

Ο ρόλος της υπέρτασης και παραγόντων αγγειακής βλάβης στην έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ηλικιωμένων ατόμων

Α.Κ. Διαμαντόπουλος
Α.Ν. Λαζαρίδης

Τμήμα Υπέρτασης,
Α' Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρταση αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (Χ.Ν.Α). Αν και τα ποσοστά των υπερτασικών που καταλήγουν σε Χ.Ν.Α. είναι πολύ χαμηλά (μεταξύ του 1/1000-1/10000), ο υψηλός επιπολασμός της υπέρτασης (20-25%) στο γενικό πληθυσμό δημιουργεί τελικώς τη σοβαρότητα του προβλήματος. Ωστόσο οι υπερτασικοί που παρουσιάζουν μία μικρή έκπτωση της σπειραματικής διήθησης ανέρχονται πιθανώς στο 15%, ενώ εκείνοι που έχουν ένδειξη νεφρικής βλάβης (με μικρο- ή μακρολευκωματουρία) φθάνουν το 30% του πληθυσμού τους. Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις στο νεφρό δεν είναι ειδικές (ιδίως στις ήπιες μορφές υπέρτασης) και μοιάζουν με αυτές της φυσιολογικής γήρανσης. Η αλιάνωση των αρτηριδίων είναι η συνηθέστερη μορφή, ενώ η ινιδοειδής νέκρωση παρουσιάζεται σε βαρείες υπερτάσεις. Δεν είναι καλά αντιληπτοί οι λόγοι για τους οποίους ορισμένοι υπερτασικοί οδηγούνται σε Χ.Ν.Α. και οι περισσότεροι όχι. Φυλετικοί και οικογενείς παράγοντες ασφαλώς εμπλέκονται. Τελευταίως παρατηρήθηκε σημαντική επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας σε υπερτασικούς που παρουσιάζουν στοιχεία του μεταβολικού συνδρόμου (Μ.Σ). Επίσης έχουν βρεθεί σημαντικές συσχετίσεις με διάφορες κυτοκίνες και παράγοντες αγγειακής φλεγμονής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι πολλά υπερτασικά άτομα παρουσιάζουν έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Πρόσφατα στατιστικές από τις Ηνωμένες Πολιτείες ανεβάζουν το ποσοστό των νέων περιπτώσεων τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ) οφειλομένων σε υπέρταση στο 30%¹. Αντίστοιχα ποσοστά από την Ευρώπη είναι περίπου 2-3 φορές χαμηλότερα. Ο εμφανέστερος λόγος αυτής της διαφοράς είναι ότι οι Αφροαμερικανοί υπερτασικοί έχουν 5-6 φορές μεγαλύτερη συχνότητα ΧΝΑ από τους αντίστοιχους Κανκασίους², ενώ έχει παρατηρηθεί ότι και γενικότερα υπερτασική νεφροπάθεια παρουσιάζεται σε πολύ μεγαλύτερη αναλογία στους πρώτους, μέχρι και 18 φορές συχνότερα³. Αν και το ποσοστό των υπερτασικών ασθενών που φθάνουν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ είναι πολύ χαμηλό (0,04-0,2%), ο τεράστιος επιπολασμός της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) (περίπου το 1/5 του παγκόσμιου πληθυσμού) δίνει το μέτρο του προβλήματος^{2,4-6}. Μικρή

έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας που δεν οδηγεί απαραίτητα σε ΧΝΑ υπάρχει περίπου στο 15% του υπερτασικού πληθυσμού⁷, ακόμη και όταν η αρτηριακή πίεσή τους είναι καλά ρυθμισμένη⁸. Επίσης ένα ποσοστό 5-10% των υπερτασικών παρουσιάζουν μικρού βαθμού λευκωματουρία, ενώ ένα μεγαλύτερο ποσοστό 20-30% παρουσιάζουν μικρολευκωματινουρία^{2,6,9,10}.

Η κυριότερη κλινική μελέτη που τεκμηρίωσε τη σχέση ρυθμού της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας και υπέρτασης ήταν η Δοκιμασία Παρέμβασης σε Πολλαπλούς Παράγοντες Κινδύνου (Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT) που παρακολούθησε επί 15 κατά μέσο όρο έτη αμερικανούς βετεράνους. Φάνηκε ότι ο αριθμός των ατόμων που φθάνουν σε τελικό στάδιο ΧΝΑ οποιασδήποτε αιτιολογίας συσχετιζόταν θετικά με το ύψος της αρτηριακής πίεσης (Α.Π.) ακόμα και όταν αυτή ήταν φυσιολογική, υψηλά φυσιολογική, ήπια και αυξανόταν στις βαρύτερες μορφές της^{4,5}. Φυσικά ήταν μια πληθυσμιακή μελέτη παρατήρησης που δεν διευκρίνιζε την ακριβή αιτία της ΧΝΑ ούτε τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας στην αρχή της παρακολούθησης.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ

