



# \* Ο ρόλος της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς με και χωρίς μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος

**Ν. Κακούρη<sup>1</sup>**  
**Ι. Ανδρίκου<sup>1</sup>**  
**Δ. Κωνσταντινίδης<sup>1</sup>**  
**Κ. Θωμόπουλος<sup>1</sup>**  
**Ε. Σιάφης<sup>1</sup>**  
**Ε. Μαντά<sup>1</sup>**  
**Κ. Δημητριάδης<sup>1</sup>**  
**Χ. Παπαγεωργίου<sup>1</sup>**

**Χ. Φιλίππου<sup>1</sup>**  
**Ι. Ζαμάνης<sup>1</sup>**  
**Χ. Φραγκούλης<sup>1</sup>**  
**Μ. Κουλλιάς<sup>1</sup>**  
**Π. Τσιούφης<sup>1</sup>**  
**Δ. Τούσουλης<sup>1</sup>**  
**Κ. Τσιούφης<sup>1</sup>**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ, Non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) αποτελεί την πιο συχνή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου με παγκόσμιο επιπολασμό 33% στους ενήλικες, ενώ αναμένεται πως μέχρι το 2040 το ποσοστό αυτό θα έχει αυξηθεί στο 55%<sup>1</sup>. Αποτελεί ανεξάρτητο καρδιαγγειακό παράγοντα κινδύνου καθώς σχετίζεται με τους παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου<sup>2</sup>. Το 2023 ορίστηκε νέα ονοματολογία της ΜΑΛΝΗ, καθιερώνοντας τον όρο μεταβολικά σχετιζόμενη στεατοτική νόσος του ήπατος (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease – MASLD), ο οποίος υιοθετήθηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος (European Association for the Study of the Liver – EASL). Πρόκειται για έναν ορισμό που αντανάκλα καλύτερα τους υποκείμενους παθογενετικούς μηχανισμούς που διέπουν το φάσμα της

νόσου. Ορίζεται ως η παρουσία λιπώδους ήπατος (σε απεικόνιση ή βιοψία ήπατος) με επιπρόσθετα τουλάχιστον έναν παράγοντα κινδύνου (παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη ή σακχαρώδης διαβήτης τύπου II). Το φάσμα της MASLD περιλαμβάνει την απλή στεάτωση, την στεατοηπατίτιδα που σχετίζεται με μεταβολική δυσλειτουργία (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis MASH), την ίνωση, την κίρρωση και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα που σχετίζεται με MASH. Οι ασθενείς με παρουσία καρδιομεταβολικών παραγόντων κινδύνου, αυξημένων επιπέδων ηπατικών ενζύμων και/ή απεικονιστικών ευρημάτων συμβατών με ηπατική στεάτωση θα πρέπει να υποβάλλονται σε περαιτέρω διαγνωστικό έλεγχο για MASLD, ιδίως όταν συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 ή παχυσαρκία σε συνδυασμό με επιπρόσθετους μεταβολικούς παράγοντες

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

<sup>1</sup> Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Νίκη Κακούρη • Βασ. Σοφίας 114 • Τ.Κ. 115 27, Αθήνα • Τηλ.: +30 6949556907 • E-mail: kakouri.niki@gmail.com

κινδύνου. Μετά τη διάγνωση της MASLD, η πιθανότητα ύπαρξης ίνωσης υπολογίζεται με ορολογικούς δείκτες εύκολα εφαρμόσιμους στην κλινική πράξη όπως ο δείκτης fibrosis-4 index (FIB-4), ο οποίος υπολογίζεται από τον τύπο ηλικία  $\times$  AST / αριθμός αιμοπεταλίων  $\times \sqrt{\text{ALT}}$  (ηλικία σε έτη, ALT και AST σε U/L και αριθμός αιμοπεταλίων σε  $10^9/\text{L}$ ). Τιμή του FIB-4 index  $<1,3$  υποδηλώνει χαμηλή πιθανότητα σημαντικής ίνωσης ενώ τιμή  $>2,67$  υποδηλώνει υψηλή πιθανότητα προχωρημένης ίνωσης και συνιστάται παραπομπή σε ηπατολόγο<sup>3</sup>.

## ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της επίδρασης του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ) και των επιπέδων μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), στη ρύθμιση της ΑΠ σε χρονικό διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών σε υπέρτασικούς ασθενείς με ή χωρίς MASLD.

