

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

SEPTEMBER - DECEMBER 2024

Volume 33 | Number 3

- Διακεκριμένοι επιστήμονες**
- Επίκαιρο άρθρο**
- Ανασκοπήσεις**
- 151 *Athanasios J. Manolis MD, PhD, FESC, FAHA, FACC*
- 153 **An update of resistant hypertension: A stepwise approach**
Athanasios J. Manolis
- 157 **Ουρομοντουλίνη: Από την αφάνεια στο κέντρο της σύγχρονης νεφρολογίας**
A. Καραγιαννίδης, M. Θεοδωρακοπούλου, Π. Σαραφίδης
- 167 **Ο ρόλος της υπέρτασης στη γνωσιακή λειτουργία**
Π. Θεοφίλης, Γ. Δουμάνη, Γ.Χ. Τσατσάνη, Ν. Βόλης, Κ. Καμπουρέλλη, Β. Θυμής, Ε. Ξανθοπούλου, Δ. Σμυρλόγλου, Ρ. Καλαϊτζίδης
- 176 **Συσχέτιση της 24ωρης μεμονωμένης αορτικής συστολικής υπέρτασης με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς: Δεδομένα από τη μελέτη SAFAR**
Ε. Αθανασοπούλου, Ν.Α. Αντωνάκης, Φ. Καραχάλης, Λ. Γιόφογλου, Π. Κανατάς, Θ.Γ. Πασιγιάννου, Ε. Μανιός, Π.Π. Σφηκάκης, Α. Πρωτογέρου, Α. Αργύρης
- 183 **Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: Ανασκόπηση κλινικών μελετών και σύγχρονες θεραπείες**
Κ. Παπαδομαρκάκη, Μ. Κουρεμέτη, Ε. Παπαθεοδώρου, Φ. Τατάκης, Π. Ηλιάκης, Μ. Σταθουλοπούλου, Κ. Κυριακούλης, Κ. Γρηγορίου, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
- 197 **Οι ιδιαιτερότητες της αρτηριακής υπέρτασης στο γυναικείο φύλο. Από την παθοφυσιολογία στη θεραπευτική αντιμετώπιση.**
Α. Λαζαρίδης, Α. Μαθλιώρα, Μ. Γαβρά, Α. Χιονίδου, Β. Κορδαλής, Ε. Γκαλιαγκούση
- 207 **Πρεσεψίνη: Ένας νέος βιοδείκτης στις καρδιομεταβολικές παθήσεις;**
Δ. Κουρούπη, Μ. Ζαρφειάδου, Ν. Μόσχα, Μ. Τερζάκη, Ε. Καρυπίδου, Ε. Πάιδα, Δ. Μολύβας, Π. Αραμπατζή, Χ. Μαδεμλής, Α. Κράχτης, Β. Ανανιάδου, Β. Νταμπουρλιάκου, Χ. Δασούλα, Μ. Νούσια, Κ. Σταυρόπουλος, Θ. Κουφάκης, Μ. Δούμας
- 213 **Ανταγωνιστές υποδοχέων GLP 1 και διαβητική νεφρική νόσος. Ένα ακόμη θεραπευτικό εργαλείο για τους ασθενείς μας.**
Γ. Δουμάνη, Π. Θεοφίλης, Β. Τιμιχοδήμος, Δ. Σμυρλόγλου, Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης

**Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης**ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
ΠΛ. ΝΑΥΑΡΙΝΟΥ 3, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - 546 22

Arterial Hypertension



Αρτηριακή Υπέρταση

**Official Journal
of the Hellenic Society
of Hypertension**

**Τετραμηνιαία Έκδοση
Επίσημο Όργανο της
Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης**

**Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης
Περίοδος 2024-2025**

Πρόεδρος : Κ. Τσιούφης
Αντιπρόεδρος : Π. Σαραφίδης
Γεν. Γραμματέας : Ρ. Καλαϊτζίδης
Ειδ. Γραμματέας : Α. Κόλλιας
Ταμίας : Μ. Ποικιλίδου
Μέλη : Κ. Θωμόπουλος
: Δ. Κωνσταντινίδης
: Κ. Σταυρόπουλος
: Α. Τριανταφύλλου

τ. Πρόεδρος : Μ. Δούμας

Γραφεία Περιοδικού

Πλ. Ναυαρίνου 3, Θεσσαλονίκη – 546 22
Τηλ./Fax: (2310) 225 508
e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

Ιδιοκτήτης – Εκδότης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
Λεωφ. Βασ. Σοφίας 111, Αθήνα – 115 27
Τηλ.: (210) 64 69 358, Fax: (210) 64 00 767

Επιτροπή Σύνταξης

Πρόεδρος : Κ. Τσιούφης
Διευθυντής Σύνταξης : Ρ. Καλαϊτζίδης
Υπεύθυνοι Σύνταξης : Δ. Παπαδόπουλος
: Ε. Γκαλιαγκούση
Μέλη : Ι. Ζαρίφης
: Κ. Θωμόπουλος
: Α. Κόλλιας
: Δ. Κωνσταντινίδης
: Μ. Ποικιλίδου
: Α. Πρωτογέρου

Σύμβουλος Σύνταξης

Π. Ζεμπεκάκης

Επίτιμοι Πρόεδροι

Αχ. Τουρκαντώνης, Α. Λαζαρίδης

Επιμελήτρια Σύνταξης (Φιλολόγος)

Ε. Χαρίση
28ης Οκτωβρίου 107, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 6993 431608

Υπεύθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα

Λ.Α. Μιχάλης, University Studio Press
Αρμενοπούλου 32, Θεσσαλονίκη – 546 35
Σόλωνος 94, Αθήνα – 106 80
Τηλ.: (2310) 209 637 & 209 837, Fax: (2310) 216 647

Αλληλογραφία για υποβολή εργασιών

Γραμματεία: Ο. Καρρά
Πλ. Ναυαρίνου 3, Θεσσαλονίκη – 546 22
Τηλ./Fax: (2310) 225 508
e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

Υπεύθυνος Διαφήμισης

Ρ. Καλαϊτζίδης, Κέντρο Αρτιστείας Υπέρτασης
Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο
Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
Τηλ.: 6972 660275
e-mail: rigaska@gmail.com

Συνδρομή

Δωρεάν τακτοποιημένα οικονομικώς μέλη ΕΕΥ

ΟΔΗΓΙΕΣ προς τους συγγραφείς για το περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση



Η Αρτηριακή Υπέρταση είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης με σκοπό τη συνεχή και υπεύθυνη ενημέρωση των Ελλήνων γιατρών σε θέματα που αφορούν την αρτηριακή υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή καταστάσεις. Δέχεται για δημοσίευση άρθρα ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, πρωτότυπες εργασίες, παρουσιάσεις κλινικών περιπτώσεων, επιστολές προς τον εκδότη, επιστολές από τη συντακτική επιτροπή, καθώς και άρθρα ειδικού σκοπού (επίκαιρα κείμενα κ.ά.).

ΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΩΝ

Ανασκοπήσεις: έκταση έως 8.000 λέξεις συμπεριλαμβανομένων των βιβλιογραφικών αναφορών και 5 πινάκων ή εικόνων. Δομή: αρχική σελίδα [τίτλος, συγγραφείς, προέλευση (κλινική, ιατρείο), στοιχεία επικοινωνίας (διεύθυνση, τηλ., φαξ, e-mail), έως 5 λέξεις-κλειδιά], μη δομημένη περίληψη (150-250 λέξεις και στα αγγλικά), κυρίως κείμενο, βιβλιογραφία, πίνακες/εικόνες.

Πρωτότυπες εργασίες επιδημιολογίας, βασικής και κλινικής έρευνας: έκταση έως 5.000 λέξεις συμπεριλαμβανομένων έως 30 βιβλιογραφικών αναφορών. Δομή: αρχική σελίδα [τίτλος, συγγραφείς, προέλευση (κλινική, ιατρείο), στοιχεία επικοινωνίας (διεύθυνση, τηλ., φαξ, e-mail), έως 5 λέξεις-κλειδιά], μη δομημένη περίληψη (150-250 λέξεις και στα αγγλικά), κυρίως κείμενο (εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα, συζήτηση), βιβλιογραφία, πίνακες/εικόνες.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: έκταση έως 3.000 λέξεις συμπεριλαμβανομένων έως 10 βιβλιογραφικών αναφορών. Δομή: αρχική σελίδα [τίτλος, συγγραφείς, προέλευση (κλινική, ιατρείο), στοιχεία επικοινωνίας (διεύθυνση, τηλ., φαξ, e-mail), έως 5 λέξεις-κλειδιά], μη δομημένη περίληψη (έως 150 λέξεις και στα αγγλικά), εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης, συζήτηση.

Γράμματα προς τον εκδότη (σχόλια, κριτική ή απαντήσεις σε ήδη δημοσιευμένα άρθρα του περιοδικού): έκταση έως 500 λέξεις συμπεριλαμβανομένων έως 5 βιβλιογραφικών αναφορών.

Άρθρα ειδικού σκοπού: έπειτα από πρόσκληση ή επικοινωνία με τη συντακτική ομάδα (επίκαιρα κείμενα, παρουσιάσεις ειδικών θεματικών ενότητων κ.ά.).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

Ακολουθείται το σύστημα Vancouver. Αν οι συγγραφείς είναι μέχρι 6, αναγράφονται όλοι. Αν είναι περισσότεροι, αναγράφονται 3 και ακολουθεί «et al.» ή «και συν.».

Παράδειγμα για άρθρο δημοσιευμένο σε περιοδικό: Dunn FG, McLenachan J, Isles OG, et al. Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension; an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1990; 8: 755-82.

Παράδειγμα για κεφάλαιο σε βιβλίο: Ledingham JM. Hypertension and the Kidney. In: Hollemberg JA, Gerdiner BJ. eds. Hypertension Pathophysiology Diagnosis and Management. New York: Raven Press, 2012: 325-53.

Παράδειγμα για σύγγραμμα ή μονογραφία: MacMahon FE. Management of essential hypertension. The new individualized. London: Feature publishing Co Ltd, 2016: 535-56.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Εργασίες που υποβάλλονται για κρίση προς δημοσίευση στο περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση* αποστέλλονται προς τη γραμματεία του περιοδικού ηλεκτρονικά στο e-mail: hypertasi.thess@gmail.com (Ολυμπία Καρρά, τηλ. & φαξ: 2310 225508).

Με κάθε άρθρο υποβάλλεται επιστολή που δηλώνει ότι το περιεχόμενο του άρθρου δεν έχει δημοσιευθεί σε άλλο περιοδικό ή δεν βρίσκεται υπό κρίση για δημοσίευση και ότι όλοι οι συγγραφείς πληρούν τα διεθνή κριτήρια συμμετοχής στη συγγραφική ομάδα και συμφωνούν στη δημοσίευση του άρθρου στο περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση*.

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Το επιστημονικό περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση* της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης κυκλοφορεί από το 1992. Το 2016 η εταιρεία μας ανανέωσε την έκδοση του περιοδικού, προσαρμόζοντάς τη στις σύγχρονες απαιτήσεις και στοχεύοντας στον ίδιο πρωταρχικό στόχο που είναι η καλύτερη εκπαίδευση των Ελλήνων γιατρών.

Ο βασικός αρχικός σχεδιασμός του περιοδικού διατηρήθηκε ώστε να παραπέμπει στην ιστορία του και να δείχνει τη συνέχεια και εξέλιξη. Η ανανεωμένη δομή κάθε τεύχους περιλαμβάνει τα εξής:

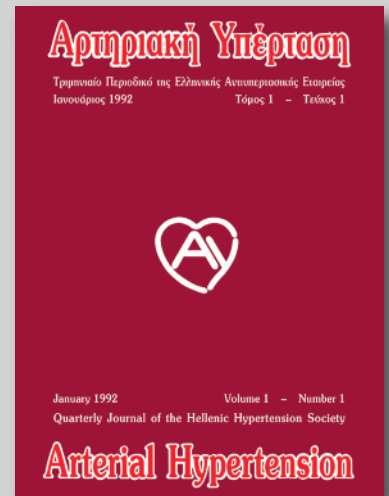
- ▶ Παρουσίαση ενός επιστήμονα του εξωτερικού με διεθνή αναγνώριση για τη συμβολή του στην έρευνα και την εκπαίδευση στην υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο από τον παραπάνω ειδικό σε σημαντικό θέμα που απασχολεί τον επιστημονικό κόσμο της υπέρτασης.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο ανασκόπησης από ειδικό στη χώρα μας.
- ▶ Πρακτικές ανασκοπήσεις σε θέματα που αφορούν την αντιμετώπιση της υπέρτασης στην κλινική πράξη.
- ▶ Πρωτότυπα άρθρα με νέα ερευνητικά δεδομένα για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις.
- ▶ Παρουσίαση και συζήτηση σύνθετων περιπτώσεων ασθενών με υπέρταση.
- ▶ Παρουσίαση ενός αναγνωρισμένου ιατρού υπέρτασης στη χώρα μας.

Στόχος της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης είναι η βελτίωση της αντιμετώπισης της υπέρτασης και η αποτελεσματικότερη πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω της καλύτερης εκπαίδευσης των γιατρών.

Ελπίζουμε το ανανεωμένο περιοδικό της εταιρείας μας να είναι ενδιαφέρον και χρήσιμο για τους Έλληνες γιατρούς και να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωσή τους και στην άμεση μεταφορά νεότερων δεδομένων για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2024





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 33 • Τεύχος 3

Περιεχόμενα

- Διακεκριμένοι επιστήμονες**
- 151 *Athanasios J. Manolis MD, PhD, FESC, FAHA, FACC*
- Επίκαιρο άρθρο**
- 153 **An update of resistant hypertension: A stepwise approach**
Athanasios J. Manolis
- Ανασκοπήσεις**
- 157 **Ουρομοντουλίνη: Από την αφάνεια στο κέντρο της σύγχρονης νεφρολογίας**
A. Καραγιαννίδης, Μ. Θεοδωρακοπούλου, Π. Σαραφίδης
- 167 **Ο ρόλος της υπέρτασης στη γνωσιακή λειτουργία**
Π. Θεοφίλης, Γ. Δουμάνη, Γ.Χ. Τσατσάνη, Ν. Βόλης, Κ. Καμπουρέλλη, Β. Θυμής, Ε. Ξανθοπούλου, Δ. Σμυρλόγλου, Ρ. Καλαϊτζίδης
- 176 **Συσχέτιση της 24ωρης μεμονωμένης αορτικής συστολικής υπέρτασης με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς: Δεδομένα από τη μελέτη SAFAR**
Ε. Αθανασοπούλου, Ν.Α. Αντωνάκης, Φ. Καραχάλιας, Λ. Γιόφογλου, Π. Κανατάς, Θ.Γ. Παπαϊωάννου, Ε. Μανιός, Π.Π. Σφηκάκης, Α. Πρωτογέρου, Α. Αργύρης
- 183 **Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: Ανασκόπηση κλινικών μελετών και σύγχρονες θεραπείες**
Κ. Παπαδομαρκάκη, Μ. Κουρεμέτη, Ε. Παπαθεοδώρου, Φ. Τατάκης, Π. Ηλιάκης, Μ. Σταθουλοπούλου, Κ. Κυριακούλης, Κ. Γρηγορίου, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
- 197 **Οι ιδιαιτερότητες της αρτηριακής υπέρτασης στο γυναικείο φύλο. Από την παθοφυσιολογία στη θεραπευτική αντιμετώπιση.**
Α. Λαζαρίδης, Α. Μαθλιώρα, Μ. Γαβρά, Α. Χιονίδου, Β. Κορδαλής, Ε. Γκαλιαγκούση
- 207 **Πρεσεψίνη: Ένας νέος βιοδείκτης στις καρδιομεταβολικές παθήσεις;**
Δ. Κουρούπης, Μ. Ζαρφειάδου, Ν. Μόσχα, Μ. Τερζάκη, Ε. Καρυπίδου, Ε. Πάιδα, Δ. Μολύβας, Π. Αραμπατζή, Χ. Μαδεμλής, Α. Κράχτης, Β. Ανανιάδου, Β. Νταμπουρλιάκου, Χ. Δασούλα, Μ. Νούσια, Κ. Σταυρόπουλος, Θ. Κουφάκης, Μ. Δούμας
- 213 **Ανταγωνιστές υποδοχέων GLP 1 και διαβητική νεφρική νόσος. Ένα ακόμη θεραπευτικό εργαλείο για τους ασθενείς μας.**
Γ. Δουμάνη, Π. Θεοφίλης, Β. Τσιμιχοδήμος, Δ. Σμυρλόγλου, Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης



Arterial Hypertension

Volume 33 • Number 3

Contents

- Distinguished scientists* 151 *Athanasios J. Manolis MD, PhD, FESC, FAHA, FAC*
- Hot topics* 153 **An update of resistant hypertension: A stepwise approach**
Athanasios J. Manolis
- Practice reviews* 157 **Uromodulin: From obscurity to the center of modern nephrology**
A. Karagiannidis, M. Theodorakopoulou, P. Sarafidis
- 167 **The role of hypertension in cognitive function**
P. Theofilis, G. Doumani, C.G. Tsatsani, N. Volis, K. Kampourelli, V. Thimis, E. Xanthopoulou, D. Smirloglou, R. Kalaitzidis
- 176 **Correlation of 24-hour isolated aortic systolic hypertension with left ventricular hypertrophy: Data from the safar study**
E. Athanasopoulou, N.A. Antonakis, F. Karachalias, L. Yofoglou, P. Kanatas, T.G. Papaioannou, E. Manios, P.P. Sfikakis, A. Protogerou, A. Argyris
- 183 **Heart failure with preserved ejection fraction: A review of clinical trials and current medical therapies**
K. Papadomarkaki, M. Kouremeti, E. Papatheodorou, F. Tatakis, P. Iliakis, M. Stathouloupoulou, K. Kiriakoulis, K. Grigoriou, D. Konstantinidis, K. Tsioufis
- 197 **The particularities of arterial hypertension in female gender. From pathophysiology to therapeutic management.**
A. Lazaridis, A. Malliora, M. Gavra, A. Xionidou, V. Kordalis, E. Gkaliagkousi
- 207 **Presepsin: A novel biomarker in cardiometabolic diseases**
D. Kouroupis, M. Zarfiadou, N. Mosxa, M. Terzaki, E. Karipidou, E. Paida, D. Molyvas, P. Arampatzi, Ch. Mademlis, A. Krachtis, V. Ananiadou, V. Dampourliakou, Ch. Dasoula, M. Nousia, K. Stavropoulos, Th. Koufakis, M. Doumas
- 213 **GLP 1 receptor antagonists and diabetic kidney disease. Another therapeutic tool for our patients.**
G. Doumani, P. Theophilis, V. Tsimichodimos, D. Smirloglou, R.G. Kalaitzidis



Prof. Athanasios J. Manolis

MD, PhD, FESC, FAHA, FACC

Short CV

Athanasios Manolis is the Director of the Cardiology Department, Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece, Adj. Clinical Professor of Medicine, Emory University, Atlanta, GA, USA, Adj. Assistant Professor of Hypertension, Boston University, USA

He has experience in all aspects of Hypertension, Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Atrial Fibrillation.

He has been Past President of the Mediterranean Association of Cardiology and Cardiac Surgery, Council member of the European Society of Hypertension, Past President of the Working Group “Hypertension and Heart“ of the European Society of Cardiology, Past President of the Hellenic

Society of Hypertension, President of 2014 Joint meeting of ESH/ISH, Athens, Greece.

He is Associate Editor of the European Journal of Internal Medicine and Member of the Editorial Board in 5 Journals in the field of Hypertension and Cardiology.

He has been involved in more than 80 multicenter trials as national coordinator or principal investigator.

He has published more than 30 chapters in medical books and more than 350 papers in peer reviewed International Journals with an Impact Factor > 1.500 and Citation Index > 55.000. He has given more than 1.500 lectures in International Meetings in more than 80 countries.

An update of resistant hypertension: A stepwise approach

Athanasios J. Manolis
MD, PhD, FESC, FAHA, FACC

ABSTRACT

Hypertension (HTN) is the number one risk factor for cardiovascular events and is the leading cause of death worldwide. However the awareness treatment and control of blood pressure (BP) continues to be low worldwide despite the continuous effort for improvement. A particularly severe form of HTN is resistant hypertension (RH). In the ESH guidelines HTN was defined as resistant when despite life style changes and treatment with more than three drugs in maximum tolerated doses (thiazide/thiazide like diuretics, an RAS blocker and a calcium channel blocker), BP continues to be >140/90 mm Hg. However its important to exclude low adherence, secondary HTN with clinic but also with out-of-office blood pressure and 24h BP, in order to exclude pseudo-resistant HTN. The prevalence of RH ranges from 5%-30%, on the basis of the definition used. However the true prevalence of RH after applying a strict definition and having excluded pseudo-resistant HTN is less than 10% and close to 5% in treated patients. The pathophysiology of true RH involves neurohormonal activation. RH increases the risk of cardiovascular morbidity and mortality and renal outcomes. Epidemiological studies are necessary to more precisely define the frequency of RH and better assess this problem in the general population.

 **Key-words:** resistant hypertension, precisely

Diagnosis

The diagnosis should rule-out pseudo-resistance HTN. Pseudoresistance is suboptimal BP control secondary to medication nonadherence, white-coat effect, or poor measurement technique. The exclusion of pseudo-hypertension is of paramount importance for the establishment of an accurate diagnosis. BP is often measured inaccurately; wrong-sized cuffs, measurement of BP only once, cuff placement over the patient's clothes, and wrong position of the patient are common mistakes performed in everyday clinical practice. Apparent treatment-resistant HTN is the term used in epidemiological studies for cases in which patients meet the criteria for RH but have unverified adherence or medication dosing or have not ruled out the white-coat effect. Under-treatment is also a common cause of pseudo-resistant hypertension, and studies indicate that a lack of BP control

is often attributable to the absence of treatment intensification. There are some important questions to answer in this field. Is the patient taking the medication? Are the measurements accurate? What is the patients BP out of the office?

Risk factors

Lifestyle factors such as excessive alcohol (three or more drinks per day), sodium intake that exceeds 10 g per day and several drugs and substances may increase BP levels and contribute to the presence of RH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) represent probably the most common agents in terms of worsening BP control. The use of NSAIDs not only increases BP levels but also can blunt the effect of various antihypertensive drugs such as diuretics and RAS blockers. The hypertensive effect of NSAIDs is more pronounced in pa-

tients with chronic kidney disease. Other substances that can increase BP levels are decongestants and stimulant agents used for weight loss and also contraceptives, cyclosporine, erythropoietin, and cortisone that increase BP levels mainly through fluid retention.

Secondary HTN

Patients with resistant hypertension should be evaluated for secondary hypertension, such as chronic kidney disease, primary aldosteronism, obstructive sleep apnea, renovascular hypertension, catecholamine secreting tumors, Cushing syndrome, since recognition and directed therapy may improve blood pressure control. Kidney disease should be assessed in patients with an elevated serum creatinine or abnormal urinalysis. Primary aldosteronism is more common than previously thought and often goes undiagnosed, with a prevalence ranging from 8% to 30% in various hypertensives. Obstructive sleep apnea is very common in patients with resistant hypertension. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with RH has been shown to decrease 24-hour ambulatory blood pressure. Obesity and obstructive sleep apnea are both risk factors for RH.

Treatment

Blood pressure targets should be individualized based on patient characteristics, medication side effects, patient tolerance, and preferences. In patients with RH like in general population BP should be reduced below 140/90 mmHg and below 130/80 mmHg if well tolerated. According to recent 2023 ESH HTN guidelines effective treatment of true resistant hypertension should combine (i) lifestyle changes (particularly reduction of sodium and alcohol intake, implementation of regular physical activity and weight loss in overweight or obese patients), (ii) discontinuation of interfering substances, (iii) rationalization of current treatment and (iv) the sequential addition of antihypertensive drugs to the existing triple therapy. It is important to start first with nonpharmacological treatment that will support pharmacological therapy. It is well known that a healthy lifestyle is a very important factor affecting BP values. Patients should therefore, first of all, limit their dietary salt supply to 4-6 g/day and start physical activity. The best form of sport that lowers both SBP and DBP is regular aerobic exercise, including walk-

ing or running on a treadmill. Another element affecting the reduction in pressure values is, of course, the weight loss.

Pharmacological treatment consists of a group of ≥ 3 hypotensive drugs. The classic regimen consists of the use of a RAS blocker, long-acting calcium channel blocker (most commonly amlodipine), and long-acting thiazide/or thiazide like diuretic.

In patients with preserved glomerular filtration rate, the preferred first-line diuretic is either chlorothalidone or indapamide because of their longer half-life and more potent antihypertensive effect compared with hydrochlorothiazide. Loop diuretics are preferred in patients with an estimated glomerular filtration rate less than 30 mL/min and Torsemide can be proffered because of once a day dose. If blood pressure is still not controlled on maximally tolerated therapy with these 3 agents, a mineralocorticoid receptor antagonist (spironolactone or eplerenone) should be the fourth-line agent. The addition of other agents should be based on individual factors. Vasodilating beta-blockers (labetalol, carvedilol, nebivolol, bisoprolol) may be the preferred fifth-line agent unless there are special conditions. Other choices include clonidine, a centrally acting alpha-2 agonist. The PATHWAY-2 trial demonstrated that spironolactone was superior in BP compared with bisoprolol (a beta-blocker), doxazosin (an alpha-blocker), or placebo as add-on therapy in patients with resistant hypertension on 3 blood pressure medications. However the trials PATHWAY-2 and REHOT were short-term efficacy studies showing the effect on BP-lowering after 12 weeks of treatment and both studies included a relatively small number of patients, with low control rate at the end of the study. Side effects of spironolactone include hyperkalemia and gynecomastia, and the drug should be used with caution in chronic kidney disease. If gynecomastia becomes intolerable, eplerenone should be the choice. However in many countries, eplerenone is only approved in patients with HF, and eplerenone and spironolactone are not approved for use in hypertension. In a survey in the USA only 9% of patients with RH were treated with an MRA, and only 30% of patients were prescribed spironolactone at enrolment in the RADIANCE TRIO trial in patients with resistant RH. New more selective nonsteroidal MRAs such as finerenone, could be a better alternative to spironolactone for patients RH. Spironolactone should be used with caution in patients with reduced eGFR and baseline potassium

levels >4.5 mmol/l. Direct vasodilators, such as hydralazine or minoxidil, should be used in combination with diuretics and β -blockers because they may cause severe fluid retention and reflex sympathetic activation with tachycardia. In other comorbidities such as patients with OSA, continuous CPAP may be of moderate benefit, especially when this condition is severe (AHI >30 events/h). In obese patients, GLP1 receptor agonists can reduce body weight, modestly lower BP and improve CV prognosis in patients with type 2 diabetes or with established CVD. Bariatric surgery can lower BP, CV risk factors and risk of CV events in severely obese patients and may, reduce the burden of antihypertensive medication when these patients have resistant hypertension. In patients eligible for treatment with SGLT2is, their use may add a moderate BP-lowering effect to the background of the antihypertensive therapy RH.

Non Pharmacologic Treatment

Non Pharmacologic treatment includes mainly devices such as renal denervation, and carotid baroreceptor stimulation.

Renal denervation (RDN): is a minimally invasive, investigational procedure and the mechanism includes the interruption of the renal sympathetic activity by destroying sympathetic nerves localized close to the renal arteries. According to 2023 ESH hypertension guidelines RDN can be considered as an additional treatment option in patients with RH if eGFR is >40 ml/min/1.73 m² (II B). It is important to confirm RH and to exclude secondary causes of hypertension before the procedure. Early trials on RDN are focused on severe hypertension, with SBP over 160 mmHg. In the SYMPPLICITY HTN-2 trial, they found that RDN is safe and provides a lasting reduction in BP to 1 year. However, the SYMPPLICITY HTN-3 trial proved to be a failure. New study, the SPYRAL HTN-OFF MED confirmed the efficacy of RDN in lowering BP in the absence of medications. The SPYRAL HTN-ON MED trial showed remarkably lower values of BP at 6 months in the RDN group. The RADIANCE-HTN TRIO using a newer catheter design showed a decrease of 5.8 mmHg compared with controls, a modest benefit. Baroreflex activation therapy: was initially associated with a high number of adverse incomes, mainly related to periprocedural complications due to the implantation of electrodes around both carotid arteries. How-

ever, the procedure has developed and shown promising effects in recent years.

The first study was the DEBuT-HT trial. After 3 months of baroreceptor stimulation, a reduction in SBP of 21 mmHg and DBP of 12 mmHg was achieved. The reduction in BP was even greater after 12 and 24 months of treatment. The Rheos Pivotal Trial, resulted in an average reduction 25 mmHg. Similar outcomes were revealed in the Barostim neo trial with 26 mmHg reduction.

Conclusions

To properly diagnose RH, BP measurement should be performed meticulously following the recommendations of current guidelines. It is also necessary to exclude factors that may contribute to the misdiagnosis of RH, so-called pseudo-RH.

In the diagnosis of RHT, it is crucial to consider the presence of secondary causes that contribute to its development. Early detection of secondary HT, particularly in younger patients, holds the potential to prevent irreversible structural and functional changes in organs, thus mitigating the risk of organ failure.

The pharmacological treatment of RH is complex. The main groups of drugs are blockers of the RAA system, long-acting calcium channel blockers, and long-acting thiazide diuretics, which are combined in polytherapy. In addition to pharmacological treatments, all patients at every stage of therapy should take care of the principles of a healthy lifestyle, i.e., limit salt intake, increase physical activity, and reduce body fat. Furthermore, the use of autonomic neuromodulation therapies in RH treatment has become very promising recently. Clinical trials on device-based therapies are still ongoing.

CONCLUSIONS

Given the association with multiple comorbidities and the need for multiple and complex drug therapeutic regimens, we recommend to address patients with true resistant hypertension to a hypertension specialist or, if necessary, to a hypertension specialist center. A dedicated tertiary BP clinic can be useful to perform the necessary diagnostic steps, optimize the multidrug treatment regimen, reduce the likelihood of drug-related adverse effects and increase adherence to treatment. Patients should receive a dedicated program of follow-up.

REFERENCES


1. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2023; 41: 1874-2071.
2. Yahr J, Thomas G, Calle J, et al. Resistant hypertension: A stepwise approach. *Clev CIJ Med* 2023; 90: 115-25.
3. Dybiek J, Krzeminska J, Radzioch E, et al. Advances in the pathogenesis and treatment of resistant hypertension *Int J Mol Sci* 2023; 24: 12911.
4. Doumas M, Imprialos K, Kallistratos M, et al. Recent advances in understanding and managing resistant/refractory hypertension. *F1000 Research* 2020; 9: 169.
5. Mancia G, Brunstorm M, Burnier M. Rationale of treatment recommendations in the 2023 ESH hypertension guidelines. *Eur J Intern Med* 2024; 121: 4-8.
6. Carey R, Calhoun D, Bakris G, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation and management: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2018; 72: e53-e90.
7. Sarafidis P, Bakris G. Resistant hypertension. An overview of evaluation and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1749-57.
8. Kallistratos M, Pavlidis A, Manolis A. Follow-up of patients with resistant hypertension. [Researchgate.net/publication 2013 Nov](https://www.researchgate.net/publication/20131103).
9. Manolis A, Kallistratos M, Doumas M, et al. Recent advances in the management of resistant hypertension. *F1000 Prime Reports* 2015; 7: 03.
10. Rimoldi S, Messerli F, Bangalore S, et al. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J* 2015; 36: 2686-95.
11. Schmieder R, Mahfoud F, Mancia G, et al. European Society of Hypertension position paper on Renal denervation. *J Hypertens* 2021; 39: 1733-174112.
12. Swaminathan R, East CA, Feldman D, et al. SCAI position statement on renal denervation for hypertension: patient selection, operator competence, training and techniques, and organizational recommendations. *Journal of the Society for cardiovascular angiopathy & interventions* 2023; 101121.
13. Yaxley J, Thambar S. Resistant hypertension: an approach to management in primary care. *J Family Med Prim Care* 2015; 4: 193-9.
14. Camafort M, Kreutz R, Cho MC. Diagnosis and management of resistant hypertension. *Heart* 2023 Dec 22.

* Ουρομοντουλίνη: Από την αφάνεια στο κέντρο της σύγχρονης νεφρολογίας

Α. Καραγιαννίδης Μ. Θεοδωρακοπούλου
Π. Σαραφίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ουρομοντουλίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται αποκλειστικά από τα νεφρικά επιθηλιακά κύτταρα που επενδύουν το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Τις τελευταίες δεκαετίες, η ουρομοντουλίνη αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως κομβικός συντελεστής σε μια σειρά νεφρικών φυσιολογικών και παθοφυσιολογικών διεργασιών, με διακριτούς μάλιστα ρόλους για την ενδοκυττάρια ουρομοντουλίνη, την ουρομοντουλίνη των ούρων, τη διάμεση ουρομοντουλίνη και την ουρομοντουλίνη του ορού. Αυτή η ανασκόπηση συνοψίζει τα τελευταία δεδομένα γύρω από τη βιολογία και τους διάφορους ρόλους της ουρομοντουλίνης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** ουρομοντουλίνη, πρωτεΐνη Tamm-Horsfall, ρόλοι, βιολογία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ουρομοντουλίνη, γνωστή και ως πρωτεΐνη Tamm-Horsfall, είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται αποκλειστικά από τα επιθηλιακά κύτταρα που ελαλείφουν το παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle (thick ascending limb, TAL) (85%-90%) και το εγγύς τμήμα του άπω εσπειραμένου σωληναρίου (distal convoluted tubule, DCT) (10%-15%) και εκκρίνεται αμφίδρομα, από τη μία στα ούρα και από την άλλη στον διάμεσο νεφρικό χώρο και τον ορό.¹ Η ουρομοντουλίνη είναι η κυριότερη (>50%) πρωτεΐνη που απεκκρίνεται στα ούρα σε υγιή άτομα, με ρυθμούς απέκκρισης έως και 200 mg/ημέρα.^{2,3} Συσσωματώνεται στα ούρα υπό φυσιολογικές συνθήκες⁴ και αποτελεί βασικό συστατικό των κυλίνδρων υαλίνης.⁵

Παρότι η ουρομοντουλίνη ανακαλύφθηκε από τους Tamm και Horsfall το 1950,⁶ ο ρόλος της παρέμεινε ασαφής για δεκαετίες.⁷ Κατά τη διάρκεια των τελευταίων είκοσι χρόνων, η ουρομοντουλίνη έχει αναγνωριστεί ως μια πρωτεΐνη με πολυσύνθετο ρόλο,⁸ καθώς εμπλέκεται σε ποικίλες φυσιολογικές και παθοφυσιολογικές διεργασίες.^{9,10} Αυτή η ανα-

κάλυψη του πολυεπίπεδου ρόλου της οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στις πρόσφατες γενετικές μελέτες που αποκάλυψαν ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο της ανθρώπινης ουρομοντουλίνης (*UMOD*) οδηγούν σε ενδοκυττάρια συσσώρευση μεταλλαγμένων πρωτεϊνών και προκαλούν την αυτοσωματική επικρατή διαμεσοσωληναριακή νεφρική νόσο (autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease, ADTKD),¹¹ καθώς και ότι συγκεκριμένες παραλλαγές του γονιδίου *UMOD* συσχετίζονται με εμφάνιση χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN)¹²⁻¹⁴ και υπέρτασης.^{15,16} Παράλληλα, μεταξύ πολυάριθμων γενετικών τόπων, το γονίδιο *UMOD* βρέθηκε να εμφανίζει την ισχυρότερη συσχέτιση και τη μεγαλύτερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία.¹⁷ Η παρούσα ανασκόπηση συνοψίζει τα πλέον πρόσφατα δεδομένα γύρω από την βιολογία της ουρομοντουλίνης και αναλύει τους πολυάριθμους ρόλους και λειτουργίες της.

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΟΥΡΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ

Η ουρομοντουλίνη συντίθεται ως πρόδρομο μόριο αποτελούμενο από 640 αμινοξέα και φέρει πολλα-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Α' Νεφρολογική Κλινική, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Αρτέμιος Καραγιαννίδης, MD, MSc • Α' Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο • Κωνσταντινουπόλεως 49 • Τ.Κ. 54642, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • E-mail: artemiskaragiannidis@gmail.com

πλές εξελικτικά συντηρημένες περιοχές που μεσο-λαβούν τις ποικίλες δράσεις της.¹⁸ Αποτελείται από ένα οδηγό πεπτιδίο σήματος (signal peptide, SP) (που αποσπάται μετά την καθοδήγηση της ουρομοντουλίνης στο ενδοπλασματικό δίκτυο), τέσσερις N-τελικές περιοχές που ομοιάζουν με τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), μια περιοχή πλούσια σε κυστεΐνη που περιέχει δέκα καλά διατηρημένα κατάλοιπα κυστεΐνης (D10C), μία C-τελική διμερή διάφανη ζώνη (zona pellucida, ZP) (ZP-N και ZP-C), ένα εσωτερικό υδρόφοβο τμήμα (IHP) εντός της περιοχής σύνδεσης ZP-N/ZP-C, ένα εξωτερικό υδρόφοβο τμήμα (EHP) και μια θέση αγκύρωσης γλυκοσυλφωσφατιδυλινοσιτόλης (GPI) (**Εικόνα 1.A**). Η ουρομοντουλίνη υφίσταται εκτεταμένες ενδοκυτταρικές μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, συμπεριλαμβανομένων της N-γλυκοζυλίωσης σε επτά από τις οκτώ διατηρημένες θέσεις,¹⁹ του σχηματισμού 24 δισουλφιδικών γεφυρών και της διάσπασης στο C-τελικό άκρο από μία πρωτεάση σερίνης, την εψίνη.²⁰ Το ενδοπλασματικό δίκτυο δραματίζει κεντρικό ρόλο στην επεξεργασία της ουρομοντουλίνης.

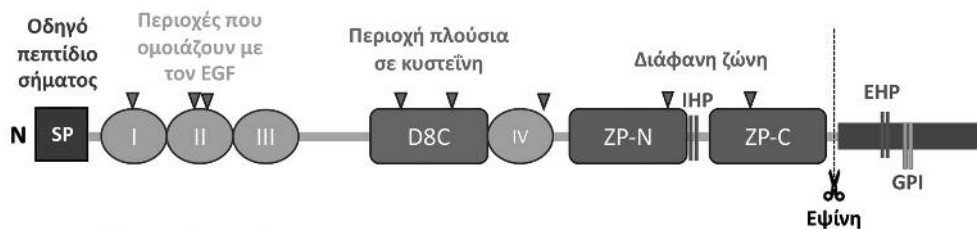
Πρόσφατα, η σύνθετη δομή της ουρομοντουλίνης μελετήθηκε περαιτέρω χρησιμοποιώντας κρυοηλεκτρονική μικροσκοπία (cryo-EM).^{21,22} Η ουρομοντουλίνη πολυμερίζεται σε νημάτια, ο πυρήνας των οποίων σχηματίζεται από μια μοναδική αλληλένδετη

διαμόρφωση περιοχών ZP-N και ZP-C,²² διατεταγμένων σε ένα ελικοειδές πρότυπο με μήκος ~ 65 Å και στροφή ~ 180°. ²¹ Οι περιοχές ZP-N και ZP-C έχουν δομή παραπλήσια με αυτή της ανοσοσφαιρίνης και αλληλεπιδρούν με την περιοχή σύνδεσης ZP μέσω σχηματισμού β-φύλλων.²¹ Μετά τη διάσπαση από την εψίνη και την απομάκρυνση της EHP, τα μονομερή ουρομοντουλίνης ενσωματώνονται σε ένα αναπτυσσόμενο νημάτιο με προσανατολισμό «κεφαλή προς ουρά», καθώς ένα ενεργοποιημένο ZP-C άκρο αλληλεπιδρά με την περιοχή ZP-N της επόμενης εισερχόμενης υπομονάδας.²² Μια μεταγενέστερη μελέτη που συνδύασε προβλέψεις δομής AlphaFold2 μέσω κρυσταλλογραφίας ακτίνων X και κρυοηλεκτρονική μικροσκοπία έδειξε ότι η περιοχή πλούσια σε κατάλοιπα κυστεΐνης αποτελείται στην πραγματικότητα από 10 και όχι από 8 υπολείμματα κυστεΐνης, όπως πιστευόταν έως πρότινος.²³

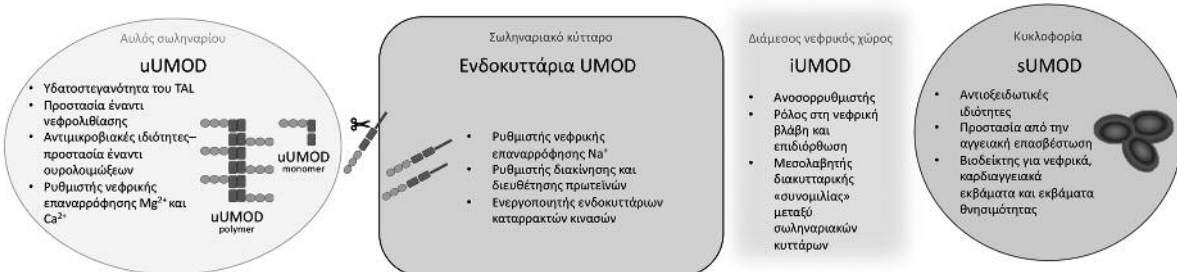
ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΩΝ ΡΟΛΩΝ ΤΗΣ ΟΥΡΟΜΟΝΤΟΥΛΙΝΗΣ

Η ουρομοντουλίνη εμφανίζει πλειοτροπικές δράσεις, ούσα εμπλεκόμενη σε διάφορες φυσιολογικές, μοριακές και παθολογικές διεργασίες. Οι διεργασίες αυτές μάλιστα ενδέχεται να είναι κοινές μεταξύ των ειδών, καθώς το γονίδιο *UMOD* εμφανίζει εξελικτική διατήρηση.²⁴

A) Δομή της ουρομοντουλίνης



B) Μορφές ουρομοντουλίνης και λειτουργίες



Εικόνα 1. Δομή και λειτουργίες της ουρομοντουλίνης. A) Δομή και περιοχές της ουρομοντουλίνης. Σημειώνεται ότι τα οκτώ τριγωνικά σχήματα αποτελούν τις θέσεις N-γλυκοζυλίωσης. B) Λειτουργίες της ουρομοντουλίνης.