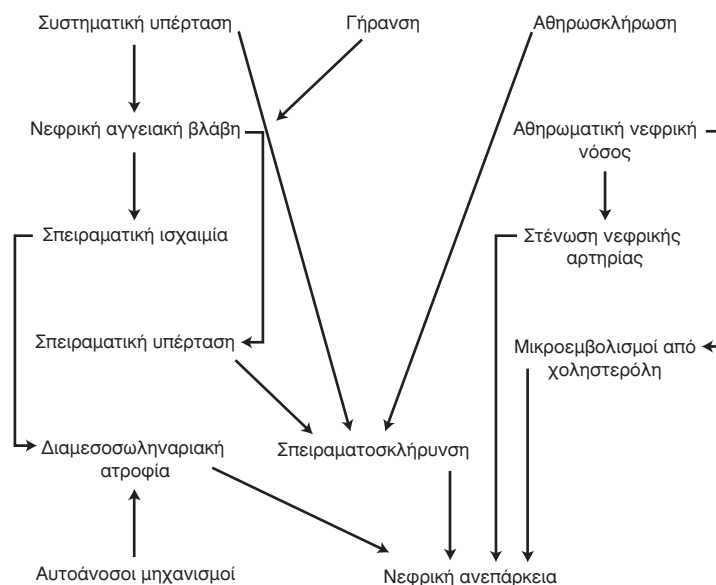
Η παθολογοανατομική βλάβη του νεφρού που οφείλεται στην υπέρταση ονομάζεται νεφροσκλήρυνση ή υπερτασική νεφροσκλήρυνση (hypertensive nephrosclerosis) και έχει μεγάλο εύρος αλλοιώσεων. Η βαρύτερη μορφή που παρουσιάζοταν στην κακοήθη υπέρταση ήταν η ινιδοειδής νέκρωση των αρτηριολίων με ρίκνωση και ουλοποίηση των συστοίχων σπειραμάτων¹¹. Όμως η κακοήθης (malignant) υπέρταση έχει ελαττωθεί δραματικά σε ποσοστό εμφάνισης και δεν θεωρείται πλέον ξεχωριστή μορφή υπέρτασης⁶. Ο κυριότερος λόγος είναι η έγκαιρη και κατά πολύ αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της υπέρτασης που συνήθως δεν επιτρέπει την εξέλιξη της προς βαριές και με μη αναστρέψιμες βλάβες κακοήθεις μορφές. Ωστόσο είναι μια γενικευμένη κλινική παρατήρηση ότι μικρή ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας υπάρχει συχνά στους υπερτασικούς ακόμη και όταν δεν έχουν περάσει ποτέ την κακοήθη φάση της νόσου. Η κρεατινίνη του ορού σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ελαφρά αυξημένη, 1,3-1,8 mg/dl, και η κάθαρση κρεατινίνης συνήθως βρίσκεται κοντά στα 60-65 ml/min. Βιοψίες νεφρού σπάνια γίνονται λόγω της ήπιας εξέλιξης με μικρού βαθμού λευκωμα-

τουρία⁷.

Οι παθολογοανατομικές βλάβες κυμαίνονται από υαλίνωση των αρτηριολίων, εστιακή ή τμηματική πάχυνση των τοιχωμάτων, εναπόθεση θεμελίου ουσίας (σκλήρυνση), ρίκνωση και τελικά ουλοποίηση του σπειράματος^{2,7}. Οι αλλοιώσεις αυτές είχαν εδώ και τουλάχιστον 15 χρόνια συσχετισθεί με την ιδιοπαθή υπέρταση¹². Ο όρος που επικράτησε είναι καλοήθης υπερτασική νεφροσκλήρυνση⁷. Ο ρυθμός έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας είναι αργός, 1-2 ml/min/έτος, σαφώς μεγαλύτερος από εκείνον ενός νορμοτασικού ατόμου¹³, αν όμως λάβουμε υπόψιν το προσδόκιμο επιβίωσης ενός μέσης ηλικίας υπερτασικού, αυτή η έκπτωση μπορεί να οδηγήσει σε ΧΝΑ μετά 20-25 χρόνια.

Οι ανατομικές αλλοιώσεις δεν είναι ειδικές. Η υαλίνωση των αρτηριολίων στο νεφρό είναι συχνό επακόλουθο της γήρανσης γενικώς¹⁴. Επίσης η ανάπτυξη εστιακής ή γενικευμένης σπειραματοσκλήρυνσης μπορεί να φθάσει τα 10-30% των σπειραμάτων σε άτομα ηλικίας 80-90 ετών¹⁵. Καταστάσεις στις οποίες επικρατεί η υπερδιήθηση στο νεφρό δημιουργούν αλλοιώσεις που προσομοιάζουν στην καλοήθη νεφροσκλήρυνση, όπως η παθολογική παχυσαρκία, στην οποία εμφανίζονται υπερμεγέθεις νεφρώνες με εστιακή σπειραματοσκλήρυνση και σταγονίδια λίπους¹⁶, και όλες οι μορφές αγενεσίας ή τμηματικής υποπλασίας και πειραματικής ή αναγκαστικής εκτομής μεγάλου τμήματος του νεφρικού παρεγχύματος, οπότε οι εναπομείναντες νεφρώνες αναλαμβάνουν το φορτίο των υπολοίπων με αποτέλεσμα υπερτροφία, τμηματική σκλήρυνση που καταλήγει σε σφαιρική σκλήρυνση¹⁷.

Η εστιακή – τμηματική σπειραματοσκλήρυνση έχει πολλές ομοιότητες με την υπερτασική νεφροσκλήρυνση, μάλιστα η τελευταία θεωρείται και μία από τις αιτίες της δευτεροπαθούς εστιακής-τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης¹⁸. Μάλιστα, κατά ορισμένους η κλινικοεργαστηριακή οντότητα που ονομάζεται υπερτασική νεφροσκλήρυνση ίσως τελικώς οφείλεται σε ενός βαθμού υποκλινική αδιάγνωστη πρωτοπαθή σπειραματονεφρίτιδα που ενδεχομένως προϋπάρχει και οδηγεί στην ανάπτυξη υπέρτασης και ΧΝΑ^{19,20}. Αν εξαιρεθούν η κατάχρηση φαρμακευτικών ουσιών και οι ιογενείς λοιμώξεις, τα κυριότερα αίτια της εστιακής-τμηματικής σπειραματονεφρίτιδας παραμένουν οι αιμοδυναμικές διαταραχές με ή χωρίς ελάττωση της νεφρικής μάζας, όπως ήδη αναφέρθηκε. Η χρόνια ισχαιμική νόσος του νεφρού είναι μια ακόμη πα-



Εικ. 1. Σχηματική απεικόνιση των διαφόρων μηχανισμών που εμπλέκονται στην προοδευτική υπερευτασική αγγειακή νεφροπάθεια. Τροποποιημένο από (24).