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ο πληθυσμός αυτής της προοπτικής μελέτης περιελάμβανε 141 διαδοχικά μη διαβητικά, υπέρτασικά άτομα, άνευ αντιυπερτασικής αγωγής, ηλικίας 18 ετών και άνω και κάτω των 75 ετών, χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οι οποίοι προσήλθαν στη Μονάδα Υπέρτασης της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής του «Ιπποκράτειου» Νοσοκομείου. Υποβλήθηκαν σε 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (Ambulatory blood pressure monitoring – ABPM) για τη διάγνωση της αρτηριακής υπέρτασης με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2024 για τη διαχείριση της αυξημένης αρτηριακής πίεσης και της υπέρτασης<sup>4</sup>. Όλοι οι συμμετέχοντες μελετήθηκαν προοπτικά για μια περίοδο 6 μηνών. Τα κριτήρια που εφαρμόστηκαν για τη διάγνωση της MASLD ήταν η παρουσία ηπατικής στεάτωσης στο υπερηχογράφημα ήπατος συνοδευόμενη από τουλάχιστον ένα κριτήριο μεταβολικού συνδρόμου, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Ήπατος. Υπολογίστηκε επίσης ο δείκτης ηπατικής στεάτωσης (fatty liver index – FLI). Η τιμή άνω των 60 υποδηλώνει υψηλή πιθανότητα παρουσίας λιπώδους ήπατος, ενώ τιμή μικρότερη από 60 υποδηλώνει χαμηλότερο κίνδυνο. Στη συνέχεια, οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με την παρουσία ή απουσία λιπώδους ήπατος (ασθενείς με MASLD και ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα). Οι ασθενείς με MASLD υποβλήθηκαν επίσης σε ελαστογραφία ήπατος για ποσοτικοποίηση

της του βαθμού της ίνωσης. Τα επίπεδα υπερδραστηριότητας του ΣΝΣ αξιολογήθηκαν με άμεση καταγραφή της δραστηριότητας των μυϊκών συμπαθητικών νεύρων (muscle sympathetic nerve activity – MSNA), με βάση μια καθιερωμένη τεχνική (μικρονευρογραφία). Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, ενώ αποκλείστηκαν όσοι είχαν φυσιολογική ΑΠ, υπέρταση λευκής μπλούζας ή συγκαλυμμένη υπέρταση. Άλλα κριτήρια αποκλεισμού ήταν τα ακόλουθα: υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ (δηλαδή  $>30$  g την ημέρα στους άνδρες και  $>20$  g την ημέρα στις γυναίκες), ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, δευτεροπαθούς υπέρτασης, υπέρτασης βαθμού 3, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική νόσος με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR)  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, θεραπεία με φαρμάκους. Τέθηκαν στη βέλτιστη αγωγή και σε 6 μήνες τέθηκε νέα ABPM. Όσον αφορά τους δείκτες μεταβλητότητας της ΑΠ, οι παράμετροι οι οποίες αξιολογήθηκαν είναι η τυπική απόκλιση από τον μέσο όρο (standard deviation – SD), η σταθμισμένη τυπική απόκλιση (weighted SD), η μέση αληθής μεταβλητότητα (Average Real Variability – ARV), ο συντελεστής διακύμανσης (coefficient of variation – CV), η μέγιστη πίεση (Maximum BP), η νυχτερινή πτώση της αρτηριακής πίεσης (Nocturnal Dipping), η πρωινή αύξηση της αρτηριακής πίεσης (Morning surge).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο του πληθυσμού, παρατηρήθηκε MASLD στο 52% ( $n = 74$ ) των συμμετεχόντων. Οι υπέρτασικοί με MASLD σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ήταν νεότεροι ( $53 \pm 10$  έναντι  $57 \pm 9$ ,  $p = 0,01$ ), ήταν συχνότερα άνδρες (55,6% έναντι 31,6%,  $p = 0,005$ ), είχαν μεγαλύτερο δείκτη μάζας σώματος ΔΜΣ ( $33 \pm 4$  έναντι  $26 \pm 3$  kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,001$ ), υψηλότερη γλυκόζη πλάσματος ( $98 \pm 21$  έναντι  $89 \pm 16$  mg/dl,  $p = 0,01$ ), υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων ( $133 \pm 50$  έναντι  $100 \pm 40$  mg/dL,  $p < 0,04$ ) και δείκτη HOMA IR ( $3,1 \pm 2,0$  έναντι  $1,7 \pm 1,0$ ,  $p < 0,001$ ). Επίσης, παρουσίασαν υψηλότερα επίπεδα ΣΑΠ 24 ωρών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $141 \pm 10$  έναντι  $136 \pm 9$  mmHg,  $p = 0,03$ ). Επιπλέον, οι υπέρτασικοί ασθενείς με MASLD εμφάνισαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αυξημένα επίπεδα MSNA κατά την αρχική επίσκεψη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ( $50 \pm 9$  έναντι  $36 \pm 8$  ριπών ανά λεπτό,  $p < 0,001$ ) (Πίνακας 1). Οι δείκτες μεταβλητότητας δεν διέφεραν στατιστικά στις δύο ομάδες ούτε στην αρχική