Η ουρομοντουλίνη εκκρίνεται αμφοτερόπλευρα τόσο μέσω της κορυφαίας (σωληναριακός αυλός) όσο και της βασικοπλευρικής μεμβράνης (διάμεσος χώρος). Παραμένει ενδοκυττάρια ή/και δεσμευμένη στην κορυφαία μεμβράνη μέχρις ότου η διάσπαση από την εψίνη απελευθερώσει την ουρομοντουλίνη κυρίως στον σωληναριακό αυλό, όπου σχηματίζει μακρομοριακά πολυμερή [πολυμεριζόμενη ουρομοντουλίνη ούρων (urinary uromodulin, uUMOD)] και σπανιότερα μονομερή (μη πολυμεριζόμενη uUMOD) (Εικόνα 1.Β). Ένα πεπτιδίο δεσμευμένο στη μεμβράνη παραμένει πίσω. Ένα μικρό κλάσμα της ουρομοντουλίνης απελευθερώνεται ως μονομερές στο νεφρικό διάμεσο χώρο [διάμεση ουρομοντουλίνη (interstitial uromodulin, iUMOD)], φτάνοντας τελικά στην κυκλοφορία του αίματος [ουρομοντουλίνη ορού (serum uromodulin, sUMOD)].^{1,25}

Τα επίπεδα uUMOD είναι τουλάχιστον 100 έως 300 φορές υψηλότερα από τα επίπεδα sUMOD.²⁶ Ποικίλοι γενετικοί τόποι επηρεάζουν τα επίπεδα uUMOD και sUMOD ρυθμίζοντας τη μεταγραφή, τη γλυκοζυλίωση, τη λειτουργία και την κάθαρση της ουρομοντουλίνης. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος (meta-GWAS) αποκάλυψε ότι κοινές παραλλαγές σε συγκεκριμένα γονίδια, όπως *UMOD*, *PDILT*, *KRT40* και *WDR72*, συνδέονται με τα επίπεδα uUMOD.²⁷ Στην περίπτωση της sUMOD, μία άλλη meta-GWAS που χρησιμοποίησε διαφορετικές μεθόδους ανίχνευσης (βασισμένες σε απταμερή και αντισώματα) αποκάλυψε ότι τα γονίδια *UMOD*, *PDILT*, *PRKAG2*, *B4GALNT2* καθώς και γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα γλυκοζυλίωσης της ουρομοντουλίνης και/ή τους υποδοχείς τους καθορίζουν τα επίπεδα της sUMOD.²⁸

Οι διαφορετικές μορφές ουρομοντουλίνης εμφανίζουν διακριτούς ρόλους, οι οποίοι συζητούνται παρακάτω λεπτομερώς. Ωστόσο, τα πειραματικά μοντέλα δεν επιτρέπουν πάντα τη σαφή διαφοροποίηση των αντίστοιχων ρόλων της ενδοκυττάριας ουρομοντουλίνης, της iUMOD, της sUMOD ή της uUMOD. Έτσι, ερευνητικά δεδομένα έχουν συγκεντρωθεί από ποντίκια με ανεπάρκεια ουρομοντουλίνης (όπου ελλείπουν όλες οι μορφές ουρομοντουλίνης),²⁹⁻³³ κύτταρα καλλιεργείων που υπερεκφράζουν ουρομοντουλίνη στην κυτταρική μεμβράνη μεταξύ άλλων θέσεων,³⁴ ποντίκια που δεν εκκρίνουν ουρομοντουλίνη με συνέπεια κυτταροτοξικές ενδοκυττάριας πρωτεϊνικές συσσωρεύσεις,^{35,36} κύτταρα διαμέσου χώρου που εκτίθενται σε uUMOD ή πολυμερή uUMOD,^{37,38} τα οποία ενδέχεται να μην αντιστοι-

χούν στην πραγματική φύση ή συγκέντρωση της iUMOD, ή σε παρεντερική χορήγηση κολοβωμένων ισομορφών ουρομοντουλίνης ούρων (χρήση μιας πηγής uUMOD για μελέτη των συστημικών επιδράσεων της sUMOD).³³ Ωστόσο, είναι σημαντικό να διαχωριστούν οι συστημικές από τις δράσεις της ουρομοντουλίνης στα ούρα και στον ενδοκυττάριο χώρο, καθώς οι πιθανές θεραπευτικές παρεμβάσεις ίσως διαφέρουν. Επιπρόσθετα, η παθογένεση της ADTKD φαίνεται κυρίως να συσχετίζεται με την πρωτεοξικότητα των ενδοκυττάριας συσσωρεύσεων των μεταλλαγμένων πρωτεϊνών,^{9,39} περιορίζοντας τις πληροφορίες που μπορούν να εξαχθούν σχετικά με τις φυσιολογικές λειτουργίες της ουρομοντουλίνης στους ανθρώπους. Υπό αυτό το πρίσμα, τα ποντίκια με ανεπάρκεια ουρομοντουλίνης (*Umod*^{-/-}) δεν εμφανίζουν ιστολογικές αλλαγές συμβατές με ADTKD,⁴⁰ γεγονός που σημαίνει πως ο τελικός φαινότυπος της ADTKD οφείλεται κυρίως σε μηχανισμό κέρδους λειτουργίας (gain-of-function effect). Τα *Umod*^{-/-} ποντίκια δεν αναπτύσσουν πλήρη εικόνα XNN, αλλά εμφανίζουν σποραδικές νεφρικές και συστημικές διηθήσεις ουδετεροφίλων και οξειδωτικό στρες,^{32,41} τα οποία ενδέχεται να παρεμβαίνουν στη μελέτη της λειτουργίας της ουρομοντουλίνης in vivo. Σα να μην έφταναν όλα αυτά, αρκετοί παράγοντες επηρεάζουν την ερμηνεία των κλινικών μελετών και περιπλέκουν τα πράγματα. Από τη μία πλευρά, καθώς χάνεται μάζα TAL και η XNN εξελίσσεται, η sUMOD και η uUMOD μειώνονται.^{3,42} Ωστόσο, σε ασθενείς με XNN, η sUMOD υφίσταται περαιτέρω μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, όπως καρβαμυλίωση μεσολαβούμενη από την ουρία, οι οποίες ενδέχεται να προκαλούν απώλεια ή αλλαγή της λειτουργίας της ουρομοντουλίνης.^{43,44} Από την άλλη πλευρά, ο γενετικός τόπος *UMOD* αποτελεί σημαντικό γενετικό παράγοντα κινδύνου για διάφορα νεφρικά χαρακτηριστικά.⁹ Έτσι, τα αλληλόμορφα κινδύνου στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου *UMOD* ή σε άλλα γονίδια συσχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα uUMOD, αυξάνοντας την πιθανότητα η μακροχρόνια υπερβολική παραγωγή ουρομοντουλίνης να είναι επιζήμια, όπως υποστηρίζεται από μελέτες σε διαγονιδιακά ποντίκια,^{9,16} αν και οι παραλλαγές στον υποκινητή του γονιδίου μπορεί επίσης να επηρεάζουν την έκφραση (μη χαρακτηρισμένων) γονιδίων διαφορετικών από το *UMOD*.⁴⁵ Συνολικά, η ανεπάρκεια, η περίσσεια ή οποιαδήποτε ανωμαλία της ουρομοντουλίνης μπορεί να προκαλούν νόσο, αλλά οι ακριβείς λεπτομέρειες και η σημασία αυτών στην κλινική πράξη απαιτούν περαιτέρω έρευνα.

Κυτταρική (ενδοκυττάρια και κυτταρικής επιφάνειας) ουρομοντουλίνη

Στα κύτταρα του TAL, η ενδοκυττάρια ουρομοντουλίνη ρυθμίζει τη διακίνηση και τη διευθέτηση των πρωτεϊνών, οργανώνει τις λιπιδικές μικροπεριοχές της κορυφαίας μεμβράνης μέσω της θέσης αγκύρωσης GPI^{46,47} και ενεργοποιεί ενδοκυττάρους καταρράκτες κινασών.¹⁶ Μέσω αυτών των δράσεων, η ενδοκυττάρια ουρομοντουλίνη εμπλέκεται στη σωληναριακή ρύθμιση των ηλεκτρολυτών.

Η ουρομοντουλίνη αυξάνει την άπω επαναρρόφιση νατρίου (Na^+) ενεργοποιώντας τον ευαίσθητο στη φουροσεμίδα συμμεταφορέα $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ τύπου 2 (NKCC2) στην κορυφαία μεμβράνη του TAL,⁴⁸ ο οποίος θεωρείται ότι εμπλέκεται στη νατριοευαίσθησία της αρτηριακής πίεσης (**Εικόνα 2.A**).⁴⁹ Η απενεργοποίηση του NKCC2 προκαλεί το σύνδρομο Bartter. Ο NKCC2 μπορεί να ενεργοποιηθεί άμεσα μέσω αυξημένης μεμβρανικής έκφρασης και φωσφορυλίωσης ή έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης των κορυφαίων καναλιών K^+ του νεφρικού εξωπερικού μυελού (ROMK).⁵⁰ Η ουρομοντουλίνη προάγει τη φωσφορυλίωση του NKCC2 από τις κινάσες SPAK (STE20/SPS1-related proline/alanine rich kinase) και OSR1 (oxidative stress response 1).¹⁶ Αυτή η δράση ενισχύεται από έναν μηχανισμό αντίχνευσης χλωρίου, καθώς η ουρομοντουλίνη επάγει τη φωσφορυλίωση του NKCC2 σε συνθήκες υποτονικού στρες λόγω χαμηλού χλωρίου.⁵¹ Επιπλέον, η ουρομοντουλίνη εξουδετερώνει τις απενεργοποιητικές επιδράσεις των φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως ο TNF- α ,^{43,52} ο οποίος αναστέλλει την έκφραση και φωσφορυλίωση του NKCC2.⁵³⁻⁵⁵ Συν τοις άλλοις, η ουρομοντουλίνη φαίνεται να μεσολαβεί την κυστιδιακή μεταφορά του NKCC2 από το ενδοπλασματικό δίκτυο στην κορυφαία μεμβράνη.⁵⁶ Τέλος, η ουρομοντουλίνη αυξάνει στην κορυφαία μεμβράνη την έκφραση των καναλιών ROMK, τα οποία δημιουργούν την αγωγιμότητα K^+ που επιτρέπει στον NKCC2 την ταυτόχρονη επαναρρόφιση K^+ , Na^+ και 2Cl^- .⁵⁷

Παράλληλα, η ουρομοντουλίνη ενεργοποιεί τον ευαίσθητο στα θειαζιδικά διουρητικά συμμεταφορέα Na^+/Cl^- (NCC) στην κορυφαία μεμβράνη του εγγύς τμήματος του DCT, προάγοντας τη φωσφορυλίωση μέσω SPAK/OSR1.⁵⁸ Η απενεργοποίηση του NCC προκαλεί το σύνδρομο Gitelman.

Τέλος, η ουρομοντουλίνη κυτταρικής επιφάνειας φαίνεται να διευκολύνει τη μετανάστευση των ουδετερόφιλων διαμέσου των μονοστοιβάδων του νε-

φρικού επιθηλίου, γεγονός που μπορεί να βελτιώσει την ανοσολογική απόκριση έναντι των λοιμώξεων του ουροποιητικού συστήματος.³⁴

Ουρομοντουλίνη ούρων (uUMOD)

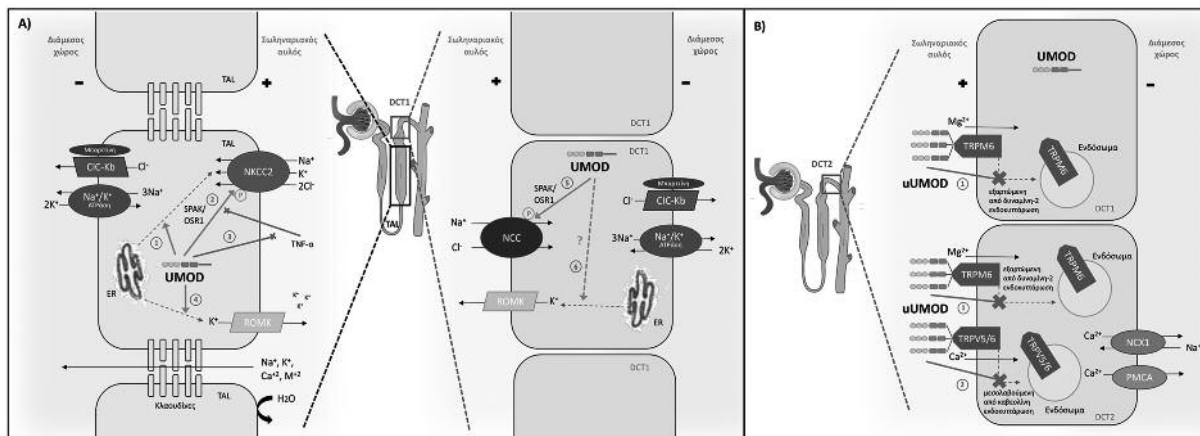
Η uUMOD είναι η πιο άφθονη μορφή ουρομοντουλίνης. Θεωρείται υπεύθυνη για τη δημιουργία και τη διατήρηση της υδατοστεγανότητας του TAL μέσω του σχηματισμού μιας υδρόφοβης ηλεκτροαρνητικής γέλης που επαλείφει και σφραγίζει τον σωληναριακό αυλό. Ως αποτέλεσμα, ρυθμίζει τη συγκέντρωση των ούρων και διατηρεί τον μηχανισμό πολλαπλασιασμού αντιρροής για διατήρηση ελεύθερου ύδατος.⁵⁹

Επιπλέον, η uUMOD προστατεύει από τη νεφρολιθίαση και αποτρέπει τον σχηματισμό κρυστάλλων οξαλικού ασβεστίου (Ca^{2+}) και φωσφορικών δεσμεύοντας τα ιόντα Ca^{2+} στα αρνητικά φορτισμένα σιαλυτικά υπολείμματα που φέρει στο μόριό της.⁶⁰ Σε μια μεγάλη μελέτη μενδέλιας τυχαιοποίησης, αύξηση κατά 1 μονάδα της γενετικά προβλεπόμενης uUMOD προσαρμοσμένης για την κρεατινίνη συνδέθηκε με χαμηλότερο κίνδυνο σχηματισμού νεφρικών λίθων [λόγος πιθανοτήτων (OR) = 0,62, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI): 0,55-0,7]. Μάλιστα, αυτός ο προστατευτικός ρόλος φάνηκε να διαμεσολαβείται εν μέρει από τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) ($\beta = -0,09$, 95% CI: $-0,13$ έως $-0,06$, αναλογία μεσολάβησης = 20%).⁶¹

Επιπλέον, τα 3-D πολυμερή uUMOD παγιδεύουν παθογόνα, προστατεύοντας από λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος,⁶² όπως φάνηκε σε προκλινικά μοντέλα⁶³⁻⁶⁵ και επιβεβαιώθηκε σε κλινικές μελέτες.^{66,67} Ταυτόχρονα, η uUMOD προστατεύει τον φραγμό της ουροθηλιακής διαπερατότητας εξουδετερώνοντας ηλεκτροστατικά κατιόντα που θα μπορούσαν να τραυματίσουν το ουροθήλιο.⁶⁸

Τέλος, η uUMOD ρυθμίζει τη νεφρική επαναρρόφιση μαγνησίου (Mg^{2+}) και Ca^{2+} στο DCT και στα συνδετικά σωληνάκια. Μειώνει την ενδοκυττάρωση και αυξάνει την κορυφαία έκφραση καναλιών TRPM6 (Transient Receptor Potential Subfamily M Member 6)⁶⁹ και TRPV5/6 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 5 And 6),⁷⁰ μειώνοντας την απέκκριση Ca^{2+} και Mg^{2+} στα ούρα (**Εικόνα 2.B**).

Η απώλεια της uUMOD πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει νεφρική βλάβη και απώλεια νεφρικής λειτουργίας και σχετίζεται με δυσμενή έκβαση. Κατά τη στιγμή της βιοψίας νεφρού, υψηλότερη uUMOD



Εικόνα 2. Θέση και αλληλεπίδραση της ουρομοντουλίνης με τους κύριους μεταφορείς ηλεκτρολυτών. Α) Αλληλεπίδραση με τους μεταφορείς νατρίου. Η ουρομοντουλίνη παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα που επαλείφουν το TAL και το πρώιμο DCT (DCT1) και παραμένει ενδοκυττάρια έως ότου μια τελική διάσπαση από την εφίνη την απελευθερώσει στον σωληναριακό αυλό. Στα σύρα, η ουρομοντουλίνη σχηματίζει ως επί το πλείστον μακρομοριακά πολυμερή, αλλά μπορεί να βρεθεί και σε μονομερή. Στο TAL, η ουρομοντουλίνη αυξάνει την επαναρρόφηση Na⁺ ενεργοποιώντας τον κορυφαίο NKCC2 μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Μεσολαβεί την κυστιδιακή μεταφορά του NKCC2 από το ενδοπλασματικό δίκτυο (ER) στην κορυφαία μεμβράνη (1), ενισχύει τη φωσφορυλίωση του NKCC2 ενεργοποιώντας τις κινάσες SPAK/OSR1 (2), εξουδετερώνει τις ανασταλτικές επιδράσεις του TNF-α στον NKCC2 (3) και ρυθμίζει προς τα πάνω (up-regulation) την έκφραση των καναλιών ROMK προάγοντας την κυστιδιακή μεταφορά τους από το ER στην κορυφαία μεμβράνη (4). Στο DCT1, η ουρομοντουλίνη ρυθμίζει επιπρόσθετα την επαναρρόφηση του Na⁺ ενεργοποιώντας το NCC προάγοντας τη φωσφορυλίωσή του μέσω των κινασών SPAK/OSR1 (5) επιπλέον της πιθανούς ρύθμισης προς τα πάνω (up-regulation) της έκφρασης των καναλιών ROMK (6). Β) Αλληλεπίδραση με τους μεταφορείς ασβεστίου και μαγνησίου. Η ουρομοντουλίνη ρυθμίζει την επαναρρόφηση Mg²⁺ και Ca²⁺ στο DCT, καθώς η uUMOD ενορχηστρώνει τον σχηματισμό ενός πλέγματος πολλαπλών πρωτεϊνών ούρων, το οποίο μειώνει την εξαρτώμενη από τη δυναμίνη-2 ενδοκυττάρωση του TRPM6 (1) και τη μεσολαβούμενη από την καβεολίνη ενδοκυττάρωση των καναλιών TRPV5/6 (2) στα DCT1 και DCT2. Ως αποτέλεσμα, η παρουσία και αφθονία αυτών των μεταφορέων στην κυτταρική επιφάνεια αυξάνεται.

σχετίζεται με λιγότερο σοβαρά ιστολογικά ευρήματα διάμεσης ίνωσης / σωληναριακής ατροφίας (-2,5%, 95% CI: -4,6% έως -0,4% ανά 2πλάσια διαφορά στην uUMOD), ανεξάρτητα από τους δείκτες νεφρικής λειτουργίας (eGFR) και βλάβης (λευκωματουρία). Ως εκ τούτου, η uUMOD μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για τη διαμεσοσωληναριακή νεφρική ίνωση.⁷¹ Στους ηλικιωμένους, τα υψηλότερα επίπεδα uUMOD συνδέονται ανεξάρτητα με χαμηλότερο κίνδυνο μείωσης του eGFR (OR=0,77, 95% CI: 0,62-0,96)⁴² και θνησιμότητα από κάθε αιτία [αναλογία κινδύνων (HR)=0,90, 95% CI:0,83-0,98],⁴² ενώ σε ασθενείς με XNN, η χαμηλότερη uUMOD συνδέεται με υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση νεφρικής ανεπάρκειας / ταχείας έκπτωσης του eGFR (HR=3,589, 95% CI:1,002-12,992).⁷²

Διάμεση ουρομοντουλίνη (iUMOD)

Η ουρομοντουλίνη θεωρείται πως λειτουργεί ως μείζων νεφρικός ανοσορρυθμιστής και συμβάλλει τόσο στη νεφρική βλάβη όσο και στην αποκατάσταση αυτής. Ο ακριβής ρόλος της iUMOD μπορεί να εξαρτάται από το τοπικό μικροπεριβάλλον σε κάθε στάδιο νεφρικής βλάβης, την ποσότητα και τις συγκεκριμένες μορφές της iUMOD, αν και αυτό δεν έχει χαρακτηριστεί επαρκώς. Μετά από βλάβη των κυττάρων του TAL, η απελευθερωμένη iUMOD λειτουργεί ως μοριακό μοτίβο σχετιζόμενο με τον κίνδυνο (danger-associated molecular pattern, DAMP) ενεργοποιώντας την έμφυτη ανοσία μέσω της φαγοκυττάρωσης των νανοσωματιδίων της ουρομοντουλίνης από μονοκύτταρα και επακόλουθης παραγωγής IL-1β εξαρτώμενης από το φλεγμονώδες NLRP3³⁸ ή μέσω της ενεργοποίησης του Toll-like υποδοχέα-4 των δενδριτικών κυττάρων.³⁷ Με αυτό

τον τρόπο, η iUMOD συνδέει την έμφυτη με την επίκτητη ανοσία,³⁷ εμφανίζοντας ανοσοδιεγερτικές δράσεις. Η ουρομοντουλίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει με άλλους υποδοχείς σαρωτές (scavenger receptors) στα μακροφάγα,⁷³ να επάγει τον πολλαπλασιασμό των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων και να διεγείρει τη φαγοκυττάρωση.^{33,74} Μάλιστα, οι διαταραχές της έμφυτης ανοσίας που παρατηρούνται σε ποντίκια με ανεπάρκεια ουρομοντουλίνης είναι πιο σοβαρές στον διάμεσο χώρο μεταξύ του τραυματισμένου S3 τμήματος του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου και του TAL. Κάτι τέτοιο υποδηλώνει πως η iUMOD πιθανώς συνεισφέρει στη διακυτταρική αλληλεπίδραση και «συνομιλία» μεταξύ των σωληναριακών κυττάρων σε φυσιολογικές συνθήκες και κατά την αποκατάσταση των νεφρικών βλαβών.^{29,30,75}

Ουρομοντουλίνη ορού (sUMOD)

Η sUMOD θεωρείται βιοδείκτης σωληναριακής ακεραιότητας και μάζας⁷⁶ και έχει προταθεί ως βιοδείκτης για μελλοντικά νεφρικά, καρδιαγγειακά εκβάματα και εκβάματα θνησιμότητας.

Η sUMOD μειώνεται στα αρχικά στάδια της σωληναριακής ατροφίας και της διάμεσης ίνωσης σε ασθενείς με σπειραματοπάθειες.⁷⁷ Ανάμεσα σε 426 συμμετέχοντες (355 ασθενείς με XNN G1-G4 και 71 μάρτυρες), η sUMOD συσχετίστηκε ισχυρά με τον eGFR ($\beta=0,696$, 95% CI:0,603-0,719). Επιπλέον, ήταν η μόνη παράμετρος που βελτίωσε σημαντικά ένα μοντέλο δημογραφικών μεταβλητών για τον εντοπισμό ασθενών με XNN G1 [περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC)=0,831, 95% CI:0,746-0,915], κάτι που δεν συνέβη για την κρεατινίνη ορού, την ουρία και την κυστατίνη C.⁷⁸ Επιπλέον, υψηλότερα προεγχειρητικά επίπεδα sUMOD συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο μετεγχειρητικής οξείας νεφρικής βλάβης (ONB).^{79,80} Υψηλότερη sUMOD συσχετίστηκε ανεξάρτητα με μειωμένο κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και εξέλιξης της XNN σε νεφρική ανεπάρκεια σε ηλικιωμένους (OR=0,75, 95% CI:0,60-0,95),⁸¹ ασθενείς με XNN (HR=0,24, 95% CI:0,10-0,55 στο υψηλότερο έναντι του χαμηλότερου τεταρτημορίου sUMOD)⁸² και ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) (OR=0,263, 95% CI: 0,087-0,799).⁸³ Σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, η χαμηλή προ-μεταμοσχευτική⁸⁴ και μετα-μεταμοσχευτική⁸⁵ sUMOD συσχετίστηκε ανεξάρτητα με υψηλότερες πιθανότητες (OR=4,41, 95% CI:1,54-

13,93 για το χαμηλότερο έναντι του υψηλότερου τεταρτημορίου sUMOD) και υψηλότερο κίνδυνο για ανεπάρκεια του αλλομοσχεύματος (HR=2,00, 95% CI:1,06-3,77) αντίστοιχα. Χαμηλή sUMOD προσαρμοσμένη για το eGFR συσχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες για νεφρική έξαρση σε ασθενείς με νεφρίτιδα λύκου (OR=2,91, 95% CI:1,21-6,98, $p=0,02$).⁸⁶

Επιπλέον, η sUMOD έχει συσχετιστεί με σκληρά καταληκτικά σημεία. Υψηλότερη sUMOD σχετίζεται ανεξάρτητα με χαμηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και συνολική θνησιμότητα σε ηλικιωμένους (HR=0,89, 95% CI: 0,80-0,99 και HR=0,80, 95% CI: 0,67-0,96)⁸⁷ και σε ασθενείς με XNN (HR=0,57, 95% CI: 0,38-0,87 και HR=0,63, 95% CI: 0,45-0,90 αντίστοιχα)⁸² ή ΣΝ (HR=0,57, 95% CI: 0,37-0,89),⁸⁸ ακόμη και μετά από προσαρμογή για τα επίπεδα eGFR και λευκοματουρίας.

Η sUMOD συνδέεται επίσης ισχυρά με άλλες ανεπιθύμητες συστηματικές εκβάσεις. Έτσι, σχετίζεται αντιστρόφως με τον διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης.⁸⁹ Σε εφήβους με διαβήτη τύπου 1, η μειωμένη sUMOD συνδέεται με υψηλότερη ταχύτητα σφυγμικού κύματος ανιούσας αορτής ($\beta=-0,039$, 95% CI:-0,017 έως -0,062, $p=0,007$).⁹⁰ Σε σηπτικούς ασθενείς, υψηλότερα επίπεδα sUMOD συσχετίστηκαν με σοβαρή νόσο.⁷⁴

Τα επίπεδα της sUMOD συσχετίστηκαν επίσης αντιστρόφως με την τάση επασβέστωσης στον ορό, καθώς η sUMOD παρεμποδίζει την επασβέστωση του μέσου χιτώνα μέσω της δέσμευσης φλεγμονωδών κυτταροκινών.⁴³ Είναι ενδιαφέρον ότι η sUMOD δεν προστατεύει τα ποντίκια με XNN από την αγγειακή επασβέστωση, πιθανότατα επειδή υφίσταται μετα-μεταφραστική καρβαμυλίωση.⁴³

Τα *Umod*^{-/-} ποντίκια έχουν φυσιολογικούς νεφρούς αλλά εμφανίζουν απώλεια άλατος στα ούρα, χαμηλό GFR, αυτοεπαγόμενο νεφρικό και συστηματικό οξειδωτικό στρες και φλεγμονή, που χαρακτηρίζεται κυρίως από ουδετεροφιλία, διηθήσεις των νεφρών και άλλων οργάνων από ουδετερόφιλα και αυξημένη νεφρική έκφραση ή/και απέκκριση πολλαπλών χημειοκινών και κυτταροκινών στα ούρα.^{32,41,91,92} Παρά τα ευρήματα αυτοεπαγόμενης φλεγμονής, ο αριθμός των μακροφάγων των νεφρών είναι χαμηλότερος από ό,τι στα φυσιολογικά ποντίκια wild-type (WT).³³ Η ουδετεροφιλική φλεγμονή του νεφρού φάνηκε να προδιαθέτει σε οξεία νεφρική βλάβη (ONB) (που προκαλείται από βλάβη ισχαιμίας-επαναιμάτωσης και υποεκπροσώπηση

των M2 μακροφάγων επιδιόρθωσης) και να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο βακτηριακής σήψης και αυξημένη θνησιμότητα.^{29,31,33,74} Η παρεντερική χορήγηση μιας κολοβωμένης μορφής ανθρωπίνης uUMOD βελτίωσε την ONB, τον φαινότυπο των μακροφάγων και τις αντιβακτηριακές ιδιότητες και μείωσε τη θνησιμότητα από σήψη, υποδηλώνοντας έναν νεφρικό και αντιβακτηριακό προστατευτικό ρόλο της sUMOD.^{33,74} Από αυτή την άποψη, κατά την πρόκληση ONB, η sUMOD μειώνεται⁴¹ και κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης από την ONB η ουρομοντουλίνη ανακατευθύνεται από την κορυφαία προς τη βασικοπλευρική μεμβράνη, κάτι που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα sUMOD, αλλά όχι uUMOD.³¹ Το συστημικό οξειδωτικό στρες σε *Umod* knock-out (KO) ποντίκια πιστεύεται πως προκύπτει καθώς η sUMOD αναστέλλει τον TRPM2, ένα μη ενεργοποιημένο από τάση, διαπερατό στο Ca²⁺, μη εκλεκτικό κανάλι κατιόντων που παίζει ρόλο στις ασθένειες που σχετίζονται με αυξημένο οξειδωτικό στρες.⁴¹ Με την πάροδο του χρόνου, τα *Umod* KO ποντίκια αναπτύσσουν επασβεστώσεις των νεφρών,⁵⁶ καθώς πιθανώς δεν εμφανίζουν τις ευεργετικές δράσεις της ουρομοντουλίνης, αλλά τις συνέπειες της νεφρικής τους νόσου.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ουρομοντουλίνη συμμετέχει σε μια πλειάδα από φυσιολογικές (νεφρικές και συστημικές) διεργασίες, είναι ένας χρήσιμος βιοδείκτης που προβλέπει κλινικά εκβάματα και, το πιο σημαντικό, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν έναν ρόλο στη νεφρική ρύθμιση των ηλεκτρολυτών και κυρίως του νατρίου. Μέσω του τελευταίου μηχανισμού, η ουρομοντουλίνη μάλιστα φαίνεται πως εμπλέκεται στην πρόκληση νατριοευαίσθητης υπέρτασης. Αυτοί οι ρόλοι, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το γονίδιο *UMOD* δείχνει τη μεγαλύτερη επίδραση στη νεφρική λειτουργία, υποδηλώνουν ότι η ουρομοντουλίνη κατέχει αναντικατάστατο ρόλο στη νεφρική φυσιολογία. Παρά το γεγονός ότι οι γνώσεις μας για τη βιολογία της ουρομοντουλίνης σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις έχουν σε μεγάλο βαθμό διευρυνθεί, αρκετά ερωτήματα παραμένουν. Μεταξύ αυτών, η ύπαρξη πιθανών διαφορών στις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις της sUMOD και της uUMOD, εκτός από τον πολυμερισμό, που μπορεί να σχετίζονται με διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες, καθώς και η ενδελχής διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών μέσω των οποίων η ουρομοντου-

λίνη ρυθμίζει συνολικά τους μεταφορείς ηλεκτρολυτών, θα βοηθήσουν στην αποσαφήνιση των γνώσεών μας γύρω από τη σύμπλοκη βιολογία της ουρομοντουλίνης και θα ανοίξουν τον δρόμο για νέες κλινικές και θεραπευτικές στρατηγικές.

SUMMARY

A. Karagiannidis, M. Theodorakopoulou, P. Sarafidis
Uromodulin: From obscurity to the center of modern nephrology

Arterial Hypertension 2024; 33: 157-166.

Uromodulin is a glycoprotein exclusively produced by the renal epithelial cells lining the thick ascending limb of the loop of Henle and the distal convoluted tubule. In recent decades, uromodulin has been increasingly recognized as a pivotal player in numerous renal physiological and pathophysiological processes, with distinct roles for intracellular uromodulin, urinary uromodulin, interstitial uromodulin, and serum uromodulin. This review summarizes the latest data on the biology and various roles of uromodulin.

Key-words: Uromodulin, Tamm-Horsfall protein, roles, biology

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. LaFavers KA, Micanovic R, Sabo AR, Maghak LA, El-Achkar TM. Evolving Concepts in Uromodulin Biology, Physiology, and Its Role in Disease: a Tale of Two Forms. *Hypertension* 2022; 79(11): 2409-18. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18567
2. Hunt JS, McGiven AR, Groufsky A, Lynn KL, Taylor MC. Affinity-purified antibodies of defined specificity for use in a solid-phase microplate radioimmunoassay of human Tamm-Horsfall glycoprotein in urine. *Biochem J* 1985; 227(3): 957-63. doi:10.1042/bj2270957
3. Pruijm M, Ponte B, Ackermann D, et al. Associations of Urinary Uromodulin with Clinical Characteristics and Markers of Tubular Function in the General Population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11(1): 70-80. doi: 10.2215/CJN.04230415
4. Jovine L, Qi H, Williams Z, Litscher E, Wassarman PM. The ZP domain is a conserved module for polymerization of extracellular proteins. *Nat Cell Biol* 2002; 4(6): 457-61. doi:10.1038/ncb802
5. Lindner LE, Haber MH. Hyaline casts in the urine: mechanism of formation and morphologic transformations. *Am J Clin Pathol* 1983; 80(3): 347-52. doi:10.1093/ajcp/80.3.347
6. Tamm I, Horsfall FL. Characterization and separation of an inhibitor of viral hemagglutination present in urine. *Proc Soc Exp Biol Med* 1950; 74(1): 106-8.
7. Kumar S, Muchmore A. Tamm-Horsfall protein – uromodulin (1950-1990). *Kidney Int* 1990; 37(6): 1395-401. doi:10.1038/ki.1990.128
8. Sun G, Liu C, Song C, et al. Knowledge mapping of UMOD of English published work from 1985 to 2022: a biblio-

- metric analysis. *Int Urol Nephrol* Published online June 15, 2023. doi:10.1007/s11255-023-03664-4
9. Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders. *Nat Rev Nephrol* 2017; 13(9): 525-44. doi:10.1038/nrneph.2017.101
 10. Kipp A, Olinger E. What Does Uromodulin Do? *Clin J Am Soc Nephrol* 2021; 16(1): 150-3. doi:10.2215/CJN.06390420
 11. Hart TC. Mutations of the UMOD gene are responsible for medullary cystic kidney disease 2 and familial juvenile hyperuricaemic nephropathy. *J Med Genet* 2002; 39(12): 882-92. doi:10.1136/jmg.39.12.882
 12. Köttgen A, Pattaro C, Böger CA, et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010; 42(5): 376-84. doi:10.1038/ng.568
 13. Devuyst O, Pattaro C. The UMOD Locus: Insights into the Pathogenesis and Prognosis of Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(3): 713-26. doi:10.1681/ASN.2017070716
 14. Devuyst O, Bochud M, Olinger E. UMOD and the architecture of kidney disease. *Pflugers Arch* 2022; 474(8): 771-81. doi:10.1007/s00424-022-02733-4
 15. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, et al. Genome-Wide Association Study of Blood Pressure Extremes Identifies Variant near UMOD Associated with Hypertension. Schork NJ, ed. *PLoS Genet* 2010; 6(10): e1001177. doi:10.1371/journal.pgen.1001177
 16. Trudu M, Janas S, Lanzani C, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med*. 2013; 19(12): 1655-60. doi:10.1038/nm.3384
 17. Wuttke M, Li Y, Li M, et al. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet* 2019; 51(6): 957-72. doi:10.1038/s41588-019-0407-x
 18. Schaeffer C, Devuyst O, Rampoldi L. Uromodulin: Roles in Health and Disease. *Annu Rev Physiol* 2021; 83(1): 477-501. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-092817
 19. van Rooijen JJ, Voskamp AF, Kamerling JP, Vliegenthart JF. Glycosylation sites and site-specific glycosylation in human Tamm-Horsfall glycoprotein. *Glycobiology* 1999; 9(1): 21-30. doi:10.1093/glycob/9.1.21
 20. Brunati M, Perucca S, Han L, et al. The serine protease hepsin mediates urinary secretion and polymerisation of Zona Pellucida domain protein uromodulin. *Elife* 2015; 4: e08887. doi:10.7554/eLife.08887
 21. Stanisich JJ, Zyla DS, Afanasyev P, et al. The cryo-EM structure of the human uromodulin filament core reveals a unique assembly mechanism. *Elife* 2020; 9: e60265. doi:10.7554/eLife.60265
 22. Stsiapanava A, Xu C, Brunati M, et al. Cryo-EM structure of native human uromodulin, a zona pellucida module polymer. *EMBO J* 2020; 39(24): e106807. doi:10.15252/embj.2020106807
 23. Stsiapanava A, Xu C, Nishio S, et al. Structure of the decoy module of human glycoprotein 2 and uromodulin and its interaction with bacterial adhesin FimH. *Nat Struct Mol Biol* 2022; 29(3): 190-3. doi:10.1038/s41594-022-00729-3
 24. Badgett A, Kumar S. Phylogeny of Tamm-Horsfall Protein. *Urol Int* 1998; 61(2): 72-5. doi:10.1159/000030292
 25. Micanovic R, LaFavers KA, Patidar KR, et al. The kidney releases a nonpolymerizing form of uromodulin in the urine and circulation that retains the external hydrophobic patch domain. *Am J Physiol Renal Physiol* 2022; 322(4): F403-F418. doi:10.1152/ajprenal.00322.2021
 26. Thornley C, Dawnay A, Cattell WR. Human Tamm-Horsfall glycoprotein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay. *Clin Sci* 1985; 68(5): 529-35. doi:10.1042/cs0680529
 27. Joseph CB, Mariniello M, Yoshifuji A, et al. Meta-GWAS Reveals Novel Genetic Variants Associated with Urinary Excretion of Uromodulin. *J Am Soc Nephrol* 2022; 33(3): 511-29. doi:10.1681/ASN.2021040491
 28. Li Y, Cheng Y, Consolato F, et al. Genome-wide studies reveal factors associated with circulating uromodulin and its relationships to complex diseases. *JCI Insight* 2022; 7(10): e157035. doi:10.1172/jci.insight.157035
 29. El-Achkar TM, Wu XR, Rauchman M, McCracken R, Kiefer S, Dagher PC. Tamm-Horsfall protein protects the kidney from ischemic injury by decreasing inflammation and altering TLR4 expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295(2): F534-F544. doi:10.1152/ajprenal.00083.2008
 30. El-Achkar TM, McCracken R, Rauchman M, et al. Tamm-Horsfall protein-deficient thick ascending limbs promote injury to neighboring S3 segments in an MIP-2-dependent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2011; 300(4): F999-F1007. doi:10.1152/ajprenal.00621.2010
 31. El-Achkar TM, McCracken R, Liu Y, et al. Tamm-Horsfall protein translocates to the basolateral domain of thick ascending limbs, interstitium, and circulation during recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 304(8): F1066-F1075. doi:10.1152/ajprenal.00543.2012
 32. Micanovic R, Chitteti BR, Dagher PC, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Granulopoiesis and Systemic Neutrophil Homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26(9): 2172-82. doi:10.1681/ASN.2014070664
 33. Micanovic R, Khan S, Janosevic D, et al. Tamm-Horsfall Protein Regulates Mononuclear Phagocytes in the Kidney. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(3): 841-56. doi:10.1681/ASN.2017040409
 34. Schmid M, Prajczek S, Gruber LN, et al. Uromodulin Facilitates Neutrophil Migration Across Renal Epithelial Monolayers. *Cell Physiol Biochem* 2010; 26(3): 311-8. doi:10.1159/000320554
 35. Bernascone I, Janas S, Ikehata M, et al. A transgenic mouse model for uromodulin-associated kidney diseases shows specific tubulo-interstitial damage, urinary concentrating defect and renal failure. *Hum Mol Genet* 2010; 19(15): 2998-3010. doi:10.1093/hmg/ddq205
 36. Olinger E, Lake J, Sheehan S, et al. Hepsin-mediated Processing of Uromodulin is Crucial for Salt-sensitivity and Thick Ascending Limb Homeostasis. *Sci Rep* 2019; 9(1): 12287. doi:10.1038/s41598-019-48300-3
 37. Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. *J Clin Invest* 2005; 115(2): 468-75. doi:10.1172/JCI200522720
 38. Darisipudi MN, Thomasova D, Mulay SR, et al. Uromodulin Triggers IL-1 β -Dependent Innate Immunity via

- the NLRP3 Inflammasome. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(11): 1783-9. doi:10.1681/ASN.2012040338
39. Devuyst O, Olinger E, Weber S, et al. Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 60. doi:10.1038/s41572-019-0109-9
 40. Raffi H, Bates JM, Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein knockout mice do not develop medullary cystic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 69(10): 1914-5. doi:10.1038/sj.ki.5000411
 41. LaFavers KA, Macedo E, Garimella PS, et al. Circulating uromodulin inhibits systemic oxidative stress by inactivating the TRPM2 channel. *Sci Transl Med* 2019; 11(512): eaaw3639. doi:10.1126/scitranslmed.aaw3639
 42. Garimella PS, Biggs ML, Katz R, et al. Urinary uromodulin, kidney function, and cardiovascular disease in elderly adults. *Kidney Int* 2015; 88(5): 1126-34. doi:10.1038/ki.2015.192
 43. Alesutan I, Luong TTD, Schelski N, et al. Circulating uromodulin inhibits vascular calcification by interfering with pro-inflammatory cytokine signalling. *Cardiovasc Res* 2021; 117(3): 930-41. doi:10.1093/cvr/cvaa081
 44. Kalim S, Zhao S, Tang M, et al. Protein Carbamylation and the Risk of ESKD in Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2023; 34(5): 876-85. doi:10.1681/ASN.000000000000078
 45. Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS, Wu XR, El-Achkar TM. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein): guardian of urinary and systemic homeostasis. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(1): 33-43. doi:10.1093/ndt/gfy394
 46. Welker P, Geist B, Frühauf JH, et al. Role of lipid rafts in membrane delivery of renal epithelial Na⁺-K⁺-ATPase, thick ascending limb. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(3): R1328-R1337. doi:10.1152/ajpregu.00166.2006
 47. Carosino M, Procino G, Svelto M. Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter type 2 trafficking and activity: The role of interacting proteins. *Biol Cell* 2012; 104(4): 201-12. doi:10.1111/boc.201100049
 48. Boder P, Mary S, Mark PB, et al. Mechanistic interactions of uromodulin with the thick ascending limb: perspectives in physiology and hypertension. *J Hypertens* 2021; 39(8): 1490-504. doi:10.1097/HJH.0000000000002861
 49. Caceres PS, Ortiz PA. Molecular regulation of NKCC2 in blood pressure control and hypertension: *Curr Opin Nephrol* 2019; 28(5): 474-80. doi:10.1097/MNH.0000000000000531
 50. Marcoux A, Tremblay LE, Slimani S, et al. Molecular characteristics and physiological roles of Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter 2. *J Cell Physiol* 2021; 236(3): 1712-29. doi:10.1002/jcp.29997
 51. Mutig K, Kahl T, Saritas T, et al. Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺, K⁺, 2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *J Biol Chem* 2011; 286(34): 30200-10. doi:10.1074/jbc.M111.222968
 52. Sherblom AP, Decker JM, Muchmore AV. The lectin-like interaction between recombinant tumor necrosis factor and uromodulin. *J Biol Chem*. 1988; 263(11): 5418-54.
 53. Battula S, Hao S, Pedraza PL, Stier CT, Ferreri NR. Tumor necrosis factor- α is an endogenous inhibitor of Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) isoform A in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301(1): F94-F100. doi:10.1152/ajprenal.00650.2010
 54. Hao S, Salzo J, Hao M, Ferreri NR. Regulation of NKC2B by TNF- α in response to salt restriction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 318(1): F273-F282. doi:10.1152/ajprenal.00388.2019
 55. Mary S, Boder P, Padmanabhan S, et al. Role of Uromodulin in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension* 2022; 79(11): 2419-29. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19888
 56. Liu Y, Goldfarb DS, El-Achkar TM, Lieske JC, Wu XR. Tamm-Horsfall protein/uromodulin deficiency elicits tubular compensatory responses leading to hypertension and hyperuricemia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2018; 314(6): F1062-F1076. doi:10.1152/ajprenal.00233.2017
 57. Renigunta A, Renigunta V, Saritas T, Decher N, Mutig K, Waldegger S. Tamm-Horsfall glycoprotein interacts with renal outer medullary potassium channel ROMK2 and regulates its function. *J Biol Chem* 2011; 286(3): 2224-35. doi:10.1074/jbc.M110.149880
 58. Tokonami N, Takata T, Beyeler J, et al. Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC. *Kidney Int* 2018; 94(4): 701-15. doi:10.1016/j.kint.2018.04.021
 59. Wiggins RC. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) forms different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions. *Clin Chim Acta* 1987; 162(3): 329-40. doi:10.1016/0009-8981(87)90052-0
 60. Mo L, Huang HY, Zhu XH, Shapiro E, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall protein is a critical renal defense factor protecting against calcium oxalate crystal formation. *Kidney Int* 2004; 66(3): 1159-66. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00867.x
 61. Jian Z, Yuan C, Xiong Z, Li H, Jin X, Wang K. Kidney function may partially mediated the protective effect of urinary uromodulin on kidney stone. *Urolithiasis* 2023; 51(1): 65. doi:10.1007/s00240-023-01441-7
 62. Weiss GL, Stanisich JJ, Sauer MM, et al. Architecture and function of human uromodulin filaments in urinary tract infections. *Science* 2020; 369(6506): 1005-10. doi:10.1126/science.aaz9866
 63. Pak J, Pu Y, Zhang ZT, Hasty DL, Wu XR. Tamm-Horsfall Protein Binds to Type 1 Fimbriated Escherichia coli and Prevents E. coli from Binding to Uroplakin Ia and Ib Receptors. *Journal of Biological Chemistry* 2001; 276(13): 9924-30. doi:10.1074/jbc.M008610200
 64. Bates JM, Raffi HM, Prasad K, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. *Kidney Int* 2004; 65(3): 791-7. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00452.x
 65. Raffi HS, Bates JM, Laszik Z, Kumar S. Tamm-Horsfall protein acts as a general host-defense factor against bacterial cystitis. *Am J Nephrol* 2005; 25(6): 570-8. doi:10.1159/000088990
 66. van der Starre WE, van Nieuwkoop C, Thomson U, et al. Urinary proteins, vitamin D and genetic polymorphisms as risk factors for febrile urinary tract infection and relation with bacteremia: a case control study. *PLoS One* 2015; 10(3): e0121302. doi:10.1371/journal.pone.0121302

