

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

SEPTEMBER - DECEMBER 2022

Volume 31 | Number 3

Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης

- 145 **Αναιμία και καρδιοεμφρικό σύνδρομο**
Μ. Καλιεντζίδου
- 154 **Παροδικές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19**
Θ. Αναστασίου, Δ. Παπαδόπουλος, Μ. Βέλλιου, Ι. Μπαρμπετσάς
- 157 **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διατροφή**
Ν. Χατζηπαπά, Χ. Μπουτάρη, Σ. Ευγενίδης, Φ. Σίσκος, Ε. Καρυπίδου, Π. Καλμούκος, Β. Κορδαλής, Α. Αϊδίνης, Θ. Καραπάντσιος

- 167 **Η πλάστικότητα του μεταβολώματος στην υπέρταση και την παχυσαρκία**
Μ. Ποικιλίδου, Μ. Γιαβροπούλου, Ο. Τζαβέ, Π. Ζεμπεκάκης

- 174 **Ο ρόλος της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στην κύηση**
Δ. Δραγώνας, Σ. Σπηλιοπούλου, Α. Λύκκα, Ν. Τσούτσουρα, Ε. Μανιός

- 180 **Ο ρόλος της βιταμίνης D και αγγειογενετικών δεικτών στην εκδήλωση υπερτασικών διαταραχών της κύησης**
Ο. Παπαζάχου, Ι. Δήμα, Ν. Παναγοπούλου, Κ. Θωμόπουλος, Θ. Μακρής

Πρωτότυπες εργασίες

- 188 **Μελέτη της πρωτεΐνης «Υψηλής Κινητικότητας Ομάδα Κουτί 1» σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς και συσχέτισή της με αγγειακούς δείκτες μακρο- και μικροκυκλοφορίας**
Α. Λαζαρίδης, Α. Μαλλιώρα, Ε. Γαβριηλάκη, Ι. Καρυοφύλλη-Ταμίσογλου, Π. Δόγγυρας, Ν. Κολέτσος, Α. Τριανταφύλλου, Ε. Γκαλιαγκούση

- 195 **Προοπτική μελέτη της επίδρασης των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία στην ΧΝΝ**
Α. Βαγκοπούλου, Ν. Χαντάντ, Ι. Κοντογιώργος, Δ. Μακρίδης, Σ. Τζιμίκας, Δ. Καρασαββίδου

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

- 202 **Περίπτωση κρίσης φαιοχρωμοκυττώματος που παρουσιάστηκε με κλινική εικόνα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας**
Β. Θεοδωρακοπούλου, Α. Παπαζαχαρίου, Γ. Βουγιουκλάκης, Ι.Α. Παπαδάκης



Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
ΠΛ. ΝΑΥΑΡΙΝΟΥ 3, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - 546 22

**Official Journal
of the Hellenic Society
of Hypertension**

**Τετραμηνιαία Έκδοση
Επίσημο Όργανο της
Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης**

Ιδιοκτήτης – Εκδότης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
Λεωφ. Βασ. Σοφίας 111, Αθήνα – 115 27
Τηλ.: (210) 64 69 358, Fax: (210) 64 00 767

Διοικητικό Συμβούλιο της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης Περίοδος 2020-2022

Πρόεδρος : Μ. Δούμας
Αντιπρόεδρος : Ρ. Καθαϊτζίδης
Γεν. Γραμματέας : Π. Σαραφίδης
Ειδ. Γραμματέας : Ε. Γκαλιαγκούση
Ταμίας : Α. Κόλλιας
Μέλη : Κ. Θωμόπουλος
: Ι. Ζαρίφης
: Δ. Κωνσταντινίδης
: Μ. Ποικιλίδου

τ. Πρόεδρος : Θ. Μακρής

Γραφεία Περιοδικού

Πλ. Ναυαρίνου 3, Θεσσαλονίκη – 546 22
Τηλ./Fax: (2310) 225 508
e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

Επιτροπή Σύνταξης

Πρόεδρος : Μ. Δούμας
Διευθυντής Σύνταξης : Ρ. Καθαϊτζίδης
Υπεύθυνοι Σύνταξης : Δ. Παπαδόπουλος
: Ε. Γκαλιαγκούση
Μέλη : Ι. Ζαρίφης
: Κ. Θωμόπουλος
: Α. Κόλλιας
: Δ. Κωνσταντινίδης
: Μ. Ποικιλίδου
: Α. Πρωτογέρου

Σύμβουλος Σύνταξης

Π. Ζεμπεκάκης

Επίτιμοι Πρόεδροι

Αχ. Τουρκαντώνης, Α. Λαζαρίδης

Επιμελήτρια Σύνταξης (Φιλόλογος)

Ε. Χαρίση
28ης Οκτωβρίου 107, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 6993 431608

Υπεύθυνος Τυπογραφείου – Ανάτυπα

Λ.Α. Μιχάλης, University Studio Press
Αρμενοπούλου 32, Θεσσαλονίκη – 546 35
Σόλωνος 94, Αθήνα – 106 80
Τηλ.: (2310) 209 637 & 209 837, Fax: (2310) 216 647

Αλληλογραφία για υποβολή εργασιών

Γραμματεία: Ο. Καρρά
Πλ. Ναυαρίνου 3, Θεσσαλονίκη – 546 22
Τηλ./Fax: (2310) 225 508
e-mail: hypertasi.thess@gmail.com

Υπεύθυνος Διαφήμισης

Ρ. Καθαϊτζίδης, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης
Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο
Νίκαιας Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»
Τηλ.: 6972 660275
e-mail: rigaska@gmail.com

Συνδρομή

Δωρεάν για μέλη ΕΕΥ

ΟΔΗΓΙΕΣ προς τους συγγραφείς για το περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση



Η Αρτηριακή Υπέρταση είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της «Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης» με σκοπό τη συνεχή και υπεύθυνη ενημέρωση των Ελλήνων γιατρών σε θέματα που αφορούν την αρτηριακή υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή καταστάσεις. Δέχεται για δημοσίευση άρθρα ανασκόπησης της βιβλιογραφίας, πρωτότυπες εργασίες, παρουσιάσεις κλινικών περιπτώσεων, επιστολές προς τον εκδότη, επιστολές από τη συντακτική επιτροπή, καθώς και άρθρα ειδικού σκοπού (επίκαιρα κείμενα κ.ά.).

ΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΩΝ

Ανασκοπήσεις: έκταση έως 8.000 λέξεις συμπεριλαμβανομένων των βιβλιογραφικών αναφορών και 5 πινάκων ή εικόνων. Δομή: αρχική σελίδα [τίτλος, συγγραφείς, προέλευση (κλινική, ιατρείο), στοιχεία επικοινωνίας (διεύθυνση, τηλ., φαξ, e-mail), έως 5 λέξεις-κλειδιά], μη δομημένη περίληψη (150-250 λέξεις και στα αγγλικά), κυρίως κείμενο, βιβλιογραφία, πίνακες/εικόνες.

Πρωτότυπες εργασίες επιδημιολογίας, βασικής και κλινικής έρευνας: έκταση έως 5.000 λέξεις συμπεριλαμβανομένων έως 30 βιβλιογραφικών αναφορών. Δομή: αρχική σελίδα [τίτλος, συγγραφείς, προέλευση (κλινική, ιατρείο), στοιχεία επικοινωνίας (διεύθυνση, τηλ., φαξ, e-mail), έως 5 λέξεις-κλειδιά], μη δομημένη περίληψη (150-250 λέξεις και στα αγγλικά), κυρίως κείμενο (εισαγωγή, μεθοδολογία, αποτελέσματα, συζήτηση), βιβλιογραφία, πίνακες/εικόνες.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: έκταση έως 3.000 λέξεις συμπεριλαμβανομένων έως 10 βιβλιογραφικών αναφορών. Δομή: αρχική σελίδα [τίτλος, συγγραφείς, προέλευση (κλινική, ιατρείο), στοιχεία επικοινωνίας (διεύθυνση, τηλ., φαξ, e-mail), έως 5 λέξεις-κλειδιά], μη δομημένη περίληψη (έως 150 λέξεις και στα αγγλικά), εισαγωγή, περιγραφή της περίπτωσης, συζήτηση.

Γράμματα προς τον εκδότη (σχόλια, κριτική ή απαντήσεις σε ήδη δημοσιευμένα άρθρα του περιοδικού): έκταση έως 500 λέξεις συμπεριλαμβανομένων έως 5 βιβλιογραφικών αναφορών.

Άρθρα ειδικού σκοπού: έπειτα από πρόσκληση ή επικοινωνία με τη συντακτική ομάδα (επίκαιρα κείμενα, παρουσιάσεις ειδικών θεματικών ενότητων κ.ά.).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

Ακολουθείται το σύστημα Vancouver. Αν οι συγγραφείς είναι μέχρι 6, αναγράφονται όλοι. Αν είναι περισσότεροι, αναγράφονται 3 και ακολουθεί «et al.» ή «και συν.».

Παράδειγμα για άρθρο δημοσιευμένο σε περιοδικό: Dunn FG, McLenachan J, Isles OG, et al. Left ventricular hypertrophy and mortality in hypertension; an analysis of data from the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertens* 1990; 8: 755-82.

Παράδειγμα για κεφάλαιο σε βιβλίο: Ledingham JM. Hypertension and the Kidney. In: Hollemberg JA, Gerdiner BJ. eds. Hypertension Pathophysiology Diagnosis and Management. New York: Raven Press, 2012: 325-53.

Παράδειγμα για σύγγραμμα ή μονογραφία: MacMahon FE. Management of essential hypertension. The new individualized. London: Feature publishing Co Ltd, 2016: 535-56.

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

Εργασίες που υποβάλλονται για κρίση προς δημοσίευση στο περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση* αποστέλλονται προς τη γραμματεία του περιοδικού ηλεκτρονικά στο e-mail: hypertasi.thess@gmail.com (Ολυμπία Καρρά, τηλ. & φαξ: 2310 225508).

Με κάθε άρθρο υποβάλλεται επιστολή που δηλώνει ότι το περιεχόμενο του άρθρου δεν έχει δημοσιευθεί σε άλλο περιοδικό ή δεν βρίσκεται υπό κρίση για δημοσίευση και ότι όλοι οι συγγραφείς πληρούν τα διεθνή κριτήρια συμμετοχής στη συγγραφική ομάδα και συμφωνούν στη δημοσίευση του άρθρου στο περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση*.

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

Το επιστημονικό περιοδικό *Αρτηριακή Υπέρταση* της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης κυκλοφορεί από το 1992. Το 2016 η εταιρεία μας ανανέωσε την έκδοση του περιοδικού, προσαρμόζοντάς τη στις σύγχρονες απαιτήσεις και στοχεύοντας στον ίδιο πρωταρχικό στόχο που είναι η καλύτερη εκπαίδευση των Ελλήνων γιατρών.

Ο βασικός αρχικός σχεδιασμός του περιοδικού διατηρήθηκε ώστε να παραπέμπει στην ιστορία του και να δείχνει τη συνέχεια και εξέλιξη. Η ανανεωμένη δομή κάθε τεύχους περιλαμβάνει τα εξής:

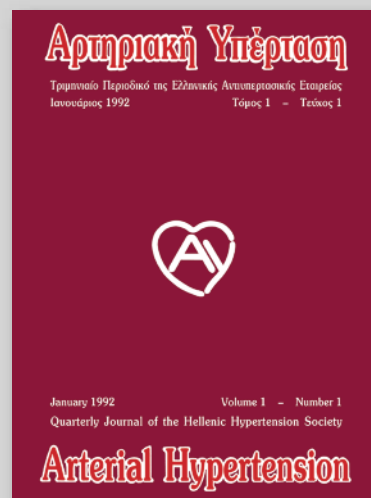
- ▶ Παρουσίαση ενός επιστήμονα του εξωτερικού με διεθνή αναγνώριση για τη συμβολή του στην έρευνα και την εκπαίδευση στην υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο από τον παραπάνω ειδικό σε σημαντικό θέμα που απασχολεί τον επιστημονικό κόσμο της υπέρτασης.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο ανασκόπησης από ειδικό στη χώρα μας.
- ▶ Πρακτικές ανασκοπήσεις σε θέματα που αφορούν την αντιμετώπιση της υπέρτασης στην κλινική πράξη.
- ▶ Πρωτότυπα άρθρα με νέα ερευνητικά δεδομένα για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες παθολογικές καταστάσεις.
- ▶ Παρουσίαση και συζήτηση σύνθετων περιπτώσεων ασθενών με υπέρταση.
- ▶ Παρουσίαση ενός αναγνωρισμένου ιατρού υπέρτασης στη χώρα μας.

Στόχος της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης είναι η βελτίωση της αντιμετώπισης της υπέρτασης και η αποτελεσματικότερη πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω της καλύτερης εκπαίδευσης των γιατρών.

Ελπίζουμε το ανανεωμένο περιοδικό της εταιρείας μας να είναι ενδιαφέρον και χρήσιμο για τους Έλληνες γιατρούς και να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωσή τους και στην άμεση μεταφορά νεότερων δεδομένων για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2022





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 31 • Τεύχος 3

Περιεχόμενα

Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης

- 145 **Αναιμία και καρδιονεφρικό σύνδρομο**
Μ. Καλιεντζίδου
- 154 **Παροδικές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19**
Θ. Αναστασίου, Δ. Παπαδόπουλος, Μ. Βέλλιου, Ι. Μπαρμπετάς
- 157 **Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και διατροφή**
Ν. Χατζηπαπά, Χ. Μπουτάρη, Σ. Ευγενίδης, Φ. Σίσκος, Ε. Καρυπίδου, Π. Καλμούκος, Β. Κορδαλής, Α. Αϊδίνης, Θ. Καραπάντσιος
- 167 **Η πλαστικότητα του μεταβολώματος στην υπέρταση και την παχυσαρκία**
Μ. Ποικιλίδου, Μ. Γιαβροπούλου, Ο. Τζαβέ, Π. Ζεμπεκάκης
- 174 **Ο ρόλος της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στην κύηση**
Δ. Δραγώνας, Σ. Σπηλιοπούλου, Α. Λύκκα, Ν. Τσούτσουρα, Ε. Μανιός
- 180 **Ο ρόλος της βιταμίνης D και αγγειογενετικών δεικτών στην εκδήλωση υπερτασικών διαταραχών της κύησης**
Ο. Παπαζάχου, Ι. Δήμα, Ν. Παναγοπούλου, Κ. Θωμόπουλος, Θ. Μακρής

Πρωτότυπες εργασίες

- 188 **Μελέτη της πρωτεΐνης «Υψηλής Κινητικότητας Ομάδα Κουτί 1» σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς και συσχέτισή της με αγγειακούς δείκτες μακρο- και μικροκυκλοφορίας**
Α. Λαζαρίδης, Α. Μαθλιώρα, Ε. Γαβριηλάκη, Ι. Καρυοφύλλη-Ταμίσογλου, Π. Δόλγυρας, Ν. Κολέτσος, Α. Τριανταφύλλου, Ε. Γκαλιαγκούση
- 195 **Προοπτική μελέτη της επίδρασης των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία στην ΧΝΝ**
Α. Βαγκοπούλου, Ν. Χαντάντ, Ι. Κοντογιώργος, Δ. Μακρίδης, Σ. Τζιμίκας, Δ. Καρασάββιδου

Ενδιαφέρουσα περίπτωση

- 202 **Περίπτωση κρίσης φαιοχρωμοκυττώματος που παρουσιάστηκε με κλινική εικόνα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας**
Β. Θεοδωρακοπούλου, Α. Παπαχαλαρίου, Γ. Βουγιουκλάκης, Ι.Α. Παπαδάκης



Arterial Hypertension

Volume 31 • Number 3

Contents

Practice reviews

- 145 **Anemia and cardiorenal syndrome**
M. Kalientzidou
- 154 **Short term Blood Pressure Alterations in Recently COVID-19 Vaccinated Patients**
Th. Anastasiou, D. Papadopoulos, M. Velliou, J. Barbetseas
- 157 **Endothelial dysfunction and diet**
N. Hatzipapa, C. Boutari, S. Evgenidis, F. Siskos, E. Karipidou, P. Kalmoukos, V. Kordalis, A. Aidinis, T. Karapantsios
- 167 **Plasticity of the metabolome in hypertension and obesity**
M. Pikilidou, M. Yavropoulou, O. Tzave, P. Zebekakis
- 174 **The role of blood pressure variability in pregnancy**
D. Dragonas, S. Spiliopoulou, A. Lykka, N. Tsoutsoura, E. Manios
- 180 **The role of vitamin D and angiogenic factors sFlt-1 και PlGF in the manifestation of hypertensive disorders in pregnancy**
O. Papazachou, I. Dima, N. Panagopoulou, K. Thomopoulos, T. Makris

Original articles

- 188 **A study of "High Mobility Group Boc 1" protein in newly diagnosed hypertensive patients and its correlation with vascular indices of macro- and microcirculation**
A. Lazaridis, A. Malliora, E. Gavriilaki, I. Karyofilli-Tamisoglou, P. Dolgyras, N. Koletsos, A. Triantafyllou, E. Gkaliagkousi
- 195 **Prospective study of the effect of flavonoids on arterial stiffness in CKDy**
A. Vagopoulou, N. Haddad, I. Kontogiorgos, D. Makridis, S. Tzimikas, D. Karasavvidou

Case study

- 202 **A case of pheochromocytoma presenting as myocardial infarction plus multiple organ dysfunction syndrome**
V. Theodorakopoulou, A. Papazachariou, G. Vougiouklakis, J.A. Papadakis

Μ. Καλιεντζίδου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μέχρι τώρα ορισμοί του καρδιονεφρικού αναιμικού συνδρόμου (Cardiorenal anemia syndrome CRAS) δέχονται «προκλήσεις» καθώς η πρόοδος στις βασικές/κλινικές επιστήμες έχει αλλάξει την προοπτική μας για την κατανόηση της αλληλεπίδρασης των οργάνων μέσω της «διοργανικής συνομιλίας» (organ cross talk) και αναφέρονται στον φαύλο κύκλο της επιδείνωσης νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας σε συνδυασμό με την αναιμία. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν την συμμετοχή νευροορμονικών, ανοσολογικών μηχανισμών καθώς και μηχανισμών φλεγμονής. Η αναιμία, η καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) έχουν αθροιστική επίδραση στη θνησιμότητα. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την επίδραση των παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση (Erythropoietin Stimulating Agents ESAs) στην αναιμία του καρδιονεφρικού συνδρόμου αποτελούν πρόκληση για την εφαρμογή εγγυημένης και επιτυχούς θεραπείας αλλά και αίτιο μη σαφούς έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών. Η πρόληψη και η θεραπευτική αντιμετώπιση του CRAS συνδρόμου οφείλει να είναι πολυπαραγοντική και εξατομικευμένη. Μελλοντική χρήση νέων θεραπευτικών παραγόντων αναμένεται να βελτιώσει τόσο την καρδιακή όσο και τη νεφρική έκβαση των ασθενών.

Λέξεις-κλειδιά: καρδιονεφρικό σύνδρομο, αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος, προγνωστικός παράγοντας

Ιστορική αναδρομή – Καρδιονεφρικό σύνδρομο

Η σχέση μεταξύ νεφρών και καρδιάς συναντάται από πολύ παλιά¹. Η σημασία της καρδιάς και των νεφρών στην Αρχαία Αίγυπτο και πιθανά η συνέργειά τους για το πέρας στη μεταθανάτια ζωή ήταν προφανή από το γεγονός ότι ήταν τα μόνα όργανα που άφηναν μέσα στο σώμα κατά τη διαδικασία της ταρίχευσης. Επιπρόσθετα οι πρώτες καταγραφές που αναφέρουν παράλληλα την καρδιά και τους νεφρούς υπάρχουν στο «βιβλίο των νεκρών» (1600-1240 π.Χ.): «Τιμή σε σένα ω καρδιά μου! Τιμή σε σένα ω νεφροί μου!»². Στη Βίβλο οι νεφροί αναφέρονται περισσότερο από τριάντα φορές ως έδρα της λαχτάρας και της επιθυμίας και αναφέρονται παράλληλα με την καρδιά³. Στην αρχαία κινέζικη ιατρική παρουσιάζεται η πρώτη τεκμηριωμένη περιγραφή του ΚΝΣ, στο βιβλίο της θεωρίας των πέντε

στοιχείων, με τη φράση «η καρδιά και οι νεφροί αδυνατούν να συνδεθούν» ενώ μία ακριβής περιγραφή των συμπτωμάτων του ΚΝΣ στην κινέζικη ιατρική αναφέρει: «όταν ο νεφρός αδυνατεί να συμπτυκώσει υγρό αυτό πλημμυρίζει και ανεβαίνοντας προς τα πάνω καταστέλλει την λειτουργία της καρδιάς [...] μπορεί να υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις όπως οίδημα, ρίγη και ψυχρά άκρα που συνοδεύονται από αίσθημα παλμών, δύσπνοια και αίσθημα πνιγμονής στο στήθος υποδεικνύοντας ότι το υγρό που κατακρατήθηκε επηρεάζει την καρδιά»⁴. Ο Gentilis de Fulgineo θεωρείται ο πρώτος «δυτικός» «καρδιονεφρολόγος» όπου στα σχόλιά του στο *De pulsibus* (Περί σφυγμών) τονίζει τη συσχέτιση μεταξύ της ταχυκαρδίας και του όγκου των σφύρων και τη σημασία της καρδιακής νόσου στη ρύθμιση του χρώματος και του όγκου των σφύρων⁵. Περίπου 500

¹ Διευθύντρια ΕΣΥ Νεφρολογικού Τμήματος, Μονάδας Τεχνητού Νεφρού ΓΝΝ Καβάλας

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Καλιεντζίδου, MD, PhD, Μ. Πολυδούρη 3, Παλιό Καβάλας, TK 65500 • Τηλ.: 6974659276 • E-mail: merinakali18@gmail.com

χρόνια αργότερα ο άγγλος φυσιολόγος William Senhouse Kirkes (1822-1864), στο σύγγραμμά του *Kirkes' Physiology* ανασκοπεί 14 περιπτώσεις αυτοψίας ασθενών με αποπληξία και νεφρικές βλάβες που όλες εκτός από μία είχαν «διευρυσμένη» καρδιά⁶. Κατά τη διάρκεια της Βιομηχανικής Επανάστασης τόσο ο Richard Bright (1789-1858) όσο και ο Ludwig Traube (1818-1876) τεκμηρίωσαν ότι η καρδιακή υπερτροφία ήταν συχνό εύρημα της χρόνιας νεφρικής νόσου^{7,8}. Ο Alfred Stengel (1868-1939), ένας αμερικανός χειρουργός, ήταν ο πρώτος που πρότεινε τον όρο «καρδιονεφρική νόσος» στα 1914⁹.

Από τότε η μαρτυρία για την καρδιονεφρική συσχέτιση άρχισε να αυξάνει ολοένα στην ιατρική βιβλιογραφία χωρίς να υπάρχει πάντα καθολική συναίνεση και αποδοχή τόσο της ύπαρξής της όσο και του ορισμού της από την ιατρική κοινότητα μια που η θεωρητική του τεκμηρίωση βασίζεται στη λογική του φαύλου κύκλου που περιγράφει την αμφίδρομη σχέση μεταξύ καρδιάς και νεφρών όπου βλάβη του ενός οργάνου επιδρά στη φυσιολογική λειτουργία του άλλου (Σχήμα 1).

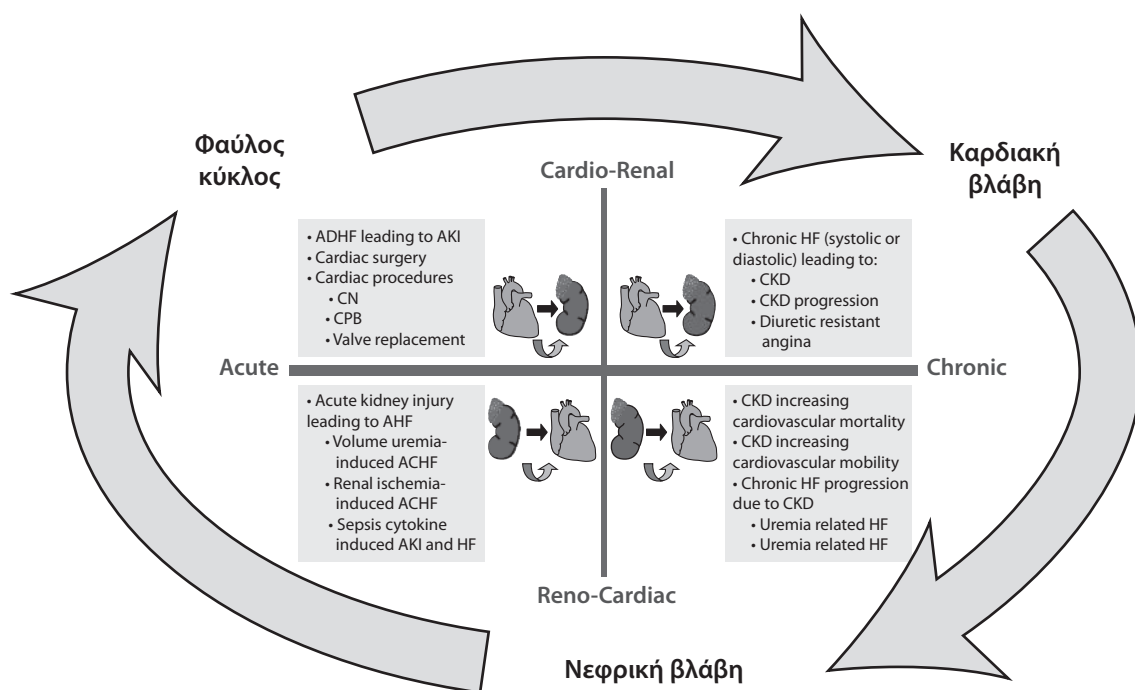
Η λογική του φαύλου κύκλου όπως και κάθε κυκλικός λογισμός ενέχει στοιχεία λογικής πλάνης διότι πρώτο χρησιμοποιεί ως επιχείρημα την πρόταση που θέλει να αποδείξει και δεύτερο λαμβάνει αυθαίρετες προϋποθέσεις που στην περίπτωση των δύο οργάνων που αλληλεπιδρούν είναι ότι θεωρεί

ότι το ένα όργανο οφείλει να λειτουργεί φυσιολογικά επί φυσιολογικής λειτουργίας του άλλου, και ότι κατά τη διάρκεια βλάβης του ενός οργάνου το άλλο είναι υγιές. Επιπρόσθετα πολλές φορές δεν είμαστε σε θέση να τεκμηριώσουμε ούτε την χρονική ακολουθία, ποιο από τα δύο όργανα προσβάλλεται πρώτο, ούτε το χρονικό πλαίσιο της προσβολής, οξύ ή χρόνιο γεγονός που οδήγησε στην επέκταση του γενικού ορισμού και τη συστηματικότερη ταξινόμησή του σε πέντε τύπους^{10,11}.

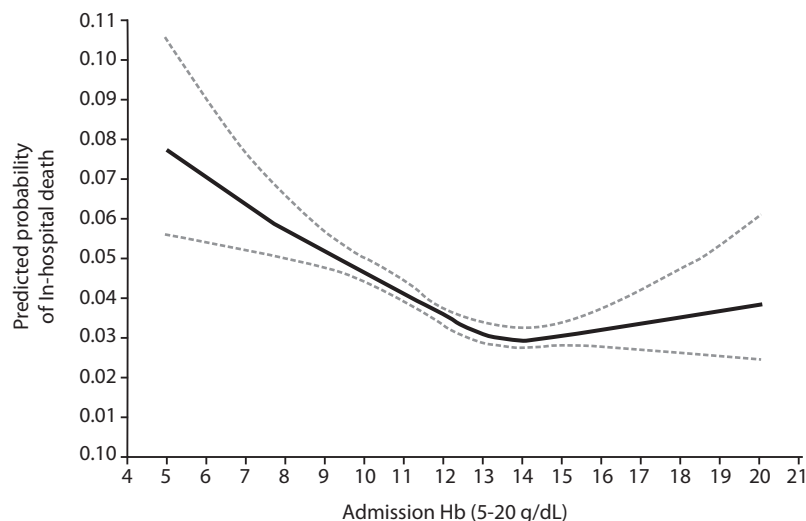
Από τον ύφαλο αυτής της λογικής πλάνης μας έβγαλε η πρόοδος των βασικών επιστημών η οποία απέδειξε ότι όχι μόνο οι νεφροί και η καρδιά αλλά όλα τα όργανα του ανθρώπινου σώματος έχουν όχι μόνο την δυνατότητα να συνομιλούν μεταξύ τους (διοργανική συνομιλία – organ cross talk) αλλά και να ασκούν έλεγχο το ένα στο άλλο (ασκώντας και βλαπτική επίδραση) από απόσταση (remote organ control)^{12,13}.