**Πίνακας 1.** Βασικά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά πληθυσμού στην αρχική επίσκεψη και μετρήσεις ΑΠ στην αρχική και επαναληπτική επίσκεψη.

| Παράμετροι                        | MASLD (n = 74) | Ομάδα ελέγχου (n = 67) | p-value |
|-----------------------------------|----------------|------------------------|---------|
| Ηλικία (έτη)                      | 53 ± 10        | 57 ± 9                 | 0,01    |
| Φύλο (άνδρες, %)                  | 55,6           | 31,6                   | 0,006   |
| Κάπνισμα (ναι)                    | 61,7           | 50,9                   | 0,38    |
| ΔΜΣ (kg/m <sup>2</sup> )          | 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/1,73m <sup>2</sup> ) | 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   |
| <b>6μηνιαίος επανέλεγχος</b>      |                |                        |         |
| ΣΑΠ ρύθμιση %                     | 28             | 66                     | 0,01    |
| ΣΑΠ 24ώρου (mmHg)                 | 135 ± 13       | 123 ± 12               | 0,01    |
| ΔΑΠ 24ώρου (mmHg)                 | 80 ± 9         | 75 ± 8                 | 0,01    |
| ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)               | 133 ± 10       | 123 ± 11               | <0,001  |
| ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)               | 83 ± 9         | 78 ± 8                 | <0,001  |
| ΣΑΠ ημέρας 24ώρου (mmHg)          | 139 ± 14       | 127 ± 13               | <0,01   |
| ΔΑΠ ημέρας 24ώρου (mmHg)          | 83 ± 10        | 78 ± 9                 | 0,02    |
| ΣΑΠ νύχτας 24ώρου (mmHg)          | 123 ± 21       | 114 ± 18               | 0,011   |
| ΔΑΠ νύχτας 24ώρου (mmHg)          | 71 ± 13        | 67 ± 12                | 0,10    |

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

MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (μεταβολικά σχετιζόμενη στεατοτική νόσος του ήπατος), 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)

24ωρη καταγραφή ούτε στην επαναληπτική καταγραφή 6μήνου (Πίνακας 2). Η ομάδα ελέγχου είχε καλύτερη ρύθμιση της μέσης ΣΑΠ στην ABPM 6μήνου (ρυθμισμένο το 66% της ομάδας ελέγχου vs του 28% της ομάδας MASLD), καθώς και χαμηλότερη τιμή μέσης ΣΑΠ στο 6μηνο (123 ± 12 vs 135 ± 13 mmHg,  $p < 0,04$ ).

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρουσία MASLD σχετίζεται με υψηλότερη διέγερση του ΣΝΣ καθώς και με δυσκολία ρύθμισης της ΑΠ σε ένα διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών. Δεδομένου του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που χαρακτηρίζει τον συγκεκριμένο πληθυσμό, καθίσταται αναγκαία όχι μόνο η συστηματική ανα-

γνώριση και στενή παρακολούθηση των ασθενών αλλά και η έγκαιρη και αποτελεσματική ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ως βασικός θεραπευτικός

στόχος. Παράλληλα, η αυξανόμενη ευαισθητοποίηση γύρω από τη νόσο αναδεικνύει τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης και της πρώιμης παρέμβασης.