θολογοανατομική εικόνα που συμβάλλει στην ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας στους ηλικιωμένους και στους υπερευτασικούς. Οι περιοχές πίσω από τα αποφραγμένα από αθηρωματώδεις πλάκες ή χοληστερινικά έμβολα αγγεία παρουσιάζουν ουλοποιημένους νεφρώνες και ρικνές βασικές μεμβράνες^{21,22}. Η συνύπαρξη δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης αιτιολογημένα μέσα από την παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου είναι το υπόβαθρο αυτών των βλαβών²³. Η συνεργική αιτιοπαθογένεια της αθηρωμάτωσης και της υπέρτασης στη νεφρική έκπτωση των υπερευτασικών είχε αναγνωρισθεί στις αρχές της προηγούμενης δεκαετίας από τους νεφρολόγους²⁴ (Εικ. 1).

ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Ποιες είναι οι αιμοδυναμικές διαταραχές που οδηγούν στις ανατομικές αλλοιώσεις που περιγράφθηκαν; Η αντίσταση στο προσαγωγό αρτηρίδιο είναι ο σημαντικότερος ρυθμιστής της σπειραματικής διήθησης (GFR), των ενδοσπειραματικών πιέσεων και παραπέρα των περισκληνναριακών πιέσεων²⁵.

Είναι το σημείο όπου γίνεται η μεγάλη πτώση της συστηματικής αρτηριακής πίεσης στο επίπεδο των τριχοειδικών πιέσεων του σπειράματος. Συγχρόνως προστατεύει τα τριχοειδή του σπειράματος από τις μεγάλες αυξομειώσεις της συστηματικής πίεσης. Η σύσπαση στο απαγωγό αρτηρίδιο που

βρίσκεται υπό την τονική δράση της αγγειοτενσίνης II μαζί με τα μεταγγειακά κύτταρα ρυθμίζουν σε σχέση με την κατάσταση του προσαγωγού αρτηριδίου το κλάσμα διήθησης (FF) και επομένως την GFR²⁶.

Σε γενικές γραμμές απώλεια του τόνου του προσαγωγού αρτηριδίου προκαλεί αύξηση της αιμάτωσης, υπερωιδίηση και εικόνα εστιακής τμηματικής σπειραματοσκλήρυνσης. Αντίθετα υπερβολική αγγειοσύσπαση οδηγεί σε ισχαιμία κατάρρευση των λειτουργιών και ολική ουλοποίηση του σπειράματος^{2,25,27-29,41}.

Σύμφωνα με τη μέχρι τώρα επικρατούσα άποψη, σε πειραματικά πρότυπα υπέρτασης περισσότερες πιθανότητες νεφροσκλήρυνσης έχουν αυτά στα οποία επικρατεί η ογκοεξάρτηση και όχι η αγγειοσύσπαση. Παρόμοια στους ανθρώπους οι Αφροαμερικανοί που παρουσιάζουν βαρύτερες νεφρικές βλάβες από τους Καυκασίους έχουν κατεξοχήν ογκοεξαρτώμενη υπέρταση^{2,27}. Και οι ηλικιωμένοι επίσης έχουν συνήθως ογκοεξαρτώμενη υπέρταση. Τα προσαγωγά αρτηρίδια ελαττώνοντας τον τόνο τους επιτυγχάνουν υψηλότερη νατριούρηση και εκθέτουν το σπείραμα σε υψηλότερες πιέσεις προκαλώντας έτσι σπειραματοσκλήρυνση. Αν πάλι ο τόνος αυξηθεί υπερβολικά, το σπείραμα οδηγείται σε ισχαιμία και η νατριούρηση ελαττώνεται υπερβολικά²⁷. Οι παθοφυσιολογικές αλληλεπιδράσεις του συστήματος ενδοθηλιακής παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου και εκείνου της ρετί-

νης-αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης έχουν ενοχοποιηθεί για την πρόκληση των ανωτέρω βλαβών^{29,30}.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΕΥΚΩΜΑΤΟΥΡΙΑΣ

Μια άλλη συνέπεια των μεταβολών της ενδοσπειραματικής πίεσης, και όχι μόνο αυτή, είναι ο βαθμός της λευκωματουρίας. Η υπερτασική νεφροσκλήρυνση συνήθως εμφανίζει μικρού βαθμού λευκωματουρία (υπονεφρωσικού επιπέδου)^{2,18,27}. Η εμφάνιση μετρητού λευκώματος συνήθως υποδηλώνει σοβαρότερη λειτουργική και ανατομική προσβολή του νεφρού και βρίσκεται σε 5-10% του υπερτασικού πληθυσμού^{2,9,10,27}. Μικρότερα ποσά λευκωματίνης στα ούρα, που δεν ανιχνεύονται με τις συνήθεις μεθόδους, αποτελούν την καλουμένη μικρολευκωματουρία. Αυτή εκφράζεται με τρεις τρόπους και τα όρια της ορίζονται σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες ως ακολούθως: συνολική αποβολή σε συλλογή ούρων 24ώρου 30-300 mg/min λευκωματίνης, ρυθμός έκκρισης σε χρονομετρημένη συλλογή ούρων 20-200 μg/min και σχέση απέκκρισης mg λευκωματίνης / 1 gr απεκκρινόμενης κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων 30-300 mg/gr^{6,31}. Κάθε τιμή μικρότερη από το κατώτερο όριο θεωρείται απουσία μικρολευκωματουρίας ενώ κάθε τιμή μεγαλύτερη από το άνω όριο θεωρείται λευκωματουρία.