Καρδιονεφρικό αναιμικό σύνδρομο (Cardiorenal anemic syndrome CRAS) – Επιδημιολογικά δεδομένα

Ο συνδυασμός αναιμίας ΚΑ και ΧΝΝ έχει περιγραφεί ως καρδιονεφρικό αναιμικό σύνδρομο. Και οι τρεις παράγοντες φαίνεται να αλληλοεπιδρούν όπου ο κάθε ένας ξεχωριστά μπορεί να προκαλεί ή να επιδεινώνει τη λειτουργία των άλλων δύο¹⁴. Αυτή η

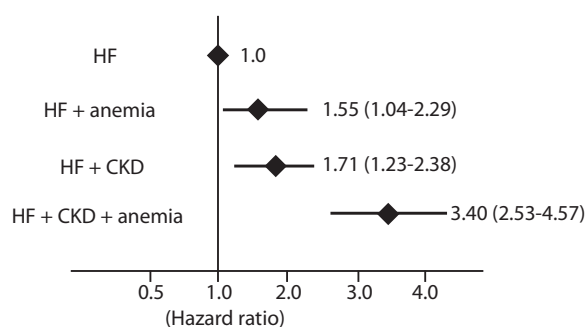


Σχήμα 1. Ο φαύλος κύκλος αμφίδρομης αλληλεπίδρασης καρδιάς και νεφρών.



Young JB et al. *Am J Cardiol* 2008; 101:223-230

Εικόνα 1. Η σχέση μεταξύ χαμηλής αιμοσφαιρίνης και αναιμίας στη θνησιμότητα, θνητότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ΚΑ (OPTIMIZE- HF REGISTRY).



Εικόνα 2. Η αθροιστική επίδραση των παραγόντων CRAS στην έκβαση ασθενών με ΚΑ²⁵.

παθοφυσιολογική τριάδα αποτελείται από ένα σύνολο αλληλεπιδρώντων φαινομένων που ακόμα δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως¹⁵. Ένας νέος φαινός κύκλος προτείνεται που εγκαθίσταται όταν τόσο η ΚΑ όσο και η ΧΝΝ προκαλούν αναιμία, η αναιμία οδηγεί σε επιδείνωση τόσο της ΚΑ όσο και της ΧΝΝ που οδηγούν με τη σειρά τους σε μεγαλύτερο βαθμό αναιμίας¹⁶.

Η αβεβαιότητα της θεωρητικής τεκμηρίωσης έρχεται σε αντίθεση με την αμείλικτη αδιάσειστη βεβαιότητα των αριθμών. Ζώντας σε ρυθμούς πανδημίας η ΚΑ θα μπορούσε να χαρακτηριστεί η επιδημία του 21ου αιώνα (τουλάχιστο για τον δυτικό κόσμο) με εκατομμύρια πληθυσμού να υποφέρουν από αυτή¹⁷. Ασθενείς με ΚΑ και ΧΝΝ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αναιμίας CRAS συνδρόμου του οποίου η συχνότητα κυμαίνεται μεταξύ 39%-45% ανάλογα με τι ορισμοί χρησιμοποιούνται για την

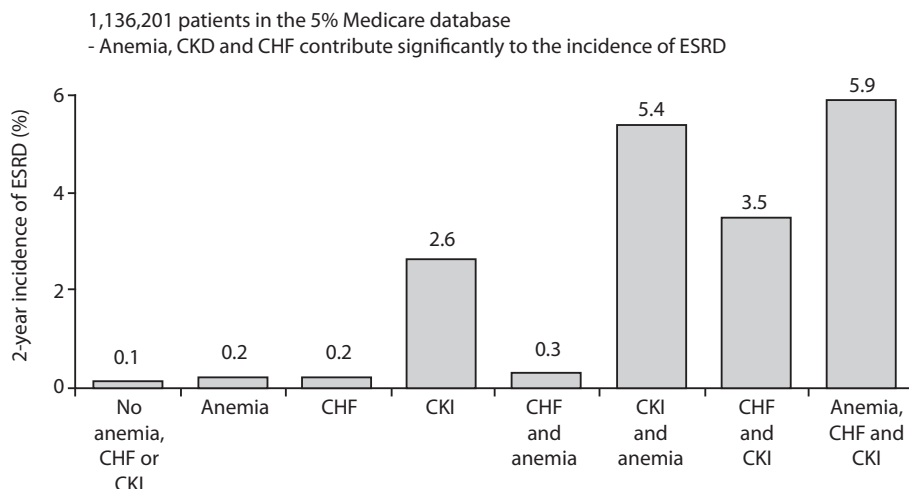
ΧΝΝ, την ΚΑ και την αναιμία. Πιο συγκεκριμένα οι μισοί περίπου ασθενείς που νοσηλεύονται με πρώτη διάγνωση ΚΑ έχουν αναιμία και η πλειονότητα αυτών έχει επιπλέον ΧΝΝ¹⁸. Παράλληλα η συχνότητα της αναιμίας αυξάνει από 21% έως 70% στους ΧΝΝ ασθενείς καθώς η νεφρική λειτουργία φθίνει¹⁹.

Γιατί επιμένουμε τόσο να εξετάζουμε τον ρόλο της αναιμίας στη διαταραγμένη καρδιονεφρική σχέση; Τα δεδομένα των μελετών καθιστούν την απάντηση προφανή. Η αναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου, προόδου ΚΑ και ΧΝΝ, νοσηλείας, θνητότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με ΚΑ^{20,21,22} (Εικ. 1) και ΧΝΝ^{23,24}.

Επιπρόσθετα η συνύπαρξη και των τριών παραγόντων (αναιμία, ΚΑ, ΧΝΝ) έχει αθροιστική επίδραση στη δυσμενή έκβαση των ασθενών και στην εξέλιξη σε τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου^{25,26} (Εικ. 2, 3).

Παθογένεια CRAS

Το ΚΝΣ συμβαίνει όταν μεταβολές στην αιματική ροή και στην άρδευση των οργάνων οδηγούν σε ενεργοποίηση «διορθωτικών» μηχανισμών οι οποίοι οδηγούν σε μία παθολογική ομοιόσταση που επιδρά αρνητικά στη νεφρική και καρδιακή λειτουργία και προάγει το καθεστώς φλεγμονής, ενεργοποίησης ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS), παθολογικής καρδιακής αναδιαμόρφωσης (remodeling) και σπειραματικής και σωληναριακής νεφρικής δυσλειτουργίας^{27,28}.



Εικόνα 3. Οι ασθενείς με CRAS σύνδρομο έχουν συχνότητα εμφάνισης ΤΣΧΝΝ στη 2ετία περίπου 6%²⁶.

Στο ΚΝΣ αναιμικό σύνδρομο και οι τρεις καταστάσεις επιδρούν δυσμενώς η μία στην άλλη μέσω μηχανισμών όπως αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας, του συστήματος RAAS, του οξειδωτικού στρες και φλεγμονής που καταλήγει σε ιστική καταστροφή ανατροφοδοτώντας έναν φαύλο κύκλο ιστικής βλάβης²⁹ (Σχήμα 2).

Η ΧΝΝ σχετίζεται με αυξημένο φορτίο πίεσης και όγκου, ενώ η καρδιομυοπάθεια συντελεί στη συμφορητική καρδιακή νόσο και ανάπτυξη αναιμίας στο ΚΝΣ. Αντίστροφα η αναιμία του ΚΝΣ επιδεινώνει ταυτόχρονα και την ΚΑ και τη ΧΝΝ ως συνέπεια έλλειψης παραγωγής ερυθροποιητίνης, επηρεασμένης μεταφοράς οξυγόνου και επακόλουθης ιστικής υποξίας που οδηγεί σε περιφερική αγγειοδιαστολή και περαιτέρω ενεργοποίηση νευροορμο-

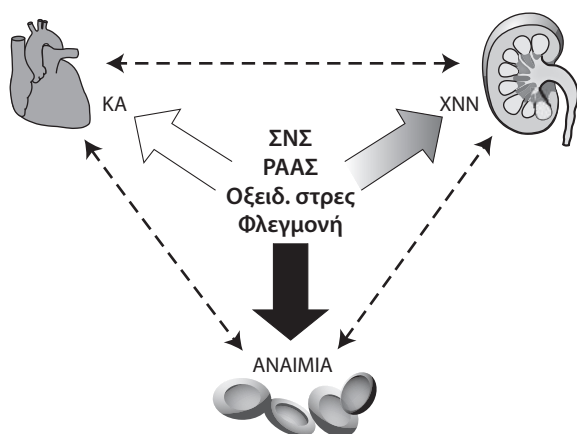
νικών μηχανισμών που διακινούν τον φαύλο κύκλο του ΚΝΣ (Σχήμα 3)³⁰.

Τόσο η ΚΑ όσο και η ΧΝΝ έχουν κοινά και μη αίτια αναιμίας με κυρίαρχο την αναστολή αιμοποίησης λόγω έλλειψης ερυθροποιητίνης ή αντίστασης στη δράση της^{31,32}.

Αντιμετώπιση ΚΝΣ αναιμικού συνδρόμου

Οι μέχρι τώρα κατευθυντήριες οδηγίες φαρμακευτικής αντιμετώπισης με διουρητικά, β αναστολείς, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου ή αναστολείς υποδοχέων αγγειοτενσίνης (ACEIs ARBs) έχουν βελτιώσει την κλινική έκβαση των ασθενών με ΚΑ και ΧΝΝ^{33,34}.

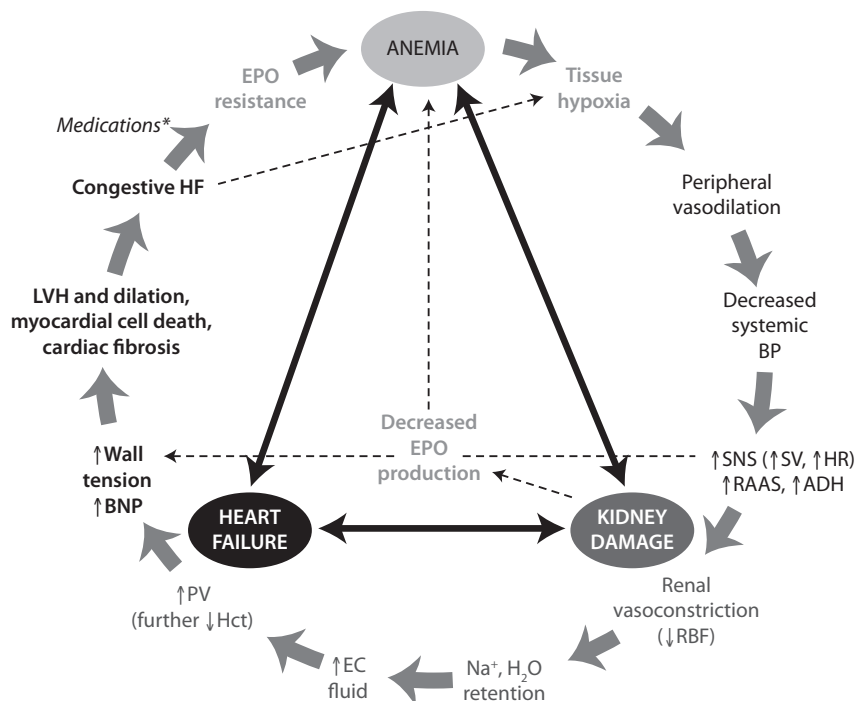
Παρ' όλα αυτά η θεραπευτική προσέγγιση του CRAS είναι πολύπλοκη και στερείται συγκεκριμέ-



Σχήμα 2. Η αλληλεπίδραση των τριών παραγόντων του καρδιονεφρικού αναιμικού συνδρόμου. ΣΝΣ (Συμπαθητικό Νευρικό Σύστημα), ΡΑΑΣ (Σύστημα Ρενίνης Αγγειοτενσίνης Αλδοστερόνης).

Πίνακας 1. Αίτια αναιμίας στην ΚΑ και τη ΧΝΝ

Καρδιακή ανεπάρκεια	Νεφρική νόσος
- Έλλειψη ερυθροποιητίνης - Αντίσταση στην ερυθροποιητίνη	- Έλλειψη ερυθροποιητίνης - Αντίσταση στην ερυθροποιητίνη
- Διατροφικά ελλείμματα (σίδηρος, φυλικό, βιταμίνη B12) - Μειωμένη διαθεσιμότητα σιδήρου για ερυθροποίηση	- Μειωμένη έκφραση υποδοχέων ερυθροποιητίνης - Επηρεασμένη λειτουργία των πρόδρομων ερυθροκυττάρων
Υψηλά επίπεδα κυτοκινών	Μειωμένη διαθεσιμότητα σιδήρου για ερυθροποίηση
Αιμοαραίωση	- Αυξημένα επίπεδα κυτοκινών - Υπερπαραθυρεοειδισμός - Φάρμακα (ACE-1, ARB, βαρφαρίνη, ασπιρίνη)



Σχήμα 3. Ο κύκλος του ΚΝΣ αναμικτικού συνδρόμου³⁰.

νων θεραπευτικών οδηγιών μια που πρέπει να ληφθούν υπόψη ιδιαίτεροι παράγοντες όπως η προοδευτικά επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία, τα διαφορετικά στάδια της ΚΑ, αλλά και η παρουσία παραγόντων όπως η υπέρταση / διαβήτης ή άλλης συνοδού νοσηρότητας. Για παράδειγμα υπάρχει σαφής κίνδυνος με τη χρήση ACE/ARBs οξείας νεφρικής βλάβης ή υπερκαλιαιμίας καθώς η νεφρική λειτουργία ελαττώνεται. Νέοι φαρμακευτικοί παράγοντες και συνδυασμοί έχουν προστεθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση, ανάλογα με το στάδιο της καρδιακής νόσου, όπως η χρήση αναστολέων υποδοχέων αλατοκορτικοειδών, η αναστολή νεπριλυσίνη με σακουνπιτριλ σε συνδυασμό με βαλσαρτάνη, ιβαπραδίνη βραδείας δράσεως νιτρώδη και υδραλαζίνη με την προσδοκία να αποτελέσουν τη δόκιμη θεραπεία στο συγκεκριμένο στάδιο ΚΑ για ελάττωση των νοσηλειών και των ΚΑΝ συμβαμάτων³⁵. Αξίζει να σημειωθεί ιδιαίτερα η ευνοϊκή δράση των αναστολέων συμεταφοράς νατρίου-γλυκόζης (sodium-glucose Cotransporter-2 Inhibitors) SGLT2 στην καρδιακή και νεφρική λειτουργία όπως έχει αποδειχθεί από πρόσφατες μελέτες^{36,37}. Επιπρόσθετα παρατηρήθηκε διόρθωση και η πρόληψη εμφάνισης αναιμίας κατόπιν χορήγησης SGLT2 αναστολέων σε μελέτη ασθενών με ΣΔΙΙ περιλαμβανοντας και ασθενείς με ΧΝΝ³⁸. Συγκεκριμένοι α-

σθενείς με οξεία αντιρροπούμενη ΚΑ και ενδείξεις φτωχής νεφρικής αιμάτωσης μπορεί να ευνοηθούν από τη χρήση θετικά ινóτροπων παραγόντων ή διουρητικών αγκύλης και σε τελικά στάδια νεφρικής νόσου από έναρξη αιμοκάθαρσης.

Όταν το καρδιονεφρικό σύνδρομο γίνεται καρδιονεφρικό αναιμικό σύνδρομο

Όταν το ΚΝΣ γίνεται CRAS απαιτείται μία σφαιρική πολυπαραγοντική προσέγγιση που περιλαμβάνει την ταξινόμηση της ΚΑ και της ΧΝΝ, τους προγνωστικούς δείκτες που τις επηρεάζουν (ΣΔ, υπέρταση, e GFR, λόγος αλβουμίνης /κρεατινίνη ούρων, νατριουρητικό πεπτίδιο, galectin3, troponin, κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας, αιμοσφαιρίνη) καθώς και το λειτουργικό και το απόλυτο καθεστώς σιδήρου.

Κάθε ασθενής με ΚΑ πρέπει να ελέγχεται για νεφρική νόσο και αναιμία³⁹ και κάθε ασθενής με ΧΝΝ πρέπει να ελέγχεται για ΚΑ και αναιμία⁴⁰. Το περίεργο είναι ότι, ενώ η αντιμετώπιση της αναιμίας στους ΧΝΝ ασθενείς (που αφορούν μικρότερο ποσοστό του γενικού πληθυσμού) είναι πρωταρχικής σημασίας ιδιαίτερα στα στάδια της τελικής νεφρικής νόσου (ΤΣΧΝΝ), η αναιμία των ΚΑ ασθενών που αποτελούν μεγάλο ποσοστό πληθυσμού (περίπου 14 εκ στην Ευρωπαϊκή Ένωση) παραμε-

λείται παρά το γεγονός ότι αποτελεί τον πέμπτο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τους: κάπνισμα, διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία^{41,42}.

Ποιος ο θεραπευτικός στόχος διόρθωσης αναιμίας στο CRAS;

Αποτελεί κοινή επιστημονική πεποίθηση η αναιμία του ΚΝΣ να μην θεωρείται απλώς δείκτης πιο σοβαρής καρδιακής ή νεφρικής νόσου αλλά μάλλον μεσολαβητής για την εμφάνιση και την ανάπτυξη τους, γεγονός αποφασιστικό για τον καθορισμό του στόχου της διόρθωσης της αναιμίας.

Αν αποδεχτούμε τα παραπάνω οι ασθενείς με CRAS μπορεί να χωριστούν σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα αφορά τους ασθενείς με αναιμία, ΚΑ και εγκατεστημένη νεφρική παρεγχυματική νόσο. Για την ομάδα αυτή των ασθενών ακούγεται λογικό να ακολουθηθούν σθεναρά οι τεκμηριωμένες πλέον οδηγίες αντιμετώπισης αναιμίας στη ΧΝΝ. Η δεύτερη ομάδα ασθενών, η οποία αποτελεί και την μεγαλύτερη πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, αφορά τους ασθενείς όπου η ΚΑ έχει κυρίαρχο ρόλο στην ανάπτυξη της νεφρικής νόσου (οι νεφροί πάσχουν λόγω αιμοδυναμικής επιβάρυνσης από τη σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία και αναιμία) κατά συνέπεια ισχύει η θεωρητική πιθανότητα ότι η βελτίωση της αιμοδυναμικής επιβάρυνσης (διόρθωση της αναιμίας) θα οδηγήσει σε βελτίωση της καρδιακής νόσου και κατά συνέπεια της νεφρικής έκβασης. Πράγματι υπάρχουν μελέτες στην ιατρική βιβλιογραφία που αποδεικνύουν το τολμηρό αυτό «σενάριο»^{43,44}. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ταυτοποιηθεί αυτή η ομάδα των ασθενών που εμφανίζουν «μέσω αιμοδυναμικών μεταβολών» βελτίωση, **των οποίων οι στόχοι βελτίωσης της αιμοσφαιρίνης μπορεί να είναι διαφορετικοί από αυτούς των ασθενών με πρωτοπαθή νεφρική νόσο**. Από την άλλη μεριά η νεφρική και καρδιολογική βιβλιογραφία έδειξε ότι η διόρθωση της αναιμίας απέδωσε διαφορετικές εκβάσεις στη ΧΝΝ και σε ΚΑ ασθενείς πιθανά σε διαφορετικούς σχεδιασμούς των μελετών και στο γεγονός ότι οι τρεις αυτές καταστάσεις παρόλο που μπορεί να προκαλούν και να επιδεινώνουν η μια την άλλη και να έχουν αθροιστική επίδραση στην θνησιμότητα, δεν σημαίνει απαραίτητα ότι μοιράζονται την ίδια παθοφυσιολογία.

Κατά συνέπεια οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες διαμορφώνονται από τα εξής: οι παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση (ESAs) δεν έχουν

επίδραση **στην πρόληψη και τη θεραπεία** της ΚΑ στους ασθενείς με ΧΝΝ³⁵. Επιπρόσθετα συνιστάται σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ και έλλειψη σιδήρου (φεριττίνη <100 μg/L SAT <20%) με ή χωρίς αναιμία η παρεντερική χορήγηση σιδήρου η οποία βελτιώνει παραμέτρους που αφορούν την λειτουργικότητα των ασθενών, τα συμπτώματα, την e GFR. Αποτελέσματα μελετών ενισχύουν την άποψη ότι η παρεντερική χορήγηση σιδήρου μόνο, εφόσον τεκμηριωθεί η έλλειψή του, στους ΚΑ ασθενείς με αναιμία, βελτιώνει τη λειτουργικότητά τους αλλά έχει επίδραση και στη σταδιοποίηση κατά NYHA της νόσου των, στην δοκιμασία εξάλεπτης δραστηριότητας βάδισης αλλά κύρια στην ποιότητα ζωής τους⁴⁵.

Αξίζει να σημειωθούν ευρήματα μελετών που ενοχοποιούν τις υψηλές δόσεις ερυθροποιητικών παραγόντων (ESAs) για αύξηση καρδιαγγειακών συμβαμάτων για αυτό και δεν συστήνεται η χρήση τους σε ασθενείς με ΚΑ και αναιμία^{46,47}. Δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα αν αυτό αποτελεί συνέπεια της αύξησης της αιμοσφαιρίνης ή είναι αποτέλεσμα δράσης τάξης φαρμάκου όπως ισχυρίζεται η CHOIR μελέτη για την εποετίνη A⁴⁸. Ποιος είναι ο θεραπευτικός στόχος; Η αλήθεια είναι κάπου στη μέση μια που φαίνεται να ισχύει για την αιμοσφαιρίνη η καμπύλη U όπου μελέτες υποδεικνύουν ότι τόσο οι αναιμικοί όσο και οι πολυκυτταραιμικοί ασθενείς μοιράζονται εξίσου δυσμενείς εκβάσεις⁴⁹. *Προσωπική άποψη*: «η ιδανική» διόρθωση της αναιμίας είναι η ελάχιστη που απαιτείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων του ασθενούς και τη βελτίωση της λειτουργικότητάς του.

Η χορήγηση ESAs με ταυτόχρονη αναπλήρωση ελλειμμάτων σιδήρου αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αντιμετώπισης της αναιμίας των ΧΝΝ ασθενών ιδιαίτερα στα τελικά στάδια^{50,51}.

Νέοι θεραπευτικοί παράγοντες με διαφορετικά πεδία δράσης όπως οι ανταγωνιστές χειψιδίνης-25 και αναστολείς των παραγόντων πρόκλησης υποξίας (HIF-PH hypoxia-inducible factor-propyl hydroxylase inhibitors) θα ανταγωνιστούν τις ESAs με κύριο τρόπο δράσης την αναστολή του υπεύθυνου ενζύμου για τη μείωση της παραγωγής ερυθροποιητίνης. Ήδη βρίσκονται σε κυκλοφορία σκευάσματα από του στόματος (daprodustat, desidustat, enarodustat, molidustat, roxadustat, vadadustat) που υπόσχονται να βελτιώσουν την κλινική έκβαση των ασθενών με καρδιονεφρικό αναιμικό σύνδρομο^{52,53,54}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΙΚΑ

- Οι μέχρι τώρα ορισμοί του CRAS δέχονται «προκλήσεις» καθώς η πρόοδος στις βασικές/κλινικές επιστήμες έχουν αλλάξει την προοπτική μας για την κατανόηση της αλληλοεπίδρασης των οργάνων και της «διοργανικής συνομιλίας» (organ cross talk) και αναφέρονται στον φαύλο κύκλο της επιδείνωσης νεφρικής και καρδιακής λειτουργίας σε συνδυασμό με την αναιμία.
- Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν την συμμετοχή νευροορμονικών, ανοσολογικών και μηχανισμών φλεγμονής.
- Η αναιμία, η ΚΑ και η ΧΝΝ έχουν αθροιστική επίδραση στη θνησιμότητα.
- Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την επίδραση των ESAs στην αναιμία του CRAS αποτελούν πρόκληση για την εφαρμογή εγγυημένης και επιτυχούς θεραπείας αλλά και αίτιο μη σαφούς έκδοσης κατευθυντήριων οδηγιών.
- Η πρόληψη και η θεραπευτική αντιμετώπιση του CRAS συνδρόμου οφείλει να είναι πολυπαραγοντική και εξατομικευμένη.
- Μελλοντική χρήση νέων θεραπευτικών παραγόντων αναμένεται να βελτιώσει τόσο την καρδιακή όσο και τη νεφρική έκβαση ασθενών.

SUMMARY

M. Kalientzidou, MD, PhD

Anemia and cardiorenal syndrome

Arterial Hypertension 2022; 31: 145-153.

As far as now, the definition of the cardiorenal anemic syndrome (CARS) remains a challenge. The progress of basic sciences has altered our approach and understanding of "organ cross-talk" during the CARS which describes the vicious cycle of deterioration of kidney and cardiac function in combination with anemia. Evidence-based data suggest the implication of neurohormonal, immunological and inflammatory networks as cornerstones in its pathophysiology. The coexistence of anemia, heart failure (HF) and chronic kidney disease (CKD) seems to act as a mortality multiplier. The ambiguous results of studies concerning the impact of erythropoietin stimulating agents (ESAs) in anemia of CARS are challenging for appropriate treatment and lead to no consensus for well-defined publishing treatment guidelines. The approach of CARS patients has to be individualized and multifactorial. In the future, the use of novel therapeutic agents is expected to improve the cardiac and renal outcomes of CARS patients.

