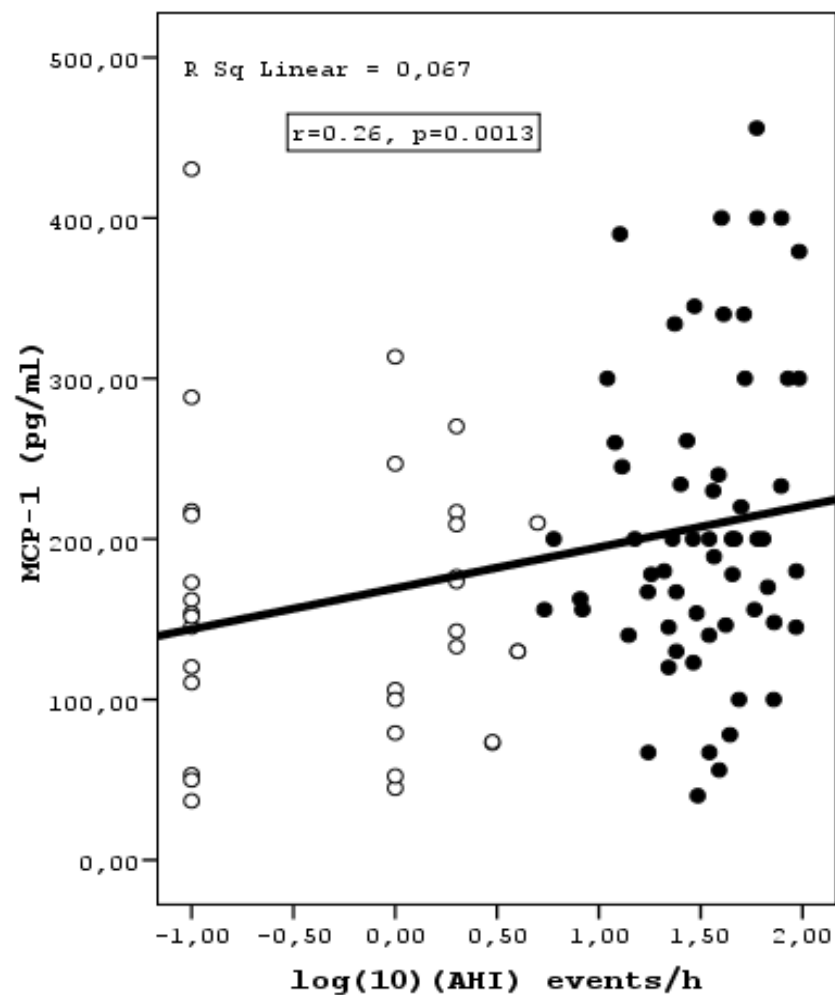
Συσχέτιση $\log A_{HI}$ και $\min SatO_2$ με $\log ADMA$



