

*Βιοδείκτες στην αρτηριακή υπέρταση: Μύθοι, διερεύνηση της χρησιμότητας και χαρτογράφηση μελλοντικών προοπτικών

Σ. Δρογκάρης¹

Δ. Πολύζος¹

Π. Ηλιάκης¹

Χ. Φραγκούλης¹

Μ. Σταθουλοπούλου¹

Ε. Σιάφης¹

Μ. Κουρεμέτη¹

Δ. Κωνσταντινίδης¹

Κ. Τσιούφης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση παραμένει ο κυριότερος αναστρέψιμος παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα και νοσηρότητα. Παρά την πληθώρα των διαθέσιμων μέσων για τη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, το ποσοστό μη επαρκούς ρύθμισής της παραμένει ανησυχητικά υψηλό. Ο πολυπαραγοντικός χαρακτήρας της αρτηριακής υπέρτασης συνέβαλε διαχρονικά στην αναζήτηση βιοδεικτών και παραμέτρων με στόχο την έγκαιρη διάγνωσή της, την αναγνώριση βλάβης σε όργανα-στόχους, τη διαστρωμάτωση καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και την παρακολούθηση ανταπόκρισης σε αγωγή. Ο αριθμός ωστόσο βιοδεικτών με αναγνωρισμένη κλινική αξία είναι πολύ περιορισμένος. Από τις κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται η χρήση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης, του λόγου μικρολευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, ο δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, ο δείκτης όγκου αριστερού κόλπου, ο δείκτης Sokolow-Lyon και τα κριτήρια Cornell. Βιοδείκτες όπως τα επίπεδα ουρικού οξέος και CRP παρουσιάζουν πολύ περιορισμένη χρήση στη διαχείριση των υπερτασικών ασθενών. Παράλληλα, η κεντρική αρτηριακή πίεση και η μικρονευρογραφία εφαρμόζονται κυρίως στα πλαίσια κλινικών μελετών. Μικρές κλίμακας μελέτες με χρήση πρωτεωμικής ανάλυσης παρέχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, με την ανάδειξη πρωτεϊνικών δομών ως πιθανών βιοδεικτών. Στόχος για μελλοντική έρευνα παραμένει η αποσαφήνιση βιοδεικτών που συμβάλλουν στη διαχείριση της υπέρτασης και προσφέρουν δυνατότητα για εξατομίκευση της αντιμετώπισης του υπερτασικού ασθενούς.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, βιοδείκτες, ιατρική ακριβείας, προγνωστικός ρόλος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περισσότερα από 100 έτη έχουν περάσει από τότε που στις ΗΠΑ συσχετίστηκε η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) με την αυξημένη θνητότητα. Ωστόσο, η ΑΥ παραμένει ακόμα το κύριο αίτιο θνησιμότητας και νοσηρότητας παγκοσμίως, καθώς και ο κύριος αναστρέψιμος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση καρ-

διαγγειακών νοσημάτων. Ο επιπολασμός της εκτιμάται σε 30%-45% στον γενικό πληθυσμό¹, σημειώνοντας συνεχώς ανοδική πορεία, η οποία οφείλεται αφενός στην αύξηση του μέσου όρου ηλικίας και αφετέρου στην υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής, που χαρακτηρίζεται από αυξημένη κατανάλωση άλατος και μειωμένη σωματική δραστηριό-

* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ Ιπποκράτειο

✉ **Αλληλόγραφια:** Σωτήριος Δρογκάρης • Ατρείδων 9 • ΤΚ 116 31, Αθήνα • Τηλ.: +30 6942203728 • E-mail: dsotiris@gmail.com

τητα. Η ΑΥ προκαλεί δυνητικά μη αναστρέψιμες βλάβες σε όργανα-στόχους, συμπεριλαμβανομένων του καρδιαγγειακού συστήματος, του κεντρικού νευρικού συστήματος και των νεφρών. Ευθύνεται λοιπόν για 9,4 εκατομμύρια θανάτους ετησίως, για το 45% των θανάτων οφειλόμενων σε καρδιαγγειακά αίτια και το 51% αυτών που οφείλονται σε αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια². Παρά την πληθώρα των διαθέσιμων, φαρμακευτικών και μη, μέσων για την αντιμετώπισή της, το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών που δεν έχουν επιτύχει τον στόχο της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) παραμένει ανησυχητικά υψηλό. Το ποσοστό αυτό μάλιστα βαίνει αυξανόμενο λόγω και των τελευταίων κατευθυντήριων οδηγιών που συνιστούν ακόμα χαμηλότερους στόχους^{3,4}. Η αδράνεια των ιατρών, η πολυφαρμακία και η χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών στα θεραπευτικά σχήματα και τις υγιεινοδιαιτητικές συστάσεις αποτελούν τα κύρια αίτια μη επίτευξης των θεραπευτικών στόχων.

Όπως είχε περιγραφεί και από τον Irvine Page, η ΑΥ αποτελεί ένα μωσαϊκό ετερογενών μηχανισμών που συμβάλλουν αφενός στην εμφάνισή της και καθορίζουν αφετέρου την ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Την τελευταία δεκαετία, με την εξέλιξη των μοριακών και βιοϊατρικών επισημών, μέσω της ιατρικής ακριβείας, το ερευνητικό στόχαστρο απομακρύνεται από το “one size fits all” μοτίβο στην αντιμετώπιση της ΑΥ και επικεντρώνεται στην εξατομικευμένη ως προς τον εκάστοτε ασθενή αντιμετώπιση και σε όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν το φαινότυπο και συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΑΥ και των βλαβών σε όργανα-στόχους. Απαραίτητη προϋπόθεση στην εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας είναι η ανάδειξη βιοδεικτών ικανών να αναγνωρίζουν υγιή άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ, να μπορούν έγκαιρα να ανιχνεύουν βλάβη σε όργανα-στόχους καθώς και να προβλέπουν την ανταπόκριση στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Απώτερος σκοπός παραμένει η έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματικότερη θεραπεία των υπερτασικών ασθενών, οδηγώντας σε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνητότητας^{5,6}.

ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Θα μπορούσε να θεωρηθεί ότι τα επίπεδα της ΑΠ αποτελούν τον βασικότερο βιοδείκτη της ΑΥ, εφόσον η ΑΠ αποτελεί παγκοσμίως τον βιοδείκτη για τη διάγνωση της ΑΥ, καθώς και το μέτρο παρακολούθησης των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η μεί-

ωση της νοσηρότητας και θνησιμότητας που προκύπτει από τη μείωση των επιπέδων της ΑΠ είναι πλέον τεκμηριωμένη από πολλαπλές κλινικές μελέτες, όπου η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 10 mmHg μεταφράζεται σε 22% μείωση εμφάνισης οξέος στεφανιαίου συνδρόμου και σε 41% μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων⁷⁻¹⁴.

Ωστόσο, η αδιαμφισβήτητη χρησιμότητα των επιπέδων της ΑΠ στην πρόγνωση και διαχείριση των υπερτασικών ασθενών μπορεί να ενισχυθεί με την ταυτόχρονη χρήση ειδικότερων βιοδεικτών, με σκοπό την εξατομικευμένη αντιμετώπισή τους. Πολλαπλοί βιοδείκτες έχουν περιγραφεί, με στόχο την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της ΑΥ και την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων, οι οποίοι μπορούν να χωριστούν σε δύο κατηγορίες, τους κυκλοφορούντες σε βιολογικά υγρά και τις μη επεμβατικά μετρήσιμες παραμέτρους¹⁵.

A. ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΕΣ ΣΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΥΓΡΑ

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης – κυστατίνη C

Η τιμή της κρεατινίνης ορού και ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (eGFR) αποτελούν τους πιο ευρέως χρησιμοποιούμενους βιοδείκτες στην εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΑΥ. Η ΑΥ και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) παρουσιάζουν αμφίδρομη σχέση, καθώς η ΑΥ μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση και εξέλιξη της ΧΝΝ μέσω αυξημένης σπειραματικής πίεσης, ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ ταυτόχρονα η ΧΝΝ μπορεί να επιδεινώσει την ΑΥ λόγω υπερφόρτωσης όγκου και άλατος, μειωμένης διαθεσιμότητας μονοξειδίου του αζώτου που οδηγεί σε αγγειοσυστολή και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με παρουσία φλεγμονής και ίνωσης¹⁶. Καθώς η κρεατινίνη ορού αποτελεί παραπροϊόν του μυϊκού καταβολισμού, επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τη φυλή και τη μυϊκή μάζα, με αποτέλεσμα να μην παρέχει αξιόπιστη εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Η χρήση αλγορίθμων υπολογισμού του eGFR, με πιο διαδεδομένους τους Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) και Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) παρέχει ακριβέστερη εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας. Οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες στην ΑΥ και στη διαχείριση της χρόνιας νεφρικής νόσου συνιστούν τη χρήση του CKD-EPI, καθώς

προσφέρει καλύτερη εκτίμηση του GFR, αν και η ακρίβειά του δεν διαφέρει κατά πολύ σε σχέση με τον MDRD^{17,18}. Η σχέση eGFR και καρδιαγγειακού κινδύνου έχει περιγραφεί εκτενώς. Οι άρρηνες ασθενείς με eGFR < 60 mL/min/1,73 m² παρουσιάζουν σχεδόν διπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη δεκαετία, ενώ η μείωση του eGFR κατά τουλάχιστον 20% σε διάστημα 18 μηνών συσχετίστηκε με 2,5 φορές αύξηση της καρδιαγγειακής θνησιμότητας καθώς και 1,5 φορά αύξηση της ολικής θνητότητας σε 15 έτη παρακολούθησης^{19,20}.