Η σημασία της μικρολευκωματουρίας (ΜΑ) έχει απασχολήσει πολύ εντατικά την έρευνα την τελευταία δεκαετία^{9,10,32,40}. Αν και υπεύθυνο όργανο για τη γένεσή της είναι ο νεφρός, είναι εμφανές ότι συνδέεται προγνωστικά πολύ ισχυρότερα με τα καρδιαγγειακά επεισόδια^{32,34,40}. Στο νεφρό η αιμοδυναμική διαταραχή που προκαλεί αύξηση της ενδοσπειραματικής τριχοειδικής πίεσης εξηγεί εν μέρει την ΜΑ^{2,27}. Άλλες διαταραχές που μπορούν να την προκαλέσουν είναι οι λειτουργικές και ανατομικές αλλοιώσεις της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών και σκληρυντικές βλάβες του σπειράματος εν μέρει²⁷. Οι αλλοιώσεις της βασικής μεμβράνης είναι προέχον χαρακτηριστικό στη διαβητική νεφροπάθεια και γι' αυτό η μικρο- και μακρολευκωματουρία είναι πρωιμότερες και βαρύτερες από ό,τι στην υπερτασική νεφροσκλήρυνση³⁴. Στα υπερτασικά άτομα η ΜΑ συνδέεται με δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, οι οποίοι θα αναφερθούν παρακάτω, και αγγειακής σκλήρυνσης, όπως η πάχυνση του έσω – μέσου χιτώνα των καρωτίδων, η αύξηση της ταχύτητας του σφυγ-

μικού κύματος και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας^{32,25,36,38,40}. Όσον αφορά την προγνωστική της σημασία στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης τα δεδομένα δεν είναι τόσο σαφή όσο στην καρδιαγγειακή νόσο. Υπάρχουν ορισμένες σειρές υπερτασικών στις οποίες τα άτομα με ΜΑ έχουν ταχύτερη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, όμως οι αριθμοί τους είναι σχετικά μικροί^{9,10,27,33,36,38}, ενώ μελέτες σε πειραματόζωα αλλά και σε ανθρώπους έχουν δείξει επιβράδυνση του ρυθμού νεφρικής βλάβης με την ελάττωση της λευκωματουρίας⁴¹, η οποία επιτυγχάνεται με την ελάττωση της ΑΠ³⁷.

Σε επιδημιολογικές μελέτες ανιχνεύθηκε ΜΑ και σε άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και αποτέλεσε δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου ανεξάρτητα από το ύψος της ΑΠ⁴². Διαπιστώθηκε ότι η ΜΑ συνδεόταν με συνύπαρξη άλλων παραγόντων όπως δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, νατριοευαισθησία, κάπνισμα, άρρεν φύλο και αντίσταση στην ινσουλίνη^{10,35,36,38,39}. Ακόμη διαπιστώθηκε συνύπαρξη δεικτών αγγειακής φλεγμονής και προπνηκτικής κατάστασης¹⁰. Έτσι τέθηκαν οι βάσεις μιας μεταβολικής θεωρίας για την καρδιονεφρική βλάβη³⁹. Από τις τρεις μεθόδους μέτρησης της ΜΑ που προαναφέρθηκαν σε μεγάλο βαθμό έχει επικρατήσει η σχέση λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων, γιατί είναι απλούστερη και έχει υψηλή συσχέτιση με τη μέτρηση της λευκωματίνης στα ούρα 24ώρου³³.

Η ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

Ειδικά στο νεφρό φάνηκε μια ισχυρή σχέση μεταξύ παραγόντων του μεταβολικού συνδρόμου (ΜΣ) και αιμοδυναμικών και σωληναριακών λειτουργιών. Σε νορμοτασικά άτομα με ΜΣ δείχθηκε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ινσουλίνης, της GFR και της νατριοευαισθησίας. Είναι ήδη γνωστό ότι σε πειραματικά πρότυπα με ελάττωση της νεφρικής μάζας η σύγχρονη χορήγηση νατρίου και αγγειοτενσίνης II επιταχύνει τη νεφροσκλήρυνση⁴⁴. Σε φυσιολογικά ελαφρώς υπέρβαρα άτομα φάνηκε ότι επίπεδα ΜΑ κάτω από το φυσιολογικό όριο συσχετίστηκαν με την ΑΠ και τη νατριοευαισθησία⁴⁵. Σε επιδημιολογική μελέτη στην Ιαπωνία διαπιστώθηκε ότι η ινσουλίνη, η ΑΠ, η παχυσαρκία και τα λιπίδια συσχετίστηκαν αρνητικά με τα επίπεδα της νεφρικής λειτουργίας⁴⁶. Με τα δεδομένα αυτά είναι φανερό ότι η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και οι προγνωστικοί δείκτες

της συνδέονται όχι μόνο με το ύψος της ΑΠ αλλά και με το ΜΣ. Ένα πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης τονίζει ότι το ΜΣ και η υπερινσοφιλαιμία «δικαιολογούν» την υπερτασική νεφροσκλήρυνση καλύτερα από την υπέρταση αυτή καθαυτή²³.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

Στην ιδιοπαθή Α.Υ μπορεί να παρουσιασθούν μορφολογικές μακροσκοπικές αλλοιώσεις με ιδιαίτερη κλινική σημασία, τόσο στους ίδιους τους νεφρούς όσο και στο αγγειακό δένδρο. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι ο όγκος του νεφρού μετρημένος με υπερήχους είναι μια αξιόπιστη απεικονιστική μέθοδος που συσχετίζει στενά τα ευρήματά της με την GFR και τα επίπεδα κρεατινίνης ορού^{27,47,48,72}. Πέραν τούτου έχει βρεθεί ότι στην ιδιοπαθή υπέρταση νεφρικές αιμοδυναμικές παράμετροι συσχετίζονται θετικά με το πάχος του έσω – μέσου χιτώνα των καρωτίδων (IMT), μάλιστα δε η Α.Υ. σχετίζεται με υποκλινική καρωτιδική αθηροσκλήρυνση, της οποίας η βαρύτητα είναι ευθέως ανάλογη προς τη διάρκεια της Α.Υ. και η οποία μπορεί να υποστραφεί με φάρμακα που δρουν στον άξονα ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης^{49,73,74}. Στους υπερτασικούς η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία σχετίζεται τόσο με το IMT όσο και με την ινσουλινοαντίσταση⁵⁰. Το IMT θεωρείται η ασφαλέστερη και απλούστερη παράμετρος για την πρόγνωση της βλάβης των οργάνων-στόχων σε υπερτασικούς ασθενείς⁷⁵.