Key-words: cardiorenal syndrome, anemia, heart failure, chronic kidney disease, prognostic factors.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bongartz LG, Cramer MJ, Joles JA. Origins of Cardiorenal Syndrome and the Cardiorenal Connection, *Chronic Kidney Disease*; 2012.
2. Wallis Budge EA. The Egyptian Book of the Dead. The Papyrus of Ani. New York: Dover Publications Inc, 1967.
3. Eknoyan G. The kidneys in the Bible: What happened? *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3464-71.
4. Lajoie G, Laszik Z, Nadasdy T, Silva FG. The renal-cardiac connection: Renal parenchymal alterations in patients with heart disease. *Semin Nephrol* 1994; 14: 441-63.
5. Timio M. Gentile da Foligno, a pioneer of cardioneephrology: Commentary on Carmina de urinarum iudiciis and De pulsibus. *Am J Nephrol* 1999; 19: 189-92.
6. Kirkes WS. On apoplexy in relation to chronic renal disease. *Med Times Gaz* 1855; 24: 515-7.
7. Traube L. Über den Zusammenhang von Herz-und Nierenkrankheiten. Berlin: August Hirschwald, 1856.
8. Bright R. Cases and observations, illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine. *Guy's Hospital Reports* 1836; 1: 338-379.
9. Stengel A. Cardiorenal disease: The clinical determination of cardiovascular and renal responsibility, respectively, in its disturbances. *J Am Med Assoc* 1914; LXIII: 1463-9.
10. Maisel AS, Katz N, Hillege HL, et al. Acute Dialysis Quality Initiative consensus group. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Jan; 26(1): 62-74.
11. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010 Mar; 31(6): 703-11.
12. White LE, Hassoun HT. Inflammatory Mechanisms of Organ Crosstalk during Ischemic Acute Kidney Injury. *Int J Nephrol*. 2012; 2012: 505197.
13. Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology* 2012 May; 116(5): 1139-48.
14. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions. *Clin Exp Nephrol* 2009 Apr; 13(2): 101-106.
15. Jurkovitz C, Abramson J, McClellan WM. Anemia and cardiovascular and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006 Mar; 15(2): 117-22.
16. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The correction of anemia in severe resistant heart failure with erythropoietin and intravenous iron prevents the progression of both the heart and the renal failure and markedly reduces hospitalization. *Clin Nephrol* 2002 Jul; 58 Suppl 1: S37-45.
17. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007 Feb 6; 115(5): e69-171.
18. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The in-

- teraction between heart failure and other heart diseases, renal failure, and anemia. *Semin Nephrol* 2006 Jul; 26(4): 296-306.
19. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-44.
 20. Young JB, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008 Jan 15; 101(2): 223-30.
 21. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Sep 2; 52(10): 818-27.
 22. Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004 Dec; 10(6): 467-72.
 23. Thorp ML, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Platt R, Smith DH. Effect of anaemia on mortality, cardiovascular hospitalizations and end-stage renal disease among patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2009 Apr; 14(2): 240-6.
 24. Xia H, Ebben J, Ma JZ, Collins AJ. Hematocrit levels and hospitalization risks in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999 Jun; 10(6): 1309-16.
 25. Miyagishima, K., Hiramitsu, S., Kimura, et al. Influence of Cardio-Renal-Anemia Syndrome on the Outcome of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 15(7), S162.
 26. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Wollman Y, Iaina A. The cardio-renal anaemia syndrome: does it exist? *Nephrol Dial Transplant* 2003 Nov; 18 Suppl 8: viii7-12.
 27. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011; 16: 603-7.
 28. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, et al. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2006; 28: 166-71.
 29. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Steinbruch S, Wollman Y, Schwartz D. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol* 2006; 38(2): 295-310.
 30. McCullough PA. Anemia of cardiorenal syndrome. *Kidney Int Suppl* (2011). 2021 Apr; 11(1): 35-45.
 31. Palazzuoli A, Antonelli G, Nuti R. Anemia in cardio-renal syndrome: clinical impact and pathophysiologic mechanisms. *Heart Fail Rev* 2011; 16: 603-607.
 32. Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, et al. Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004519.
 33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017 Aug 8; 136(6): e137-e161.
 34. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150.
 35. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, et al. Conference Participants. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019 Jun; 95(6): 1304-17.
 36. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019 Nov 21; 381(21): 1995-2008.
 37. Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2020 Mar; 29(2): 190-8.
 38. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther* 2019 Dec; 21(12): 713-720.
 39. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.
 40. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 279-335.
 41. Marques SC. Heart failure policy and practice in Europe. 2020.
 42. Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl* (2011). 2022 Apr; 12(1): 7-11.
 43. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Perit Dial Int* 2001; 21 Suppl 3: S236-40.
 44. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Jan; 18(1): 141-6.
 45. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-48.
 46. Koulouridis I, Alfayez M, Trikalinos TA, Balk EM, Jaber BL. Dose of erythropoiesis-stimulating agents and adverse outcomes in CKD: a metaregression analysis. *Am J Kidney Dis* 2013 Jan; 61(1): 44-56.
 47. Phrommintikul A, Haas SJ, Elsik M, Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007 Feb 3; 369(9559): 381-8.
 48. McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2013; 37: 549-58.

-
49. Sharma R, Francis DP, Pitt B, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Haemoglobin predicts survival in patients with chronic heart failure: a substudy of the ELITE II trial. *Eur Heart J* 2004 Jun; 25(12): 1021-8.
50. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide)line(s). *Kidney Int* 2012 Nov; 82(9): 952-60.
51. Macdougall IC, Bircher AJ, Eckardt KU, et al. Conference Participants. Iron management in chronic kidney disease: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2016 Jan; 89(1): 28-39.
52. Haase VH, Chertow GM, Block GA. Effects of vadadustat on hemoglobin concentrations in patients receiving hemodialysis previously treated with erythropoiesis-stimulating agents. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34: 90-99.
53. Kaplan JM, Sharma N, Dikdan S. Hypoxia-inducible factor and its role in the management of anemia in chronic kidney disease. *Int J Mol Sci* 2018; 19: 389.
54. Provenzano R, Besarab A, Wright S. Roxadustat (FG-4592) versus epoetin alfa for anemia in patients receiving maintenance hemodialysis: a phase 2, randomized, 6- to 19-week, open-label, active-comparator, dose-ranging, safety and exploratory efficacy study. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 912-24.

*Παροδικές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19

**Θ. Αναστασίου
Δ. Παπαδόπουλος**

**Μ. Βέλλιου
Ι. Μπαρμπετσάς**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στοιχεία από τη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρουν μια ήπια αύξηση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) λίγες ημέρες μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί κατά πόσο επηρεάζεται η ΑΠ μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού τόσο σε υπερτασικούς ασθενείς, που λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή και ήταν επαρκώς ρυθμισμένοι, όσο και σε ασθενείς με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό. Συνολικά, συμμετείχαν 100 ασθενείς (50 υπερτασικοί και 50 υγιείς) ηλικίας 50 έως 70 ετών, που έλαβαν κάποιο από τα εγκεκριμένα και διαθέσιμα εμβόλια (Pfizer, Astra Zeneca, Moderna ή Johnson & Johnson). Σε όλους τους ασθενείς έγινε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ και καταγραφή της ΑΠ στο σπίτι μεταξύ 5^{ης} και 20^{ης} ημέρας από την ολοκλήρωση του εμβολιασμού τους. Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι όλοι οι ασθενείς, υπερτασικοί και μη, εμφάνισαν κάποιες τιμές συστολικής ΑΠ ≥ 140 mmHg ή/και διαστολικής ΑΠ ≥ 90 mmHg, ανεξαρτήτως του είδους του εμβολίου. Αποτέλεσμα αυτού ήταν σε πέντε από τους υπερτασικούς να γίνει τροποποίηση της αγωγής τους και σε ορισμένους από τους υγιείς συμμετέχοντες να εφαρμοστούν υγιεινοδιαietητικά μέτρα ή να γίνουν πιο συστηματικές μετρήσεις της ΑΠ για τυχόν διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης. Οι υπερτασικοί ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος. Συμπερασματικά, ο εμβολιασμός έναντι της COVID-19 φαίνεται να συσχετίζεται με παροδικές μεταβολές της ΑΠ, κυρίως σε ηλικιωμένους υπέρβαρους υπερτασικούς ασθενείς.

 **Λέξεις-κλειδιά:** εμβολιασμός έναντι της COVID-19, υπέρταση, αρτηριακή πίεση

Ο εμβολιασμός έναντι του ιού SARS-CoV-2 θεωρείται απαραίτητος για να επιτευχθεί η ανοσία της αγέλης και να περιοριστεί η πανδημία. Γι' αυτό τον λόγο, μια ταχύτατη ανάπτυξη νέων εμβολίων έχει σημειωθεί τον τελευταίο ενάμιση χρόνο, ενώ έχουν χορηγηθεί περίπου 12,6 δισεκατομμύρια δόσεις εμβολίων παγκοσμίως. Παρ' ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους έχουν ελεγχθεί σε τυχαioποιημένες κλινικές μελέτες¹⁻³, υπάρχουν ανησυχίες αναφορικά με τυχόν παροδικές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) λίγες μέρες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού^{4,5}. Σκοπός της παρούσας

μελέτης ήταν να ελεγχθεί κατά πόσο ισχύει αυτή η παρατήρηση σε ασθενείς με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) και σε υγιή άτομα με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό.

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 100 ασθενείς ηλικίας από 50 έως 70 ετών, οι οποίοι έλαβαν κάποιο από τα εγκεκριμένα και διαθέσιμα στην Ελλάδα εμβόλια (Pfizer, Astra Zeneca, Moderna ή Johnson & Johnson). Πενήντα από αυτούς ήταν υπερτασικοί, αλλά επαρκώς ρυθμισμένοι, καθώς λάμβαναν αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, ενώ οι υπόλοιποι ήταν υγιείς με ελεύθερο ατομικό αναμνη-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Καρδιολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό» Πανεπιστημιακή Κλινική Επειγόντων Περιστατικών, ΠΓΝ Αττικών

✉ **Αλληλογραφία:** Δημήτριος Παπαδόπουλος, Καρδιολόγος • Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Λαϊκό» Αγίου Θωμά 17 • ΤΚ 11527, Αθήνα
• E-mail: jimpapdoc@yahoo.com

στικό. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν συστολική ΑΠ <140 mmHg και διαστολική ΑΠ <90 mmHg πριν τον εμβολιασμό και υποβλήθηκαν σε μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι (home blood pressure monitoring, HBPM) και σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ (ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) μεταξύ 5^{ης} και 20^{ης} ημέρας από την ολοκλήρωση του εμβολιασμού τους.

Σύμφωνα με τις μετρήσεις της ΑΠ, όλοι οι ασθενείς, υπερτασικοί και μη, εμφάνισαν κάποιες τιμές συστολικής ΑΠ ≥ 140 mmHg ή/και διαστολικής ΑΠ ≥ 90 mmHg, ανεξαρτήτως του είδους του εμβολίου. Οι υπερτασικοί ασθενείς ήταν μεγαλύτερης ηλικίας και με υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος. Σε πέντε από τους 50 υπερτασικούς έγινε τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής τους, ενώ σε ορισμένους από τους υγιείς συμμετέχοντες εφαρμόστηκαν υγιεινοδιαιτητικά μέτρα ή/και πιο συστηματικές μετρήσεις της ΑΠ για τυχόν διάγνωση ΑΥ (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι μέσες τιμές της ΑΠ μετά τον εμβολιασμό έναντι της COVID-19 στον υπό μελέτη πληθυσμό.

		Υπερτασικοί (n=50)	Υγιείς (n=50)	p-value
Ηλικία (έτη)		64 $\pm$ 7,2	58 $\pm$ 8,2	0,007
Άρρεν φύλο		25	25	0,1
ΔΜΣ (kg/m ²)		28,3 $\pm$ 4,5	27,8 $\pm$ 1,5	0,02
HBPM	ΣΑΠ	174,7 $\pm$ 39,8	157,6 $\pm$ 44,1	0,001
	ΔΑΠ	97,3 $\pm$ 5,8	95,8 $\pm$ 7,3	0,05
ABPM	ΣΑΠ	176,7 $\pm$ 42,4	155,6 $\pm$ 35,9	0,001
	ΔΑΠ	98,3 $\pm$ 8,1	93,8 $\pm$ 5,7	0,06

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ABPM: ambulatory blood pressure monitoring: 24ωρη καταγραφή αρτηριακής πίεσης, HBPM: home blood pressure monitoring: μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο σπίτι

Τα αποτελέσματα της τρέχουσας εργασίας δεν διαφέρουν από τα αντίστοιχα δύο πρόσφατων μελετών που διεξήχθησαν σε ασθενείς που έλαβαν κάποιο mRNA εμβόλιο κατά της COVID-19. Η πρώτη επρόκειτο για μια προοπτική μελέτη που έγινε σε 113 υγιείς υγειονομικούς υπαλλήλους στην Ιταλία με φυσιολογικές τιμές ΑΠ, που τους χορηγήθηκε το εμβόλιο της Pfizer. Μεταξύ αυτών, έξι συμμετέχοντες (5,3%) ανέφεραν αύξηση της μέσης συστολικής ή διαστολικής ΑΠ κατά τουλάχιστον 10 mmHg σε μετρήσεις στο σπίτι, εντός των πρώτων πέντε ημερών από την πρώτη δόση του εμβολίου. Σε τέσσερις ασθενείς έγινε τροποποίηση της αντιυπερτασικής αγωγής, ενώ δύο ασθενείς παρουσία-

σαν αύξηση των τιμών της ΑΠ και μετά τη δεύτερη δόση. Αξίζει να αναφερθεί ότι προηγούμενη έκθεση στον ιό SARS-CoV-2 συσχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα αύξησης των τιμών της ΑΠ μετά τον εμβολιασμό⁴. Η δεύτερη εργασία, που προέρχεται από ένα εμβολιαστικό κέντρο στη Λωζάνη της Ελβετίας, αφορά εννέα ασθενείς με ιστορικό ΑΥ, αλλά επαρκώς ρυθμισμένη ΑΠ, στους οποίους σημειώθηκαν τιμές συστολικής και διαστολικής ΑΠ πάνω από 180 mmHg και 110 mmHg, αντίστοιχα, λίγα λεπτά μετά τον εμβολιασμό με Pfizer ή Moderna⁵.

Ο πιθανός παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εμπλέκεται στην αύξηση της ΑΠ μετά τη λήψη του εμβολίου έναντι της COVID-19 δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος. Όσον αφορά τα mRNA εμβόλια, είναι γνωστό ότι το mRNA κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Spike του ιού SARS-CoV-2 στα κύτταρα του εμβολιαζόμενου. Εν συνεχεία, οι πρωτεΐνες Spike συγκεντρώνονται στο κυτταρόπλασμα και μεταφέρονται στην επιφάνεια των κυττάρων προκαλώντας την ανοσολογική απόκριση. Επιπλέον, οι πρωτεΐνες Spike κυκλοφορούν ελεύθερες στο αίμα μετά την καταστροφή των κυττάρων και αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 2. Έτσι, αναστέλλουν την αποδόμηση της αγγειοτενσίνης II σε αγγειοτενσίνη (1-7), προκαλώντας αύξηση των τιμών της ΑΠ. Επίσης, κάποια από τα συστατικά των εμβολίων, όπως η πολυαιθυλενογλυκόλη και η τρομεθαμίνη, θα μπορούσαν να ενοχοποιηθούν για τις παροδικές μεταβολές της ΑΠ. Τέλος, οι συναισθηματικοί παράγοντες, το στρες, το φαινόμενο της λευκής μπλούζας ή, ακόμα, και η αδιάγνωση ΑΥ ενδεχομένως να συντελούν στην αύξηση της ΑΠ μετά τον εμβολιασμό⁶.

Είναι γνωστό ότι ο ιός SARS-CoV-2 χρησιμοποιεί το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης 2 ως υποδοχέα προκειμένου να εισέλθει στα κύτταρα του ξενιστή, συμπεριλαμβανομένων των μυοκαρδιακών κυττάρων και των κυψελιδικών κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος. Στην αρχή της πανδημίας, υπήρξαν κάποιες ανησυχίες ότι η ΑΥ μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου COVID-19 και θεωρήθηκε ως δυσμενής προγνωστικός δείκτης για την κλινική έκβαση των νοσούντων. Ειδικότερα, μια μετανάλυση 13 μελετών από την Κίνα έδειξε ότι η ΑΥ συσχετίστηκε με σχεδόν 2,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρή νόσηση,

ιδίως σε ηλικιωμένους⁷. Ωστόσο, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης τοποθετήθηκαν επί του θέματος υπογραμμίζοντας ότι δεν υπάρχει απόδειξη ότι η ΑΥ συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης από τον ιό SARS-CoV-2 και η θεραπεία με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους αναστολείς του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II δεν πρέπει να διακόπτεται στους υπερτασικούς ασθενείς με COVID-19⁸.

Κάποιες άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν καταγραφεί σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την πρώτη ή τη δεύτερη δόση του εμβολίου είναι τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, η μυοκαρδίτιδα, η περικαρδίτιδα και η υπεργλυκαιμία. Όμως, τόσο η συχνότητα αυτών όσο και ο ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Πρέπει να σημειωθεί ότι η πιθανότητα εμφάνισης, αλλά και η βαρύτητα, κάποιας από τις ανωτέρω ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με τους κινδύνους που ενέχει η λοίμωξη από τον ιό SARS-CoV-2^{9,10}. Η παρούσα μελέτη κατέδειξε μια ενδεχόμενη επίδραση του εμβολίου στην ΑΠ, και όχι μια νέα ανεπιθύμητη ενέργεια.

Συμπερασματικά, ο εμβολιασμός έναντι της COVID-19 φαίνεται να συσχετίζεται με παροδικές μεταβολές της ΑΠ. Αυτό το φαινόμενο αφορούσε κυρίως σε ηλικιωμένους υπέρβαρους υπερτασικούς ασθενείς. Ενδεχομένως, η ΑΠ θα πρέπει να μετριέται στο σπίτι για τουλάχιστον μία εβδομάδα πριν και μετά τον εμβολιασμό. Ωστόσο, πρέπει να καταστεί σαφές ότι ο εμβολιασμός αποτελεί το μοναδικό μέσο πρόληψης έναντι της νόσου και τα οφέλη του υπερτερούν των όποιων παρενεργειών.

SUMMARY

T. Anastasiou, D. Papadopoulos, M. Velliou, J. Barbetseas

Short term Blood Pressure Alterations in Recently COVID-19 Vaccinated Patients

Arterial Hypertension 2022; 31: 154-156.

A non-immediate hypertensive response after coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination has been reported a few days after a single or two-doses vaccine. This study sought to investigate this observation in patients with known hypertension and healthy controls. Overall, 100 vaccinated patients between the age of

50 to 70 years old were studied. They received one of the approved and available vaccines (Pfizer, Astra Zeneca, Moderna or Johnson & Johnson). Half of them were hypertensives under medical treatment and half of them were not. All volunteered for standard daily home and ambulatory blood pressure (BP) measurements between the 5th and the 20th day after considered fully vaccinated. All patients, hypertensives or not, had at some point a recorded and substantial hypertensive response for both systolic and diastolic BP post vaccination. Hypertensives were older and with higher body mass index. Some of the hypertensive patients received additional medication whereas some of the non-hypertensive patients started life modification changes and systematic BP measurements for a possible diagnosis of hypertension. To conclude, COVID-19 vaccination seems to be related with a short period of hypertensive response. This phenomenon was partial and mostly observed in older overweight hypertensives.

Key-words: COVID-19 vaccination, hypertension, blood pressure

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384: 403-16.
2. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383: 2603-15.
3. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021; 397: 99-111.
4. Zappa M, Verdecchia P, Spanevello A, Visca D, Angeli F: Blood pressure increase after Pfizer/BioNTech SARS-CoV-2 vaccine. *Eur J Intern Med* 2021; 90: 111-3.
5. Meylan S, Livio F, Foerster M, et al. Stage III Hypertension in Patients After mRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccination. *Hypertension* 2021; 77: e56-e7.
6. Angeli F, Spanevello A, Reboldi G, Visca D, Verdecchia P. SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. *Eur J Intern Med* 2021; 88: 1-8.
7. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med* 2020; 130: 304-9.
8. cardiology Eso: ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic.
9. Hippisley-Cox J, Patone M, Mei XW, et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after covid-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study. *BMJ* 2021; 374: n1931.
10. Diaz GA, Parsons GT, Gering SK, Meier AR, Hutchinson IV, Robicsek A. Myocarditis and Pericarditis After Vaccination for COVID-19. *JAMA* 2021; 326(12): 1210-1212.

**Ν. Χατζηπαπά¹
Σ. Ευγενίδης¹
Ε. Καρυπίδου²
Β. Κορδαλής²
Θ. Καραπάντσιος¹**

**Χ. Μπουτάρη²
Φ. Σίσκος²
Π. Καλμούκος²
Α. Αϊδίνης²**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ΕΔ) αποτελεί ένα πρώιμο στάδιο της αθηρογένεσης και θεωρείται ένας από τους πιο έγκυρους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου. Εμφανίζεται τόσο σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΝ), όσο και σε υγιείς που διαθέτουν παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΚΝ (π.χ. παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, κ.ά.). Το αγγειακό ενδοθήλιο είναι μία μονήρης στιβάδα από πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα. Δεν δρα μόνο ως προστατευτικό φράγμα μεταξύ του αγγειακού τοιχώματος και του αίματος, αλλά αποτελεί ένα σημαντικό ενδοκρινές όργανο που παίζει ουσιώδη ρόλο στην ομοιόσταση του καρδιαγγειακού συστήματος. Το ενδοθήλιο απελευθερώνει πληθώρα ουσιών, με κυριότερη το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide – NO) ως απόκριση σε ένα φυσικό ή χημικό ερέθισμα. Η ΕΔ εμφανίζεται όταν διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ παραγωγής και κατανάλωσης NO. Καταστάσεις όπως το αυξημένο οξειδωτικό στρες ή κάποια φλεγμονή διαταράσσουν αυτήν την ισορροπία, προκαλώντας παθολογικές καταστάσεις των αγγείων. Η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο στην ενδοθηλιακή λειτουργία (ΕΛ). Η πρόσληψη αντιοξειδωτικών βιταμινών, όπως οι βιταμίνες Β, C, D και Ε, ιχνοστοιχείων όπως το μαγνήσιο και άλλα συστατικά όπως οι διαιτητικές ίνες και οι φαινόλες, φαίνεται να εμφανίζουν ευεργετική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα. Μία δίαιτα πλούσια στα παραπάνω συστατικά, όπως η μεσογειακή δίαιτα ή η δίαιτα DASH έχει θετικά αποτελέσματα στην ΕΛ. Αντίστοιχα, έχει αποδειχθεί ότι μία υποθερμική δίαιτα ή η τήρηση διαλειμματικής νηστείας επηρεάζει θετικά την ΕΛ σε μεγάλο βαθμό. Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται στη δράση διάφορων μηχανισμών, μεταξύ των οποίων είναι η αύξηση παραγωγής NO και η καταστολή της φλεγμονής. Τα παραπάνω διαιτητικά μοντέλα συμβάλλουν επίσης στη μείωση του οξειδωτικού στρες, το οποίο αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου ΕΔ.

🔑 **Λέξεις-κλειδιά:** ενδοθήλιο, ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, μεσογειακή διατροφή, αντιοξειδωτικά

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), τα καρδιαγγειακά νοσήματα (ΚΝ) είναι η πρώτη αιτία θανάτου, καθώς ευθύνονται για το 31% των συνολικών θανάτων παγκοσμίως. Στην προσπάθεια μείωσης του ποσοστού θνητότητας των ΚΝ, η παγκόσμια ιατρική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της: α) στην αποτελεσματικότερη πρόληψή τους ακολουθώντας συγκεκριμένες στρατηγικές

όπως π.χ. παρεμβαίνοντας στις διατροφικές συνήθειες και β) στην έγκαιρη και έγκυρη διάγνωσή τους με την εφαρμογή καινοτόμων, μη επεμβατικών μεθόδων. Ένας από τους πιο έγκυρους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ΕΔ), επειδή θεωρείται ένα πρώιμο στάδιο της αθηρογένεσης. Στη βιβλιογραφία, παρατηρείται ευρέως ότι οι ασθενείς που πάσχουν από ΚΝ ή διαθέτουν προδιαθεσικούς παράγοντες ΚΝ (π.χ. παχυ-

¹Τομέας Χημικής Τεχνολογίας και Βιομηχανικής Χημείας, Τμήμα Χημείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα ²Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Νικολέτα Χατζηπαπά, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), ΤΘ: 116 • ΤΚ: 54124, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα
• E-mail: chatzipap.chem.auth.gr

σαρκία, υπερχοληστερόλαια κ.ά.) εμφανίζουν σημαντική ΕΔ^{1,2}.

Οι επιδράσεις της δίαιτας στον καρδιαγγειακό κίνδυνο περιλαμβάνουν πιθανές επιδράσεις στην αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία. Μία δίαιτα πλούσια σε πολυφαινόλες, όπως η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ή η μεσογειακή δίαιτα, έχει θετικά αποτελέσματα στην ελαστικότητα των αρτηριών. Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται πιθανότατα στην προστατευτική δράση των πολυφαινόλων στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Ταυτόχρονα, συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες, το οποίο αποτελεί παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση. Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι μία υποθερμική δίαιτα επηρεάζει θετικά την παραγωγή NO σε μεγάλο βαθμό. Γενικά, θεωρείται ότι η δίαιτα με περιορισμό θερμίδων βελτιώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Η καινοτόμος προσέγγιση CRD συνίσταται σε μείωση της ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων περίπου 25%-30% σε σύγκριση με την κανονική πρόσληψη θερμίδων, χωρίς να αποκλείονται ομάδες τροφίμων³⁻⁹.

Αυτή η ανασκόπηση αφορά δεδομένα για την επίδραση που έχουν διαφορετικά διατροφικά μοντέλα στην ενδοθηλιακή λειτουργία.

Ενδοθήλιο

Το ενδοθήλιο είναι μία μονήρης στιβάδα από περίπου 1,2 δισεκατομμύρια πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα και παίζει σημαντικό ρόλο για τη διατήρηση της υγείας του οργανισμού. Με βάρος που υπερβαίνει το 1,5 kg και επιφάνεια 400 m², καλύπτοντας σχεδόν 2 γήπεδα τένις, δρα ως προστατευτικό φράγμα μεταξύ του αγγειακού τοιχώματος και του ρέοντος αίματος, και ταυτόχρονα αποτελεί ένα σημαντικό ενδοκρινές όργανο που παίζει ουσιώδη ρόλο στην ομοιοστάση του καρδιαγγειακού συστήματος³.

Τα κύτταρα του ενδοθελίου υπο φυσιολογικές συνθήκες συμβάλλουν στην: α) διατήρηση του φυσιολογικού αγγειακού τόνου, β) διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ των ουσιών που προάγουν την πήξη και των ουσιών που προκαλούν ινωδόλυση (αποτροπή δημιουργίας θρόμβων στο αίμα), γ) στην παρεμπόδιση φλεγμονής, δ) παρεμπόδιση της εισόδου των έμμορφων στοιχείων του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια) στο τοίχωμα της αρτηρίας και ε) προαγωγή ή αναστολή των μηχανισμών που ευνοούν τον πολλαπλασιασμό

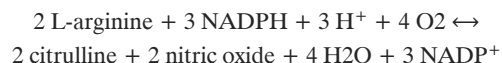
των κυττάρων του τοιχώματος των αγγείων^{10,11}.

Επιπλέον, τα ενδοθηλιακά κύτταρα συνεισφέρουν στην περιορισμένη διαπερατότητα της έσω στοιβάδας των αρτηριών υγιών ατόμων, ώστε σε συνδυασμό με τα λεία μυϊκά κύτταρα (ΛΜΚ) να διατηρούν την ελαστικότητα των αρτηριών. Αντίθετα, σε συνθήκες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (ΕΔ), αυξάνεται η διαπερατότητα της έσω στοιβάδας με τη συμβολή των ΛΜΚ. Αυτό οδηγεί σε ελαττωμένη ελαστικότητα των αρτηριών και πάχυνσή τους¹¹. Η ενδοθηλιακή διαπερατότητα επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες. Ο κακός τρόπος ζωής (π.χ. κάπνισμα, δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά) μπορεί να συμβάλει στη δυσλειτουργία του ενδοθελίου αυξάνοντας την ενδοθηλιακή διαπερατότητα. Τα παραπάνω οδηγούν στη συσσώρευση λιπιδίων στον υποενδοθηλιακό χώρο και κατά συνέπεια στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας, η οποία είναι η βάση για τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Από την άλλη πλευρά, οι παράγοντες που φαίνεται να διατηρούν την εύρυθμη λειτουργία του ενδοθελίου είναι η πρόσληψη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) μέσω της διατροφής και η σωματική άσκηση^{11,12-14}.

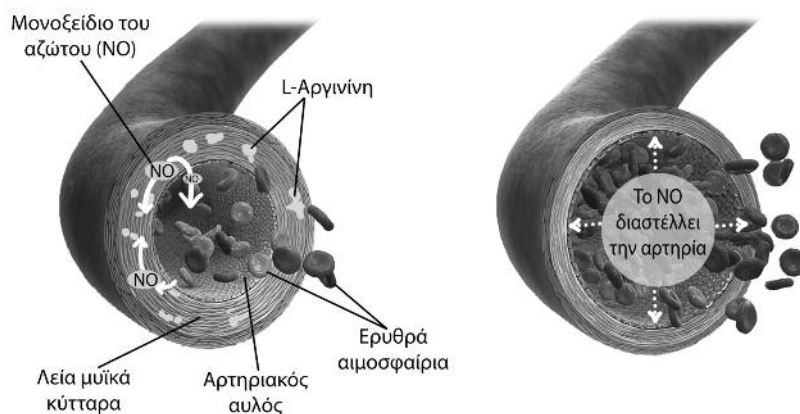
Ο ρόλος του μονοξειδίου του αζώτου (NO)

Όπως προαναφέρθηκε, μία από τις βασικές λειτουργίες του ενδοθελίου είναι η διατήρηση του φυσιολογικού αγγειακού τόνου, με την παραγωγή αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσταστικών ουσιών. Σε φυσιολογικές συνθήκες επικρατεί η δράση των αγγειοδιασταλτικών παραγόντων. Αντίθετα, όταν παρατηρείται ΕΔ επικρατούν οι αγγειοσυσταστικοί παράγοντες και προκαλείται αγγειοσυσπασση¹⁵.