67. Garimella PS, Bartz TM, Ix JH, et al. Urinary Uromodulin and Risk of Urinary Tract Infections: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(6): 744-51. doi:10.1053/j.ajkd.2016.08.022
68. Stein P, Rajasekaran M, Parsons CL. Tamm-Horsfall protein protects urothelial permeability barrier. *Urology* 2005; 66(4): 903-7. doi:10.1016/j.urology.2005.05.021
69. Nie M, Bal MS, Liu J, et al. Uromodulin regulates renal magnesium homeostasis through the ion channel transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6). *J Biol Chem* 2018; 293(42): 16488-502. doi:10.1074/jbc.RA118.003950
70. Wolf MTF, Wu XR, Huang CL. Uromodulin upregulates TRPV5 by impairing caveolin-mediated endocytosis. *Kidney Int* 2013; 84(1): 130-7. doi:10.1038/ki.2013.63
71. Melchinger H, Calderon-Gutierrez F, Obeid W, et al. Urine Uromodulin as a Biomarker of Kidney Tubulointerstitial Fibrosis. *CJASN* 2022; 17(9): 1284-92. doi:10.2215/CJN.04360422
72. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Urinary uromodulin independently predicts end-stage renal disease and rapid kidney function decline in a cohort of chronic kidney disease patients. *Medicine* 2019; 98(21): e15808. doi:10.1097/MD.00000000000015808
73. Pfistershammer K, Klauser C, Leitner J, et al. Identification of the scavenger receptors SREC-I, Cla-1 (SR-BI), and SR-AI as cellular receptors for Tamm-Horsfall protein. *J Leukoc Biol* 2008; 83(1): 131-8. doi:10.1189/jlb.0407231
74. LaFavers KA, Hage CA, Gaur V, et al. The kidney protects against sepsis by producing systemic uromodulin. *Am J Physiol Renal Physiol* 2022; 323(2): F212-F226. doi:10.1152/ajprenal.00146.2022
75. El-Achkar TM, Wu XR. Uromodulin in Kidney Injury: An Instigator, Bystander, or Protector? *Am J Kidney Dis* 2012; 59(3): 452-61. doi:10.1053/j.ajkd.2011.10.054
76. Scherberich JE, Gruber R, Nockher WA, et al. Serum uromodulin – a marker of kidney function and renal parenchymal integrity. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33(2): 284-95. doi:10.1093/ndt/gfw422
77. Smirnov AV, Khasun M, Kayukov IG, et al. Serum uromodulin as an early biomarker of tubular atrophy and interstitial fibrosis in patients with glomerulopathies. *Ter Arkh* 2018;90(6):41-7. doi:10.26442/terarkh201890641-47
78. Steubl D, Block M, Herbst V, et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients. *Medicine* 2016; 95(10): e3011. doi:10.1097/MD.0000000000003011
79. Garimella PS, Jaber BL, Tighiouart H, et al. Association of Preoperative Urinary Uromodulin with AKI after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12(1): 10-18. doi:10.2215/CJN.02520316
80. Bennett MR, Pyles O, Ma Q, Devarajan P. Preoperative levels of urinary uromodulin predict acute kidney injury after pediatric cardiopulmonary bypass surgery. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(3): 521-6. doi:10.1007/s00467-017-3823-0
81. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS, et al. Association of Serum Uromodulin With ESKD and Kidney Function Decline in the Elderly: The Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis* 2019; 74(4): 501-9. doi:10.1053/j.ajkd.2019.02.024
82. Steubl D, Schneider MP, Meiselbach H, et al. Association of Serum Uromodulin with Death, Cardiovascular Events, and Kidney Failure in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15(5): 616-24. doi:10.2215/CJN.11780919
83. Leihner A, Muendlein A, Saely CH, et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function. *J Hypertens* 2018; 36(1): 110-8. doi:10.1097/HJH.0000000000001527
84. Kemmner S, Holzmann-Littig C, Sandberger H, et al. Pretransplant Serum Uromodulin and Its Association with Delayed Graft Function Following Kidney Transplantation – A Prospective Cohort Study. *J Clin Med* 2021; 10(12): 2586. doi:10.3390/jcm10122586
85. Bostom A, Steubl D, Garimella PS, et al. Serum Uromodulin: A Biomarker of Long-Term Kidney Allograft Failure. *Am J Nephrol* 2018; 47(4): 275-82. doi:10.1159/000489095
86. David BL, Ivan GNJ, Emilio PGE, et al. Low serum uromodulin levels and their association with lupus flares. *Au EH, ed. PLoS ONE* 2022; 17(10): e0276481. doi:10.1371/journal.pone.0276481
87. Steubl D, Buzkova P, Garimella PS, et al. Association of serum uromodulin with mortality and cardiovascular disease in the elderly – the Cardiovascular Health Study. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35(8): 1399-405. doi:10.1093/ndt/gfz008
88. Leihner A, Muendlein A, Saely CH, et al. Serum uromodulin is a predictive biomarker for cardiovascular events and overall mortality in coronary patients. *Int J Cardiol* 2017; 231: 6-12. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.183
89. Leihner A, Muendlein A, Saely CH, et al. Serum uromodulin is associated with impaired glucose metabolism. *Medicine* 2017; 96(5): e5798. doi:10.1097/MD.00000000000005798
90. Wiromrat P, Bjornstad P, Roncal C, et al. Serum uromodulin inversely associates with aortic stiffness in youth with type 1 diabetes: A brief report from EMERALD study. *J Diabetes Complications* 2019; 33(6): 434-6. doi:10.1016/j.jdiacomp.2019.03.001
91. Bachmann S, Mutig K, Bates J, et al. Renal effects of Tamm-Horsfall protein (uromodulin) deficiency in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(3): F559-F567. doi:10.1152/ajprenal.00143.2004
92. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, et al. Validation of Uromodulin as a Candidate Gene for Human Essential Hypertension. *Hypertension* 2014; 63(3): 551-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01423

* Ο ρόλος της υπέρτασης στη γνωσιακή λειτουργία

Π. Θεοφίλης
Γ.Χ. Τσατσάνη
Κ. Καμπουρέλλη
Ε. Ξανθοπούλου
Ρ. Καλαϊτζίδης

Γ. Δουμάνη
Ν. Βόλης
Β. Θυμής
Δ. Σμυρλόγλου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γνωστική δυσλειτουργία και η επακόλουθη άνοια θεωρείται η κύρια αιτία θνησιμότητας σε οίκους ευγηρίας και σε υποστηριζόμενες δομές διαβίωσης. Σε ασθενείς με διαπιστωμένη άνοια, υποστηρίζεται ότι η υπέρταση είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για ισχαιμική νόσο των μικρών αγγείων και τις επιπρόσθετες βλάβες της λευκής ουσίας του φλοιού του εγκεφάλου. Οι γνωστικοί τομείς και οι διαταραχές που σχετίζονται με την υπέρταση περιλαμβάνουν τη μάθηση, τη μνήμη, την προσοχή, την αφηρημένη συλλογιστική, τη νοητική ευελιξία, τις ψυχοκινητικές δεξιότητες, την εκτελεστική λειτουργία και την προσοχή. Η αρρυθμιστη υπέρταση στη μέση ηλικία και όχι στην όψιμη ζωή, είναι αυτή που συσχετίζεται με μια χειρότερη γνωστική δυσλειτουργία. Προηγμένες απεικονιστικές τεχνικές επιβεβαιώνουν την επίδραση που έχει η αρρυθμιστη υπέρταση στην πρόκληση άνοιας. Οι λειτουργικές αλλαγές του αρτηριακού συστήματος και η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην εμφάνιση της άνοιας. Στις περισσότερες μελέτες υποστηρίζεται ότι ο καλύτερος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και η διάρκεια της χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων συσχετίζονται με την επίπτωση της άνοιας. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται τα δεδομένα που υπάρχουν για τη σχέση της γνωστικής δυσλειτουργίας με την υπέρταση.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση, γνωστική λειτουργία, γνωστική εξασθένηση, άνοια, αντιυπερτασική θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γνωστική δυσλειτουργία και η επακόλουθη άνοια θεωρείται η κύρια αιτία θνησιμότητας σε οίκους ευγηρίας και σε υποστηριζόμενες δομές διαβίωσης. Επηρεάζει περισσότερα από 5 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες και 46 εκατομμύρια παγκοσμίως, και αυτός ο αριθμός αναμένεται να διπλασιαστεί έως το 2050¹. Η γνωστική δυσλειτουργία αναφέρεται σε ελλείμματα στην προσοχή, τη λεκτική και μη λεκτική μάθηση, τη βραχυπρόθεσμη και εργασιακή μνήμη, την οπτική και ακουστική επεξεργασία, την επίλυση προβλημάτων, την ταχύτητα επεξεργασίας και την κινητική λειτουργία των ασθε-

νών. Επιπρόσθετα, η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να είναι ο κύριος μεσολαβητής της λειτουργικής έκπτωσης σε μια μείζονα καταθλιπτική διαταραχή².

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται τα δεδομένα που υπάρχουν για τη σχέση της γνωστικής δυσλειτουργίας με την υπέρταση. Σε ασθενείς με διαπιστωμένη άνοια, υποστηρίζεται ότι η υπέρταση είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για ισχαιμική νόσο των μικρών αγγείων και τις επιπρόσθετες βλάβες της λευκής ουσίας του φλοιού του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με νόσο Alzheimer.

Στις πιο πρόσφατες Ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση υποστηρίζεται ότι η αρρυθμιστη υπέρταση

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδόκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Αγ. Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδόκης» • Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» • E-mail: rigaska@gmail.com

στη μέση ηλικία προδικάζει την εμφάνιση γνωσιακής δυσλειτουργίας, νόσου Alzheimer και αγγειακής άνοιας στους μετέπειτα ηλικιωμένους ασθενείς³. Παρατηρείται ωστόσο το παράδοξο ότι τα αυξημένα επίπεδα της ΑΠ σε σύγκριση με την επίδραση που έχουν στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και του κινδύνου για νεφρική νόσο δεν θεωρούνται σημαντικός παράγοντας γνωσιακής δυσλειτουργίας. Στις τελευταίες Αμερικανικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης αναφέρεται ότι από τις υπάρχουσες 7 δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν τη μείωση της ΑΠ και τη συσχέτισή της με τη γνωσιακή λειτουργία (εξαιρουμένης της άνοιας) μόνο 2 εμφάνισαν όφελος¹.

Στις περισσότερες μελέτες παρατήρησης υποστηρίζεται ότι ο καλύτερος έλεγχος της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) μπορεί να μειώσει την επίπτωση τόσο της νόσου Alzheimer όσο και των άλλων μορφών άνοιας. Τα δεδομένα είναι ισχυρότερα για την μείωση των επιπέδων της ΑΠ στη μέση ηλικία σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους υπερτασικούς. Στις Ευρωπαϊκές οδηγίες υποστηρίζεται ότι η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της γνωσιακής δυσλειτουργίας, ωστόσο, η δράση της παραμένει ασαφής³. Επιπρόσθετα, η επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να έχει μικρή σημασία ιδιαίτερα σε καταστάσεις όπου η συστολική ΑΠ δεν ελέγχεται επαρκώς. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο αυστηρός έλεγχος των επιπέδων της ΣΑΠ <130 mmHg μειώνει την εξέλιξη των βλαβών της λευκής ουσίας του εγκεφάλου και ελαττώνει τη μείωση της γνωσιακής απόδοσης³.

Η επίδραση της υπέρτασης στη γνωσιακή λειτουργία

Σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίστηκε ότι 9,5 εκατομμύρια περιπτώσεις άνοιας οφείλονταν στην αρρυθμική υπέρταση⁴. Υποστηρίζεται ότι σε υπερτασικά άτομα ηλικίας > των 65 ετών η εξέταση ρουτίνας πρέπει οπωσδήποτε να περιλαμβάνει ερωτήσεις που να αφορούν την ύπαρξη πιθανής γνωσιακής εξασθένησης⁵.

Οι γνωστικοί τομείς και οι διαταραχές που σχετίζονται με την υπέρταση περιλαμβάνουν τη μάθηση, τη μνήμη, την προσοχή, την αφηρημένη συλλογιστική, τη νοητική ευελιξία, τις ψυχοκινητικές δεξιότητες και την οπτικοχωρική λειτουργία⁶. Ωστόσο ο μεγαλύτερος αντίκτυπος της υπέρτασης είναι στην εκτελεστική λειτουργία⁷, στην ταχύτητα των κινητικών νευρώνων και στην προσοχή⁸.

Η υπερτασική εγκεφαλοαγγειακή νόσος προκαλεί βλάβη στον προμετωπιαίο υποφλοιό, καθιστώντας δύσκολη τη διαμόρφωση στόχων, προκαλώντας αφαίρεση, δυσκολία στην έναρξη, τον σχεδιασμό, την οργάνωση και την αλληλουχία των σκέψεων^{6,9}. Η αρρυθμική υπέρταση γενικότερα συσχετίζεται, με διάφορες καταστάσεις γνωσιακής εξασθένησης συμπεριλαμβάνοντας την απότομη γνωστική έκπτωση, την κακή γνωστική απόδοση, την ήπια γνωστική εξασθένηση και την άνοια¹⁰.

Κλινικές μελέτες που συσχετίζουν την υπέρταση με τη γνωστική δυσλειτουργία

Εδώ και δεκαετίες, πολλά δεδομένα μελετών συσχετίσαν την αρρυθμική υπέρταση με επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας. Η μελέτη Syst-Eur, μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη δοκιμή με τη χρήση εικονικού φαρμάκου, συμπεριέλαβε ηλικιωμένους ασθενείς με αυξημένη ΣΑΠ και διερεύνησε εάν η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής θα μπορούσε να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της άνοιας. Στην μελέτη φάνηκε ότι η επιθετική θεραπεία με έναν αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, τη νιτροενδιπίνη, μείωσε στο μισό το ποσοστό άνοιας που εμφανίζονταν, από τις 7,7 στις 3,8 περιπτώσεις ανά 1.000 ασθενείς-έτη¹¹.

Σε διαχρονική μελέτη με βάση τον πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων στη δυτική Γαλλία εξετάστηκε εάν η αρχική υψηλή ΑΠ και η χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας προδικάζουν την εμφάνιση γνωσιακής έκπτωσης. Με βάση την τελική αξιολόγηση στα 4 έτη, ο κίνδυνος γνωσιακής έκπτωσης υπολογίστηκε στο 4,3 (95% CI, 2,1 έως 8,8) για όσους δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία και στο 1,9 (95% CI, 0,8 έως 4,4) σε εκείνους που ελάμβαναν θεραπεία. Επιπρόσθετα, στα άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση, η γνωστική έκπτωση εμφανίστηκε σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα και ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία¹².

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων μελετών που περιελάμβανε 28.008 ασθενείς, αξιολογήθηκε η επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στην άνοια. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 4,3 ετών, η αντιυπερτασική θεραπεία φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο της άνοιας κατά 13% με μια μείωση της ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά 10/4 mmHg¹³.

Επίπεδα-στόχος της ΑΠ και γνωστική εξασθένηση

Τα επιθυμητά επίπεδα-στόχος για τη μείωση της εμ-

φάνισης γνωστικής εξασθένησης έχουν κατά καιρούς γίνει αντικείμενο εκτενούς συζήτησης. Σε προοπτική διαχρονική επιδημιολογική μελέτη για τη γήρανση που διενεργήθηκε στη Χονολουλού [The Honolulu Asia Aging Study (HAAS)] και αφορούσε τους παράγοντες κινδύνου και τις νευροπαθολογικές διαταραχές που συσχετίζονται με τη γνωστική έκπτωση και την άνοια σε ηλικιωμένους Ιαπωνοαμερικανούς άνδρες, τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ που δεν αντιμετωπίστηκαν στη μέση ηλικία αποτέλεσαν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση άνοιας. Τα δεδομένα έδειξαν ότι το 27% των περιπτώσεων άνοιας μπορούσε να αποδοθεί σε επίπεδα ΣΑΠ > 120 mmHg μεταξύ ανδρών που δεν είχαν λάβει επαρκή θεραπεία¹⁴.

Επιπρόσθετα, σε τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες και το Πουέρτο Ρίκο μεταξύ υπερτασικών ηλικίας 50 ετών και άνω χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ή εγκεφαλικό επεισόδιο, αξιολογήθηκε η επίδραση που είχε ο εντατικός έλεγχος της ΑΠ στον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε επίπεδα-στόχο της ΣΑΠ < 120 mmHg (ομάδα εντατικής θεραπείας, n = 4.678) είτε σε επίπεδα-στόχο της ΣΑΠ < 140 mmHg (τυπική ομάδα θεραπείας, n = 4.683). Μεταξύ 9.361 συμμετεχόντων [μέση ηλικία, 67,9 έτη, 3.332 γυναίκες (35,6%)], οι 8.563 (91,5%) ολοκλήρωσαν τουλάχιστον μία αξιολόγηση γνωστικής λειτουργίας. Η διάμεση περίοδος παραέμβασης υπολογίστηκε στα 3,34 έτη. Ο εντατικός έλεγχος της ΑΠ μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης μιας ήπιας γνωστικής εξασθένησης (14,6 έναντι 18,3 περιπτώσεων ανά 1.000 ανθρωπο-έτη· HR, 0,81· 95% CI, 0,69-0,95), ενώ επιπρόσθετα ο εντατικός έλεγχος της ΑΠ μείωσε σημαντικά και το συνδυασμένο ποσοστό ήπιας γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας (2.204 περιπτώσεις άνοιας ανά 1.000 ανθρωπο-έτη· HR, 0,85· 95% CI, 0,74-0,97). Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη, η θεραπεία με στόχο επίπεδα ΣΑΠ < 120 mmHg σε σύγκριση με στόχο < 140 mmHg δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου πιθανής άνοιας. Λόγω του πρόωρου τερματισμού της μελέτης και των λιγότερων σε ποσοστό από το αναμενόμενο περιπτώσεων άνοιας, θεωρήθηκε ότι η μελέτη μπορεί να ήταν ανεπαρκής για το συγκεκριμένο τελικό σημείο¹⁵.

Έχει επίσης μεγάλο ενδιαφέρον το γεγονός ότι μεμονωμένες μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς υποστηρίζουν μια σχέση σχήματος U μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και της γνωστικής λειτουργίας. Σε ανάλυση που περιελάμβανε δεδομένα από τη

μελέτη του Rotterdam και τη μελέτη H-70 του Göteborg, η υπέρταση στις μεγάλες ηλικίες φάνηκε να προστατεύει από την επερχόμενη άνοια. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και της άνοιας και η πιθανή τροποποίηση της επίδρασης της ανά ηλικία, σε ένα σύνολο δεδομένων από τις δύο προοπτικές μελέτες. Τα άτομα προέρχονταν από τη μελέτη του Rotterdam (n = 6.668), μια διαχρονική πληθυσμιακή μελέτη μεταξύ ατόμων ηλικίας 55 ετών και άνω, και από τη μελέτη H-70 του Göteborg (n = 317), μια μελέτη σε άτομα ηλικίας 85 ετών κατά την έναρξή της. Υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος της άνοιας χρησιμοποιώντας Cox ανάλυση παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων προσαρμοσμένη για την ηλικία, το φύλο και την τοποθεσία. Η μέση παρακολούθηση εκτιμήθηκε στα 2,1 έτη. Με βάση τα αποτελέσματα ο κίνδυνος της άνοιας μειώθηκε με την αύξηση των επιπέδων της ΑΠ (για κάθε 10 mmHg αύξηση της ΣΑΠ: RR = 0,93, 95% CI = 0,88-0,99· ενώ για κάθε 10 mmHg αύξηση της ΔΑΠ: RR = 0,89, 95% CI = 0,79-1,00). Αυτή η συσχέτιση περιορίστηκε στα άτομα που χρησιμοποιούσαν αντιυπερτασικά φάρμακα. Τα άτομα που είχαν άνοια κατά την έναρξη της μελέτης εμφάνισαν μια μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της ΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε σύγκριση με εκείνα που δεν είχαν άνοια. Είναι φανερό ότι η συγκεκριμένη μελέτη υποδηλώνει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και του κινδύνου εμφάνισης άνοιας στα ηλικιωμένα άτομα που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή. Αυτοί οι ασθενείς πιθανά να χρειάζονται υψηλότερα επίπεδα ΑΠ για να διατηρήσουν μια επαρκή εγκεφαλική αιμάτωση¹⁶. Τέλος σε ανάλυση δεδομένων από την προοπτική μελέτη του Rotterdam που συμπεριέλαβε 3.078 άνδρες και γυναίκες, με αρχική ηλικία τα 55 έως 84 έτη μαζί με 276 άνδρες και γυναίκες, με αρχική ηλικία τα 85 έτη, από την προοπτική μελέτη Leiden 85-plus, φάνηκε ότι στους νεότερους συμμετέχοντες (ηλικία < 65 έτη), η ΣΑΠ και η ΔΑΠ δεν συσχετίστηκαν με τη γνωστική λειτουργία 11 χρόνια αργότερα. Ενώ για τα άτομα ηλικίας από 65 έως 74 έτη, οι υψηλότερες αρχικές τιμές της ΣΑΠ και της ΔΑΠ σχετιζόνταν με την εμφάνιση μιας χειρότερης γνωστικής λειτουργίας 11 χρόνια αργότερα. Στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 75), οι υψηλότερες ΣΑΠ και ΔΑΠ σχετιζόνταν με καλύτερη γνωστική λειτουργία στο τέλος της παρακολούθησης. Αυτή η επίδραση ήταν ισχυρότερη στη μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα (ηλικία > 85 ετών). Έτσι, σε αυτή τη μελέτη τα αυξημένα επίπεδα της

ΑΠ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης στα άτομα κάτω των 75 ετών, αλλά με καλύτερη γνωστική λειτουργία στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας¹⁷. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι σε ηλικιωμένα άτομα, τα μειωμένα επίπεδα της ΑΠ μπορεί να οδηγήσουν σε υποάρδευση του εγκεφάλου και κατά συνέπεια σε χειρότερη γνωστική λειτουργία¹⁷.

Ο ρόλος της διαστολικής ΑΠ στη γνωστική λειτουργία

Τα δεδομένα που έχουμε για τη συσχέτιση των επιπέδων της διαστολικής ΑΠ με τη γνωστική λειτουργία προέρχονται από μια πρόσφατη post hoc ανάλυση της μελέτης SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition in Decreased Hypertension) που όρισε τυχαία υπεραστικούς συμμετέχοντες σε έναν εντατικό στόχο (ΣΑΠ < 120 mmHg, n=4.278) ή σε έναν τυπικό στόχο (ΣΑΠ < 140 mm Hg, n=435). Στον ίδιο πληθυσμό αξιολογήθηκε, με βάση τα τεταρτημόρια των επιπέδων της ΔΑΠ, το αποτέλεσμα της παρεμβάσης στη γνωστική λειτουργία και την εγκεφαλική ροή αίματος. Φάνηκε ότι οι ασθενείς στην εντατική ρύθμιση των επιπέδων της ΑΠ είχαν χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης άνοιας ή ήπιας γνωστικής εξασθένησης σε σύγκριση με την τυπική ομάδα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των τεταρτημορίων της ΔΑΠ. Η αναλογία κινδύνου για πιθανή άνοια ή γνωστική εξασθένηση στην εντατική ρύθμιση, έναντι του τυπικού στόχου ήταν 0,91 (95% CI, 0,73-1,12) στο χαμηλότερο τεταρτημόριο της ΔΑΠ και 0,70 (95% CI, 0,48-1,02) στο υψηλότερο τεταρτημόριο της ΔΑΠ αντίστοιχα, με τιμή P αλληλεπίδρασης το 0,24. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για εμφάνιση άνοιας (αλληλεπίδραση P=0,06) και για γνωστική εξασθένηση (αλληλεπίδραση P=0,80). Επιπρόσθετα, η επίδραση της εντατικής θεραπείας στην εγκεφαλική ροή αίματος δεν επηρεάστηκε από τα επίπεδα της αρχικής ΔΑΠ (αλληλεπίδραση P=0,25). Τέλος, μεταξύ των συμμετεχόντων εντός του χαμηλότερου τεταρτημορίου της ΔΑΠ, η εντατική έναντι της τυπικής θεραπείας της ΑΠ οδήγησε σε μια τάση αύξησης στην εγκεφαλική ροή αίματος κάθε χρόνο [+0,26 (95% CI, -0,72 έως 1,24) mL/(100 g.min)]. Επισημαίνεται λοιπόν ότι η εντατική ρύθμιση της ΑΠ δεν φάνηκε να έχει επιζήμια επίδραση στη γνωστική λειτουργία και στην εγκεφαλική αιμάτωση σε ασθενείς με χαμηλές αρχικές τιμές ΔΑΠ¹⁸.

Κίνδυνος για γνωστική έκπτωση εξαρτώμενος από την ηλικία (σύγκριση μέσης ηλικίας έναντι προχωρημένης ηλικίας)

Η επίδραση των επιπέδων της ΑΠ στη γνωστική λειτουργία στην προχωρημένη ηλικία εμφανίζεται ισχυρότερη όταν λαμβάνονται υπόψη τα επίπεδα της ΑΠ στη μέση ηλικία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα δεδομένα από ανάλυση κοόρτης της μελέτης ARIC, όπου η αρρυθμιστη υπέρταση στη μέση ηλικία και η αυξημένη ΣΑΠ στη μέση ηλικία και όχι στην όψιμη ζωή, είναι αυτή που συσχετίζεται με μια χειρότερη γνωστική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια των 20 ετών παρακολούθησης. Στη συγκεκριμένη μελέτη, στη μέση ηλικία παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της γνωστικής λειτουργίας σε λευκούς σε σύγκριση με αφροαμερικανούς ασθενείς στα υψηλότερα επίπεδα ΑΠ⁷. Στην διάρκεια των 20 ετών παρακολούθησης η γνωστική έκπτωση επιβεβαιώθηκε σε 3 επαναλαμβανόμενα γνωστικά τεστ. Σε άτομα με αυξημένα επίπεδα ΑΠ στα πιο όψιμα έτη της ζωής τους, αυτές οι συσχετίσεις δεν επιβεβαιώθηκαν⁷.

Σε μια άλλη μελέτη περίπτωσης-ελέγχου (Case control study) που συμπεριέλαβε έξι ευρωπαϊκές βάσεις ηλεκτρονικών δεδομένων σημειώθηκαν 291.780 περιπτώσεις άνοιας, σε 29.170.549 ελέγχους. Φάνηκε ότι, τα επίπεδα του δείκτη μάζας σώματος, η ΣΑΠ και η ολική χοληστερόλη ήταν χαμηλότερα στις περιπτώσεις με άνοια σε σύγκριση με την ομάδα έλεγχου και αυτή η διαφορά ήταν πολύ εμφανής την στιγμή της διάγνωσης¹⁹.

Σε μια ομάδα 4,28 εκατομμυρίων ατόμων, χωρίς γνωστή αγγειακή πάθηση και άνοια που εντοπίστηκε στα ηλεκτρονικά αρχεία υγείας της πρωτοβάθμιας περίθαλψης στο Ηνωμένο Βασίλειο (Clinical Practice Research Datalink), τα επίπεδα της ΑΠ στη διάρκεια του χρόνου συσχετίστηκαν με την αγγειακή άνοια τη στιγμή της διάγνωσης. Επιπρόσθετα προσδιορίστηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και της άνοιας σε μια πληθυσμιακή κοόρτη με εμφάνιση παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου (Oxford Vascular Study). Η συσχέτιση μεταξύ της συνήθους ΣΑΠ και του κινδύνου αγγειακής άνοιας μειωνόταν με την ηλικία (αναλογία κινδύνου, 1,62· 95% CI 1,13-2,35, ανά 20 mmHg υψηλότερης ΣΑΠ στα 30-50 έτη· 1,26, CI 1,18-1,35 σε έτη· 51-70 και 0,97, CI 0,92-1,03 στα 71-90 έτη· τάση P=0,006). Στην κοόρτη με βάση τον πληθυσμό, η ΣΑΠ ήταν προγνωστική για 5ετή κίνδυνο άνοιας χωρίς ενδείξεις αρνητικής συσχέτισης σε μεγαλύτερες ηλικίες, ανεξάρτητα από προηγού-

μενο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή εγκεφαλικό επεισόδιο²⁰.

Απεικονιστικές τεχνικές επιβεβαίωσης της προερχόμενης από την υπέρταση άνοιας

Σήμερα, με τις προηγμένες απεικονιστικές τεχνικές επιβεβαιώνεται η μεγάλη σημασία και η επίδραση που έχει η αρρυθμιστή υπέρταση στην πρόκληση άνοιας. Μελέτες που χρησιμοποιούν τεχνικές απεικόνισης για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας και της άνοιας υποστηρίζουν τη σημασία της αρρυθμιστής υπέρτασης στη μέση ηλικία. Η υψηλή ΑΠ προηγείται των βλαβών της εγκεφαλικής λευκής ουσίας και υποδηλώνει ότι στον γενικό πληθυσμό η θεραπεία της υπέρτασης θα μπορούσε να μειώσει την εξέλιξη των βλαβών της λευκής ουσίας (cerebral white matter lesions)²¹.

Άτομα με ανεξέλεγκτη μη θεραπευμένη υπέρταση εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη εξέλιξη στις βλάβες της λευκής ουσίας σε σύγκριση με υπεραστικά άτομα που λαμβάνουν θεραπεία [διαφορά (95% CI), 0,12 (0,00-0,23) mL/έτος]. Στη συγκεκριμένη μελέτη υποστηρίζεται η άποψη ότι η υψηλή ΑΠ προηγείται των βλαβών της λευκής ουσίας και ότι η θεραπεία της υπέρτασης θα μπορούσε να μειώσει την εξέλιξη στις βλάβες της λευκής ουσίας στον γενικό πληθυσμό²¹.

Τα δεδομένα επιβεβαιώνονται και σε μελέτη διδύμων του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος, (National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study), όπου η ΣΑΠ στη μέση ηλικία συσχετίστηκε όχι μόνο με έναν μεγαλύτερο αριθμό βλαβών της λευκής ουσίας στη μετέπειτα ζωή αλλά και με μικρότερο όγκο παρεγχύματος του εγκεφάλου²².

Με βάση τις προαναφερόμενες μελέτες αποδεικνύεται ότι η αυξημένη ΣΑΠ στη μέση ηλικία είναι ένας πολύ σημαντικός προγνωστικός παράγοντας τόσο για την επερχόμενη γνωστική δυσλειτουργία όσο και για τις ογκομετρικές μειώσεις και την ατροφία του εγκεφάλου που αποδεικνύονται με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας στα μετέπειτα χρόνια της ζωής. Επειδή, και η μείωση της νευροσυμπεριφορικής λειτουργίας συσχετίζεται με μειωμένο όγκο εγκεφάλου και αυξημένο όγκο/αριθμό βλαβών της λευκής ουσίας, συμπεραίνουμε επίσης ότι η μακροπρόθεσμη επίδραση της αυξημένης ΣΑΠ στη μείωση της νευροσυμπεριφορικής λειτουργίας στα τέλη της ζωής πιθανά να προκαλείται από τη χρόνια, αρτηριακή επίδρασή της, στα δομικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου²².

Στην Ουψάλα, της Σουηδίας, 999 άνδρες σε μια πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης παρακολούθηθηκαν σε σχέση με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου από την ηλικία των 50 ετών. Στην ηλικία των 70 ετών φάνηκε ότι όσοι εμφάνιζαν ένα μοντέλο «μη εμβάθυνσης» (non dipping circadian pattern) και επίμονα υψηλή 24ωρη ΑΠ με τη χρήση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής εμφάνιζαν επίσης και χειρότερη γνωστική λειτουργία²³. Τα ευρήματα και εδώ επιβεβαιώνουν την πεποίθηση για πιο άμεση παρέμβαση στη ρύθμιση της ΑΠ σε πρώιμα στάδια, για την αποφυγή γνωστικής έκπτωσης και εκδήλωσης άνοιας²³.

Στη μελέτη Framingham Offspring Cohort, σε 549 συμμετέχοντες, χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου και άνοιας με εύρος ηλικίας 55 έως 64,9 ετών και παρακολούθηση από 5 έως 7 έτη, που υποβλήθηκαν σε αξιολογήσεις νευροψυχολογίας και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (υποομάδα, n=454) αξιολογήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις της υπέρτασης με το γονίδιο της APOE-epsilon. Στο συνολικό δείγμα, η βασική πίεση παλμού ήταν αυτή που συσχετίστηκε 5 έως 7 χρόνια αργότερα με τη χειρότερη εκτελεστική ικανότητα, μικρότερο όγκο εγκεφάλου και μεγαλύτερο όγκο στις κοιλίες του κροταφικού κέρατος. Μεταξύ των φορέων του γονιδίου APOE-epsilon4, η πίεση παλμού συσχετίστηκε και με τη διαμήκη μείωση της οπτικοχωρικής οργάνωσης. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η εμφάνιση αυξημένης αρτηριακής σκληρίας, που καταδεικνύεται από την αυξημένη πίεση παλμού, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη γνωστική έκπτωση και στην ατροφία του εγκεφάλου στη μέση ηλικία έως την όψιμη ζωή, ιδιαίτερα μεταξύ των φορέων του συγκεκριμένου γονιδίου APOE-epsilon4²⁴.

Ένα άλλο συστατικό της ΑΠ που προκαλεί το ενδιαφέρον είναι η μεταβλητότητα της ΑΠ που έχει επίσης περιγραφεί σε αρκετές μελέτες ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη μειωμένη γνωστική λειτουργία. Η υψηλότερη διακύμανση από επίσκεψη σε επίσκεψη στην ΑΠ, ανεξάρτητα από τη μέση αρτηριακή πίεση, συσχετίστηκε με μειωμένη γνωστική λειτουργία σε μεγάλη ηλικία²⁵.

Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στη γνωστική δυσλειτουργία σε υπερτασικούς ασθενείς

Αυξάνονται συνεχώς τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας με τη γνωστική δυσλειτουργία. Αυτή η συσχέτιση αξιολογήθηκε σε 308 ηλικιωμένα άτομα που

ανέφεραν εξασθένηση της μνήμης²⁶. Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) και της γνωστικής λειτουργίας ($P < 0,0001$). Η PWV εμφανίστηκε σημαντικά υψηλότερη σε άτομα που εμφάνιζαν αγγειακή άνοια ($15,2 \pm 3,9$ m/s) ή νόσο Alzheimer ($13,3 \pm 2,9$ m/s) σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς γνωστική έκπτωση ($11,5 \pm 2,0$ m/s, $P < 0,001$). Επιπρόσθετα, η PWV ήταν υψηλότερη σε άτομα με γνωστική έκπτωση ($12,6 \pm 2,6$ m/s) σε σύγκριση με άτομα χωρίς γνωστική έκπτωση ($11,5 \pm 2,0$ m/s, $P = 0,01$). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας, υποδηλώνοντας εντέλει ότι οι λειτουργικές αλλαγές του αρτηριακού συστήματος θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην εμφάνιση της άνοιας (αγγειακή τύπου άνοια ή νόσος Alzheimer)²⁶.

Σε μια μονοκεντρική, συγχρονική μελέτη παρατήρησης μελετήθηκε μια ομάδα 600 ηλικιωμένων ασθενών με απώλεια μνήμης και συγκρίθηκε με 55 άτομα αντίστοιχης ηλικίας χωρίς άνοια (ομάδα ελέγχου). Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος εκφραζόμενη με τον δείκτη baPWV ήταν υψηλότερη στη νόσο Alzheimer, στην αγγειακή και μεικτή άνοια σε σύγκριση με την ήπια γνωστική εξασθένηση και την ομάδα ελέγχου ($P < 0,05$). Επιπρόσθετα, η υψηλότερη ταχύτητα baPWV προέβλεψε την παρουσία νόσου Alzheimer, αγγειακής άνοιας, μεικτής άνοιας και ήπιας γνωστικής εξασθένησης με την αναλογία πιθανοτήτων 6,46, 8,74, 6,16 και 6,19, αντίστοιχα. Τα ευρήματα και σε αυτή τη μελέτη υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με ήπια γνωστική εξασθένηση και άνοια έχουν πιο δύσκαμπτες αρτηρίες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου²⁷.

Ασθενείς με υπέρταση και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας

Στο παρελθόν, μελετήσαμε τη γνωστική δυσλειτουργία σε ασθενείς με εγκατεστημένη νεφρική νόσο (XNN). Παρατηρήσαμε ότι σε κάθε στάδιο της νεφρικής νόσου, ο κίνδυνος γνωστικής δυσλειτουργίας αυξανόταν σημαντικά. Επίσης σημαντικό ρόλο στην επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς παίζουν επιπρόσθετοι παράγοντες, όπως τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης ($Hb < 11$ g/dl), τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης (PTH) και το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Αξιοσημείωτο ήταν και το γεγονός ότι ασθενείς με τιμές πίεσης παλμού < 60 mmHg ή ασθενείς που ελάμβαναν ανταγωνιστές ασβεστίου εμφάνιζαν καλύτερη εκτε-

λεστική λειτουργία²⁸. Έχουμε επίσης υποστηρίξει ότι σε ασθενείς με XNN, τα υψηλά επίπεδα δεικτών αρτηριακής σκληρίας, είτε άμεσα μετρούμενα ως ταχύτητα σφυγμικού κύματος cf-PWV, είτε εκτιμώμενα έμμεσα ως αορτική πίεση παλμού PP, συσχετίζονται με γνωστούς δείκτες γνωστικής δυσλειτουργίας (MMSE)²⁹. Επιπρόσθετα, δείξαμε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με νεφρική νόσο που ελάμβαναν θεραπεία με αναστολέα του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS), ιωμπερσαράνη, εμφάνιζαν μείωση των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας, βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας παράλληλα με επίσης σημαντικές μειώσεις της ΑΠ (περιφερική και κεντρική) και την μείωση της απέκκρισης του λευκώματος³⁰.

Τελικά, η αρρυθμιστή υπέρταση σταδιακά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αορτικής σκληρίας που με τη σειρά της μπορεί να επιδεινώσει τη γνωστική λειτουργία. Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή σκληρία που προκαλείται από την υπέρταση μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου που οδηγούν σε γνωστική δυσλειτουργία. Μια ακόμη ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι η γνωστική δυσλειτουργία με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει τη μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική θεραπεία και κατά συνέπεια σε αρρυθμιστή υπέρταση και αυτός ο φαύλος κύκλος μπορεί να συνεχίζεται για χρόνια³¹. Αντίθετα, σε υπερτασικούς ασθενείς, ένα υψηλό επίπεδο συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή όχι μόνο μειώνει τα επίπεδα της ΑΠ, αλλά διατηρεί τη γνωστική και τη νεφρική λειτουργία και μειώνει την απέκκριση του λευκώματος³⁰.

Πιθανοί εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Υποστηρίζεται ότι η παθοφυσιολογία της γνωστικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς συσχετίζεται με την αναδιαμόρφωση των μικρών εγκεφαλικών αγγείων, που προκαλεί αυξημένο πάχος τοιχώματος, αύξηση της αναλογίας του μέσου τοιχώματος προς τον αυλό, μείωση του αγγειακού αυλού και του συνολικού όγκου του τοιχώματος³². Η παροχή αίματος από τα τερματικά αρτηρίδια είναι επισημής διότι είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε υπερτασικές αιχμές ενώ από την υποξία-ισχαιμία το υποφλοιώδες τμήμα της λευκής ουσίας είναι πολύ πιθανό να υποστεί βλάβη³³. Αυτά τα μικρά αγγεία του εγκεφάλου είναι μοναδικά και σε καταστάσεις αρρυθμιστής υπέρτασης τα κύτταρά τους δέχονται μια συνεχή ροή μεγάλου όγκου αίματος σε όλη τη διάρ-

κεια της καρδιακής συστολής/διαστολής παράλληλα με πολύ χαμηλές αγγειακές αντιστάσεις. Δεδομένης της ιδιαίτερης ανατομίας και φυσιολογίας αυτών των μικρών αγγείων, ο εγκεφαλικός ιστός είναι ευαίσθητος στις μικροαγγειακές προσβολές και την έκθεση σε παράγοντες αγγειακού κινδύνου. Ως αποτέλεσμα, είναι πιο επιρρεπής στην ανάπτυξη αυτού που συνήθως αναφέρεται ως νόσος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου^{34,35}. Το τελικό αποτέλεσμα της αρρυθμιστής υπέρτασης είναι οι υποκλινικές βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, οι μικροαμιορραγίες και τα λανθάνοντα έμφρακτα²⁰.

Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός υποστηρίζει ότι η αρτηριακή σκληρία προηγείται της εμφάνισης της υπέρτασης, αυξάνοντας την πιθανότητα να συμβάλλει στην αύξησή της, μειώνοντας την αγγειακή συμμόρφωση και αυξάνοντας την πίεση παλμού³⁶. Επιπρόσθετα η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας των μεγάλων αρτηριών και η διαταραχή στην παλμικότητα της ροής συμβάλλουν στη νόσο των μικρών εγκεφαλικών αγγείων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αίματος σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη γνωστική λειτουργία, όπως τα βασικά γάγγλια και ο ιππόκαμπος^{20,37}. Έτσι λόγω αυτών των επιβλαβών μικροαγγειακών δράσεων, η αρτηριακή σκληρία μπορεί να είναι ένας ευαίσθητος προγνωστικός παράγοντας των επακόλουθων αλλοιώσεων της λευκής ουσίας και της γνωστικής εξασθένησης³³.

Ο έλεγχος της ΑΠ βελτιώνει τη γνωστική δυσλειτουργία;

Σε γενικές γραμμές η πρόληψη της γνωστικής δυσλειτουργίας περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο τη θεραπεία των πρωτοπαθών ασθενειών και τον έλεγχο των νευρολογικών και ψυχοπαθολογικών συνδρόμων. Ωστόσο η αντιμετώπιση της υπέρτασης, της αθηροσκλήρωσης και της καρδιακής ανεπάρκειας, παίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας και του μεταβολισμού. Ειδικότερα η επίδραση της υπέρτασης μελετήθηκε στη μελέτη Honolulu Asia Aging Study on Japanese American men που συμπεριέλαβε ιαπωνοαμερικανούς άνδρες με συστηματική παρακολούθηση από το 1965. Στη μελέτη εκτιμήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας και γνωστικής δυσλειτουργίας και συσχετίστηκε με τη διάρκεια χορήγησης αντιυπερτασικής θεραπείας. Το δείγμα ομαδοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (ως υπερτασικοί που δεν έλαβαν ποτέ θεραπεία, υπερτασικοί που έλαβαν θεραπεία

<5 έτη, από 5 έως 12 έτη, >12 έτη). Τα νορμοτασικά άτομα έως το 1991 συμπεριλήφθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων, τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος για εμφάνιση άνοιας. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι στους υπερτασικούς άνδρες, η διάρκεια της αντιυπερτασικής θεραπείας σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για άνοια και γνωστική δυσλειτουργία³⁸.

Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και σε μια πιο πρόσφατη μελέτη στην οποία φάνηκε ότι τα άτομα με υπέρταση που ελάμβαναν αντιυπερτασικά είχαν μικρότερη έκπτωση γνωστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια των 20 ετών παρακολούθησης σε σύγκριση με τα άτομα με υπέρταση που δεν έλαβαν θεραπεία [-0,050 (95% CI, -0,003 έως 0,097) έναντι -0,079 (95% CI, -0,156 έως -0,02 βαθμοί z) συνολική βαθμολογία]. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν επίσης ότι η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να μειώσει την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας που αποδίδεται στην υπέρταση⁷.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση δεδομένων ασθενών σε μελέτες διαχρονικής κοόρτης επιβεβαιώθηκε επίσης ότι η χρήση αντιυπερτασικών σκευασμάτων συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε σύγκριση με άτομα με υπέρταση χωρίς θεραπεία σε όλες τις ηλικίες μέχρι το τέλος της ζωής. Στην κύρια, μερικώς προσαρμοσμένη ανάλυση που περιελάμβανε 14 μελέτες, τα άτομα με υπέρταση χωρίς θεραπεία είχαν 42% αυξημένο κίνδυνο άνοιας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [αναλογία κινδύνου (HR), 1,42, 95% CI 1,15-1,76, P = 0,001] και 26% αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με άτομα με υπέρταση που έλαβαν θεραπεία [HR, 1,26; 95% CI, 1,03-1,53, P = 0,02]. Τα άτομα με υπέρταση που έλαβαν θεραπεία δεν είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο άνοιας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (HR, 1,13, 95% CI, 0,99-1,28, P = 0,07). Η χρήση αντιυπερτασικών σκευασμάτων συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο άνοιας σε σύγκριση με άτομα με υπέρταση χωρίς θεραπεία σε όλες τις ηλικίες μέχρι το τέλος της ζωής τους. Τα άτομα με υπέρταση που έλαβαν θεραπεία δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο άνοιας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες³⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αρρυθμιστή υπέρταση στη μέση ηλικία συσχετίζεται με μια χειρότερη γνωστική λειτουργία. Η επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης και η διάρκεια χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων μει-

ώνουν την επίπτωση της άνοιας οποιασδήποτε μορφής. Η μείωση του κινδύνου γνωστικής εξασθένησης θα μπορούσε να είναι ένας από τους πολλαπλούς στόχους της αντιυπερτασικής θεραπείας σε συνδυασμό με την πρόληψη της καρδιακής και της χρόνιας νεφρικής νόσου.

SUMMARY

P. Theofilis, G. Doumani, C.G. Tsatsani, N. Volis, K. Kampourelli, V. Thimis, E. Xanthopoulou, D. Smirloglou, R. Kalaitzidis

The role of hypertension in cognitive function

Arterial Hypertension 2024; 33: 167-175.