Ένας νεότερος βιοδείκτης, η κυστατίνη C, μία πρωτεΐνη που παράγεται από όλα τα εμπύρνα κύτταρα και μεταβολίζεται στα εγγύς σωληνάκια του νεφρώνα, φαίνεται να αποτελεί καλύτερο δείκτη εκτίμησης της νεφρικής λειτουργίας καθώς δεν χαρακτηρίζεται από τη μεταβλητότητα που παρουσιάζει η κρεατινίνη ορού^{21,22}. Δεδομένα από τη μελέτη Heart and Soul υποστηρίζουν τη γραμμική σχέση στην αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης με την αύξηση της κυστατίνης-C (αύξηση 1,19 ± 0,55 mmHg ανά 0,4 mg/L αύξηση της κυστατίνης C, P = 0,03) σε όλο το φάσμα της νεφρικής λειτουργίας, σε αντίθεση με την κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) η οποία ανέδειξε συσχέτιση με την αύξηση της ΣΑΠ μόνο επί CrCl < 60 ml/min (6,4 ± 2,13 mmHg αύξηση ανά 28 mL/min μείωση της CrCl, P = 0,003)²³.

Η μέτρηση επιπέδων κυστατίνης C ορού έχει πλέον καθιερωθεί και υποστηρίζεται από πολλαπλά εργαστήρια παγκοσμίως, ωστόσο το υψηλό κόστος και η ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων, όπως η μη ειδική χρόνια φλεγμονή, καθιστούν τη χρήση της περιορισμένη. Στην κλινική πράξη ο eGFR, με όποιο τρόπο και αν υπολογιστεί, παραμένει χρήσιμος βιοδείκτης στην εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης ΑΥ στον γενικό πληθυσμό αλλά και στη διαστρωμάτωση κινδύνου στους υπερτασικούς ασθενείς²⁴.

Λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων

Ο λόγος αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων (ACR) αποτελεί διαδεδομένη εξέταση εκλογής σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση νεφρικής βλάβης, καθώς αποτελεί μια πιο πρακτική εναλλακτική σε σχέση με τη μέτρηση αλβουμίνης ούρων 24ώρου, διότι υπολογίζεται σε τυχαίο δείγμα ούρων, κατά προτίμηση των πρώτων πρωινών. Τόσο η μικρολευκωματινουρία (30 mg/g < ACR < 300 mg/g) όσο και η πρωτεϊνουρία (ACR > 300 mg/g) έχουν συσχετιστεί με την ΑΥ και την επίδρασή τους στο καρ-

διαγγειακό και νεφρικό σύστημα, με τη μικρολευκωματινουρία να υποδηλώνει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που μπορεί να προηγείται της εμφάνισης ΑΥ, ενώ στην πρωτεϊνουρία υπάρχει πλέον εγκατεστημένη νεφρική βλάβη. Περισσότερο ενδιαφέρον ωστόσο προκαλεί το γεγονός ότι ακόμα και σε φυσιολογικές τιμές ACR υπάρχει γραμμική συσχέτιση με την αύξηση της ΑΠ και επομένως αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ²⁵. Έτσι διαδοχικά αυξανόμενες μετρήσεις ACR θα μπορούσαν να σταθούν ως ένδειξη εφαρμογής ή εντατικοποίησης μέτρων πρόληψης της υπέρτασης, όπως η τροποποίηση υγιεινοδιαιτητικών παραγόντων και σωματικής άσκησης, σε φαινομενικά υγιείς ασθενείς²⁶. Στις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες αναγνωρίζεται η μικρολευκωματινουρία ως μια από τις βασικές υποκλινικές βλάβες της υπέρτασης και συνιστάται η μέτρηση του ACR σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς.

Ουρικό οξύ

Το ουρικό οξύ (UA) συσχετίστηκε για πρώτη φορά με την ΑΥ το 1874. Ο ρόλος του παραμένει ασαφής, ενώ αρκετές πειραματικές και κλινικές μελέτες υποδεικνύουν πως αποτελεί πιθανό μεσολαβητή φλεγμονής και οξειδωτικού στρες στην υπέρταση^{27,28}.

Μετα-ανάλυση 18 προοπτικών μελετών με 55.600 άτομα των Grayson et al., ανέδειξε ότι η υπερουριχαιμία προβλέπει την εμφάνιση υπέρτασης, με 13% υψηλότερο κίνδυνο ανά 1 mg/dL αύξηση του ουρικού οξέος ορού, με παρόμοια αποτελέσματα δοσο-εξαρτώμενης συσχέτισης σε μεταγενέστερη μετα-ανάλυση των Wang et al.^{29,30}. Αντίστοιχα δεδομένα προκύπτουν και για την εμφάνιση προϋπέρτασης σε άτομα με υπερουριχαιμία. Από κοόρτη 15.000 ασθενών, νορμοτασικοί ασθενείς με επίπεδα ουρικού οξέος 3,9 mg/dL έως 7,76 mg/dL είχαν 17% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης προϋπέρτασης στην δετία, συγκριτικά με αυτούς με χαμηλότερα επίπεδα ουρικού οξέος³¹. Οι Kuwabara et al. ανέδειξαν επίσης πως τα αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μετάβασης από την προϋπέρταση στην υπέρταση, μαζί με την προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο, τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος καθώς και τα υψηλότερα επίπεδα συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης³².

Η συσχέτιση των επιπέδων ουρικού οξέος και της ΑΥ, καθώς και των καρδιαγγειακών επιπλοκών λόγω υπέρτασης είναι ισχυρότερη για άτομα ηλικίας

κάτω των 60 ετών σε σύγκριση με τα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας³³⁻³⁵. Ο ρόλος του UA έχει ενισχυθεί από τουλάχιστον δύο μελέτες όπου η θεραπευτική παρέμβαση για τη μείωση του ουρικού οξέος μείωσε την αρτηριακή πίεση. Οι Feig et al. διαπίστωσαν ότι η χορήγηση αλλοπουρινόλης σε παχύσαρκους εφήβους οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί με ΑΥ και ουρικό οξύ ορού 6 mg/dL ή υψηλότερο, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ΣΑΠ κατά 6,3 mmHg και της ΔΑΠ κατά 4,6 mmHg³⁶. Αν και τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν ότι η υπερουριχαιμία μπορεί να είναι ένας θεραπευτικός στόχος για την πρόληψη της υπέρτασης, οι μελέτες αυτές χαρακτηρίζονται από σοβαρούς περιορισμούς, ενώ δεν αναδείχθηκε αιτιολογική σχέση μεταξύ υπερουριχαιμίας και υπέρτασης σε γενετικές μελέτες μεντελικής τυχαιοποίησης³⁷. Επί του παρόντος, οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη μέτρηση του ουρικού οξέος σε όλους τους υπέρτατους ασθενείς αλλά δεν συνιστούν τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της ασυμπτωματικής υπερουριχαιμίας.

Βιταμίνη D

Οι επιδράσεις της βιταμίνης D στο καρδιαγγειακό σύστημα αποτελούν συστηματικά αντικείμενο έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Η ενεργός μορφή της 25-υδροξυ βιταμίνης D3 είναι απαραίτητη για την ομοιοστάση του ασβεστίου και των φωσφορικών ιόντων στο σώμα. Η επιδημιολογική συσχέτιση της χαμηλής βιταμίνης D3 με την υπέρταση διαπιστώθηκε πριν από περίπου 20 χρόνια και αρκετές μελέτες παρατήρησης υποστήριξαν στη συνέχεια την αντίστροφη συσχέτισή της με την αρτηριακή πίεση³⁸. Επί χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D3, αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, νεφρικά σωληνάκια και τα T και B κύτταρα προκαλούν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αγγειακή βλάβη, όπου με τη σειρά τους οδηγούν σε αρτηριακή σκληρία, ενεργοποίηση του RAAS και αναδιαμόρφωση των ανοσολογικών και φλεγμονωδών αντιδράσεων, με αποτέλεσμα την αύξηση της ΑΠ³⁹. Ωστόσο, μελέτες υποκατάστασης της βιταμίνης D σε υπέρτατους ασθενείς έχουν οδηγήσει σε διφορούμενα αποτελέσματα⁴⁰, καθώς παρά τα κατά τεκμήριο ισχυρά επιδημιολογικά στοιχεία, αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες απέτυχαν να δείξουν όφελος από τη θεραπεία με συμπλήρωμα βιταμίνης D. Ως εκ τούτου, η τρέχουσα επιστημονική βιβλιογραφία δεν υποστηρίζει τη μέτρηση της βιταμίνης D ως διαγνωστικού ή προγνωστικού βιοδείκτη για την υπέρταση.