Το μονοξείδιο του αζώτου (Nitric Oxide – NO) θεωρείται η κύρια αγγειοδιασταλτική ουσία που παράγεται από το ενδοθήλιο. Το NO συντίθεται από L-αργινίνη, οξυγόνο και NADPH παρουσία του ενζύμου, της ενδοθηλιακής NO-συνθετάσης (endothelial Nitric oxide synthase – eNOS), το οποίο μετατρέπει το αμινοξύ L-αργινίνη σε κιτρουλίνη και NO, όπως φαίνεται στην παρακάτω καταλυτική αντίδραση^{16,17}:



Πρόκειται για ένα διαλυτό αέριο που έχει λίγα δευτερόλεπτα ημιζωής (περίπου 6-30s) και εξαπλώνεται προς τα ΛΜΚ^{10,12}. Το NO μεταδίδοντας στα ΛΜΚ σήμα χάλασης, φέρνει ως αποτέλεσμα την αγγειοδιαστολή και την αύξηση της ροής του αίμα-



Εικόνα 1. Αγγειοδιαστολή προκαλούμενη από NO.

τος (Εικόνα 1). Αυτό συμβαίνει είτε φυσιολογικά, είτε ως απόκριση σε κάποιο φυσικό ή χημικό ερέθισμα^{3,15}.

Το 1980 οι R. Furchgott & John V. Zawadzki ανέφεραν για πρώτη φορά ότι τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν τη δυνατότητα να παράγουν μία ουσία που συμβάλει στη χάλαση (διαστολή) των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Παρατήρησαν δηλαδή ότι η δυνατότητα των αγγείων για συστολή ή διαστολή εξαφανίζεται με την απουσία του ενδοθηλίου και απέδωσαν την ιδιότητα αυτή στον «παραγόμενο από το ενδοθήλιο παράγοντα χάλασης» (endothelium-derived relaxing factor – EDRF)^{18,19}. Το 1986 ανεξάρτητες μελέτες των R. Furchgott και L. Ignarro απέδειξαν ότι αυτή η ουσία ήταν το NO^{20,21}. Το 1998 το βραβείο Nobel απονεμήθηκε από κοινού στους R. Furchgott, L. Ignarro και F. Murad για τις ανακαλύψεις τους σχετικά με το NO ως μόριο και την αξία του για το καρδιαγγειακό σύστημα²². Η βασική έρευνα που χάρισε το βραβείο Nobel στον F. Murad ανέφερε ότι η νιτρογλυκερίνη και άλλα σχετικά φάρμακα προκαλούσαν τη χάλαση των ΛΜΚ με έμμεσο τρόπο λόγω της παρουσίας NO. Τα βήματα που έλειπαν από αυτή τη διαδικασία, συμπληρώθηκαν από τους R. Furchgott και L. Ignarro. Η ανακάλυψή τους ήρθε όταν με την απευθείας έγχυση ακετυλοχολίνης (αγγειοδιασταλτική ουσία) στα ΛΜΚ, απουσία του ενδοθηλίου, αυτά συστέλλονταν. Αντίθετα, όταν γινόταν έγχυση ακετυλοχολίνης στη ροή του αίματος, παρουσία του ενδοθηλίου, τα ΛΜΚ διαστέλλονταν. Ρόλο κλειδί σε αυτή την αντιφατική αντίδραση παίζει το NO. Το παραγόμενο NO από το ενδοθήλιο ουσιαστικά εμποδίζει τη συστολή των ΛΜΚ, και έτσι αυτά διαστέλλονται¹⁸.

Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (ΕΔ)

Το υγιές ενδοθήλιο έχει αθηροπροστατευτικό ρόλο, συμπεριλαμβανομένης της προαγωγής της αγγειοδιαστολής, της αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης. Ως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται οποιαδήποτε παθολογική δραστηριότητα του ενδοθηλίου^{23,24}.

Ο όρος «ενδοθηλιακή δυσλειτουργία» κυριολεκτικά αναφέρεται στην ενδοθηλιακή ενεργοποίηση. Ενεργοποίηση του ενδοθηλίου καλείται η αλλαγή από έναν ήρεμο φαινότυπο προς έναν φαινότυπο με αμυντική δράση. Μια τέτοια αλλαγή μπορεί να συμβεί φυσιολογικά ή παθολογικά με την παρουσία παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου και έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και κατανάλωσης NO²⁵. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των αγγειοδραστικών ουσιών εξαιτίας της ΕΔ επηρεάζει αρνητικά το σύνολο της αγγειακής λειτουργίας^{2,3}. Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων μπορεί να συμβεί αυτό είναι^{23,26-30}:

- α. αυξημένο οξειδωτικό στρες
- β. φλεγμονή
- γ. διαταραχή της πήξης
- δ. αύξηση διατημητικής τάσης
- ε. συνδυασμοί των παραπάνω

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας

Η αρτηριακή υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και αθηροσκλήρωσης. Πιο συγκεκριμένα, αυξάνει τη διαπερατότητα του ενδοθηλίου σε μόρια LDL χοληστερόλης, ευνοεί την προσκόλληση λευκών αιμοσφαιρίων σε αυτό, καθώς και την

παραγωγή ενδοθηλίνης η οποία προάγει την αγγειοσύσπαση. Η υπέρταση, επίσης, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων και προάγει την παραγωγή αυξητικών παραγόντων. Τελικά, στην αρτηριακή υπέρταση παρατηρούνται ελαττωμένα επίπεδα NO, αυξημένη αγγειακή παραγωγή αντιδρώντων μορίων οξυγόνου (Reactive oxygen species, ROS) και δομικές αλλαγές στο αγγειακό τοίχωμα³¹⁻³³. Αναφορικά, οι κυριότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας είναι οι ακόλουθοι:

1. Αρτηριακή υπέρταση
2. Οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης
3. Δυσλιπιδαιμία
4. Παχυσαρκία
5. Κάπνισμα
6. Παθητικό κάπνισμα
7. Σακχαρώδης διαβήτης
8. Υπερομοκυστεϊναιμία
9. Γήρανση
10. Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου
11. Ρευματοπάθειες
12. Ιικές λοιμώξεις (π.χ. Covid-19)
13. Βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. E.coli)

Ο ρόλος της διατροφής

Από έναν μεγάλο όγκο ερευνητικών δεδομένων προκύπτει ότι συγκεκριμένοι παράγοντες του τρόπου ζωής, όπως η διατροφή, επηρεάζουν την ενδοθηλιακή λειτουργία⁴. Αρκετές μελέτες έχουν πλέον δείξει ότι η εγγενής καρδιαγγειακή γήρανση μπορεί να επηρεαστεί από αλλαγές στην πρόσληψη τροφής⁵. Μεγάλος αριθμός από φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές στρατηγικές, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, έχει προταθεί για τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και την πρόληψη της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας.

Διάφορα διαιτητικά μοντέλα και διατροφικά συστατικά έχουν συσχετιστεί με ευεργετικά αποτελέσματα στην ΕΛ. Μία δίαιτα πλούσια σε πολυφαινόλες, όπως η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) ή η μεσογειακή δίαιτα, έχουν θετικά αποτελέσματα στην ελαστικότητα των αρτηριών. Ταυτόχρονα, συμβάλλουν στη μείωση του οξειδωτικού στρες, το οποίο αποτελεί παράγοντα ΕΛ και παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδη δράση^{3,6,7,34}. Η δίαιτα με περιορισμό θερμίδων έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει θετικά την παραγωγή NO σε μεγάλο βαθμό. Θεωρείται ότι βελτιώνει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, σχετίζεται με μείωση

των τιμών της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και ελαττώνει το οξειδωτικό στρες³⁵⁻³⁷. Τέλος, πλήθος μελετών αποδεικνύει τον σημαντικό ρόλο διατροφικών συστατικών, όπως είναι τα λιπαρά οξέα και οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες, στη σωστή λειτουργία του ενδοθηλίου³. Ακολουθεί μια αναλυτική περιγραφή των προαναφερθέντων διαιτητικών μοντέλων και διατροφικών συστατικών καθώς και του τρόπου με τον οποίο βελτιώνουν την ενδοθηλιακή λειτουργία.

Μεσογειακή διατροφή

Αρκετές είναι οι μελέτες που προτείνουν τη μεσογειακή διατροφή ως μέσο με προστατευτική δράση έναντι καρδιαγγειακών, μεταβολικών, κακοηθειών και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με την ηλικία και τις εκφυλιστικές διαταραχές. Γενικά, το μοντέλο της μεσογειακής διατροφής αφορά μία διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά (τουλάχιστον 35% των συνολικών θερμίδων) και χαμηλή σε κορεσμένα λίπη. Με βάση την πυραμίδα της μεσογειακής διατροφής το μοντέλο περιλαμβάνει^{38,39}:

- υψηλή πρόσληψη ελαιόλαδου, φρούτων, ξηρών καρπών, λαχανικών και δημητριακών,
- μέτρια πρόσληψη ψαριών και πουλερικών και
- χαμηλή πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων, κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένων κρεάτων και γλυκών.

Η πιθανή επίδραση της μεσογειακής διατροφής στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας και στον περιορισμό των διαφόρων καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου (λιπίδια αίματος, γλυκόζη ή φλεγμονή) καθώς και στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβάντων, θα μπορούσε να αποδοθεί στην ωφέλιμη δράση των λιπαρών οξέων και στην υψηλή περιεκτικότητά της σε αντιοξειδωτικά συστατικά (αλκοόλες, φλαβονοειδή κ.ά.)³². Τα φρούτα και τα λαχανικά αποτελούν την κύρια πηγή αντιοξειδωτικών, ενώ είναι πλούσια σε βιταμίνες, μέταλλα και πολυφαινόλες³⁸. Η υψηλή πρόσληψη σε διαιτητικές ίνες (λαχανικά, όσπρια, δημητριακά) συμβάλλει στη μείωση της LDL χοληστερόλης και της ολικής χοληστερόλης³⁹. Μεμονωμένα τρόφιμα της μεσογειακής διατροφής όπως οι ξηροί καρποί, τα ψάρια, το ελαιόλαδο και τα λαχανικά μπορεί να είναι υπεύθυνα για ορισμένα από τα οφέλη της, ωστόσο πιστεύεται ότι ο συνδυασμός τους και η σύνθεση του συγκεκριμένου μοντέλου παίζουν σημαντικό ρόλο στη συνολική ευεργετική της δράση³².

Η μεσογειακή διατροφή βρίσκεται στο επίκεντρο των μελετών λόγω της συνεισφοράς της στη βελτίωση της υγείας και στην πρόληψη ασθενειών. Από τις πιο γνωστές δημοσιευμένες μελέτες σχετικά με τη μεσογειακή διατροφή είναι η μελέτη PREDIMED (Prevention con Dieta Mediterranea, Πρόληψη με Μεσογειακή Διατροφή), η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία. Από αυτήν προέκυψαν σημαντικά δεδομένα, που δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή είναι ένα αποτελεσματικό μέσο πρόληψης των καρδιαγγειακών παθήσεων^{40,41}. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα της μελέτης PREDIMED έδειξαν μείωση κατά 30% στη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου στις ομάδες που ακολουθούσαν μεσογειακή διατροφή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου⁴². Οι Visioli et al. (2001) συνέδεσαν τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής με τον προστατευτικό ρόλο των φαινολικών ενώσεων, οδηγώντας σε μείωση του οξειδωτικού στρες³⁸. Ενώ σε ηλικιωμένους, φάνηκε ότι η μεσογειακή διατροφή προστατεύει τα ενδοθηλιακά κύτταρα από το οξειδωτικό στρες και αναστέλλει την κυτταρική γήρανση⁴. Τέλος, η μεσογειακή διατροφή έχει συνδεθεί με χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας μειώνοντας την επιβλαβή δράση της υπεργλυκαιμίας στην ΕΛ³².

Μία ευρεία χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την αξιολόγηση της ΕΛ είναι η τεχνική καταγραφής της ροής ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (flow-mediated dilation, FMD) στη βραχιόνιο αρτηρία, με τη χρήση υπερήχου. Όταν η ροή του αίματος αυξάνεται μέσω ενός αγγείου, το αγγείο διαστέλλεται. Αυτό το φαινόμενο καλείται «ροή ενδοθηλιο-εξαρτώμενης αγγειοδιαστολής». Η κύρια αιτία του είναι η απελευθέρωση μονοξειδίου του αζώτου από τα ενδοθηλιακά κύτταρα⁴³. Η αύξηση στην τιμή του FMD κατά 1% σχετίζεται με 12% έως 13% μείωση των πιθανοτήτων καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τους συμβατικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου^{44,45}. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση αξιολόγησε δεδομένα από μία μελέτη με διάρκεια που κυμαίνεται από τέσσερις εβδομάδες έως δύο χρόνια, σε διαφορετικούς πληθυσμούς. Στους συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν υγιείς, άτομα με διαβήτη, υπέρβαροι ή παχύσαρκοι, ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο, με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, συμμετέχοντες με καρδιαγγειακή νόσο και συνύπαρξη διαβήτη τύπου 2 ή προ-διαβήτη. Η ανάλυση ανέφερε ότι συνολικά η μεσογειακή διατροφή κατάφερε να βελτιώσει τη λειτουργικότητα του εν-

δοθηλίου στους συμμετέχοντες, κατά 1,66% με βάση τη μέτρηση με FMD³⁷.

Δίαιτα DASH

Η δίαιτα DASH, αποτελεί ένα διατροφικό μοντέλο με σκοπό την πρόληψη και αντιμετώπιση της υπέρτασης (Dietary Approaches to Stop Hypertension, DASH)⁴⁶. Πρόκειται για μια διατροφή πλούσια σε υδατάνθρακες και χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, που δίνει μεγάλη έμφαση στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και τον περιορισμό του αλατιού. Συγκεκριμένα, οι πρώτες μελέτες για τον σχεδιασμό της δίαιτας DASH περιελάμβαναν 8-10 μερίδες φρούτων και λαχανικών ημερησίως, μια ποσότητα που είναι σχεδόν διπλάσια από αυτή που κατανάλωνε κατά μέσο όρο ο πληθυσμός των ΗΠΑ⁴⁷. Το 2013, η δίαιτα DASH συμπεριλήφθηκε επίσημα στις διατροφικές κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου⁵.

Γενικά, το συγκεκριμένο μοντέλο διατροφής βοηθά στη βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ και έχει αντιφλεγμονώδη δράση⁵. Μελέτες σε υγιείς ενήλικες και σε ασθενείς με υπέρταση έδειξαν ότι η δίαιτα DASH μείωσε δραστικά τη συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση σε σύγκριση με μια τυπική διατροφή δυτικού τύπου ή μία διατροφή εστιασμένη μόνο σε υψηλή πρόσληψη φρούτων και λαχανικών⁴⁸. Σε μία μελέτη που εξέτασε την δράση της δίαιτας DASH στην ΕΛ ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην ελαστικότητα των μεγάλων αρτηριών μετά από 1 μήνα εφαρμογή της. Ωστόσο, η αλλαγή ήταν λιγότερο εμφανής στους 2 και 3 μήνες⁵. Μία άλλη μελέτη σε αιμορροφιλικούς εφήβους έδειξε μεταξύ άλλων και σημαντική μείωση του δείκτη φλεγμονής C – αντιδρώσα πρωτεΐνη (C – reactive protein, CRP) μετά από 10 εβδομάδες δίαιτας DASH⁵¹.

Δίαιτα με περιορισμό θερμίδων

Η δίαιτα με περιορισμό θερμίδων (Caloric Restriction Diet – CRD) εμφανίζει αντιγηραντική δράση⁵². Η CRD είναι ένα διατροφικό μοντέλο που αναφέρεται σε χρόνια μείωση της ημερήσιας θερμιδικής πρόσληψης κατά περίπου 25%-30% σε σύγκριση με την κανονική θερμιδική πρόσληψη, χωρίς να αποκλείονται ομάδες τροφίμων. Σύμφωνα με την Εταιρεία Περιορισμού Θερμίδων, φαίνεται ότι τα άτομα που ακολουθούν ένα σχήμα CRD έχουν βελτίωση παραγόντων που συνδέονται με αυξημένο

προσδόκιμο ζωής. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά διαπιστώνονται με μακροχρόνιο θερμιδικό περιορισμό, δηλαδή με ημερήσια κατανάλωση μικρότερη από 1.800 kcal για μια μέση περίοδο 15 ετών και με ενεργειακή πρόσληψη 30% χαμηλότερη από ένα δυτικό μοντέλο διατροφής. Μελέτες που συμπεριέλαβαν τόσο υγιή πληθυσμό όσο και ασθενείς με υπέρταση και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έδειξαν ότι η τήρηση της CRD μπορεί να βελτιώσει τις τιμές της αρτηριακής πίεσης⁵³.

Η τυχαιοποιημένη μελέτη CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy), ερεύνησε τις επιδράσεις της CRD στην υγεία. Η μελέτη χωρίστηκε σε δύο φάσεις: την CALERIE-1 και την CALERIE-2. Στην CALERIE-1 έγινε αξιολόγηση των πιθανών επιδράσεων που προκαλούνται από τη μείωση κατά 10%-30% της θερμιδικής πρόσληψης στις παραμέτρους σύστασης του σώματος και στο λιπιδαιμικό προφίλ μετά από 6 και 12 μήνες. Οι συμμετέχοντες ήταν μη παχύσαρκοι μεσήλικες. Τελικά, παρατηρήθηκε βελτίωση του λιπιδαιμικού και γλυκαιμικού προφίλ και μείωση του σωματικού βάρους και της λιπώδους μάζας. Η CALERIE-2, περιελάμβανε 2.020 συμμετέχοντες, οι οποίοι χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η μία ακολούθησε τη CRD με θερμιδικό περιορισμό 25% για δύο χρόνια και η άλλη ομάδα είχε ελεύθερη διατροφή. Μετά από δύο χρόνια διατροφικής παρέμβασης, παράγοντες κινδύνου όπως η LDL χοληστερόλη, η συστολική και η διαστολική πίεση μειώθηκαν στην ομάδα CRD. Επιπλέον, μειώθηκε η CRP, ενώ παρατηρήθηκε και ελάττωση του σωματικού βάρους των μελών της ομάδας CRD (-7,5 kg έναντι + 0,1 kg στην ομάδα ελέγχου). Αυτά τα δεδομένα έδειξαν ότι μια περίοδος εφαρμογής δύο ετών CRD ήταν σε θέση να μειώσει τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου σε μη παχύσαρκους μεσήλικες^{3,54-56}.

Πολλές είναι οι θεωρίες που έχουν διατυπωθεί για την ευεργετική δράση του συγκεκριμένου μοντέλου διατροφής. Αρκετές είναι οι μελέτες που επικεντρώθηκαν στην δράση των σιρτουινών. Οι σιρτουίνες είναι πρωτεΐνες που δρουν ευεργετικά στη διαδικασία κυτταρικής γήρανσης και απόπτωσης. Έχει φανεί ότι τα επίπεδα σιρτουινών μετά την CRD αυξήθηκαν σε ορισμένα σημεία του σώματος όπως το έντερο, ο εγκέφαλος, οι νεφροί, ο λιπώδης ιστός και οι σκελετικοί μύες^{3,52}. Σε μια μελέτη που διεξήχθη από τους Meyer et al. (2006), φάνηκε ότι η CRD επιδρά αποτρεπτικά και στη γήρανση των αρτηριών⁵⁷. Ένας ακόμα μηχανισμός

μέσω του οποίου η CRD έχει ωφέλιμη δράση για την καρδιαγγειακή υγεία, αναφέρεται στη μείωση του οξειδωτικού στρες και κατ' επέκταση στη βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, διατηρώντας την καλή ενδοθηλιακή λειτουργία. Επιπλέον, με το συγκεκριμένο μοντέλο διατροφής φαίνεται να εμποδίζεται σε έναν βαθμό η μείωση έκφρασης της eNOS που σχετίζεται με την ηλικία. Έχει, τέλος, αποδειχτεί ότι αυξάνει την αδιπνονεκτίνη η οποία ενεργοποιεί την eNOS^{33,52,58}.

Διαλειμματική νηστεία

Η διαλειμματική νηστεία συνίσταται στην κανονική θερμιδική λήψη σε ένα αυστηρά καθορισμένο χρονικό πλαίσιο, ημερήσιο ή εβδομαδιαίο. Η πρώτη επιλογή για «χρονικά περιορισμένη σίτιση» σε ημερήσια βάση, έχει τρεις εναλλακτικές μεθόδους εφαρμογής: (i) 16/8, (ii) 18/6 ή (iii) 20/4, με τον πρώτο αριθμό να δηλώνει τις ώρες νηστείας και τον δεύτερο τις ώρες λήψης τροφής. Η δεύτερη επιλογή αναφέρεται στην τήρηση 24ωρης νηστείας (που σημαίνει θερμιδική πρόσληψη περίπου 400-600 kcal/ ημέρα), ακολουθούμενη από μια 24ωρη περίοδο ελεύθερης διατροφής, με το μοτίβο αυτό να επαναλαμβάνεται 2 ή 3 φορές την εβδομάδα. Σε αυτήν την περίπτωση, οι πιο συνηθισμένοι χρονικοί συνδυασμοί είναι: (i) 5/2 ή (ii) 4/3, με τον πρώτο αριθμό να δείχνει τις ημέρες κανονικής λήψης θερμίδων και τον δεύτερο τις ημέρες νηστείας^{3,59}. Το ενδιαφέρον στη συγκεκριμένη διατροφική προσέγγιση είναι ότι η συνολική πρόσληψη θερμίδων δεν περιορίζεται. Αντ' αυτού, αλλάζει η συχνότητα της πρόσληψης τροφής και ορίζεται σε ένα αυστηρό χρονικό πλαίσιο⁵⁸.

Η διαλειμματική νηστεία φαίνεται να έχει θετικά αποτελέσματα στη μείωση της αρτηριακής πίεσης και της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα, ενώ έχει και αντιφλεγμονώδη δράση. Όσον αφορά τις καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις, έχει παρατηρηθεί μείωση του σπλαχνικού λίπους και της LDL χοληστερόλης, ενώ παρατηρείται αύξηση της συγκέντρωσης της αδιπνονεκτίνης³.

Όλα τα παραπάνω δείχνουν ότι η διαλειμματική νηστεία έχει επιδράσεις σε παράγοντες που επηρεάζουν θετικά την ΕΛ. Ωστόσο, διατυπώνονται και ορισμένες ανησυχίες, όπως ότι το συγκεκριμένο μοντέλο διατροφής προωθεί ακανόνιστες διατροφικές συνήθειες, υπερφαγία και επηρεασμένη διάθεση. Επίσης, υπάρχουν περιορισμένα ερευνητικά δεδομένα για πιθανές μακροχρόνιες συνέπειες της διαλειμματικής νηστείας, καθώς και για άτομα φυσιο-

λογικού βάρους⁵⁹. Μία ανασκόπηση σχετικά με τη δράση της διαλειμματικής νηστείας στον άνθρωπο δημοσιεύτηκε στο περιοδικό *New England Journal of Medicine* το 2019. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση προκύπτει ότι παρά τα οφέλη που μπορεί να έχει η εφαρμογή της βραχυπρόθεσμα, η πλειοψηφία των ερευνών για τη διαλειμματική νηστεία παραμένει περιορισμένη στα ερευνητικά δεδομένα που προκύπτουν από μελέτες σε ζώα και πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσοχή όσον αφορά τους ανθρώπινους πληθυσμούς. Αλλά, ακόμη και οι κλινικές μελέτες που αφορούν τον ανθρώπινο πληθυσμό έχουν επικεντρωθεί κυρίως σε υπέρβαρους νέους και μεσήλικες και τα αποτελέσματά τους δεν μπορούν να γενικευτούν για τον υπόλοιπο πληθυσμό⁶⁰.

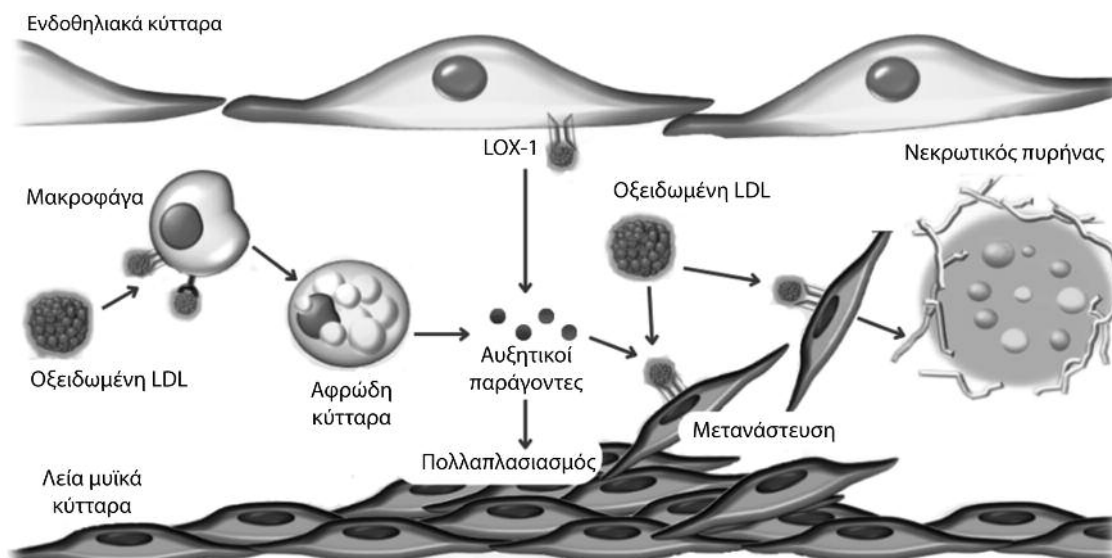
Λιπαρά οξέα

Τα λιπαρά οξέα (ΛΟ) χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα κορεσμένα και τα ακόρεστα (μονοακόρεστα & πολυακόρεστα). Τα κορεσμένα ΛΟ θεωρούνται επιβλαβή για την καρδιαγγειακή υγεία, ενώ τα ακόρεστα ΛΟ έχει αποδειχθεί πως είναι εξαιρετικά ωφέλιμα.

Η συγκέντρωση των λιπαρών οξέων μπορεί να αυξηθεί στο αίμα λόγω μεταβολικών διαταραχών ή σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2. Τα ΛΟ συμβάλλουν στην ΕΔ και την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως είναι η μείωση βιοδιαθεσιμότητας του ΝΟ ή η ανάπτυξη φλεγμονής. Έτσι, η έγκαιρη ρύθμιση του μεταβολισμού των ΛΟ είναι ένα μέσο πρό-

ληψης και βελτίωσης της ΕΔ⁶¹. Η συγκέντρωσή τους στο αίμα παρακολουθείται μέσω των τιμών λιποπρωτεϊνών (π.χ. VLDL, LDL, HDL, ολική χοληστερόλη). Αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα παρατηρείται σε άτομα με διατροφή πλούσια σε λιπαρές τροφές, με καθιστική ζωή ή οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας. Η LDL χοληστερόλη συμμετέχει τόσο στη δημιουργία αθηρωματικής πλάκας αλλά και στη ρήξη της. Η υψηλή συγκέντρωση LDL και τριγλυκεριδίων στο πλάσμα έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και η οξείδωση της LDL αποτελεί σημαντικό παράγοντα ΕΔ^{61,62}. Τα οξειδωμένα μόρια της LDL περνάνε μέσω ειδικού υποδοχέα (LOX-1) των ενδοθηλιακών κυττάρων και προσλαμβάνονται από μακροφάγα ή λεία μυϊκά κύτταρα στο αρτηριακό τοίχωμα. Τα μακροφάγα με την συσσώρευση της LDL χοληστερόλης μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Με την προσκόλλησή τους στο αρτηριακό τοίχωμα νευρώνονται και δημιουργούν τον λιπώδη πυρήνα της αθηρωματικής πλάκας (Εικόνα 2). Παράλληλα ενεργοποιείται μία διαδικασία φλεγμονής στην περιοχή η οποία από μόνη της αποτελεί παράγοντα ΕΔ. Η προσκόλληση των μορίων της LDL στο αρτηριακό τοίχωμα και η δημιουργία αρτηριακής πλάκας, πέρα από την ΕΔ, αποτελούν μεγάλο κίνδυνο για την πρόκληση ενός αποφρακτικού αγγειακού συμβάντος. Σε αυτή την περίπτωση η αθηρωματική πλάκα ρήγνυται και μπορεί να προκληθεί έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο ή περιφερική εμβολή⁶².