**Πίνακας 2.** Σύγκριση των δεικτών μεταβλητότητας μεταξύ υπερτασικών ασθενών με και χωρίς MASLD στην αρχική και επαναληπτική ABPM.

| Παράμετροι                   | MASLD (n = 74) | Ομάδα ελέγχου (n = 67) | p-value |
|------------------------------|----------------|------------------------|---------|
| SD avg ΣΑΠ                   | 16 ± 14        | 16 ± 14                | 0,83    |
| SD avg ΔΑΠ                   | 13 ± 9         | 12 ± 9                 | 0,77    |
| SD ΣΑΠ ημέρας                | 12 ± 3         | 13 ± 2                 | 0,27    |
| SD ΔΑΠ ημέρας                | 10 ± 2         | 10 ± 2                 | 0,21    |
| SD ΣΑΠ νύχτας                | 12 ± 4         | 13 ± 4                 | 0,05    |
| SD ΔΑΠ νύχτας                | 10 ± 4         | 10 ± 3                 | 0,99    |
| wSD 24ωρης ΣΑΠ               | 12 ± 3         | 13 ± 3                 | 0,18    |
| wSD 24ωρης ΔΑΠ               | 10 ± 2         | 10 ± 2                 | 0,16    |
| ARV 24ωρης ΣΑΠ               | 8 ± 1          | 7 ± 1                  | 0,07    |
| ARV 24ωρης ΔΑΠ               | 10 ± 2         | 9 ± 2                  | 0,08    |
| Cv ΣΑΠ                       | 10 ± 3         | 11 ± 2                 | 0,99    |
| Cv ΔΑΠ                       | 14 ± 3         | 13 ± 3                 | 0,18    |
| MaximumBP                    | 174 ± 15       | 166 ± 15               | 0,03    |
| Dipping ΣΑΠ                  | 9 ± 16         | 10 ± 20                | 0,65    |
| Dipping ΔΑΠ                  | 12 ± 9         | 10 ± 8                 | 0,32    |
| Morning Surge                | 12 ± 10        | 9 ± 10                 | 0,21    |
| <b>6μηνιαίος επανέλεγχος</b> |                |                        |         |
| SD avg ΣΑΠ                   | 16 ± 8         | 15 ± 14                | 0,738   |
| SD avg ΔΑΠ                   | 11 ± 3         | 12 ± 9                 | 0,513   |
| SD ΣΑΠ ημέρας                | 12 ± 3         | 12 ± 2                 | 0,15    |
| SD ΔΑΠ ημέρας                | 10 ± 3         | 10 ± 2                 | 0,59    |
| SD ΣΑΠ νύχτας                | 12 ± 5         | 11 ± 4                 | 0,13    |
| SD ΔΑΠ νύχτας                | 9 ± 3          | 10 ± 4                 | 0,43    |
| wSD 24ωρης ΣΑΠ               | 13 ± 3         | 12 ± 3                 | 0,02    |
| wSD 24ωρης ΔΑΠ               | 10 ± 2         | 10 ± 3                 | 0,76    |
| ARV 24ωρης ΣΑΠ               | 10 ± 2         | 10 ± 1                 | 0,11    |
| ARV 24ωρης ΔΑΠ               | 8 ± 2          | 8 ± 1                  | 0,81    |
| Cv ΣΑΠ                       | 11 ± 2         | 11 ± 2                 | 0,82    |
| Cv ΔΑΠ                       | 14 ± 3         | 15 ± 3                 | 0,21    |
| MaximumBP                    | 164 ± 20       | 153 ± 17               | <0,01   |
| Dipping ΣΑΠ                  | 9 ± 7          | 8 ± 7                  | 0,50    |
| Dipping ΔΑΠ                  | 14 ± 8         | 12 ± 9                 | 0,38    |
| Morning Surge                | 14 ± 9         | 10 ± 11                | 0,31    |

MASLD: Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (μεταβολικά σχετιζόμενη στεατωτική νόσος του ήπατος), ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, SD: Standard Deviation (τυπική απόκλιση), wSD: weighted SD (σταθμισμένη τυπική απόκλιση), ARV: average real variability (μέση πραγματική μεταβλητότητα), CV: coefficient of variation (συντελεστής μεταβλητότητας), maximum BP: μέγιστη πίεση, dipping: νυκτερινή πτώση της ΑΠ, morning surge: πρωινή αύξηση της ΑΠ

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Younossi ZM, Kalligeros M, Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Korean Association for the Study of the Liver* 2025 Feb. doi: 10.3350/CMH.2024.0431
2. Stepanova M, Younossi ZM. Independent association between nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease in the US population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012 Jun; 10(6): 646-50. doi: 10.1016/j.cgh.2011.12.039
3. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, Ratziu V, Bugianesi E, Sven Francque S, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024 Sep; 81(3): 492-542. doi: 10.1016/j.jhep.2024.04.031
4. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al; ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J* 2024 Oct 7; 45(38): 3912-4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178