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη

Η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης που έχει εκτενώς μελετηθεί και στην ΑΥ. Το 2003, η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία δημοσίευσε τα όρια τιμών της υψηλής ευαισθησίας CRP (hsCRP) βασιζόμενη σε μελέτες κοόρτης σε υγιείς πληθυσμούς, για τη διαστρωμάτωση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου. Τα καθιερωμένα όρια περιλαμβάνουν χαμηλό κίνδυνο (<1,0 mg/L), ενδιάμεσο κίνδυνο (1,0-3,0 mg/L) και υψηλό κίνδυνο (>3 mg/L)⁴¹, ενώ αρκετές μελέτες στην υπέρταση έχουν αναφερθεί σε αυτές τις τιμές. Μια μεγάλη κοόρτη 15.000 υγιών γυναικών μελετήθηκε επί 8 έτη και διαπιστώθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα CRP (>3 mg/L) μαζί με αύξηση της ΑΠ ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες μελλοντικών καρδιαγγειακών επεισοδίων. Ως εκ τούτου, η CRP είχε θετική προγνωστική αξία σε όλα τα επίπεδα της ΑΠ⁴². Μελέτη των Sesso et al. που παρακολούθησε 20.000 άτομα για 8 χρόνια, εντόπισε 5.000 άτομα που εμφάνισαν ΑΥ και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες με επίπεδα CRP > 3 mg/L είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης συγκριτικά με εκείνες με χαμηλότερα επίπεδα, με δεδομένα από μεταγενέστερες μελέτες να είναι συμβατά με τα ευρήματα αυτά⁴³⁻⁴⁵. Ωστόσο, σε πρόσφατες μελέτες ασθενών μαρτύρων, διαπιστώθηκε ότι η συσχέτιση των επιπέδων CRP με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ, δε παραμένει ισχυρή μετά από προσαρμογή για το σωματικό βάρος^{46,47}, ενώ έχει τεκμηριωθεί και ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ σε άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία, η οποία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα CRP⁴⁸. Στο πλαίσιο συσχέτισης της CRP με την εμφάνιση ΑΥ ανάλογα με τα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας, έχει περιγραφεί πως οι άνδρες με μειωμένη σωματική δραστηριότητα και hs-CRP > 0,11 mg/dl, διατρέχουν 1,81 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΑΥ σε σύγκριση με αυτούς με αυξημένη σωματική δραστηριότητα και χαμηλότερη CRP⁴⁹. Τα επίπεδα της CRP έχουν επίσης συσχετιστεί με την αγγειακή σκληρία, την αθηροσκλήρωση, τις βλάβες σε όργανα-στόχους και τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ωστόσο υπάρχει ανάγκη για περισσότερα δεδομένα προκειμένου να κατανοηθεί η ανεξάρτητη προγνωστική επίδραση της hs-CRP στην υπέρταση, καθώς και να χαρακτηριστεί η επίδραση των θεραπευτικών παρεμβάσεων, ακόμη και στον τρόπο ζωής, στις μακροπρόθεσμες εκβάσεις της ΑΥ.

Ομοκυστεΐνη

Σχετικά με την υπερ-ομοκυστεϊναιμία (>10 μmol/L) έχει προταθεί πως μέσω ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αγγειακής βλάβης, προκαλεί ΑΥ και καρδιαγγειακή νόσο⁵⁰. Μεγάλες μελέτες παρατήρησης όπως οι NHANES III και SHEP κατέδειξαν ότι υπάρχει αυξημένη επίπτωση της ΑΥ σε άτομα με υψηλότερη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης^{51,52}, ωστόσο μεταγενέστερες μελέτες απέτυχαν να παρουσιάσουν παρόμοια ευρήματα^{53,54}. Επιπλέον, μια παρεμβατική κλινική δοκιμή που χρησιμοποίησε θεραπεία με βιταμίνη Β12 και φυλλικό οξύ για τη μείωση της ομοκυστεΐνης πλάσματος, δεν κατέδειξε σημαντική μείωση της αρτηριακής πίεσης, παρά τη μείωση στη συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στα 2 έτη⁵⁵. Ο ρόλος της ομοκυστεΐνης στην παθογένεια της υπέρτασης έχει τεθεί υπό αμφισβήτηση και σήμερα θεωρείται ότι υπάρχει αλληλεπίδραση μεταξύ της ηλικίας και του μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης, με αποτέλεσμα πλέον να μην αποτελεί χρήσιμο βιοδείκτη στην πρόγνωση της ΑΥ.

Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια

Τα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια (EMPs) είναι πολύπλοκες κυστιδικές δομές που αποβάλλονται από ενεργοποιημένα ή αποπτωτικά ενδοθηλιακά κύτταρα και χρησιμεύουν ως βιοδείκτες και διαβιβαστές σήματος μεταξύ οργανικών συστημάτων⁵⁶. Διαδραματίζουν αξιολογικό ρόλο στην πήξη, τη φλεγμονή, τη λειτουργία του ενδοθηλίου και την αγγειογένεση και συνεπώς διαταράσσουν την αγγειακή ομοιοστάση, συμβάλλοντας στην εξέλιξη της αγγειακής νόσου. Από τη μελέτη Framingham περιγράφηκε διαφορά στον αριθμό και στη σύνθεση των EMPs μεταξύ νορμοτασικών και υπερτασικών ατόμων. Τα EMPs που έχουν αναγνωρισθεί στην ΑΥ είναι τα CD144+ και CD32+⁵⁷, ενώ επιπλέον έχει αναδειχθεί ότι η αντιμετώπιση υπερτασικών ασθενών με αναστολείς διαύλων ασβεστίου, β-αναστολείς ή αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II επηρεάζουν τα EMPs και αλλάζουν τα χαρακτηριστικά τους⁵⁸. Τα EMPs αποτελούν παράδειγμα νέων και υποσχόμενων βιοδεικτών, που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την παθοφυσιολογία της υπέρτασης και της αγγειακής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, δεν είναι ακόμα δυνατή η χρήση τους στην κλινική πράξη, καθώς ο προσδιορισμός τους απαιτεί εξειδικευμένες τεχνικές με χρήση κυτταρομετρίας ροής και σήμανση της επιφάνειάς τους, ενώ επίσης τα πρωτόκολλα κατά την προετοιμασία και ανάλυση του δείγματος δεν έχουν πλήρως τυποποιηθεί.

Άλλοι κυκλοφορούντες βιοδείκτες

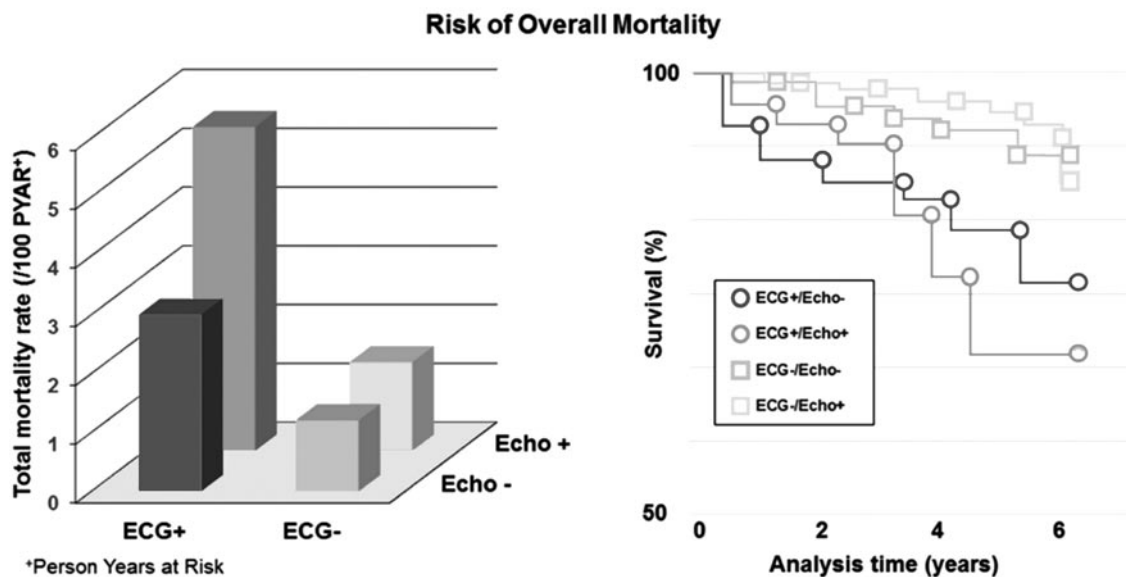
Πολλοί λοιποί βιοδείκτες σχετιζόμενοι με το συμπαθητικό νευρικό σύστημα, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, το οξειδωτικό στρες και το RAAS έχουν μελετηθεί. Μερικοί από αυτούς περιλαμβάνουν τη μέτρηση κατεχολαμινών ούρων 24ώρου, τη συγκέντρωση ρενίνης πλάσματος (PRC), την αγγειοτενσίνη Α, τη συγκέντρωση αλδοστερόνης πλάσματος (PAC) και τα νατριουρητικά πεπτίδια (BNP). Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι είχαν μικρή αξία μεμονωμένα όσον αφορά την πρωτοπαθή ΑΥ. Άλλοι βιοδείκτες όπως ο ενεργοποιητής του πλασμινογόνου-1 (PAI-1), τα D-dimers, φλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως οι IL-1, IL-6, TNF-Α και το ινωδογόνο μελετήθηκαν από τους Wang et al. Σε 3.500 συμμετέχοντες, χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση πολυτροπικού μοντέλου, ο συνδυασμός των βιοδεικτών, CRP, PAI-1 και ACR, αποδείχθηκε ότι παρουσιάζει ισχυρή συσχέτιση με την ανάπτυξη της ΑΥ, ωστόσο υπογραμμίζεται ότι κανένας από τους δείκτες φλεγμονής δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτόνομα για την πρόβλεψη εμφάνισης ΑΥ⁵⁹. Η συγκέντρωση νατρίου στο μεσοκυττάριο υγρό, η οποία επίσης σχετίζεται με την εμφάνιση ΑΥ έχει προταθεί ως βιοδείκτης για την πρωτογενή πρόληψη εμφάνισης ΑΥ, και μπορεί να υπολογιστεί μη επεμβατικά με τη χρήση μαγνητικού συντονισμού^{60,61}.

Β. ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΑ ΜΕΤΡΗΣΙΜΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Υπερηχοκαρδιογραφικοί και ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες

Η διαθωρακική υπερηχοκαρδιογραφία μπορεί να ανιχνεύσει μορφολογικές και αιμοδυναμικές αλλαγές που προκαλούνται λόγω της αρτηριακής υπέρτασης και αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Από τις κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται ως επιπλέον εξέταση προσυμπτωματικού ελέγχου, για επαγόμενες από την υπέρταση βλάβες οργάνων-στόχων, με κύριο εκπρόσωπο την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας.

Η υπερηχοκαρδιογραφία χαρακτηρίζεται από υψηλότερη ευαισθησία στη διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας συγκριτικά με την ηλεκτροκαρδιογραφία. Η υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας αυξάνει δραματικά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ η υποστρόφη της ως αποτέλεσμα της φαρμακευτικής αγωγής σχετίζεται με βελτίωση της πρόγνωσης^{62,63}. Αξίζει να σημειωθεί, πως ενώ η ηλεκτροκαρδιογραφική και ηχοκαρδιογραφική



Εικόνα 1. Κίνδυνος θνησιμότητας σε υπερτροφία αριστεράς κοιλίας, με και χωρίς ηλεκτροκαρδιογραφικά κριτήρια⁶⁴.

διάγνωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας συχνά συνυπάρχουν, ορισμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η ηλεκτρική και ανατομική εικόνα υπερτροφίας μπορεί να αντικατοπτρίζουν ξεχωριστές παθοφυσιολογικές οντότητες, με διαφορετικούς μηχανισμούς αρρυθμογένεσης, γενετικές επιδράσεις και επιπτώσεις στην πρόγνωση και τη θεραπεία⁶⁴. Στην εικόνα 1 συνοψίζεται η θνησιμότητα των συνδυασμών ηλεκτρικής και ανατομικής υπερτροφίας, όπου η συνύπαρξή τους χαρακτηρίζεται και από τον μεγαλύτερο κίνδυνο.

Ο δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας (Left Ventricle Mass Index – LVMI) εκτός από τη χρήση του στη διάγνωση της υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, όπου ορίζεται ως LVMI μεγαλύτερο των 95 g/m² σε γυναίκες και 115 g/m² σε άντρες, έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Οι Pendersen et al. περιέγραψαν τον σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο για στεφανιαίο επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο ή θάνατο, σε διάστημα 9 ετών, για αυξημένες τιμές LVMI (93 ± 24 g/m²)⁶⁵. Ταυτόχρονα φαίνεται πως η μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ σχετίζεται με αντίστοιχη μείωση του LVMI, ενώ αυτή η ανταπόκριση είναι πιο ισχυρή σε ασθενείς με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας⁶⁶.

Ο δείκτης όγκου αριστερού κόλπου (Left Atrial Volume Index – LAVI) μεγαλύτερος από 34 ml/m² σχετίζεται με διαστολική δυσλειτουργία και αντανακλά remodelling λόγω παθοφυσιολογικών διεργασιών. Πολλαπλές μελέτες έχουν αναδείξει την

προγνωστική του αξία για καρδιαγγειακές επιπλοκές, καρδιακή ανεπάρκεια και θνητότητα. Αυξανόμενα στοιχεία υποδεικνύουν τη δυνατότητα μείωσης του όγκου του αριστερού κόλπου ως αποτέλεσμα αντιυπερτασικής θεραπείας, ωστόσο δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν η μείωση αυτή σχετίζεται και με καλύτερη πρόγνωση⁶⁷. Αξιοσημείωτη είναι επίσης η συσχέτιση του LAVI με μειωμένη αντοχή στην κόπωση υπερτασικών ασθενών, που υποβλήθηκαν σε καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης. Η συσχέτιση αυτή ωστόσο φαίνεται πως δεν ισχύει και για νορμοτασικά άτομα⁶⁸.

Η μελέτη της ολικής παραμόρφωσης αριστεράς κοιλίας (Global Longitudinal Strain – GLS) αποτελεί επίσης ενδιαφέρον πεδίο τα τελευταία χρόνια, στη διαχείριση και πρόγνωση υπερτασικών ασθενών. Η μέθοδος αυτή μπορεί να ανιχνεύσει υποκλινική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, μετρώντας την ενδογενή παραμόρφωσή του. Η ακριβής εκτίμηση της επιρροής του αιμοδυναμικού φορτίου στην αριστερή κοιλία μπορεί να ανιχνεύσει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας και υπερτασικής καρδιοπάθειας. Παρά την ύπαρξη περιορισμένων δεδομένων, μετα-άλυση 4.700 υπερτασικών και νορμοτασικών ατόμων περιγράφει το επηρεασμένο GLS στους υπερτασικούς ασθενείς και τη συστολική δυσλειτουργία, που δεν ανιχνεύεται από τη συμβατική υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη⁶⁹.

Αντίστοιχα δεδομένα προκύπτουν και για ηλεκτροκαρδιογραφικούς δείκτες. Οι πιο διαδεδομέ-

νοι, ο δείκτης Sokolow-Lyon και τα κριτήρια Cornell, συνιστώνται από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες για την ηλεκτροκαρδιογραφική διάγνωση της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, σε ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) ρουτίνας σε όλους τους υπερτασικούς ασθενείς. Η χαμηλή συνδυαστική ευαισθησία τους ωστόσο (40%-50%) παρουσιάζει σοβαρούς περιορισμούς και απαιτεί υπερηχοκαρδιογραφική συνεκτίμηση⁴.

Νεότεροι ηλεκτροκαρδιογραφικοί δείκτες που έχουν προταθεί στην έγκαιρη διάγνωση και αντίχρευση της υπερτασικής καρδιοπάθειας, περιλαμβάνουν τον χρόνο κοιλιακής ενεργοποίησης (Ventricular Activation Time), την τελική δύναμη του κύματος P στην απαγωγή V1 (P-wave terminal force in V1) και τη διασπορά του κύματος P (P-wave dispersion). Τρέχοντα δεδομένα υποστηρίζουν τη συσχέτιση των παραμέτρων αυτών με την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας σε αρχικά στάδια υπέρτασης⁷⁰⁻⁷³.

Αξίζει να σημειωθεί πως τα τελευταία χρόνια, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει στραφεί στην ανάπτυξη αλγορίθμων με χρήση τεχνητής νοημοσύνης και μηχανικής εκμάθησης. Με χρήση δεδομένων ηλεκτροκαρδιογραφίας, πολυπληθυσμογραφίας καθώς και κοινωνικοδημογραφικών και σωματομετρικών παραμέτρων, υποστηρίζεται η έγκαιρη αναγνώριση ατόμων με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΥ, ο εντοπισμός προγνωστικών παραγόντων και η εφαρμογή εξατομικευμένης αντιμετώπισης σε υπερτασικούς ασθενείς. Αρκετά μοντέλα μηχανικής εκμάθησης έχουν εφαρμοσθεί σε μικρές ομάδες ασθενών στα πλαίσια κλινικών μελετών. Το μεγάλο εύρος τους ωστόσο σε ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια υποδηλώνει την ανάγκη για την περαιτέρω ανάπτυξή τους, με στόχο την εφαρμογή σε ευρεία κλίμακα στη διαχείριση υπερτασικών ασθενών⁷⁴.

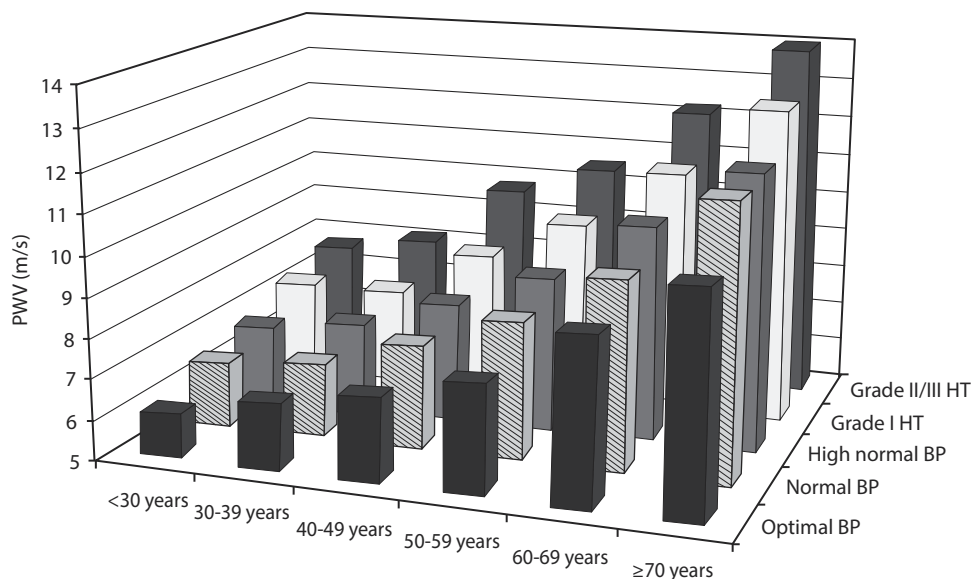
Ταχύτητα σφυγμικού κύματος

Η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) είναι πλέον ευρέως αποδεκτή ως πρότυπο μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας, η οποία αντικατοπτρίζει τον βαθμό αγγειακής βλάβης και αναδιαμόρφωσης^{75,76}. Το PWV αποτελεί μέτρο της ταχύτητας με την οποία ο παλμός της αρτηριακής πίεσης ταξιδεύει στο τοίχωμα μιας μεγάλης αρτηρίας μετά τη συστολή, π.χ., από την καρωτίδα στη μηριαία αρτηρία (cf-PWV) ή από τη βραχιόνιο αρτηρία προς το σφυρό (ba-PWV). Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει τα αυξημένα επίπεδα PWV ως πολύτιμο

βιοδείκτη, καθώς αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την αύξηση της ΣΑΠ και εμφάνιση ΑΥ^{77,78}. Λόγω της μεταβλητότητας των τιμών του PWV ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τη μέση αρτηριακή πίεση (ΜΑΠ), δεν υπάρχουν κοινώς αποδεκτά όρια για την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης αρτηριακής πίεσης και καρδιαγγειακών επεισοδίων. Από τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστάται το όριο των 10 m/s σε άτομα ηλικίας 50-60 ετών, ως δείκτης αρτηριακής σκληρίας⁴. Ωστόσο, μια πολυκεντρική μελέτη που περιελάμβανε 11.000 Ευρωπαίους, παρουσίασε τιμές αναφοράς για το PWV, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, όπως παρουσιάζονται στην Εικόνα 2⁷⁹. Επίσης άτομα στα οποία το PWV μειώθηκε από την αντιυπερτασική αγωγή ανεξάρτητα από τη μείωση της ΣΑΠ, παρουσίασαν μεγαλύτερη επιβίωση, σύμφωνα με υπο-ανάλυση της μελέτης SPRINT. Αυτό υποδηλώνει τον πιθανό ρόλο της αρτηριακής σκληρίας ως δείκτη στόχου θεραπείας σε υπερτασικούς ασθενείς⁸⁰, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να επιτρέψει τον εντοπισμό ατόμων που χρήζουν εντατικής παρακολούθησης.