Παράγοντες της διατροφής μπορούν να επηρε-



Εικόνα 2. Ο ρόλος της LDL χοληστερόλης στην δημιουργία αθηρωματικής πλάκας.

άσουν δραστικά τη συγκέντρωση των ΛΟ και να αυξήσουν ή να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο για ΕΔ. Η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ω-3 ή ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχει αποδεδειγμένο προστατευτικό ρόλο στα ενδοθηλιακά κύτταρα και αποτελεί μέσο πρόληψης για την εμφάνιση ΕΔ και ΚΑΝ. Πλούσιες πηγές των λιπαρών οξέων είναι τα φυτικά έλαια, όπως το ελαιόλαδο και οι ξηροί καρποί. Μία δίαιτα πλούσια σε κορεσμένα λιπαρά οξέα είναι εξαιρετικά επιβλαβής για την ενδοθηλιακή λειτουργία, καθώς συμβάλλει στην ανάπτυξη αθηρωματικής πλάκας. Αντίθετα, μία δίαιτα με υψηλή πρόσληψη σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως η μεσογειακή δίαιτα, έχει συνδεθεί με βελτιωμένη ενδοθηλιακή λειτουργία, ειδικά σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, υπέρβαρας, παχύσαρκους και ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία^{32,61}. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα δεδομένα έρχονται στο φως για τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα και τα οφέλη τους στην καρδιαγγειακή υγεία⁷. Φαίνεται να έχουν αντιφλεγμονώδη και αντιθρομβωτική δράση. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί η θετική τους επίδραση σε βιοχημικούς δείκτες που συνδέονται με την ΕΔ όπως η CRP και η LDL χοληστερόλη⁶³.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η σωστή διατροφική προσέγγιση αποδεικνύεται αποτελεσματική προκειμένου να μειωθούν σε σύντομο χρονικό διάστημα οι τιμές της ΑΠ και να βελτιωθεί το λιπιδαιμικό προφίλ. Τα διατροφικά πρότυπα πλούσια σε φρούτα, λαχανικά, ψάρια και ξηρούς καρπούς φαίνεται να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Η μεσογειακή διατροφή αλλά και η δίαιτα DASH αποτελούν πρότυπα διατροφής με επίσημες και συγκεκριμένες συστάσεις, που προκύπτουν από χρόνια μελετών. Ο κοινός παρονομαστής και των δύο είναι η αυξημένη πρόσληψη φυτικών ινών και η αποφυγή κορεσμένων λιπαρών. Τα διατροφικά πρότυπα της CRD και της διαλειμματικής νηστείας, είναι καινοτόμες διατροφικές προσεγγίσεις, που ανέδειξαν σημαντική μείωση των τιμών της ΑΠ και βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, προκαλώντας μείωση των μεταβολικών και φλεγμονωδών παραμέτρων. Παρά τα οφέλη τους, ακόμα δεν έχουν δημοσιευτεί επίσημες συστάσεις για τα συγκεκριμένα πρότυπα. Το γεγονός αυτό δυσκολεύει τη σύγκριση των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις δημοσιευμένες μελέτες και τη μείωση των αρνητικών επιδράσεων, όπως τα

επεισόδια υπερχοληστερολαιμίας που συνδέονται με τη διαλειμματική νηστεία. Τέλος, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη μακροχρόνια δράση τους³⁻⁹.

Συμπερασματικά, συγκεκριμένες διατροφικές προσεγγίσεις μπορούν να συμβάλλουν στην καλή ενδοθηλιακή λειτουργία και να βελτιώσουν κάποιους δείκτες, που συνδέονται με την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, κάποια διατροφικά πρότυπα φαίνεται να χρήζουν προσοχής κατά την εφαρμογή τους καθώς μπορούν να επιφέρουν αρνητικές επιπτώσεις. Ως εκ τούτου, προκύπτει η ανάγκη για περισσότερες μελέτες σχετικά με τις άμεσες και τις μακροχρόνιες επιδράσεις των διατροφικών προτύπων στην ενδοθηλιακή λειτουργία.

SUMMARY

N. Hatzipapa, C. Boutari, S. Evgenidis, F. Siskos, E. Karipidou, P. Kalmoukos, V. Kordalis, A. Aidinis, T. Karapantsios

Endothelial dysfunction and diet

Arterial Hypertension 2022; 31: 157-166.

Endothelial dysfunction (ED) is an early stage of atherogenesis and is considered one of the most valid markers of cardiovascular risk. It occurs both in patients suffering from cardiovascular diseases (CVD) and in healthy individuals who have risk factors for the occurrence of CVD (e.g. obesity, hyperlipidemia, etc.). The vascular endothelium is a single layer of squamous epithelial cells. It not only acts as a protective barrier between the vascular wall and the blood, but it is an important endocrine organ that plays an essential role in the homeostasis of the cardiovascular system. The endothelium releases a multitude of substances, the main one being nitric oxide (NO) in response to a physical or chemical stimulus. ED occurs when the balance between NO production and consumption is disturbed. Conditions such as increased oxidative stress or some inflammation disturb this balance, causing pathological states of the vessels. Diet plays an important role in endothelial function (EF). The intake of antioxidant vitamins, such as vitamins B, C, D and E, trace elements such as magnesium and other components such as dietary fiber and phenols, appear to have a beneficial effect on the cardiovascular system. A diet rich in the above components, such as the Mediterranean diet or the DASH diet, has positive effects on EF. Accordingly, it has been proven that a low-calorie diet or the intermittent fasting has a positive effect on EF to a large extent. This effect is due to the action of several mechanisms, among which is the increase in NO production and the suppression of inflammation. The above dietary patterns also help reduce oxidative stress, a major risk factor for ED.

Key-words: endothelium, endothelial dysfunction, Mediterranean diet, antioxidants

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *European Heart Journal* 2019 Jun 18; 40(30): 2534-47.
2. Corban MT, Godo S, Burczak DR, et al. Coronary Endothelial Dysfunction Is Associated With Increased Risk of Incident Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association* 2020 Apr 21; 9(8).
3. Di Daniele N, Marrone G, Di Lauro M, et al. Effects of Caloric Restriction Diet on Arterial Hypertension and Endothelial Dysfunction. *Nutrients* 2021 Jan 19; 13(1): 274.
4. Lopez-Garcia E, Hu FB. Nutrition and the endothelium. *Current Diabetes Reports* 2004 Jul; 4(4): 253-9.
5. Rifai L, Pisano C, Hayden J, Sulo S, Silver MA. Impact of the Dash Diet on Endothelial Function, Exercise Capacity, and Quality of Life in Patients with Heart Failure. *Baylor University Medical Center Proceedings* 2015 Apr; 28(2): 151-6.
6. Widmer RJ, Flammer AJ, Lerman LO, Lerman A. The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease. *The American Journal of Medicine* 2015 Mar; 128(3): 229-38.
7. Marín C, Yubero-Serrano E, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. Endothelial Aging Associated with Oxidative Stress Can Be Modulated by a Healthy Mediterranean Diet. *International Journal of Molecular Sciences* 2013 Apr 24; 14(5): 8869-89.
8. Landberg R, Naidoo N, van Dam RM. Diet and endothelial function. *Current Opinion in Lipidology* 2012 Apr; 23(2): 147-55.
9. de Cabo R, Mattson MP. Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine* 2019 Dec 26; 381(26): 2541-51.
10. Michiels C. Endothelial cell functions. *Journal of Cellular Physiology* 2003 Jul 25; 196(3): 430-43.
11. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of Endothelial Function for the Clinical Cardiologist. *Circulation* 2002 Feb 5; 105(5): 546-9.
12. Whyte JJ, Harold Laughlin M. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiologica* 2010 Mar 26; 199(4): 441-50.
13. Storey R, Vilahur G, Badimon L. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 105(S 06): S34-42.
14. Mullick AE, McDonald JM, Melkonian G, Talbot P, Pinkerton KE, Rutledge JC. Reactive carbonyls from tobacco smoke increase arterial endothelial layer injury. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 2002 Aug 1; 283(2): H591-7.
15. Tousoulis D, Kampoli A-M, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Current vascular pharmacology* 2012; 10(1): 4-18.
16. Knowles RG, Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals. *Biochemical Journal* 1994 Mar 1; 298(2): 249-58.
17. Joseph J, Chandran DS, Kiran RV, Abhidev VV, Sivaprakasam M. Image-Free Technique for Flow Mediated Dilation Using ARTSENS® Pen. 2019 41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2019 Jul;
18. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980 Nov; 288(5789): 373-6.
19. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British Journal of Pharmacology* 2009 Feb 2; 147(S1): S193-201.
20. Furchgott RF. *Bioscience Reports* 1999; 19(4): 235-51.
21. Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ. Activation of purified soluble guanylate cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1986 Jun 1; 237(3): 893-900.
22. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1998. Nobel-Prize.org. 1998.
23. Halac E. From basic research to clinical practice. *Archivos Argentinos De Pediatria* 2011 Aug 1; 109(4): 383.
24. Gallo G, Volpe M, Savoia C. Endothelial Dysfunction in Hypertension: Current Concepts and Clinical Implications. *Frontiers in Medicine* 2022 Jan 20; 8.
25. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation*. 2007 Mar 13; 115(10): 1285-95.
26. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Feletou M. Endothelial Dysfunction and Vascular Disease – A 30th Anniversary Update. *Acta Physiologica* (Oxford, England). 2017.
27. Vanhoutte PM, Shimokawa H, Tang EHC, Feletou M. Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica* 2009 Jun; 196(2): 193-222.
28. Eugenidis S, Zaharias K, Karagiannis G, Papadopoulou V, Karapantsios T. Assessment of endothelial functionality by means of electrical impedance measurements. *Epistimonika Hronika* 2019; 24(3).
29. Ross R. Atherosclerosis – An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*. 1999 Jan 14; 340(2): 115-26.
30. Cai H, Harrison DG. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. *Circulation Research* 2000 Nov 10; 87(10): 840-4.
31. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016; 511-40.
32. Yubero-Serrano EM, Fernandez-Gandara C, Garcia-Rios A, et al. Mediterranean diet and endothelial function in patients with coronary heart disease: An analysis of the CORDIOPREV randomized controlled trial. *PLoS Medicine* [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2020 Nov 8]; 17(9).
33. Weiss EP, Fontana L. Caloric restriction: powerful protection for the aging heart and vasculature. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 2011 Oct; 301(4): H1205-19.
34. Kirkham AA, Beka V, Prado CM. The effect of caloric restriction on blood pressure and cardiovascular function: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition* 40.3 (2020): 728-739.
35. de Lucia C, Gambino G, Petraglia L, et al. Long-Term Caloric Restriction Improves Cardiac Function, Remodeling, Adrenergic Responsiveness, and Sympathetic

- Innervation in a Model of Postischemic Heart Failure. *Circulation: Heart Failure* 2018 Mar; 11(3).
36. Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A, Drescher G, Ferro-Luzzi A, Helsing E, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1995 Jun 1; 61(6): 1402S1406S.
 37. Torres-Peña JD, Rangel-Zuñiga OA, Alcalá-Díaz JF, López-Miranda J, Delgado-Lista J. Mediterranean Diet and Endothelial Function: A Review of its Effects at Different Vascular Bed Levels. *Nutrients* 2020 Jul 24; 12(8): 2212.
 38. Visioli F, Galli C. The role of antioxidants in the mediterranean diet. *Lipids* 2001 Jan; 36(S1): S49-52.
 39. Adegbola A, Behrendt C-A, Zyriax B-C, Windler E, Kreutzburg T. The impact of nutrition on the development and progression of peripheral artery disease: A systematic review. *Clinical Nutrition* 2022 Jan; 41(1): 49-70.
 40. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *New England Journal of Medicine* 2013 Apr 4; 368(14): 1279-90.
 41. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *New England Journal of Medicine* 2018 Jun 21; 378(25): e34.
 42. Fernández-Lázaro CI, Ruiz-Canela M, Martínez-González MÁ. Deep dive to the secrets of the PREDIMED trial. *Current Opinion in Lipidology* 2020 Dec 10; 32(1): 62-9.
 43. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2002 Jan 1; 282(1): H1-5.
 44. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, et al. Diagnostic criteria of flow-mediated vasodilation for normal endothelial function and nitroglycerin-induced vasodilation for normal vascular smooth muscle function of the brachial artery. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease* 2020 Jan 8; 9(2): e013915.
 45. Matsuzawa Y, Kwon T, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association* 2015 Oct 29; 4(11).
 46. Vogt TM, Appel LJ, Obarzanek E, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension. *Journal of the American Dietetic Association* 1999 Aug; 99(8): S12-8.
 47. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A Clinical Trial of the Effects of Dietary Patterns on Blood Pressure. *New England Journal of Medicine* 1997 Apr 17; 336(16): 1117-24.
 48. Couch SC, Saelens BE, Khoury PR, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension Dietary Intervention Improves Blood Pressure and Vascular Health in Youth With Elevated Blood Pressure. *Hypertension* 2021 Jan; 77(1): 241.
 49. Mahdavi A, Mohammadi H, Bagherniya M, et al. The effect of the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on body composition, complete blood count, prothrombin time, inflammation, and liver function in hemophilic adolescents. *British Journal of Nutrition* 2021 Dec 6; 1-25.
 50. Shinmura K, Tamaki K, Ito K, et al. Indispensable role of endothelial nitric oxide synthase in caloric restriction-induced cardioprotection against ischemia-reperfusion injury. *American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology* 2015 Apr 15; 308(8): H894-903.
 51. Nicoll R, Henein M. Caloric Restriction and Its Effect on Blood Pressure, Heart Rate Variability and Arterial Stiffness and Dilatation: A Review of the Evidence. *International Journal of Molecular Sciences* 2018 Mar 7; 19(3): 751.
 52. Stewart TM, Bhapkar M, Das S, et al. Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy Phase 2 (CALERIE Phase 2) screening and recruitment: Methods and results. *Contemporary Clinical Trials* 2013 Jan; 34(1): 10-20.
 53. Das SK, Gilhooly CH, Golden JK, et al. Long-term effects of 2 energy-restricted diets differing in glycemic load on dietary adherence, body composition, and metabolism in CALERIE: a 1-y randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007 Apr 1; 85(4): 1023-30.
 54. Rickman AD, Williamson DA, Martin CK, Gilhooly CH, Stein RI, Bales CW, et al. The CALERIE Study: design and methods of an innovative 25% caloric restriction intervention. *Contemporary Clinical Trials* 2011 Nov 1; 32(6): 874-81.
 55. Meyer TE, Kovacs SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. Long-Term Caloric Restriction Ameliorates the Decline in Diastolic Function in Humans. *Journal of the American College of Cardiology* 2006 Jan; 47(2): 398.
 56. Abiri B, Vafa M. Dietary Restriction, Cardiovascular Aging and Age-Related Cardiovascular Diseases: A Review of the Evidence. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2019; 1178: 113-27.
 57. Harvie M, Howell A. Potential Benefits and Harms of Intermittent Energy Restriction and Intermittent Fasting Amongst Obese, Overweight and Normal Weight Subjects – A Narrative Review of Human and Animal Evidence. *Behavioral Sciences* 2017 Jan 19; 7(4): 4.
 58. Ghosh A, Gao L, Thakur A, Siu PM, Lai CWK. Role of free fatty acids in endothelial dysfunction. *Journal of Biomedical Science* 2017 Jul 27; 24(1).
 59. Luchetti F, Crinelli R, Nasoni MG, et al. LDL receptors, caveolae and cholesterol in endothelial dysfunction: oxLDLs accomplices or victims? *British Journal of Pharmacology* 2021 Aug 1; 178(16): 3104-14.
 60. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocrine Reviews* 2021 Oct 22;
 61. de Oliveira PA, Kovacs C, Moreira P, Magnoni D, Saleh MH, Faintuch J. Unsaturated Fatty Acids Improve Atherosclerosis Markers in Obese and Overweight Non-diabetic Elderly Patients. *Obesity Surgery* 2017 May 3; 27(10): 2663-71.



Η πλαστικότητα του μεταβολώματος στην υπέρταση και την παχυσαρκία

**Μ. Ποικιλίδου¹
Ο. Τζαβέ³**

**Μ. Γιαβροπούλου²
Π. Ζεμπεκάκης¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τον όρο μεταβολωμική (metabolomics) αναφερόμαστε στον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων όλων των κυτταρικών μεταβολιτών (υδρογονάνθρακες, αμινοξέα, σάκχαρα, λιπαρά οξέα, οργανικά οξέα, στεροειδή, πεπτίδια) ενός βιολογικού συστήματος που παρατηρούνται την δεδομένη χρονική στιγμή. Ενώ με τον όρο μεταβολώμα στο σύνολο των μεταβολιτών. Με τον τρόπο αυτό μπορούμε να παρακολουθήσουμε τις αλλαγές τους λόγω φυσιολογικών ή μη παραγόντων μέσω του μεταβολικού αποτυπώματος (metabolic fingerprint). Η κατανόησή μας για την παθοφυσιολογία της υπέρτασης παραμένει ελλιπής. Η ταυτοποίηση βιοδεικτών της ιδιοπαθούς υπέρτασης αποτελεί μακροχρόνιο στόχο τόσο για την ανακάλυψη των μηχανισμών υπέρτασης όσο και για την εξατομίκευση της θεραπείας. Παρόμοιοι είναι και οι στόχοι για την παχυσαρκία. Η μεταβολωμική μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην κατανόηση μηχανισμών αλλά και την ανάπτυξη φαρμάκων, για τα μεταβολικά νοσήματα όπως είναι η παχυσαρκία, αλλά και σε άλλες κλινικές καταστάσεις όπως είναι η αυξημένη αρτηριακή πίεση. Η παρακάτω ανασκόπηση συνοψίζει δεδομένα από μελέτες του μεταβολώματος στην υπέρταση, την παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση, μεταβολωμική, μεταβολώμα, παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τον όρο πλαστικότητα αναφερόμαστε στην ιδιότητα ενός γονότυπου να παράγει ποικίλους φαινότυπους, ως απόκριση στις περιβαλλοντικές συνθήκες στις οποίες υπόκειται.

Πριν από 10 χρόνια ζήσαμε την επανάσταση των -omics και την ανάπτυξη της βιολογίας συστημάτων. Με λίγα λόγια, οι οργανισμοί δεν αποτελούνται από μεμονωμένα αθροίσματα γονιδίων, πρωτεϊνών και μεταβολιτών. Η βιολογία συστημάτων επιχειρεί να εξετάσει τα βιολογικά συστήματα στην ολότητά τους λαμβάνοντας υπ' όψιν και τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ όλων των επιπέδων της κυτταρικής λειτουργίας¹.

Πράγματι, ενώ η επανάσταση στον χώρο της βιολογίας συστημάτων ξεκίνησε με την ανάπτυξη της γονιδιωματικής (Genomics), την ανάλυση του μεταγραφικού προτύπου με μικροσυστοιχίες DNA (Transcriptomics), και την πρωτεομική (Proteomics) που αναφέρεται στην υψηλής απόδοσης ποιοτική και ποσοτική ανάλυση των πρωτεϊνών, γίνεται ολοένα και πιο ξεκάθαρο ότι η ολιστική μελέτη της κυτταρικής λειτουργίας απαιτεί υψηλής απόδοσης ανάλυση και του τελικού προϊόντος ενός βιολογικού συστήματος, δηλαδή του μεταβολισμού. Η μεταβολωμική (Metabolomics) έρχεται, λοιπόν, να συμπληρώσει τις υψηλής απόδοσης τεχνικές, γεφυρώνοντας την απόσταση μεταξύ γονότυπου και φαινοτύπου.

Ένας κλάδος στον οποίο η μεταβολωμική μπο-

¹Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ ²1^ο Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Λαϊκό Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αθηνών ³Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία Ποικιλίδου, MD, MSc, PhD • Α' Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ • Στ. Κυριακίδη 1 54636, Θεσσαλονίκη • E-mail: pikilidou@gmail.com

ρεί να συμβάλλει ως προς την κατανόηση μηχανισμών αλλά και την ανάπτυξη φαρμάκων, είναι τα μεταβολικά νοσήματα όπως είναι η παχυσαρκία, αλλά και σε άλλες κλινικές καταστάσεις όπως είναι η αυξημένη αρτηριακή σκληρία και η υπέρταση.

Η κατανόησή μας για την παθοφυσιολογία της υπέρτασης παραμένει ελλιπής. Νέες γενετικές και γονιδιωματικές προσεγγίσεις για την θεραπεία της υπέρτασης έχουν χρησιμοποιηθεί για σχεδόν 50 χρόνια, ενώ οι ανακαλύψεις κοινών μεταλλάξεων που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) αντιπροσωπεύουν <4% της διακύμανσης της ΑΠ.

Ο εντοπισμός των βιοδεικτών της ιδιοπαθούς υπέρτασης αποτελεί μακροχρόνιο στόχο τόσο για την ανακάλυψη των μηχανισμών υπέρτασης όσο και για την εξατομίκευση της θεραπείας. Για παράδειγμα, οι μεταλλάξεις της ρενίνης φάνηκαν αρχικά υποσχόμενες για την επιλογή χλωροθαλιδόνης ή προπρανολόλης στη θεραπεία της υπέρτασης, αλλά η χρησιμότητά τους δεν είναι ξεκάθαρη. Σε σύγκριση με τη γονιδιωματική, η μεταβολωμική υπόσχεται να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς που διέπουν την υπέρταση, την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου ή / και νέες θεραπείες. Ενώ οι μεταβολωμικές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό δεικτών υπέρτασης, αυτές οι μελέτες ήταν λίγες σε αριθμό και περιορισμένης ισχύος. Δεν έχουν αναφερθεί προηγούμενες μελέτες μεταβολωμικής σε σχέση με προοπτικές μεταβολές της ΑΠ².

Η παρακάτω ανασκόπηση θα πραγματευτεί την πλαστικότητα του μεταβολώματος και τη σημασία του στην παχυσαρκία, την αρτηριακή σκληρία και την υπέρταση.

Μεταβολωμική – Ορισμός

Με τον όρο μεταβολωμική (metabolomics) αναφερόμαστε στον ποιοτικό και ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων όλων των κυτταρικών μεταβολιτών (υδρογονάνθρακες, αμινοξέα, σάκχαρα, λιπαρά οξέα, οργανικά οξέα, στεροειδή, πεπτίδια) ενός βιολογικού συστήματος που παρατηρούνται την δεδομένη χρονική στιγμή. Ενώ με τον όρο μεταβόλωμα στο σύνολο των μεταβολιτών. Έτσι λοιπόν μπορούμε να παρακολουθήσουμε τις αλλαγές τους λόγω φυσιολογικών ή μη παραγόντων μέσω του μεταβολικού αποτυπώματος στα βιολογικά υγρά (metabolic fingerprint).

Οι μεταβολίτες ορίζονται ως το προϊόν μεταβο-

λικών δραστηριοτήτων ή ως παράγοντες που συμμετέχουν σε μεταβολικές διεργασίες. Θεωρούνται μόρια σχετικά μικρότερα σε σχέση με άλλα βιομόρια, όπως οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα. Οι ίδιοι μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε πρωτογενείς και δευτερογενείς. Οι πρωτογενείς μεταβολίτες θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικοί ακόμη και για την επιβίωση ενός οργανισμού, ενώ αντίθετα η έλλειψη ή η διαταραχή των δευτερογενών μπορεί να οδηγήσει σε παθολογική κατάσταση. Το μεταβόλωμα είναι γνωστό ως η ποσοτική περιγραφή όλων των ενδογενών χαμηλού μοριακού βάρους συστατικών (μικρότερα του 1 kDa) σε ένα βιολογικό δείγμα και προσφέρει το συνολικό μεταβολικό προφίλ ενός οργανισμού για τη δεδομένη χρονική στιγμή κάτω από οριοθετημένες συνθήκες^{3,4}. Η επιστήμη της μεταβολωμικής επιτρέπει τη μελέτη της σύνθεσης / σύστασης ενός οργανισμού ή βιολογικού συστήματος. Η αξιολόγηση του μεταβολικού προφίλ ενός βιολογικού συστήματος θεωρείται snapshot της δεδομένης κατάστασης. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να πραγματοποιηθούν μελέτες εκτίμησης της μεταβολής του προφίλ αυτού προσφέροντας έτσι κατάλληλους βιοδείκτες στη διάγνωση, τη θεραπεία κτλ. (μη επεμβατικούς).

Η μεταβολωμική, δηλαδή η ποσοτική ανάλυση των μεταβολιτών και των χαμηλού μοριακού βάρους ενδιάμεσων προϊόντων, έχει αναδειχθεί ως ένα εργαλείο για να κατανοήσουμε πώς οι μεταβολίτες μεταβάλλονται στις φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις⁵.

Οι τελευταίες περιλαμβάνουν μεταβολικά νοσήματα όπως τη δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο (ΜΣ) αλλά και άλλα νοσήματα όπως η υπέρταση⁶⁻¹¹, η καρδιακή ανεπάρκεια¹², ακόμη και η νόσος COVID-19¹³.

2.4 Πλεονεκτήματα μεταβολωμικής σε σχέση με τα άλλα -omics

- Περιλαμβάνει όλα τα επίπεδα κυτταρικής ρύθμισης, δηλαδή την ρύθμιση που συντελείται σε επίπεδο μεταγραφής, μετάφρασης και μεταμεταφραστικών τροποποιήσεων¹⁴.
- Από τα τέσσερα επίπεδα πληροφορίας ο μεταβολισμός συνδέεται πιο άμεσα με τον φαινότυπο και την φυσιολογία ενός βιολογικού συστήματος. Ο μεταβολισμός αποτελεί το τελικό προϊόν του κυττάρου και δείχνει τι πραγματικά συμβαίνει σε αυτό¹⁴.

- Οι μεταβολωμικές αναλύσεις ανά δείγμα είναι πολύ πιο οικονομικές από τις άλλες αναλύσεις των -omics και για τον λόγο αυτό μελλοντικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν ευρέως σε νοσοκομεία και εργαστήρια¹⁴.
- Δεν επηρεάζεται μόνο από τον γονότυπο. Αντιθέτως προσδιορίζει πώς τα επίπεδα όλων των μεταβολιτών αντιδρούν τόσο σε γενετικές όσο και σε περιβαλλοντικές αλλαγές.
- Λόγω του πολύπλοκου μεταβολικού δικτύου που αποτελείται από πολλές στενά συνδεδεμένες αντιδράσεις ακόμη και ελάχιστες διαφοροποιήσεις στο πρωτόμα (αλλαγή στις συγκεντρώσεις λίγων ενζύμων) μπορούν να οδηγήσουν σε σημαντικές διαφορές στην συγγέντρωση πολλών μεταβολιτών. Έτσι λοιπόν οι αλλαγές παρουσιάζονται πιο ενισχυμένες¹⁴.

Βιολογικά δείγματα για ανάλυση μεταβολώματος

Αίμα: Παρέχει μια μεταβολική επισκόπηση ή «αποτύπωμα» ενός βιολογικού συστήματος στο σύνολό του. Εύκολη, ελάχιστα επεμβατική συλλογή δειγμάτων. Αντανακλά τις αλλαγές στον μεταβολισμό των ιστών σχεδόν αμέσως. Απαιτεί αποπρωτεϊνοποίηση για φασματομετρία μάζας. Μπορεί να μην αντικατοπτρίζει τις αλλαγές σε επίπεδο ιστού. Ενδέχεται να μην εμφανιστούν μεταβολές στη ροή μεταβολίτη εντός/μεταξύ των ιστών.

