

## Συσχέτιση της μικροαλβουμινουρίας με ανεπιθύμητες μεταβολές του αρτηριακού σφυγμικού κύματος σε υπερτασικούς ασθενείς

**Δ. Αντωνιάδης**  
**Κ. Τσιούφης**  
**Κ. Τζιούμης**  
**Κ. Τούτουζας**  
**Χ. Πίτσαβος**  
**Ι. Καλλικάζαρος**  
**Χ. Στεφανάδης**  
**Π. Τούτουζας**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τόσο η μικροαλβουμινουρία (ΜΑ), όσο και η έκπτωση των μηχανικών ιδιοτήτων του αρτηριακού συστήματος, έχουν αναγνωριστεί ως προγνωστικοί δείκτες μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε υπερτασικούς ασθενείς. Ωστόσο, η πιθανή συσχέτιση της ΜΑ με την κυματομορφή του αρτηριακού σφυγμού δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Σε μια ομάδα 130 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση που δεν ελάμβαναν θεραπεία, προσδιορίσαμε την ΜΑ ως ΑΑΟ μεταξύ 20-200 mg/ 24ώρο. Η κυματομορφή του αρτηριακού σφυγμού καταγράφηκε με τη μέθοδο της καρωτιδικής τονομετρίας και εκφράστηκε ως αυξητικός δείκτης (ΑΙχ). Με βάση τη διαμόρφωση του αρτηριακού σφυγμικού κύματος, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τύπου Α (ΑΙχ>0,12), τύπου Β (0<ΑΙχ<0,12) και τύπου Γ (ΑΙχ<0). Οι ασθενείς με ΜΑ παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές δείκτη μάζας αριστεράς κοιλίας, αρτηριακής πίεσης και ΑΙχ. Το ποσοστό των ασθενών με κυματομορφή τύπου Α ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα των μικροαλβουμινουρικών σε σύγκριση με τους νορμοαλβουμινουρικούς. Αντίθετα το ποσοστό ασθενών με κυματομορφή τύπου Β ή Γ ήταν σημαντικά υψηλότερο μεταξύ των νορμοαλβουμινουρικών ασθενών σε σχέση με τους μικροαλβουμινουρικούς. Με εφαρμογή πολλαπλής ανάλυσης παλινδρόμησης διαπιστώθηκε ότι οι αυξημένες τιμές του ΑΙχ συσχετίζονται σημαντικά και ανεξάρτητα με αυξημένες τιμές ΑΑΟ. Οι υπερτασικοί ασθενείς με ΜΑ παρουσιάζουν πρώιμη συστολική κορύφωση της αρτηριακής τους πίεσης, υποδηλώνοντας έκπτωση των ελαστικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τους συστήματος. Τα ευρήματα αυτά πιθανώς συνεισφέρουν στη χειρότερη καρδιαγγειακή πρόγνωση της συγκεκριμένης κατηγορίας υπερτασικών ασθενών.

Η μικροαλβουμινουρία (ΜΑ), οριζόμενη ως μία ήπια αύξηση της απεκκρινόμενης αλβουμίνης ούρων (ΑΑΟ), σε συνδυασμό με την υπερωφία της αριστερής κοιλίας και την αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων αποτελούν τις υποκλινικές παθολογικές καταστάσεις, οι οποίες έχει διαπιστωθεί ότι είναι ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες καρδιαγγειακής νοσηρότητας<sup>1-4</sup>. Μάλιστα, με βάση τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης, υποστηρίχθηκε ότι η παρουσία ΜΑ σε υπερτασικούς ή ακόμα και ασθενείς με οριακά αυξημένη αρτηριακή πίεση τετραπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου<sup>5</sup>.

Με την εφαρμογή νεότερων τεχνικών και μεθόδων, έχει κα-

ταστεί πλέον δυνατή η αξιόπιστη και λεπτομερής εκτίμηση του ρόλου που διαδραματίζουν στη λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος οι μεγάλες αρτηρίες και η αξιολόγηση της επίδρασης της πίεσης σφυγμού και της αρτηριακής δυσκαμψίας στην υπέρταση και σε άλλες νοσηρές καταστάσεις. Η αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία κυρίως λόγω της γήρανσης και της υπέρτασης, προκαλεί αύξηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος και πρόωμη επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων με συνέπεια την επίταση της συστολικής αρτηριακής πίεσης<sup>6-7</sup>. Από την άλλη πλευρά, οι προκαλούμενες από την υπέρταση μεταβολές των μηχανικών ιδιοτήτων των μεγάλων αρτηριών είναι πολύ πιθανό ότι σχετίζονται άμεσα με τις κλασικές επιπλοκές της νόσου εντοπιζόμενες στο κεντρικό νευρικό σύστημα, την καρδιά και τους νεφρούς<sup>6-8</sup>.