Κεντρική αρτηριακή πίεση

Η μέτρηση της περιφερικής αρτηριακής πίεσης (ΠΑΠ) μέσω της βραχιόνιας αρτηρίας είναι πλέον η καθιερωμένη μέθοδος εκτίμησης των επιπέδων της ΑΠ για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου και την πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και βλαβών σε όργανα-στόχους. Ωστόσο η συστολική αρτηριακή πίεση ποικίλλει σε όλο το εύρος του αρτηριακού δικτύου, ενώ η μέση και η διαστολική αρτηριακή πίεση παραμένουν σταθερές⁸¹. Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν πως η μέτρηση της κεντρικής αρτηριακής πίεσης (ΚΑΠ), δηλαδή της πίεσης στην αορτή, όπου ανακλάται άμεσα το αιμοδυναμικό φορτίο της αριστερής κοιλίας, αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη για καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ παρουσιάζει και διαφορετική ανταπόκριση στην αντιυπερτασική αγωγή⁸². Η ΚΑΠ είναι συνήθως χαμηλότερη από την ΠΑΠ και μπορεί να μετρηθεί επεμβατικά ή μη, ωστόσο κριτική έχει ασκηθεί στις μη επεμβατικές συσκευές μέτρησης, καθώς η βαθμονόμηση των κυματομορφών της ΠΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε υποεκτίμηση της ΚΑΠ, σε σύγκριση με την επεμβατική μέτρηση⁸³. Η μέτρησή της επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς, τη στάση του σώματος, την καρδιακή



Εικόνα 2. Τιμές αναφοράς για την ταχύτητα σφνγμικού κύματος (PWV): μέσες τιμές σύμφωνα με τις κατηγορίες ηλικίας και αρτηριακής πίεσης⁷⁹.

συχνότητα αλλά και τα επίπεδα της ΠΑΠ κατά τη στιγμή της μέτρησης. Πολλαπλές μελέτες έχουν περιγράψει πως η ΚΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβατά και παρουσιάζει ισχυρότερη σχέση με τις βλάβες σε όργανα-στόχους⁸⁴. Ασθενείς με μεμονωμένη κεντρική αρτηριακή υπέρταση παρουσιάζουν σημαντικά αυξημένο 10ετή κίνδυνο εκδήλωσης στεφανιαίας νόσου⁸⁵. Σε αντίθεση όμως, οι μελέτες ANBP2 και Framingham Heart Study συμπέραναν πως η μέτρηση της ΚΑΠ δεν παρέχει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της μέτρησης της ΑΠ σε περιφερικά αγγεία^{86,87}. Διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικής αγωγής επίσης επηρεάζουν με διαφορετικό τρόπο την τιμή της ΚΑΠ, με πιο ισχυρούς τους αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης II (αΜΕΑ) και τα νιτρούδη. Οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου και αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης II παρουσιάζουν ενδιάμεση επίδραση στην τιμή της ΚΑΠ, ενώ οι β-αποκλειστές παρουσιάζουν τη λιγότερη επίδραση μεταξύ όλων, όπως προέκυψε μεταξύ άλλων και από τις μελέτες REASON, EXPLOR και ASCOT⁸⁸. Σε αναδρομική ανάλυση 100 υπερτασικών ασθενών με καλά ρυθμιζόμενα επίπεδα ΑΠ, προέκυψε πως έως και 62% των ασθενών παρουσίαζε ΚΑΠ μεγαλύτερη από 130 mmHg, ενώ 55% παραδόξως παρουσίαζε μεγαλύτερη τιμή της ΚΑΠ έναντι της περιφερικής⁸⁹. Αντίστοιχα, έχει προταθεί πως η μη επαρκής ρύθμιση της ΚΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης βλάβης σε όργανα-

στόχους και καρδιαγγειακών επιπλοκών. Αν και περισσότερες μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες είναι απαραίτητες για την τεκμηρίωση του οφέλους της απόκρισης της ΚΑΠ στη φαρμακευτική αγωγή, υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν το προγνωστικό όφελος σε ασθενείς χαμηλού προς μετρίου καρδιαγγειακού κινδύνου, με ρύθμιση της ΚΑΠ σε επίπεδα < 130/90 mmHg⁸².

Εξαρτώμενη από τη ροή, αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας

Η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή της βραχιονίου αρτηρίας (Brachial artery flow mediated dilation, FMD) είναι ένας από τους τεκμηριωμένους βιοδείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει την παροδική απόφραξη των αρτηριών του αντιβραχίου με χρήση σφνγγομανόμετρου. Αυτό οδηγεί σε μια απόκριση αγγειοδιαστολής που αυξάνει τη ροή στη βραχιόνιο αρτηρία με την απελευθέρωση νιτρικού οξειδίου (NO), η οποία μπορεί να μετρηθεί με τη χρήση υπερήχων υψηλής ανάλυσης^{90,91}. Έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει αναλογική σχέση μεταξύ του μεγέθους της αγγειοδιαστολής και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Αν και η χρήση του FMD σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο αρτηριακής υπέρτασης είναι περιορισμένη, οι επηρεασμένες τιμές του αποτελούν μια από τις πιο πρώιμες εκδηλώσεις αγγειακής δυσλειτουργίας ακόμη και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και βλάβης σε

όργανα-στόχους⁹². Θεωρείται επίσης δυνητικά αναστρέψιμος παράγοντας μετά από τροποποίηση⁹³ και για αυτό τον λόγο αποτελεί σημαντικό βιοδείκτη στις αρχικές φάσεις της παθογένεσης της νόσου. Ωστόσο, παρά τα ευνοϊκά διαθέσιμα δεδομένα, ο FMD δεν έχει κερδίσει αρκετή προσοχή ως βιοδείκτης, λόγω μεθοδολογικών προβληματισμών, όπως η εξάρτηση από τον παρατηρητή, η υψηλή μεταβλητότητα και η απουσία κοινών ορίων σχετιζόμενων με την ηλικία, για έναρξη θεραπευτικής παρέμβασης.

Άλλοι βιοδείκτες σχετιζόμενοι με ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελούν η τονομετρία περιφερικών αρτηριών (Peripheral artery tonometry), η ροομετρία Doppler (Laser Doppler flowmetry, LDF) και η πληθυσμογραφία φλεβικής απόφραξης (Venous occlusion plethysmography, VOP). Η χρήση τους όμως είναι αρκετά περιορισμένη και δεν έχουν αναδειχθεί σημαντικά στοιχεία για τη χρήση τους ως βιοδείκτες στη διαχείριση της ΑΥ.

MSNA

Το συμπαθητικό νευρικό σύστημα (ΣΝΣ) διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη μακροπρόθεσμη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, μέσω της ικανότητας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) να ενσωματώνει νευροχημικά σήματα και να ρυθμίζει διαφορικά τη συμπαθητική διέγερση οργάνων-στόχων. Πληθώρα ερευνών έχει αναδείξει τον ρόλο της υπερδραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης, αλλά και στην καρδιακή ανεπάρκεια, στη νεφρική δυσλειτουργία, στην παθολογική παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο. Η μελέτη της μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας (MSNA) είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος άμεσης μέτρησης της δραστηριότητας του ΣΝΣ στον άνθρωπο, ωστόσο παρουσιάζει κάποιο επεμβατικό χαρακτήρα, καθώς απαιτείται η χρήση μικροηλεκτροδίου βολφραμίου, το οποίο εισάγεται συνήθως στο περνιαίο νεύρο, καθώς και ενός δεύτερου ηλεκτροδίου γείωσης που εισάγεται υποδορίως πλησίον του πρώτου⁹⁴. Πολλαπλές κλινικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει την αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ μέσω της μικρονευρογραφίας σε υπέρτασικούς ασθενείς, σε σύγκριση με το MSNA νορμοτασικών ασθενών, όπου τα επίπεδα της συμπαθητικής δραστηριότητας είναι ανάλογα με την αύξηση που επιφέρει στα επίπεδα της ΑΠ. Ωστόσο η αντιυπερτασική αγωγή δεν φαίνεται να επηρεά-

ζει τη συμπαθητική δραστηριότητα, καθώς ασθενείς υπό αγωγή ή χωρίς δεν παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολές του MSNA. Περισσότερο ενδιαφέρον ωστόσο προκαλεί ότι οι προ-υπερτασικοί ασθενείς, καθώς και οι ασθενείς με υπέρταση λευκής μπλούζας ή συγκαλυμμένη υπέρταση, παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα MSNA, όπως προκύπτει από μετα-ανάλυση 1.200 ασθενών, οπότε και το MSNA θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο για την έγκαιρη αναγνώριση των ομάδων αυτών⁹⁵. Η συμπαθητική απονεύρωση νεφρικών αρτηριών (Renal Sympathetic Denervation – RSD), μία από τις νεότερες μεθόδους αντιμετώπισης υπέρτασης, φαίνεται πως επιδρά στη μείωση της ΑΠ, μέσω συμπαθολυτικής δράσης μεταξύ άλλων⁹⁶, που υποστηρίζεται περαιτέρω από τη μελέτη των Hering et al., οι οποίοι κατέδειξαν πως η RSD οδηγεί σε ελάττωση της τιμής του MSNA⁹⁷. Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από μεταγενέστερη μελέτη των Τσιούφης και συν., όπου επίσης υποστηρίζεται πως η RSD βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο⁹⁸.