Ούρα: Παρέχει μια μεταβολική επισκόπηση ή «αποτύπωμα» ενός βιολογικού συστήματος στο σύνολό του. Εύκολη, μη επεμβατική συλλογή δειγμάτων. Λιγότερο πολύπλοκη σύνθεση βιολογικών υγρών σε σύγκριση με το αίμα (τουλάχιστον σε υγιή άτομα). Αντιπροσωπεύει μια περίοδο αρκετών ωρών συστηματικού μεταβολισμού, έτσι δεν είναι σε θέση να παρέχει μεταβολικές πληροφορίες σε μικρότερες χρονικές κλίμακες. Περιέχει υψηλές συγκεντρώσεις ουρίας επιβλαβείς για τα όργανα της φασματομετρίας μάζας. Μπορεί να περιέχει πρωτεΐνη σε άρρωστα άτομα που μπορούν να επηρεάσουν την ανάλυση. Το μεταβλητό pH αποτελεί μια πρόκληση για την ανάλυση nuclear magnetic resonance (NMR).

Ιστός: Παρέχει εξαιρετικά επιλεκτικές πληροφορίες μεταβολιτών. Τεχνικά απαιτητική, χρονοβόρα και δαπανηρή συλλογή δειγμάτων. Σύνθετη και πειραματικά δύσκολη εκχύλιση μεταβολίτη. Συνήθως απαιτούνται περισσότερα από 20 mg ιστού.

Πρωτογενής κυτταροκαλλιέργεια: Ομοιογενής. Μπορεί να υποβληθεί σε περαιτέρω πειραματισμό. Επαρκής ποσότητα κυτταρικού υλικού για NMR μπορεί να είναι δύσκολη⁸.

Χάρτες θερμότητας – Heatmap

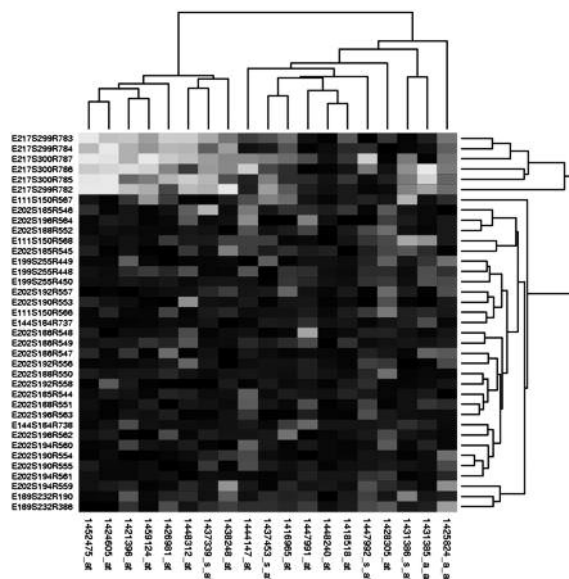
Αυτό που προκύπτει ως αποτέλεσμα από τη φασματομετρία μάζας είναι ένας χάρτης θερμότητας (heatmap).

Ένας χάρτης θερμότητας είναι μια τεχνική οπτικοποίησης δεδομένων που δείχνει το μέγεθος ενός φαινομένου ως χρώμα σε δύο διαστάσεις. Η διακύμανση του χρώματος μπορεί να είναι απόχρωση ή ένταση, δίνοντας προφανείς οπτικές ενδείξεις στον αναγνώστη σχετικά με το πώς το φαινόμενο συγκεντρώνεται ή ποικίλλει στο διάστημα (Εικόνα 1).

Τυπικά ένας τέτοιος χάρτης θερμότητας μπορεί να δείξει αύξηση ή μείωση μιας πρωτεΐνης-μεταβολίτη σε σχέση με διάφορα κλινικά χαρακτηριστικά.

Μεταβολωμική στην υπέρταση

Μελέτες σύγκρισης έδειξαν ότι οι παχύσαρκοι και φυσιολογικού βάρους ενήλικες έχουν σημαντικές διαφορές στην κυκλοφορία των αμινοξέων, λιπιδίων και του μεταβολισμού. Όλοι οι δείκτες αυτοί συσχετίζονται και με την αρτηριακή σκληρία και την υπέρταση¹⁵. Επιπλέον, διαταραχές σε μερικές από αυτές τις οδούς μεταβολισμού όχι μόνο συσχετίζονται με τους καθιερωμένους καρδιομεταβολικούς βιοδείκτες κινδύνου, όπως αντίσταση στην ινσουλίνη, ανεξάρτητα από την κατάσταση του βάρους,



Εικόνα 1. Χάρτης θερμότητας (heatmap).

αλλά αποτέλεσαν και προβλεπτικούς δείκτες μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου^{15,16}.

Στη μελέτη Bogalusa η ολική (untargeted) μελέτη του μεταβολώματος με τη βοήθεια της φασματομετρίας μάζας αποκάλυψε 24 καινούριους μεταβολίτες που συσχετίστηκαν με την υπέρταση.

Οι εντοπισθέντες μεταβολίτες περιελάμβαναν τρεις μεταβολίτες αμινοξέων και νουκλεοτιδίων από υπο-οδούς μεταβολισμού ιστιδίνης, πυριμιδίνης ή τρυπτοφάνης, επτά συμπαράγοντες και μεταβολίτες βιταμινών ή ξενοβιοτικών από τον μεταβολισμό ασκορβικού και αλταρικού οξέος, βακτηριακές / μυκητιακές, χημικές και συστατικών τροφίμων υπο-οδούς, 10 λιπιδικούς μεταβολίτες από το εικοσανοειδές, τη φωσφατιδυλοχολίνη, τη φωσφατιδυλαιθανολαμίνη και τις υπο-οδούς μεταβολισμού των σφινγγολιπιδίων και τέσσερις ακόμη ανώνυμους μεταβολίτες¹⁷.

Μια άλλη μελέτη μεταβολωμικής σε έναν πληθυσμό 896 νορμοτασικών μαύρων ανδρών και γυναικών που ακολουθήθηκαν πάνω από 10 χρόνια μια διαφορά 1 SD στον μεταβολίτη ορού 4-υδροξυϊππουρικό (επίσης ένα τελικό προϊόν του μεταβολισμού πολυφαινόλης από την εντερική μικροχλωρίδα) συσχετίστηκε με 17% υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης, ακόμη και μετά τη διόρθωση για συμβατικούς παράγοντες κινδύνου που περιελάμβαναν την αρχική ΑΠ¹⁸.

Σε άτομα με υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσο οι μεταβολίτες ασπαρτυλγλυκοζαμίνη, 1-6 διφωφονική φρουκτόζη, *p*-ακετυλσερίνη, είχαν σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Αντίθετα η φωσφοκρεατινίνη, το δωδεκανεοδιοικό οξύ και ο φώσφορος συσχετίστηκαν αρνητικά με την υπέρταση. Οι τελευταίοι μεταβολίτες έχουν δείξει ενεργητική δράση στην υπέρταση¹⁹.

Ένας άλλος τομέας της υπέρτασης που μπορεί το μεταβόλωμα να φανεί χρήσιμο είναι στην πρόβλεψη της υπέρτασης κήσης και της προεκλαμψίας. Μεταβολωμικά προφίλ ούρων προέβλεψαν την προεκλαμψία και την υπέρταση κήσης σε ευαισθησία 51,3% και 40%, αντίστοιχα, με τα ψευδώς θετικά να κυμαίνονται στο 10% και το hippurate ως τον πιο σημαντικό μεταβολίτη για την πρόβλεψη. Μεταβολωμικός ορός προφίλ προέβλεψε προεκλαμψία και υπέρταση κήσης σε ευαισθησία 15% και 33%, αντίστοιχα, με τα αυξημένα επίπεδα λιπιδίων και το αθηρογόνο λιπιδαιμικό προφίλ ως την πιο σημαντική παράμετρο για την πρόβλεψη²⁰.

Τα ατομικά προφίλ μεταβολιτών αναφέρθηκε ότι έχουν διακριτική ικανότητα να ξεχωρίζουν τις προεκλαμπτικές από τις φυσιολογικές εγκυμοσύνες, τόσο πριν όσο και μετά τη διάγνωση. Τα λιπίδια και οι καρνιτίνες ήταν μεταξύ των πιο συχνά αναφερόμενων μεταβολιτών²¹.

Το μεταβόλωμα έχει εφαρμογές και στην ανθεκτική υπέρταση^{10,22}.

Η μεταβολωμική χαρτογράφηση σε μία μελέτη έδειξε 19 μεταβολίτες που αυξήθηκαν και 13 μεταβολίτες που μειώθηκαν σε ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου¹⁰.

Η μεταβολωμική πιστεύεται ότι μπορεί να βοηθήσει και στη διάκριση μεταξύ της ιδιοπαθούς και δευτεροπαθούς υπέρτασης. Πράγματι σε μία μελέτη 155 μεταβολιτών, βρέθηκε ότι 31 από αυτούς ήταν διαφορετικοί μεταξύ της ιδιοπαθούς και δευτεροπαθούς υπέρτασης. Υπάρχουν δηλαδή διαφορετικές μεταβολικές υπογραφές οι οποίες είναι πολλά υποσχόμενες για τους τρόπους με τους οποίους θα διακρίνουμε τις δύο αυτές κατηγορίες υπερτασικών ασθενών²³.

Η μελέτη Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors Study (PIVUS), επέδωσε να ανακαλύψει συσχετίσεις κυκλοφορούντων μεταβολιτών με συστολικές και διαστολικές μεταβολές της ΑΠ για τον εντοπισμό οδών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της υπέρτασης. Η μελέτη PIVUS παρακολούθησε 504 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 70-80 ετών με έως και τρεις μετρήσεις ΑΠ σε ύπτια θέση και δύο μετρήσεις μεταβολωμικής πλάσματος σε μια πενταετή περίοδο παρακολούθησης. Πέντε ευρήματα εντοπίστηκαν στην κοόρτη PIVUS να συσχετίζονται με διαστολική ΑΠ [γλυκερολιπίδια, κεραμίδιο (d18:1, C24:0), τριακυλογλυκερόλη (C16:0, C16:1), ελαϊκό οξύ (C18:cis(9)1) και χοληστερυλεστέρα (C16:0)]. Από αυτές, η διακυλογλυκερόλη (36:2) και η μονοακυλογλυκερόλη (18:0), δύο γλυκερολιπίδια, συσχετίστηκαν με διαστολική μεταβολή της ΑΠ στην κοόρτη επικύρωσης. Παραδόξως, όλοι αυτοί οι μεταβολίτες δείχνουν λιπιδικές οδούς που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν ότι, σε αυτές τις κοόρτες ηλικιωμένων ατόμων, η προκαλούμενη από δυσλιπιδαιμία αθηροσκλήρωση και η σχετιζόμενη με αυτήν αυξημένη αρτηριακή σκληρία οδηγούν στις γνωστές σχετιζόμενες με την ηλικία μειώσεις της διαστολικής ΑΠ που παρατηρήθηκαν στη μελέτη PIVUS²⁴.

Δεδομένα έχουμε και από μια μελέτη που δια-

πίστωσε ότι οι μικροβιακοί μεταβολίτες του εντέρου μπορούν να ρυθμίσουν την αρτηριακή πίεση¹⁰. Οι μεταβολίτες στα ούρα βρέθηκαν να σχετίζονται με την κατανάλωση νατρίου και την αρτηριακή πίεση σε μία τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή²⁵.

Η γήρανση και τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών δεικτών καθώς και η οξειδωμένη LDL (ox-LDL) συσχετίζονται με την αρτηριακή σκληρία. Η αρτηριακή σκληρία αυξάνεται ακόμα και σε υγιή άτομα χωρίς καρδιαγγειακή νόσο. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της αρτηριακής γήρανσης που οφείλεται στην ηλικία (age-related) δεν είναι πλήρως κατανοητός, οι αλλαγές σε πολλούς ενδογενείς μεταβολίτες μπορεί εν μέρει να αυξάνουν το οξειδωτικό στρες, την φλεγμονή και την αρτηριακή σκληρία²⁶.

Τέλος σε μία άλλη μελέτη μεταβολομικής φάνηκε ότι σε άτομα με περιφερική αγγειακή νόσο ή αορτική PWV συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την τυροσίνη και την οξειδωμένη LDL¹.

Μεταβολομική και μεταβολικό σύνδρομο και παχυσαρκία

Η ανακάλυψη οδών που σχετίζονται με τον καρδιομεταβολικό κίνδυνο είναι ένας από τους στόχους της μεταβολομικής. Σε μία μελέτη που συνδύασε ασθενείς από τη μελέτη Framingham (n=1015) και από τη μελέτη Malmo (n=746), βρέθηκε ότι οι μεταβολικοί παράγοντες κινδύνου (παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, υψηλή αρτηριακή πίεση και δυσλιπιδαιμία) συσχετίστηκαν με πολλαπλούς μεταβολίτες, περιλαμβάνονται τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλύσου, άλλα υδροφόβα αμινοξέα, τα προϊόντα διάσπασης της τρυπτοφάνης και τα νουκλεοτίδια. Επίσης, παρατηρήθηκαν ισχυρές συσχετίσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη με τη γλουταμίνη, το γλουταμινικό οξύ και τον λόγο γλουταμίνης/γλουταμινικού οξέος. Οι ερευνητές προχώρησαν στη χορήγηση γλουταμινικού σε ποντίκια με αποτέλεσμα την αύξηση στην ανοχή στη γλυκόζη²⁷.

Σε άλλη μελέτη φασματομετρίας μάζας σε λιπώδη ιστό μεταβολικά ασθενών παχύσαρκων, μεταβολικά υγιών παχύσαρκων, και λεπτόσωμων ατόμων, η ανάλυση 481 μεταβολιτών έδειξε αυξήσεις σε δείκτες οξειδωτικού στρες στην 1^η ομάδα. Στον ιστό που προέρχεται από τα παθολογικά παχύσαρκα άτομα, υπήρχαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα πλασμαλόγων, τα οποία μπορεί να αυξηθούν ως απόκριση σε οξειδωτικές αλλαγές επιπλέον των αλλαγών στη γλυκερόλη φωσφορυλοχολίνη, γλυκε-

ρόλη, φωσφορυλολεθανολαμίνη, γλυκερολ-φωσφορυλοσερίνη, κεραμίδια και σφιγγολιπίδια. Αυτά τα δεδομένα θα μπορούσαν να είναι δυνητικά χρήσιμα για την αναγνώριση νέων οδών που αποτελούν τη βάση του μεταβολικού-αγγειακού συνδρόμου ως επιπλοκή της παχυσαρκίας και μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καινοτόμων στοχευμένων θεραπειών²⁸.

Επιπρόσθετα 15 μεταβολίτες με στατιστική σημαντικότητα ανιχνεύθηκαν κατά τη σύγκριση παχυσάρκων με και χωρίς Μεταβολικό Σύνδρομο (ΜΣ), συμπεριλαμβανομένων νουκλεοσιδίων, αμινοξέων και παραγώγων, αμινοξέων, παραγώγων πουρίνης και πολυολών. Τα επίπεδα αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου στο αίμα (BCAA) είναι αυξημένα σε παχύσαρκους, με αντίσταση στην ινσουλίνη ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔΤ2) σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Προτείνεται επίσης ότι αυξημένος καταβολισμός των BCAA προκαλείται από την παχυσαρκία, και συσχετίζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη ακόμη και σε παχύσαρκα άτομα που κρίθηκαν μεταβολικά υγιή αλλά με υψηλότερη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με τα φυσιολογικά. Στη μελέτη τα αμινοξέα αλανίνη, trans-4-υδροξυπρολίνη, N-άλφα-ακετυλο-L-λυσίνη, λευκίνη/ισολευκίνη, γλουταμινικό οξύ, κυστεΐνη, κυνουρενίνη, τρυπτοφάνη και μεθειονίνη ανιχνεύθηκαν σε υψηλότερα επίπεδα στα παχύσαρκα άτομα χωρίς ΜΣ σε σύγκριση με παχύσαρκα άτομα με ΜΣ. Οι αυξήσεις αυτών των μεταβολιτών που προκαλούνται από το ΜΣ υποδηλώνουν τροποποιημένο μεταβολισμό αμινοξέων, ο οποίος μπορεί να παίζει παθογόνο ρόλο στη μετάβαση από παχύσαρκους χωρίς ΜΣ σε παχύσαρκους με ΜΣ²⁹.

Μία μελέτη μεταβολώματος για τον προσδιορισμό μεταβολιτών διαφορετικής έκφρασης μεταξύ μη παχύσαρκων και παχύσαρκων εφήβων εντόπισε επτά μεταβολίτες που διακρίνουν μεταβολομικά χαρακτηριστικά: 4-υδροξυβενζαλδεΰδη, 4-σουλφοβενζυλική αλκοόλη, N-διμεθυλία, δοξοσανοϊκό οξύ, 4 α-υδροξυμεθυλο-5 α-χολεστέ-8-εν-3β και 12-οξο-20-καρβοξυ-λευκοτριένιο B4. Επιπλέον, η αξιολόγηση του κατά πόσον αυτές οι διαφορές οφείλονταν στο φύλο έδειξε ότι τα επίπεδα της 4-σουλφοβενζυλικής αλκοόλης και 4 α-υδροξυμεθυλο-5 α-χολεστέ-8-εν-3 β-όλης ήταν μειωμένα στις έφηβες γυναίκες³⁰.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοπτικά, οι νέοι τομείς των -omics και η μεταβο-

λωμική μπορεί να αυξήσουν τη γνώση μέσω της ανακάλυψης νέων οδών που σχετίζονται με την υπέρταση και τις καρδιομεταβολικές ασθένειες. Επειδή μπορεί να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των πληθυσμών των μελετών σχετικά με την ηλικία, το φύλο και συννοσηρότητες, καθώς και τη γεωγραφική κατανομή, την εθνικότητα και τον τρόπο ζωής (διατροφή), απαιτούνται περισσότερες συγκριτικές μελέτες. Ιδανικά οι μελέτες αυτές δεν πρέπει να έχουν μόνο σχεδιασμό ασθενών-μαρτύρων αλλά και προοπτικό σχεδιασμό παρακολούθησης για την πρόβλεψη πραγματικών κλινικών συμβαμάτων. Επιπλέον, μελέτες παρέμβασης απαιτούνται, για παράδειγμα, για την αξιολόγηση των επιπτώσεων της διακοπής καπνίσματος στο οξειδωτικό στρες και στη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας.

Το πρόβλημα με τους μεταβολίτες που βρίσκονται σε μία μεγάλη ανάλυση όπως αυτή της φασματογραφίας μάζας είναι ότι οι περισσότεροι μεταβολίτες που προκύπτουν να έχουν στατιστική σημαντικότητα με κλινικούς ή βιοχημικούς δείκτες δεν μπορούν να αναγνωριστούν και κατά συνέπεια δεν μπορεί να αναγνωριστεί το μεταβολικό μονοπάτι από το οποίο προέκυψαν. Μπορεί παρ' όλα αυτά, από τον άγνωστο μεταβολίτη να ξεκινήσει η διαδικασία αναζήτησης του βιοχημικού δρόμου στον οποίο εμπλέκεται, βάζοντας τα θεμέλια για την περαιτέρω αναγνώριση της παθοφυσιολογίας της νόσου.

SUMMARY

Pikilidou M, Yavropoulou M, Tzave O, Zebekakis P
Plasticity of the metabolome in hypertension and obesity

Arterial Hypertension 2022; 31: 167-173.

The term metabolomics refers to the qualitative and quantitative determination of the levels of all cellular metabolites (hydrocarbons, amino acids, sugars, fatty acids, organic acids, steroids, peptides) of a biological system observed at the given time. While the term metabolome includes a set of metabolites. In this way we can monitor their changes due to physiological or non-physiological factors through a specific metabolic pattern (metabolic fingerprint). Our understanding of the pathophysiology of hypertension remains incomplete. Identifying the biomarkers of essential hypertension is a long-term goal both for the greater understanding of hypertension underlying pathogenetic mechanisms and for the development of agents that target individual needs paving the way towards

personalized medicine. The targets for obesity are similar. Metabolomics can contribute to the understanding of mechanisms and the development of drugs for metabolic diseases such as obesity, but also in conditions such as increased blood pressure. The following review summarizes data from metabolomic studies in hypertension, obesity and metabolic syndrome.

Key-words: hypertension, metabolomics, metabolome, obesity, metabolic syndrome

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Perrot N, Pelletier W, Bourgault J, et al. A trans -omic Mendelian randomization study of parental lifespan uncovers novel aging biology and therapeutic candidates for chronic diseases. 2021; (May): 1-18.
2. Arnett DK, Graf GA. Metabolomics, lipid pathways, and blood pressure change. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Oct 22]; 40(8): 1801-3. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.120.314816>
3. Katajamaa M, Miettinen J, Orešić M. MZmine: Toolbox for processing and visualization of mass spectrometry based molecular profile data. *Bioinformatics* 2006; 22(5): 634-6.
4. Lehman-McKeeman LD. Metabonomics. *Pharmacogenomics*, Second Edition. 2005; 455(October): 327-39.
5. Perng W, Gillman MW, Fleisch AF, et al. Metabolomic profiles and childhood obesity. *Obesity* 2014; 22(12): 2570-8.
6. Ke C, Zhu X, Zhang Y, Shen Y. Metabolomic characterization of hypertension and dyslipidemia. *Metabolomics* [Internet]. 2018; 14(9): 0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11306-018-1408-y>
7. Onuh JO, Qiu H. Metabolic profiling and metabolites fingerprints in human hypertension: Discovery and potential. *Metabolites* 2021; 11(10).
8. Nikolic SB, Sharman JE, Adams MJ, Edwards LM. Metabolomics in hypertension. *J Hypertens* 2014; 32(6): 1159-69.
9. Au A, Cheng KK, Wei LK. Metabolomics, lipidomics and pharmacometabolomics of human hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2017; 956: 599-613.
10. Wawrzyniak R, Mpanga AY, Struck-Lewicka W, et al. Untargeted Metabolomics Provides Insight into the Mechanisms Underlying Resistant Hypertension. *Curr Med Chem* 2017; 26(1): 232-43.
11. Polonis K, Wawrzyniak R, Daghir-Wojtkowiak E, et al. Metabolomic Signature of Early Vascular Aging (EVA) in Hypertension. *Front Mol Biosci* 2020; 7(February): 1-11.
12. Tahir UA, Katz DH, Zhao T, et al. Metabolomic Profiles and Heart Failure Risk in Black Adults: Insights From the Jackson Heart Study. *Circ Heart Fail* 2021; 14(1): E007275.
13. Hasan MR, Suleiman M, Pérez-López A. Metabolomics in the Diagnosis and Prognosis of COVID-19. *Front Genet* 2021; 12(July).
14. Goodacre R, Vaidyanathan S, Dunn WB, Harrigan GG, Kell DB. Metabolomics by numbers: acquiring and understanding global metabolite data. *Trends Biotechnol* 2004 May 1; 22(5): 245-52.

15. Koh AS, Gao F, Liu J, et al. Metabolomic profile of arterial stiffness in aged adults. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15(1): 74-80.
16. Ha CY, Kim JY, Paik JK, et al. The association of specific metabolites of lipid metabolism with markers of oxidative stress, inflammation and arterial stiffness in men with newly diagnosed type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76(5): 674-82.
17. He WJ, Li C, Mi X, et al. An untargeted metabolomics study of blood pressure: Findings from the Bogalusa Heart Study. *J Hypertens* 2020; 38(7): 1302-11.
18. Zheng Y, Yu B, Alexander D, et al. Associations between metabolomic compounds and incident heart failure among African Americans: the ARIC Study. *Am J Epidemiol [Internet]* 2013 Aug 15 [cited 2022 Oct 14]; 178(4): 534-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23788672/>
19. Yan F, Chen DQ, Tang J, Zhao YY, Guo Y. Serum Metabolites Associated with Blood Pressure in Chronic Kidney Disease Patients. *Metabolites* 2022; 12(4).
20. Austdal M, Tangerås LH, Skråstad RB, Salvesen K, Austgulen R, Iversen AC, et al. First trimester urine and serum metabolomics for prediction of preeclampsia and gestational hypertension: A prospective screening study. *Int J Mol Sci* 2015; 16(9): 21520-38.
21. Kelly RS, Giorgio RT, Chawes BL, et al. Applications of Metabolomics in the Study and Management of Preeclampsia; A Review of the Literature. *Metabolomics [Internet]* 2017 Jul 1 [cited 2022 Oct 14];13(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30473646/>
22. Hiltunen TP, Rimpelä JM, Mohny RP, et al. Untargeted Metabolomics Provides Insight into the Mechanisms Underlying Resistant Hypertension. *Metabolites [Internet]* 2021; 12(5):0. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11306-018-1408-y>
23. Erlic Z, Reel P, Reel S, et al. Targeted Metabolomics as a Tool in Discriminating Endocrine from Primary Hypertension. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2021; 106(4): 1111-28.
24. Lin YT, Salihovic S, Fall T, et al. Global plasma metabolomics to identify potential biomarkers of blood pressure progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]* 2020 Aug 1 [cited 2022 Oct 22]; 40(8): E227-37. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/ATVBAHA.120.314356>
25. Kim H, Lichtenstein AH, Wong KE, Appel LJ, Coresh J, Rebholz CM. Urine metabolites associated with the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet: Results from the DASH-Sodium Trial. *Mol Nutr Food Res [Internet]* 2021 Feb 1 [cited 2022 Oct 23]; 65(3): e2000695. Available from: [/pmc/articles/PMC7967699/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34000695/)
26. Kim JY, Kim OY, Paik JK, Kwon DY, Kim HJ, Lee JH. Association of age-related changes in circulating intermediary lipid metabolites, inflammatory and oxidative stress markers, and arterial stiffness in middle-Aged men. *Age (Omaha)* 2013; 35(4): 1507-19.
27. Cheng S, Rhee EP, Larson MG, et al. Metabolite profiling identifies pathways associated with metabolic risk in humans. *Circulation* 2012; 125(18): 2222-31.
28. Candi E, Tesauro M, Cardillo C, et al. Metabolic profiling of visceral adipose tissue from obese subjects with or without metabolic syndrome. *Biochemical Journal* 2018; 475(5): 1019-35.
29. Zhong F, Xu M, Bruno RS, Ballard KD, Zhu J. Targeted High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry-based Metabolomics differentiates metabolic syndrome from obesity. *Exp Biol Med* 2017; 242(7): 773-80.
30. Cho K, Moon JS, Kang JH, et al. Combined untargeted and targeted metabolomic profiling reveals urinary biomarkers for discriminating obese from normal-weight adolescents. *Pediatr Obes* 2017; 12(2): 93-101.

*Ο ρόλος της μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης στην κύηση

**Δ. Δραγώνας
Α. Λύκκα
Ε. Μανιός**

**Σ. Σπηλιοπούλου
Ν. Τσούτσουρα**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές κύησης είναι γνωστό πως σχετίζονται με αυξημένο μακροπρόθεσμο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων. Ωστόσο, το βασισμένο σε πληθυσμιακές μελέτες όριο για αναγνώριση της υπέρτασης στην κύηση μπορεί να μην αντανakλά πλήρως τον κίνδυνο καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν οι γυναίκες κατά τη διάρκεια και μετά την κύηση. Ενδεχομένως, παράμετροι της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με τεκμηριωμένη αξία στον γενικό πληθυσμό, όπως η μεταβλητότητα της ΑΠ, να παρουσιάζουν προγνωστική αξία πέρα από εκείνη των μέσων επιπέδων ΑΠ και να αποτελούν μια προσέγγιση που μπορεί να αποδειχτεί πιο ευαίσθητη και ειδική στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά τη διάρκεια της κύησης. Η μεταβλητότητα της ΑΠ μπορεί να ανιχνεύσει γυναίκες σε κίνδυνο που με τα ισχύοντα κριτήρια δεν πάσχουν από υπερτασικές διαταραχές της κύησης και μπορεί να αποτελέσει έναν πιο αξιόπιστο δείκτη κινδύνου και βαρύτητας της μελλοντικής καρδιαγγειακής νόσου. Για να καθορίσει κανείς την προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ στην κύηση, απαιτούνται προοπτικές μελέτες παρατήρησης σε εγκύους με στόχο την ανάδειξη της βέλτιστης μεθόδου μέτρησης της μεταβλητότητας και του βέλτιστου δείκτη μεταβλητότητας της ΑΠ. Η μέτρηση της ΑΠ με ηλεκτρονικά πιεσόμετρα πιστοποιημένα σε εγκύους αποτελεί μονόδρομο τόσο για τη διάγνωση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης όσο και για τον ακριβή υπολογισμό της μεταβλητότητας της ΑΠ.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, αρτηριακή πίεση, μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης, κύηση, καρδιαγγειακός κίνδυνος

Υπερτασικές διαταραχές κύησης

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης (ΥΔΚ) αποτελούν συχνές επιπλοκές της κύησης και υπολογίζεται ότι προσβάλλουν το 10% των εγκύων, παγκοσμίως.¹ Οι ΥΔΚ περιλαμβάνουν την χρόνια υπέρταση, την υπέρταση κύησης, την προεκλαμψία, και την προεκλαμψία σε έδαφος χρόνιας υπέρτασης, οι οποίες σχετίζονται με δυσμενή περιγεννητική έκβαση, καθώς επίσης και με αυξημένη μητρική θνητότητα και νοσηρότητα.