Το ενδοθήλιο που καλύπτει την εσωτερική επιφάνεια όλων των αγγείων έχει δειχθεί τα τελευταία χρόνια ότι είναι ο κύριος αποδέκτης των μεταβολικών και άλλων αιμοδυναμικών διαταραχών με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία του και την έναρξη της αθηρωματικής και σκληρυντικής διαδικασίας⁵¹. Η φλεγμονή του ενδοθηλίου και γενικότερα η αγγειακή φλεγμονή βρίσκεται στη βάση αυτής της διαδικασίας (Εικ. 2). Την παθολογική αυτή κατάσταση προσπαθούμε να ανιχνεύσουμε μέσω δεικτών που αποδεδειγμένως σχετίζονται με την παρουσία της, και συγκεκριμένα προφλεγμονωδών μορίων, όπως πρωτεϊνών οξειάς φάσης, σελεκτινών και κυτοκινών.

Ίσως ο καλύτερα μελετημένος δείκτης είναι η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), μια κυτοκίνη του πλάσματος με κεντρικό ρόλο στην αντίδραση οξειάς φάσης. Αναγνωρισμένη ήδη ως αναδυόμενος παράγων κινδύνου για στεφανιαία νόσο συγκεκριμένα το ενδιαφέρον μελετητών που την έχουν

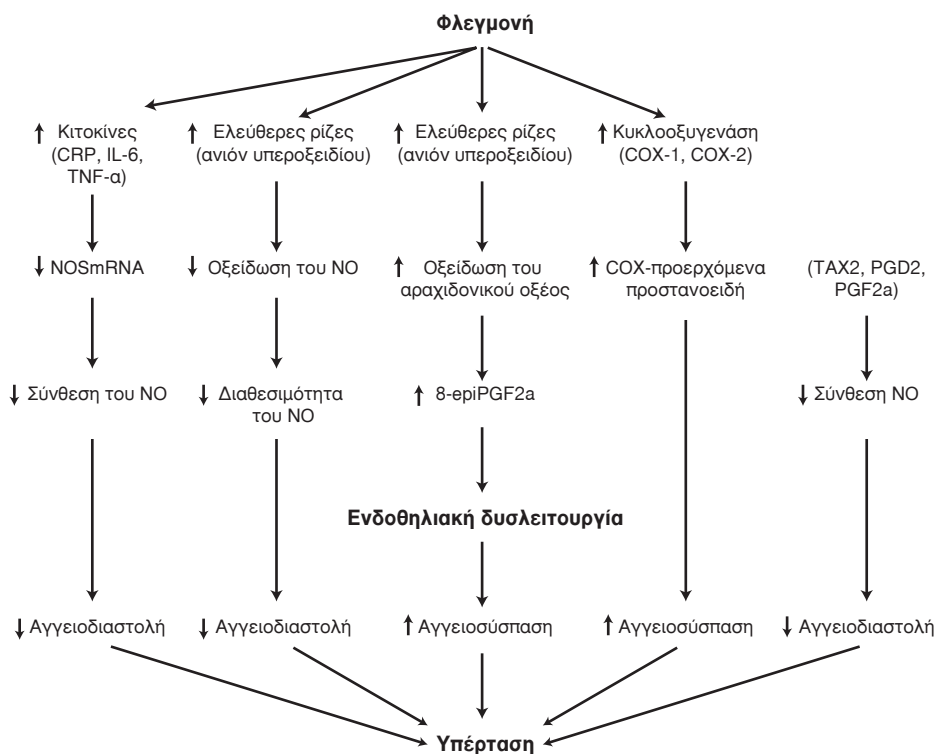
συνδέσει με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητο των βασικών επιπέδων Α.Π. Επίσης τα επίπεδά της σχετίζονται ανεξάρτητα με αρκετούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε γυναίκες, καθώς και με αυξημένη πίεση σφυγμού σε φαινομενικώς υγιείς ενήλικες, ανεξαρτήτως των επιπέδων συστολικής και διαστολικής Α.Π.⁵²⁻⁵⁶

Δύο κυτοκίνες λιγότερο αναλυτικά μελετημένες είναι ο αυξητικός παράγοντας μεταμόρφωσης β (transforming growth factor-β, TGF-β) και ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α (tumor necrosis factor-α, TNF-α). Για τον πρώτο, μια κυτοκίνη πολυλειτουργική που ρυθμίζει την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση, εκκρίνεται από πολλούς τύπους κυττάρων, όπως τα ενδοθηλιακά και τις λείες μυϊκές ίνες, και της οποίας η υπερπαραγωγή ίσως εν μέρει οφείλεται στη δράση της αγγειοτενσίνης II· υπάρχουν στοιχεία που τον σχετίζουν με τη ρύθμιση της ΑΠ σε ανθρώπους, με ανάπτυξη υπερτασικής νεφροσκλήρυνσης σε νατριοευαίσθητους αρουραίους και πειραματοσκλήρυνσης και διάμεσης ίνωσης σε υπερτασικούς ασθενείς⁵⁷⁻⁵⁹. Ο TNF-α, μεσολαβητής – κλειδί στην ανοσιακή και φλεγμονώδη απάντηση, συμμετέχει στον έλεγχο της αγγειακής αύξησης και συστολής, όπως επίσης επιδρά και στη σύνθεση ρενίνης από τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής. Εμπλέκεται στο ΜΣ και την ινσουλινοαντίσταση και στη σχετιζόμενη με την παχυσαρκία υπέρταση⁶⁰⁻⁶².