Παρόλο που μεταξύ των υποκλινικών μορφών αθηροσκλήρυνσης και της αυξημένης ΑΑΟ φαίνεται ότι υπάρχει σαφής συσχέτιση, λίγα είναι μέχρι σήμερα τα στοιχεία όσον αφορά τη σχέση της ΜΑ με την αρτηριακή ελαστικότητα. Στην παρούσα μελέτη με τη χρήση αναίμακτων μεθόδων υψηλής πιστότητας, εξετάσαμε τη συσχέτιση της κυματομορφής των καρωτιδικών σφυγμικών κυμάτων με τη ΜΑ σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση που δεν είχαν λάβει ποτέ στο παρελθόν θεραπεία.

### **Πληθυσμός της μελέτης**

Τον πληθυσμό της μελέτης μας αποτέλεσαν άτομα με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση, 20 έως 70 ετών, τα οποία προσήλθαν για εξέταση στο αντιυπερτασικό ιατρείο του νοσοκομείου μας. Οι ασθενείς με ανεπίπλεκτη υπέρταση συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη μας, εφόσον ήταν νεοδιαγνωσθέντες (εντός των τελευταίων 2 ετών), δεν είχαν ποτέ στο παρελθόν λάβει θεραπευτική αγωγή και παρουσίαζαν υπέρταση σταδίου I-II (σύμφωνα με τα κριτήρια της JNC-VI) με βάση τις μετρήσεις με σφυγμομανόμετρο της αρτηριακής πίεσης ιατρείου σε 3 διαδοχικές επισκέψεις με προγραμματισμένα μεσοδιαστήματα 3 εβδομάδων μεταξύ αυτών<sup>1</sup>. Για την επιβεβαίωση του ανεπίπλεκτου της υπέρτασης, οι ασθενείς υποβλήθηκαν στον τυπικό αιματολογικό, βιοχημικό και ουροχημικό έλεγχο για την εκτίμηση της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας τους, σε προσδιορισμό της δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος, ενώ διενεργήθηκε και συλλογή ούρων 24ωρου για προσδιορισμό της

απεκκρινόμενης κρεατινίνης, καλίου, νατρίου και των μεταβολιτών των κατεχολαμινών. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε υπερηχογράφημα νεφρών ώστε να επιβεβαιωθεί το φυσιολογικό μέγεθος και μορφολογία αυτών και να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αποφρακτικής ουροπάθειας. Στα κριτήρια αποκλεισμού συμπεριλαμβάνονταν: η ανιχνεύσιμη με τα κοινά stick ούρων πρωτεϊνουρία, οι αυξημένες τιμές της κρεατινίνης ορού, ο σακχαρώδης διαβήτης, η οικογενής υπερχοληστερολαιμία και το ιστορικό επίσημης στεφανιαίας νόσου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή νεφρικής νόσου. Ο αρχικός έλεγχος περιλάμβανε επίσης διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα καθώς και μέτρηση των λιπιδίων και των επιπέδων ομοκυστεΐνης ορού. Τέλος οι ασθενείς αξιολογήθηκαν και ως προς τη βλαβερή συνήθεια του καπνίσματος. Καπνιστές θεωρήθηκαν οι καπνίζοντες >1 τσιγάρο/ημέρα. Τελικά 130 άτομα (77 άρρενες) από τα 142 που εξετάστηκαν συνολικά, βρέθηκαν να εκπληρώνουν όλα τα κριτήρια και αποτέλεσαν τον πληθυσμό της μελέτης μας.

### **Προσδιορισμός της απεκκρινόμενης αλβουμίνης ούρων**

Ο προσδιορισμός της ΑΑΟ έγινε σε 3 μη διαδοχικές συλλογές ούρων 24ωρου (από 8 π.μ. έως 8 π.μ.) με την εφαρμογή ανοσονεφρομετρικής τεχνικής<sup>3,4,11,12</sup>. Με βάση το μέσο όρο τιμών ΑΑΟ από τα 3 συλλεγόμενα δείγματα, οι ασθενείς της μελέτης μας ταξινομήθηκαν σε 2 ομάδες. Τους ασθενείς με ΜΑ (μέση ΑΑΟ 20-200 mg/24ωρο) και τους ασθενείς χωρίς ΜΑ (μέση ΑΑΟ <20 mg/ 24ωρο).

### **Κυματομορφές των καρωτιδικών σφυγμικών κυμάτων**

Οι καταγραφές των καρωτιδικών σφυγμικών κυμάτων διενεργήθηκαν από 2 ερευνητές οι οποίοι δεν γνώριζαν τις τιμές ΑΑΟ κάθε ασθενούς, με τη βοήθεια ενός υψηλής πιστότητας εξωτερικού μορφομετατροπέα πίεσης (model SPT-301, Millar Instruments) εφαρμοζόμενου επί του δέρματος στο σημείο ψηλάφησης του σφυγμού της δεξιάς κοινής καρωτίδος. Όπως έχει αποδειχτεί από προηγούμενες μελέτες<sup>9,13-17</sup>, η μέθοδος της καρωτιδικής τονομέτρησης επιτρέπει την ακριβή καταγραφή της κυματομορφής των καρωτιδικών σφυγμικών κυμάτων, τα οποία είναι παρόμοια με αυτά που προκύπτουν από ενδοαρτηριακές καταγραφές με τη βοήθεια επεμβατικών μεθόδων.