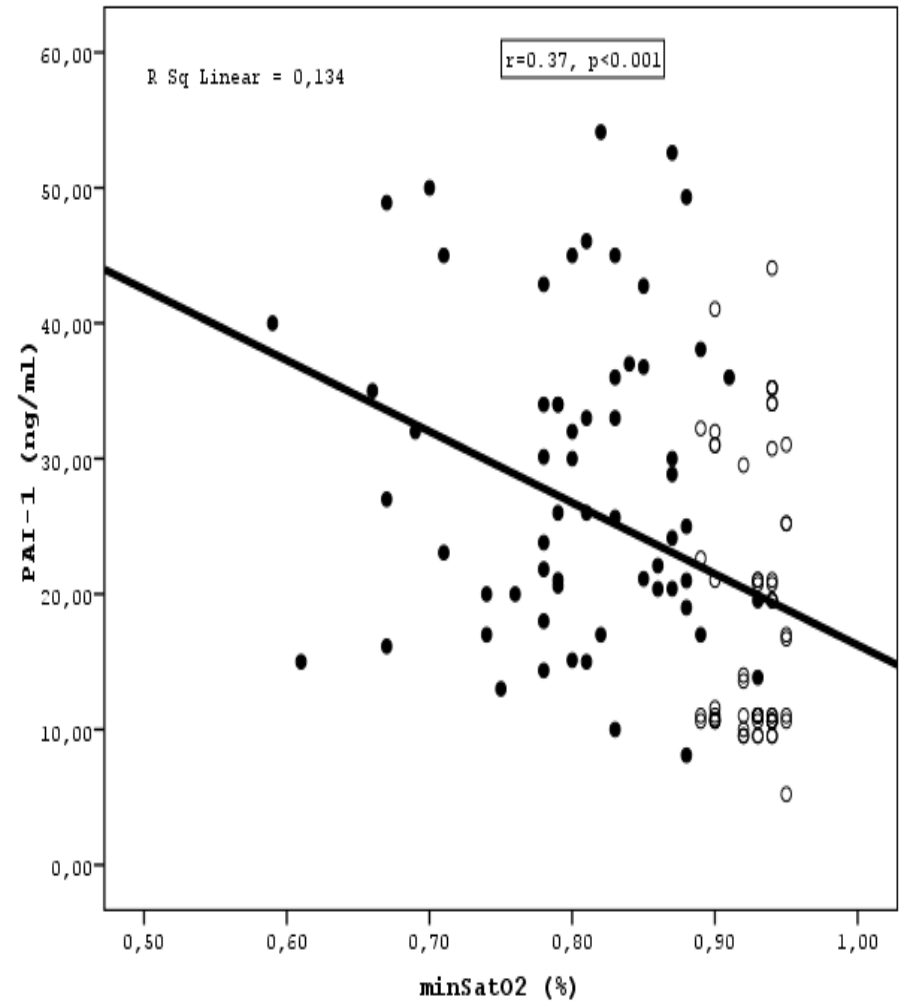
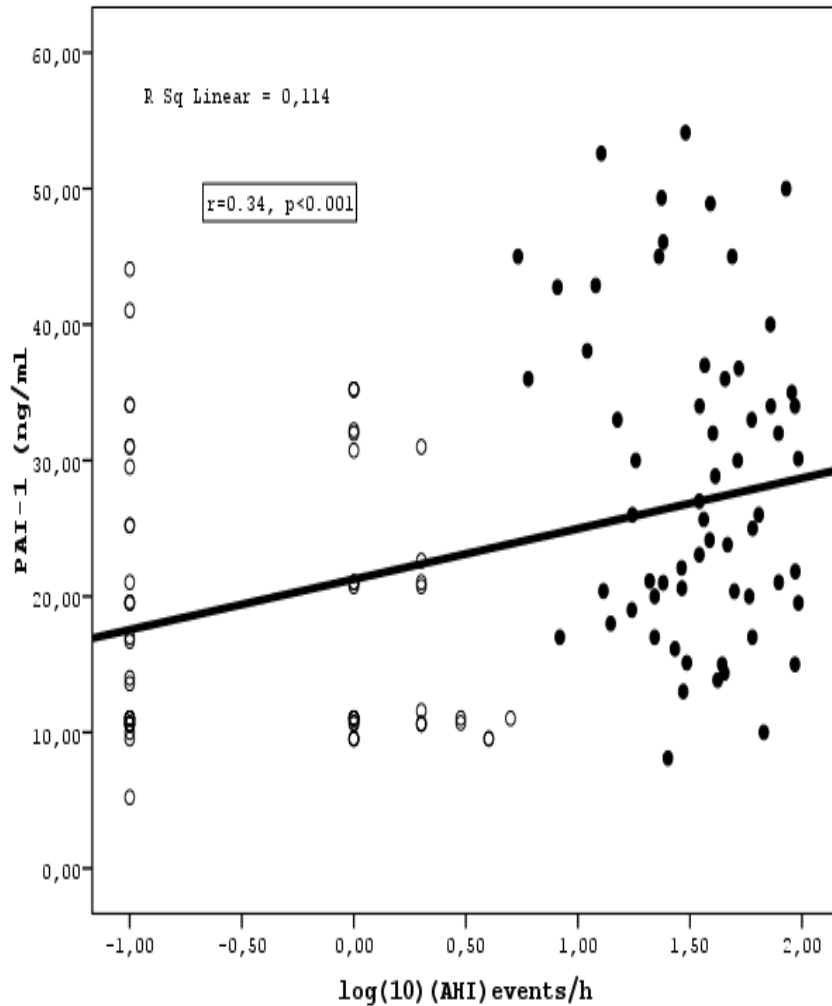
Συσχέτιση $\log AHI$ και $\min SatO_2$ με $\log CD40ligand$



Συσχέτιση logAHI και minSatO₂ με MCP-1



Συσχέτιση logAHI και minSatO₂ με PAI-1



Γραμμική Πολλαπλή Παλινδρόμηση

- **Ανεξάρτητες μεταβλητές:** Φύλο, ηλικία, BMI, κάπνισμα, eGFR
LDL-C, σάκχαρο, 24ωρη καρδιακή συχνότητα, 24ωρη Πίεση
Σφυγμού, logAHI
- Ο logAHI παρέμεινε ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας:

✓ PWV	b=0.53	p=0.009	r ² =0.25
✓ logADMA	b=0.47	p=0.005	r ² =0.24
✓ logCD40 ligand	b=0.37	p=0.01	r ² =0.24
✓ MCP-1	b=0.35	p<0.001	r ² =0.30
✓ Ινωδογόνο	b=0.37	p=0.01	r ² =0.22
✓ PAI-1	b=0.35	p=0.001	r ² =0.29

Περιορισμοί μελέτης

- Cross-sectional μελέτη χωρίς θεραπευτικό σκέλος (π.χ. θεραπεία με CPAP)
- Ο υπό μελέτη πληθυσμός αποτελείται από μέσης ηλικίας, υπέρβαρους, υπερτασικούς χωρίς θεραπεία
 - Περιορισμός επέκτασης αποτελεσμάτων σε ομάδες
 - Διαφορετικής ηλικίας
 - Διαφορετικού BMI
 - Υπό αντιυπερτασική αγωγή

Συμπεράσματα

- Το δίδυμο ΑΑΥ και υπέρτασης σχετίζεται με αυξημένη ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, επηρεασμένους δείκτες φλεγμονής και πηκτικότητας, και συνεπώς με ένα υποκλινικό αθηροθρομβωτικό περιβάλλον.
- Η βαρύτητα της ΑΑΥ συσχετίζεται με επίταση της αγγειακής και θρομβωτικής δυσλειτουργίας και πιθανώς με αυξημένο κίνδυνο για αθηροθρομβωτικά επεισόδια.
- Η πρώιμη αναγνώριση των υπερτασικών ασθενών με ΑΑΥ και η εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας πιθανώς να επιβραδύνει τη δυσμενή επίδραση της ΑΑΥ στις αγγειακές διαταραχές.



Ευχαριστώ