Cognitive impairment and subsequent dementia is considered the leading cause of mortality in nursing homes and assisted living facilities. In patients with established dementia, it is argued that hypertension is the main risk factor for small vessel ischemic disease and additional cortical white matter lesions. Cognitive domains and impairments associated with hypertension include learning, memory, attention, abstract reasoning, mental flexibility, psychomotor skills, executive function, and attention. It is uncontrolled hypertension in midlife, not late life, that is associated with worse cognitive impairment. Advanced imaging techniques confirm the effect of uncontrolled hypertension in causing dementia. Functional changes of the arterial system and an increase in arterial stiffness could be involved in the onset of dementia. In most studies, it is argued that better blood pressure control and duration of antihypertensive medication are associated with the incidence of dementia. In this review, the available data on the relationship between cognitive dysfunction and hypertension are examined.

Key-words: hypertension, cognitive function, cognitive impairment, dementia, antihypertensive therapy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): 1269-324.
- McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013; 30(6): 515-27.
- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
- Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; 323(19): 1934-44.
- Scuteri A, Benetos A, Sierra C, et al. Routine assessment of cognitive function in older patients with hypertension seen by primary care physicians: why and how-a decision-making support from the working group on 'hypertension and the brain' of the European Society of Hypertension and from the European Geriatric Medicine Society. *J Hypertens* 2021; 39(1): 90-100.
- Waldstein SR, Jennings JR, Ryan CM, et al. Hypertension and neuropsychological performance in men: interactive effects of age. *Health Psychol* 1996; 15(2): 102-9.
- Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol* 2014; 71(10): 1218-27.
- Goldstein FC, Hajjar IM, Dunn CB, Levey AI, Wharton W. The Relationship Between Cognitive Functioning and the JNC-8 Guidelines for Hypertension in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72(1):121-6.
- Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 Suppl 2: 58-60.
- Cheon EJ. Hypertension and cognitive dysfunction: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci* 2023; 40(3): 225-32.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352(9137): 1347-51.
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53(9): 1948-52.
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6(1): I-LXII.
- Gelber RP, Launer LJ, White LR. The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiologic and neuropathologic research on cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9(6): 664-72.
- Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(6): 553-61.
- Ruitenbergh A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12(1): 33-9.
- Euser SM, van BT, Schram MT, et al. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(7): 1232-7.
- Jiang C, Li S, Wang Y, et al. Diastolic Blood Pressure and Intensive Blood Pressure Control on Cognitive Outcomes: Insights From the SPRINT MIND Trial. *Hypertension* 2023; 80(3): 580-9.
- Perera G, Rijnbeek PR, Alexander M, et al. Vascular and metabolic risk factor differences prior to dementia di-

- agnosis: a multidatabase case-control study using European electronic health records. *BMJ Open* 2020; 10(11): e038753.
20. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, et al. Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke* 2016; 47(6): 1429-35.
 21. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Bouer, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension* 2013; 61(6): 1354-9.
 22. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, et al. Association of mid-life blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 1998; 51(4): 986-93.
 23. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31(3): 780-86.
 24. Nation DA, Preis SR, Beiser A, et al. Pulse Pressure Is Associated With Early Brain Atrophy and Cognitive Decline: Modifying Effects of APOE-epsilon4. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016; 30(3): 210-5.
 25. Sabayan B, Wijsman LW, Foster-Dingley JC, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347: f4600.
 26. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005; 36(10): 2193-7.
 27. Hirasawa A, Nagai K, Miyazawa T, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in outpatients with dementia and mild cognitive impairment compared with community residents without dementia. *J Geriatr Cardiol* 2022; 19(8): 594-602.
 28. Kalaitzidis RG, Karasavvidou D, Tatsioni A, et al. Risk factors for cognitive dysfunction in CKD and hypertensive subjects. *Int Urol Nephrol* 2013; 45(6): 1637-46.
 29. Karasavvidou D, Boutouyrie P, Kalaitzidis R, et al. Arterial damage and cognitive decline in chronic kidney disease patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(9): 1276-84.
 30. Kalaitzidis RG, Balafa O, Dounousi E, Stagikas D, Tsimihodimos V. Adherence to Treatment, Arterial Stiffness and Cognitive Function in Irbesartan-Treated Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2021; 19(5): 565-71.
 31. Kalaitzidis RG, Panagiotopoulou T, Stagikas D, Pappas K, Balafa O, Elisaf MS. Arterial Stiffness, Cognitive Dysfunction and Adherence to Antihypertensive Agents. Is there a Link to Hypertensive Patients? *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18(4): 410-7.
 32. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res* 2017; 120(3): 449-71.
 33. Jefferson AL, Cambronero FE, Liu D, et al. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. *Circulation* 2018; 138(18): 1951-62.
 34. Mogi M, Horiuchi M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 306189.
 35. Thompson CS, Hakim AM. Living beyond our physiological means: small vessel disease of the brain is an expression of a systemic failure in arteriolar function: a unifying hypothesis. *Stroke* 2009; 40(5): e322-e330.
 36. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308(9): 875-81.
 37. Siedlinski M, Carnevale L, Xu X, et al. Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure. *Eur Heart J* 2023; 44(23): 2114-25.
 38. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006; 37(5): 1165-70.
 39. Lennon MJ, Lam BCP, Lipnicki DM, et al. Use of Antihypertensives, Blood Pressure, and Estimated Risk of Dementia in Late Life: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2023; 6(9): e2333353.

*Συσχέτιση της 24ωρης μεμονωμένης αορτικής συστολικής υπέρτασης με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας της καρδιάς: Δεδομένα από τη μελέτη safar

Ε. Αθανασοπούλου¹
Φ. Καραχάλιας¹
Π. Κανατάς¹
Ε. Μανιός³
Α. Πρωτογέρου¹

Ν.Α. Αντωνάκης¹
Λ. Γιόφογλου¹
Θ.Γ. Παπαϊωάννου²
Π.Π. Σφηκιάκης⁴
Α. Αργύρης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αορτική συστολική πίεση σχετίζεται ισχυρότερα με την προκαλούμενη από υπέρταση βλάβη σε όργανα-στόχους συγκριτικά με τη βραχιόνια. Προσφάτως με τη χρήση ταυτόχρονης 24ωρης περιπατητικής καταγραφής αορτικής και βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης περιγράψαμε τους εξής φαινότυπους συστολικής υπέρτασης: Φαινότυπος I – φυσιολογική βραχιόνια και αορτική συστολική πίεση, Φαινότυπος II – μεμονωμένη βραχιόνια συστολική υπέρταση, Φαινότυπος III – μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση, Φαινότυπος IV – βραχιόνια και αορτική συστολική υπέρταση. Στην παρούσα μελέτη προσπαθήσαμε να αναδείξουμε την κλινική συσχέτιση των φαινότυπων αυτών με τη βλάβη στην καρδιά με βάση τα υπερηχογραφικά δεδομένα 423 συμμετεχόντων που υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή αορτικής και βραχιόνιας αρτηριακής πίεσης. Λαμβάνοντας τον Φαινότυπο I ως φαινότυπο αναφοράς, ο λόγος πιθανοτήτων του φαινότυπου III για υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ήταν 3,29 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με τον φαινότυπο I, ενώ ο φαινότυπος II δεν εμφάνιζε διαφορά. Επομένως, η μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση (Φαινότυπος III), η οποία δεν ανιχνεύεται με την κλασική μέτρηση της βραχιόνιας πίεσης, σχετίζεται ισχυρότερα με υπερτροφία αριστερής κοιλίας σε σχέση με τον Φαινότυπο I, πιθανά οδηγώντας σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες με σκληρά καταληκτικά σημεία για την επιβεβαίωση αυτών των αποτελεσμάτων.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: Φαινότυποι 24ωρης αορτικής και βραχιόνιας συστολικής υπέρτασης, μεμονωμένη αορτική υπέρταση, αορτική πίεση, 24ωρη περιπατητική καταγραφή πίεσης, υπερτροφία αριστερής κοιλίας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αορτική συστολική πίεση διαφέρει σημαντικά από τη βραχιόνια συστολική αρτηριακή πίεση λόγω

του φαινομένου ενίσχυσης της πίεσης παλμού¹, ενώ έχει συσχετιστεί ισχυρότερα με την προκαλούμενη από υπέρταση βλάβη οργάνων-στόχων συγκριτικά

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

¹ Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Κλινική & Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, ΓΝΑ «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

² Εργαστήριο Βιοϊατρικής Τεχνολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

³ Θεραπευτική Κλινική, ΓΝΑ «Αλεξάνδρα», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

⁴ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

✉ **Αλληλογραφία:** Ελπίδα Αθανασοπούλου, Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας • Κλινική/Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας • Ιατρική Σχολή Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών • Αγ. Θωμά 17, 11527, Αθήνα • Τηλ./Fax: 2107462566 • E-mail: athanasopoulouelpida@gmail.com

με τη βραχιόνια². Παρά την επιπρόσθετη προγνωστική της αξία στην εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου³⁻⁷, η κλινική της εφαρμογή στον γενικό πληθυσμό είναι ακόμη υπό εξέταση και προτείνεται μόνο στην περίπτωση μεμονωμένης βραχιόνιας συστολικής υπέρτασης των νέων⁸. Από πρόσφατα δεδομένα μελετών που χρησιμοποίησαν μη παρεμβατικές συσκευές για την ταυτόχρονη 24ωρη καταγραφή αορτικής και βραχιόνιας περιπατητικής αρτηριακής πίεσης⁹, επιβεβαιώνεται η υπεροχή της αορτικής πίεσης έναντι της βραχιόνιας όσον αφορά στη συσχέτιση με καρωτιδική και καρδιακή βλάβη¹⁰⁻¹³.

Το 2016, ορίσαμε έναν νέο φαινότυπο υπέρτασης, τη μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση, με βάση τη μέτρηση της αορτικής και της βραχιόνιας πίεσης ιατρού, ο οποίος φάνηκε να έχει 8 φορές υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης υπερχοληστερόλαιας σε σχέση με τον φαινότυπο φυσιολογικής βραχιόνιας και αορτικής πίεσης¹⁴. Η μελέτη IDCARS¹⁵, μια πολυκεντρική μελέτη έκβασης θνησιμότητας σε περισσότερα από 5.000 άτομα, ανέδειξε πως τα άτομα με μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση διατρέχουν 1,28 υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς. Προσφάτως, περιγράψαμε τον επιπολασμό των διαφορετικών φαινοτύπων αρτηριακής συστολικής υπέρτασης που προέκυψαν από την ταυτόχρονη 24ωρη περιπατητική καταγραφή της βραχιόνιας και της αορτικής πίεσης και αναδείξαμε ότι ένας στους πέντε συμμετέχοντες έφεραν ενδιάμεσους φαινότυπους 24ωρης συστολικής υπέρτασης II και III (μεμονωμένη βραχιόνια και μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση αντίστοιχα)¹⁶.

Στην παρούσα μελέτη επιδιώξαμε να συσχετίσουμε για πρώτη φορά τον Φαινότυπο III (μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση) με την προκαλούμενη από υπέρταση βλάβη στην αριστερή κοιλία της καρδιάς, ως ένα σημαντικό όργανο-στόχο της υπέρτασης. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήσαμε δεδομένα από την προοπτική μελέτη παρατήρησης SAFAR: Non-invasive Aortic ambulatory blood pressure monitoring For the detection of target organ damage.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πληθυσμός

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν συμμετέχοντες της μελέτης SAFAR, μιας προοπτικής μελέτης παρατήρησης, στην οποία συμμετέχουν εθελοντικά διαδοχικά άτομα με πιθανή ή επιβεβαιωμένη υπέρταση, έπειτα από παραπομπή στο εργαστήριό μας για

εκτίμηση και διαχείριση του συνολικού τους καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μελέτη έχει λάβει έγκριση από την επιτροπή βιοηθικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν γραπτή συγκατάθεση σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

24ωρη καταγραφή αορτικής και βραχιόνιας πίεσης

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη, μη επεμβατική 24ωρη καταγραφή της βραχιόνιας και αορτικής πίεσης, χρησιμοποιώντας τη συσκευή Mobil-O-Graph PWA (IEM, Stolberg, Germany). Πρόκειται για μια αυτοματοποιημένη βραχιόνια ταλαντομετρική συσκευή, εγκεκριμένη από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ και την Ευρωπαϊκή Ένωση και επικυρωμένη σύμφωνα με τα πρωτόκολλα British Hypertension Society Protocol και European Society of Hypertension International Protocol^{17,18}. Το πρωτόκολλο των μετρήσεων ήταν σύμφωνο με τις πρόσφατες διεθνείς συστάσεις¹⁹ και ίδιο για όλους τους συμμετέχοντες: 4 μετρήσεις ανά ώρα την ημέρα (8:00-00:00) και 2 μετρήσεις ανά ώρα τη νύχτα (00:00-8:00). Ο υπολογισμός της συστολικής αορτικής πίεσης από τη συσκευή έγινε αυτόματα με βάση δύο βαθμονομήσεις, την τύπου 1: βαθμονόμηση βάσει της βραχιόνιας συστολικής/διαστολικής πίεσης (εφεξής αορτική πίεση C₁) και την τύπου 2: βαθμονόμηση βάσει της βραχιόνιας μέσης/διαστολικής πίεσης (εφεξής αορτική πίεση C₂). Με βάση τις βαθμονομήσεις αυτές πραγματοποιήθηκε η εκτίμηση των κυματομορφών της βραχιόνιας πίεσης προκειμένου να υπολογιστεί η αορτική πίεση. Από τη βιβλιογραφία γνωρίζουμε ότι η βαθμονόμηση τύπου 2 παρέχει μια πιο ακριβή εκτίμηση της πραγματικής (ελεμβατικά μετρούμενης) αορτικής πίεσης και της συσχέτισης με την προκαλούμενη από την υπέρταση βλάβη σε όργανα-στόχους^{10-11,13}, για τον λόγο αυτό στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκε αυτή η βαθμονόμηση.

Οι φυσιολογικές τιμές για τη βραχιόνια πίεση 24ώρου ορίστηκαν τιμές συστολικής πίεσης <130 mm Hg ή/ και διαστολικής <80 mm Hg, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες⁸. Ως φυσιολογικά όρια για τη συστολική αορτική πίεση 24ώρου χρησιμοποιήθηκε το όριο του ενενηροστού εκατοστημορίου της κανονικής κατανομής του πληθυσμού αυτού ξεχωριστά (<132 mmHg)²⁰.

Υπερηχογράφημα καρδιάς

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα χρησιμοποιώντας υπερηχογράφημα υψηλής ανάλυσης (Vivid 7 Pro; GE Healthcare, Fairfield, Connecticut, ΗΠΑ από το 2010 έως το 2020 και Logiq V5, GE Healthcare, Fairfield, Connecticut, ΗΠΑ από το 2021 έως το 2023). Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας²¹. Η μάζα της αριστερής κοιλίας (LVM) υπολογίστηκε από τον ακόλουθο τύπο: $LVM (gr) = 0,8 \times \{1,04 \times [(LVIDd + PWTd + IVSd)^3 - (LVIDd)^3]\} + 0,6$, όπου LVIDd: η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας, PWTd: το πάχος του οπισθίου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας στην τελοδιαστολή και IVSd: το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος στην τελοδιαστολή. Ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (LVMI) υπολογίστηκε ως ο λόγος του LVM προς την επιφάνεια του σώματος (BSA). Το BSA υπολογίστηκε με τον τύπο: $((\text{βάρους[kg]} \times \text{ύψος [cm]})/3600)^{1/2}$. Η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVH) ορίστηκε ως $LVMI \geq 95 \text{ gr/m}^2$ στις γυναίκες και $\geq 115 \text{ gr/m}^2$ στους άνδρες. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν στην τελοδιαστολή.

Στατιστική ανάλυση

Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (SD) και οι μη συνεχείς μεταβλητές ως συχνότητα και ποσοστά. Πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις ANOVA και χ^2 για τη σύγκριση συνεχών και κατηγορικών παραμέτρων, αντίστοιχα. Χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα γραμμικής και λογιστικής παλινδρόμησης μετά από στάθμιση για κύριους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου: ηλικία, φύλο, διαστολική πίεση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Για την στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS έκδοση 29.0 (IBM, Chicago, Illinois, USA). Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην ανάλυση συμμετείχαν 423 άτομα (ηλικία: $55,4 \pm 14,3$ έτη, 57,4% άνδρες, 79,0% υπέρταστοι). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων καθώς και οι αιμοδυναμικές τους παράμετροι περιγράφονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δημογραφικά δεδομένα και αιμοδυναμικές παράμετροι (μέσες τιμές \pm σταθερή απόκλιση).

	n = 423
Ηλικία (έτη)	55,4 \pm 14,3
Άρρεν φύλο, (%)	57,4
ΔΜΣ, (kg/m ²)	28,2 \pm 4,9 (n=386)
Κάπνισμα	
Ποτέ (%)	40,2
Πρώην (%)	22,7
Ναι (%)	37,1
Αρτηριακή υπέρταση (%)	79,0
Δυσλιπιδαιμία (%)	41,8
Σακχαρώδη διαβήτης	
Τύπου 1 (%)	0,7
Τύπου 2 (%)	14,9
Καρδιαγγειακή νόσος (%)	9,7
Αντιυπερτασική αγωγή (%)	46,1
Υπολιπιδαιμική αγωγή (%)	29,8
Αντιδιαβητική αγωγή (%)	15,8
24ωρη βραχιόνια συστολική ΑΠ (mmHg)	128,7 \pm 13,9
24ωρη αορτική συστολική ΑΠ (mmHg)	131,9 \pm 15,3
24ωρη διαστολική ΑΠ (mmHg)	80,7 \pm 10,4
24ωρη μέση ΑΠ (mmHg)	102,7 \pm 11,1
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (g/m ²)	82,9 \pm 23,4
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας (%)	16,1
ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση	

Στην παρούσα ανάλυση χρησιμοποιήθηκε ως όριο για την φυσιολογική τιμή της αορτικής πίεσης το όριο του ενενηκοστού εκατοστημορίου της κανονικής κατανομής ($< 132 \text{ mmHg}$). Η συχνότητα των φαινότυπων στον συγκεκριμένο πληθυσμό ήταν κατά σειρά: 50,4% για τον Φαινότυπο I, 5,0% για τον Φαινότυπο II, 7,3% για τον Φαινότυπο III και 37,4% για τον Φαινότυπο IV. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα δημογραφικά και αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού ανά Φαινότυπο.

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται η σύγκριση των μέσων τιμών του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας

Πίνακας 2. Δημογραφικά χαρακτηριστικά και αιμοδυναμικές παράμετροι του πληθυσμού ανά Φαινότυπο υπέρτασης.

	Φαινότυπος I n= 213	Φαινότυπος II n= 21	Φαινότυπος III n= 31	Φαινότυπος IV n= 158	P
Ηλικία (έτη)	54,1 ± 13,9	46,4 ± 11,6	61,6 ± 13,5	57,1 ± 14,6	<0,001
Άρρεν φύλο, (%)	57,7	71,4	71,0	52,5	0,135
ΔΜΣ, (kg/m ²)	27,4 ± 4,5	30,3 ± 5,5	28,9 ± 5,0	29,0 ± 5,0	0,003
Κάπνισμα					
Ποτέ (%)	37,1	28,6	48,4	44,3	0,008
Πρώην (%)	27,7	9,5	32,3	15,8	
Ναι (%)	35,2	61,9	19,4	39,9	
Αρτηριακή υπέρταση (%)	31,5	100	29,0	100	<0,001
Δυσλιπιδαιμία (%)	44,1	42,9	51,6	36,7	0,335
Σακχαρώδης διαβήτης					
Τύπου 1 (%)	0,5	0,0	0,0	1,3	0,556
Τύπου 2 (%)	13,6	9,5	25,8	15,2	
Καρδιαγγειακή νόσος (%)	9,4	4,8	16,1	9,5	0,558
Αντιυπερτασική αγωγή (%)	39,9	42,9	74,2	49,4	0,003
Υπολιπιδαιμική αγωγή (%)	28,2	33,3	51,6	27,2	0,047
Αντιδιαβητική αγωγή (%)	31,4	33,3	31,6	28,2	0,721
24ωρη βραχιόνια συστολική ΑΠ (mmHg)	118,4 ± 7,5	131,9 ± 1,8	126,4 ± 3,0	142,6 ± 10,0	<0,001
24ωρη αορτική συστολική ΑΠ (mmHg)	120,5 ± 7,4	128,8 ± 1,5	136,9 ± 5,8	146,8 ± 12,0	<0,001
24ωρη διαστολική ΑΠ (mmHg)	76,0 ± 7,7	86,9 ± 4,2	76,8 ± 5,4	87,1 ± 11,0	<0,001
24ωρη μέση ΑΠ (mmHg)	95,4 ± 7,0	107,5 ± 2,8	99,5 ± 3,6	112,5 ± 9,4	<0,001
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (g/m ²)	77,5 ± 23,4	74,6 ± 13,0	95,0 ± 28,5	88,9 ± 22,4	<0,001
Υπερτροφία αριστερής κοιλίας (%)	8,5	0,0	25,8	26,6	<0,001

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΑΠ: Αρτηριακή Πίεση
 Φαινότυπος I: φυσιολογική βραχιόνια και αορτική συστολική πίεση
 Φαινότυπος II: μεμονωμένη βραχιόνια συστολική υπέρταση
 Φαινότυπος III: μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση
 Φαινότυπος IV: βραχιόνια και αορτική συστολική υπέρταση

Πίνακας 3. Διαφορές του δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας μεταξύ των τεσσάρων φαινοτύπων συστολικής υπέρτασης με βάση την ταυτόχρονη 24ωρη περιπατητική καταγραφή της βραχιόνιας και αορτικής αρτηριακής πίεσης.

	Φαινότυπος I	Φαινότυπος II	Φαινότυπος III	Φαινότυπος IV
	n=212	n=21	n=31	n=158
Δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας (g/m²)	77,1 ± 1,49	78,0 ± 4.63	89,5 ± 3,78*	89,4 ± 1,75**#*

*p<0,05, **p<0,01 σε σχέση με τον Φαινότυπο I,

p<0,05 σε σχέση με τον Φαινότυπο II

Στάθμιση για ηλικία, φύλο, 24ωρη διαστολική πίεση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Φαινότυπος I: φυσιολογική βραχιόνια και αορτική συστολική πίεση

Φαινότυπος II: μεμονωμένη βραχιόνια συστολική υπέρταση

Φαινότυπος III: μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση

Φαινότυπος IV: βραχιόνια και αορτική συστολική υπέρταση

Πίνακας 4. Λόγος πιθανοτήτων (OR) και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CI) για την υπερτροφία αριστερής κοιλίας για κάθε φαινότυπο συστολικής υπέρτασης (με βάση την ταυτόχρονη 24ωρη περιπατητική καταγραφή βραχιονίου και αορτικής πίεσης).

	OR (95% CI)	p
Φαινότυπος I (n = 212)	Ομάδα αναφοράς	–
Φαινότυπος II (n = 21)	1,8559e-8	0,998
Φαινότυπος III (n = 31)	3,289 (1.133 – 9.545)	0,028
Φαινότυπος IV (n = 158)	6,587 (3.022 – 14.357)	<0,001

Στάθμιση για ηλικία, φύλο, 24ωρη διαστολική πίεση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.

Φαινότυπος I: φυσιολογική βραχιόνια και αορτική συστολική πίεση

Φαινότυπος II: μεμονωμένη βραχιόνια συστολική υπέρταση

Φαινότυπος III: μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση

Φαινότυπος IV: βραχιόνια και αορτική συστολική υπέρταση

μεταξύ των φαινοτύπων, μετά από στάθμιση για την ηλικία, το φύλο, την 24ωρη διαστολική αρτηριακή πίεση, το κάπνισμα, τη δυσλιπιδαιμία, τον σακχαρώδη διαβήτη και την εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Ο φαινότυπος III είχε στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με τον φαινότυπο I. Ο φαινότυπος IV είχε επίσης στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες τιμές δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με τον I και II, αλλά όχι σε σύγκριση με τον III. Στους φαινοτύπους III και IV, ο σχετι-

κός κίνδυνος για υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ήταν αντίστοιχα 3,3 και 6,6 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τον φαινότυπο I, όπως παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα των συμμετεχόντων από τη μελέτη SAFAR, συσχέτισαμε την προκαλούμενη από υπέρταση βλάβη στην καρδιά με τους νέους φαινοτύπους συστολικής υπέρτασης, με βάση την ταυτόχρονη

24ωρη περιπατητική καταγραφή της βραχιόνιας και αορτικής πίεσης. Συγκεκριμένα, ανεξαρτήτως της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και άλλων συγχυτικών παραγόντων, οι Φαινότυποι III (μεμονωμένη αορτική συστολική υπέρταση) και IV (υψηλή βραχιόνια και αορτική συστολική υπέρταση) συνδέονται με υψηλό κίνδυνο υπερτροφίας αριστεράς κοιλίας σε σχέση με τον Φαινότυπο I, ενώ ο Φαινότυπος II (μεμονωμένη βραχιόνια συστολική υπέρταση) φαίνεται να μην εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο.

Δεδομένα από προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία της υπέρτασης, όταν καθοδηγείται με την συνεκτίμηση της αορτικής πίεσης, μπορεί να είναι πιο αποτελεσματική, απαιτώντας λιγότερα φάρμακα χωρίς όμως να επιδεινώνεται η βλάβη στα όργανα-στόχους^{22,23}. Μια πιθανή κλινική εφαρμογή της κλινικής συναξιολόγησης της αορτικής πίεσης έχει προταθεί από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης²⁴ από το 2013, καθώς σε νεαρούς ενήλικες είναι σημαντικό να εντοπιστούν εκείνοι με φυσιολογική ή πολύ χαμηλή αορτική πίεση για τη διαχείριση της μεμονωμένης βραχιόνιας συστολικής υπέρτασης²⁵⁻²⁷. Από τη δική μας ανάλυση φαίνεται ότι ακόμη και σε άτομα ηλικίας 50 και 60 ετών, η μεμονωμένη βραχιόνια συστολική υπέρταση (Φαινότυπος II) μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν λιγότερο ανησυχητικό φαινότυπο υπέρτασης όσον αφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο συγκριτικά με τον φαινότυπο III και IV.

Οι περιορισμοί της μελέτης μας έγκεινται αρχικά στον πληθυσμό που μελετήθηκε. Πρόκειται για πληθυσμό χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, οπότε και τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να αποδοθούν σε πληθυσμούς υψηλότερου κινδύνου. Επίσης, ο αριθμός των ατόμων που ανήκαν στους ενδιάμεσους φαινότυπους (II,III) είναι σχετικά μικρός. Τέλος, σχεδόν οι μισοί συμμετέχοντες ήταν υπό αντιυπερτασική αγωγή, συνεπώς θα ήταν χρήσιμο τα δεδομένα αυτά να μελετηθούν και σε πληθυσμούς χωρίς φαρμακευτική αγωγή.

Συμπερασματικά, στην παρούσα μελέτη αναδείξαμε την πιθανή κλινική σημασία του φαινοτύπου της 24ωρης μεμονωμένης αορτικής συστολικής υπέρτασης, καθώς αυτός αφορά σε ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού, το οποίο δεν μπορεί να ανιχνευτεί με την κλασική 24ωρη μέτρηση της βραχιόνιας πίεσης, ωστόσο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.

SUMMARY

E. Athanasopoulou, N.-A. Antonakis, F. Karachalias, L. Yofoglou, P. Kanatas, T.G. Papaioannou, E. Manios, P.P. Sfikakis, A. Protogerou, A. Argyris

Correlation of 24-hour isolated aortic systolic hypertension with left ventricular hypertrophy: Data from the safar study

Arterial Hypertension 2024; 33: 176-182.

Aortic systolic pressure is more strongly associated with hypertension-induced target organ damage compared to brachial pressure. Recently, from the 24-hour ambulatory monitoring of aortic and brachial blood pressure, we described the following phenotypes of systolic hypertension: Phenotype I – brachial and aortic systolic normotension, Phenotype II – isolated brachial systolic hypertension, Phenotype III – isolated aortic systolic hypertension, Phenotype IV – brachial and aortic systolic hypertension. In this study, we aimed to highlight the clinical correlation of these phenotypes with left ventricular hypertrophy based on echocardiographic data from 423 participants who underwent 24-hour monitoring of aortic and brachial blood pressure. Considering Phenotype I as reference, the odds ratio of phenotype III for left ventricular hypertrophy compared to Phenotype I was 3.29, whereas Phenotype II did not differ significantly. Therefore, isolated aortic systolic hypertension (Phenotype III) —which is undetectable via classic brachial blood pressure measurements— is more strongly associated with left ventricular hypertrophy, possibly leading to increased cardiovascular risk. Further studies using hard endpoints are needed to confirm these findings.

Key-words: 24-hour aortic and brachial systolic hypertension phenotypes, isolated aortic hypertension, aortic blood pressure, 24-hour ambulatory blood pressure monitoring, left ventricular hypertrophy

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertension*. 2009; 54: 375-83. doi:HYPERTENSIONAHA.109.134379[pii]10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379
2. Kollias A, Lagou S, Zeniodi ME, Boubouchairopoulou N, Stergiou GS. Association of Central Versus Brachial Blood Pressure With Target-Organ Damage: Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016; 67: 183-90. doi:HYPERTENSIONAHA.115.06066[pii]10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06066
3. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safar ME, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1865-71. doi: ehq024 [pii]10.1093/eurheartj/ehq024

4. Rahman M, Hsu JY, Desai N, et al. Central Blood Pressure and Cardiovascular Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: 585-95. doi: 10.2215/CJN.08620817
5. Li WF, Huang YQ, Feng YQ. Association between central haemodynamics and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Hypertens*. 2019; 33: 531-41. doi: 10.1038/s41371-019-0187-x10.1038/s41371-019-0187-x [pii]
6. Lamarche F, Agharazii M, Madore F, Goupil R. Prediction of Cardiovascular Events by Type I Central Systolic Blood Pressure: A Prospective Study. *Hypertension*. 2020: HYPERTENSIONAHA12016163. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16163
7. Huang QF, Aparicio LS, Thijs L, et al. Cardiovascular End Points and Mortality Are Not Closer Associated With Central Than Peripheral Pulsatile Blood Pressure Components. *Hypertension*. 2020; 76: 350-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14787
8. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens* 2023. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480
9. Protogerou AD, Argyris A, Nasothimiou E, et al. Feasibility and reproducibility of noninvasive 24-h ambulatory aortic blood pressure monitoring with a brachial cuff-based oscillometric device. *Am J Hypertens* 2012; 25: 876-82. doi: ajh201263 [pii]10.1038/ajh.2012.63
10. Protogerou AD, Argyris AA, Papaioannou TG, et al. Left-ventricular hypertrophy is associated better with 24-h aortic pressure than 24-h brachial pressure in hypertensive patients: the SAFAR study. *J Hypertens*. 2014; 32: 1805-14. doi: 10.1097/HJH.0000000000000263
11. Zhang Y, Kollias G, Argyris AA, et al. Association of left ventricular diastolic dysfunction with 24-h aortic ambulatory blood pressure: the SAFAR study. *J Hum Hypertens* 2015; 29: 442-8. doi:10.1038/jhh.2014.101jhh 2014101 [pii]
12. Weber T, Wassertheurer S, Schmidt-Trucksass A, et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Central Systolic Blood Pressure and Left Ventricular Mass: A Prospective Multicenter Study. *Hypertension*. 2017. doi: HYPERTENSIONAHA.117.09917[pii]10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09917
13. Argyris AA, Mouziouras D, Samara S, et al. Superiority of 24-Hour Aortic Over 24-Hour Brachial Pressure to Associate With Carotid Arterial Damage on the Basis of Pressure Amplification Variability: the SAFAR Study. *Hypertension* 2022; 79: 648-58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17906
14. Protogerou AD, Aissopou EK, Argyris A, et al. Phenotypes of office systolic blood pressure according to both brachial and aortic measurements: frequencies and associations with carotid hypertrophy in 1861 adults. *J Hypertens* 2016; 34: 1325-30. doi: 10.1097/HJH.0000000000000955
15. Cheng YB, Thijs L, Aparicio LS, et al. Risk Stratification by Cross-Classification of Central and Brachial Systolic Blood Pressure. *Hypertension* 2022; 79: 1101-11. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18773
16. Αθανασοπούλου Ε., Αργύρης Α., Γιόφογλου Α., et al. Φανότυποι 24ωρης συστολικής υπέρτασης με τη ταυτόχρονη χρήση βραχιόνιας και αορτικής φρονητής περιπατητικής καταγραφής: δεδομένα από τη μελέτη SAFAR. *Αρτηριακή Υπέρταση* 2023; 32, 2: 152-8.
17. Franssen PM, Imholz BP. Evaluation of the Mobil-O-Graph new generation ABPM device using the ESH criteria. *Blood Press Monit* 2010; 15: 229-31.
18. Wei W, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Validation of the mobil-O-Graph: 24 h-blood pressure measurement device. *Blood Press Monit* 2010; 15: 225-8. doi: 10.1097/MBP.0b013e328338892f
19. Stergiou GS, Palatini P, Parati G. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021. doi:10.1097/HJH.000000000000284300004872-90000000-96700 [pii]
20. Weber T, Protogerou AD, Agharazii M, et al. Twenty-Four-Hour Central (Aortic) Systolic Blood Pressure: Reference Values and Dipping Patterns in Untreated Individuals. *Hypertension*. 2022; 79: 251-60. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17765
21. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39 e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
22. Sharman JE, Marwick TH, Gilroy D, Otahal P, Abhayaratna WP, Stowasser M, Value of Central Blood Pressure for GMoHSI. Randomized trial of guiding hypertension management using central aortic blood pressure compared with best-practice care: principal findings of the BP GUIDE study. *Hypertension* 2013; 62: 1138-45. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02001
23. Kosmala W, Marwick TH, Stanton T, Abhayaratna WP, Stowasser M, Sharman JE. Guiding Hypertension Management Using Central Blood Pressure: Effect of Medication Withdrawal on Left Ventricular Function. *Am J Hypertens* 2016; 29: 319-25. doi: 10.1093/ajh/hpv108
24. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219. doi: 10.1093/eurheartj/eh1151eht151 [pii]
25. O'Rourke MF, Vlachopoulos C, Graham RM. Spurious systolic hypertension in youth. *Vasc Med* 2000; 5: 141-5.
26. Protogerou AD, Blacher J, Safar ME. Isolated systolic hypertension: 'to treat or not to treat' and the role of central haemodynamics. *J Hypertens*. 2013; 31: 655-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e32835f7e2b000004872-201304000-00004 [pii]
27. Palatini P, Rosei EA, Avolio A, et al. Isolated systolic hypertension in the young: a position paper endorsed by the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018; 36: 1222-36. doi: 10.1097/HJH.0000000000001726

* Καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης: Ανασκόπηση κλινικών μελετών και σύγχρονες θεραπείες

**Κ. Παπαδομαρκάκη
Ε. Παπαθεοδώρου
Π. Ηλιάκης
Κ. Κυριακούλης
Δ. Κωνσταντινίδης**

**Μ. Κουρεμέτη
Φ. Τατάκης
Μ. Σταθουλοπούλου
Κ. Γρηγορίου
Κ. Τσιούφης**

ΣΠΙΡΙΤΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF) αντιπροσωπεύει περίπου το ήμισυ του επιδημιολογικού φορτίου της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Η διάγνωση και η θεραπεία της μπορεί να αποτελέσουν κλινική πρόκληση. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEis), οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs), οι αναστολείς νεπριλυσίνης - υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARNI), οι ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης (MRA) και οι β-αποκλειστές αποτελούν τη βάση της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF), έχοντας αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας στον πληθυσμό αυτό. Ο ρόλος τους στη HFpEF παραμένει υπό διερεύνηση καθώς οι περισσότερες κλινικές μελέτες δεν κατόρθωσαν να αποδείξουν την αποτελεσματικότητά τους σε αυτούς τους ασθενείς. Σφάλματα στον σχεδιασμό και τη διεξαγωγή των μελετών αυτών σε συνδυασμό με τα συμπεράσματα μετααναλύσεών τους συνηγορούν υπέρ της ένταξής τους στη θεραπεία όλων των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ανεξαρτήτως του κλάσματος εξώθησης.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: καρδιακή ανεπάρκεια, διατηρημένο κλάσμα εξώθησης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΗΦΡΕΦ: ΤΟ ΧΡΟΝΙΚΟ ΤΗΣ ΕΞΕΛΙΞΗΣ

Η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) ορίζεται ως κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από τυπικά συμπτώματα (δύσπνοια, κόπωση, οίδημα σφυρών) και σημεία (διάταση σφαγίτιδων, τρίζοντες, 3^{ος}, 4^{ος} καρδιακός τόνος) και οφείλεται σε δομική ή/και λειτουργική ανωμαλία του μυοκαρδίου με αποτέλεσμα την αύξηση των ενδοκαρδιακών πιέσεων και/ή την ανεπαρκή παροχή στην ηρεμία και/ή στην άσκηση¹.

Η διάγνωση της ΚΑ έγινε συνώνυμη με την παρουσία μειωμένου κλάσματος εξώθησης (ΚΕ), κυρίως λόγω μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, οι οποίες χρησιμοποιούσαν ως κριτήριο αποκλεισμού μία ανώτερη τιμή ΚΕ². Ωστόσο με την ευρεία διάδοση μεθόδων μη επεμβατικής εκτίμησης του ΚΕ προέκυψαν αδιαμφισβήτητα επιδημιολογικά δεδομένα που αποκάλυψαν την πραγματική έκταση του συνδρόμου της HFpEF και αποδείχθηκε εντέλει ότι αφορά σχεδόν το ήμισυ των ασθενών με ΚΑ και

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Μονάδα Υπέρτασης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Δ. Κωνσταντινίδης, Μονάδα Υπέρτασης • Βασ. Σοφίας 108 • ΤΚ 11527 • Τηλ.: 213-2088386 • Fax: 213-2089522
• E-mail: kon_dimitris@hotmail.com

οι οποίοι διέτρεχαν εξίσου σημαντικά αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας ή θανάτου^{3,4}.

Η αναγνώριση της σημασίας του συνδρόμου της HFpEF συνοδεύτηκε από μελέτες για τη διερεύνησή του, με την ονοματολογία να εξελίσσεται αναλόγως. Λόγω της παρατηρούμενης προς τα αριστερά μετατόπισης της καμπύλης όγκου/πίεσης της αριστερής (ΑΡ) κοιλίας που υποδήλωνε διαταραχή της διαστολικής λειτουργίας, το σύνδρομο ονομάστηκε αρχικά διαστολική ΚΑ. Ο χαρακτηρισμός της ΚΑ ως συστολικής και διαστολικής έγινε εύκολα δημοφιλής καθώς διαχώριζε τους ασθενείς με ΚΑ σε δύο υποπληθυσμούς με κριτήριο τον βασικό υποκείμενο παθοφυσιολογικό μηχανισμό. Στην πορεία όμως, από μελέτες πληθυσμού έγινε σαφές ότι οι ασθενείς με «*συστολική ΚΑ*» ήταν πιθανότερο να παρουσιάζουν διαστολική δυσλειτουργία σε σχέση με τους ασθενείς με «*διαστολική ΚΑ*». Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε ότι η διαστολική δυσλειτουργία αφορά μεγάλο ποσοστό ηλικιωμένων απουσία ΚΑ⁵. Ως εκ τούτου, η «*διαστολική ΚΑ*» μετονομάστηκε σε «*ΚΑ με φυσιολογική συστολική λειτουργία*», όρος που δεν υπαινίσσεται υποκείμενη παθοφυσιολογία. Σύντομα όμως φάνηκε ότι παρά τη διατήρηση της λειτουργίας αντλίας της ΑΡ κοιλίας η **μυοκαρδιακή συστατικότητα δεν παραμένει φυσιολογική (τουλάχιστον στον επιμήκη άξονα)**⁶⁻⁸, με αποτέλεσμα την υιοθέτηση του όρου «*ΚΑ με φυσιολογικό ΚΕ*»⁹.

Ο προσδιορισμός του «*φυσιολογικού*» εύρους τιμών του ΚΕ παρέμεινε αιτία διαμάχης, καθώς το ΚΕ είναι μια συνεχόμενη μεταβλητή με κανονική κατανομή στον γενικό πληθυσμό – μια κατανομή που μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Μεγάλες κλινικές μελέτες χρησιμοποίησαν ως ανώτερη τιμή ορισμού του ΚΕ ως μειωμένου το 40% ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΚΑ όριζαν ως φυσιολογική τιμή του ΚΕ το 50% με αποτέλεσμα να δημιουργείται μια τρίτη υποομάδα ασθενών με ΚΕ μεταξύ 40%-50%. Οι ερευνητές της μελέτης CHARM αναφέρθηκαν πρώτοι στην ΚΑ με «*διατηρημένο ΚΕ*» εντάσσοντας στην κατηγορία αυτή το σύνολο των ασθενών με ΚΑ >40%. Ο όρος υιοθετήθηκε και χρησιμοποιήθηκε με όριο άλλοτε το 40% ή 45% σε διάφορες μελέτες έως ότου ορίστηκε διεθνώς στο 50%^{2,9-11}.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η ΚΑ αποτελεί βασικό παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως^{1,12,13}, με

πτωχή πρόγνωση και 5ετή θνητότητα >50%. Η επίπτωσή της αυξάνεται με την ηλικία από <1% στις ηλικίες <55 ετών σε >10% σε ηλικία >70 ετών. Η HFpEF αποτελεί αδρά το 50% του συνόλου των περιπτώσεων ΚΑ, με εξίσου δυσμενή πρόγνωση με τη HFrEF (σε αντίθεση με τον καλοήγη χαρακτήρα που της αποδιδόταν παλαιότερα¹⁴) και αναμένεται να αποτελέσει την κυρίαρχη μορφή ΚΑ στο εγγύς μέλλον.

Η επίπτωσή της αυξάνεται σταθερά τις τελευταίες δυο δεκαετίες, γεγονός που οφείλεται στη γήρανση του πληθυσμού, στην αύξηση των συννοσηροτήτων που αποτελούν παράγοντα κινδύνου για HFpEF αλλά και στον υψηλότερο βαθμό κλινικής υποψίας και ακρίβειας των χρησιμοποιούμενων διαγνωστικών μεθόδων.

Αξιοσημείωτο είναι το ότι παρά την όμοια κακή πρόγνωση, τα αίτια θανάτου διαφέρουν σε σχέση με τη HFrEF, καθώς οι πάσχοντες από HFpEF αποβιώνουν συχνότερα από μη καρδιαγγειακά αίτια. Ταυτόχρονα, οι ασθενείς με HFpEF αναφέρουν πτωχότερη ποιότητα ζωής συγκριτικά με τη HFrEF όπως αυτή αξιολογείται από ερωτηματολόγια όπως KCCQ, φαινόμενο που επιτείνεται από μη καρδιαγγειακές συννοσηρότητες που απαντούν σε αυτόν τον πληθυσμό όπως ΣΔ 2, ΧΝΝ και παχυσαρκία¹⁵.

Η HFpEF αφορά συχνότερα τις γυναίκες, με αναλογία έως 2:1 σύμφωνα με τη μελέτη Olmsted¹⁶. Ο διά βίου κίνδυνος εμφάνισης HFpEF είναι παρόμοιος μεταξύ των δύο φύλων, ωστόσο οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης HFrEF. Συννοσηρότητες που αποτελούν ταυτοποιημένους προδιαθεσικούς παράγοντες για HFpEF μπορεί να επηρεάζουν διαφορετικά τα δύο φύλα: π.χ. λόγω μικρότερης αγγειακής κοίτης και διαστολικών εφεδρειών, η υπέρταση στις γυναίκες προδιαθέτει ευκολότερα σε αρτηριακή σκληρία και συγκεντρική υπερτροφία της ΑΡ κοιλίας. Παράλληλα η ενδοθηλιακή φλεγμονή και η μικροαγγειακή δυσλειτουργία που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της HFpEF ενδεχομένως ευνοούνται από παράγοντες κινδύνου απαντώμενους συχνότερα στο θήλυ φύλο όπως τα αυτοάνοσα νοσήματα, η μυοκαρδιοπάθεια της κύησης και της λοχείας και το σύνδρομο Takotsubo¹⁵.