Η ομοκυστεΐνη, μια ενδιάμεση ουσία προερχόμενη από το μεταβολισμό της μεθειονίνης, συμμετέχει στην αγγειακή νόσο αυξάνοντας το οξειδωτικό στρες, ελαττώνοντας την αγγειοδιαστολή μέσω του μονοξειδίου του αζώτου (NO), προάγοντας τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών και επάγοντας τη σύνθεση της θρομβοξάνης A₂. Τα αυξημένα επίπεδά της ίσως σχετίζονται με την ανάπτυξη μεμονωμένης ΑΥ σε ορισμένους ασθενείς, η δε διόρθωσή τους με χορήγηση βιταμινών Β6 και Β12 και φυλλικού οξέος ίσως είναι χρήσιμη επικουρική αγωγή στην αντιμετώπιση της ΑΥ. Ο ρόλος της στην παθογένεση της ΑΥ τείνει πάντως να υποεκτιμάται και αμφισβητείται πλήρως από ορισμένους⁶³⁻⁶⁸.

Μια άλλη κυτοκίνη η οποία συνδέεται με υψηλή ΑΠ, κάπνισμα, παχυσαρκία και αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η ιντερλευκίνη 6 (IL-6). Η IL-6 έχει εμπλοκή ως αθηρωγόνος, προληπτικός και αυξητικός παράγοντας στα αγγεία⁵¹.

Ένα γενικό πρόβλημα με τις αναφερθείσες κυτοκίνες και τα μόρια οξειάς φάσης είναι ότι δεν



Εικ. 2. Βιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν από τη χρόνια ήπια φλεγμονή στην ιδιοπαθή υπέρταση. Τροποποιημένο από (76).

CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, IL-6: ιντερλευκίνη-6, TNF-α: παράγοντας νέκρωσης όγκων-α, COX: κυκλοοξυγενάση, NO: μονοξειδίο του αζώτου, cNOSmRNA: mRNA της συνθάσης του μονοξειδίου του αζώτου, TXA2: θρομβοξάνη 2, PG: προσταγλανδίνη

είναι βέβαιο αν είναι απλώς δείκτες της αγγειακής φλεγμονής ή αν συμμετέχουν ενεργά, οπότε δεν είναι δείκτες αλλά παράγοντες⁵¹.

Τέλος η ταχύτητα ελάττωσης της νεφρικής λειτουργίας έχει σοβαρό γενετικό καθορισμό που έχει χαρακτήρα τόσο φυλετικό όσο και οικογενή. Αν και συγκεντρώνονται πολλές απόψεις δεν υπάρχει σύγχυση γνώση για τα εμπλεκόμενα γονίδια ούτε για τους μηχανισμούς μέσω των οποίων καθίσταται ο νεφρός πιο ευένδωτος στα αιμοδυναμικά και μεταβολικά ερεθίσματα^{27,69,71}.

Από τα παραπάνω καθίσταται προφανές ότι η σχετιζόμενη με την αρτηριακή υπέρταση νεφρική βλάβη εμπλέκει πολλούς παράγοντες, το ρόλο και τη σημασία των οποίων καλούνται να αποσαφηνίσουν μεγάλες μελέτες, αρκετές εκ των οποίων έχουν ήδη αρχίσει.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βελτίωση στην αντιμετώπιση της υπέρτασης ελάττωσε τις άμεσες ή πρωιμότερες καρδιαγγεια-

κές επιπλοκές, όπως είναι η ισχαιμική καρδιακή νόσος και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης των υπερτασικών και την εμφάνιση της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η τελευταία αποτελεί ούτως ή άλλως εκδήλωση της φυσιολογικής γήρανσης, φαίνεται ωστόσο ότι η υπέρταση επιταχύνει την εξέλιξη αυτή. Σε γενικές γραμμές η φυσιολογική με την ηλικία ελάττωση της GFR είναι περίπου 1 ml/min/έτος, ενώ ο σακχαρώδης διαβήτης παρουσιάζει την ταχύτερη ελάττωση της GFR της τάξης των 7-8 ml/min/έτος. Η υπέρταση αναλόγως με τη βαρύτητά της μπορεί να προκαλεί ενδιάμεσες εκπτώσεις της τάξης των 2-5 ml/min/έτος. Εκείνο που κατέστη αντιληπτό τελευταίως, είναι ότι η νεφρική βλάβη συμβαδίζει περισσότερο με παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου και με τους διαφόρους δείκτες αγγειακής βλάβης ή φλεγμονής παρά με το ύψος της αρτηριακής υπέρτασης. Αυτό υποδεικνύει ότι η αντιμετώπιση του προβλήματος πρέπει να είναι κατά πολύ ευρύτερη από την απλή ελάττωση της αρτηριακής πίεσης.

SUMMARY

Diamantopoulos AK, Lasaridis AN. The role of hypertension and other factors of vascular injury in the decrease of renal function in the elderly. *Arterial Hypertension* 20006; 15: 33-41 .

