



*Σύγκριση της επίδρασης της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, εκτιμώμενη με μικρονευρογραφία, στη μακροχρόνια ρύθμιση της συστολικής αρτηριακής πίεσης υπερτασικών ασθενών με ή χωρίς μη-αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος

Ν. Κακούρη¹

Ι. Ανδρίκου¹

Δ. Κωνσταντινίδης¹

Ε. Σιάφης¹

Ε. Μαντά¹

Κ. Θωμόπουλος¹

Κ. Δημητριάδης¹

Χ. Παπαγεωργίου¹

Σ. Παπαγεωργίου¹

Χ. Φιλίππου¹

Ι. Ζαμάνης¹

Χ. Φραγκούλης¹

Μ. Κουλλιάς¹

Π. Τσιούφης¹

Μ. Σταθουλοπούλου¹

Δ. Τούσουλης¹

Κ. Τσιούφης¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΣΚΟΠΟΣ

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) αποτελεί τη σημαντικότερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Υπολογίζεται πως ο παγκόσμιος επιπολασμός της ΜΑΛΝΗ είναι 30% ενώ αποτελεί τη δεύτερη κυριότερη αιτία για μεταμόσχευση ήπατος^{1,2}. Χαρακτηρίζεται από συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων ως σταγόνες λιπιδίων σε ποσοστό >5% του συνόλου των ηπατοκυττάρων σε άτομα χωρίς ιστορικό κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης (άνδρες: 3 μονάδες/ημέρα, γυναίκες: 2 μονάδες/ημέρα) ούτε άλλη αιτία ηπατικής νόσου. Το φάσμα της ΜΑΛΝΗ περιλαμβάνει την απλή στεάτωση και τη μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα

(ΜΑΣΗ), η οποία χαρακτηρίζεται από φλεγμονή, διόγκωση ηπατοκυττάρων και ίνωση. Η ΜΑΣΗ μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Το gold standard για τη διάγνωση της ΜΑΛΝΗ είναι η βιοψία ήπατος, καθώς όμως αποτελεί επεμβατική μέθοδο, η διάγνωση τίθεται με απεικονιστικές μεθόδους, κυρίως με το υπερηχογράφημα ήπατος το οποίο αναδεικνύει αύξηση της ηχογένειας αυτού³. Η ΜΑΛΝΗ θεωρείται η κλινική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου στο ήπαρ καθώς μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά όπως η κεντρικού τύπου παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II, η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση⁴. Η αυξημένη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) αποτελεί έναν από τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης⁵,

* Η παρούσα εργασία έχει πάρει βραβείο από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Μονάδα Υπέρτασης, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝ Ιπποκράτειο, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Νίκη Κακούρη • Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα • Τ.Κ. 11527 • Τηλ.: +30 6949556907 • E-mail: kakouri.niki@gmail.com

Πίνακας 1. Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά πληθυσμού στην αρχική επίσκεψη.

Παράμετροι	ΜΑΛΝΗ (n = 74)	Control (n = 67)	p-value
Ηλικία (έτη)	53 ± 10	57 ± 9	0,01
Φύλο (άρρεν, %)	55,6	31,6	0,006
Κάπνισμα (ναι)	61,7	50,9	0,38
ΔΜΣ (kg/m ²)	33 ± 4	26 ± 3	<0,001
Γλυκόζη (mg/dL)	98 ± 21	89 ± 16	0,12
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	190 ± 31	194 ± 93	0,54
HDL (mg/dL)	47 ± 9	58 ± 12	<0,001
LDL (mg/dl)	119 ± 26	116 ± 30	0,59
Τριγλυκερίδια (mg/dL)	133 ± 50	100 ± 40	<0,04
HOMA IR index	3,1 ± 2	1,7 ± 1	<0,001
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	90 ± 17	89 ± 15	0,69
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	141 ± 14	140 ± 12	0,79
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	89 ± 10	90 ± 9	0,44
ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)	141 ± 10	136 ± 9	0,03
ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)	83 ± 9	84 ± 8	0,36
MSNA (ριπές ανά λεπτό)	50 ± 9	36 ± 8	<0,04

Οι τιμές παρουσιάζονται ως μέσος όρος ± SD ή διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) για συνεχόμενες μεταβλητές ή αριθμός (ποσοστό) για κατηγορικές μεταβλητές.

Συντομογραφίες: ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, LDL: Low Density Lipoprotein (Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη), HDL: High Density Lipoprotein (Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεΐνη), HOMA IR index: Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (Δείκτης αντίστασης στη δράση ινσουλίνης), eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης), ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, MSNA: Muscle Sympathetic Nerve Activity (δραστηριότητα των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νεύρων των μυών)

καθώς και ινσουλινοαντίστασης, που αποτελεί σημαντικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό για την παρουσία ΜΑΛΝΗ.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως εκτιμήθηκε με τη μικρονευρογραφία, στα επίπεδα της συστολικής αρτηριακής πίεσης, σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών, σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς ΜΑΛΝΗ.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