Η πρόγνωση είναι παρόμοια για τα δύο φύλα. Ενδιαφέρον, ωστόσο, προκαλεί το γεγονός ότι φαρμακευτικοί παράγοντες που μελετήθηκαν σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες για την αντιμετώπιση της HFpEF όπως η καντεσαρτάνη, η σπιρονολακτό-

νη, ο συνδυασμός σακουμπιτριλίου/βαλσαρτάνης, φαίνεται να προσφέρουν όφελος σε μεγαλύτερο εύρος τιμών ΚΕ στις γυναίκες έναντι των ανδρών¹⁷, θέτοντας υπό αμφισβήτηση το κατώτερο όριο του ΚΕ που χρησιμοποιείται για τον ορισμό της HFpEF, υποδηλώνοντας ενδεχομένως την ανάγκη για θέσπιση υψηλότερων ορίων για το θήλυ φύλο, τους ηλικιωμένους και κάποιες φυλές/εθνικότητες¹⁸.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ/ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου για HFpEF με επιπολασμό σε αυτούς τους ασθενείς 55%-90%¹⁹⁻²¹ και η ρύθμισή της έχει θεμελιώδη ρόλο στη διαχείρισή τους. Η ΑΥ προκαλεί υπερτροφία της ΑΡ κοιλίας (LVH), διαστολική δυσλειτουργία και ίνωση, διάταση του ΑΡ κόλπου, μικρο- και μακροαγγειακή σκλήρυνση, μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεια της HFpEF.

Η LVH αν και μπορεί να ενισχύσει τη διάγνωση της HFpEF δεν είναι παθογνωμονική και απουσιάζει σχεδόν στα 3/4 των ασθενών^{22,23}. Παρά το ότι σε υπερτασικούς ασθενείς (με ή χωρίς HFpEF) μπορεί να παρατηρηθούν διάφορα πρότυπα αναδιαμόρφωσης και υπερτροφίας, η συγκεντρική LVH αποτελεί το αρχέτυπο της HFpEF. Λόγω χρήσης του ΚΕ για την ταξινόμηση της ΚΑ, η παρουσία LVH μπορεί να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα, καθώς στη συγκεντρική υπερτροφία το ΚΕ μπορεί να εμφανίζεται αυξημένο λόγω μείωσης του τελοδιαστολικού όγκου της κοιλότητας της ΑΡ κοιλίας²⁴.

Η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ) είναι αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για HFpEF αλλά και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης θνητότητας, νοσηλειών και αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ)²⁵ με υψηλή επίπτωση στον πληθυσμό αυτό. Παράλληλα, η HFpEF αποτελεί η ίδια παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη ΚΜ. Η διάγνωση της HFpEF παρουσία ΚΜ μπορεί να αποτελέσει πρόκληση καθώς οι δύο παθήσεις μοιράζονται κοινά κλινικά συμπτώματα και υψηλές τιμές Β-νατριουρητικών πεπτιδίων.

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί παράγοντα κινδύνου και συνήθη συννοσηρότητα, καθώς προσβάλλει περίπου το 1/3 των ασθενών με HFpEF²⁶. Στη μελέτη CHARM, 40% των ασθενών με HFpEF είχαν ΣΔ2 και 22% ήταν προδιαβητικοί²⁷. Το οξειδωτικό στρες, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα NO, η ενδοθηλιακή φλεγμονή και δυσλειτουργία διαδρα-

ματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της HFpEF και ενισχύονται παρουσία ΣΔ.

Περίπου το 80% των ασθενών με HFpEF είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Από τα δεδομένα 4 μεγάλων μελετών κοόρτης (Cardiovascular Health Study, PREVEND, Framingham Heart Study MESA) φάνηκε ότι κάθε αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI) κατά 1 τυπική απόκλιση συσχετίστηκε με αύξηση της επίπτωσης της HFpEF κατά 34%^{28,29}.

Έναν υποπληθυσμό ασθενών υψηλού κινδύνου αποτελούν οι ασθενείς με συνυπάρχουσα χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), η επίπτωση της οποίας ποικίλλει μεταξύ 26%-49%³⁰. Αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα και η έκπτωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηλειών³¹. Η αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιάς και νεφρών όπως αποτυπώνεται στο καρδιονεφρικό σύνδρομο διαμεσολαβείται από πολλούς μηχανισμούς. Η αύξηση της πίεσης στον ΔΕ κόλπο λόγω κατακράτησης νατρίου και υγρών, η επαγόμενη από νεφρική δυσλειτουργία αναιμία, η παρουσία ουραιμικών τοξινών, η διέγερση του νευροορμονικού άξονα αποτελούν, συνοπτικά, τους μηχανισμούς με τους οποίους η νεφρική δυσλειτουργία επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία ενώ, αντίστροφα, η πτωχή νεφρική άρδευση λόγω χαμηλού όγκου παλμού και η υψηλή κεντρική φλεβική πίεση που συνεπάγονται οι υψηλές πιέσεις των ΔΕ κοιλοτήτων προκαλούν και επιτείνουν τη νεφρική δυσλειτουργία.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της HFpEF αποτελεί κλινική πρόκληση, ιδίως στα προωμότερα στάδια του συνδρόμου. Συμπτώματα όπως η δύσπνοια, η ορθόπνοια, ο νυχτερινός βήχας, η κακή ανοχή στην άσκηση, η κόπωση, τα οιδήματα κάτω άκρων σε συνδυασμό με σημεία (διάταση σφαιγγιδίων, ηπατοσφαιγγιδικό σημείο, ακουστός 3^{ος} καρδιακός τόνος, παρεκτόπιση της καρδιακής ώσης, καρδιακό φύσημα), αποτελούν ενδείξεις HFpEF. Τα παραπάνω αποτελούν μη ειδικά ευρήματα και μπορεί να οφείλονται σε συννοσηρότητες (παχυσαρκία, υπέρταση, υπνική άπνοια) οι οποίες με τη σειρά τους συμβάλλουν στην εμφάνιση δομικών ή λειτουργικών μυοκαρδιακών μεταβολών, που αποτελούν το υπόστρωμα για την εμφάνιση της HFpEF. Στους ασθενείς με δύσπνοια προσπαθείας, η αντικειμενική διαπίστωση της μειωμένης ανοχής στην άσκηση γίνεται με εξετάσεις

όπως η καρδιο-αναπνευστική δοκιμασία κόπωσης και η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, οι οποίες όμως δεν εξασφαλίζουν τη διάγνωση του συνδρόμου. Η περαιτέρω διερεύνηση περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα, όπου ένα πλήρως φυσιολογικό καθιστά τη διάγνωση λιγότερο πιθανή, ενώ πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν αρρυθμιολογικές διαταραχές (συνήθως ΚΜ), διαταραχές ενδοκοιλιακής αγωγής, δείκτες υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, επάρματα Q (ενδεικτικά προηγηθέντος εμφράγματος). Η ακτινογραφία θώρακος συμβάλλει στην διαφοροδιάγνωση άλλων αιτιών δύσπνοιας (πνευμονοπάθειες) και την ανάδειξη επίτασης της βρογχοαγγειακής σκιαγράφησης των πνευμονικών πυλών και του αυξημένου καρδιοθωρακικού δείκτη.

Στον εργαστηριακό έλεγχο, εκτός από το βασικό βιοχημικό πάνελ για τον έλεγχο της νεφρικής, ηπατικής και θυρεοειδικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών, των δεικτών αναιμίας, ιδιαίτερη θέση έχουν τα νατριουρητικά πεπτίδια³². Συγκέντρωση στο πλάσμα για το Β-νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) <35 pg/mL και για το προΒ- νατριουρητικό πεπτίδιο (NT-proBNP) <125 pg/mL υπό φλεβοκομβικό ρυθμό καθώς και τιμές <105 pg/mL και <365 pg/mL αντίστοιχα υπό ΚΜ, καθιστούν τη διάγνωση μη πιθανή.

Το υπερηχογράφημα καρδιάς είναι θεμελιώδους σημασίας στη διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και στη διαφοροδιάγνωση από στεφανιαία νόσο, μυοκαρδιοπάθειες, συμπιεστική περικαρδίτιδα. Εκτιμώνται το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας, οι διαστάσεις των κοιλοτήτων, το πάχος των τοιχωμάτων, οι τμηματικές διαταραχές πάχυνσης και συσταλτικότητας, η διαστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, η λειτουργικότητα της δεξιάς κοιλίας, η βαλβιδική λειτουργία, η πνευμονική πίεση και το περικάρδιο. Ενδεικτικά ευρήματα της HFpEF αποτελούν η συγκεντρική αναδιαμόρφωση ή/και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας (LVMI ≥ 115 g/m² στους άνδρες και LVMI ≥ 95 g/m² στις γυναίκες) καθώς και η διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (LAVI >32 mL/m² υπό φλεβοκομβικό ρυθμό και LAVI >40 mL/m² υπό κολπική μαρμαρυγή, E >90 cm/s, e' <9 cm/s, E/e' >9, >2,8 m/s) (Πίνακας 1)³³. Στις περιπτώσεις που η διάγνωση παραμένει αμφίβολη συνιστάται η χρήση περαιτέρω δοκιμασιών, όπως του διαστολικού stress test (πραγματοποιείται με τη χρήση υπερήχου καρδιάς και ποδηλάτου για άσκηση σε ημι-

Πίνακας 1. Δομικά, λειτουργικά και εργαστηριακά ευρήματα υπέρ της παρουσίας διαστολικής δυσλειτουργίας και αυξημένων πιέσεων πλήρωσης της ΑΡ κοιλίας.

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	Παθολογικές Τιμές
LVMI RWT	≥ 95 g/m ² (γυναίκες), ≥ 115 g/m ² (άνδρες) >0,42
LAVI	>34 mL/m ² (υπό φλεβοκομβικό ρυθμό)
E/e' (στην ηρεμία)	>9
NT-proBNP BNP	>125 pg/mL (υπό φλεβοκομβικό ρυθμό)/ >365 pg/mL (υπό κολπική μαρμαρυγή) >35 pg/mL (υπό φλεβοκομβικό ρυθμό)/ >105 pg/mL (υπό κολπική μαρμαρυγή)
PASP TR V (στην ηρεμία)	>35 mmHg >2,8 m/s

ύπια θέση κατά την οποία καταγράφονται ιδίως οι δείκτες διαστολικής λειτουργίας, E/e' ≥ 15 , μέγιστη ταχύτητα ανεπάρκειας τριγλώχινας >3,4 m/s) και του καθετηριασμού των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων (όπου επιβεβαιώνεται η διάγνωση της HFpEF με τη μέτρηση πίεσης ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών ≥ 15 mmHg στην ηρεμία ή ≥ 25 mmHg στην άσκηση ή τελοδιαστολική πίεση αριστερής κοιλίας ≥ 16 mmHg στην ηρεμία)³³.

Στους πίνακες 2 και 3^{34,33,35} παρατίθενται οι δύο διαγνωστικοί αλγόριθμοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της HFpEF. Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες και οι δύο αλγόριθμοι αποδίδουν τους ύποπτους ασθενείς για HFpEF, ως ενδιάμεσης πιθανότητας σε ικανοποιητικό ποσοστό. Παρά ταύτα λόγω περιορισμών (ανάλογα με τον αλγόριθμο που χρησιμοποιείται, διαφορετικοί ασθενείς θα παραπεμφθούν για περαιτέρω εξετάσεις ή θα διαγνωστούν με HFpEF, ενώ ενδεχομένως δεν είναι πάντα εφικτή η πρόσβαση σε όλες τις ενδεδειγμένες εξετάσεις) συνιστάται μια πιο απλοποιημένη και ρεαλιστική προσέγγιση, όπου το ιστορικό και η κλινική εξέταση παίζουν σημαντικό ρόλο. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ειδικότητα είναι υψηλή και στους δύο αλγόριθμους, αλλά η ευαισθησία είναι μεγαλύτερη στον αλγόριθμο H2FPEF³⁶. Έτσι σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές (ESC 2021) και Αμερικανικές (ACC/AHA/HFSA 2022) Κατευθυντήριες Οδηγίες η διαγνωστική προσέγγιση είναι όμοια (Πίνακας 4), λαμβάνοντας υπόψη το διατηρημένο κλάσμα εξώθησης και τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας^{37,35}.

Πίνακας 2. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος HFA-PEFF – Υπολογισμός HFA-PEFF score.

P	1 ^ο Βήμα – Αρχική εκτίμηση	<ul style="list-style-type: none"> • Συμπτώματα / Σημεία καρδιακής ανεπάρκειας • Παράγοντες κινδύνου / <u>Συννοσηρότητες</u> • Ηλεκτροκαρδιογράφημα • Βασική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη • <u>Νατριουρητικά</u> πεπτιδία • Εργομετρία (βλεπτή δοκιμασία βάδισης ή <u>Καρδιοαναπνευστική</u> δοκιμασία κόπωσης)
E	2 ^ο Βήμα – Διαγνωστικές δοκιμασίες	<ul style="list-style-type: none"> • Λεπτομερής υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη • <u>Νατριουρητικά</u> πεπτιδία
F1	3 ^ο Βήμα – Προχωρημένες διαγνωστικές εξετάσεις	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία φόρτισης • Επεμβατικές μετρήσεις <u>αιμοδυναμικών</u> παραμέτρων
F2	4 ^ο Βήμα – Αιτιολογική διερεύνηση	<ul style="list-style-type: none"> • Μαγνητική τομογραφία καρδιάς • Βιοψία καρδιακού μυός • CT/PET • Γονιδιακός έλεγχος • Εξειδικευμένος εργαστηριακός έλεγχος

Κριτήρια	Λειτουργικά	Μορφολογικά	Βιοδείκτες (SR)	Βιοδείκτες (AF)
Μείζονα	e' MKΔ<7 cm/s ή e' πλάγιο<10 cm/s ή E/e'≥15 ή TR ταχύτητα >2,8 m/s (PASP>35 mmHg)	LAVI >34 mL/m ² ή LVMI ≥149/122 g/m ² (A/Γ) και RWT>0,42	NT-proBNP >220 pg/mL ή BNP >80 pg/mL	NT-proBNP >660 pg/mL ή BNP >240 pg/mL
Ελάσσονα	E/e 9-14 ή GLS<16%	LAVI 29-34 mL/m ² ή LVMI >115/95 g/m ² (A/Γ) ή RWT>0,42 ή Πάχος τοιχωμάτων ≥12 mm	NT-proBNP 125- 220 pg/mL ή BNP 35-80 pg/mL	NT-proBNP 365- 660 pg/mL ή BNP 105-240 pg/mL
Μείζονα κριτήρια		≥ 5 points: HFrEF		
Ελάσσονα κριτήρια		2-4 points: Υπερηχοκαρδιογραφική δοκιμασία φόρτισης ή Επεμβατική μέτρηση <u>αιμοδυναμικών</u> παραμέτρων		

SR: Φλεβοκομβικός ρυθμός, AF: κοιλιακή μαρμαρυγή

ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ HFpEF

Αρκετές κλινικές τυχαιοποιημένες μελέτες-ορόσημα έχουν αποδείξει την αξία των ARBs/ACEis, MRAs και των β-αναστολέων στη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας στη HFpEF. Κοινό χαρακτηριστικό τους αποτελεί η καταστολή του νευροορμονικού άξονα, που παίζει πρωταρχικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της ΑΥ, την καρδιακή υπερχροφία, αναδιαμόρφωση και ίνωση. Ωστόσο όλες σχεδόν οι μελέτες που προσπάθησαν να διερευνήσουν την πιθανή επέκταση του θεραπευτικού οφέλους τους στους ασθενείς με HFpEF απέτυχαν, έστω και οριακά, να κατακτήσουν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο τους, γεγονός που προκαλεί έκπληξη δεδομένης της σημασίας που θεωρείται ότι έχει η ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης στην εκδήλωση της HFpEF. Έχουν αναγνωριστεί αρκετά αδύναμα σημεία των μελετών αυ-

τών, τα οποία πιθανώς εξηγούν τα απογοητευτικά αποτελέσματά τους.

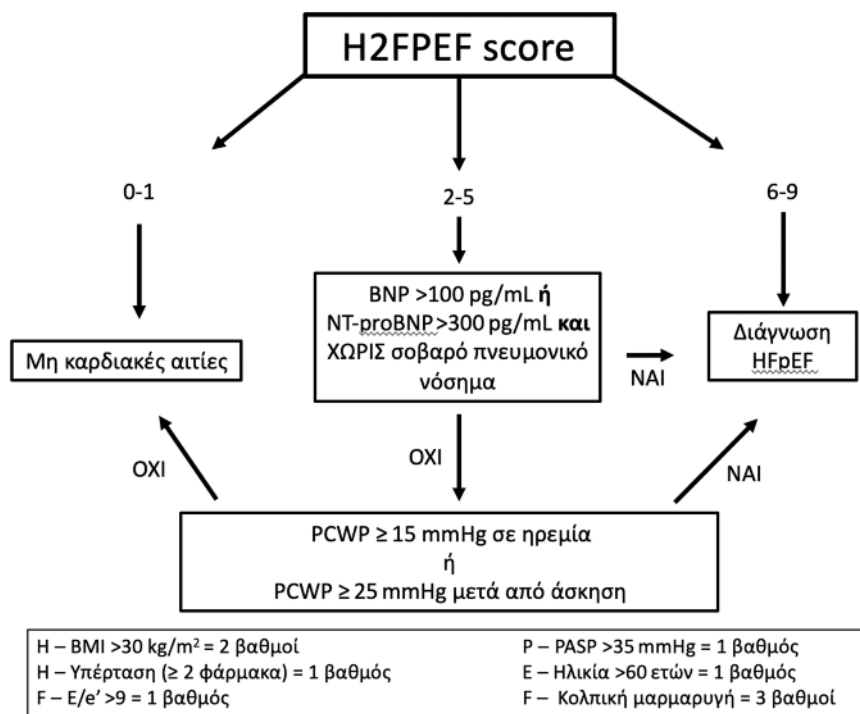
Ακολούθως γίνεται μία σύντομη ανασκόπηση των σημαντικότερων μελετών.

Αναστολείς συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου τύπου 2 (SGLT2i)

Οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν την πρώτη κατηγορία φαρμάκων που εντάχθηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της HFpEF. Η εμπαγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη απέδειξαν τον ρόλο τους στη μείωση των σχετιζόμενων με απορρόθμιση ΚΑ νοσηλειών σε δυο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, EMPEROR-Preserved και DELIVER, αντίστοιχα.

Στη μελέτη **EMPEROR-Preserved**, ερευνηθήκε η δράση της εμπαγλιφλοζίνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς με ΚΑ ≥40%. Προϋπόθεση για

Πίνακας 3. Ο διαγνωστικός αλγόριθμος Η2FPEF.

Πίνακας 4. Η2FPEF SCORE³⁸.

	Clinical Variable	Values	Points
H ₂	Heavy	Body mass index > 30 kg/m ²	2
	Hypertensive	2 or more antihypertensive medicines	1
F	Atrial Fibrillation	Paroxysmal or Persistent	3
P	Pulmonary Hypertension	Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure > 35 mmHg	1
E	Elder	Age > 60 years	1
F	Filling Pressure	Doppler Echocardiographic E/e' > 9	1
H₂FPEF score			Sum (0-9)
Total Points 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9			
Probability of HFpEF 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7 0.8 0.9 0.95			

την ένταξη στη μελέτη ήταν τα υψηλά επίπεδα NT-pro-BNP. Η εμπαγλιφλοζίνη μείωσε το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας και της πρώτης νοσηλείας λόγω απορρύθμισης ΚΑ [(HR) 0.79, 95% (CI) 0,69–0,90; $P < ,001$], μειώνοντας τον κίνδυνο νοσηλείας λόγω ΚΑ, τόσο για το πρώτο συμβάν όσο και για επόμενα. Ο συνολικός αριθμός νοσηλειών λόγω ΚΑ ήταν σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα της εμπαγλιφλοζίνης [(HR) 0,79, 95% (CI) 0,69–0,90; $P < ,001$] όπως και ο ρυθμός έκπτωσης του eGFR ($-1,25$ vs. $-2,62$ ml/λεπτό/1,73 m² ετησίως, $P < 0,001$), τα οποία ορίστηκαν ως δευτερογενή καταληκτικά σημεία της μελέτης.

Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και από τη μελέτη DELIVER. Ο προστατευτικός ρόλος της δαπαγλιφλοζίνης έναντι του εικονικού φαρμάκου ως προς το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας και της επιδείνωσης της ΚΑ παρέμεινε σταθερός, ανεξαρτήτως της παρουσίας ΣΔ 2, της έναρξης της αγωγής κατά τη διάρκεια ή μετά από νοσηλεία λόγω απορρύθμισης ΚΑ και του κλάσματος εξώθησης (HR 0,82, 95% CI 0,73–0,92; $P < 0,001$). Και εδώ, όπως και στην EMPEROR-Preserved το αποτέλεσμα οφείλεται στον προστατευτικό ρόλο της δαπαγλιφλοζίνης στην επιδείνωση της ΚΑ χωρίς να επηρεάζει ωστόσο την καρδιαγγειακή θνητότητα³⁹.

Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARBs)

Στη μελέτη CHARM οι συμμετέχοντες ομαδοποιήθηκαν σε τρία σκέλη: ασθενείς με ΚΕ < 40% οι οποίοι είτε λάμβαναν παράλληλα με την καντεσαρτάνη ή το εικονικό φάρμακο την ενδεδειγμένη θεραπεία με AMEA (CHARM-Added) είτε όχι λόγω δυσανεξίας σε αυτή την κατηγορία (CHARM-Alternative) και ασθενείς με ΚΕ > 40% (CHARM-Preserved)⁴⁰. Στο τρίτο σκέλος εντάχθηκαν 3.023 ασθενείς εκ των οποίων 65% είχε ΚΕ > 50%. Η μελέτη θεωρήθηκε ουδέτερη καθώς δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και του πρώτου επεισοδίου νοσηλείας λόγω απορρύθμισης ΚΑ, που αποτελούσαν το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο της. Ωστόσο παρατηρήθηκε πτωτική τάση των νοσηλειών λόγω ΚΑ στην ομάδα που έλαβε καντεσαρτάνη [(HR) 0,85, 95% (CI) 0,72–1,01, $P = 0,072$]. Από άποψη σχεδιασμού, υπήρξε εκτεταμένη μη τυχαιοποιημένη χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύ-

μου (ACEis, 20%), που σε συνδυασμό με το υψηλό ποσοστό αυτόβουλης διακοπής του ορισμένου φαρμάκου μελέτης άμβλυναν τη διαφορά που θα μπορούσε να προκύψει από τη χρήση της καντεσαρτάνης. Σε αναλύσεις μετά από προσαρμογή διαφόρων συμμεταβλητών προέκυψαν συμπεράσματα ελαφρώς ευνοϊκότερα για την καντεσαρτάνη τόσο όσον αφορά το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο (HR=86, 95% CI 0,74–1,00, $P=0,051$) όσο και ξεχωριστά τις νοσηλείες λόγω ΚΑ (HR=0,84, 95% CI 0,70–1,00, $P=0,047$). Αν αξιολογηθεί το σύνολο των επεισοδίων νοσηλείας αντί μόνο για το πρώτο επεισόδιο, τότε η μείωση που παρατηρείται στο σύνθετο καταληκτικό σημείο των καρδιαγγειακών θανάτων και των υποτροπιάζουσών νοσηλειών λόγω ΚΑ γίνεται στατιστικά σημαντική (HR=0,75, 95% CI 0,62–0,91, $P=0,003$). Τα αποτελέσματα της μελέτης CHARM ήταν εξίσου ενθαρρυντικά για όλο το φάσμα του ΚΕ στην ΚΑ⁴¹.

Η μελέτη I-PRESERVE διερεύνησε την επίδραση της ιβεσαρτάνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε 4.133 ασθενείς με HFpEF, για την οποία χρησιμοποιήθηκε ως όριο το ΚΕ > 45%. Η μη τυχαιοποιημένη χρήση φαρμακευτικής αγωγής έφτασε το 40% για τους ACEis, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να αξιολογηθεί η αμιγής επίδραση της ιβεσαρτάνης, ενώ παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό διακοπής του χορηγούμενου φαρμάκου (34%). Το σύνθετο πρωτογενές καταληκτικό σημείο εδώ ήταν ο θάνατος οποιασδήποτε αιτιολογίας και οι καρδιαγγειακές αιτιολογίας νοσηλείες (λόγω ΑΕΕ, OEM, ΚΑ, ασταθούς στηθάγχης ή αρρυθμιών) δυσχεραίνοντας τη σύγκριση των αποτελεσμάτων με αντίστοιχων μελετών, ενώ δεν έγιναν αναλύσεις ύστερα από προσαρμογή⁴².

Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου (ACEis)

Η πρώτη μελέτη που αφορούσε τους ACEis αξιολόγησε την περινδοπρίλη σε ηλικιωμένους με χρόνια ΚΑ (PEP-CHF). 852 ασθενείς ηλικίας 70 ετών και άνω έλαβαν κατόπιν τυχαιοποίησης 4 mg περινδοπρίλης ή εικονικό φάρμακο και παρακολούθηθηκαν για 2,1 έτη. Η διάγνωση της ΚΑ βασίστηκε σε κλινικά και υπερηχοκαρδιογραφικά κριτήρια, στη χρήση διουρητικής αγωγής καθώς και στο ιστορικό νοσηλειών λόγω ΚΑ. Ως κριτήριο αποκλεισμού και διατηρημένης συστολικής λειτουργίας χρησιμοποιήθηκε αντί του ΚΕ ο δείκτης τοιχωματικής κίνησης της ΑΡ κοιλίας (WMI < 1,4).

Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκε ευρεία open-label χρήση ACEis, η οποία κατά τη λήξη της μελέτης αφορούσε το 35% των ασθενών που ελάμβαναν περινδοπρίλη και το 37% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ελαχιστοποιώντας τη μετρήσιμη επίδραση της περινδοπρίλης. Σημαντικό ποσοστό ασθενών διέκοψε πρόωρα τη χορηγούμενη αγωγή, ενώ παράλληλα ο ρυθμός των συμβαμάτων αποδείχθηκε χαμηλότερος του αναμενόμενου. Λόγω προβλεπόμενης έλλειψης στατιστικής ισχύος η στρατολόγηση ασθενών διεκόπη πρόωμα. Παρ' όλα αυτά, από τα δεδομένα που συλλέχθηκαν φάνηκε μια οριακά στατιστικά σημαντική μείωση στο πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο (σύνολο καρδιαγγειακών θανάτων και νοσηλειών λόγω ΚΑ), εύρημα οφειλόμενο στο προκαθορισμένο δευτερογενές καταληκτικό σημείο των νοσηλειών λόγω ΚΑ, που ήταν σημαντικά χαμηλότερες στην ομάδα της περινδοπρίλης⁴³.

Αναστολέας νεπριλυσίνης – υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ARNi)

Η μελέτη **PARAGON-HF** ήταν μια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού βαλσαρτάνης με αναστολέα της νεπριλυσίνης έναντι μόνης της βαλσαρτάνης σε 4.822 ασθενείς ηλικίας >50 ετών με $KE \geq 45\%$ (κατά μέσο όρο 58%). Παρά το ότι η μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων και των νοσηλειών λόγω ΚΑ που αποτελούσε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο δεν έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ($RR=0,87$, 95% CI 0,75–1,01, $P=0,06$), παρατηρήθηκε μια οριακά στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ($RR=0,85$, 95% CI 0,72–1,00, $P=0,056$)⁴⁴. Από την ανάλυση προκαθορισμένων υποομάδων προέκυψε ότι το όφελος ήταν μεγαλύτερο για τους ασθενείς με $KA < 57\%$ καθώς επίσης και για τις γυναίκες ($RR=0,78$, 95% CI = 0,64–0,95 και $RR=0,73$, 95% CI 0,59–0,90 αντίστοιχα), για τις οποίες επεκτείνεται σε υψηλότερες τιμές KE σε σχέση με τους άνδρες⁴⁵.

Στη μελέτη **PARALLAX** αξιολογήθηκε η δράση του συνδυασμού σακουμπιτριλίου/βαλσαρτάνης έναντι της βαλσαρτάνης, της εναλαπριλίου ή έναντι εικονικού φαρμάκου. Η θεραπεία με σακουμπιτριλίη/βαλσαρτάνη συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων NT-proBNP 12 εβδομάδες μετά, χωρίς

όμως βελτίωση της φυσικής κατάστασης των ασθενών όπως αυτή αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6MWT), της ποιότητας ζωής βάσει του ερωτηματολογίου KCCQ ή της ταξινόμησης NYHA στις 24 εβδομάδες⁴⁶.

Η πιθανή ανωτερότητα του συνδυασμού σακουμπιτριλίου/βαλσαρτάνης έναντι της βαλσαρτάνης σε ασθενείς με HFpEF διερευνάται από πολλές μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα αναμένονται: ενδεικτικά η μελέτη **PARAGLIDE-HF** αξιολογεί τις τιμές ορού του NT-proBNP, η μελέτη **PERSPECTIVE** εξετάζει το πιθανό όφελος του συνδυασμού στη γνωστική λειτουργία των ασθενών, ενώ η **ENCHANTMENT-HIV** την πιθανή επιπρόσθετη αξία σε ασθενείς με λοίμωξη από HIV.

Ανταγωνιστές υποδοχέων αλδοστερόνης (MRAs)

Η μελέτη **TOPCAT** διερεύνησε τη δράση της σπιρονολακτόνης έναντι εικονικού φαρμάκου σε 3.445 ασθενείς με HFpEF και $KE \geq 45\%$, οι οποίοι στρατολογήθηκαν στις ΗΠΑ (51%), τη Ρωσία και τη Γεωργία (49%). Οι ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με αναστολείς του άξονα, β-αναστολείς και διουρητικά παρέμειναν στην αγωγή τους. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3,3 έτη και ως πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο ορίστηκε το σύνολο των καρδιαγγειακών θανάτων, των νοσηλειών λόγω ΚΑ και των αποτραπέντων επεισοδίων καρδιακού θανάτου. Ο συνολικός ρυθμός συμβαμάτων ήταν χαμηλός (18,6% στην ομάδα που έλαβε σπιρονολακτόνη έναντι 20,4% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου), με αποτέλεσμα η διαφορά υπέρ της σπιρονολακτόνης να μην είναι στατιστικά σημαντική ($HR 0,89$, 95% CI 0,77–1,04, $P=0,14$).

Ωστόσο μεταξύ διαφορετικών γεωγραφικών περιοχών παρατηρήθηκαν εντυπωσιακά μεγάλες αποκλίσεις ως προς το πρωτογενές καταληκτικό σημείο. Η ένταξη των ασθενών έγινε με διαφορετικά κριτήρια, καθώς για τη διάγνωση της HFpEF στις ΗΠΑ χρησιμοποιήθηκε ευρέως η μέτρηση του NT-proBNP, ενώ αντίστοιχα στη Ρωσία και τη Γεωργία οι ερευνητές βασίστηκαν στο ιστορικό πρόσφατης νοσηλείας λόγω ΚΑ και την κλινική κρίση, τακτική που αύξησε το περιθώριο εσφαλμένης διάγνωσης. Ο ρυθμός συμβαμάτων ήταν σαφώς υψηλότερος ανάμεσα στους ασθενείς που εντάχθηκαν στις ΗΠΑ, τόσο για τη ομάδα της σπιρονολακτόνης όσο και του εικονικού φαρμάκου (27,3% και 31,8% αντίστοιχα, $HR 0,82$, 95% CI 0,69–0,98, $P=0,026$).

Αντιθέτως, στη Ρωσία και τη Γεωργία ήταν σημαντικά χαμηλότερος (9,3% έναντι 8,4% αντίστοιχα, HR 1,10, 95% CI 0,79–1,51, P=0,576), με τα συμβάματα στην ομάδα ελέγχου να προσεγγίζουν αυτά του υγιούς πληθυσμού⁴⁷. Τέλος, παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές στη συγκέντρωση ορού της κανρενόνης, ενός μεταβολίτη της σπιρονολακτόνης, από τη μέτρηση της οποίας προέκυψε ότι στη Ρωσία και τη Γεωργία μεγάλο ποσοστό ασθενών τυχαιοποιημένων στην ομάδα της σπιρονολακτόνης δεν την έλαβε.

Παρά τα σφάλματα στη διεξαγωγή της μελέτης, η θεραπεία με σπιρονολακτόνη μείωσε σημαντικά τις νοσηλείες λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε όλο το εύρος του υπό μελέτη πληθυσμού (HR 0,83, 95% CI 0,69–0,99, P=0,04). Στη διαστρωματοποιημένη ανάλυση ως προς το NT-proBNP η σπιρονολακτόνη μείωσε σημαντικά το σύνθετο καταληκτικό σημείο θανάτων λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων και νοσηλειών λόγω ΚΑ (HR 0,65, 95% CI 0,49–0,87, P=0,003)⁴⁸, ενώ είναι ενδιαφέρον ότι το μεγαλύτερο όφελος αναμένεται σε χαμηλότερες τιμές του ΚΕ.

Παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα, ο ρόλος της σπιρονολακτόνης στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης μένει να διαλευκανθεί από εν εξελίξει μελέτες, όπως οι **SPIRIT-HF** και **SPIRIT-HFrEF**.

Η θέση των ανταγωνιστών των υποδοχέων αλδοστερόνης στις κατευθυντήριες οδηγίες για την καρδιακή ανεπάρκεια με ήπια μειωμένο και με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης αναμένεται να αναθεωρηθεί μετά την πρόσφατη παρουσίαση των αποτελεσμάτων της μελέτης **FINEARTS-HF**. Η μελέτη **FINEARTS-HF** διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του μη στεροειδούς ανταγωνιστή των υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, της φινερενόνης, στη μείωση του καρδιαγγειακού θανάτου και των νοσηλειών λόγω καρδιακής ανεπάρκειας σε 6.016 ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν κατόπιν τυχαιοποίησης φινερενόνη (40 mg ή 20 mg αναλόγως του eGFR) έναντι εικονικού φαρμάκου. Κατά την ένταξή τους στη μελέτη, το 85% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με β-αποκλειστή, 36% με ACEi, 35% με ARBs, 8,5% με ARNi και 14% με SGLT2i. Η μελέτη πέτυχε επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας υπέρ της φινερενόνης, αποτέλεσμα οφειλόμενο στη μείωση των νοσηλειών (RR=0,84, P=0,06), όχι της καρδιαγγειακής θνητότητας (HR 0,93; 95% CI, 0,78–1,11). Η υπερχαλιαιμία, αν και συχνότερη όπως αναμενόταν στην ομάδα των ασθενών που ελάμβαναν φινερενό-

νη (0,5% έναντι 0,2%), δεν απέβη θανατηφόρα ενώ σε σύγκριση με δεδομένα της μελέτης TOPCAT, η φινερενόνη φαίνεται να έχει καλύτερο προφίλ ασφαλείας από τη σπιρονολακτόνη⁴⁹.

Β-αναστολείς

Τα δεδομένα για τον ρόλο των β-αναστολέων στους ασθενείς με HFrEF είναι λιγοστά, προέρχονται κυρίως από δευτερογενείς αναλύσεις μελετών και είναι συχνά αντικρουόμενα. Σημαντικό ποσοστό των ασθενών που εντάχθηκαν στις μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες για τη HFrEF βρισκόταν υπό αγωγή με β-αναστολέα λόγω των συννοσηροτήτων τους (π.χ. ΑΥ, ΚΜ, ισχαιμική καρδιοπάθεια), με αποτέλεσμα ο σχεδιασμός μιας προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης με τη χρήση εικονικού φαρμάκου έναντι κάποιου β-αναστολέα να καθίσταται πρακτικά ανέφικτη.

Αναλύσεις των I-Preserve και CHARM-PRESERVED υποδεικνύουν ότι η υψηλότερη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας σε ασθενείς σε φλεβοκομβικό ρυθμό συσχετίζεται με πτωχότερη έκβαση ως προς την ολική καρδιαγγειακή θνητότητα και την ανάγκη νοσηλείας λόγω απορρύθμισης καρδιακής ανεπάρκειας, κάτι που ωστόσο δεν φάνηκε να ισχύει επί κολπικής μαρμαρυγής⁵⁰.

Από άποψη φυσιολογίας, η διαταραχή της μυοκαρδιακής χάλασης συνοδεύεται από μείωση του όγκου παλμού και αντισταθμιστικά από αύξηση της καρδιακής συχνότητας, η οποία επιτείνεται με διαφορετικούς μηχανισμούς (π.χ. δυσαντονομία) από τις συνήθεις συννοσηρότητες που απαντούν στους ασθενείς με HFrEF. Η ελάττωση της καρδιακής συχνότητας αναμένεται να βελτιώσει την πρώιμη διαστολική πλήρωση του σκληρού/υπερτροφικού μυοκαρδίου και να αυξήσει την αιμάτωσή του, μειώνοντας παράλληλα τις απαιτήσεις του σε οξυγόνο. Επιπλέον, δεδομένα από πειραματικά μοντέλα διαστολικής δυσλειτουργίας υποδεικνύουν ότι η μείωση της καρδιακής συχνότητας μπορεί να βελτιώσει και την κολποκοιλιακή σύζευξη⁵¹. Ωστόσο, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας μπορεί να παρατείνει μόνο τη διάσταση χωρίς να επηρεάσει την πλήρωση της ΑΡ κοιλίας σε συνθήκες ηρεμίας. Επιπλέον, η παράταση τη διαστολικής πλήρωσης μπορεί να αυξήσει τον όγκο και τη διατοιχωματική πίεση των κοιλιών, το οποίο πιστοποιείται από τις αυξημένες τιμές νατριουρητικών πεπτιδίων ασθενών υπό αγωγή με β-αναστολέα⁵²,

γεγονός που μπορεί να επιτείνει τη συμπτωματολογία τους. Παράλληλα η χορήγηση β-αναστολέων επηρεάζει δυσμενώς τη χρονότροπη απάντηση ασθενών που χαρακτηρίζονται ούτως ή άλλως από περιορισμένες χρονότροπες εφεδρείες, περιορίζοντας ακόμα περισσότερο την (ήδη περιορισμένη) φυσική τους δραστηριότητα.

Η ασφάλεια και η βελτίωση της ποιότητας ζωής μετά από διακοπή της μακροχρόνιας αγωγής με β-αναστολείς σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου (OEM) και ΚΕ >40% ερευνήθηκε στην πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη μη κατωτερότητας **ABYSS**. Με τα παραπάνω δεδομένα και σε συνδυασμό με την πρόοδο στην αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων συμβαμάτων, η ανάγκη χορήγησης β-αναστολέων πέραν του ενός έτους από το OEM απουσία άλλων ενδείξεων, έχει αμφισβητηθεί. Η μελέτη δεν κατόρθωσε να αποδείξει τη μη κατωτερότητα της διακοπής της αγωγής ούτε ως προς την ολική θνητότητα, τα μη θανατηφόρα OEM και ΑΕΕ και την ανάγκη νοσηλείας που ήταν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο αλλά ούτε και ως προς το δευτερογενές σημείο της, την ποιότητα ζωής των ασθενών, συνηγορώντας υπέρ της επ' αόριστον χορήγησής τους σε αυτήν την ομάδα ασθενών, ακόμα και απουσία καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμιών ή μη ελεγχόμενης υπέρτασης.

Επί του παρόντος μόνο δύο κλινικές μελέτες έχουν διερευνήσει τον ρόλο των β-αναστολέων σε ασθενείς με HFpEF.

Η μελέτη **SENIORS** εξέτασε την επίδραση της νεπιβολόλης σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΚΑ ανεξαρτήτως του ΚΕ⁵³. 2.128 ασθενείς ηλικίας ≥ 70 ετών με ιστορικό νοσηλείας λόγω απορρύθμισης ΚΑ εντός του προηγούμενου έτους ή με γνωστό ΚΕ $\leq 35\%$ τυχαιοποιήθηκαν σε δύο σκέλη (νεπιβολόλη έναντι εικονικού φαρμάκου). Παρά το ότι η μελέτη κατόρθωσε να επιτύχει το πρωτογενές καταληκτικό σημείο της (HR=0,86 για ΚΕ>35%), το οποίο είχε οριστεί ως η ολική θνητότητα και το χρονικό διάστημα μέχρι την πρώτη νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακών συμβαμάτων, σε μεταανάλυσεις φάνηκε ότι το όφελος της νεπιβολόλης περιορίστηκε στους ασθενείς με ΚΑ <50%⁵⁴.

Η μελέτη **J-DHF** τυχαιοποίησε 245 ασθενείς με ΚΕ>40% σε δύο ομάδες και μελέτησε την επίδραση της καρβεδιλόλης έναντι εικονικού φαρμάκου. Η μέση χορηγούμενη δόση καρβεδιλόλης ήταν 7,5 mg/d, σημαντικά χαμηλότερη από τη στοχευόμενη

δόση των 20 mg/d. Αν και η μελέτη δεν κατόρθωσε να επιτύχει τον στόχο της, το σύνθετο καταληκτικό σημείο της καρδιαγγειακής θνητότητας και των νοσηλειών λόγω απορρύθμισης ΚΑ ήταν χαμηλότερο στην υποομάδα των ασθενών που έλαβαν την πλήρη δόση καρβεδιλόλης (HR 0,539, 95% CI 0,303–0,959; P = 0,0356).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρά την αυξανόμενη επίπτωσή της, οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές για τη διαχείριση της HFpEF παραμένουν περιορισμένες, εστιάζοντας κυρίως στη συμπτωματική αντιμετώπιση και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής καθώς και στη διαχείριση των συννοσηροτήτων⁵⁵. Η υιοθέτηση υγιεινοδιατροφικών μέτρων, η διατήρηση υγιούς σωματικού βάρους, η φυσική άσκηση, η διακοπή του καπνίσματος και η αποφυγή κατάχρησης αλκοόλ περιλαμβάνονται σε όλες τις κατευθυντήριες οδηγίες και θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να ενθαρρύνονται τόσο για τους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση ΚΑ όσο και για εκείνους με εγκατεστημένη νόσο.

Επί του παρόντος οι αναστολείς SGLT2 αποτελούν τη μόνη κατηγορία φαρμάκων που συνιστάται επίσημα (ένδειξη IA) από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία για την αντιμετώπιση της HFpEF, παράλληλα με τη χρήση διουρητικών για την αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης με υγρά, ενώ αναμένεται να αναθεωρηθεί στο άμεσο μέλλον ο ρόλος των MRAs μετά τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης FINEARTS-HF. Στις οδηγίες των αντίστοιχων αμερικανικών οργανισμών (AHA, ACC, HFSA) εκτός από τους αναστολείς SGLT2, περιλαμβάνονται ήδη από το 2022 με χαμηλή, ωστόσο, ένδειξη 2b, οι ARNi, MRAs και ARBs.

Δεδομένου του ότι η υπέρταση αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου και την πιο συχνή συννοσηρότητα στη HFpEF, η ρύθμιση της υψηλής πίεσης per se συνιστά πρωταρχικό μέλημα στην αντιμετώπιση της HFpEF. Προς αυτή την κατεύθυνση, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης (ESH) συστήνει με ένδειξη IA τη χρήση και των τεσσάρων μεγάλων ομάδων αντιυπερτασικών φαρμάκων (ACEi/ARB, β-αναστολείς, CCBs, θειαζιδικά/ομοιάζοντα αυτών διουρητικά) ενώ οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αλδοστερόνης λαμβάνουν ένδειξη I2b.

Η χρήση των αναστολέων του άξονα τόσο στο πλαίσιο ρύθμισης της υπέρτασης όσο και εκτός αυτού, δεδομένου του ρόλου τους στη βελτίωση της

διαστολικής δυσλειτουργίας, στην ύφεση της υπερωφίας της ΑΡ κοιλίας και της νεφροπροστατευτικής τους δράσης κρίνεται απαραίτητη για όλους τους ασθενείς με HFpEF. Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα των μελετών που παρατέθηκαν (TOP-CAT, FINEARTS-HF), τα οποία συνηγορούν υπέρ της πρωιμότερης ένταξης των ανταγωνιστών αλδοστερόνης στη θεραπεία αυτών των ασθενών, ανεξαρτήτως σταδίου υπέρτασης, κρίνουμε σκόπιμο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, να προταχθεί η χρήση των MRAs έναντι των CCBs, οι οποίοι μπορούν να προστεθούν σε δεύτερο χρόνο επί αδυναμίας ρύθμισης της πίεσης. Να σημειωθεί ότι δεν έχουν διενεργηθεί μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση του ρόλου των CCBs στη HFpEF, ενώ η γνωστή αρνητική ινότροπος και χρονότροπος δράση ιδίως των μη διυδροπυριδινικών CCBs μπορεί να περιορίσει τη χρήση τους για μερίδα ασθενών.

Η χρήση των θειαζιδικών/ομοιαζόντων τα θειαζιδικά διουρητικών έχει θέση στο πλαίσιο θεραπείας της υπέρτασης, ενώ τα διουρητικά της αγκύλης ενδείκνυνται σε ασθενείς με XNN σταδίου 4 και 5 (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) καθώς και περιστασιακά, για την αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης όγκου.