Βασίζόμενοι στην παρατήρηση ότι η μέση αρτηριακή πίεση δεν παρουσιάζει αξιολογές μεταβολές εντός των μεγάλων αγγείων χωρητικότητας<sup>6,7</sup>, μετρήσαμε την αρτηριακή πίεση στη βραχιόνιο αρτηρία με τη βοήθεια υδραργυρικού σφυγμομανόμετρου με τον ασθενή σε ύπτια θέση και ακολούθως υπολογίσαμε τη μέση αρτηριακή πίεση ως το άθροισμα της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και του 1/3 της πίεσης σφυγμού. Η υπολογιζόμενη τιμή της μέσης αρτηριακής πίεσης αντιστοιχούσε στην μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστού προσδιοριζόμενη θέση της μέσης αρτηριακής πίεσης των καρωτιδικών κυματομορφών. Το εύρος του καρωτιδικού σφυγμικού κύματος υπολογιζόταν από το σημείο καταγραφής της διαστολικής πίεσης έως το σημείο της μέσης πίεσης επί του σφυγμικού κύματος. Ακολούθως υπολογίζαμε την πίεση σφυγμού της καρωτίδας<sup>8,16</sup>. Μετά τον καθορισμό επί της κυματομορφής του σφυγμικού κύματος της πρώιμης και της όψιμης συστολικής κορυφής, γινόταν αυτόματα από τον ηλεκτρονικό υπολογιστή ο προσδιορισμός των τιμών αρτηριακής πίεσης στα συγκεκριμένα σημεία. Ο λόγος της διαφοράς μεταξύ της πρώιμης και όψιμης κορυφής του καρωτιδικού σφυγμού προς την πίεση σφυγμού αποτελούσε τον αυξητικό δείκτη (ΑΙχ). Με βάση τη μορφολογία του αρτηριακού σφυγμικού κύματος οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα και με τα ευρήματα της μελέτης του Murgo και των συνεργατών<sup>18</sup> σε 3 τύπους. Τον τύπο Α (ΑΙχ>0,12), τον τύπο Β (0<ΑΙχ<0,12) και τον τύπο Γ (ΑΙχ<0).

### Υπερηχογράφημα καρδιάς

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος καρδιάς και καρωτίδων έγινε από έμπειρο ερευνητή μεταξύ 8 και 9π.μ. κάτω από σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας και περιβάλλοντος. Οι ασθενείς παρέμεναν σε ύπτια θέση για 15-20 λεπτά πριν από την εξέταση. Σ' όλες τις περιπτώσεις χρησιμοποιήθηκε ένας υπερηχογράφος Hewlett-Packard Sonos 2500 εφοδιασμένος με κεφαλή των 2,5-5 Mhz. Όλες οι λήψεις μαγνητοσκοπήθηκαν σε super VHS video και ακολούθως αξιολογήθηκαν από 2 ανεξάρτητους ερευνητές οι οποίοι δεν γνώριζαν οτιδήποτε σχετικά με τα χαρακτηριστικά και τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης των ασθενών.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Ηχοκαρδιογραφίας<sup>19,20</sup>, με λήψεις M-Mode που έγιναν στον επιμήκη αριστερό παραστερνικό άξονα, υπολογίστηκαν ως ο μέσος όρος 5 δια-

δοχικών καρδιακών κύκλων η τελοσυστολική και τελοδιαστολική διαμέτρος της αριστερής κοιλίας, καθώς και το πάχος του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του οπίσθιου τοιχώματος αυτής. Ακολούθως με βάση τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίστηκαν το σχετικό πάχος τοιχώματος [(πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος + πάχος οπίσθιου τοιχώματος)/(τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας)], η μάζα της αριστερής κοιλίας και ο δείκτης μάζας της αριστερής κοιλίας (ΔΜΑΚ). Ο μέσος όρος των μετρήσεων των 2 ερευνητών χρησιμοποιήθηκε στην περαιτέρω ανάλυση των στοιχείων.

### ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Τα στοιχεία εκφράζονται σαν μέση απόκλιση [standard deviation-SD-]. Οι τιμές της 24ωρης ΑΑΟ τροποποιήθηκαν λογαριθμικά και ακολούθως υποβλήθηκαν σε στατιστική επεξεργασία. Οι σημαντικές διαφορές μεταξύ μικροαλβουμινουρικών και νορμοαλβουμινουρικών προσδιορίστηκαν με χρήση του t test. Πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης με κριτήριο εισόδου στο επίπεδο του 0,01 και αποκλεισμού στο 0,05 για την αναγνώριση προγνωστικών παραμέτρων του ΑΔ, εφαρμόστηκε επί μιας πλειάδας παραγόντων (ηλικία, φύλο, κάπνισμα, ολική και χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη, γλυκόζη, ομοκυστείνη, δείκτη μάζας σώματος, ύψος, ΔΜΑΚ, σχετικό πάχος τοιχώματος, μέση αρτηριακή πίεση, καρδιακή συχνότητα και το λογάριθμο της 24ωρης ΑΑΟ). Ο τύπος συσχέτισης του Spearman χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό τυχόν συσχέτισης μεταξύ κάποιων από τις παραμέτρους. Ανάλυση συμμεταβλητών (ANCOVA) χρησιμοποιήθηκε για την ανίχνευση τυχόν σημαντικών διαφορών του ΑΔ μεταξύ των ασθενών με και χωρίς ΜΑ, μετά τη διευθέτηση ενός αριθμού συμμεταβλητών οι οποίες σχετίζονταν γραμμικά με την εξαρτημένη μεταβλητή. Όλα τα test θεωρήθηκαν σημαντικά στο επίπεδο του  $p < 0,05$ .

### ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Οι μικροαλβουμινουρικοί και νορμοαλβουμινουρικοί ασθενείς παρουσίαζαν παρόμοια στοιχεία σχετικά με την ηλικία, το φύλο, το ύψος, το βάρος, το δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα,

**Πίνακας 1.** Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά και στοιχεία αρτηριακής πίεσης ιατρείου για το συνολικό πληθυσμό και τις υπο-ομάδες.

Παράμετροι	Συνολ. πληθυσμ. (n=130)	Μικροαλ- βουμινουρικοί (n=48)	Νορμοαλβου- μινουρικοί (n=82)	p
Ηλικία (έτη)	54 ± 10	54 ± 11	53 ± 9	NS
Ανδρες / Γυναίκες	77/53	28/21	49/32	NS
Υψος (m)	1.66±0.08	1.65±0.07	1.67±0.08	NS
Βάρος (Kgr)	75.6±13	76.2±11	75.2±13	NS
Δείκτης Μάζας Σώματος (Kgr/ m <sup>2</sup> )	27.7 ± 4	27.9 ± 4	27.2 ± 5	NS
Καπνιστές (%)	60	64	56	NS
Δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος (ng/ml/h)	1.6 ± 1.6	1.3 ± 1.1	1.8 ± 1.8	NS
Κάθαρση κρεατινίνης(ml/min)	104 ± 2.9	103 ± 2.8	105 ± 2.7	NS
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	231 ± 41	236 ± 40	223 ± 41	NS
HDL-χοληστερόλη (mg/dl)	49 ± 11	47 ± 12	51 ± 11	NS
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	138 ± 54	140 ± 57	137 ± 52	NS
Ομοκυστεΐνη (μmol/l)	10 ± 2	11±2	9.6±2	NS
24ωρη απέκκριση αλβουμίνης (mg)	26 ± 23	39 ± 22	13 ± 4	<0.001
Λογάριθμος 24ωρης απέκκρισης αλβουμίνης ούρων (mg)	1.28 ± 0.3	1.52 ± 0.2	1.08 ± 0.1	<0.0001
Συστολική αρτ. πίεση (mmHg)	154 ± 18	164 ± 16	146 ± 15	<0.0001
Διαστολική αρτ. πίεση (mmHg)	97.5 ± 12	100 ± 10	94 ± 10	<0.0001
Πίεση σφυγμού (mmHg)	57 ± 12	64 ± 11	52 ± 12	<0.001
Μέση αρτ. πίεση (mmHg)	116 ± 13	124 ± 10	109 ± 11	<0.001

τη δραστηριότητα ρενίνης πλάσματος, την ολική χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, την υψηλής πυκνότητας χοληστερόλη και την ομοκυστεΐνη. Οι τιμές συστολικής, διαστολικής, μέσης και διαφορικής αρτηριακής πίεσης ιατρείου ήταν σημαντικά υψηλότερες στην ομάδα των μικροαλβουμινουρικών ασθενών.

Σχετικά με τα υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα, οι μικροαλβουμινουρικοί ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές πάχους του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (κατά 0,9 mm), του οπισθίου τοιχώματος (κατά 1.0 mm) και του ΔΜΑΚ (κατά 16 g/m<sup>2</sup>) σε σύγκριση με τους νορμοαλβουμινουρικούς ασθενείς (Πίν. 2). Παρομοίως, το σχετικό πάχος τοιχώματος ήταν μεγαλύτερο

στους ασθενείς με ΜΑ (κατά 0,03).