Γενετικοί βιοδείκτες – Πρωτεωμική ανάλυση

Ο προσδιορισμός γονιδιακών βιοδεικτών που σχετίζονται με την υπέρταση αποτελεί τρόπο έγκαιρης ανίχνευσης ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ. Μορφές οικογενούς αρτηριακής υπέρτασης που σχετίζονται με μονογονιδιακές μεταλλάξεις έχουν αναγνωρισθεί, είναι όμως λίγες και δεν αντικατοπτρίζονται στην πληθώρα των υπέρτασικών ασθενών⁹⁹. Από μελέτες συσχέτισης του γονιδιώματος (GWAS studies) είναι πλέον προφανές ότι η εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης είναι αποτέλεσμα πολυγενετικών παραγόντων, που δεν παρουσιάζουν τυπική μεντελιανή κληρονομικότητα¹⁰⁰. Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 25 γενετικές μεταλλάξεις και 53 μονο-νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, ωστόσο ο βαθμός επίδρασής τους στις τιμές της αρτηριακής πίεσης είναι μεταβλητός και επηρεάζεται κατά πολύ από περιβαλλοντικούς παράγοντες¹⁰¹. Δεδομένου όμως ότι η σχέση μεταξύ γονιδιώματος και φαινοτύπου αλλάζει κατά τη διάρκεια της ζωής, σύγχρονες ερευνητικές μελέτες στοχεύουν μέσω της ομικής τεχνολογίας (Omics) στην ανάδειξη μεταγραφωματικών, πρωτεωμικών και μεταβολομικών βιοδεικτών, σχετιζόμενων με την αρτηριακή υπέρταση^{102,103}.

Η πρωτεωμική ανάλυση (Proteomic Analysis/ Proteomics) αποτελεί κλάδο των ομικών τεχνολο-

γιών, που παρουσιάζουν ραγδαία ανάπτυξη τις τελευταίες δεκαετίες, λόγω των τεχνολογικών εξελίξεων σε όργανα αυτοματοποιημένης ανάλυσης. Αφορά τη μελέτη του πρωτεώματος, δηλαδή του συνόλου των εκφραζόμενων πρωτεϊνών σε ένα κύτταρο, βιολογικό υγρό ή ιστό, και αποσκοπεί στην ποιοτική και ποσοτική περιγραφή των συνολικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων της δομής, λειτουργίας και των μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων¹⁰⁴. Καθώς το πρωτέωμα απεικονίζει το φαινότυπο, ως αποτέλεσμα όλων των παραγόντων που επηρεάζουν τη μετάφραση του γονιδιώματος, η μελέτη του πρωτεώματος αποτελεί έναν υποσχόμενο κλάδο σε ερευνητικό επίπεδο για την ανάδειξη βιοδεικτών και περαιτέρω διερεύνηση παθοφυσιολογικών μηχανισμών.

Μια από τις πρώτες υπερτασικές διαταραχές που μελετήθηκαν με πρωτεωμική ανάλυση ήταν η προεκλαμψία. Οι Buhimschi et al. περιέγραψαν τη δυνατότητα αναγνώρισης γυναικών σε κύηση που θα παρουσιάσουν προεκλαμψία, μέσω μοναδικού πρωτεωμικού πάνελ στα ούρα που αποτελείται από τμήματα των πρωτεϊνών Serine Protease Inhibitor

A1 (SERPINA1) και αλβουμίνη, τουλάχιστον 10 εβδομάδες πριν την εμφάνιση προεκλαμψίας¹⁰⁵. Οι Martin-Lorenzo et al. περιέγραψαν τον προβλεπτικό ρόλο της Haptoglobin (Hb) και Haptoglobin Related Protein (HPR), γλυκοπρωτεϊνών που τα αυξημένα επίπεδά τους έχουν συσχετιστεί με καταστάσεις οξειδωτικού στρες, για την ανταπόκριση στην προσθήκη σπιρονολακτόνης ως τέταρτης φαρμακευτικής ουσίας σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση¹⁰⁶. Πολλαπλές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στους μηχανισμούς αγγειοσυστολής, μεταβολισμού ασβεστίου, αθηρωμάτωσης, στους ορμονικούς άξονες RAAS καθώς και καλλικρεΐνης-κινίνης, έχουν προταθεί ως προγνωστικοί βιοδείκτες στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Τέλος, σε υπερτασικούς ασθενείς ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα Kininogen-1, προδρόμου μορίου της βραδυκινίνης¹⁰⁷.

Στον Πίνακα 1, συνοψίζονται τα χαρακτηριστικά από τους κύριους βιοδείκτες που αναλύθηκαν προηγουμένως, καθώς και η χρησιμότητά τους στην κλινική πράξη. Έμφαση δίνεται στο νεο-εξελισσόμενο

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά βιοδεικτών στην αρτηριακή υπέρταση και ο προγνωστικός τους ρόλος στην κλινική πράξη.

	Αναγνώριση ατόμων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση υπέρτασης	Πρόγνωση καρδιαγγειακού κινδύνου	Πρώιμη ανίχνευση HMOD	Απόκριση της ΑΠ ύστερα από θεραπεία	Χρησιμότητα στην κλινική πράξη
Μη επεμβατικά μετρήσιμα	LVMI		✓	✓	✓
	LAVI		✓	✓	✓
	GLS		✓	✓	✓
	Κριτήρια δυναμικών Sokolow-Lyon & Cornell		✓	✓	✓
	PWV	✓			✓
	ΚΑΠ		✓		✓
	FMD	✓	✓		?
	MSNA	✓			✓
Κυκλοφορούντες σε βιολογικά υγρά	eGFR	✓	✓	✓	✓
	ACR	✓	✓	✓	✓
	Βιταμίνη D3	×			×
	CRP	✓	?		×
	Ουρικό οξύ	✓	✓		
	Ομοζυστεΐνη	×	×		×
	EMPs	?			
	Proteomics			?	

HMOD: Hypertension Mediated Organ Damage, LVMI: δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας, LAVI: δείκτης όγκου αριστερού κόλπου, GLS: Global Longitudinal Strain, PWV: Pulse Wave Velocity, CBP: Central Blood Pressure, ΚΑΠ: Κεντρική Αρτηριακή Πίεση, FMD: Flow Mediated Dilation, MSNA: Muscle Sympathetic Nerve Activity, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, ACR: Albumin to Creatinine ratio, CRP: C Reactive Protein, EMPs: Endothelial Microparticles

κομμάτι της πρωτεωμικής ανάλυσης, όπου πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα από μικρής κλίμακας μελέτες, υποδεικνύουν τις αλλαγές που δύναται να επιφέρουν στον τρόπο διαχείρισης των υπερτασικών ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Τα επίπεδα της ΑΠ, με τους περιορισμούς τους, παραμένουν ο κύριος βιοδείκτης στη διαχείριση της ΑΥ και την πρόληψη καρδιαγγειακών επιπλοκών και βλαβών σε όργανα-στόχους. Παρά τον σημαντικό όγκο ερευνών, κανένας από τους άλλους βιοδείκτες δεν έχει αποδειχθεί τόσο ισχυρός όσο τα επίπεδα της ΑΠ στην κλινική πράξη. Η συμπληρωματική χρήση άλλων βιοδεικτών μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη διαστρωμάτωση του κινδύνου, ωστόσο η χρησιμότητα στην κλινική πράξη των περισσότερων βιοδεικτών που περιγράφονται δεν έχει τεκμηριωθεί πλήρως. Στόχος για μελλοντική έρευνα παραμένει η αποσαφήνιση βιοδεικτών που συμβάλλουν στη διαχείριση της υπερτασικής νόσου και προσφέρουν δυνατότητα για εξατομίκευση της θεραπείας. Με μία πιο εξατομικευμένη ιατρική προσέγγιση μπορούμε να έχουμε αποτελεσματικότερη προσέγγιση του υπερτασικού ασθενούς και τη δημιουργία αποδοτικότερων συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης. Η πρωτεωμική ανάλυση φαίνεται να διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην εφαρμογή της ιατρικής ακριβείας στην ΑΥ. Αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα προέκυψαν από πολλαπλές κλινικές μελέτες, ωστόσο είναι απαραίτητος ο σχεδιασμός μεγαλύτερης κλίμακας κλινικών μελετών για την άμεση εφαρμογή των βιοδεικτών στην κλινική πράξη.

Με στόχο την εμβάθυνση της κατανόησής μας στην παθοφυσιολογία της ΑΥ και τη βελτιστοποίηση στη στοχευμένη θεραπεία της μέσω της ιατρικής ακριβείας, η Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών, συμμετέχει σε κλινικές μελέτες πρωτεωμικής ανάλυσης, σε συνεργασία με την Ερευνητική Μονάδα Πρωτεωμικής του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΒΕΑΑ). Οι μελέτες αυτές αποσκοπούν στην ανάδειξη βιοδεικτών, ικανών να προβλέψουν την απόκριση της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς ύστερα από θεραπεία με διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων, καθώς και την απόκριση της ΑΠ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συμπαθητική απονεύρωση νεφρικών αρτηριών.

SUMMARY

S. Drogkaris, D. Polyzos, P. Iliakis, C. Fragkoulis, M. Stathouloupoulou, E. Siafi, M. Kouremeti, D. Konstantinidis, C. Tsioufis

Biomarkers in arterial hypertension: Debunking myths, exploring utility, and charting future perspectives

Arterial Hypertension 2026; 35: 75-89.

Arterial hypertension remains the main reversible factor associated with increased cardiovascular mortality and morbidity. Despite the plethora of available means towards reducing blood pressure levels, the rate of inadequate control remains alarmingly high. The multifactorial nature of arterial hypertension has contributed over time to the identification of biomarkers and parameters for its early diagnosis, identification of target organ damage, cardiovascular risk stratification and response to treatment monitoring. However, the number of biomarkers with recognized clinical value is very limited. Guidelines recommend the use of glomerular filtration rate, urinary microalbumin to creatinine ratio, left ventricular mass index, left atrium volume index, Sokolow-Lyon index and Cornell criteria. Biomarkers such as uric acid and CRP levels have very limited use in the management of hypertensive patients. At the same time, central blood pressure, pulse wave velocity and microneurography are mainly used in the context of clinical studies. Small-scale studies using proteomic analysis provide encouraging results, with the emergence of protein structures as potential biomarkers. The goal for future research remains the identification of biomarkers that contribute to the management of hypertension and contribute to the individualized treatment of hypertensive patients.