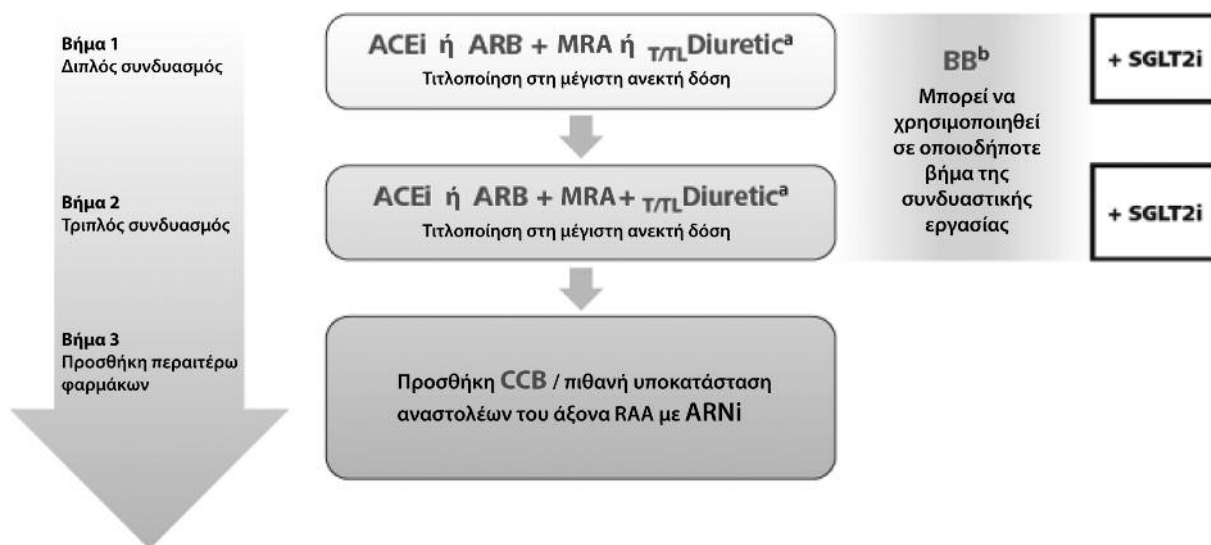
Η σημασία των β-αναστολέων στη μείωση της θνητότητας στη HFpEF έχει αποδειχτεί, ωστόσο ο ρόλος τους στην αντιμετώπιση της HFpEF, παρά την ευρεία εμπειρική χρήση τους, παραμένει αμφισβητήσιμος. Τόσο η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική

Εταιρεία όσο και οι συναφείς αμερικανικοί οργανισμοί δεν συστήνουν τη χρήση των β-αποκλειστών στη HFpEF, αλλά μόνο στο πλαίσιο αντιμετώπισης συννοσηροτήτων (ΚΜ με ταχεία κοιλιακή ανταπόκριση, στηθάγχη, ιστορικό OEM κ.λπ.). Η υψηλή καρδιακή συχνότητα ηρεμίας (>80 bpm) έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Η επιβράδυνση της καρδιακής συχνότητας συνεπάγεται παράταση της διαστολικής πλήρωσης, μείωση του έργου και βελτίωση της αιμάτωσης του μυοκαρδίου. Με τα παραπάνω δεδομένα θεωρούμε ότι η χρήση των β-αναστολέων έχει θέση στη HFpEF, με εμπειρικό στόχο καρδιακή συχνότητα ηρεμίας περί τους 70 bpm, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνη την υποομάδα ασθενών με περιορισμένη χρονότροπη εφεδρεία.

ΣΥΝΟΨΙΖΟΝΤΑΣ...

Η ανασκόπηση των μεγαλύτερων κλινικών μελετών στο πεδίο της HFpEF, καθώς και η αναγκαιότητα αντιυπερτασικής αγωγής στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι η βασική φαρμακευτική αγωγή στην καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να είναι κοινή, ανεξαρτήτως του κλάσματος εξώθησης. Η επιλογή του ΚΕ ως μέτρο ταξινόμησης της καρδιακής ανεπάρκειας υπήρξε πρακτική, δεδομένης της εύκολης μη επεμβατικής εκτίμησής του, της εξοικείωσης των κλινικών ιατρών και της ευρείας αποδοχής του ως αδρού

Πίνακας 5. Προτεινόμενη προσέγγιση φαρμακευτικής αγωγής της HFpEF



μέτρου αξιολόγησης της λειτουργικότητας της ΑΡ κοιλίας στην ΚΑ. Παρ' όλα αυτά, οι θεραπευτικές προεκτάσεις αυτής της ταξινόμησης αμφισβητούνται, με όλο και περισσότερους ερευνητές να τοποθετούνται, αν όχι υπέρ της αναθεώρησης της ταξινόμησής της, σίγουρα υπέρ της ενιαίας θεραπευτικής της προσέγγισης.

SUMMARY

K. Papadomarkaki, M. Kouremeti, E. Papatheodorou, F. Tatakis, P. Iliakis, M. Stathouloupoulou, K. Kiriakoulis, K. Grigoriou, D. Konstantinidis, K. Tsioufis
Heart failure with preserved ejection fraction: A review of clinical trials and current medical therapies

Arterial Hypertension 2024; 33: 183-196.

Left ventricular ejection fraction is the most widely accepted marker of myocardial systolic function and has formed the basis of heart failure classification and evidence-based treatment recommendations. Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), angiotensin receptor blockers (ARBs), mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs) and selected beta-blockers have demonstrated robust reductions in mortality and morbidity in HFrEF. Nevertheless, major trials evaluating their efficacy in HFpEF have failed to reach statistical significance, resulting in a gap in the therapeutic options. Considering the totality of evidence, the core drug treatment of HF appears to be the same regardless of LVEF. We argue that rather than LVEF-guided treatment of HF, all patients should receive all of the above-mentioned drug classes, with their treatment being tailored according to each individual's symptoms/signs and comorbidities.

Key-words: heart failure, preserved ejection fraction

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42(36): 3599-726. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHAB368
- Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. Published online 2021. doi:10.1002/ejhf.2115
- Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and Diastolic Heart Failure in the Community. *JAMA* 2006; 296(18): 2209-16. doi:10.1001/JAMA.296.18.2209
- Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med*. 1997; 241(5): 387-94. doi:10.1046/J.1365-2796.1997.129150000.X
- Lam CSP, Solomon SD. Classification of Heart Failure According to Ejection Fraction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77(25): 3217-25. doi:10.1016/j.jacc.2021.04.070
- Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of Left Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Automated Function Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Card Fail*. 2009; 15(9): 782-9. doi:10.1016/J.CARD-FAIL.2009.05.006
- Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. The Pathophysiology of Heart Failure With Normal Ejection Fraction: Exercise Echocardiography Reveals Complex Abnormalities of Both Systolic and Diastolic Ventricular Function Involving Torsion, Untwist, and Longitudinal Motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1): 36-46. doi:10.1016/J.JACC.2009.03.037
- Borlaug BA, Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and Ventricular Systolic Stiffening in Hypertensive Heart Disease: Insights Into the Pathogenesis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(5): 410-8. doi:10.1016/J.JACC.2009.05.013
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(6): e1-e82. doi:10.1016/J.JACC.2005.08.022
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(16): e147-e239. doi:10.1016/J.JACC.2013.05.019
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(6): 776-803. doi:10.1016/J.JACC.2017.04.025
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18): E895-E1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063
- Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Circulation Journal* 2021; 85(12): 2252-91. doi:10.1253/CIRCJ.CJ-21-0431
- Vaz-Salvador P, Adão R, Vasconcelos I, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Heart Failure with Preserved Ejection

- Fraction: a Pharmacotherapeutic Update. *Cardiovasc Drugs Ther* 2023; 37(4): 815-32. doi:10.1007/s10557-021-07306-8
15. Teramoto K, Teng THK, Chandramouli C, Tromp J, Sakata Y, Lam CSP. Epidemiology and Clinical Features of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Card Fail Rev* 2022; 8. doi:10.15420/CFR.2022.06
 16. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015; 175(6): 996-1004. doi:10.1001/JAMAINTERNMED.2015.0924
 17. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(5): 898-901. doi:10.1002/EJHF.1776
 18. Poppe KK, Doughty RN, Gardin JM, et al. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015; 8(6): 656-65. doi:10.1016/J.JCMG.2015.02.014
 19. Lee DS, Gona P, Vasani RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009; 119(24): 3070-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944
 20. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1): 76-84. doi:10.1016/J.JACC.2005.09.022
 21. Bhatia RS, Tu J V., Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355(3): 260-9. doi:10.1056/NEJMOA051530
 22. Shah AM, Cikes M, Prasad N, et al. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74(23): 2858-23. doi:10.1016/J.JACC.2019.09.063
 23. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Heart Failure Prevalence and Significance of Alterations in Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. Published online 2011. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA
 24. Konstam MA, Abboud FM. Ejection Fraction: Misunderstood and Overrated (Changing the Paradigm in Categorizing Heart Failure). *Circulation* 2017; 135(8): 717-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025795
 25. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2017; 5(8): 565-74. doi:10.1016/J.JCHF.2017.05.001
 26. Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasani RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(1): 18-28. doi:10.1093/EURJHF/HFQ121
 27. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, et al. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31(5-6): 545-9. doi:10.1007/S10557-017-6754-X
 28. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail* 2018; 6(8): 701-9. doi:10.1016/J.JCHF.2018.05.018
 29. Ho JE, Lyass A, Lee DS, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013; 6(2): 279-86. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972828
 30. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016; 9(6). doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116
 31. Damman K, Perez AC, Anand IS, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(11): 1106-13. doi:10.1016/J.JACC.2014.01.087
 32. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40(40): 3297-317. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHZ641
 33. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42(36). doi:10.1093/eurheartj/ehab368
 34. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) Heart failure/ cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2019; 40: 3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641
 35. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145(18). doi:10.1161/CIR.0000000000001062
 36. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, et al. Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction among Patients with Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol* 2022; 7(9). doi:10.1001/jamacardio.2022.1916
 37. Behnouth AH, Khalaji A, Naderi N, Ashraf H, von Haehling S. ACC/AHA/HFSA 2022 and ESC 2021 guidelines on heart failure comparison. *ESC Heart Fail* 2023; 10(3). doi:10.1002/ehf2.14255
 38. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018; 138(9): 861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646/SUPPL_FILE/ONLINE_CALCULATOR.XLSX
 39. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Developed by the task force for the diagnosis and treat-

- ment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2023;44(37): 3627-39. doi:10.1093/eurheartj/ehad195
40. McKelvie RS. The CHARM program: the effects of candesartan for the management of patients with chronic heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(1): 9-16. doi:10.1586/14779072.7.1.9
41. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20(8): 1230-9. doi:10.1002/EJHF.1149
42. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(23): 2456-67. doi:10.1056/NEJM0A0805450/SUPPL_FILE/NEJM_MASSIE_2456SA1.PDF
43. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27(19): 2338-45. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHL250
44. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381(17): 1609-20. doi:10.1056/NEJM0A1908655
45. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Insights From PARAGON-HF. *Circulation* 2020; 141(5): 338-51. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044491/SUPPL_FILE/CIRC_CIRCULATIONAHA-2019-044491_SUPP1.PDF
46. Wachter R, Shah SJ, Cowie MR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition versus individualized RAAS blockade: design and rationale of the PARALLAX trial. *ESC Heart Fail* 2020; 7(3): 856-64. doi:10.1002/EHF2.12694
47. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131(1): 34-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
48. Girerd N, Ferreira JP, Rossignol P, Zannad F. A tentative interpretation of the TOPCAT trial based on randomized evidence from the brain natriuretic peptide stratum analysis. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(12): 1411-14. doi:10.1002/EJHF.621
49. Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, et al. Finerenone in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: Rationale and design of the FINEARTS-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2024; 26(6): 1324-33. doi:10.1002/EJHF.3253
50. Böhm M, Perez AC, Jhund PS, et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan patients with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur J Heart Fail* 2014; 16(7): 778-87. doi:10.1002/EJHF.85
51. Reil JC, Hohl M, Reil GH, et al. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2013; 34(36): 2839-49. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHS218
52. Luchner A, Burnett JC, Jougasaki M, Hense HW, Riegger GA j., Schunkert H. Augmentation of the cardiac natriuretic peptides by beta-receptor antagonism: evidence from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(7): 1839-44. doi:10.1016/S0735-1097(98)00478-1
53. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26(3): 215-25. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHI115
54. Cleland JGF, Bunting KV., Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39(1): 26-35. doi:10.1093/EURHEARTJ/EHX564
55. Paulus WJ, van Ballegoij JJM. Treatment of Heart Failure With Normal Ejection Fraction: An Inconvenient Truth! *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(6): 526-37. doi:10.1016/J.JACC.2009.06.067

* Οι ιδιαιτερότητες της αρτηριακής υπέρτασης στο γυναικείο φύλο. Από την παθοφυσιολογία στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

A. Λαζαρίδης¹
M. Γαβρά¹
B. Κορδαλής⁴

A. Μαλλιώρα²
A. Χιονίδου³
E. Γκαλιαγκούση²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί παγκοσμίως τον σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και μείζονα αιτία καρδιαγγειακής θνητότητας και αναπηρίας και στα δύο φύλα. Στην καθημερινή κλινική πρακτική ο υπερτασικός ασθενής αντιμετωπίζεται συχνά με έναν ομοιόμορφο τρόπο παραβλέποντας τη σημαντική επίδραση του φύλου και τις διαφορές που στην πραγματικότητα υπάρχουν όσον αφορά τον επιπολασμό της υπέρτασης, την παθοφυσιολογία της, τη θεραπεία, τη ρύθμιση και τις εκβάσεις αυτής ανάμεσα σε άρρενα και θήλεα άτομα. Οι ορμονικές μεταβολές στη διάρκεια ζωής της γυναίκας, γενετικοί, καρδιομεταβολικοί και άλλοι παράγοντες που συχνά συνυπάρχουν στο θήλυ φύλο αποτελούν μερικούς από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπέρτασης στις γυναίκες. Ταυτόχρονα, οι γυναίκες παρουσιάζουν διαφορές στη συχνότητα, τη βαρύτητα και την αναστρεψιμότητα των μεσολαβούμενων από την υπέρταση βλαβών στα όργανα-στόχους συγκριτικά με τους άνδρες, ενώ επίσης εμφανίζουν πιο αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε χαμηλότερα επίπεδα αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) σε σύγκριση με τους συνομήλικους άνδρες. Επίσης, κατά τη χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά ρύθμισης της ΑΠ συγκριτικά με τους άνδρες και περισσότερες παρενέργειες. Επί του παρόντος, οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τους ίδιους στόχους και τους ίδιους θεραπευτικούς αλγόριθμους όσον αφορά την αντιμετώπιση της υπέρτασης και στα δύο φύλα χωρίς να λαμβάνουν υπόψη τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των φύλων.

Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση, γυναίκες, εμμηνόπαυση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, αντιυπερτασική θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο παγκοσμίως και μείζονα αιτία καρδιαγγειακής θνητότητας και αναπηρίας και στα δύο φύλα¹. Τα τελευταία χρόνια, ωστόσο, αναγνωρίζονται όλο και περισσότερο οι διαφορές που εμφανίζουν τα θήλεα

από τα άρρενα άτομα όσον αφορά την παθοφυσιολογία της υπέρτασης, τον επιπολασμό της, τις επιπλοκές της στα όργανα-στόχους καθώς και την ανταπόκριση στη φαρμακευτική και μη θεραπεία^{2,3}. Οι διαφορές αυτές μάλιστα αρχίζουν να εμφανίζονται ήδη από την έναρξη της αναπαραγωγικής ηλικίας της γυναίκας και κορυφώνονται με την εγκατάσταση

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

² Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

³ Ιατρική Σχολή ΔΠΘ, Αλεξανδρούπολη

⁴ Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Καθηγήτρια Παθολογίας-Υπέρτασης • Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή οδός - Νέα Ευκαρπία • ΤΚ: 56429, Θεσσαλονίκη • E-mail: eugalant@yahoo.com

της εμμηνόπαυσης που αποτελεί μία περίοδο μείζονας ορμονικής μεταβολής, η οποία συνδέεται άρρηκτα με τη γήρανση και την αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)⁴. Παρά τις διακριτές αυτές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα και με εξαίρεση τις οδηγίες για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στην κύηση, δεν υπάρχουν επί του παρόντος κατευθυντήριες οδηγίες που να υποστηρίζουν τη θεραπευτική προσέγγιση του υπερτασικού ασθενούς με βάση τις ιδιαιτερότητες του θήλεος φύλου, συμπεριλαμβανομένων των προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών⁵.

Επιδημιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες

Γενικά, στις ηλικίες <50 ετών ο επιπολασμός της ΑΥ είναι υψηλότερος στους νέους άνδρες συγκριτικά με τις νεαρές, προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες όμοιας ηλικίας, με τη μέση ΑΠ να είναι περίπου 10 mmHg υψηλότερη στα άρρενα άτομα. Ωστόσο, ήδη μετά τα 30 έτη η ΑΠ αρχίζει να εμφανίζει πιο απότομη άνοδο στις γυναίκες, με αποτέλεσμα ο επιπολασμός της υπέρτασης να αυξάνεται σημαντικά μετά την ηλικία των 60 ετών⁶. Ως αποτέλεσμα, ο επιπολασμός της ΑΥ αγγίζει σχεδόν το 68% στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 65-74 ετών, υπερβαίνοντας τον επιπολασμό των ανδρών όμοιας ηλικίας^{6,7}. Αξιοσημείωτα δε, ο επιπολασμός της υπέρτασης στις γυναίκες ηλικίας ≥ 75 ετών φτάνει να αγγίζει το 78%⁸.

Παθοφυσιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες

Η παθοφυσιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει ποικίλους σχετιζόμενους με το θήλυ φύλο παράγοντες³. Εξ αυτών, οι ορμόνες του θήλεος φύλου και οι μεταβολές τους στη διάρκεια της ζωής φαίνεται ότι αποτελούν τον κυριότερο παθοφυσιολογικό μηχανισμό^{4,9}. Μάλιστα, ένας μεγάλος όγκος δεδομένων υποστηρίζει ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν σημαντικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της υπέρτασης, όπως είναι το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ), το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) και το ανοσοποιητικό σύστημα¹⁰. Χαρακτηριστικά, έχει φανεί ότι τα οιστρογόνα ασκούν προστατευτική δράση ενάντια στην αύξηση της ΑΠ στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Πιο συγκεκριμένα, τα οιστρογόνα δρουν ευεργετικά στο αγγειακό σύστημα μέσω αύξησης της δραστηριότητας της ενδοθηλιακής συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου (NO), γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη βιοδιαθεσιμότητα NO και αγγειοδιαστολή¹¹. Επιπρόσθετα, τα οιστρογόνα ελαττώνουν την έκφραση

των υποδοχέων I της αγγειοτενσίνης II (AT1), καταστέλλουν τη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II και της ρενίνης και μειώνουν την παραγωγή της ενδοθηλίνης καθώς και την έκφραση των υποδοχέων της ET_{1A}^{10,12}. Δεδομένων των παραπάνω δράσεων των οιστρογόνων, πολλές φυσιολογικές αλλά και παθολογικές μεταβολές του εμμηνορρυσιακού κύκλου στη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης, συμπεριλαμβανομένων της πρώιμης και όψιμης εμμηναρχής, του συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών, της ενδομητρίωσης και των ινομυωμάτων¹³. Στο ίδιο πλαίσιο, μείζονα ρόλο διαδραματίζουν η εγκυμοσύνη και οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης, όπως είναι η υπέρταση κύησης, η προεκλαμψία και η εκλαμψία καθώς και η εμμηνόπαυση¹⁴.

Η εμμηνόπαυση αποτελεί την πλέον σημαντική ορμονική μεταβολή που εμφανίζεται στη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας και χαρακτηρίζεται από δραματική μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων, η οποία συνοδεύεται από ποικίλες μεταβολές. Ειδικότερα, η ελάττωση των οιστρογόνων έχει φανεί ότι συνοδεύεται από σημαντικά αυξημένη δραστηριότητα της αγγειοτενσίνης II και ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO, μηχανισμοί που οδηγούν σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, οξειδωτικό στρες, διαταραχή της απέκκρισης νατρίου και μειωμένη νατριοευαισθησία^{4,9,15}. Τα παραπάνω συνοδεύονται από αύξηση του αγγειακού τόνου και της αρτηριακής σκληρίας, μηχανισμοί οι οποίοι συμμετέχουν καταλυτικά στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης^{4,16-18}. Συγχρόνως, η ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχει συνδεθεί με πιο απότομη αύξηση της αυτόνομης συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας και της κεντρικής συμπαθητικής εκροής συγκριτικά με γυναίκες νεότερης ηλικίας¹⁹ και ισχυρότερη αγγειοσπαστική απάντηση στη νοραδρεναλίνη, η οποία παράλληλα συνοδεύεται από ελαττωμένη, μεσολαβούμενη από τους β-υποδοχείς αγγειοδιασταλτική δράση²⁰. Ωστόσο, παρά την ύπαρξη σαφών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συνδέουν την εμμηνόπαυση με την ανάπτυξη υπέρτασης, επί του παρόντος είναι αμφιλεγόμενο θέμα κατά πόσο η εμμηνόπαυση και η ελάττωση των επιπέδων των οιστρογόνων οδηγούν per se στην αύξηση της ΑΠ^{17,21}. Ανατρέχοντας στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δεδομένα από συγχρονικές μελέτες που έχουν εντοπίσει αυξημένες²², αμετάβλητες²³ ή ακόμη και μειωμένες τιμές ΑΠ²⁴ με την έλευση της εμμηνόπαυσης.

Επιπλέον, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η εμμηνόπαυση δεν συνδέεται με αύξηση της ΑΠ²⁵, ενώ κάποιες άλλες έχουν δείξει ότι υπάρχει θετική και ανεξάρτητη σχέση της εμμηνόπαυσης με την υπέρταση και πρωτίστως με την αύξηση της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ)²⁶. Το μείζον πρόβλημα που ανακύπτει σε όλες αυτές τις μελέτες είναι το γεγονός πως η εμμηνόπαυση συμπίπτει χρονολογικά με την αύξηση της ηλικίας – γήρανση και του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), δύο παράγοντες που επιδρούν καθοριστικά στην ανάπτυξη υπέρτασης²¹. Μέχρι στιγμής, δεν έχει διαλευκανθεί αν η εμμηνόπαυση αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση υπέρτασης ή αν η αύξηση της ΑΠ κατά την εμμηνόπαυση οφείλεται στους έμμεσους παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Επομένως, απαιτούνται μελλοντικές μελέτες προκειμένου να διευκρινιστεί το κατά πόσο η γήρανση και ο ΔΜΣ αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες στη σχέση μεταξύ εμμηνόπαυσης και υπέρτασης ή είναι απλά επιφαναινόμενα και συγχυτικοί παράγοντες.

Αν και τα οιστρογόνα φαίνεται να αποτελούν έναν από τους ισχυρότερους ορμονικούς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της ΑΥ στη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας, δεν θα πρέπει να παραβλεφθεί και ο ρόλος της προγεστερόνης. Στο πλαίσιο αυτό, πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η προγεστερόνη προλαμβάνει τη μεσολαβούμενη από τη νοραδρεναλίνη αγγειοσύσπαση επιδρώντας ευθέως στα λεία μυϊκά κύτταρα, όπου ασκεί αγγειοδιασταλτική δράση, ανεξάρτητη από το ενδοθήλιο²⁷. Επιπρόσθετα, κλινικά δεδομένα έχουν δείξει ότι η χορήγηση προγεστερόνης σε συνδυασμό με οιστρογόνα προκαλεί μεγαλύτερη ελάττωση της ΣΑΠ συγκριτικά με μονοθεραπεία με οιστρογόνα στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες²⁸. Από την άλλη πλευρά, ο ρόλος των ανδρογόνων στην παθοφυσιολογία της ΑΥ, ειδικά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, παραμένει αμφιλεγόμενος. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι τα ανδρογόνα ενισχύουν την αδρενεργική αγγειοσύσπαση και την παραγωγή αγγειοσυσπαστικών μεταβολιτών, ενώ επίσης μπορούν να διεγείρουν το ΣΡΑΑ και τη δραστηριότητα της ενδοθηλίνης^{29,30}.

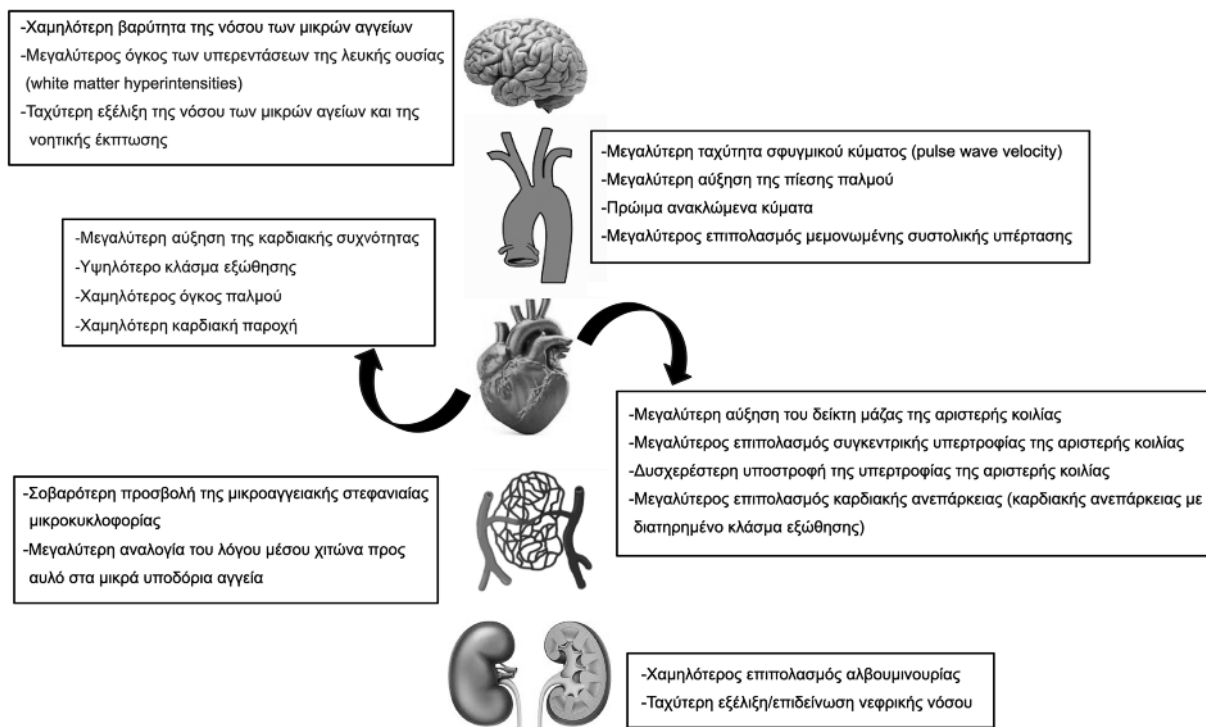
Επιπρόσθετα αίτια που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες είναι οι γενετικοί και καρδιομεταβολικοί παράγοντες που συχνά συνυπάρχουν στο θήλυ φύλο και οι οποίοι συνδέονται πιο στενά με την ανάπτυξη υπέρτασης συγκριτικά με τους άνδρες, όπως είναι το μεταβολικό σύνδρομο και η παχυσαρκία, η ελαττωμένη φυ-

σική δραστηριότητα, η ινσουλινοαντίσταση, ο σακχαρώδης διαβήτης, η δυσλιπιδαιμία και το λιπώδες ήπαρ³¹. Ακόμη, θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι οι γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες εμφανίζουν υψηλότερο επιπολασμό ορισμένων παθήσεων που συνδέονται στενά με την ανάπτυξη υπέρτασης και καρδιαγγειακής νόσου, όπως είναι η ινομυωματώδης δυσπλασία, τα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος) και η ημικρανία^{13,14}.

Τέλος, σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης στις γυναίκες φαίνεται να διαδραματίζει η ανοσία. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα δεδομένα επιβεβαιώνουν την παρουσία διακριτών διαφορών στις ανοσολογικές αποκρίσεις των δύο φύλων που αφορούν την επίκτητη ανοσία και ειδικότερα τον ρόλο των Τ λεμφοκυττάρων³²⁻³⁵. Στο πλαίσιο αυτό, σε πειραματικά μοντέλα υπέρτασης έχει φανεί ότι τα Τ λεμφοκύτταρα καθίστανται προ-φλεγμονώδη ως απάντηση σε υπερασικά ερεθίσματα (π.χ. αγγειοτενσίνη II, αλάτι) με αποτέλεσμα να διηθούν τα όργανα-στόχους (εγκέφαλος, αγγεία, καρδιά, νεφροί) και να παράγουν φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες επάγουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες και περαιτέρω, τη μεσολαβούμενη από την υπέρταση αγγειακή βλάβη³⁶. Επίσης, έχουν φανεί διαφορές στους υποπληθυσμούς των Τ λεμφοκυττάρων στα δύο φύλα, με τα θήλεα πειραματόζωα να εμφανίζουν μεγαλύτερους πληθυσμούς Τ ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων, σε αντίθεση με τα άρρενα που παρουσιάζουν μεγαλύτερη αύξηση των προ-φλεγμονωδών και προ-υπερασικών T17 βοηθητικών λεμφοκυττάρων (Th17)³⁷. Τέλος, τα τελευταία χρόνια πειραματικά όσο και κλινικά δεδομένα έχουν αναδείξει τον ρόλο της φυσικής ανοσίας, κυρίως μέσω των διαφορών στην έκφραση και την ενεργοποίηση των υποδοχέων Toll-like (TLRs)³⁸.

Μεσολαβούμενη από την υπέρταση βλάβη οργάνων-στόχων στις γυναίκες

Οι γυναίκες παρουσιάζουν διαφορές στη συχνότητα, τη βαρύτητα και την αναστρεψιμότητα των μεσολαβούμενων από την υπέρταση βλαβών στα όργανα-στόχους συγκριτικά με τους άνδρες³⁹ (**Εικόνα 1**). Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη αύξηση του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας και μεγαλύτερο επιπολασμό της υπερχροφίας της αριστερής κοιλίας, η οποία μάλιστα υποστρέφει σε μικρότερο βαθμό με την αντιυπερτασική θεραπεία



Εικόνα 1. Βλάβη οργάνων-στόχων στο θήλυ φύλο.

έναντι των υπερτασικών ανδρών⁴⁰. Επιπλέον, οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα καρδιακή ανεπάρκεια και ειδικότερα τον φαινότυπο της καρδιακής ανεπάρκειας με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)⁴¹. Από την άλλη μεριά, οι εμμηνόπαυσιακές γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερο επιπολασμό αλβουμινουρίας, αλλά ταχύτερη εξέλιξη και επιδείνωση της νεφρικής νόσου συγκριτικά με τους άνδρες⁴². Ακόμη, οι γυναίκες εμφανίζουν μείωση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος (PWV) μετά την εφηβεία και ταχεία αύξηση αυτής με την εμμηνόπαυση, εύρημα που συνδέεται με την αύξηση της πίεσης παλμού και της αρτηριακής σκληρίας⁴³. Συνεπώς, οι ηλικιωμένες γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα τον φαινότυπο της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης συγκριτικά με τους άνδρες όμοιας ηλικίας⁴⁴. Επιπρόσθετα, οι γυναίκες εμφανίζουν ταχύτερη εξέλιξη της νόσου των μικρών αγγείων και μεγαλύτερο όγκο υποκλινικών βλαβών από τον εγκέφαλο όπως είναι οι υπερεντάσεις της λευκής ουσίας^{45,46}. Τέλος, όσον αφορά τη μικροκυκλοφορία, οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη αναλογία του λόγου μέσου χιτώνα προς αυλό στα μικρά υποδόρια αγγεία⁴⁷, που αποτελεί το πλέον παθολογικό εύρημα της αναδιαμόρφωσης των μικρών αγγείων καθώς και σοβαρότερη προσβολή της μικροαγγειακής στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας⁴⁸.

Καρδιαγγειακή θνητότητα και θνησιμότητα στις γυναίκες

Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν δείξει ότι στις γυναίκες ο κίνδυνος για μειζονα καρδιαγγειακά συμβάματα, όπως είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται σε χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ και πιο συγκεκριμένα με τιμές ΣΑΠ κατά 10 mmHg περίπου χαμηλότερες από τις αντίστοιχες τιμές στους άνδρες⁴⁹. Επιπρόσθετα, έχει φανεί ότι κάθε αύξηση της ΣΑΠ κατά 10 mmHg σχετίζεται με επιπρόσθετη αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 15% στους άνδρες αλλά 25% στις γυναίκες². Επομένως, δεδομένου και του μεγαλύτερου επιπολασμού της υπέρτασης στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες, το ποσοστό των καρδιαγγειακών επεισοδίων που θα μπορούσαν να προληφθούν με τα κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα είναι υψηλότερο σε αυτή την ομάδα συγκριτικά με τους άνδρες όμοιας ηλικίας.

Αντιυπερτασική θεραπεία στις γυναίκες

Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης, αλλά και οι πολύ πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας, προτείνουν τους ίδιους θεραπευτικούς

στόχους για την ΑΠ και τους ίδιους θεραπευτικούς αλγορίθμους όσον αφορά την αντιμετώπιση της ΑΥ και στα δύο φύλα, συμπεριλαμβανομένων των εμμηνοπαυσιακών γυναικών^{7,50}.

Ωστόσο, επί του παρόντος, θα πρέπει να τονιστεί ότι υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία αναφορικά με τα όρια έναρξης αντιυπερτασικής θεραπείας στις γυναίκες και τους θεραπευτικούς στόχους, την επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων και την αποτελεσματικότητα αυτών όσον αφορά τη ρύθμιση της ΑΠ και την ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και, τέλος, τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στο φαινόμενο αυτό συμβάλλει καθοριστικά το γεγονός ότι σε πολλές μεγάλες κλινικές μελέτες το ποσοστό συμμετοχής τόσο των γυναικών γενικά όσο και των γυναικών που ανήκουν σε ειδικές κατηγορίες (π.χ. έγκυες, γυναίκες προ- και εμμηνοπαυσιακές) είναι μικρό (<50%), αλλά και το γεγονός ότι σε πολλές μελέτες δεν διενεργήθηκε διαστρωμάτωση κινδύνου με κριτήριο το φύλο. Από την άλλη πλευρά, σε όσες μελέτες διενεργήθηκε διαστρωμάτωση ως προς το φύλο δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα. Ωστόσο, πρέπει να υπογραμμιστεί πως καμία από αυτές τις μελέτες δεν είχε σχεδιαστεί ούτε είχε την απαραίτητη ισχύ για να εκτιμήσει ειδικά την αποτελεσματικότητα της αντιυπερτασικής θεραπείας στα δύο φύλα. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της μελέτης SPRINT που διερεύνησε το όφελος της ενταντικής μείωσης της ΣΑΠ σε επίπεδα <120 mmHg έναντι του συμβατικού στόχου της ΣΑΠ <140 mmHg σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες ≥75 ετών. Το ποσοστό συμμετοχής των γυναικών στη μελέτη ήταν μόλις 36% και ο αριθμός των καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν χαμηλότερος από τον αριθμό στον γενικό πληθυσμό, ενώ η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω του καθαρού οφέλους στο σκέλος της εντατικής θεραπείας των ανδρών⁵¹. Παρομοίως, άλλες δύο post hoc αναλύσεις της μελέτης SPRINT ανέδειξαν αρνητικά αποτελέσματα όσον αφορά το όφελος της ενταντικής αντιυπερτασικής θεραπείας στις γυναίκες^{52,53}. Ένας επιπρόσθετος λόγος για τα αμφιλεγόμενα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία για το θήλυ φύλο είναι ότι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος των γυναικών που μπορεί να συνυπάρχει σε διάφορες γυναικολογικές παθήσεις συχνά υποεκτιμάται. Ακόμη, θα πρέπει να αναφερθεί ότι ο μέσος όρος των γυναικών που έχουν συμπεριληφθεί στις μεγάλες μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση της ΑΠ στα καρδιαγγειακά συμβάματα ήταν περίπου τα 53 έτη. Η ηλικία αυτή

στις γυναίκες, ωστόσο, δεν συνοδεύεται από τον μεγαλύτερο επιπολασμό υπέρτασης. Επομένως, δεν αντιπροσωπεύονται οι γυναίκες με τον μεγαλύτερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τέλος, δεν υπάρχουν τυχοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες με την απαραίτητη ισχύ για να διερευνήσουν την καρδιαγγειακή θνητότητα και τις εκβάσεις της ΑΠ αποκλειστικά στις υπερτασικές γυναίκες³⁵.

Παρά τα ανωτέρω δεδομένα, υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν μια πιο στενή σχέση μεταξύ της αύξησης της ΑΠ και της μεσολαβούμενης από την υπέρταση βλάβης στα όργανα-στόχους στις γυναίκες, γεγονός που αφήνει χώρο για την εφαρμογή μιας πιο επιθετικής αντιυπερτασικής θεραπείας στο θήλυ φύλο. Για παράδειγμα, μια προοπτική μελέτη 9.357 ατόμων από 11 πληθυσμούς (47% γυναίκες) έδειξε ότι οι γυναίκες εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα με την αύξηση της 24ωρης περιπατητικής και νυκτερινής ΣΑΠ συγκριτικά με τους άνδρες⁵⁴. Επιπλέον, σε μία άλλη προοπτική μελέτη 3.344 ατόμων (48% γυναίκες) φάνηκε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης περιπατητικής ΑΠ και του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες⁵⁵. Ακόμη, μία μετα-ανάλυση 27.542 ατόμων χωρίς καρδιαγγειακή νόσο (54% γυναίκες) έδειξε ότι ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος που συνοδεύει την αύξηση της ΣΑΠ, εμφανίζεται σε χαμηλότερες τιμές ΣΑΠ στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες⁴⁹.

Τέλος, αναφορικά με την αντιυπερτασική θεραπεία θα πρέπει να τονιστεί ότι οι γυναίκες διαφέρουν σε σύγκριση με τους άνδρες όσον αφορά την απορρόφηση, τον μεταβολισμό και την απομάκρυνση των φαρμάκων, συνεπεία επιδράσεων των ορμονών του φύλου σε διάφορους παράγοντες, όπως είναι οι μεταφορείς (π.χ. P-glycoprotein), ο όγκος κατανομής, η δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 και η νεφρική κάθαρση^{14,56,57}. Ωστόσο, μέχρι και σήμερα παραμένει άγνωστη η κλινική σημασία αυτών των φαρμακοκινητικών διαφορών κι ως εκ τούτου δεν υπάρχουν επί του παρόντος διαφορές στη δοσολογία των αντιυπερτασικών φαρμάκων μεταξύ των δύο φύλων. Παρ' όλα αυτά, στην καθημερινή κλινική πρακτική υπάρχουν ορισμένες χαρακτηριστικές διαφορές στην επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων στις γυναίκες. Για παράδειγμα, σε μία μεγάλη μετα-ανάλυση 46 πληθυσμιακών μελετών σε 22 χώρες, συμπεριλαμβανομένων 164.858 γυναικών και 123.143 ανδρών ηλικίας 20-59 ετών φάνηκε ότι οι υπερτασικές γυναίκες ήταν πιθανό-

τερο να αντιμετωπιστούν με διουρητικά, ενώ οι άνδρες με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II, β-αποκλειστές και ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου. Οι διαφορές αυτές θα μπορούσαν να ερμηνευθούν από τη διαφορά που εμφανίζουν τα δύο φύλα στην ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών, καθώς έχει φανεί ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο πιθανό να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με τους άνδρες⁵⁸ (Πίνακας 1). Παρομοίως, μία άλλη μετα-ανάλυση 43 μελετών με 2.264.600 συμμετέχοντες έδειξε ότι οι γυναίκες ήταν κατά 30% περισσότερο πιθανό να λάβουν θεραπεία με διουρητικά και κατά 15% λιγότερο πιθανό να λάβουν θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II⁵⁹. Επιπλέον, έχει φανεί ότι οι γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα βήχα ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης⁶⁰, πιο συχνά οίδημα κάτω άκρων κατά τη θεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου⁶¹ και συχνότερα ηλεκτρολυτικές διαταραχές (π.χ. υπονατριαιμία) κατά τη θεραπεία με διουρητικά⁶². Τέλος, μελέτες έχουν δείξει πως τα δύο φύλα εμφανίζουν διαφορετικού βαθμού ενεργοποίηση και αναστολή του ΣΡΑΑ, με τους άνδρες να εμφανίζουν ισχυρότερη απάντηση στην ενεργοποίηση του κλασσικού

ΣΡΑΑ (αγγειοτενσίνη II, υποδοχέας τύπου 1 αγγειοτενσίνης II, μετατρεπτικό ενζύμο της αγγειοτενσίνης) και τις γυναίκες να εμφανίζουν ισχυρότερη απόκριση στην ενεργοποίηση του μη κλασσικού ΣΡΑΑ (αγγειοτενσίνη 1-7, υποδοχέας τύπου 2 αγγειοτενσίνης II, υποδοχέας Mas, μετατρεπτικό ενζύμο της αγγειοτενσίνης 2)^{34,35}.

Ρύθμιση της υπέρτασης στις γυναίκες

Παρά τη χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας είναι αξιοσημείωτο το γεγονός ότι οι γυναίκες εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά ρύθμισης της ΑΠ συγκριτικά με τους άνδρες^{63,64}. Το φαινόμενο αυτό επιτείνεται με την άνοδο της ηλικίας και κορυφώνεται στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μία πολυκεντρική κοόρτη σχεδόν 100.000 εμμηνοπαυσιακών γυναικών διαφόρων εθνοτικών ομάδων, ηλικίας 50-79 ετών, που αποτελεί και τη μεγαλύτερη και πιο καλά χαρακτηρισμένη κοόρτη εμμηνοπαυσιακών γυναικών στις ΗΠΑ, φάνηκε ότι παρ' όλο που οι ηλικιωμένες υπερτασικές γυναίκες (70-79 ετών) θεραπεύονταν στο ίδιο ποσοστό με τις νεότερες γυναίκες, ένα σημαντικό χαμηλότερο ποσοστό από αυτές είχε ρυθμισμένη την ΑΠ (29,3% έναντι 41,3%)⁶⁵. Κατά πόσο το αποτέλεσμα αυτό οφείλεται σε βιολογικούς παράγοντες και τη γήρανση ή σε

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιυπερτασικών φαρμάκων στα δύο φύλα.

Κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων	Εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας πιο συχνά στις γυναίκες	Εμφάνιση ανεπιθύμητης ενέργειας πιο συχνά στους άνδρες
Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II	Βήχας	
	Ανένδειξη στην εγκυμοσύνη	
Αποκλειστές των υποδοχέων τύπου I της αγγειοτενσίνης II	Ανένδειξη στην εγκυμοσύνη	
Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου	Οίδημα κάτω άκρων	
	Κεφαλαλγία	
	Εξάψεις	
	Ζάλη	
Διουρητικά	Υποκαλιαιμία	Υπερουριχαιμία
	Υπονατριαιμία	Ουρική αρθρίτιδα
β-αποκλειστές		Στυτική δυσλειτουργία
Ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών	Ανένδειξη στην εγκυμοσύνη	Γυναικομαστία

άλλα αίτια, όπως η θεραπευτική αδράνεια, η ελλιπής συμμόρφωση και η αδόκιμη επιλογή φαρμάκων, παραμένει άγνωστο.