Hypertension constitutes the second most frequent cause of end-stage renal disease (ESRD). Although the absolute number of hypertensives ending up in ESRD is very low (between 1/1000 and 1/10000), hypertension's high prevalence in the general population (20-25%) creates eventually a serious issue. It must be noted though that possibly 15% of hypertensive patients present with a small reduction in their glomerular filtration, while those with micro- or macroalbuminuria indicative of renal damage are about 30% of their total number. The pathologic renal lesions observed in hypertension, especially in its mild forms, are not specific and look alike those found in normal ageing. Arteriolar hyalinosis is the most common pathologic feature, while fibrinoid necrosis is seen in severe hypertension. It is not well understood why some hypertensives reach ESRD while most of them do not; racial and familial factors are surely involved. It has been recently observed that renal function is aggravated in hypertensive subjects presenting with other features of the metabolic syndrome. Interrelationships with certain cytokines and vascular inflammation factors have also been traced.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Toto RB*. Hypertensive nephrosclerosis in African Americans. *Kidney Int* 2003; 64: 2331-2341.
2. *Luke RG*. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. Essential hypertension is an important cause of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2271-2278.
3. *Raine AE*. Hypertension and the kidney. *Br Med Bul* 1994; 50: 322-341.
4. *Perry HM, Miller JP, Fornoff JR, et al*. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertens* 1995; 25(1): 587-594.
5. *Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brnacati FL, Ford CE*. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *NEJM* 1996; 334: 13-18.
6. *Practice Guidelines Writing Committee*. ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee for primary care physicians. *J Hypertens* 2003; 21: 1774-1786.
7. *Innes A, Johnson PA, Morgan AG, Davison AM, Burden RP*. Clinical features of benign hypertensive nephrosclerosis at time of renal biopsy. *Quat J Med* 1993; 86: 271-275.
8. *Ronstad SG, Brown G, Kirk KA, Rutsky EA, Dunstan HP*. Renal insufficiency in treated essential hypertension. *NEJM* 1989; 320: 684-688.
9. *Mimran A, Ribstein J, DuCailar G*. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vacular dysfunction in essential hypertension? *Hypertens* 1994; 23(2): 1018-1021.
10. *Mimran A, Ribstein J, DuCailar G*. Microalbuminuria in essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8: 359-363.
11. *Tracey RE, Malcon GR, Oalman MC, Qureshi U, Ishu T, Uelez-Duuran M*. Renal microvascular features of hypertension in Japan, Guatemala and the United States. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 50-55.
12. *Sommers SC, Melamed J*. Renal pathology of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3(7): 583-587.
13. *Schmieder RE, Schachinger H, Messerli FH*. Accelerated decline in renal perfusion with aging in essential hypertension. *Hypertens* 1994; 23: 351-357.
14. *Lindeman RD, Goldman R*. Anatomic and physiologic age changes in the kidney. *Epx Gerontol* 1986; 21: 379-406.
15. *McLachlan MSF*. The aging kidney. *Lancet* 1978; 2: 143-145.
16. *Verani RR*. Obesity associated focal segmental glomerulosclerosis: pathologic features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kid Dis* 1992; 10: 629-634.
17. *Meger TW, Babolal K, Brenner BM*. Nephron adaptation to renal injury. In Brenner BM ed. *The kidney*. Philadelphia: PA. Saunders, 1996: 2031-2037.
18. *Rao TKS, Chander PN*. Secondary focal segmental glomerulosclerosis. In Johnson RJ, Fechal J ed. *Comprehensive Clinical Nephrology*. Edinburgh: Mosby, 2003: 283-294.
19. *Beevers DG, Lip GY*. Does non-malignant essential hypertension cause renal damage? A clinician's view. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 695-699.
20. *Silva Pereira Caetano ER, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN*. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertens* 2001; 38: 171-176.
21. *Greco BA, Breger JB*. Atherosclerotic ischaemic renal disease. *Am J Kid Dis* 1997; 29: 167-187.
22. *Zucchelli P, Zuccala A*. Recent data on hypertension and progressive renal disease. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 679-682.
23. *Kincaid-Smith P*. Hypothesis: obesity and the insulin resistance syndrome play a major role in end-stage renal failure attributed to hypertension and labeled "hypertensive nephrosclerosis". *J Hypertens* 2004; 22: 1051-1055.
24. *Zucchelli P, Zuccala A*. The diagnostic dilemma of hypertensive nephrosclerosis: the nephrologist's view. *Am J Kid Dis* 1993; 21: 87-91.
25. *Imig JD, Inscho EW*. Adaptations of the renal microcirculation to hypertension. *Microcirculation* 2002; 9: 315-328.
26. *Person RB*. Renal blood flow autoregulation in blood pressure control. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11: 67-72.

27. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am J Kid Dis* 1999; 34(6): 973-995.
28. Ritz E, Fliser D, Siebels M. Pathophysiology of hypertensive renal damage. *Am J Hypertens* 1993; 6(7Pt2): 241S-244S.
29. Zhou X, Frohlich ED. Ageing, hypertension and the kidney: new data on an old problem. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1442-1445.
30. Frohlich ED. Influence of nitric oxide and angiotensin II on renal involvement in hypertension. *Hypertens* 1997; 29: 188.
31. American Diabetes Association. Diabetic nephropathy. *Diab Care* 2000; 23(1): S69-S72.
32. Cerasola G, Cottone S, Mule G, et al. Microalbuminuria, renal dysfunction and cardiovascular complication in essential hypertension. *J Hypertens* 1996; 14: 915-920.
33. Jensen JS, Clausen P, Borch-Johnsen K, Jensen G, Feldt-Rasmussen B. Detecting microalbuminuria by urinary albumin/creatinine concentration ratio. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(2): 6-9.
34. Marre M. Microalbuminuria and prevention of renal insufficiency and cardiovascular diseases. *Am J Hypertens* 1998; 11: 884-886.
35. Campese VM, Bianchi S, Bigazzi R. Is microalbuminuria a predictor of cardiovascular and renal disease in patients with essential hypertension? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000; 9: 143-147.
36. Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 645-654.
37. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123(10): 754-762.
38. Brown WW, Keane WF. Proteinuria and cardiovascular disease. *Am J Kid Dis* 2001; 38(1): S8-S13.
39. Keane WF. Metabolic pathogenesis of cardiorenal disease. *Am J Kid Dis* 2001; 38(6): 1372-1375.
40. Tsioufis C, Dimitriadis K, Antoniadis D, Stefanidis C, Kallikazaros I. Interrelationships of microalbuminuria with the other surrogates of the atherosclerotic cardiovascular disease in hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17: 470-476.
41. Ljutic D, Kes P. The role of arterial hypertension in the progression of non-diabetic glomerular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18S5: v28-30.
42. Hillege HL, Janssen MT, Bak AAA, et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J Intern Med* 2001; 249: 519-525.
43. Ter Maaten JC, Bakker SJL, Seme EH, Ter Wee PM, Donker AJM, Gans ROB. Insulin's acute effects on glomerular filtration rate correlate with insulin sensitivity whereas insulin's acute effects on proximal tubular sodium reabsorption correlate with salt sensitivity in normal subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2357-2363.
44. Hirawa N, Uehara Y, Kawabata Y, et al. High salt intake potentiates the renal vascular and glomerular damage caused by low doses of angiotensin II in uninephrectomized rats. *J Hypertens* 1999; 17: 923-932.
45. Cubeddu LX, Hoffmann IS, Aponte LM, et al. Role of salt sensitivity, blood pressure, and hyperinsulinemia in determining high upper normal levels of urinary albumin excretion in a healthy adult population. *Am J Hypertens* 2003; 16: 343-349.
46. Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al. Effect of hyperinsulinemia on renal function in a general Japanese population: the Hisayama study. *Kid Int* 1999; 55: 2450-2456.
47. Guizar JM, Kornhauser C, Malacara JM, Amador N, Barrera JA, Esparza R. Renal functional reserve in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Nephron* 2001; 87: 223-230.
48. Päiväsalo MJ, Merikanto J, Savolainen MJ, et al. Effect of hypertension, diabetes and other cardiovascular risk factors on kidney size in middle-aged adults. *Clin Nephrol* 1998; 50(3): 161-168.
49. Okura T, Watanabe S, Migoshi K, Fukuoda T, Higaki J. Intrarenal and carotid hemodynamics in patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 240-244.
50. Suzuki M, Takamisawa I, Suzuki R, et al. Close association of endothelial dysfunction with insulin resistance and carotid wall thickening in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 228-232.
51. Rattazzi M, Puato M, Faggin E, Bertipaglia B, Zambon A, Pualetto P. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: culprits or passive bystanders? *J Hypertens* 2003; 21: 1787-1803.
52. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108: 2993-2998.
53. Abramson JL, Weintraub WS, Vaccarino V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertens* 2002; 39: 197-201.
54. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JA, Ridker PM. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2002; 22: 1668-1671.
55. Bautista LE, Lopez-Jaramillo P, Vera LM, Casas JP, Otero AP, Guaracao AI. Is C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension? *J Hypertens* 19: 857-861.
56. Hendry J. Higher C-reactive protein levels appear associated with increased incident hypertension. *JAMA* 2003; 290: 2945-2951.
57. Hamaguchi A, Kim S, Ohta K, et al. Transforming growth factor- β 1 expression and phenotypic modulation in the kidney of hypertensive rats. *Hypertens* 1995; 26: 199-207.
58. Li B, Khanna A, Sharma V, Singh T, Suthanthiran M, August P. TGF- β 1 DNA polymorphisms, protein le-