Τα στοιχεία από την τονομέτρηση των καρωτίδων παρατίθενται στον πίνακα 3. Οι μικροαλβουμινουρικοί ασθενείς παρουσίαζαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ΑΙχ σε σύγκριση με τους νορμοαλβουμινουρικούς. Οι ασθενείς με κυματομορφή αρτηριακού σφυγμού τύπου Α παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένες τιμές ΑΑΟ σε σχέση με τους ασθενείς με τύπου Β και Γ κυματομορφή (1,40 έναντι 1,18 και 1,40 έναντι 0,97 αντίστοιχα, p<0,005 και για τις 2 περιπτώσεις). Εκτός αυτού, καθώς μόλις 2 ασθενείς βρέθηκαν να έχουν κυματομορφή τύπου Γ τους συμπεριλάβαμε κατά την ανάλυση στην ομάδα των ασθενών με κυματομορφή τύπου Β. Το ποσοστό των ασθενών με κυματομορφή τύ-

**Πίνακας 2.** Υπερηχοκαρδιογραφικές μετρήσεις του συνολικού πληθυσμού και των υπο-ομάδων

Παράμετροι	Συνολ. πληθυσμ. (n=130)	Μικροαλβου- μινουρικοί (n=48)	Νορμοαλβου- μινουρικοί (n=82)	p
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας (mm)	44 ± 4	44 ± 5	43 ± 4	NS
Τελοσυστολική διάμετρος αριστεράς κοιλίας (mm)	28 ± 3	28 ± 4	27 ± 3	NS
Πάχος οπισθίου τοιχώματος (mm)	10.6 ± 1.0	11.1 ± 1	10.1 ± 1	<0.001
Πάχος μεσοκοιλιακού διαφράγματος (mm)	10.8 ± 1.0	11.2 ± 1	10.3 ± 1	<0.001
Μάζα αριστεράς κοιλίας (gr)	169 ± 34	183 ± 39	156 ± 23	<0.001
Δείκτης μάζας αριστεράς κοιλίας (gr/m <sup>2</sup> )	93 ± 19	101 ± 21	85 ± 11	<0.001
Σχετικό πάχος τοιχώματος	0.48 ± 0.04	0.50 ± 0.02	0.47 ± 0.05	<0.02

**Πίνακας 3.** Στοιχεία από την τονομέτρηση των καρωτίδων για το συνολικό πληθυσμό και τις υπο-ομάδες

Παράμετροι	Συνολ. πληθυσμ. (n=130)	Μικροαλβου- μινουρικοί (n=48)	Νορμοαλβου- μινουρικοί (n=82)	p
Καρδιακή συχνότητα	74 ± 5	73 ± 4	75 ± 5	NS
Αυξητικός δείκτης	0.11 ± 0.25	0.16 ± 0.15	0.04 ± 0.3	0.03
Τύπος Α αρτηριακού σφυγμού (%)	57(43.6%)	31 (65%)	26 (32%)	0.001
Τύπος Β και Γ αρτηριακού σφυγμού (%)	73 (56.4%)	17 (35%)	56 (68%)	0.001

που Α ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των μικροαλβουμινουρικών σε σύγκριση με τους νορμοαλβουμινουρικούς (65% έναντι 32%,  $p < 0,005$ ). Αντίθετα το ποσοστό ασθενών με κυματομορφή τύπου Β ή Γ ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα των νορμοαλβουμινουρικών (68% έναντι 35%,  $p < 0,005$ ).

### Συσχέτιση της μικροαλβουμινουρίας με τις μηχανικές ιδιότητες των μεγάλων αρτηριών

Στο συνολικό πληθυσμό, ο λογάριθμος της 24ωρης ΑΑΟ παρουσίαζε θετική συσχέτιση με τη συστολική αρτηριακή πίεση ( $r=0,57$ ,  $p,0,0001$ ), την διαστολική αρτηριακή πίεση ( $r=0,59$ ,  $p < 0,0001$ ), το ΔΜΑΚ ( $r=0,32$ ,  $p < 0,0001$ ), το σχετικό πάχος τοιχώματος ( $r=0,28$ ,  $p < 0,0001$ ) και τον ΑΔ ( $r=0,31$ ,  $p < 0,0001$ ). Επιπλέον, ο ΑΔ παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την ηλικία ( $r=0,26$ ,  $p < 0,005$ ), την συστολική αρτηριακή πίεση ( $r=0,22$ ,  $p < 0,005$ ) και το ΔΜΑΚ ( $r=0,44$ ,  $p < 0,0001$ ).

Πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης διενεργήθηκε στο σύνολο του πληθυσμού, με τον καρωτιδικό ΑΔ ως εξαρτημένη μεταβλητή και την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, την ολική και τη χαμηλής πυκνότητας χοληστερόλη, τη γλυκόζη, την ομοκυστεΐνη, το δείκτη μάζας σώματος, το ύψος, το ΔΜΑΚ, το σχετικό πάχος τοιχώματος, τη μέση αρτηριακή πίεση, την καρδιακή συχνότητα και το λογάριθμο της 24ωρης ΑΑΟ ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι η ηλικία, η μέση αρτηριακή πίεση, ο ΔΜΑΚ και ο λογάριθμος της 24ωρης ΑΑΟ ήταν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες του καρωτιδικού ΑΔ στο σύνολο του πληθυσμού ( $p < 0,005$  για όλες τις περιπτώσεις). Όταν η ηλικία, η μέση αρτηριακή πίεση και ο ΔΜΑΚ χρησιμοποιήθηκαν σαν συμμεταβλητές στη μέθοδο ANCOVA, η προκύψασα διαφορά τιμών του ΑΔ μεταξύ μικροαλβουμινουρικών και νορμοαλβουμινουρικών ασθενών ήταν στατιστικώς σημαντική ( $p < 0,005$ ). Όταν η ίδια ανάλυση επαναλήφθη-

κε συμπεριλαμβάνοντας το λογάριθμο της 24ωρης ΑΑΟ σαν επιπρόσθετη συμμεταβλητή, οι προαναφερθείσες διαφορές στις τιμές του ΑΔ έπαψαν πλέον να είναι στατιστικώς σημαντικές ( $p=0,22$ ).

### ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε τη σχέση της κυματομορφής του αρτηριακού σφυγμού με ένα δείκτη πρώιμης νεφρικής δυσλειτουργίας σε μη διαβητικούς ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση. Το κύριο εύρημα μας, ήταν η διαπίστωση σημαντικής συσχέτισης μεταξύ του σχήματος του αρτηριακού σφυγμού και της ΑΑΟ. Πιο συγκεκριμένα, οι υπερτασικοί ασθενείς με ΜΑ παρουσιάζουν μία πρώιμη συστολική κορύφωση του αρτηριακού σφυγμού τους. Η έκπτωση των μηχανικών ιδιοτήτων των μεγάλων αρτηριών στους υπερτασικούς ασθενείς με ΜΑ, συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι η ΜΑ αντανάκλα μία διάχυτη διαταραχή της λειτουργίας του καρδιαγγειακού συστήματος και όχι απλώς μία βλάβη εντοπιζόμενη στους νεφρούς.

Οι κλασικοί παράγοντες κινδύνου όπως το γήρας, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερχοληστερολαιμία, αυξάνουν τη δυσκαμψία του αρτηριακού συστήματος. Καθώς οι αρτηρίες σκληραίνουν, τόσο η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος, όσο και το μέγεθος των ανακλώμενων κυμάτων αυξάνουν. Επιπλέον τα σημεία ανάκλασης των σφυγμικών κυμάτων αλλάζουν. Οι προαναφερθείσες μεταβολές προκαλούν τροποποίηση του σχήματος του αρτηριακού σφυγμού και αύξηση της συστολικής πίεσης στα κεντρικά τμήματα του αρτηριακού δέντρου<sup>6,7</sup>. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν πλέον αρκετά στοιχεία που καταδεικνύουν την αρτηριακή δυσκαμψία ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>21</sup>. Από την άλλη πλευρά, αρκετοί είναι οι ερευνητές που θεωρούν πλέον ότι η ΜΑ αποτελεί δείκτη μιας γενικότερης αγγειακής βλάβης<sup>22,23</sup>. Στα πλαίσια της

περαιτέρω διερεύνησης της συγκεκριμένης θεωρίας, εξετάσαμε τη συσχέτιση του αρτηριακού σφυγμικού κύματος με τη ΜΑ στο δικό μας υπερτασικό πληθυσμό. Τα ευρήματά μας καταδεικνύουν ότι η αρτηριακή δυσκαμψία ήταν μεγαλύτερη στους μικροαλβουμινουρικούς ασθενείς. Επίσης στη μελέτη μας η συνάθροιση παραγόντων κινδύνου όπως το γήρας, το άρρεν φύλο, το κάπνισμα, η υπερχοληστερολαιμία και η υπερομοκυστεϊναιμία δεν διέφεραν μεταξύ των μικρο- και των νόρμο-αλβουμινουρικών ασθενών. Αντίθετα, σε ορισμένες άλλες μελέτες, τόσο με σακχαροδιαβητικούς όσο και με υπερτασικούς ασθενείς, αρκετοί παράγοντες κινδύνου και δείκτες αθηροσκληρώσεως παρατηρήθηκαν να παρουσιάζουν ανεξάρτητη θετική συσχέτιση μόνο με τους μικροαλβουμινουρικούς ασθενείς<sup>24</sup>. Είναι πιθανό άλλοι παράγοντες που δεν εκτιμήθηκαν στην παρούσα μελέτη, όπως η ευαισθησία στην ινσουλίνη και η ινσουλinoαντοχή, να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στην παρατηρηθείσα συσχέτιση της ΜΑ με την πρώιμη συστολική κορύφωση του αρτηριακού σφυγμικού κύματος.