Ο ρόλος της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης στη θεραπεία της υπέρτασης

Ενώ η ανεπάρκεια οιστρογόνων είναι ένας βασικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην παθογένεια της υπέρτασης μέσω πολλαπλών μονοπατιών, από την άλλη πλευρά η αντιυπερτασική δράση της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης παραμένει αμφιλεγόμενη. Πιο συγκεκριμένα, έχουν δημοσιευτεί μελέτες που έδειξαν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έχει θετική, ουδέτερη ή ακόμη και αρνητική επίδραση στα επίπεδα της ΑΠ. Στο πλαίσιο αυτό, μία μελέτη έδειξε ότι η συνδυασμένη θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα και προγεστερόνη αύξησε την επίπτωση της ΑΥ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από μια περίοδο παρακολούθησης 5,6 ετών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo⁶⁶. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μια μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε 43.405 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υψηλής ΑΠ, ενώ μάλιστα όσο πιο αυξημένη είναι η διάρκεια της θεραπείας τόσο περισσότερο αυξάνει ο κίνδυνος αυτός⁶⁷. Άλλες μελέτες ανέδειξαν ουδέτερη επίδραση στην ΑΠ^{68,69}. Τέλος, υπάρχουν μελέτες που έδειξαν θετική επίδραση από τη χορήγηση οιστρογόνων στην ενδοθηλιακή λειτουργία των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, καθώς και στη μείωση της ΣΑΠ⁷⁰. Μάλιστα, μία πρόσφατη μικρή μελέτη κατέδειξε πως τόσο η μονοθεραπεία με οιστρογόνα όσο και η συνδυασμένη θεραπεία με οιστρογόνα και προγεστερόνη δρουν ευεργετικά στα επίπεδα της ΑΠ⁷¹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί κυρίαρχο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στις γυναίκες. Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με το φύλο, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών ορμονικών μεταβολών που συνοδεύουν την αναπαραγωγική ηλικία, την κύηση και την εμμηνόπαυση καθώς και μιας πλειάδας άλλων νοσημάτων που εμφανίζονται με μεγαλύτερο επιπολασμό στο θήλυ φύλο, καθιστούν τις γυναίκες πιο ευάλωτες σε δυσμενή καρδιαγγειακά συμβάματα και μάλιστα σε χαμηλότερα επίπεδα ΑΠ σε σχέση με τους συνομήλικους άνδρες. Επίσης, οι γυναίκες εμφανίζουν με μεγαλύ-

τερη συχνότητα βλάβες σε συγκεκριμένα όργανα-στόχους και είναι πιο ευεπίφορες στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τα αντιυπερτασικά φάρμακα συγκριτικά με τους άνδρες. Παρά την επισημονική πρόοδο, εξακολουθεί να υπάρχει ένα κενό αναφορικά με την προσέγγιση, τη διαχείριση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στις γυναίκες. Χαρακτηριστικά, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της υπέρτασης είναι όμοιες για τα δύο φύλα, χωρίς να εξετάζονται ειδικοί για το φύλο παράγοντες, ενώ στις κλινικές δοκιμές οι γυναίκες συνεχίζουν να έχουν ανεπαρκή εκπροσώπηση. Τα δεδομένα αυτά καθιστούν επιτακτική τη διεξαγωγή περισσότερων και μεγαλύτερων μελετών με στόχο τη βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της θεραπευτικής προσέγγισης της υπέρτασης στις γυναίκες.

SUMMARY

A. Lazaridis, A.a Malliora, M. Gavra, A. Xionidou, V. Kordalis, E. Gkaliagkousi

The particularities of arterial hypertension in female gender. From pathophysiology to therapeutic management.

Arterial Hypertension 2024; 33: 197-206.

Arterial hypertension is the most important modifiable cardiovascular risk factor and a major cause of cardiovascular mortality and disability in both sexes worldwide. In daily clinical practice, the hypertensive patient is often treated in a uniform way, thus ignoring the significant effect of sex and the differences that actually exist in terms of the prevalence of hypertension, its pathophysiology, treatment, control and outcomes between males and females. The hormonal changes during a woman's life, genetic, cardiometabolic and other factors that frequently coexist in females are among the main pathophysiological mechanisms of hypertension in women. Concurrently, women present certain differences in the frequency, severity and reversibility of the hypertension-mediated target organ damage compared to men, while at the same time exhibit increased cardiovascular risk at lower blood pressure (BP) levels compared to age-matched men. In addition, it should be emphasized that women under antihypertensive therapy present lower rates of BP control compared to men and more drug-related side effects. Currently, international guidelines propose the same targets and the same therapeutic algorithms for the treatment of hypertension in both sexes, without taking into account the differences that exist between them.

Key-words: hypertension, women, menopause, cardiovascular risk, antihypertensive treatment

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yusuf, S, Joseph, P, Rangarajan, S, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease and mortality in 155,722 individuals from 21 high-, middle-, and low-income countries. *Lancet* 2020; 395(10226): 795-808.
2. Connelly PJ, Currie G, Delles C. Sex Differences in the Prevalence, Outcomes and Management of Hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2022 Jun 7; 24(6): 185-92. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11906-022-01183-8>
3. Chapman N, Ching SM, Konradi AO, et al. Arterial Hypertension in Women: State of the Art and Knowledge Gaps. *Hypertension* 2023; 80(6): 1140-9.
4. Barton M, Meyer MR. Postmenopausal hypertension: Mechanisms and therapy. *Hypertension* 2009; 54(1): 11-8.
5. Delles C, Currie G. Sex differences in hypertension and other cardiovascular diseases. *J Hypertens* [Internet]. 2018 Apr; 36(4): 768-70. Available from: <https://journals.lww.com/00004872-201804000-00009>
6. Ji H, Kim A, Ebinger JE, et al. Sex Differences in Blood Pressure Trajectories over the Life Course. *JAMA Cardiol* 2020; 5(3): 255-62.
7. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension. *J Hypertens* [Internet]. 2023 Jun 21; Publish Ah. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HJH.0000000000003480>
8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task F. *Hypertension* [Internet]. 2018 Jun; 71(6): 1269-324. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000666>
9. Tasić T, Tadić M, Lozić M. Hypertension in Women. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 Jun 3; 9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.905504/full>
10. Sabbatini AR, Kararigas G. Estrogen-related mechanisms in sex differences of hypertension and target organ damage. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2020 Dec 1; 11(1): 31. Available from: <https://bsd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13293-020-00306-7>
11. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002; 53(3): 688-708.
12. Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2008 Apr; 294(4): R1220-6. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00864.2007>
13. Brahmabhatt Y, Gupta M, Hamrahan S. Hypertension in Premenopausal and Postmenopausal Women. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21(10): 1-10.
14. Wenger NK, Arnold A, Bairey Merz CN, et al. Hypertension Across a Woman's Life Cycle. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(16): 1797-813.
15. Schulman IH, Raij L. Salt sensitivity and hypertension after menopause: Role of nitric oxide and angiotensin II. *Am J Nephrol* 2006; 26(2): 170-80.
16. Rossi R, Chiurlia E, Nuzzo A, Cioni E, Origliani G, Modena MG. Flow-mediated vasodilation and the risk of developing hypertension in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(8): 1636-40.
17. Coylewright M, Reckelhoff JF, Ouyang P. Menopause and hypertension: An age-old debate. *Hypertension* 2008; 51(4 PART 2 SUPPL.): 952-9.
18. Rana BK, Insel PA, Payne SH, et al. Population-based sample reveals gene-gender interactions in blood pressure in white Americans. *Hypertension* 2007; 49(1): 96-106.
19. Narkiewicz K, Phillips BG, Kato M, Hering D, Bieniaszewski L, Somers VK. Gender-Selective Interaction Between Aging, Blood Pressure, and Sympathetic Nerve Activity. *Hypertension* [Internet]. 2005 Apr; 45(4): 522-5. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.0000160318.46725.46>
20. Baker SE, Limberg JK, Ranadive SM, Joyner MJ. Neurovascular control of blood pressure is influenced by aging, sex, and sex hormones. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 2016 Dec 1; 311(6): R1271-5. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpregu.00288.2016>
21. Tikhonoff V, Casiglia E, Gasparotti F, Spinella P. The uncertain effect of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 2019; 33(6): 421-8.
22. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R. Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: The SIMONA epidemiological study. *J Hypertens* 2005; 23(12): 2269-76.
23. Casiglia E, D'Este D, Ginocchio G, et al. Lack of influence on menopause on BP and cardiovascular risk profile: a 16-year longitudinal study concerning a cohort of 568 women. *J Hypertens* 1996; 14(6): 729-36.
24. de Kat AC, Dam V, Onland-Moret NC, Eijkemans MJC, Broekmans FJM, van der Schouw YT. Unraveling the associations of age and menopause with cardiovascular risk factors in a large population-based study. *BMC Med* 2017; 15(1): 1-11.
25. Casiglia E, Tikhonoff V, Caffi S, et al. Menopause does not affect blood pressure and risk profile, and menopausal women do not become similar to men. *J Hypertens* 2008; 26(10): 1983-92.
26. Staessen JA, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997; 11(8): 507-14.
27. Barbagallo M, Dominguez LJ, Licata G, et al. Vascular Effects of Progesterone. *Hypertension* [Internet]. 2001 Jan; 37(1): 142-7. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.37.1.142>
28. Lee D-Y, Kim J-Y, Kim J-H, et al. Effects of hormone therapy on ambulatory blood pressure in postmenopausal Korean women. *Climacteric* [Internet]. 2011 Feb 11; 14(1): 92-9. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13697137.2010.491924>
29. Costa TJ, Ceravolo GS, Echem C, et al. Detrimental Effects of Testosterone Addition to Estrogen Therapy In-

- volve Cytochrome P-450-Induced 20-HETE Synthesis in Aorta of Ovariectomized Spontaneously Hypertensive Rat (SHR), a Model of Postmenopausal Hypertension. *Front Physiol* [Internet]. 2018 May 8;9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphys.2018.00490/full>
30. Singh H, Schwartzman ML. Renal vascular cytochrome P450-derived eicosanoids in androgen-induced hypertension. *Pharmacol Rep* [Internet]. 2008; 60(1): 29-37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18276983>
 31. Ong KL, Tso AWK, Lam KSL, Cheung BMY. Gender difference in blood pressure control and cardiovascular risk factors in Americans with diagnosed hypertension. *Hypertension* 2008; 51(4 PART 2 SUPPL.): 1142-8.
 32. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(10): 626-38.
 33. Guzik TJ, Hoch NE, Brown KA, et al. Role of the T cell in the genesis of angiotensin II-induced hypertension and vascular dysfunction. *J Exp Med* 2007; 204(10): 2449-60.
 34. Gillis EE, Sullivan JC. Sex Differences in Hypertension: Recent Advances. *Hypertension* 2016; 68(6): 1322-7.
 35. Ramirez LA, Sullivan JC. Sex differences in hypertension: Where we have been and where we are going. *Am J Hypertens* 2018; 31(12): 1247-54.
 36. Mikolajczyk TP, Guzik TJ. Adaptive Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2019 Sep 18; 21(9): 68. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11906-019-0971-6>
 37. Tipton AJ, Sullivan JC. Sex Differences in T Cells in Hypertension. *Clin Ther* [Internet]. 2014 Dec; 36(12): 1882-900. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291814004512>
 38. Dela Justina V, Giachini FR, Sullivan JC, Webb RC. Toll-Like Receptors Contribute to Sex Differences in Blood Pressure Regulation. *J Cardiovasc Pharmacol* [Internet]. 2020 Sep; 76(3): 255-66. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/FJC.0000000000000869>
 39. Muiesan ML, Paini A, Aggiusti C, Bertacchini F, Rosei CA, Salvetti M. Hypertension and Organ Damage in Women. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018; 25(3): 245-52.
 40. Izzo R, Losi MA, Stabile E, et al. Development of Left Ventricular Hypertrophy in Treated Hypertensive Outpatients. *Hypertension* 2017; 69(1): 136-42.
 41. Stolfo D, Uijl A, Vedin O, et al. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications. *JACC Hear Fail* 2019; 7(6): 505-15.
 42. Wang Q, Xie D, Xu X, et al. Blood pressure and renal function decline: A 7-year prospective cohort study in middle-aged rural Chinese men and women. *J Hypertens* 2015; 33(1): 136-43.
 43. Costa-Hong VA, Muela HCS, Macedo TA, Sales ARK, Bortolotto LA. Gender differences of aortic wave reflection and influence of menopause on central blood pressure in patients with arterial hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2018; 18(1): 1-6.
 44. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. *Can J Cardiol* 2014; 30(7): 756-64.
 45. Kaur A, Angarita Fonseca A, Lissaman R, Behlouli H, Rajah MN, Pilote L. Sex Differences in the Association of Age at Hypertension Diagnosis with Brain Structure. *Hypertension* 2024; 81(2): 291-301.
 46. Van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences: Rotterdam scan study. *Stroke* 2008; 39(10): 2712-9.
 47. Bruno RM, Grassi G, Seravalle G, Savoia C, Rizzoni D, Virdis A. Age- and sex-specific reference values for media/lumen ratio in small arteries and relationship with risk factors. *Hypertension* 2018; 71(6): 1193-200.
 48. Crea F, Merz CNB, Beltrame JF, et al. The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: A paradigm shift. *Eur Heart J* 2017; 38(7): 473-7.
 49. Ji H, Niiranen TJ, Rader F, et al. Sex Differences in Blood Pressure Associations with Cardiovascular Outcomes. *Circulation* 2021; 143(7): 761-3.
 50. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2024 Aug 30; 1-107. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehae178/7741010>
 51. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al; SRG. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥ 75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(24): 2673-82.
 52. Foy CG, Lovato LC, Vitolins MZ, et al. Gender, blood pressure, and cardiovascular and renal outcomes in adults with hypertension from the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Hypertens* 2018; 36(4): 904-15.
 53. Ochoa-Jimenez R, Viquez-Beita K, Daluwatte C, Zusterzeel R. Sex Differences of Patients With Systemic Hypertension (From the Analysis of the Systolic Blood Pressure Intervention Trial [SPRINT]). *Am J Cardiol* 2018; 122(6): 985-93.
 54. Boggia J, Thijs L, Hansen TW, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in 9357 subjects from 11 populations highlights missed opportunities for cardiovascular prevention in women. *Hypertension* 2011; 57(3): 397-405.
 55. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fontao MJ, Chayán L, Fernández JR. Differences between men and women in ambulatory blood pressure thresholds for diagnosis of hypertension based on cardiovascular outcomes. *Chronobiol Int* 2013; 30(1-2): 221-32.
 56. Kalibala J, Pechère-Bertschi A, Desmeules J. Gender Differences in Cardiovascular Pharmacotherapy – the Example of Hypertension: A Mini Review. *Front Pharmacol* 2020; 11(May): 1-8.
 57. Soldin OP, Mattison DR. Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2009; 48(3): 143-57. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00003088-200948030-00001>
 58. Patel H, Bell D, Molokhia M, et al. Trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England: Analysis of national hospital episode statistics 1998-2005. *BMC Clin Pharmacol* 2007; 7(9).

59. Zhao M, Woodward M, Vaartjes I, et al. Sex differences in cardiovascular medication prescription in primary care: A systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(11).
60. Bratland B, Dahlöf B, Syvertsen JO, Tretli S. Female preponderance for lisinopril-induced cough in hypertension. *Am J Hypertens* 1994; 7(11): 1012-5.
61. Kloner RA, Sowers JR, DiBona GF, Gaffney M, Wein M. Sex- and age-related antihypertensive effects of Amlodipine. *Am J Cardiol* 1996; 77(9): 713-22.
62. Rydberg DM, Mejyr S, Loikas D, Schenck-Gustafsson K, von Euler M, Malmström RE. Sex differences in spontaneous reports on adverse drug events for common antihypertensive drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74(9): 1165-73.
63. Bager JE, Manhem K, Andersson T, et al. Hypertension: sex-related differences in drug treatment, prevalence and blood pressure control in primary care. *J Hum Hypertens* 2023; 37(8): 662-70.
64. Keyhani S, Scobie JV, Hebert PL, McLaughlin MA. Gender disparities in blood pressure control and cardiovascular care in a national sample of ambulatory care visits. *Hypertension* 2008; 51(4 PART 2 SUPPL.): 1149-55.
65. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: Baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000; 36(5): 780-9.
66. Swica Y, Warren MP, Manson JE, et al. Effects of oral conjugated equine estrogens with or without medroxyprogesterone acetate on incident hypertension in the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Menopause* [Internet]. 2018 Jul; 25(7): 753-61. Available from: <https://journals.lww.com/00042192-201807000-00008>
67. Chiu CL, Lujic S, Thornton C, et al. Menopausal Hormone Therapy Is Associated with Having High Blood Pressure in Postmenopausal Women: Observational Cohort Study. Jose PA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jul 11; 7(7): e40260. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0040260>
68. Kawecka-Jaszcz K, Czarnecka D, Olszanecka A, Rajzer M, Jankowski P. The effect of hormone replacement therapy on arterial blood pressure and vascular compliance in postmenopausal women with arterial hypertension. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2002 Jul 1; 16(7): 509-16. Available from: <https://www.nature.com/articles/1001431>
69. Scuteri A, Bos AJG, Brant LJ, Talbot L, Lakatta EG, Fleg JL. Hormone Replacement Therapy and Longitudinal Changes in Blood Pressure in Postmenopausal Women. *Ann Intern Med* [Internet]. 2001 Aug 21; 135(4): 229. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-135-4-200108210-00007>
70. Christ M, Seyffart K, Tillmann H-C, Wehling M. Hormone replacement in postmenopausal women: impact of progestogens on autonomic tone and blood pressure regulation. *Menopause* [Internet]. 2002 Mar; 9(2): 127-36. Available from: <http://journals.lww.com/00042192-200203000-00008>
71. Yoon BK, Sung J, Song YM, et al. Effects of menopausal hormone therapy on ambulatory blood pressure and arterial stiffness in postmenopausal Korean women with grade 1 hypertension: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Hypertens* [Internet]. 2021 Dec 15; 27(1): 18. Available from: <https://clinicalhypertension.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40885-021-00175-1>

* Πρεσεψίνη: Ένας νέος βιοδείκτης στις καρδιο-μεταβολικές παθήσεις;

Δ. Κουρούπης

Ν. Μόσχα

Ε. Καρυίδου

Δ. Μολύβας

Χ. Μαδεμλής

Β. Ανανιάδου

Χ. Δασούλα

Κ. Σταυρόπουλος

Μ. Δούμας

Μ. Ζαρφειάδου

Μ. Τερζάκη

Ε. Πάιδα

Π. Αραμπατζή

Α. Κράχτης


Β. Νταμπουρλιάκου

Μ. Νούσια

Θ. Κουφάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η συστηματική φλεγμονή αλλά και η φλεγμονή επιμέρους ιστών διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια των καρδιομεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης και της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ). Σε αυτό το πλαίσιο, μόρια τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες σε λοιμώδη νοσήματα, εξετάζονται ως πιθανοί βιοδείκτες επαρκούς ρύθμισης και κινδύνου επιπλοκών σε καρδιομεταβολικές παθήσεις, όπως η ΑΥ και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ). Η πρεσεψίνη αποτελεί πρόσφατα ανακαλυφθέντα δείκτη φλεγμονής οξείας φάσης και παράγεται από τα μονοκύτταρα ή τα μακροφάγα ως απάντηση σε βακτηριακή λοίμωξη. Είναι διαλυτό κλάσμα του υποδοχέα του λιποπολυσακχαρίτη ενδοτοξίνης η οποία μέσω διάσπασης του εντερικού φραγμού διεισδύει στη συστηματική κυκλοφορία και αποτελεί σημαντικό βακτηριακό διαμεσολαβητή στην παθογένεια της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας. Αυξανόμενος όγκος δεδομένων καταδεικνύει πως η εντερική δυσβίωση συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια της ΑΥ και του ΣΔ, θέτοντας τη θεωρητική βάση για τη σύνδεση μεταξύ της πρεσεψίνης και των ανωτέρω νόσων. Πρόδρομες μελέτες υποστηρίζουν πως τα επίπεδα πρεσεψίνης είναι χαμηλά σε ασθενείς με καλή ρυθμιζόμενη ΑΥ. Ωστόσο, δεδομένα αναφορικά με τα επίπεδά της σε ασθενείς με μη επαρκώς ρυθμιζόμενη ΑΥ καθώς και με τη συσχέτισή τους με τον κίνδυνο επιπλοκών δεν είναι μέχρι στιγμής διαθέσιμα. Μελλοντικές μελέτες αξίζει να διερευνήσουν την κλινική χρησιμότητα της πρεσεψίνης στην παρακολούθηση ασθενών με καρδιομεταβολικές διαταραχές.

 **Λέξεις-κλειδιά:** πρεσεψίνη, συστηματική φλεγμονή, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, βιοδείκτης

ΕΝΔΟΓΕΝΕΣ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το ενδογενές (ή έμφυτο) ανοσοποιητικό σύστημα έχει το μοναδικό χαρακτηριστικό της παροχής άμεσης προστατευτικής απόκρισης σε διεισδυτικά παθογόνα. Το CD14 είναι ένας συν-υποδοχέας που

εδράζεται στην επιφάνεια του μονοκυττάρου/μακροφάγου. Είναι μέλος των υποδοχέων Toll-like (TLRs), με την ικανότητα να αναγνωρίζει ομάδες προσδεμάτων τόσο κατά Gram-θετικών όσο και κατά Gram-αρνητικών παθογόνων και είναι ένας από

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Δούμας Μιχαήλ, Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ • Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, «Ιπποκράτειο» Θεσσαλονίκης
• Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη • ΤΚ 54642 • E-mail: michalisdoumas@yahoo.co.uk

τους καλύτερα μελετημένους συνδέτες¹. Το CD14 έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει διάφορες ομάδες προσδεμάτων όπως λιπίδια, πεπτιδογλυκάνη και άλλα επιφανειακά μοτίβα².

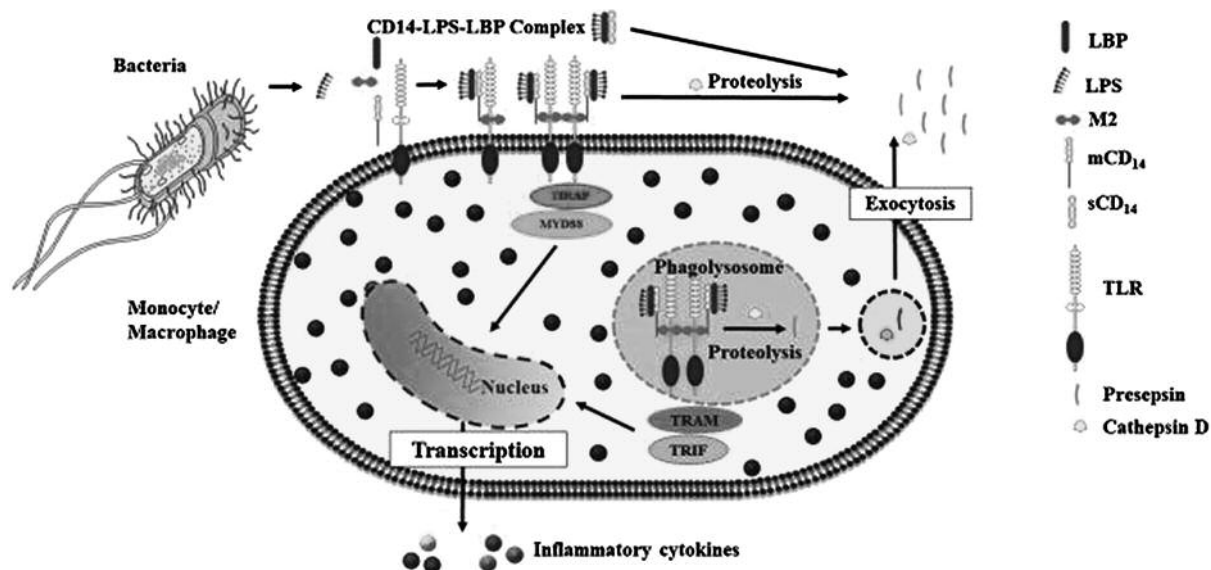
Ο καλύτερα μελετημένος προσδέτης είναι ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) των Gram-αρνητικών βακτηρίων, ένα συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος που διεγείρει έντονα την ενδογενή ανοσία, συμβάλλοντας έτσι στην παθογένεση της σήψης. Για να αναγνωρισθεί, το LPS χρειάζεται τη σύνδεση της πρωτεΐνης δέσμευσης λιποπρωτεϊνών (LBP) που παρουσιάζει το LPS στο CD14³. Το CD14 παρουσιάζει το LPS στους TLR, οδηγώντας σε ενδοκυττάρια σήματα που προάγουν την έκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την ανοσολογική απόκριση⁴.

Το σύμπλεγμα CD14 και LPS-LBP ενεργοποιεί τον ειδικό για το TLR4 προφλεγμονώδη σηματοδοτικό καταρράκτη, παίζοντας ρόλο στην αναγνώριση αρκετών Gram-θετικών και Gram-αρνητικών βακτηριακών προσδεμάτων και οδηγεί στην απελευθέρωση κυτοκινών (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-8 και IL-6)⁵. Οι φιλιάσες (διαμεμβρανικές πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης) εξασθενούν τη σηματοδότηση TLR4 που προκαλεί-

ται από LPS, μεσολαβώντας στην ενδοκυτταρική ανάκτηση του υποδοχέα τύπου Toll 4.

ΠΡΕΣΕΨΙΝΗ

Οι διαλυτοί υπότυποι του CD14 απελευθερώνονται και είναι ανιχνεύσιμοι στη γενική κυκλοφορία. Το CD14 έχει δύο μορφές: συνδεδεμένο με μεμβράνη CD14 (mCD14) και διαλυτό CD14 (sCD14). Το sCD14 (64 αμινοξέων) βρίσκεται στο πλάσμα και παράγεται είτε με κυτταρική έκκριση είτε με πρωτεολυτική σχάση. Το sCD14 διασπάται από την καθεψίνη D και άλλες πρωτεάσες στο πλάσμα ή στο φαγολυσώσωμα και τα N-τερματικά θραύσματα των 13 kDa αποτελούν τον υπότυπο sCD14 (sCD14-ST) που έχει ονομαστεί πρεσεψίνη. Η πρεσεψίνη παράγεται με πρωτεόλυση και απελευθερώνεται στη γενική κυκλοφορία με εξωκύτωση (Εικ. 1). Επομένως, η ανίχνευση της πρεσεψίνης είναι δυνατή ακόμη και σε υγιή, μη μολυσματικά άτομα. Η ιδέα για την κλινική χρησιμότητα της πρεσεψίνης προτείνει ότι τα επίπεδά της πρέπει να είναι μετρήσιμα σε μη μολυσματικά άτομα, να αυξάνουν στα πρώιμα στάδια των βακτηριακών λοιμώξεων και τα επίπεδά της να εξαρτώνται από την ένταση της έμφυτης ανοσοεπαγωγής⁶.



Εικόνα 1. Ο μηχανισμός παραγωγής της πρεσεψίνης. LBP: Lipoprotein Binding Protein, LPS: λιποπολυσακχαρίτης, TLR: Toll-like υποδοχέας. Το CD14 υπάρχει σε δύο μορφές, το CD14 μεμβράνης (mCD14) και το διαλυτό CD14 (sCD14). Ο διαλυτός υπότυπος CD14 (sCD14-ST) ή πρεσεψίνη, παράγεται από την επίδραση των πρωτεϊνών του πλάσματος στην κυκλοφορία στο sCD14. Το μοριακό σύμπλεγμα CD14-LPS-LBP εσωτερικεύεται σε ένα φαγολυσώσωμα. Το CD14-LPS-LBP εκτίθεται σε μια ενζυματική επεξεργασία που χρειάζεται καθεψίνη D. Οι διεργασίες πρωτεόλυσης και εσωτερικεύσης του CD14 απελευθερώνουν ένα μικρό διαλυτό πεπτιδικό θραύσμα. Το προϊόν της διάσπασης του CD14 έχει ονομαστεί διαλυτός υποτύπος CD14 (sCD14-ST) ή πρεσεψίνη που απελευθερώνεται στη γενική κυκλοφορία με πρωτεόλυση και εξωκύτωση.

Από: Prepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin. Chim. Acta*, 450 (2015), pp. 97-103.

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΣΗΨΗ

Το sCD14-ST μελετήθηκε για πρώτη φορά το 2005 για να διαφοροποιήσει τους ασθενείς με σήψη από υγιείς μάρτυρες και ασθενείς σε SIRS. Τα επίπεδα του sCD14-ST σε άτομα με σήψη ήταν πολύ υψηλότερα από τα επίπεδα σε υγιείς μάρτυρες αλλά και άτομα με SIRS άλλης αιτιολογίας⁷. Σε απόκριση σε βακτηριακές λοιμώξεις, η συγκέντρωσή του αυξάνεται εντός 2 ωρών, ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου και τα όρια cut-off για σήψη έχουν αναφερθεί μεταξύ 400-600 pg/ml⁸.

Βάσει αυτών των δεδομένων, το μόριο χαρακτηρίστηκε ως νέος βιοδείκτης σήψης με εφαρμογή στη διαφοροποίηση μεταξύ βακτηριακών λοιμώξεων και μη μολυσματικών SIRS. Η πρεσεψίνη είναι φυσιολογικά παρούσα σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις στον ορό υγιών ατόμων⁹. Πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης μεταξύ όλων των μεταβλητών που σχετίζονται με τη διάγνωση της σήψης έδειξε ότι τιμές πρεσεψίνης μεγαλύτερες των 350 pg/ml ήταν ένας ανεξάρτητος δείκτης σήψης με προσαρμοσμένη αναλογία πιθανοτήτων – OR 4,47 (95% CI 2,11-9,49)¹⁰. Εφόσον η πρεσεψίνη είναι το διαλυτό αντίστοιχο του CD14 που σχετίζεται με την ενεργοποίηση του υποδοχέα τύπου TLR-4 από το LPS, μπορεί να υποτεθεί ότι δύναται να αποτελέσει έναν βιοδείκτη αποκλειστικά της αρνητικής κατά Gram σήψης. Ωστόσο, ευρήματα υποδηλώνουν αύξηση και σε περίπτωση μόλυνσης από Gram θετικά βακτήρια, μύκητες και ιούς¹¹.

Αρκετές πολυκεντρικές και προοπτικές δοκιμές έχουν δείξει καλή συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων πρεσεψίνης και της παρουσίας βακτηριακής λοίμωξης. Η ευαισθησία κυμάνθηκε από 70% έως 87% και η ειδικότητα από 63% έως 81% όταν οι τιμές cut-off κυμαίνονταν από 600 έως 864 ng/L. Μια τιμή cut-off 600 ng/L απέτυχε να διαφοροποιήσει αποτελεσματικά ασθενείς με λοιμώξεις από Gram θετικά και Gram αρνητικά βακτήρια. Ωστόσο, επίπεδα πάνω από 946 ng/L συσχετίστηκαν καλά με αρνητικές κατά Gram βακτηριακές λοιμώξεις¹².

Μια μελέτη που αξιολόγησε την πρεσεψίνη συγκριτικά με CRP, IL-6 και προκαλσιτονίνη (PCT) ανέφερε ότι η πρεσεψίνη ήταν ο μόνος βιοδείκτης που παρέμεινε αυξημένος μετά την έναρξη της θεραπείας στην ομάδα με την πιο σοβαρή αρχική εμφάνιση και διατήρησε συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας καθ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης¹³. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση

από τους Yoon και συν., η πρεσεψίνη προσφέρει υψηλότερη ευαισθησία και διαγνωστική ακρίβεια, αλλά χαμηλότερη ειδικότητα, σε σύγκριση με την PCT ή τη CRP για την ανίχνευση σήψης¹⁴.

Η ΠΡΕΣΕΨΙΝΗ ΣΕ ΜΗ ΛΟΙΜΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΧΡΟΝΙΑ ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Λόγω του σχετικά χαμηλού μοριακού της βάρους, η πρεσεψίνη φιλτράρεται από τα σπειράματα στα νεφρά, όπου στη συνέχεια επαναρροφάται και πρωτεολύεται στο εγγύς σωληνάριο. Σε υγιή άτομα, οι μικρές ποσότητες πρεσεψίνης που παράγονται απουσία μόλυνσης απομακρύνονται από την κυκλοφορία κυρίως με τη σπειραματική διήθηση στον νεφρό. Έτσι θα αναμενόταν ότι οι ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια (που χαρακτηρίζεται από μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης) θα είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις πρεσεψίνης. Αυτό μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονο σε άτομα που εξαρτώνται από την αιμοκάθαρση με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, καθώς η πρεσεψίνη δεν φιλτράρεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης. Σε σηπτικούς ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση, η ραγδαία αύξηση των επιπέδων της πρεσεψίνης μπορεί να είναι ενδεικτική οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, η οποία είναι μια σοβαρή αλλά δυστυχώς συχνή επιπλοκή της σήψης. Τα άτομα με νεφρική ανεπάρκεια βαθμού 3, 4 και 5 είχαν τιμές πρεσεψίνης σημαντικά υψηλότερες από την ομάδα μαρτύρων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία¹⁵.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) είναι χρόνιο νόσημα με μεγάλη επίπτωση και επιπολασμό παγκοσμίως και βαρύ φορτίο επιπλοκών για το άτομο, τις κοινωνίες και τα συστήματα υγείας. Πλήθος προηγούμενων μελετών έχει αναδείξει τον κομβικό ρόλο που διαδραματίζει η συστηματική φλεγμονή στην αιτιοπαθογένεια της νόσου. Κλασικοί δείκτες φλεγμονής, όπως η CRP, η PCT, ο TNF-α και η IL-6, έχουν ανευρεθεί αυξημένοι σε άτομα με ΣΔτ2 συγκριτικά με νορμογλυκαιμικούς μάρτυρες αλλά και έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο ανάπτυξης διαβητικών επιπλοκών. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα γλυκόζης δημιουργούν ένα κατάλληλο περιβάλλον για λοιμώξεις¹⁶.

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα της ενδοτοξίνης LPS σε ασθενείς με ΣΔτ2

(φαινόμενο γνωστό ως «μεταβολική ενδοτοξιναιμία») και έχουν συσχετίσει τα επίπεδά της με τον βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη και την πιθανότητα μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών¹⁷. Αν και οι υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν ασαφείς, εικάζεται ότι σχετίζονται με την εντερική δυσβίωση που χαρακτηρίζει τον ΣΔτ2 και τη διαφυγή βακτηριακών αντιγόνων από το έντερο προς τη συστηματική κυκλοφορία, συμβάλλοντας έτσι στην ανάπτυξη και συντήρηση της φλεγμονώδους κατάστασης¹⁸.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει την πρεσεψίνη ως έναν αξιόπιστο και πρώιμο προβλεπτικό βιοδείκτη για την ανίχνευση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΣΔτ2 και διαβητικά έλκη άκρου ποδός¹⁹. Παλαιότερη μελέτη είχε δείξει πως τα επίπεδα PCT σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ2 στον γενικό πληθυσμό και μάλιστα ανεξάρτητα από την παρουσία των κλασικών παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου, όπως η σπλαγγχνική παχυσαρκία²⁰. Ωστόσο, σχετικά δεδομένα για την πρεσεψίνη δεν είναι διαθέσιμα, καθιστώντας τη συγκεκριμένη συσχέτιση ένα ενδιαφέρον πεδίο για μελλοντική έρευνα.

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Είναι καλά τεκμηριωμένο πως στην παθογένεση της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ) συμμετέχουν εκτός από αγγειακοί και νευρο-ορμονικοί παράγοντες, ποικίλες φλεγμονώδεις διαδικασίες. Για τον λόγο αυτό και έχουν μελετηθεί αρκετοί δείκτες φλεγμονής σε ασθενείς με ΑΥ, όπως η CRP και διάφορες κυτταροκίνες. Μεγάλος αριθμός δεδομένων καταδεικνύει πως αρκετές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, ειδικά τα ACE-i, ARB, και CCB, μειώνουν την αγγειακή φλεγμονή και μάλιστα ανεξαρτήτως της μείωσης της αρτηριακής πίεσης²¹.

Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη παρατήρησης²², συμπεριελήφθησαν ασθενείς με καλά ρυθμιζόμενη υπέρταση και μη υπερτασικοί μάρτυρες. Από αυτούς 23% ήταν άνδρες και 77% γυναίκες, ομοιόμορφα κατανομημένοι ως προς την καπνισματική συνήθεια, το λοιπό ατομικό αναμνηστικό και τη νεφρική λειτουργία. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ηλικία άνω των 70, η χρόνια νεφρική βλάβη σταδίου 3B και άνω, η δευτεροπαθής υπέρταση, οποιαδήποτε οξεία φλεγμονή ή χρόνια φλεγμονώδης νόσος καθώς και η υπέρταση σταδίου 3.

Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία. Το 66,6% των ασθενών λάμβανε φαρμακευτική αγωγή με ACE-i/ARB, το 29,1% λάμβανε BB και το 20,8% λάμβανε CCB. Τα επίπεδα πρεσεψίνης βρέθηκαν σημαντικά χαμηλότερα σε ασθενείς με καλά ρυθμισμένη ΑΥ συγκριτικά με τους μάρτυρες ($144,98 \pm 75,98$ vs $176,67 \pm 48,12$ pg/mL, $p = 0,011$). Επίσης, τα επίπεδα πρεσεψίνης εμφάνισαν θετική συσχέτιση με την υψηλής ευαισθησίας CRP τόσο στην ομάδα των ασθενών όσο και σε αυτή των μαρτύρων ($p = 0,015$ και $p = 0,009$, αντίστοιχα). Ωστόσο, τα επίπεδα της πρεσεψίνης δεν συσχετίστηκαν με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων σε καμία ομάδα ($p = 0,09$ και $p = 0,67$, αντίστοιχα).

Η συγκεκριμένη μελέτη είχε σημαντικούς περιορισμούς, καθώς επρόκειτο για μια μικρή, μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης που συμπεριέλαβε αποκλειστικά ασθενείς με ΑΥ σταδίου 1 και 2 οι οποίοι στο σύνολό τους λάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία. Ωστόσο τα ευρήματά της ενισχύουν τα δεδομένα σχετικά με τις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων και θέτουν το ερώτημα αν η πρεσεψίνη θα μπορούσε να αποτελέσει μελλοντικό βιοδείκτη επαρκούς ρύθμισης ή / και κινδύνου ανάπτυξης επιπλοκών σε ασθενείς με ΑΥ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συστηματική φλεγμονή αλλά και η φλεγμονή επιμέρους ιστών διαδραματίζουν κομβικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια των καρδιομεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης και της ΑΥ. Σε αυτό το πλαίσιο, μόρια τα οποία έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν ως διαγνωστικοί και προγνωστικοί δείκτες σε λοιμώδη νοσήματα, εξετάζονται ως πιθανοί βιοδείκτες επαρκούς ρύθμισης και κινδύνου επιπλοκών σε καρδιομεταβολικές παθήσεις, όπως η ΑΥ και ο ΣΔτ2. Η πρεσεψίνη αποτελεί πρόσφατα ανακαλυφθέντα δείκτη φλεγμονής οξείας φάσης και παράγεται από τα μονοκύτταρα ή τα μακροφάγα ως απάντηση σε λοίμωξη. Είναι διαλυτό κλάσμα του υποδοχέα του λιποπολυσακχαρίτη ενδοτοξίνης η οποία μέσω διάσπασης του εντερικού φραγμού διεισδύει στη συστηματική κυκλοφορία και αποτελεί σημαντικό βακτηριακό διαμεσολαβητή στην παθογένεια της σήψης και της σηπτικής καταπληξίας. Αυξανόμενος όγκος δεδομένων καταδεικνύει πως η εντερική δυσβίωση συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια της ΑΥ και του ΣΔτ2, θέτο-

ντας τη θεωρητική βάση για τη σύνδεση μεταξύ της προσεψίνης και των ανωτέρω νόσων. Πρόδρομες μελέτες υποστηρίζουν πως τα επίπεδα προσεψίνης είναι χαμηλά σε ασθενείς με καλά ρυθμιζόμενη ΑΥ. Ωστόσο, δεδομένα αναφορικά με τα επίπεδα της σε ασθενείς με μη επαρκώς ρυθμιζόμενη ΑΥ καθώς και με τη συσχέτισή τους με τον κίνδυνο επιπλοκών δεν είναι μέχρι στιγμής διαθέσιμα. Μελλοντικές μελέτες αξίζει να διερευνήσουν την κλινική χρησιμότητα της προσεψίνης στην παρακολούθηση ασθενών με καρδιομεταβολικές διαταραχές.

SUMMARY

D. Kouroupis, M. Zarfiadou, N. Mosxa, M. Terzaki, E. Karipidou, E. Paida, D. Molyvas, P. Arampatzi, Ch. Mademlis, A. Krachtis, V. Ananiadou, V. Dampourliakou, Ch. Dasoula, M. Nousia, K. Stavropoulos, Th. Koufakis, M. Doulmas

Presepsin: A novel biomarker in cardiometabolic diseases

Arterial Hypertension 2024; 33: 207-212.

Systemic and tissue inflammation play a pivotal role in the etiology of cardiometabolic disorders, including arterial hypertension (HT). In this context, molecules that have been used in the past as diagnostic and prognostic markers in infectious diseases are examined as potential biomarkers of adequate control and risk of complications in cardiometabolic diseases, such as HT and diabetes mellitus (DM). Presepsin is a newly discovered marker of acute phase inflammation and is produced by monocytes or macrophages in response to bacterial infection. It is a soluble fraction of the lipopolysaccharide receptor, an endotoxin that through the breakdown of the intestinal barrier penetrates into the systemic circulation and is an important bacterial mediator in the pathogenesis of sepsis and septic shock. A growing body of evidence demonstrates that intestinal dysbiosis is involved in the pathogenesis of HT and DM, setting the theoretical background for the link between presepsin and the above diseases. Preliminary studies suggest that presepsin levels are low in patients with well-controlled HT. However, data on its levels in patients with poorly controlled HT, as well as their association with the risk of complications, are not available so far. The clinical utility of presepsin in the monitoring of patients with cardiometabolic disorders warrants further investigation by future studies.

Key-words: presepsin, systemic inflammation, arterial hypertension, diabetes mellitus, biomarker

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med* 2014; 5: 16-9.
2. Bas S, Gauthier BR, Spinato U, et al. CD14 is an acute-phase protein. *J Immunol* 2004; 172: 4470-9.
3. Kenny EF, O'Neill LA. Signalling adaptors used by Toll-like receptors: an update. *Cytokine* 2008; 43:3 42-9.
4. Hincu MA, Zonda GI, Stanciu GD, et al. Relevance of Biomarkers Currently in Use or Research for Practical Diagnosis Approach of Neonatal Early-Onset Sepsis. *Children (Basel)* 2020; 7: 309.
5. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N, et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 97-103.
6. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 234-8.
7. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012; 18: 891-7.
8. Adami ME, Giamarellos-Bourboulis EJ, Polyzogopoulou E. Towards improved point-of-care (POC) testing for patients with suspected sepsis: POC tests for host biomarkers and possible microbial pathogens. *Expert Rev Mol Diagn* 2024;1-11.
9. Kyriazopoulou E, Leventogiannis K, Tavoulareas G, et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker of severe bacterial infections and COVID-19. *Sci Rep* 2023; 13: 3814.
10. Zhao J, Tan Y, Wang L, Shi Y. Discriminatory ability and prognostic evaluation of presepsin for sepsis-related acute respiratory distress syndrome. *Sci Rep* 2020; 10: 9114.
11. Koizumi Y, Sakanashi D, Mohri T, et al. Can presepsin uniformly respond to various pathogens? – an in vitro assay of new sepsis marker. *BMC Immunol* 2020; 21: 33.
12. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2014; 20: 30-4.
13. Juneja D, Jain N, Singh O, et al. Comparison between presepsin, procalcitonin, and CRP as biomarkers to diagnose sepsis in critically ill patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2023; 39: 458-62.
14. Yoon SH, Kim EH, Kim HY, et al. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systemic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 760.
15. Miyoshi M, Inoue Y, Nishioka M, et al. Clinical evaluation of presepsin considering renal function. *PLoS One* 2019; 14: e0215791.
16. Giri B, Dey S, Das T, et al. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 306-28.
17. Gomes JMG, Costa JA, Alfenas RCG. Metabolic endotoxemia and diabetes mellitus: A systematic review. *Metabolism* 2017; 68: 133-44.
18. Salguero MV, Al-Obaide MAI, Singh R, et al. Dysbiosis of Gram-negative gut microbiota and the associated

- serum lipopolysaccharide exacerbates inflammation in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Exp Ther Med* 2019; 18: 3461-9.
19. Ha EY, Park IR, Chung SM, et al. The Potential Role of Presepsin in Predicting Severe Infection in Patients with Diabetic Foot Ulcers. *J Clin Med* 2024; 13: 2311.
20. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, et al. Plasma procalcitonin and risk of type 2 diabetes in the general population. *Diabetologia* 2011; 54: 2463-5.
21. Silva IVG, de Figueiredo RC, Rios DRA. Effect of Different Classes of Antihypertensive Drugs on Endothelial Function and Inflammation. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 3458.
22. Biyik I, Caglar FNT, Isiksacan N, et al. Serum Presepsin Levels Are Not Elevated in Patients with Controlled Hypertension. *Int J Hypertens* 2018 Feb 8;2018:8954718.

* Ανταγωνιστές υποδοχέων GLP 1 και διαβητική νεφρική νόσος. Ένα ακόμη θεραπευτικό εργαλείο για τους ασθενείς μας.