141 υπερτασικοί ασθενείς (μέση ηλικία 55 ± 10 έτη, 66 άνδρες) χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου II ή ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου που δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή υποβλήθηκαν αρχικά σε μετρήσεις ΑΠ ιατρείου καθώς και 24ωρη περιπατητική καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (Ambulatory Blood Pressure Monitoring – ABPM). Ο ορισμός της υπέρτασης βασίστηκε στις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες⁵, δηλαδή συστολική ΑΠ ιατρείου ≥ 140

mmHg ή/και διαστολική ΑΠ ιατρείου ≥ 90 mmHg και 24ωρη συστολική ΑΠ ≥ 130 mmHg ή/και διαστολική ≥ 80 mmHg και οι μετρήσεις έγιναν με πιστοποιημένα ταλαντωσιμετρικά πιεσόμετρα βραχίονα με κατάλληλη περιχειρίδα (SpaceLabs 90207) κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης ημέρας. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με μεσοδιάστημα 20 λεπτών κατά τη διάρκεια της ημέρας και 30 λεπτών κατά τη διάρκεια της νύχτας για 24 ώρες (απαραίτητες τουλάχιστον 20 έγκυρες μετρήσεις στη διάρκεια της ημέρας και 7 στη διάρκεια της νύχτας). Η ΜΑΛΝΗ διαγνώστηκε με υπερηχογράφημα ήπατος και στη συνέχεια οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι της ΜΑΛΝΗ. Τα επίπεδα διέγερσης του ΣΝΣ εκτιμήθηκαν στην αρχική επίσκεψη με την άμεση καταγραφή της δραστηριότητας των απαγωγών μεταγαγγλιακών συμπαθητικών νεύρων των μυών (Muscle Sympathetic Nerve Activity – MSNA), βάσει καθιερωμένης τεχνικής (μικρονευρογραφία). Όλοι τέθηκαν στη βέλτιστη αντιυπερτα-

σική αγωγή σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και σε 6 μήνες τέθηκε σε όλους τους ασθενείς εκ νέου 24ωρο ABPM.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο του πληθυσμού, οι υπερτασικοί με ΜΑΛΝΗ ($n = 74$) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($n = 67$) ήταν νεότεροι (53 ± 10 έναντι 57 ± 9 έτη, αντίστοιχα, $p = 0,01$) και είχαν πιο αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (33 ± 4 έναντι 26 ± 3 kg/m^2 , $p < 0,001$). Επίσης, είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη μέση συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) στο ABPM της αρχικής επίσκεψης (141 ± 10 vs 136 ± 9 mmHg , $p < 0,03$) ενώ δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στη μέση διαστολική πίεση. Οι ασθενείς με λιπώδες ήπαρ είχαν υψηλότερα τριγλυκερίδια (133 ± 50 έναντι 100 ± 40 mg/dl , $p < 0,04$) καθώς και δείκτη Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance – HOMA-IR ($3,1 \pm 2$ vs $1,7 \pm 1$, $p < 0,001$), ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ολική χοληστερόλη και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης ($p = \text{ns}$). Επιπλέον, οι υπερτασικοί ασθενείς με ΜΑΛΝΗ είχαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αυξημένα επίπεδα MSNA συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (50 ± 9 έναντι 36 ± 8 ριπές ανά λεπτό , αντίστοιχα, $p < 0,04$). Επίσης, η ομάδα ελέγχου είχε καλύτερη ρύθμιση της μέσης ΣΑΠ στο ABPM 6μήνου (ρυθμισμένο το 66% της ομάδας ελέγχου vs 28% της ομάδας ΜΑΛΝΗ), καθώς και χαμηλότερη τιμή μέσης ΣΑΠ στο 6μηνο (123 ± 12 vs 135 ± 13 mmHg , ομάδα ελέγχου vs ΜΑΛΝΗ αντίστοιχα, $p < 0,04$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη αξιολογήθηκε η επίδραση της διέγερσης του ΣΝΣ στη μακροχρόνια ρύθμιση της

αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς με ή χωρίς ΜΑΛΝΗ. Ως αποτέλεσμα φάνηκε πως η παρουσία ΜΑΛΝΗ σχετίζεται με υψηλότερη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όπως αντικατοπτρίζεται από το MSNA, καθώς και με δυσκολία ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης σε ένα follow up παρακολούθησης 6 μηνών. Τα ευρήματα αυτά μπορούν εν μέρει να εξηγήσουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο υπερτασικών ασθενών με ΜΑΛΝΗ και την ανάγκη στενότερης παρακολούθησης αυτής της ομάδας ασθενών για την κατάλληλη ρύθμιση όλων των κλασσικών παραγόντων κινδύνου με σκοπό τη μείωση πιθανότητας εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* 2023 Apr 1; 77(4): 1335-47.
2. Stepanova M, Younossi ZM. Independent Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease in the US Population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(6): 646-50.
3. Pouwels S, Sakran N, Graham Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord* 2022 Mar 14; 22(1): 63.
4. Zarghamravanbakhsh P, Frenkel M, Poretsky L. Metabolic causes and consequences of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabol Open* 2021 Nov 16; 12: 100149.
5. McEvoy JW, McCarthy CP, McCarthy, Bruno RM, et al. ESC Scientific Document Group, 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO), *Eur Heart J* 2024 Oct 7; 45 (38): 3912-4018.