Τα τελευταία χρόνια σημαντικό μέρος του ερευνητικού ενδιαφέροντος εστιάστηκε στη ΜΑ και στη συσχέτιση της με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Ο Jan Skov Jensen πρόσφατα υποστήριξε ότι η ΜΑ τετραπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με επίσημη ή ακόμα και οριακού βαθμού υπέρταση<sup>5</sup>. Η προγνωστική αξία της ΜΑ φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη και ισχυρότερη από την προγνωστική αξία των συμβατικών παραγόντων κινδύνου σε μη διαβητικούς ασθενείς<sup>3,12</sup>. Εντούτοις, η διασύνδεσή της με την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα παραμένει ακόμα ασαφής και παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την ΑΑΟ χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Με βάση τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών, η ΜΑ θεωρήθηκε σαν ένας νέος παράγοντας κινδύνου για αθηροσκληρώση<sup>2,5,12</sup>. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών στην αλβουμίνη όπως εκφράζεται μέσω του αυξημένου ρυθμού ΑΑΟ, συσχετίζεται με μία γενικότερη αύξηση της διαπερατότητας των αγγειακών τοιχωμάτων η οποία οδηγεί σε εναπόθεση λιπιδίων εντός αυτών, και επομένως η βαρύτητα και σοβαρότητα των μελλοντικών αθηροσκληρωτικών αλλοιώσεων εξαρτάται εν μέρει από την κατά τόπους διαπερατότητα του αγγειακού ενδοθηλίου<sup>26</sup>. Φαίνεται λοιπόν ότι η σχέση της ΜΑ με την αθηροσκληρώση εκ-

φράζεται μέσω γενικευμένης αύξησης της αγγειακής διαπερατότητας και της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου<sup>27</sup>.

Τα ευρήματά της μελέτης μας, σύμφωνα με τα οποία οι υπερτασικοί ασθενείς με ΜΑ παρουσιάζουν πρώιμη συστολική κορύφωση του αρτηριακού σφυγμικού κύματος, συμφωνούν με τα ευρήματα μίας άλλης πρόσφατης μελέτης στην οποία διαπιστώθηκε ότι μικροαλβουμινουρικοί ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση παρουσιάζουν παθολογικές μεταβολές των μηχανικών ιδιοτήτων της θωρακικής αορτής<sup>11</sup>. Η αρτηριακή δυσκαμψία αποτελεί μείζονα καθοριστικό παράγοντα της πίεσης σφυγμού, η οποία με τη σειρά της αποτελεί προγνωστικό παράγοντα μελλοντικών καρδιαγγειακών συμβαμάτων<sup>6,7,21</sup>. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι υπερτασικοί ασθενείς με ΜΑ παρουσιάζουν αυξημένη πίεση σφυγμού σε σύγκριση με υπερτασικούς ασθενείς χωρίς ΜΑ<sup>28</sup>. Καθώς λοιπόν είναι γνωστό και τεκμηριωμένο ότι η αυξημένη αρτηριακή δυσκαμψία αποτελεί έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη μελλοντικού καρδιαγγειακού κινδύνου, τα ευρήματά μας συμβάλλουν προς την κατεύθυνση κατανόησης των αιτιών που καθιστούν τη ΜΑ δείκτη καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας στους υπερτασικούς ασθενείς. Σε συμφωνία με τα παραπάνω έρχονται και τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης σύμφωνα με τα οποία υπερτασικοί ασθενείς με αυξημένο ρυθμό ΑΑΟ παρουσιάζουν αυξημένο πάχος του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτιδών<sup>9</sup>. Εντούτοις, δεν είναι ακόμα ξεκαθαρισμένο ποια ακριβώς είναι η χρονική αλληλουχία μεταξύ των φαινομένων της ΜΑ και της αθηροσκληρώσεως και γι' αυτό το λόγο φαίνεται ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση του θέματος.

Συμπερασματικά, οι υπερτασικοί ασθενείς με ΜΑ παρουσιάζουν πρώιμη συστολική κορύφωση του καρωτιδικού σφυγμικού κύματος, γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία αυξημένης δυσκαμψίας του αρτηριακού τους συστήματος σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ασθενείς χωρίς ΜΑ. Τα ευρήματά αυτά πιθανώς διαφωτίζουν σε κάποιο βαθμό τη σχέση της ΜΑ με τα αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι αποτελεί πλέον επιτακτική ανάγκη, μία περισσότερο επιθετική προσπάθεια ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης καθώς και των άλλων παραγόντων κινδύνου στους υπερτασικούς ασθενείς με ΜΑ.