Γ. Δουμάνη¹
Β. Τσιμιχοδήμος²
Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης¹

Π. Θεοφίλης¹
Δ. Σμυρλόγλου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νεφρική νόσος είναι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας που επηρεάζει το 10% του πληθυσμού παγκοσμίως με μια διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης και σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια χρόνια νόσος με αρκετές επιπλοκές και με μια συχνότητα που αυξάνεται παγκοσμίως. Παραμένει η κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά (ΚΑΝ) συμβάματα, νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΤΣΧΝΝ) και σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Τις τελευταίες δεκαετίες νέα θεραπευτικά σχήματα στοχεύουν στην επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ με αρκετή επιτυχία. Ωστόσο, παρά τις νέες προόδους στη θεραπεία των ασθενών, η εμμένουσα προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας, ο θάνατος από επιπλοκές του ΣΔ2 και της ΧΝΝ επιβάλλουν τη διερεύνηση για επιπρόσθετες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Στις προηγούμενες δεκαετίες οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης έπαιξαν σημαντικό ρόλο ως θεραπεία επιλογής. Επιπρόσθετα, οι αναστολείς του συν-μεταφοράς γλυκόζης νατρίου, 2 μαζί με τη φινερενόνη εμφάνισαν μια εντυπωσιακή ικανότητα να μειώνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο και άλλαξαν τελικά τη φυσική ιστορία της νόσου.

Σε αυτήν την ανασκόπηση υποστηρίζεται ότι και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-τύπου 1 της γλυκαγόνης (GLP-1) μπορούν να παίξουν έναν ιδιαίτερο, επιπρόσθετο ρόλο και θα μπορούσαν να είναι ακόμη ένα εργαλείο σε αυτό το πεδίο. Η πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη FLOW επιβεβαίωσε τις πολλαπλές ευεργετικές κλινικές επιδράσεις των GLP-1 υποδοχέων στους νεφρούς, τα καρδιαγγειακά συμβάματα και στην επιβίωση των ασθενών υψηλού κινδύνου που έλαβαν θεραπεία με σεμαγλουτίδη και υποστηρίζει έναν σημαντικό ρόλο για αυτήν την κατηγορία των φαρμάκων σε αυτόν τον πληθυσμό. Με δεδομένη την αυξανόμενη χρήση τους απαιτείται μεγαλύτερης κλίμακας αξιολόγηση της θεραπευτικής τους δράσης καθώς και των πιθανών κινδύνων από τη χρήση τους.

Λέξεις-κλειδιά: ανταγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-τύπου 1 της γλυκαγόνης, χρόνια νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης, μελέτη FLOW

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νεφρική νόσος είναι ένα πρόβλημα δημόσιας υγείας, παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις και άμεση αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Το 2017, 1,2 εκατομμύρια άνθρωποι πέ-

θαναν από ΧΝΝ και ο συνολικός αριθμός των ασθενών με διαγνωσμένη χρόνια νεφρική νόσο σε όλα τα στάδια (ΧΝΝ) έφτασε τα 697,5 εκατομμύρια ενώ ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου ήταν στο 9,1%.¹

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Κέντρο Νεφρολογίας «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιάς «Άγιος Παντελεήμων», 18454 Πειραιάς, Νίκαια, Ελλάδα

² Τμήμα Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης» • Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιάς «Άγιος Παντελεήμων» • E-mail: rigaska@gmail.com

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) είναι μια χρόνια πολύπλοκη ασθένεια και η συχνότητά της συνεχίζει να αυξάνεται παγκοσμίως. Παραμένει η κύρια αιτία ΧΝΝ, η οποία συσχετίζεται με υψηλό κίνδυνο για καρδιαγγειακά (ΚΑΝ) συμβάντα, νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΤΣΧΝΝ) και γενικότερα σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα.² Είναι πλέον γνωστό ότι το 30,7% των ασθενών με διαβήτη πάσχει από ΧΝΝ. Η συνύπαρξη ΣΔ2 και νεφρικής νόσου συσχετίζεται με επιπρόσθετο κίνδυνο αυξημένης θνητότητας.³

Η διαβητική νεφρική νόσος (ΔΝΝ) αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα πολλαπλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, όπως η σπειραματική υπερδιήθηση, η φλεγμονή και η ίνωση, με τελικό αποτέλεσμα τις δομικές και λειτουργικές αλλοιώσεις των νεφρών σε ασθενείς με ΣΔ2.⁴ Επομένως, η ΔΝΝ ως οντότητα αξίζει μεγαλύτερη προσοχή. Τα κριτήρια για τη διάγνωση και την ταξινόμηση κινδύνου της ΧΝΝ απαιτούν τόσο τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) που αντανακλά τη νεφρική λειτουργία όσο και τον λόγο λευκωματίνης ούρων προς κρεατινίνη (UACR).⁵

Θεωρείται ότι σε πρώιμο στάδιο η εξέλιξη της νόσου με πολλαπλές επιθετικές θεραπείες μπορεί να επιβραδυνθεί.^{5,6} Οι κατευθυντήριες οδηγίες σωστής κλινικής πρακτικής συνιστούν πολυάριθμες παρεμβάσεις που περιλαμβάνουν πρώτα απ' όλα αλλαγές στον τρόπο ζωής, τροποποίηση της διατροφής, περιορισμό του αλατιού, μείωση του σωματικού βάρους, άσκηση και μειωμένη κατανάλωση αλκοόλ. Η φαρμακολογική θεραπευτική προσέγγιση προς αυτή την κατεύθυνση περιλαμβάνει τη χορήγηση ενός αναστολέα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), όπως αναστολέα του μεταρρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACEi) ή αναστολέα του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (ARB) στις μέγιστες ανεκτές δόσεις.⁵ Τα συγκεκριμένα σκευάσματα λόγω των νεφροπροστατευτικών τους ιδιοτήτων αποτέλεσαν τα φάρμακα για την πρόληψη ή την εξέλιξη της ΧΝΝ και έχουν δοκιμαστεί τις προηγούμενες δεκαετίες με αρκετή επιτυχία. Πράγματι, σε ασθενείς με ΣΔ το καλύτερο παράδειγμα προέρχεται από τις μελέτες RENAAL (the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) και IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) όπου η θεραπεία με τους ARBs λοσαρτάνη και ιρβεσαρτάνη, εμφάνισε μείωση του κινδύνου για το πρωτο-

γενές καταληκτικό αποτέλεσμα (διπλασιασμός της κρεατινίνης του ορού, ΤΣΧΝΝ ή θάνατος) κατά 16% και 20% αντίστοιχα.^{7,8} Όλες οι νεότερες θεραπείες δοκιμάστηκαν επιπρόσθετα από αυτήν την αγωγή.⁵

Στην τελευταία δεκαετία, σημαντικές νέες κατηγορίες υπογλυκαιμικών παραγόντων με επιπρόσθετες δράσεις ανεξάρτητα από τη μείωση της γλυκόζης έχουν εισαχθεί με επιτυχία στη διαχείριση του ΣΔ2. Οι SGLT-2 αναστολείς εμφανίζουν σημαντικές προστατευτικές δράσεις και πλέον θεωρούνται ότι ανήκουν στους βασικούς πυλώνες για την πρόληψη και θεραπεία της ΧΝΝ σε διαβητικούς ασθενείς.^{9,10} Οι προαναφερόμενες δράσεις υποστηρίζονται από τη μελέτη DAPA CKD ((Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) που συμπεριέλαβε 4.304 συμμετέχοντες με διάμεση παρακολούθηση 2,4 ετών και έδειξε ότι η χορήγηση δαπαγλιφλοζίνης πέτυχε μια σημαντικά χαμηλότερη μείωση (9,2%) στην εξέλιξη της νεφρικής λειτουργίας, eGFR, στο ΤΣΧΝΝ ή τον θάνατο από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου (14,5%) [αναλογία κινδύνου (HR), 0,61, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI), 0,51 έως 0,72, P<0,001].¹¹ Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύθηκαν περαιτέρω από τη μελέτη EMPA-Kidney (Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) που συμπεριέλαβε 6.609 ασθενείς με διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 2,0 ετών. Η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη εμφάνισε μια μεγαλύτερη μείωση της εξέλιξης της νεφρικής νόσου ή του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια (13,1%) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (16,9%) [HR, 0,72, 95% (CI), 0,64 έως 0,82, P <0,001].¹²

Στην κατηγορία των μη στεροειδικών ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, η χορήγηση της φινερενόνης παίζει επίσης κυρίαρχο ρόλο, στοχεύοντας στη φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και την ίνωση.¹³ Η φινερενόνη στις μελέτες FIDELIO και FIGARO καθώς και στη μελέτη FIDELITY έδειξε ξεκάθαρα ότι μειώνει την εξέλιξη της νεφρικής νόσου και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ2.¹⁴⁻¹⁶

Ο τέταρτος πυλώνας για τη νεφρική και καρδιακή προστασία μαζί με τη χορήγηση ενός αναστολέα RAAS, αναστολέα SGLT2i και φινερενόνη, φαίνεται να είναι οι ανταγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-τύπου 1 της γλυκαγόνης (GLP-1RAs).

Σε μεγάλης κλίμακας κλινικές δοκιμές, η χορή-

γηση των GLP-1RAs μείωσαν τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με διαβήτη και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε αυτές τις δοκιμές, οι υποομάδες των ασθενών με εγκατεστημένη νεφρική νόσο κατά την έναρξη της μελέτης παρουσίασαν παρόμοιες μειώσεις στα καρδιαγγειακά συμβαμάτων σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Κατά συνέπεια, οι πρόσφατες οδηγίες προτείνουν τη χορήγηση αυτών των σκευασμάτων για την πρόληψη των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με διαβήτη και ΧΝΝ.⁹

Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι GLP-1RAs μπορεί να προστατεύουν τους νεφρούς μέσω άμεσων ή έμμεσων δράσεων. Όπως έχουν δείξει πρόσφατες μελέτες, λαμβάνοντας υπόψη την ευνοϊκή επίδρασή τους, η πρόληψη της εμφάνισης της μακρολευκωματινουρίας και η μείωση της εξέλιξης του eGFR σε ασθενείς με ΣΔ2 είναι μόνο η κορυφή του παγόβουνου.^{17,18}

Οι ανταγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου-τύπου 1 της γλυκαγόνης (GLP-1RAs)

Το 1932, ο Δρ. Jean La Barre εισήγαγε για πρώτη φορά την «ινκρετίνη» ως το όνομα μιας ουσίας που περιέχεται σε εκχυλίσματα βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου που μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης σε σκύλους, αυξάνοντας υποτίθεται την έκκριση ινσουλίνης (από την εντερική έκκριση ινσουλίνης).^{19,20} Σήμερα, έχει αποδειχθεί ότι η από του στόματος χορήγηση γλυκόζης έχει ως αποτέλεσμα την υψηλότερη έκκριση ινσουλίνης σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση λόγω της παρουσίας τέτοιων εντερικών ορμονών.^{18,21}

Οι ινκρετίνες είναι πεπτίδια που παράγονται από το λεπτό έντερο ως απόκριση στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών. Αρκετές ινκρετίνες απελευθερώνονται στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένου του εξαρτώμενου από τη γλυκόζη ινσουλινοτροπικού πολυπεπτιδίου (GIP), το οποίο παράγεται από εντερο-ενδοκρινικά κύτταρα K και του GLP-1, το οποίο απελευθερώνεται από τα κύτταρα L σε όλο το έντερο, πιο άφθονα στον άπω ειλεό και το κόλον. Ο συμμεταφορέας νατρίου-γλυκόζης 1 (SGLT1) διεγείρει την ενεργοποίηση των κυττάρων K και L ως απόκριση στην απορρόφηση της γλυκόζης στον αυλό, ενώ άλλα θρεπτικά συστατικά μπορούν επίσης να τα διεγείρουν και να απελευθερώσουν ινκρετίνες.¹⁷

Ως ρυθμιστής του μεταβολισμού των υδατανθράκων, οι ινκρετίνες αυξάνουν την παραγωγή της ινσουλίνης με τρόπο εξαρτώμενο από τη γλυκόζη και αναστέλλουν την απελευθέρωση της γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος (GLP-1). Επιπλέον, ενισχύουν την ευαισθησία στη γλυκόζη των β-κυττάρων του παγκρέατος, διεγείρουν τον πολυλαπλασιασμό τους και μειώνουν την απόπτωσή τους.^{17,22,23} Ο ανταγωνιστής του GLP-1 καθυστερεί επίσης τη γαστρική κένωση, επιβραδύνει την πέψη των υδατανθράκων και μειώνει τις μεταγευματικές αυξήσεις της γλυκόζης.²⁴ Συνολικά, ο ανταγωνιστής του GLP-1 φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην κεντρική ρύθμιση της σίτισης αυξάνοντας τα σήματα κορεσμού και περιορίζοντας την όρεξη, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της πρόσληψης τροφής και περιορισμό του βάρους.¹⁷ (Πίνακας 1)

Ο χρόνος ημιζωής του κυκλοφορούντα GLP-1 είναι πολύ βραχύς (λιγότερο από 2 λεπτά) και αδρανοποιείται γρήγορα, σε μεγάλο βαθμό από το DPP-4, αλλά και από άλλες ενδοπεπτιδάσες και αμινοπεπτιδάσες. Τα αποτελέσματα μείωσης της γλυκόζης από τον ανταγωνιστή του GLP-1 επιτυγχάνονται με την ενεργοποίηση του υποδοχέα του GLP-1R. Σύμφωνα με τις φυσιολογικές διαδικασίες, έχουν αναπτυχθεί αγωνιστές GLP-1R και αναστολείς DPP-4 για τη θεραπεία της υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ 2. Ενώ το GLP-1 συντίθεται και εκκρίνεται από νευρώνες στον οπίσθιο εγκέφαλο και στα L-κύτταρα του εντέρου, το GLP-1R εκφράζεται σε διάφορα όργανα, δηλαδή στον εγκέφαλο, τους πνεύμονες, το πάγκρεας, την καρδιά, τους νεφρούς και τη γαστρεντερική οδό.^{17,25}

Οι GLP-1RAs και ο νεφρός στον ΣΔ2

Ένας αριθμός πειραματικών μελετών έχει δείξει επί μακρόν προστατευτική δράση των GLP-1RAs σε πειραματικά μοντέλα ΔΝΝ ανεξάρτητα από τη μείωση της γλυκόζης.^{22,26,27} Πιο πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν επίσης επιβεβαιώσει τα πολυάριθμα ευνοϊκά αποτελέσματά τους σε παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ, για παράδειγμα μέσω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης και της προαγωγής της απώλειας βάρους.¹⁷

Υπάρχουν ενδείξεις ότι το GLP-1R mRNA εκφράζεται στα εγγύς σωληνάκια και σε προ-σπειραματικά αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα στον άνθρωπο.^{17,28} Η επίδραση του GLP-1 στη νατριούρηση εί-

να πιθανό να οφείλεται στην αναστολή του εναλλάκτη νατρίου-υδρογόνου 3 (NHE3) στο όριο της μικρογλοίας του εγγύς σωληναρίου, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τη δράση του στα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης.^{17,29} Επιπλέον, οι αγωνιστές GLP-1 και GLP-1R έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τους δείκτες ενεργοποίησης του νεφρικού RAAS σε πειραματικά μοντέλα, όπως η αγγειοτενσίνη II, αποτρέποντας τις επιβλαβείς επιπτώσεις του.

Επιπλέον, οι αγωνιστές GLP-1R πιστεύεται ότι βελτιώνουν τη νεφρική αιμοδυναμική λειτουργία με την καταστολή της σπειραματικής υπερδιήθησης, μέσω της ενεργοποίησης της σωληναριακής ανατροφοδότησης. Η νατριουρητική τους δράση μαζί με την επίδρασή τους σε αρκετούς μηχανισμούς διαβητικής νεφροπάθειας, όπως η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση, η παχυσαρκία κ.λπ., μπορεί να ευθύνεται για τη συνδυασμένη αντιλευκωματουρική τους δράση.¹⁷ Επιπλέον, οι αγωνιστές GLP-1R σχετίζονται με χαμηλότερη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL), ολική χοληστερόλη και επίπεδα τριγλυκεριδίων, βελτιώνοντας τη δυσλιπιδαιμία,^{17,30} ρυθμίζουν τη φλεγμονή σε διάφορα σημεία, συμπεριλαμβανομένων των νεφρών και των αιμοφόρων αγγείων,^{17,31} προστατεύουν τον νεφρό από την οξειδωτική βλάβη, μέσω της ενεργοποίησης της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης-πρωτεΐνης κινάσης A (cAMP-PKA),^{17,32} και μειώνουν την αθηροσκλήρωση, μέσω των αντιφλεγμονωδών και των αντισχηματικών τους δράσεων.^{17,33,34}

GLP-1R Αγωνιστές και καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με ΔΝΝ – Κλινικές μελέτες – Επίδρασεις στη λευκωματουρία και το GFR

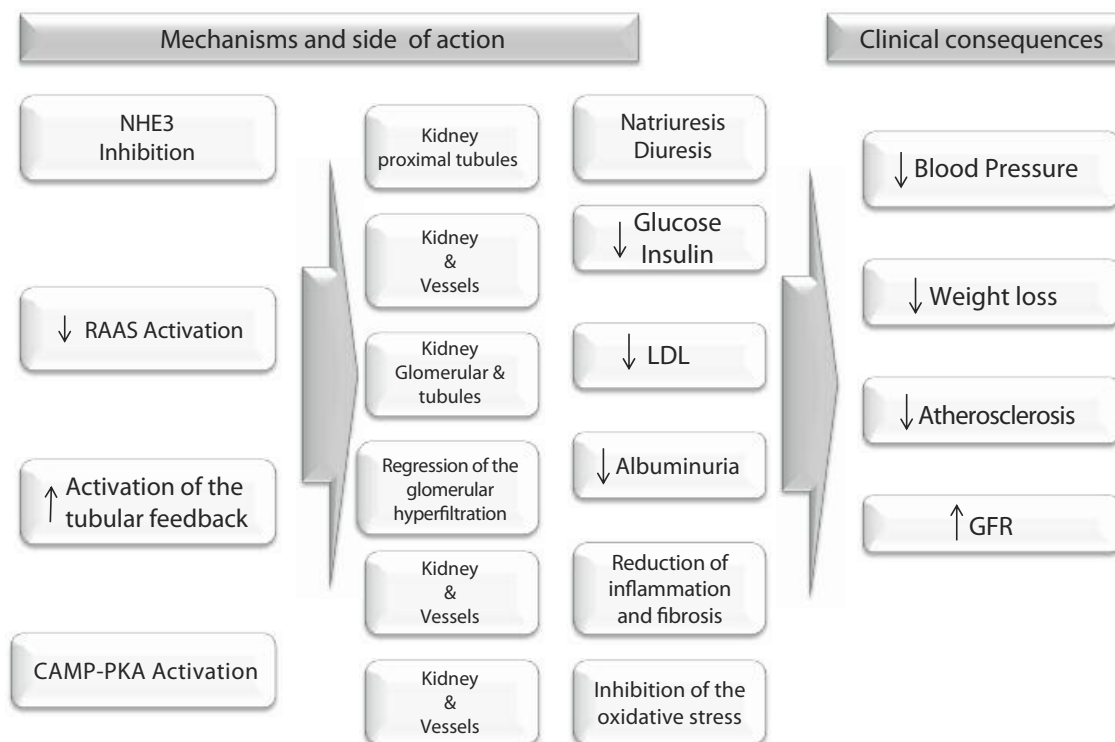
Οι αγωνιστές GLP-1R έχουν επιδείξει σημαντικά καρδιαγγειακά οφέλη σε ασθενείς με ΣΔ2 σε αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης της ΔΝΝ.¹⁸ Στη μελέτη LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), που περιελάμβανε 9.340 ασθενείς και συνέκρινε τη λιραγλουτίδη με εικονικό φάρμακο, παρατηρήθηκε μείωση κατά 26% της de-novo έναρξης της μακρολευκωματουρίας, καθώς και 19% μείωση του UACR με θεραπεία με λιραγλουτίδη. Αξιοσημείωτα, οι ασθενείς με eGFR < 60 mL/min/1,73 m² φάνηκε να έχουν σημαντικά μεγαλύτερο όφελος από τη θεραπεία με λιραγλουτίδη [HR = 0,69 (95% CI 0,57–0,85)] από εκείνους με eGFR >60 mL/min/1,73 m² [HR = 0,94

(95% CI 0,83–1,07)]. Τα υψηλά ποσοστά συμβαμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα οποία ήταν σχεδόν διπλάσια από εκείνα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, συνέβαλαν σε αυτό το αποτέλεσμα.^{17,35}

Η μελέτη LIRA RENAL (Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients with T2DM and Moderate Renal Impairment) διερεύνησε τις επιδράσεις της λιραγλουτίδης σε ασθενείς με ΣΔ2 και ήπια νεφρική δυσλειτουργία. Εκτός από τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου χωρίς υψηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, η λιραγλουτίδη δεν επηρέασε τη νεφρική λειτουργία στις 26 εβδομάδες παρακολούθησης της μελέτης.^{17,36}

Μια σειρά 3.297 ασθενών με ΣΔ2 και καρδιαγγειακή νόσο ή παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο τυχαιοποιήθηκαν σε σεμαγλουτίδη (δόση 0,5 ή 1 mg μία φορά την εβδομάδα) ή εικονικό φάρμακο στη μελέτη SUSTAIN-6 (A Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes). Παρατηρήθηκε μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκελών της μελέτης όσον αφορά τον γλυκαιμικό έλεγχο (−0,7% έναντι −1,0% για την HbA1c), καθώς και στο σωματικό βάρος των συμμετεχόντων (−2,9 kg έναντι −4,3 kg), στις ομάδες εικονικού φαρμάκου και σεμαγλουτίδης αντίστοιχα. Η επίπτωση της νεοαναπτυσσόμενης ή επιδεινούμενης νεφροπάθειας ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με σεμαγλουτίδη μετά από μια διάμεση παρακολούθηση δύο ετών [HR = 0,64 (95% CI 0,46–0,88), p = 0,005]. Επιπλέον, η νέα εμφάνιση μακρολευκωματουρίας μειώθηκε από τη σεμαγλουτίδη, ταυτόσημα με τη μελέτη LEADER (σεμαγλουτίδη vs. εικονικό φάρμακο, 2,5% vs. 4,9%, αντίστοιχα). Ενώ το ΤΣΧΝΝ ή ο διπλασιασμός των συγκεντρώσεων κρεατινίνης ορού σε eGFR <45 mL/min/1,73 m² δεν επηρεάστηκαν. Ωστόσο, και πάλι το ποσοστό συμβάντων ήταν πολύ χαμηλό (<1%) για να διερευνηθούν επαρκώς αυτά τα αποτελέσματα.³⁷

Σύμφωνα με μια post-hoc analysis της μελέτης LEADER (λιραγλουτίδη) και της μελέτης SUSTAIN 6 (σεμαγλουτίδη), η ετήσια μείωση του eGFR των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με GLP1-RA ήταν πιο αργή σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, το αποτέλεσμα ήταν πιο σημαντικό σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΧΝΝ και αρχική τιμή eGFR μικρότερη από 60 mL/min/

Πίνακας 1. Μηχανισμοί που έχουν προταθεί για να εξηγήσουν τις νεφρικές επιδράσεις των GLP-1RA.

NHE3: sodium-hydrogen exchanger 3, cAMP-PKA: cyclic adenosine monophosphate-protein kinase A, RAAS: Renin Angiotensin-Aldosterone System, GFR: glomerular filtration rate, LDL: low density lipoprotein

1,73 m².³⁸ Επιπλέον, μια άλλη ανάλυση από αυτές τις 2 μελέτες εμφάνισε μια αυξημένη πιθανότητα μείωσης κατά 30% του UACR με την χορήγηση λιπραγλουτιδης και σεμαγλουτιδης, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από την αρχική τιμή του UACR.³⁹

Συνολικά 6.068 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και οξύ στεφανιαίο σύνδρομο τυχαιοποιήθηκαν για να υποβληθούν σε θεραπεία με λιξισενατίδη ή εικονικό φάρμακο στη μελέτη ELIXA (Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes After Acute Coronary Syndrome). Σε σύγκριση με τις μελέτες SUSTAIN-6 και το LEADER, η λιξισενατίδη οδήγησε σε μια πιο ήπια βελτίωση στον γλυκαιμικό έλεγχο (-0.27% HbA1c) και το σωματικό βάρος (-0,7 kg). Παρ' όλο που η λιξισενατίδη ξεπέρασε το εικονικό φάρμακο στην ELIXA όσον αφορά την ποσοστιαία μεταβολή του UACR από την έναρξη έως τις 108 εβδομάδες (24% vs. 34%, p = 0,004), το νεφρικό όφελος που οφείλεται στη λιξισενατίδη εξακολουθούσε να μειώνεται από τις μικρές διαφορές στα επίπεδα HbA1c (0,3%) κατά τους πρώ-

τους 3 μήνες (p = 0,07), γεγονός που υποδηλώνει ότι η γλυκόζη μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο.^{17,40}

Εντωμεταξύ, μια ανάλυση της μελέτης ELIXA που πραγματοποιήθηκε πρόσφατα εστίασε στην επίδραση της λιξισενατίδης στην νεφρική λειτουργία.⁴¹ Όταν έγινε η διόρθωση για την αρχική τιμή της HbA1c [HR = 0,808 (CI 95% 0,660-0,991, p = 0,0404)] και για τις τιμές HbA1c στην διάρκεια της μελέτης [HR = 0,815 (0,665-0,999, p = 0,0491)], η λιξισενατίδη συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο νεοεμφανιζόμενης μακρολευκωματινουρίας. Μεταξύ της ομάδας με κλινική λευκωματουρία, η μείωση του eGFR από την έναρξη ήταν μεγαλύτερη, αλλά δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων κατά την 108η εβδομάδα. Επιπλέον, δεν βρέθηκαν ουσιαστικές διαφορές στην πτώση του eGFR μεταξύ των ομάδων θεραπείας, ανεξάρτητα από την υποομάδα UACR. Με βάση τα αποτελέσματα της δοκιμής ELIXA, μόνο 48 (1,6%) από τους 3.032 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν νεφρικές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με 48 (1,6%) από τους 3.031 ασθενείς που

έλαβαν θεραπεία με λιξισενατίδη. Σημαντική μείωση του UACR παρατηρήθηκε μετά την προσαρμογή της λιξισενατίδης για την HbA1c της μελέτης και άλλους παραδοσιακούς μεταβολικούς και αιμοδυναμικούς παράγοντες κινδύνου. Σύμφωνα με αυτήν την διερευνητική ανάλυση, οι αγωνιστές GLP-1R βραχείας δράσης μπορεί να εμφανίσουν παρόμοια νεφρικά αποτελέσματα με τους αγωνιστές GLP-1R μακράς δράσης που έχουν αναφερθεί σε προηγούμενες δοκιμές έκβασης καρδιαγγειακού κινδύνου. Είναι σημαντικό, ωστόσο, να σημειωθεί ότι η υψηλότερη μείωση της συστολικής ΑΠ που παρατηρήθηκε στη μελέτη SUSTAIN-6 (1,3 mmHg για το εικονικό φάρμακο και 2,4 mmHg για τη σεμαγλουτίδη, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τη μελέτη ELIXA (0,8 mmHg) μπορεί επίσης να συνέβαλε στη μείωση της λευκωματουρίας που παρατηρήθηκε στην μελέτη SUSTAIN-6.¹⁷

Στην μελέτη EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering), σε 14.752 ασθενείς με ΣΔ2 με ή χωρίς προηγούμενη καρδιαγγειακή νόσο, χορηγήθηκαν υποδόρια ενέσεις εξενατίδης παρατεταμένης αποδέσμευσης σε δόση 2 mg ή εικονικό φάρμακο μία φορά την εβδομάδα και παρακολούθηθηκαν κατά μέσο όρο, για 3,2 χρόνια. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαίωσαν την καρδιαγγειακή ασφάλεια της χορήγησης εξενατίδης μία φορά την εβδομάδα.⁴² Τα νεφρικά αποτελέσματα της δοκιμής EXSCEL διερευνήθηκαν σε μια επακόλουθη ανάλυση και έδειξαν ότι το σύνθετο καταλυτικό σημείο της μείωσης του eGFR κατά 40%, της θεραπείας νεφρικής υποκατάστασης, του νεφρικού θανάτου ή της νέας εμφάνισης λευκωματινουρίας μειώθηκε σημαντικά (HR 0,85 (95% CI 0,73–0,98, p = 0,027)).⁴³

Η μελέτη AWARD-7, η οποία συνέκρινε την ντουραγλουτίδη και την ινσουλίνη Glargine για τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ2 και μέτρια έως σοβαρή XNN, ήταν μια ανοιχτή, πολυκεντρική δοκιμή στην οποία συμμετείχαν 577 ασθενείς με ΣΔ2 και μέτρια έως σοβαρή XNN. Κατά τη διάρκεια των 52 εβδομάδων, οι συμμετέχοντες χωρίστηκαν τυχαία για να λάβουν είτε ενέσιμη ντουραγλουτίδη 1,5 mg μία φορά την εβδομάδα, 0,75 mg ενέσιμη ντουραγλουτίδη μία φορά την εβδομάδα ή ημερήσια ινσουλίνη glargine σε συνδυασμό με ινσουλίνη lispro. Η HbA1c στις 26 εβδομάδες ήταν η κύρια έκβαση, με περιθώριο μη κατωτερότητας 0,4%, ενώ τα δευτερεύοντα αποτελέσματα περιελάμβαναν τιμές eGFR και UACR. Με τη χορήγηση ντουραγλουτίδης 1,5

και 0,75 mg, τα επίπεδα eGFR ήταν σημαντικά υψηλότερα έναντι της ινσουλίνης glargine. Επιπλέον, σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine η χορήγηση ντουραγλουτίδης 1,5 mg και 0,75 mg δεν μείωσε σημαντικά την UACR μετά από 52 εβδομάδες. Η συχνότητα εμφάνισης ΤΣΧΝΝ ήταν 38: 8 (4%) από 192 συμμετέχοντες που έλαβαν ντουραγλουτίδη 1,5 mg, 14 (7%) από τους 190 συμμετέχοντες που έλαβαν ντουραγλουτίδη 0,75 mg και 16 (8%) από 194 συμμετέχοντες που έλαβαν ινσουλίνη glargine.⁴⁴

Τα αποτελέσματα της μελέτης AWARD-7 έδειξαν ότι η χορήγηση ντουραγλουτίδης μία φορά την εβδομάδα προκάλεσε σημαντικές βελτιώσεις στον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή XNN, με αποτελεσματικότητα παρόμοια με αυτή της καθημερινής χορήγησης ινσουλίνης glargine. Με βάση τις δευτερεύουσες αναλύσεις τελικού σημείου, στις 52 εβδομάδες η ντουραγλουτίδη μείωσε την πτώση του eGFR σε ασθενείς με ΣΔ2 και μέτρια έως σοβαρή XNN σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine. Η μελέτη ήταν η πρώτη που έδειξε σαφείς επιδράσεις ενός αγωνιστή GLP-1R στο eGFR σε ασθενείς με ΣΔ2 και μέτρια έως σοβαρή XNN.^{17,45,46}

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα ευρήματα, τα αποτελέσματα της τελευταίας μελέτης FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly) που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της υποδόριας χορήγησης σεμαγλουτίδης σε δόση του 1,0 mg μία φορά την εβδομάδα σε ασθενείς με ΣΔ 2 και XNN για την πρόληψη της νεφρικής ανεπάρκειας, της σημαντικής νεφρικής απώλειας και του θανάτου από νεφρικά ή καρδιαγγειακά αίτια ήταν αξιοσημείωτα. Αυτή η μελέτη με στόχο τη νεφρική έκβαση διαπίστωσε ότι η δόση του 1,0 mg μία φορά την εβδομάδα της σεμαγλουτίδης μείωσε σημαντικά το πρωτογενές καταληκτικό σημείο κατά 24%. Μείωσε επίσης τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (HR, 0,71, 95% CI, 0,56 έως 0,89) ενώ επιβράδυνε την ετήσια απώλεια της νεφρικής λειτουργίας κατά μέσο όρο 1,16 ml ανά λεπτό ανά 1,73 m². Επίσης στις 104 εβδομάδες, ο UACR μειώθηκε κατά 12% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, σε σύγκριση με 40% στην ομάδα της σεμαγλουτίδης. Μια εκ των υστέρων post-hoc ανάλυση της μεταβολής του eGFR με βάση την κρεατινίνη από την έναρξη έως την 104η εβδομάδα έδειξε σχεδόν πανομοιότυπη διαφορά −3,30 ml ανά λεπτό ανά 1,73 m² (95% CI, 2,43 έως 4,17). Μια δια-

φορά 4,10 kg στο σωματικό βάρος (95% CI, 3,65 έως 4,56) παρατηρήθηκε μεταξύ των ομάδων σεμαγλουτιδης και εικονικού φαρμάκου στην 104η εβδομάδα. Η μέση μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν 0,81 ποσοστιαίες μονάδες μεγαλύτερη από ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (95% CI, 0,72 έως 0,90) και η μέση μείωση της συστολικής ΑΠ ήταν 2,23 mmHg μεγαλύτερη από ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (95% CI, 1,13 έως 3,33). Ωστόσο, η μέση μείωση της διαστολικής ΑΠ ήταν 0,78 mmHg μεγαλύτερη (95% CI, 0,16 έως 1,41) με εικονικό φάρμακο σε σχέση με τη σεμαγλουτιδίη. Αυτά τα οφέλη θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν σημαντικούς μεσολαβητές των κλινικών επιδράσεων της σεμαγλουτιδης στους νεφρούς, τα καρδιαγγειακά συμβλήματα και τα αποτελέσματα επιβίωσης μεταξύ ασθενών υψηλού κινδύνου. Με δεδομένα τα καθησυχαστικά ευρήματα ασφάλειας υποστηρίζεται ένας σημαντικός θεραπευτικός ρόλος της σεμαγλουτιδης στον εξεταζόμενο πληθυσμό.⁴⁷

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασθενείς με ΣΔ2 και ΧΝΝ διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά και νεφρικά συμβλήματα και απαιτούν μια πιο σύνθετη προσέγγιση. Οι GLP-1RAs μπορούν να παίξουν έναν σημαντικό θεραπευτικό ρόλο σε αυτό το πεδίο, καθυστερώντας την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, μειώνοντας τον κίνδυνο νεφρικής ανεπάρκειας, καθώς και τη θνησιμότητα από νεφρική και καρδιαγγειακή νόσο. Η πιο πρόσφατη μελέτη FLOW επιβεβαίωσε τις ευεργετικές επιδράσεις της σεμαγλουτιδης στα νεφρικά και καρδιαγγειακά αποτελέσματα επιβίωσης μεταξύ ασθενών με ΣΔ2 και ΧΝΝ και υποστηρίζει τη χορήγηση των GLP-1RA σε αυτόν τον πληθυσμό.

SUMMARY

G. Doumani, P. Theophilis, V. Tsimichodimos, D. Smirloglou, R.G. Kalaitzidis

GLP 1 receptor antagonists and diabetic kidney disease. Another therapeutic tool for our patients.

Arterial Hypertension 2024; 33: 213-221.

Kidney disease is a public health problem affecting 10% of the population worldwide with an ever-increasing incidence and significant morbidity and mortality. Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) is a chronic disease with several complications and with an incidence that is increasing worldwide. It remains the leading cause of chronic kidney disease (CKD), associated with a high risk for cardiovascular (CVD)

events, end-stage renal disease (ESRD), and significant morbidity and mortality.

In recent decades, new therapeutic regimens aim to slow the progression of CKD with considerable success. However, despite new advances in patient treatment, persistent progressive loss of renal function, death from complications of T2DM and CKD warrant investigation into additional therapeutic interventions. In the past decades, inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system have played an important role as the treatment of choice. In addition, sodium-glucose co-transporter inhibitors, 2 together with finerenone showed an impressive ability to reduce the progression of kidney disease and cardiovascular events in diabetic patients with chronic kidney disease and ultimately changed the natural history of the disease.

In this review it is argued that glucagon peptide-type 1 (GLP-1) receptor antagonists may also play a special, additional role and could be another tool in this field. The recently published FLOW study confirmed the multiple beneficial clinical effects of GLP-1 receptors on kidney, cardiovascular events, and survival in high-risk patients treated with semaglutide and supports an important role for this class of drugs in this population. Given their increasing use, a larger-scale evaluation of their therapeutic effect as well as the possible risks from their use is required.

Key-words: glucagon-like peptide-1 receptor antagonists, chronic kidney disease, diabetes mellitus, FLOW Study

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bikbov B, Purcell CA, Levey AS, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 2020; 395(10225): 709-33. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3
2. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022; 65(12): 1925-66. doi:10.1007/s00125-022-05787-2
3. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes. *Journal of the American Society of Nephrology* 2013; 24(2): 302-8. doi:10.1681/ASN.2012070718
4. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2017; 12(12): 2032-45. doi:10.2215/CJN.11491116
5. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2024; 105(4): S117-S314. doi:10.1016/j.kint.2023.10.018
6. Theofilis P, Vordoni A, Kalaitzidis RG. Novel therapeutic approaches in the management of chronic kidney disease: a narrative review. *Postgrad Med.* 2023; 135(6): 543-50. doi:10.1080/00325481.2023.2233492
7. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in

- Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(12): 861-9. doi:10.1056/NEJMoa011161
8. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2001; 345(12): 851-60. doi:10.1056/NEJMoa011303
 9. ElSayed NA, Aleppo G, Bannuru RR, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes – 2024. Diabetes Care* 2024;47(Supplement_1): S219-S230. doi:10.2337/dc24-S011
 10. Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022; 102(5): S1-S127. doi:10.1016/j.kint.2022.06.008
 11. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(15): 1436-46. doi:10.1056/NEJMoa2024816
 12. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine* 2023; 388(2): 117-27. doi:10.1056/NEJMoa2204233
 13. Chen W, Zheng L, Wang J, Lin Y, Zhou T. Overview of the safety, efficiency, and potential mechanisms of finerenone for diabetic kidney diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14. doi:10.3389/fendo.2023.1320603
 14. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2105-14. doi:10.1093/eurheartj/ehw132
 15. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2021; 385(24): 2252-63. doi:10.1056/NEJMoa2110956
 16. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 333-44. doi:10.1159/000503713
 17. Greco E, Russo G, Giandalia A, Viazi F, Pontremoli R, De Cosmo S. GLP-1 Receptor Agonists and Kidney Protection. *Medicina (B Aires)* 2019; 55(6): 233. doi:10.3390/medicina55060233
 18. Michos ED, Bakris GL, Rodbard HW, Tuttle KR. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: A review of their kidney and heart protection. *Am J Prev Cardiol* 2023; 14: 100502. doi:10.1016/j.ajpc.2023.100502
 19. Thomas MC, Coughlan MT, Cooper ME. The postprandial actions of GLP-1 receptor agonists: The missing link for cardiovascular and kidney protection in type 2 diabetes. *Cell Metab* 2023; 35(2): 253-73. doi:10.1016/j.cmet.2023.01.004
 20. La Barre, J. Sur Les Possibilités d'un Traitement Du Diabète Par L'incrétine. *Bull. Acad. R. Med. Belg* 1932, 12, 620-634.
 21. Yu JH, Park SY, Lee DY, Kim NH, Seo JA. GLP-1 receptor agonists in diabetic kidney disease: current evidence and future directions. *Kidney Res Clin Pract* 2022; 41(2): 136-49. doi:10.23876/j.krcp.22.001
 22. Thomas MC. The potential and pitfalls of GLP-1 receptor agonists for renal protection in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2017; 43: 2S20-2S27. doi:10.1016/S1262-3636(17)30069-1
 23. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of Incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131-57. doi:10.1053/j.gastro.2007.03.054
 24. Goldney J, Sargeant JA, Davies MJ. Incretins and microvascular complications of diabetes: neuropathy, nephropathy, retinopathy and microangiopathy. *Diabetologia* 2023; 66(10): 1832-45. doi:10.1007/s00125-023-05988-3
 25. Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(4): 479-86. doi:10.1016/j.beem.2009.03.004
 26. Hendaro H, Inoguchi T, Maeda Y, et al. GLP-1 analog liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. *Metabolism* 2012; 61(10): 1422-34. doi:10.1016/j.metabol.2012.03.002
 27. Koderá R, Shikata K, Kataoka HU, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist ameliorates renal injury through its anti-inflammatory action without lowering blood glucose level in a rat model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(4): 965-78. doi:10.1007/s00125-010-2028-x
 28. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology* 2014; 155(4): 1280-90. doi:10.1210/en.2013-1934
 29. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Induces Natriuresis in Healthy Subjects and in Insulin-Resistant Obese Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 3055-61. doi:10.1210/jc.2003-031403
 30. Farr S, Taher J, Adeli K. Glucagon-Like Peptide-1 as a Key Regulator of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Fasting and Postprandial States. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets* 2014; 14(2): 126-36. doi:10.2174/1871529X14666140505125300
 31. Lee YS, Jun HS. Anti-Inflammatory Effects of GLP-1-Based Therapies beyond Glucose Control. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 1-11. doi:10.1155/2016/3094642
 32. Deb DK, Bao R, Li YC. Critical role of the cAMP-PKA pathway in hyperglycemia induced epigenetic activation of fibrogenic program in the kidney. *The FASEB Journal* 2017; 31(5): 2065-75. doi:10.1096/fj.201601116R
 33. Vinué Á, Navarro J, Herrero-Cervera A, et al. The GLP-1 analogue lixisenatide decreases atherosclerosis in insulin-resistant mice by modulating macrophage phenotype. *Diabetologia* 2017; 60(9): 1801-12. doi:10.1007/s00125-017-4330-3
 34. Sourris KC, Ding Y, Maxwell SS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor signaling modifies the extent of diabetic kidney disease through dampening the receptor for advanced glycation end products-induced inflammation. *Kidney Int* 2024; 105(1): 132-49. doi:10.1016/j.kint.2023.09.029
 35. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(4): 311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827

36. Davies MJ, Bain SC, Atkin SL, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Versus Placebo as Add-on to Glucose-Lowering Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment (LIRA-RENAL): A Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2016; 39(2): 222-30. doi:10.2337/dc14-2883
37. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(19): 1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141
38. Perkovic V, Bain S, Bakris G, et al. FP482EGFR loss with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue treatment: Data from SUSTAIN 6 and LEADER. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2019, 34, FP482 *Nephrology Dialysis Transplantation* doi:10.1093/ndt/ gfz106.FP482
39. Perkovic V, Bain S, Bakris G, et al. FP483EFFECTS of semaglutide and liraglutide on urinary albumin-to-creatinine ratio (UACR) – A pooled analysis of sustain 6 and leader. *Nephrol. Dial. Transplant* 2019, 34, FP483. doi:10.1093/ndt/gfz106.FP483
40. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(23): 2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225
41. Muskiet MHA, Wheeler DC, Heerspink HJL. New pharmacological strategies for protecting kidney function in type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7(5): 397-412. doi:10.1016/S2213-8587(18)30263-8
42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(13): 1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917
43. Bethel MA, Mentz RJ, Merrill P, et al. Renal Outcomes in the EXENatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes* 2018; 67(Supplement_1). doi:10.2337/db18-522-P
44. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6(8): 605-17. doi:10.1016/S2213-8587(18)30104-9
45. Georgianos PI, Vaios V, Roumeliotis S, Leivaditis K, Eleftheriadis T, Liakopoulos V. Evidence for Cardio-renal Protection with SGLT-2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Diabetic Kidney Disease. *J Pers Med* 2022; 12(2): 223. doi:10.3390/jpm12020223
46. Vitale M, Haxhi J, Cirrito T, Pugliese G. Renal protection with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 54: 91-101. doi:10.1016/j.coph.2020.08.018
47. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2024; 391(2): 109-21. doi:10.1056/NEJMoa2403347



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2024-2025

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

25ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 6-8 Νοεμβρίου 2025, Makedonia Pallas, Θεσσαλονίκη

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Μετεκπαιδευτικά σεμινάρια 2025

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

9ο Σχολείο Υπέρτασης, Απρίλιος 2025

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ημέρες Υπέρτασης 2025

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΑ ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

24ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 5-9 Νοεμβρίου 2024, Αθήνα

23ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 5-7 Οκτωβρίου 2023,

Ξενοδοχείο «Μακεδονία Παλλιάς», Θεσσαλονίκη

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

34η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης

27/01/2024, 24/02/2024, 20/04/2024, 18/05/2024, 5/10/2024, 07/12/2024

33η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης 25/02/2023,

18/03/2023, 06/05/2023, 30/09/2023, 11/11/2023, 09/12/2023

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

8ο Σχολείο Υπέρτασης, 1-4 Φεβρουαρίου 2024, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

19ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 7-8 Σεπτεμβρίου 2024, Λευκάδα

18ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 28-30 Ιουνίου 2024, Naxos Resort Beach Hotel, Νάξος

17ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 28-30 Μαρτίου 2024, Λίμνη Πλαστήρα

Πληροφορίες:

▶ Γραμματεία ΕΕΥ, Αθήνα, Τηλ.: 210-6469358, 210-6400767

E-mail: gramatia.hypertasi@gmail.com

▶ Γραμματεία ΕΕΥ, Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310-225508

E-mail: hypertasi.thess@gmail.com