Key-words: arterial hypertension, antihypertensives, lactation, breastfeeding, pharmacokinetics

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290(2): 199-206. doi: 10.1001/jama.290.2.199.
- WHO. A global brief on hypertension. World Health Organization, 2013.
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310(9): 959-68. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
- 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J*

- Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
5. Antman EM, Loscalzo J. Precision medicine in cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(10): 591-602. doi: 10.1038/nrcardio.2016.101.
 6. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2018; 122(9): 1302-15. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310782.
 7. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet Lond Engl* 1997; 350(9080): 757-64. doi: 10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
 8. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358(18): 1887-98. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
 9. Rodgers A, Ezzati M, Vander Hoorn S, et al. Distribution of major health risks: findings from the Global Burden of Disease study. *PLoS Med* 2004; 1(1): e27. doi: 10.1371/journal.pmed.0010027.
 10. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2008; 117(6): 743-53. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
 11. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24(11): 987-1003. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
 12. Woodward M, Brindle P, Tunstall-Pedoe H, SIGN group on risk estimation. Adding social deprivation and family history to cardiovascular risk assessment: the ASSIGN score from the Scottish Heart Health Extended Cohort (SHHEC). *Heart Br Card Soc* 2007; 93(2): 172-6. doi: 10.1136/hrt.2006.108167.
 13. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008; 336(7659): 1475-82. doi: 10.1136/bmj.39609.449676.25.
 14. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3): 310-5. doi: 10.1161/hc0302.102575.
 15. Pattanaik S. Biomarkers in essential hypertension. In: Ahuja SS, Castillo B, eds. *Kidney Biomarkers: Clinical Aspects and Laboratory Determination*. San Diego: Academic Press, 2020. p. 247-88.
 16. Staplin N, Herrington WG, Murgia F, et al. Determining the Relationship Between Blood Pressure, Kidney Function, and Chronic Kidney Disease: Insights From Genetic Epidemiology. *Hypertension* 2022; 79(12): 2671-81. doi: 10.1161/hypertensionaha.122.19354.
 17. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5(6): 1003-9. doi: 10.2215/CJN.06870909.
 18. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Umraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bolumu, İstanbul, Türkiye, Cepni AI, Ucak Basat S, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Umraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye, Pala E, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Umraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Aile Hekimliği Bolumu, İstanbul, Türkiye. Comparison of MDRD and CKD-EPI Formulas for Estimating Glomerular Filtration Rate in Elderly Pre-operative Patients. *J Acad Res Med*. Published online May 29, 2018: 9-14. doi: 10.5152/jarem.2017.1429.
 19. Zhang Y, Yu Y, Zhu J, et al. Association between estimated glomerular filtration rate and 10-year atherosclerotic cardiovascular disease risk among community residents in Shanghai, China. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2022; 32(4): 948-56. doi: 10.1016/j.numecd.2021.11.007.
 20. Guo Y, Cui L, Ye P, et al. Change of Kidney Function Is Associated With All-Cause Mortality and Cardiovascular Diseases: Results From the Kailuan Study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(21): e010596. doi: 10.1161/JAHA.118.010596.
 21. Shankar A, Teppala S. Relationship between serum cystatin C and hypertension among US adults without clinically recognized chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens JASH* 2011; 5(5): 378-84. doi: 10.1016/j.jash.2011.03.003.
 22. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367(1): 20-9. doi: 10.1056/NEJMoa1114248.
 23. Peralta CA, Whooley MA, Ix JH, Shlipak MG. Kidney function and systolic blood pressure new insights from cystatin C: data from the Heart and Soul Study. *Am J Hypertens* 2006; 19(9): 939-46. doi: 10.1016/j.amjhyper.2006.02.007.
 24. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Evaluation of risk for incident hypertension using glomerular filtration rate in the normotensive general population. *J Hypertens* 2012; 30(3): 505-12. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834f6a1d.
 25. Forman JP, Fisher NDL, Schopick EL, Curhan GC. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *J Am Soc Nephrol JASN* 2008; 19(10): 1983-8. doi: 10.1681/ASN.2008010038.
 26. Takase H, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(6): e511. doi: 10.1097/MD.0000000000000511.
 27. Scheepers LEJM, Boonen A, Dagnelie PC, et al. Uric acid and blood pressure: exploring the role of uric acid production in The Maastricht Study. *J Hypertens* 2017; 35(10): 1968-75. doi: 10.1097/HJH.0000000000001417.
 28. Schmitz B, Brand SM. Uric acid and essential hypertension: the endothelial connection. *J Hypertens* 2016; 34(11): 2138-9. doi: 10.1097/HJH.0000000000001109.
 29. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: A systematic review and meta analysis. *Arthritis Care Res* 2011; 63(1): 102-10. doi: 10.1002/acr.20344.

30. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and Risk of Incident Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Remuzzi G, ed. *PLoS ONE* 2014; 9(12): e114259. doi: 10.1371/journal.pone.0114259.
31. Liu L, Gu Y, Li C, et al. Serum uric acid is an independent predictor for developing prehypertension: a population-based prospective cohort study. *J Hum Hypertens* 2017; 31(2): 116-20. doi: 10.1038/jhh.2016.48.
32. Kuwabara M, Hisatome I, Niwa K, et al. Uric Acid Is a Strong Risk Marker for Developing Hypertension From Prehypertension: A 5-Year Japanese Cohort Study. *Hypertension* 2018; 71(1): 78-86. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10370.
33. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi G, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2000; 36(6): 1072-8. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
34. Viazzi F, Garneri D, Leoncini G, et al. Serum uric acid and its relationship with metabolic syndrome and cardiovascular risk profile in patients with hypertension: insights from the I-DEMAND study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD* 2014; 24(8): 921-7. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.018.
35. Lee JJ, Ahn J, Hwang J, et al. Relationship between uric acid and blood pressure in different age groups. *Clin Hypertens* 2015; 21: 14. doi: 10.1186/s40885-015-0022-9.
36. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(8): 924-32. doi: 10.1001/jama.300.8.924.
37. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, et al. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens* 2020; 33(7): 583-94. doi: 10.1093/ajh/hpaa044.
38. Al Mheid I, Patel R, Murrow J, et al. Vitamin D status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(2): 186-92. doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.051.
39. Jeong HY, Park KM, Lee MJ, et al. Vitamin D and Hypertension. *Electrolyte Blood Press E BP* 2017; 15(1): 1-11. doi: 10.5049/EBP.2017.15.1.1.
40. Geleijnse JM. Vitamin D and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases: a review of the current evidence. *Am J Hypertens* 2011; 24(3): 253-62. doi: 10.1038/ajh.2010.199.
41. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511. doi: 10.1161/01.cir.0000052939.59093.45.
42. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108(24): 2993-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000104566.10178.AF.
43. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, et al. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA* 2003; 290(22): 2945-51. doi: 10.1001/jama.290.22.2945.
44. Lakoski SG, Cushman M, Palmas W, et al. The relationship between blood pressure and C-reactive protein in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10): 1869-74. doi: 10.1016/j.jacc.2005.07.050.
45. Davey Smith G, Lawlor DA, Harbord R, et al. Association of C-reactive protein with blood pressure and hypertension: life course confounding and mendelian randomization tests of causality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25(5): 1051-6. doi: 10.1161/01.ATV.0000160351.95181.d0.
46. Sesso HD, Jiménez MC, Wang L, et al. Plasma Inflammatory Markers and the Risk of Developing Hypertension in Men. *J Am Heart Assoc* 2015; 4(9): e001802. doi: 10.1161/JAHA.115.001802.
47. Wang L, Manson JE, Gaziano JM, et al. Circulating inflammatory and endothelial markers and risk of hypertension in white and black postmenopausal women. *Clin Chem* 2011; 57(5): 729-36. doi: 10.1373/clinchem.2010.156794.
48. Li Q, Wang Q, Xu W, et al. C-Reactive Protein Causes Adult-Onset Obesity Through Chronic Inflammatory Mechanism. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 18. doi: 10.3389/fcell.2020.00018.
49. Jae SY, Kurl S, Laukkanen JA, et al. Relation of C-reactive protein, fibrinogen, and cardiorespiratory fitness to risk of systemic hypertension in men. *Am J Cardiol* 2015; 115(12): 1714-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.03.016.
50. Schaalinske KL, Smazal AL. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker. *Adv Nutr Bethesda Md* 2012; 3(6): 755-62. doi: 10.3945/an.112.002758.
51. Lim U, Cassano PA. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 156(12): 1105-13. doi: 10.1093/aje/kwf157.
52. Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circulation* 1997; 96(6): 1745-9. doi: 10.1161/01.cir.96.6.1745.
53. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine, hypertension incidence, and blood pressure tracking: the Framingham Heart Study. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2003; 42(6): 1100-5. doi: 10.1161/01.HYP.0000101690.58391.13.
54. Bowman TS, Gaziano JM, Stampfer MJ, Sesso HD. Homocysteine and risk of developing hypertension in men. *J Hum Hypertens* 2006; 20(8): 631-4. doi: 10.1038/sj.jhh.1002052.
55. Skeete J, DiPette DJ. Relationship between homocysteine and hypertension: New data add to the debate. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2017; 19(11): 1171-2. doi: 10.1111/jch.13073.
56. Meziani F, Tesse A, Andriantsitohaina R. Microparticles are vectors of paradoxical information in vascular cells including the endothelium: role in health and diseases. *Pharmacol Rep PR* 2008; 60(1): 75-84.