- vels, and blood pressure. *Hypertens* 1999; 33: 271-275.
59. *Ying WZ, Sanders PW*. The interrelationship between TGF- β 1 and nitric oxide is altered in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Ren Physiol* 2003; 285: F902-F908.
 60. *Glenn CL, Wang WYS, Benjafield AV, Morris BJ*. Linkage and association of tumor necrosis factor receptor 2 locus with hypertension, hypercholesterolemia and plasma shed receptor. *Hum Molecul Genetics* 2000; 9: 1943-1949.
 61. *Todorov N, Mueller M, Schweda F, Kurz A*. Tumor necrosis factor- α inhibits renin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R1046-R1051.
 62. *Pausova Z, Deslauriers B, Gaudet D, et al*. Role of tumor necrosis factor- α gene locus in obesity and obesity-associated hypertension in French Canadians. *Hypertens* 2000; 36: 14-19.
 63. *Rodrigo R, Passalacqua W, Araya J, Orellana M, Rivera G*. Homocysteine and essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 1299-1306.
 64. *Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al*. Plasma homocysteine, hypertension incidence and blood pressure tracking. *Hypertens* 2003; 42: 1100-1105.
 65. *Lim U, Cassano P*. Homocysteine and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 1105-1113.
 66. *Li N, Chen YF, Zou AP*. Implications of hyperhomocysteinemia in glomerular stenosis in hypertension. *Hypertens* 2002; 39: 443-448.
 67. *Sutton-Tyrrell K, Bostom A, Selhub J, Zeigler-Johnson C*. High homocysteine levels are independently related to isolated systolic hypertension in older adults. *Circul* 1997; 96: 1745-1749.
 68. *Bortolotto LA, Safar ME, Billaud E, et al*. Plasma homocysteine, aortic stiffness, and renal function in hypertensive patients. *Hypertens* 1999; 34: 837-842.
 69. *Lopes HF, Morrow JD, Stojiljkovic MP, Goodfriend TL, Egan BM*. Acute hyperlipidemia increases oxidative stress more in African Americans than in White Americans. *Am J Hypertens* 2003; 16: 331-336.
 70. *Hunt SC, Coon H, Hasstedt SJ, et al*. Linkage of serum creatinine and glomerular filtration rate to chromosome 2 in Utah pedigrees. *Am J Hypertens* 2004; 17: 511-515.
 71. *Castellano M*. Diogenes in the 2000 searching for hypertension genes. *J Hypertens* 2004; 22: 1081-1083.
 72. *Burkhardt H, Hahn T, Gladisch R*. Is kidney size a useful predictor of renal function in the elderly? *Clin Nephrol* 2003; 59(6): 415-422.
 73. *Stumpe KO, Ludwig M, Heagerty AM, Kolloch RE, Mancina G, Safar M, et al*. Vascular wall thickness in hypertension: the Perindopril Regression Of vascular Thickening European Community Trial (PROTECT). *Am J Cardiol* 1995; 76(15): 50E-54E.
 74. *Lu M, Shi LJ, Kang S, Wu LX, Wu YE*. Hypertension and subclinical carotid atherosclerosis in a general population of a rural area in China. *Zhi* 2004; 25(10): 841-844.
 75. *Takiuchi S, Kamide K, Miwa Y, et al*. Diagnostic value of carotid intima-media thickness and plaque score for predicting target organ damage in patients with essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2004; 18(1): 17-23.
 76. *Bautista LE*. Inflammation, endothelial dysfunction, and the risk of high blood pressure: epidemiologic and biological evidence. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 223-230.