## SUMMARY

**Antoniadis D, Tsioufis K, Tzioumis K, Toutouzas K, Pitsavos C, Kallikazaros I, Stefanadis C, Toutouzas P. Microalbuminuria is associated with unfavourable changes in arterial pressure wave-form in essential hypertensive subjects. *Arterial Hypertension* 2002; 11: 66-73.**

Microalbuminuria (MA), as well as the impairment of arterial elastic properties, have both been recognized as prognostic indices of future cardiovascular events in essential hypertensive subjects. Though, the possible interaction between MA and arterial pressure waveform (APW) has not been adequately described. For this purpose, in newly diagnosed untreated patients (pts) with stage I-II (JNC VI) essential hypertension MA was evaluated as urinary albumin excretion between 20-200 mg/ 24hours. APW was recorded by carotid applanation tonometry and waveform shape was expressed by the augmentation index (AI). Subjects were classified to group A ( $AI > 0,12$ ), group B ( $0 < AI < 0,12$ ) and group C ( $AI < 0$ ). Patients with MA had significantly increased left ventricular wall index, blood pressure and AI. The percentage of group A pts was significantly higher among microalbuminuric pts. in comparison with the normoalbuminurics. On the contrary the percentages of group B and C pts. were significantly higher among normoalbuminuric pts. in comparison with the microalbuminurics. Multiple regression analysis revealed that an increased AI correlates significantly and independently with MA. Hypertensive patients with MA have an early systolic peak of their arterial pressure waveform, suggesting an impairment of their arterial elastic properties. These findings possibly explain partially the worst cardiovascular prognosis of the specific group of patients.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Devereux R, Alderman M. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factors exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88: 1444-1455.
2. Borch-Jogensen K, Feld-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Skov-Jensen J. Urinary albumin excretion. An independent predictor of ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1992-1997.
3. Rosa TT, Palatini P. Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 645-654.
4. Bianchi S, Bigazzi R, Campese V. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology and therapeutic implications. *Am Journal of Kidney Disease* 1999; 34: 973-995.
5. Jensen JS, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S, Schroll M, Borch-Johnsen K. Arterial hypertension, microalbuminuria and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 35: 898-903.
6. O'Rourke M. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 1-9.
7. Safar M, Frohlich E. The arterial system in hypertension. A prospective view. *Hypertension* 1995; 26: 10-14.
8. Saba PS, Roman M, Pini R, Spitzer MC, Ganau A, Devereux RB. Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *JACC* 1993; 22: 1873-80.
9. Mykkänen L, Zaccaro DJ, O'Leary D, Howard G, Robbins DC, Haffner SM. Microalbuminuria and carotid artery intima-media thickness in non-diabetic and NIDDM subjects. *Stroke* 1997; 28: 1710-1716.
10. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
11. Tsioufis C, Lambrou S, Stefanadis C, Antoniadis D, Pitsavos C, Toutouzas P. Microalbuminuria is associated with abnormal thoracic aortic mechanics in essential hypertension. *Am J Cardiol* 2000; 86: 797-801.
12. Yudkin JS, Forrest RD, Jackson CA. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. *Lancet* 1988; 2: 530-533.
13. Kelly R, Fitchett D. The non-invasive determination of aortic input impedance and external left ventricular power output. A validation and repeatability study of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 952-63.
14. C-H Chen, C-T Ting, Nussbacher A, et al. Validation of carotid artery tonometry as a means of estimating augmentation index of ascending aortic pressure. *Hypertension* 1996; 27: 168-175.
15. Tice F, Peterson J, Orsinelli D, et al. Vascular hypertrophy is an early finding in essential hypertension and is related to arterial pressure waveform contour. *Am Heart Journal* 1996; 132: 621-7.
16. Blacher J, London G, Safar M, Mourad J-J. Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension. *Journal of Hypertension* 1999; 17: 237-244.
17. Wilkinson I, Fuchs S, Jansen I, et al. Reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. *J Hypertens* 1998; 16: 2079-2084.
18. Murgu JP, Westerhof N, Giolma JP, Altobelli SA. Aortic input impedance in normal man: relationship to pressure wave forms. *Circulation* 1980; 62: 105-16.
19. Sahn DJ, De Maria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography; results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.
20. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man; anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613-618.
21. Safar M, Siche JP, Mallion JM, London G. Arterial mechanics predict cardiovascular risk in hypertension. *Journal of Hypertension* 1997; 15: 1605-1611.

22. *Deckert T, Feldt RB, Borch JK, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A.* Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26.
23. *Feldt-Rasmussen B.* Microalbuminuria, endothelial dysfunction and cardiovascular risk. *Diabetes Metab* 2000; 26(Suppl 4): 64-6.
24. *Calvino J, Calvo C, Romero R, Gude F, Sanchez-Guisande D.* Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am Journal of Kidney Disease* 1999; 34: 996-1001.
25. *Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M.* Hyperinsulinemic microalbuminuria. A new risk indicator for coronary heart disease. *Circulation* 1995; 91: 831-837.
26. *Jensen JS, Borch JK, Jensen G, Feldt RB.* Microalbuminuria reflects a generalized transvascular albumin leakage in clinically healthy subjects. *Clin Sci Colch* 1995; 88: 629-33.
27. *Pedinelli R, Giampietro O, Carmassi O, et al.* Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344: 14-18.
28. *Di Bello V, Pedrinelli R, Giorgi D, et al.* Microalbuminuria, pulse pressure, left ventricular hypertrophy, and myocardial ultrasonic tissue characterization in essential hypertension. *Angiology* 2001; 52: 175-83.