57. Amabile N, Cheng S, Renard JM, et al. Association of circulating endothelial microparticles with cardiometabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Eur Heart J* 2014; 35(42): 2972-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu153.
58. Zu L, Ren C, Pan B, et al. Endothelial microparticles after antihypertensive and lipid-lowering therapy inhibit the adhesion of monocytes to endothelial cells. *Int J Cardiol* 2016; 202: 756-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.035.
59. Wang TJ, Gona P, Larson MG, et al. Multiple biomarkers and the risk of incident hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2007; 49(3): 432-8. doi: 10.1161/01.HYP.0000256956.61872.aa.
60. Kopp C, Linz P, Dahlmann A, et al. ²³Na magnetic resonance imaging-determined tissue sodium in healthy subjects and hypertensive patients. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2013; 61(3): 635-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00566.
61. Linz P, Santoro D, Renz W, et al. Skin sodium measured with ²³Na MRI at 7.0 T. *NMR Biomed* 2015; 28(1): 54-62. doi: 10.1002/nbm.3224.
62. De Simone G, Izzo R, Chinali M, et al. Does Information on Systolic and Diastolic Function Improve Prediction of a Cardiovascular Event by Left Ventricular Hypertrophy in Arterial Hypertension? *Hypertension* 2010; 56(1): 99-104. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150128.
63. Devereux RB. Prognostic Significance of Left Ventricular Mass Change During Treatment of Hypertension. *JAMA* 2004; 292(19): 2350. doi: 10.1001/jama.292.19.2350.
64. Aro AL, Chugh SS. Clinical Diagnosis of Electrical Versus Anatomic Left Ventricular Hypertrophy: Prognostic and Therapeutic Implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9(4): e003629. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003629.
65. Pedersen LR, Kristensen AMD, Petersen SS, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy diagnosed on electrocardiogram vs echocardiography. *J Clin Hypertens* 2020; 22(9): 1647-1658. doi: 10.1111/jch.13991.
66. Kim HM, Hwang IC, Choi HM, et al. Prognostic implication of left ventricular hypertrophy regression after antihypertensive therapy in patients with hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 1082008. doi: 10.3389/fcvm.2022.1082008.
67. Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left Atrial Size. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(12): 2357-63. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.048.
68. Lee SE, Youn JC, Lee HS, et al. Left atrial volume index is an independent predictor of hypertensive response to exercise in patients with hypertension. *Hypertens Res* 2015; 38(2): 137-42. doi: 10.1038/hr.2014.146.
69. Tadic M, Sala C, Carugo S, et al. Myocardial strain in hypertension: a meta-analysis of two-dimensional speckle tracking echocardiographic studies. *J Hypertens* 2021; 39(10): 2103-12. doi: 10.1097/HJH.0000000000002898.
70. Boles U, Almontaser I, Brown A, et al. Ventricular Activation Time as a Marker for Diastolic Dysfunction in Early Hypertension. *Am J Hypertens* 2010; 23(7): 781-5. doi: 10.1038/ajh.2010.58.
71. Liu G, Tamura A, Torigoe K, et al. Abnormal P-wave terminal force in lead V1 is associated with cardiac death or hospitalization for heart failure in prior myocardial infarction. *Heart Vessels* 2013; 28(6): 690-5. doi: 10.1007/s00380-012-0307-9.
72. Tereshchenko LG, Henrikson CA, Sotoodehnia N, et al. Electrocardiographic Deep Terminal Negativity of the P Wave in V₁ and Risk of Sudden Cardiac Death: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(6): e001387. doi: 10.1161/JAHA.114.001387.
73. Dogan A, Mehmet O, Cem N, et al. Does Impaired Left Ventricular Relaxation Affect P Wave Dispersion in Patients with Hypertension? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8(3): 189-93. doi: 10.1046/j.1542-474X.2003.08304.x.
74. Martinez-Rios E, Montesinos L, Alfaro-Ponce M, Pecchia L. A review of machine learning in hypertension detection and blood pressure estimation based on clinical and physiological data. *Biomed Signal Process Control* 2021; 68: 102813. doi: 10.1016/j.bspc.2021.102813.
75. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27(21): 2588-605. doi: 10.1093/eurheartj/ehl254.
76. Cecelja M, Chowienzyk P. Role of arterial stiffness in cardiovascular disease. *JRSM Cardiovasc Dis* 2012; 1(4): cvd.2012.012016. doi: 10.1258/cvd.2012.012016.
77. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse wave velocity is an independent predictor of the longitudinal increase in systolic blood pressure and of incident hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(14): 1377-83. doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.065.
78. Koivisto T, Lyytikäinen LP, Aatola H, et al. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. *Hypertension* 2018; 71(3): 451-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10368.
79. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: "establishing normal and reference values." *Eur Heart J* 2010; 31(19): 2338-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165.
80. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival: A Secondary Analysis of SPRINT. *JAMA Netw Open* 2019; 2(10): e1912831. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12831.
81. Avolio AP, Van Bortel LM, Boutouyrie P, et al. Role of pulse pressure amplification in arterial hypertension: experts' opinion and review of the data. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2009; 54(2): 375-383. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.134379.
82. McEnery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, et al. Central blood pressure: current evidence and clinical importance. *Eur Heart J* 2014; 35(26): 1719-1725. doi: 10.1093/eurheartj/ehv565.

83. O'Rourke MF, Adji A. Noninvasive studies of central aortic pressure. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(1): 8-20. doi: 10.1007/s11906-011-0236-5.
84. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarnicka D, et al. Pulsatile but Not Steady Component of Blood Pressure Predicts Cardiovascular Events in Coronary Patients. *Hypertension* 2008; 51(4): 848-55. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101725.
85. Chuang SY, Chang HY, Cheng HM, et al. Prevalence of Hypertension Defined by Central Blood Pressure Measured Using a Type II Device in a Nationally Representative Cohort. *Am J Hypertens* 2018; 31(3): 346-54. doi: 10.1093/ajh/hpx178.
86. Dart AM, Gatzka CD, Kingwell BA, et al. Brachial Blood Pressure But Not Carotid Arterial Waveforms Predict Cardiovascular Events in Elderly Female Hypertensives. *Hypertension* 2006; 47(4): 785-90. doi: 10.1161/01.HYP.0000209340.33592.50.
87. Mitchell GF, Hwang SJ, Vasan RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 121(4): 505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
88. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17(2): 118-23. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.012.
89. Bulas J, Potočárová M, Murín J, et al. Central Systolic Hypertension in Patients with Well-Controlled Hypertension. *BioMed Res Int* 2017; 2017: 8158974. doi: 10.1155/2017/8158974.
90. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74(3): 247-53. doi: 10.1136/hrt.74.3.247.
91. Patel S, Celermajer DS. Assessment of vascular disease using arterial flow mediated dilatation. *Pharmacol Rep PR* 2006; 58 Suppl: 3-7.
92. Fathi R, Haluska B, Isbel N, Short L, Marwick TH. The relative importance of vascular structure and function in predicting cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4): 616-23. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.042.
93. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 120(6): 502-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.864801.
94. White DW, Shoemaker JK, Raven PB. Methods and considerations for the analysis and standardization of assessing muscle sympathetic nerve activity in humans. *Auton Neurosci Basic Clin* 2015; 193: 12-21. doi: 10.1016/j.autneu.2015.08.004.
95. Grassi G, Pisano A, Bolignano D, et al. Sympathetic Nerve Traffic Activation in Essential Hypertension and Its Correlates: Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2018; 72(2): 483-91. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11038.
96. Seravalle G, Dimitriadis K, Dell'Oro R, Grassi G. How to assess sympathetic nervous system activity in clinical practice. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8(3): 182-8. doi: 10.2174/1574884711308030003.
97. Hering D, Lambert EA, Marusic P, et al. Substantial reduction in single sympathetic nerve firing after renal denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2013; 61(2): 457-64. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00194.
98. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2017; 35(5): 1100-8. doi: 10.1097/HJH.0000000000001262.
99. Lifton RP, Gharavi AG, Geller DS. Molecular mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 104(4): 545-56. doi: 10.1016/s0092-8674(01)00241-0.
100. Padmanabhan S, Caulfield M, Dominiczak AF. Genetic and molecular aspects of hypertension. *Circ Res* 2015; 116(6): 937-59. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303647.
101. Dodoo SN, Benjamin IJ. Genomic Approaches to Hypertension. *Cardiol Clin* 2017; 35(2): 185-196. doi: 10.1016/j.ccl.2016.12.001.
102. Delles C, Carrick E, Graham D, Nicklin SA. Utilizing proteomics to understand and define hypertension: where are we and where do we go? *Expert Rev Proteomics* 2018; 15(7): 581-92. doi: 10.1080/14789450.2018.1493927.
103. Lindsey ML, Mayr M, Gomes AV, et al. Transformative Impact of Proteomics on Cardiovascular Health and Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132(9): 852-72. doi: 10.1161/CIR.0000000000000226.
104. Aslam B, Basit M, Nisar MA, Khurshid M, Rasool MH. Proteomics: Technologies and Their Applications. *J Chromatogr Sci* 2017; 55(2): 182-96. doi: 10.1093/chromsci/bmw167.
105. Buhimschi IA, Zhao G, Funai EF, et al. Proteomic profiling of urine identifies specific fragments of SERPINA1 and albumin as biomarkers of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(5): 551.e1-16. doi: 10.1016/j.ajog.2008.07.006.
106. Martin-Lorenzo M, Martinez PJ, Baldan-Martin M, et al. Urine Haptoglobin and Haptoglobin-Related Protein Predict Response to Spironolactone in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979* 2019; 73(4): 794-802. doi: 10.1161/hypertensionaha.118.12242.
107. Πολύζος και συν. Αρτηριακή υπέρταση και ιατρική της ακριβείας – ο ρόλος της πρωτεωμικής ανάλυσης, *Αρτηριακή Υπέρταση* 2022, 31(1): 40-50.