Οι ΥΔΚ είναι μέρος εκ των κυρίων αιτιών της

μητρικής θνητότητας, ευθυνόμενες για περίπου 30.000 μητρικούς θανάτους ετησίως². Κατά γενικό κανόνα, η μητρική νοσηρότητα αυξάνεται με την επιδείνωση των ΥΔΚ. Βασιζόμενη σε 14 δείκτες (π.χ. διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, εκλαμψία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανακοπή), τους οποίους το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων προτείνει για τον ορισμό της «σοβαρής μητρικής νοσηρότητας», η σοβαρή προεκλαμψία (ΠΕ) σχετίζεται με την υψηλότερη νοσηρότητα ακολουθούμενη από την ανεπίπλεκτη ΠΕ και κατόπιν τη χρόνια υπέρταση³. Οι ΥΔΚ προκαλούν επίσης δυ-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Θεραπευτική Κλινική, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα»

✉ **Αλληλογραφία:** Ευστάθιος Μανιός, Βασιλίσσης Σοφίας 80, ΤΚ 11528, Αθήνα • Τηλ.: 210 338 14 83 • E-mail: stathismanios@yahoo.gr

οι μενείς περιγεννητικές εκβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της εμβρυϊκής καθυστέρησης ανάπτυξης, του πρόωρου τοκετού και των μικρών για την ηλικία τοκετού νεογνών^{4,5}.

Επιπλέον, οι γυναίκες με ΥΔΚ έχουν αυξημένο μακροπρόθεσμο κίνδυνο εκδήλωσης αρτηριακής υπέρτασης και καρδιαγγειακών νοσημάτων (KAN)⁶⁻⁹. Η ακριβής φύση της σχέσης μεταξύ ΥΔΚ και ΚΑΝ δεν έχει ακόμη καθοριστεί πλήρως. Το φυσιολογικό στρες της εγκυμοσύνης μπορεί να αποκαλύπτει την προϋπάρχουσα προδιάθεση των γυναικών για ΚΑΝ μέσω μεταβολικών διαταραχών, φλεγμονωδών διεργασιών, υπερπηκτικότητας και γενετικών παραγόντων. Η σχέση μπορεί επίσης να είναι αιτιολογική: οι ΥΔΚ ή η ΠΕ μπορεί να προκαλέσουν μακροχρόνιες αγγειακές, νεφρικές και μεταβολικές διαταραχές που αυξάνουν τον κίνδυνο ΚΑΝ. Ανεξάρτητα από την υποκείμενη παθοφυσιολογία, η συσχέτιση μεταξύ ΥΔΚ και κινδύνου ΚΑΝ είναι σαφής^{7,8,10-16}. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για την ΠΕ, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο ΚΑΝ κατά περίπου δύο φορές σε σύγκριση με τις νορμοτασικές κυήσεις, όπως φαίνεται σε αρκετές μετα-ανασυνθέσεις^{7,10-12}. Στη μελέτη CHAMPS συμμετείχαν περισσότερες από ένα εκατομμύριο πρωτοτόκες γυναίκες ελεύθερες ΚΑΝ, εκ των οποίων 75.380 διαγνώστηκαν με «μητρικό σύνδρομο πλακούντα» (συμπεριλαμβανομένων των ΥΔΚ). Η μελέτη διαπίστωσε ότι οι γυναίκες που είχαν υπέρταση κύησης και ΠΕ διέτρεχαν σημαντικά αυξημένο μακροπρόθεσμο κίνδυνο ΚΑΝ, HR 1.8 και HR 2.1, αντίστοιχα¹⁴. Επιπλέον, στην τυχαioποιημένη μελέτη CHIPS διαπιστώθηκε ότι η σοβαρή υπέρταση στην εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με δυσμενείς μητρικές και περιγεννητικές εκβάσεις ανεξάρτητα από την εμφάνιση ΠΕ¹⁷. Επίσης, μελέτες που περιλαμβάνουν γυναίκες με οποιαδήποτε ΥΔΚ συγκρινόμενες με γυναίκες με νορμοτασική κύηση έχουν επίσης βρει σημαντικές αυξήσεις στον κίνδυνο ΚΑΝ. Γυναίκες με ιστορικό ΥΔΚ παρουσίαζαν κατά 88% μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης μακροπρόθεσμα και διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου⁶.

Οι ΥΔΚ αναγνωρίζονται ως ένα σημαντικό σύνολο διαταραχών που μπορεί να προβλέψει τον μελλοντικό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου μιας γυναίκας. Δεδομένης αυτής της συσχέτισης και του μεγέθους της παγκόσμιας επίπτωσης των ΚΑΝ, το ιστορικό ΥΔΚ θα πρέπει να περιλαμβάνεται σε

οποιαδήποτε ιατρική εκτίμηση¹⁸. Ωστόσο, κανένα από τα εργαλεία αξιολόγησης καρδιαγγειακού κινδύνου δεν λαμβάνει υπόψη το ιστορικό ΥΔΚ, παρά τη γνωστή και σημαντική συσχέτιση. Επιπρόσθετα, υπάρχει συχνά αναντιστοιχία μεταξύ των προβλεπόμενων και των παρατηρούμενων κινδύνων κατά τη χρήση εργαλείων αξιολόγησης κινδύνου. Μπορεί αυτή η αναντιστοιχία και η αδυναμία μας να χρησιμοποιήσουμε τις ΥΔΚ ή άλλους παράγοντες κινδύνου για τον ακριβέστερο προσδιορισμό των γυναικών υψηλού κινδύνου να είναι αποτέλεσμα του τρόπου με τον οποίο μετράμε την ίδια την ΑΠ. Οι έρευνες που μελετούν τις ΥΔΚ ως δείκτη μελλοντικού κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου το θεωρούν ως διχοτομημένη μεταβλητή που βασίζεται σε μια ενιαία τιμή ορίου, κάτι το οποίο βιολογικά ίσως έχει περιορισμένη αξία. Ως εκ τούτου, οι ΥΔΚ μπορεί να είναι ένας ισχυρότερος παράγοντας κινδύνου, εάν θεωρηθεί μια συνεχής ποσοτική μεταβλητή παρά μια διχοτομημένη μεταβλητή που βασίζεται σε μία αυθαίρετη διαγνωστική τιμή ορίου.

Μεταβλητότητα της ΑΠ κατά τη διάρκεια της κύησης

Το παρόν διπλό, βασισμένο σε πληθυσμιακές μελέτες όριο για αναγνώριση της υπέρτασης στην κύηση μπορεί να μην αντανακλά πλήρως τον κίνδυνο καρδιαγγειακού κινδύνου που διατρέχουν οι γυναίκες κατά τη διάρκεια και μετά την κύηση. Ενδεχομένως, παράμετροι της ΑΠ με τεκμηριωμένη αξία στον γενικό πληθυσμό, όπως η μεταβλητότητα της ΑΠ, να παρουσιάζουν προγνωστική αξία πέρα από εκείνη των μέσων επιπέδων ΑΠ και να αποτελούν μια προσέγγιση που μπορεί να αποδειχτεί πιο ευαίσθητη και ειδική στην πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά τη διάρκεια της κύησης.

Το 1993 η αναφορά της Joint National Committee (JNC) για την ανίχνευση, αξιολόγηση και θεραπεία της υψηλής ΑΠ, χρησιμοποίησε την μεταβολή της ΑΠ ως μέρος των διαγνωστικών κριτηρίων για την υπέρταση στην κύηση¹⁹. Τα διαγνωστικά κριτήρια απαιτούσαν αύξηση της συστολικής ΑΠ κατά ≥ 30 mmHg ή αύξηση της διαστολικής ΑΠ κατά ≥ 15 mmHg σε σύγκριση με τον μέσο όρο των τιμών ΑΠ πριν την 20ή εβδομάδα της κύησης. Εάν δεν ήταν διαθέσιμες προηγούμενες τιμές της αρτηριακής πίεσης, μία μέτρηση $\geq 140/90$ mmHg θεωρούνταν παθολογική. Περιέργως, αυτή η προσέγγιση στη διάγνωση της υπέρτασης στην κύηση δεν

συμπεριλήφθηκε στις επόμενες συστάσεις του JNC²⁰. Μπορεί κανείς να υποθέσει ότι αυτό συνέβη εξαιτίας της δυσκολίας στην πρακτική εφαρμογή αυτών των κριτηρίων.

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί με τους οποίους η ΑΠ επηρεάζει την καρδιαγγειακή πρόγνωση δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Αν και η μέση αρτηριακή πίεση είναι προφανώς σημαντική, η αυξημένη διακύμανση θεωρείται ότι αντανάκλα μια παθοφυσιολογική διαταραχή της καρδιαγγειακής ρύθμισης ως απόκριση σε ενδογενείς και εξωγενείς αιμοδυναμικούς στρεσογόνους παράγοντες, η οποία ωστόσο παρουσιάζει σημαντική επαναληψιμότητα^{21,22}. Πλήθος δεδομένων από παρεμβατικές μελέτες καθώς και μελέτες παρατηρήσεις έχει αναδείξει την προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ, όσο αφορά τον καρδιαγγειακό κίνδυνο²²⁻²⁶. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μακροπρόθεσμη μεταβλητότητα της ΑΠ συσχετιζόταν με την ολική θνητότητα [HR 1,18 (1,09-1,22)], την καρδιαγγειακή θνητότητα [HR 1,18 (1,09-1,28)], τα καρδιαγγειακά συμβάματα [HR 1,18 (1,07-1,30)], τη στεφανιαία νόσο [HR 1,10 (1,04-1,16)] και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [HR 1,15 (1,04-1,27)], ανεξάρτητα από τη μέση τιμή ΑΠ. Επίσης, η αυξημένη μεσοπρόθεσμη και βραχυπρόθεσμη μεταβλητότητα της ημερήσιας συστολικής ΑΠ παρουσίαζε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με την ολική θνητότητα [HR 1,15 (1,06-1,26)]²⁴.

Μια πληθυσμιακή συγχρονική μελέτη εκτίμησε τις μεταβολές στην ΑΠ 452 γυναικών κατά την περιγεννητική περίοδο και την καρδιαγγειακή έκβαση αυτών και διαπίστωσε ότι η αύξηση κατά 10 mmHg της μέσης διαστολικής ΑΠ μεταξύ της 12^{ης} και 42^{ης} εβδομάδας κύησης αυξάνει κατά 70% τον κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης στο μέλλον. Παρ' όλα αυτά η μελέτη δεν συμπεριέλαβε γυναίκες που παρουσίαζαν υπέρταση κύησης, ΠΕ ή εκλαμψία²⁷. Μια άλλη μικρή μελέτη παρατήρησης διερεύνησε τη μεταβλητότητα της ΑΠ κατά τη διάρκεια της κύησης μεταξύ γυναικών με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας υπέρταση υπό φαρμακευτική αγωγή. Τα μοτίβα μεταβλητότητας φάνηκαν να διαφοροποιούνται μεταξύ εκείνων με ΠΕ, καθυστερημένη εμβρυϊκή ανάπτυξη και πρόωρο τοκετό²⁸.

Προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ στην κύηση

Η έννοια της μεταβλητότητας της ΑΠ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να βελτιώσει τον εντοπισμό και τη θεραπεία των γυναικών που διατρέχουν κίνδυνο για μελλοντική νόσο. Μπορεί επίσης να διευκολύνει την ουσιαστική ενσωμάτωση και άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως των ΥΔΚ, στα εργαλεία αξιολόγησης.

Στην παρούσα φάση, δεν υπάρχουν τυποποιημένες μέθοδοι ή πρωτόκολλα για τη μέτρηση της διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης και την αξιολόγηση της προγνωστικής της αξίας. Σε γενικές γραμμές, υπάρχουν 3 τρόποι με τους οποίους θα μπορούσε κανείς να αναλύσει τις μεταβολές της ΑΠ κατά τη διάρκεια της κύησης. Πρώτον, θα μπορούσε κανείς να εξετάσει τις μεταβολές της συστολικής και διαστολικής ΑΠ ενός ατόμου σε σχέση με μια προκαθορισμένη βασική μέτρηση. Μία αύξηση της συστολικής ΑΠ κατά 20 mmHg σε έγκυο με βασική τιμή ΑΠ τα 110 mmHg θα μπορούσε να σχετίζεται με υψηλότερο μακροπρόθεσμο κίνδυνο ΚΑΝ συγκριτικά με ένα άλλο άτομο που θα παρουσίαζε μία μικρότερη αύξηση της τάξης των 10 mmHg έχοντας όμως μία βασική τιμή ΑΠ τα 130 mmHg, παρ' όλο που μόνο το τελευταίο θα διαγνωσθεί με ήπιοι προς μετρίου βαθμού υπέρταση κύησης. Η εξέταση των σχετικών μεταβολών της ΑΠ επιτρέπει στα κριτήρια για την διάγνωση της υπέρτασης να ποικίλουν ανάλογα με την επιλεγόμενη τιμή αναφοράς της ΑΠ. Ωστόσο, τα κριτήρια βασίζονται σε μία μόνο τιμή μεταβολής της ΑΠ από την αρχική τιμή και παραμένουν διχοτομικά.

Η δεύτερη προσέγγιση είναι η ποσοτικοποίηση της διακύμανσης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και η χρήση πολλαπλών μετρήσεων ΑΠ ώστε να αντανάκλαται καλύτερα η καρδιαγγειακή απορρύθμιση. Η ποσοτικοποίηση της μεταβλητότητας της ΑΠ επιτυγχάνεται μέσω του υπολογισμού διαφόρων δεικτών μεταβλητότητας. Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος δείκτης μεταβλητότητας είναι η τυπική απόκλιση (standard deviation) της ΑΠ, ο οποίος ωστόσο μεταβάλλεται αναλογικά με τη μέση τιμή ΑΠ. Αυτός ο δείκτης χρησιμοποιήθηκε από τους Shimbo et al. για τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ της διακύμανσης της ΑΠ από επίσκεψη σε επίσκεψη και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε μετεμηνινοπαυσιακές γυναίκες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ανεξάρτητα από

τη μέση ΑΠ, η αυξημένη μεταβλητότητα της συστολικής ΑΠ συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού, ειδικά στο κατώτερο εύρος της μέσης συστολικής ΑΠ²⁹. Ένας δείκτης μεταβλητότητας ΑΠ που δεν επηρεάζεται από την μέση τιμή ΑΠ είναι ο συντελεστής διακύμανσης (Coefficient of Variation) της ΑΠ και υπολογίζεται ως ο λόγος της τυπικής απόκλισης προς την μέση τιμή ΑΠ²¹. Άλλοι δείκτες που μπορούν να θεωρηθούν εξέλιξη της τυπικής απόκλισης είναι η 24ωρη σταθμισμένη τυπική απόκλιση (24-hour Weighted SD) η οποία είναι απαλλαγμένη από τη μεταβλητότητα που οφείλεται στον κικλάδιο ρυθμό μεταβολής της ΑΠ. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί η μέση πραγματική μεταβλητότητα (Average Real Variability), η οποία φαίνεται να συμβάλλει σε ακόμη λεπτομερέστερη αξιολόγηση της μεταβλητότητας καθώς λαμβάνει υπόψη και τη σειρά των μετρήσεων και είναι λιγότερο ευαίσθητη στη χαμηλή συχνότητα δειγματοληψίας τιμών ΑΠ κατά την 24ωρη καταγραφή.

Τρίτον, θα μπορούσε κανείς να εξετάσει την ταχύτητα μεταβολής της ΑΠ στον χρόνο. Μία έγκυος με ταχεία αύξηση της ΑΠ μπορεί να διατρέχει υψηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο από μια γυναίκα με πιο αργές μεταβολές ΑΠ, παρά το γεγονός ότι έχει υψηλότερη μέση τιμή ΑΠ. Η κλίση ή ο βαθμός εκατοστιαίας διέλευσης μπορεί να μετρηθεί συγκρίνοντας την τροχιά της ΑΠ μιας γυναίκας με προκαθορισμένες καμπύλες. Αυτό καθορίζει εάν η ΑΠ αλλάζει αισθητά πιο γρήγορα συγκριτικά με μια γυναίκα με αρχική ΑΠ της ίδιας εκατοστιαίας ομάδας. Η προσέγγιση αυτή είναι παρόμοια με αυτή που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση της ταχύτητας ανάπτυξης ενός παιδιού σε ανθρωπομετρικά γραφήματα³⁰. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα διαστήματα μέτρησης πρέπει να είναι προκαθορισμένα για συγκρίσεις μεταξύ των διαστημάτων, καθώς όσο μικρότερο είναι το διάστημα, τόσο μεγαλύτερη είναι η διακύμανση. Το φαινόμενο της ταχύτητας μεταβολής της ΑΠ εισήγαγαν για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία οι Zakopoulos et al., παρουσιάζοντας ότι η ταχύτητα που μεταβάλλεται η ΑΠ εκατέρωθεν της μέσης γραμμής σχετίζεται με την εκδήλωση ασυμπτωματικών βλαβών σε όργανα-στόχους ανεξάρτητα από τη μέση τιμή ΑΠ³¹. Τέλος, θα μπορούσε κανείς να εξετάσει έναν συνδυασμό αυτών των προσεγγίσεων ή να συμπεριλάβει μία ή περισσότερες σε μια σύνθετη κλίμακα ή ένα εργαλείο αξιολόγησης του κινδύνου.

Μια εκ των προκλήσεων για τη μέτρηση της μεταβλητότητας της ΑΠ στην εγκυμοσύνη είναι ο καθορισμός μιας βασικής ΑΠ, βάσει της οποίας θα γίνονται οι συγκρίσεις. Η βασική τιμή της ΑΠ μπορεί να οριστεί βάσει της ΑΠ πριν από την εγκυμοσύνη³²⁻³⁴, αν και αυτά τα δεδομένα συχνά δεν είναι διαθέσιμα στην κλινική πράξη. Ορισμένες μελέτες, επομένως, χρησιμοποιούν μετρήσεις που πραγματοποιήθηκαν μετά τον τοκετό³⁵. Συνήθως, η ΑΠ την 20^η εβδομάδα κύησης χρησιμοποιείται για τη διαφοροποίηση μεταξύ των γυναικών με προϋπάρχουσα χρόνια υπέρταση και εκείνων που έχουν αναπτύξει ΥΔΚ. Αυτό δεν τεκμηριώνεται επαρκώς και η πρόσφατη αναφορά πρακτικής εφαρμογής του ACOG τονίζει την αυθαίρετη φύση αυτού του χρονικού ορίου³⁶.

Οι συγκριτικές μετρήσεις περιπλέκονται περαιτέρω από στοιχεία που υποδηλώνουν ότι υπάρχει φυσιολογική πτώση της ΑΠ κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Ωστόσο, η μελέτη ALSPAC ανέφερε ότι οι γυναίκες που είχαν φυσιολογική εγκυμοσύνη είχαν πτώση της ΣΑΠ και ΔΑΠ την 20^η εβδομάδα κύησης κατά περίπου 1 mmHg σε σύγκριση με τη 12^η εβδομάδα³⁷, που είναι πολύ μικρότερο από τη συνήθως αναφερόμενη μέγιστη ελάττωση κατά 10%³⁶. Επιπλέον, πρόσφατα αποτελέσματα μιας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας σε φυσιολογικές εγκυμοσύνες από τους Loerup et al. προτείνουν πως η υποτιθέμενη πτώση κατά το δεύτερο τρίμηνο μπορεί να χρειαστεί να επανεξεταστεί. Η ανάλυση αφορούσε 39 μελέτες και περιελάμβανε περισσότερες από 36.000 μετρήσεις ΑΠ γυναικών από προ της 16^{ης} εβδομάδας κύησης και καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, χωρίς να διαπιστωθεί ουσιώδης πτώση της ΑΠ κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης³⁸. Επομένως, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την αποσαφήνιση του βαθμού των μεταβολών της ΑΠ ανάλογα με την εβδομάδα κύησης και τη δημιουργία εκατοστιαίων διαγραμμάτων ΑΠ βάσει της ηλικίας κύησης, που θα επιτρέψει την ερμηνεία των μεταβολών της ΑΠ από τις βασικές τιμές τόσο σε ερευνητικό όσο και σε κλινικό επίπεδο.

Επιπλέον, με τη χρήση νέων τεχνολογιών παρέχεται πλέον η δυνατότητα ακριβούς μέτρησης της μεταβλητότητας της ΑΠ. Στο παρελθόν, απαιτούνταν η ακροαστική μέθοδος για τη μέτρηση της ΑΠ στην εγκυμοσύνη, καθώς τα μη πιστοποιημένα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα έτειναν να υποεκτιμούν την

τιμή της ΑΠ. Αυτό τονίζεται στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση από τους Loerup et al., η οποία έδειξε ότι οι τιμές της διαστολικής ΑΠ με την ακροαστική μέθοδο ήταν υψηλότερες συγκριτικά με τα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα. Ωστόσο, μόνο 3 από τις 13 μελέτες χρησιμοποίησαν αυτόματα ηλεκτρονικά πιεσόμετρα πιστοποιημένα για χρήση στην εγκυμοσύνη. Με την ανάπτυξη και τη διαθεσιμότητα πιστοποιημένων συσκευών 24ωρης καταγραφής ΑΠ καθώς και αυτόματων ηλεκτρονικών πιεσομέτρων³⁹, οι γυναίκες είναι πλέον σε θέση να μετρούν τακτικά τις πιέσεις τους στο οικιακό περιβάλλον, καθιστώντας την ανάλυση της μεταβλητότητας της ΑΠ πιο αξιόπιστη και εφικτή. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των μετρήσεων της ΑΠ στο σπίτι και στο ιατρείο καθώς οι μέσες διαφορές ήταν μεταξύ 1,5-2,2 mmHg για τη συστολική και 0,7-1,5 mmHg για τη διαστολική ΑΠ⁴⁰.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Οι γυναίκες που πάσχουν από ΥΔΚ θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εκδήλωση ΚΑΝ και πρέπει να ελέγχονται για επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου και να εφαρμόζονται παρεμβάσεις πρόληψης όταν κρίνεται απαραίτητο. Ωστόσο, η χρήση της μεταβλητότητας της ΑΠ επιπλέον των παραδοσιακών ορίων για τη διάγνωση των ΥΔΚ, αποτελεί μια ευκαιρία για βελτίωση των προγνωστικών εργαλείων και των εργαλείων εκτίμησης καρδιαγγειακού κινδύνου. Η μεταβλητότητα της ΑΠ μπορεί να ανιχνεύσει γυναίκες σε κίνδυνο που με τα ισχύοντα κριτήρια δεν πάσχουν από ΥΔΚ και μπορεί να αποτελέσει έναν πιο αξιόπιστο δείκτη κινδύνου και βαρύτητας της μελλοντικής ΚΑΝ. Τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η μεταβλητότητα της ΑΠ στον γενικό πληθυσμό συσχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ανεξάρτητα από τη μέση τιμή ΑΠ. Για να καθορίσει κανείς την προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ στην κύηση, απαιτούνται προοπτικές μελέτες παρατήρησης σε εγκύους με στόχο την ανάδειξη της βέλτιστης μεθόδου μέτρησης της μεταβλητότητας και του βέλτιστου δείκτη μεταβλητότητας της ΑΠ. Η μέτρηση της ΑΠ με ηλεκτρονικά πιεσόμετρα πιστοποιημένα σε εγκύους αποτελεί μονόδρομο τόσο για τη διάγνωση των ΥΔΚ όσο και για τον ακριβή υπολογισμό της μεταβλητότητας της ΑΠ.

SUMMARY

D. Dragonas, S. Spiliopoulou, A. Lykka, N. Tsoutsoura, E. Manios

The role of blood pressure variability in pregnancy
Arterial Hypertension 2022; 31: 174-179.

Hypertensive disorders of pregnancy are known to be associated with increased risk of long-term cardiovascular disease. However, the current binary, population-based threshold for identifying hypertension in pregnancy may not capture all women at risk of future cardiovascular disease and lowering the threshold may include women who are not at risk. Instead, quantifying blood pressure (BP) variation throughout pregnancy is an approach that may be more sensitive and specific and warrants renewed attention. BP variability may capture women at risk who currently fall outside the hypertensive disorders of pregnancy diagnostic window and may be a more reliable indicator of the degree of risk and/or severity of future cardiovascular disease. To determine the prognostic value of BP variability in pregnancy, longitudinal observational studies among parous women that measure BP throughout gestation are required. With access to validated home sphygmomanometers, accurate measurement of variability is now easy and feasible. This is an area of research priority given the large global burden of cardiovascular disease and other hypertension-related disorders, particularly in women.

Key-words: arterial hypertension, blood pressure, blood pressure variability, pregnancy, cardiovascular risk

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization World Health Organization; 2011.
2. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 980-1004.
3. Hitti J, Sienas L, Walker S, Benedetti TJ, Easterling T. Contribution of hypertension to severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 405.e1-7.
4. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2014; 348: g2301.
5. Panaitescu AM, Baschat AA, Akolekar R, Syngelaki A, Nicolaides KH. Association of chronic hypertension with birth of small-for-gestational-age neonate. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 361-6.
6. Garovic VD, Bailey KR, Boerwinkle E, et al. Hypertension in pregnancy as a risk factor for cardiovascular disease later in life. *J Hypertens* 2010; 28: 826-33.

7. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2007; 335: 974.
8. Weissgerber TL, Turner ST, Bailey KR, et al. Hypertension in pregnancy is a risk factor for peripheral arterial disease decades after pregnancy. *Atherosclerosis* 2013; 229: 212-6.
9. Black MH, Zhou H, Sacks DA, et al. Hypertensive disorders first identified in pregnancy increase risk for incident prehypertension and hypertension in the year after delivery. *J Hypertens* 2016; 34: 728-35.
10. Brown MC, Best KE, Pearce MS, Waugh J, Robson SC, Bell R. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 1-19.
11. Wu P, Haththotuwa R, Kwok CS, et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017; 10: e003497.
12. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, Yusuf S, Devreux PJ. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: a systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918-30.
13. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi SA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 579-86.
14. Ray JG, Vermeulen MJ, Schull MJ, Redelmeier DA. Cardiovascular health after maternal placental syndromes (CHAMPS): population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2005; 366: 1797-803.
15. Tooher J, Thornton C, Makris A, et al. Hypertension in pregnancy and long-term cardiovascular mortality: a retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016; 214: 722.e1-6.
16. Haug EB, Horn J, Markovitz AR, et al. Association of conventional cardiovascular risk factors with cardiovascular disease after hypertensive disorders of pregnancy: analysis of the Nord-Trøndelag Health Study. *J Am Med Assoc Cardiol* 2019; 4: 628-635.
17. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, et al. The CHIPS randomized controlled trial (control of hypertension in pregnancy study): is severe hypertension just an elevated blood pressure? *Hypertension* 2016; 68: 1153-9.
18. Kattah AG, Garovic VD. Preeclampsia: cardiovascular and renal risks during and after pregnancy. In: LaMarca B, Alexander BT, editors. Sex differences in cardiovascular physiology and pathophysiology: Academic Press, 2019.
19. The fifth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC V). *Arch Intern Med* 1993; 153: 154-83.
20. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.
21. Muntner P, Joyce C, Levitan EB, et al. Reproducibility of visit-to-visit variability of blood pressure measured as part of routine clinical care. *J Hypertens* 2011; 29: 2332-8.
22. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895-905.
23. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 938-48.
24. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2016; 354: i4098.
25. Stergiou GS, Parati G, Vlachopoulos C, et al. Methodology and technology for peripheral and central blood pressure and blood pressure variability measurement: current status and future directions – position statement of the European Society of Hypertension Working Group on blood pressure monitoring and cardiovascular variability. *J Hypertens* 2016; 34: 1665-77.
26. Mehlum MH, Liestøl K, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure variability and risk of cardiovascular events and death in patients with hypertension and different baseline risks. *Eur Heart J* 2018; 39: 2243-51.
27. Iino K, Higuchi T, Ogawa M, et al. Blood pressure during pregnancy is a useful predictive maker for hypertension and dyslipidemia later in life, a population-based, cross-sectional study. *Maturitas* 2016; 87: 84-8.
28. Morgan JL, Nelson DB, Roberts SW, Wells CE, McIntire DD, Cunningham FG. Blood pressure profiles across pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Perinatol* 2016; 33: 1128-32.
29. Shimbo D, Newman JD, Aragaki AK, et al. Association between annual visit-to-visit blood pressure variability and stroke in postmenopausal women: data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2012; 60: 625-30.
30. Cole TJ. The development of growth references and growth charts. *Ann Hum Biol* 2012; 39: 382-94.
31. Zakopoulos NA, Tsivgoulis G, Barlas G, et al. Time rate of blood pressure variation is associated with increased common carotid artery intima-media thickness. *Hypertension* 2005; 45: 505-12.
32. Mahendru AA, Everett TR, Wilkinson IB, Lees CC, McEniery CM. A longitudinal study of maternal cardiovascular function from preconception to the postpartum period. *J Hypertens* 2014; 32: 849-56.
33. Shen M, Tan H, Zhou S, Smith GN, Walker MC, Wen SW. Trajectory of blood pressure change during pregnancy and the role of pre-gravid blood pressure: a functional data analysis approach. *Sci Rep* 2017; 7: 6227.
34. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation* 2014; 130: 1003-8.
35. Grindheim G, Estensen ME, Langesaeter E, Rosseland LA, Toska K. Changes in blood pressure during healthy pregnancy: a longitudinal cohort study. *J Hypertens* 2012; 30: 342-50.
36. ACOG Practice Bulletin No. 203: chronic hypertension in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2019; 133(1): e26-e50.
37. Macdonald-Wallis C, Silverwood RJ, Fraser A, et al. Gestational-age-specific reference ranges for blood pressure in pregnancy: findings from a prospective cohort. *J Hypertens* 2015; 33: 96-105.
38. Loerup L, Pullon RM, Birks J, et al. Trends of blood pressure and heart rate in normal pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Bio Med Central Med* 2019; 17: 167.
39. Kitt J, Fox R, Tucker KL, McManus RJ. New approaches in hypertension management: a review of current and developing technologies and their potential impact on hypertension care. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21: 44.
40. Tucker KL, Bankhead C, Hodgkinson J, et al. How do home and clinic blood pressure readings compare in pregnancy? *Hypertension* 2018; 72: 686-94.



*Ο ρόλος της βιταμίνης D και αγγειογενετικών δεικτών στην εκδήλωση υπερτασικών διαταραχών της κύησης

**Ο. Παπαζάχου
Ν. Παναγοπούλου
Θ. Μακρής**

**Ι. Δήμα
Κ. Θωμόπουλος**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση είναι συχνές και αποτελούν κύριες αιτίες μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Αξιόπιστοι δείκτες πρόγνωσης αλλά και πρόληψης της προεκλαμψίας είναι πολυτίμοι στην κλινική πράξη. Η βιταμίνη D παίζει ρόλο στην φυσιολογική εξέλιξη της κύησης κυρίως προάγοντας την αγγειογένεση. Χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης D (έλλειψη ή ανεπάρκεια) στην αρχή ή το μέσο της εγκυμοσύνης σχετίζονται με αυξημένη εμφάνιση προεκλαμψίας. Η χορήγηση βιταμίνης D ως μέσο πρόληψης προεκλαμψίας μοιάζει να έχει κάποια χρησιμότητα σε αρκετές μετα-αναλύσεις αλλά είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες προοπτικές μελέτες για την καθιέρωσή της στην κλινική πράξη. Η διαταραχή της αγγειογένεσης και η παθολογική πλακουντοποίηση είναι κεντρικός μηχανισμός ανάπτυξης προεκλαμψίας. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων όπως ο sFlt-1 (soluble fms like tyrosine kinase 1) και μείωση των αγγειογενετικών όπως ο PlGF (Placental Growth Factor). Οι δείκτες αυτοί αποτελούν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες προεκλαμψίας με τον λόγο τους (sFlt-1 / PlGF) <38 να αποτελεί κριτήριο αποκλεισμού σοβαρής προεκλαμψίας για την εβδομάδα μετά τη μέτρηση του. Ο συνδυασμός των επιπέδων D3 και του λόγου sFlt-1 / PlGF παρέχει καλύτερη πρόγνωση για εμφάνιση σοβαρής προεκλαμψίας σε σύγκριση με καθένα μεμονωμένα.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, βιταμίνη D, sFlt-1, PlGF

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης είναι το συνηθέστερο ιατρικό πρόβλημα της εγκυμοσύνης με επίπτωση 5%-10%. Αποτελούν κύρια αιτία μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας και νοσηρότητας¹⁻⁴.

Έτσι καθίσταται κρίσιμη η διερεύνηση αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών που θα συμβάλλουν στην πρόληψη αλλά και έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση της εξέλιξης των υπερτασικών διαταραχών της κύησης.

Η βιταμίνη D αυξάνεται φυσιολογικά στην εγκυ-

μοσύνη και παίζει σημαντικό ρόλο από τα πρώτα στάδια συμβάλλοντας στην πλακουντοποίηση⁵.

Η έλλειψη βιταμίνης D είναι αρκετά συχνή στην εγκυμοσύνη και εμπλέκεται σε μαιευτικές επιπλοκές⁶.

Μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον έχει αναπτυχθεί για τη διαφαινόμενη πιθανή συσχέτιση μεταξύ έλλειψης βιταμίνης D και εμφάνισης προεκλαμψίας⁷.

Στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της προεκλαμψίας εμπλέκονται διάφοροι αγγειοδραστικοί παράγοντες. Συγκεκριμένα οι αγγειογενετικοί παράγοντες PlGF και VEGF είναι μειωμένοι, ενώ οι

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης. Καρδιολογικό Τμήμα, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, ΓΝΜ «Έλενα Βενιζέλου»

✉ **Αλληλογραφία:** Ουρανία Παπαζάχου • Πλατεία Έλενας Βενιζέλου 2, 11521, Αθήνα • Τηλ.: 6944640290 • E-mail: ranpapaza@yahoo.gr

αντιαγγειογενετικοί παράγοντες όπως ο sFlt-1 είναι αυξημένοι, γεγονός που σχετίζεται με την παθολογική πλακουντοποίηση που είναι η βασική διαταραχή της προεκλαμψίας⁸.

Στην παρούσα ανασκόπηση θα διερευνήσουμε την συσχέτιση των επιπέδων βιταμίνης D και των PlGF και sFlt-1 με την εμφάνιση προεκλαμψίας, τόσο σε καθένα ξεχωριστά όσο και τον συνδυασμό τους.

ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΚΥΗΣΗ

Η ταξινόμηση των υπερτασικών διαταραχών της κύησης^{1,2} περιλαμβάνει τις παρακάτω κατηγορίες

- **Προϋπάρχουσα υπέρταση:** προηγείται της εγκυμοσύνης ή εμφανίζεται πριν την 20^η εβδομάδα και συνήθως παραμένει και μετά την 6^η εβδομάδα λοχείας
- **Υπέρταση κύησης:** εμφανίζεται μετά την 20^η εβδομάδα και συνήθως αποκαθίσταται μετά την 6^η εβδομάδα λοχείας
- **Προϋπάρχουσα υπέρταση που επιπλέκεται με υπέρταση κύησης με πρωτεϊνουρία**
- **Υπέρταση που δεν μπορεί να κατηγοριοποιηθεί πριν τον τοκετό:** πρώτη μέτρηση μετά την 20^η εβδομάδα, επιβεβαίωση της διάγνωσης μετά την 6^η εβδομάδα λοχείας

Οι επιπλοκές τους εκτός από την προεκλαμψία περιλαμβάνουν σύνδρομο που εμφανίζονται αποκλειστικά στην εγκυμοσύνη όπως εκλαμψία και σύνδρομο HELLP (Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets), και άλλες μητρικές και εμβρυϊκές επιπλοκές όπως νεφρική δυσλειτουργία, πνευμονικό οίδημα, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρος τοκετός, αυξημένη μητρική θνησιμότητα⁹, ενώ έχουν επίσης συσχετιστεί με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβλήματα της μητέρας αλλά και του παιδιού¹⁰⁻¹².

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΚΥΗΣΗΣ

Η παθοφυσιολογία των υπερτασικών διαταραχών της κύησης είναι πολύπλοκη και δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένη.

Περιλαμβάνει εκτός από τη βασική διαταραχή που είναι η παθολογική ανάπτυξη του πλακούντα και γενετικούς παράγοντες¹³, ασυμβατότητα μητρικών-εμβρυϊκών ιστών¹⁴, βλάβη ενδοθηλίου¹⁵ και διαταραχές του συστήματος πήξης-ινωδολύσης¹⁶.

Η διαταραχή του πλακούντα εξελίσσεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο υπάρχει παθολογική πλα-

κουντοποίηση νωρίς στο πρώτο τρίμηνο και στο δεύτερο στάδιο συμβαίνει το «μητρικό» σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση της μητέρας και μπορεί να συνοδεύεται από την πολυοργανική διαταραχή της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της¹⁷.

Η μητροπλακουντιακή ισχαιμία του 1^{ου} σταδίου φαίνεται ότι οδηγεί στις διαταραχές του 2^{ου} σταδίου. Για τον μηχανισμό του 1^{ου} σταδίου υπάρχουν αρκετές θεωρίες όπως το οξειδωτικό στρες, υπέρξη παθολογικών natural killer κυττάρων και άλλοι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η κατάληξη μοιάζει να είναι η έκλυση τοξικών ουσιών στην κυκλοφορία της μητέρας που οδηγούν σε φλεγμονή με αύξηση των κυτταροκινών IL-1β, IL-6 και IL-8 και άλλων δεικτών φλεγμονής¹⁸⁻²⁰, βλάβη ενδοθηλίου και τελικά στο σύνδρομο του 2^{ου} σταδίου.

Φαίνεται ότι στα αρχικά στάδια υπάρχει μια πάλη ανάμεσα σε αγγειογενετικούς και αντιαγγειογενετικούς μηχανισμούς που αν καταλήξει σε παθολογική αναδιαμόρφωση των σπироειδών αρτηριών και ατελή διεύθυνση της τροφοβλάστης, οδηγεί σε υποάρδευση και υποξία του πλακούντα με ακόλουθη έκλυση αντιαγγειογενετικών δεικτών στη μητρική κυκλοφορία²¹⁻²³.

Αυτός ο μηχανισμός ισχύει κυρίως για την πρώιμη προεκλαμψία που εμφανίζεται πριν την 34^η εβδομάδα. Στην όψιμη προεκλαμψία συνήθως η πλακουντοποίηση είναι φυσιολογική και το πρόβλημα έγκειται σε αυξημένες εμβρυοπλακουντιακές ανάγκες που δεν μπορούν να καλυφθούν με αποτέλεσμα την αντίδραση του πλακούντα που οδηγεί σε προεκλαμψία²⁴.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Οι μείζονες και ελάσσονες παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση προεκλαμψίας^{1,2} παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Σοβαρός κίνδυνος	Μέτριος κίνδυνος
Ένα από τα παρακάτω	> ένα από τα παρακάτω
Αντιφωσφολιπιδαιμικό σύνδρομο	Πρωτοτόκος
Χρόνια ΑΥ	Πολύδυμη κύηση
Νεφρική νόσος	Ηλικία >40
Διαβήτης τύπου Ι ή ΙΙ	Παχυσαρκία (BMI >35 στην πρώτη επίσκεψη)
Προεκλαμψία σε προηγούμενη κύηση	Οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης κύησης
	Διάστημα από προηγούμενη εγκυμοσύνη >10 έτη

Υπάρχουν και παράγοντες που δεν έχουν ενσωματωθεί ακόμη στις ευρωπαϊκές οδηγίες όπως η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, και ιδίως κάποιες από τις μεθόδους όπως η μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου και η δωρεά γαμετών²⁵⁻²⁷, και η νυχτερινή υπέρταση²⁸ ή βρίσκονται ακόμη υπό διερεύνηση όπως η υπερτριγλυκεριδαιμία²⁹, η υποθυροξιναιμία³⁰, δηλαδή η μείωση της FT4 με φυσιολογική TSH, στο πρώτο μισό της εγκυμοσύνης και τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D.

BITAMINΗ D

Το σύμπλεγμα της βιταμίνης D είναι μια ομάδα λιποδιαλυτών σεκο-στεροειδών που περιλαμβάνουν την D3 (cholecalciferol) και την D2 (ergocalciferol). Και οι δύο μπορούν να προσληφθούν διαιτητικά αλλά η D3 παράγεται και φωτοχημικά στο δέρμα από την χοληστερόλη, πρώτα μετατρέπόμενη σε καλσιδιόλη (25-OH-D3) στο ήπαρ και μετά στην ενεργό μορφή της, την καλσιτριόλη [25-(OH)₂-D3]³¹.

Ο ρόλος της βιταμίνης D είναι γνωστός στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στον μεταβολισμό των οστών μέσω δράσης στα οστά, στο έντερο και τους νεφρούς. Τελευταία όμως έχει δημιουργηθεί μεγάλο ενδιαφέρον για τις μη κλασσικές δράσεις της, όπως η ρύθμιση παραγωγής ορμονών, ανοσολογική λειτουργία και κυτταρικός πολλαπλασιασμός και διαφοροποίηση³².

Ιδιαίτερη σημασία έχει και η δράση της στη λειτουργία του ενδοθηλίου (αποκατάσταση βλαβών) και την αγγειογένεση και υπάρχουν ενδείξεις ότι η έλλειψή της σχετίζεται με την παθογένεση καρδιαγγειακών νοσημάτων και αρτηριακής υπέρτασης³³⁻³⁵.

BITAMINΗ D ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Οι μη κλασσικές δράσεις της D3 είναι σημαντικές στην εγκυμοσύνη, όπως φαίνεται από μελέτες που έχουν ερευνήσει τον ρόλο της στην παραγωγή ορμονών της κύησης και την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την πλακουντοποίηση^{36,37}.

Επίσης ο υποδοχέας της D3 και το ένζυμο 1-α-υδροξυλάση που μετατρέπει την 25-OH-D3 στην ενεργό μορφή της 25-(OH)₂-D3, εκφράζονται σε υψηλό βαθμό στον πλακούντα, πράγμα που υποδηλώνει συμμετοχή της D3 στο μητρικό-εμβρυϊκό περιβάλλον³⁸.

Φυσιολογικά στην εγκυμοσύνη τα επίπεδα της D3 αυξάνονται³⁹.

Η δράση της σχετίζεται με την εμφύτευση, την

διείσδυση του πλακούντα⁴⁰ και την αγγειογένεση μέσω του VEGF^{5,41}, αλλά και στην έκφραση ορμονών όπως η hCG (human Chorionic Gonadotropine), η hPL (human Placental Lactogen), η εστραδιόλη και η προγεστερόνη, και εμποδίζει την απόρριψη του εμβρύου^{36,37,42,43}.

Η έλλειψη της βιταμίνης D στην εγκυμοσύνη είναι αρκετά συχνή (8%-70%) ανάλογα με το χρώμα του δέρματος και την έκθεση στον ήλιο⁴⁴⁻⁴⁷.

Ολοένα και αυξανόμενα δεδομένα δείχνουν ότι η έλλειψη βιταμίνης D εμπλέκεται σε μαιευτικές και νεογνικές επιπλοκές όπως προεκλαμψία⁷, διαβήτης κύησης⁴⁸, κατάθλιψη λοχείας, ελλειποβαρή νεογνά και πρόωρο τοκετό καθώς και αναπνευστικά προβλήματα στην παιδική ηλικία του νεογνού⁴⁹⁻⁵³.

Η δράση της βιταμίνης D στον πλακούντα θα μπορούσε να συνδέεται με τον κεντρικό παθογενετικό ρόλο του στην εμφάνιση προεκλαμψίας.

Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D έχει σχετισθεί με εμφάνιση προεκλαμψίας σε αρκετές μελέτες παρατήρησης και μεταanalύσεις^{7,54-60}.

Υπάρχουν όμως και κάποιες μελέτες που δεν αναδεικνύουν κάποια συσχέτιση, ειδικά αν η δειγματοληψία γίνεται στο πρώτο τρίμηνο^{49,61-63}.

Η πιο πρόσφατη μεταανάλυση επιβεβαιώνει τη συσχέτιση έλλειψης ή ανεπάρκειας βιταμίνης D, στην αρχή ή το μέσο της εγκυμοσύνης, με εμφάνιση προεκλαμψίας⁷. Συμπεριέλαβε μεγάλο αριθμό πρόσφατων μελετών με έναν συνολικό αριθμό 25.530 γυναικών. Η σύγκριση έγινε όχι μόνο μεταξύ έλλειψης ή μη, αλλά μεταξύ έλλειψης (<20 ng/ml), ανεπάρκειας (20-30 ng/ml) και φυσιολογικών τιμών (>30 ng/ml) βιταμίνης D. Γυναίκες με έλλειψη βιταμίνης D είχαν υψηλότερη επίπτωση προεκλαμψίας σε σχέση με αυτές με ανεπάρκεια ή φυσιολογικά επίπεδα. Γυναίκες με ανεπάρκεια βιταμίνης D είχαν υψηλότερη επίπτωση προεκλαμψίας σε σχέση με αυτές με φυσιολογικά επίπεδα.

Η διαφαινόμενη ύπαρξη συσχέτισης έχει μεγάλο ενδιαφέρον καθώς η έλλειψη βιταμίνης D θα μπορούσε να είναι ένας τροποποιησιμος παράγοντας κινδύνου για προεκλαμψία, ενώ προς το παρόν η μόνη αναγνωρισμένη προληπτική θεραπεία σε γυναίκες υψηλού κινδύνου είναι η χορήγηση ασπιρίνης. Το ερευνητικό ενδιαφέρον για την πρόληψη της προεκλαμψίας είναι μεγάλο με τα δεδομένα να είναι αρνητικά για παράγοντες όπως η βιταμίνη E και C⁶⁴ και ενθαρρυντικά για άλλους όπως η μεθορμίνη⁶⁵. Όσον αφορά στη βιταμίνη D μελέτη in

vitro έδειξε ότι αυξημένα επίπεδα βελτιώνουν την διείσδυση της ανθρώπινης τροφοβλάστης, δράση που θα μπορούσε να είναι χρήσιμη στην πρόληψη της προεκλαμψίας⁶⁶.

Επίσης όλες οι δράσεις της βιταμίνης D που προαναφέραμε όπως αγγειογένεση, αποκατάσταση βλαβών ενδοθηλίου, έλεγχος της υπέρτασης και ανοσοτροποποιητική δράση, ευνοούν την πρόληψη προεκλαμψίας⁶⁷.

Πράγματι, υπάρχουν ενθαρρυντικά στοιχεία για την χορήγηση βιταμίνης D στην πρόληψη όπως φαίνεται από αρκετές μελέτες και μετα-ανάλυσεις⁶⁸⁻⁷¹ αλλά υπάρχει και μια μετα-ανάλυση που δεν αποδεικνύει σημαντικό όφελος από τη χορήγησή της⁷².

Την απάντηση πρέπει να δώσουν μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες που θα διευκρινίσουν ερωτήματα όπως ποια επίπεδα βιταμίνης D θεωρούνται χαμηλά σε κάθε φάση της εγκυμοσύνης, ποια είναι τα επιθυμητά επίπεδα που ωφελούν στην πρόληψη προεκλαμψίας και ποια δοσολογία είναι αποτελεσματική.

ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η αγγειογένεση είναι βασική διαδικασία της πλακουντοποίησης και η διαταραχή της εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας και επομένως οι παράγοντες που προάγουν ή εμποδίζουν την αγγειογένεση πιθανώς αποτελούν δείκτες της διαταραχής. Όντως έχει αποδειχθεί ότι μια ομάδα προ-και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία και είναι προγνωστικοί δείκτες προεκλαμψίας.

Οι κύριοι παράγοντες που παίζουν ρόλο είναι οι VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) και PlGF (Placental Growth Factor) που προάγουν την αγγειογένεση και στην απέναντι πλευρά ο sFlt-1 (soluble fms like tyrosine kinase 1) που την αναστέλλει⁷³.

Σε γυναίκες με προεκλαμψία παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση του mRNA του υποδοχέα 1 του VEGF που είναι γνωστός και ως sFlt-1⁷⁴⁻⁷⁷ και ταυτόχρονα μειωμένη συγκέντρωση VEGF και PlGF⁷⁸.

Μειωμένα επίπεδα PlGF νωρίς στην εγκυμοσύνη συνεπάγονται πολύ αυξημένο κίνδυνο πρώιμης προεκλαμψίας⁷⁹.

Ο sFlt-1 είναι μια πρωτεΐνη που προσκολλάται στους VEGF και PlGF (στην περιοχή σύνδεσης του υποδοχέα τους) και έτσι εμποδίζει την αγγειογενετική δράση τους και δημιουργεί δυσλειτουργία του

ενδοθηλίου και αγγειοσύσπαση που μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της ανάπτυξης του εμβρύου και προεκλαμψία⁸⁰⁻⁸².

Εξωγενής χορήγηση sFlt-1 σε αρουραίους σε εγκυμοσύνη προκάλεσε υπέρταση, πρωτεϊνουρία και νεφρική βλάβη⁷⁴, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση ότι ο sFlt-1 συμβάλλει στην παθογένεση της προεκλαμψίας.

Μια σημαντική παρατήρηση είναι πως η αύξηση των επιπέδων του sFlt-1 στη μητρική κυκλοφορία συμβαίνει περίπου 5 εβδομάδες πριν την εκδήλωση του κλινικού συνδρόμου της προεκλαμψίας⁸³.

Ειδικότερα ο λόγος sFlt-1/PlGF είναι αυξημένος σε γυναίκες που μετέπειτα αναπτύσσουν προεκλαμψία.

Συχνά στην καθημερινή κλινική πράξη, γυναίκες με ύποπτα συμπτώματα αναγκάζονται να νοσηλευθούν μέχρι να αποκλειστεί η προεκλαμψία, ενώ αντίθετα παραβλέπονται άλλες που χρειάζεται να νοσηλευθούν, με πιθανές σοβαρές επιπτώσεις για τις ίδιες και το έμβρυο, ενώ θα μπορούσαν να επωφεληθούν από εντατικότερη παρακολούθηση και πιο άμεση αντιμετώπιση⁸⁴.

Αυτή τη δυνατότητα δίνει η μέτρηση ενός αξιόπιστου προγνωστικού δείκτη. Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι ο λόγος sFlt-1/PlGF μικρότερος του 38 μπορεί (ανεξάρτητα από την ηλικία κύησης) να αποκλείσει την εμφάνιση προεκλαμψίας, εκλαμψίας ή συνδρόμου HELLP για το διάστημα της επόμενης εβδομάδας μετά τη μέτρησή⁸⁵ του, και έχει ενσωματωθεί στις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για τη διαχείριση υπερτασικών διαταραχών κύησης^{1,2}.

Αυξημένα επίπεδα sFlt-1 μετά την 33^η ως 36^η εβδομάδα συμβαδίζουν με την μείωση του PlGF και είναι φυσιολογικό φαινόμενο⁸³.

Ένας ακόμη αντιαγγειογενετικός παράγοντας είναι η ενδογλίνη. Είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, μέρος του υποδοχέα TGF-β και παίζει ρόλο στην αγγειογένεση. Αυξάνει στην προεκλαμψία, συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου, είναι δείκτης σοβαρής προεκλαμψίας και μειώνεται μετά τον τοκετό^{86,87}.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑΣ

Δεδομένου του ρόλου των αγγειοδραστικών παραγόντων και της βιταμίνης D ξεχωριστά στην παθοφυσιολογία της προεκλαμψίας, έχει διερευνηθεί και η προγνωστική αξία του συνδυασμού τους.

Οι Walentowicz-Sadlecka και συνεργάτες⁸⁸ χρησιμοποίησαν τον λόγο sFlt-1/25-OH-D3 ως παράγοντα κινδύνου εμφάνισης υπέρτασης κύησης και προεκλαμψίας και κατέληξαν ότι ο δείκτης αυτός διευκολύνει τον εντοπισμό αυτών των διαταραχών.

Οι Chen και συνεργάτες⁸⁹ επίσης κατέγραψαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και υψηλά επίπεδα sFlt-1 σε γυναίκες που παρουσίαζαν προεκλαμψία. Στη σοβαρή προεκλαμψία τα επίπεδα βιταμίνης D ήταν χαμηλότερα και τα επίπεδα sFlt-1 υψηλότερα από ό,τι στην ήπια προεκλαμψία.

Οι Woodham και συνεργάτες⁹⁰ σε μια αξιολόγηση μελέτη κατέληξαν στο ότι ο συνδυασμός των επιπέδων βιταμίνης D, μετρομένων στην αρχή του 2^{ου} τριμήνου της εγκυμοσύνης, και του λόγου sFlt-1/PLGF, παρέχει καλύτερη πρόγνωση για εμφάνιση σοβαρής προεκλαμψίας σε σύγκριση με καθένα μεμονωμένα. Συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και αγγειοδραστικών παραγόντων δεν ανευρέθη σε αυτή τη μελέτη. Τέτοια συσχέτιση έχει αναδειχθεί μόνον *in vitro*⁹¹.

Η μελέτη ήταν σημαντική επειδή τα δείγματα ελήφθησαν νωρίς στην εγκυμοσύνη πριν την εμφάνιση κλινικών σημείων προεκλαμψίας και είχαν αποκλειστεί γυναίκες με άλλα νοσήματα που μπορεί να είχαν επηρεάσει τα επίπεδα των δεικτών. Η έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στα επίπεδα της D3 και των αγγειογενετικών δεικτών υποδεικνύει ότι οι δύο παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεση της προεκλαμψίας με ανεξάρτητο τρόπο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρόληψη και αντιμετώπιση της προεκλαμψίας είναι ένα σημαντικό κεφάλαιο στη μαιευτική παθολογία καθώς αφορά στη ζωή και την υγεία πολλών γυναικών και των νεογνών τους.

Μέχρι τώρα η μοναδική φαρμακευτική προληπτική παρέμβαση είναι χορήγηση ασπιρίνης ενώ μοναδική θεραπεία είναι ακόμη ο τοκετός και αφαίρεση του πλακούντα.

Τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D, ο λόγος sFlt-1/PLGF και ο συνδυασμός τους που υπερέρχει, συμβάλλουν στον τομέα της καλύτερης πρόγνωσης. Αλλά και η προοπτική της χρήσης συμπληρώματος βιταμίνης D ως μέσου πρόληψης είναι ενθαρρυντική.

Είναι όμως απαραίτητο να γίνουν περισσότερες προοπτικές μελέτες για τη διαλεύκανση των μηχανισμών αυτής της συσχέτισης των υπεртаσικών διαταραχών κύησης με τη βιταμίνη D και τους αγγειογενετικούς παράγοντες.

SUMMARY

O. Papazachou, I. Dima, N. Panagopoulou, K. Thomopoulos, T. Makris

The role of vitamin D and angiogenic factors sFlt-1 and PLGF in the manifestation of hypertensive disorders in pregnancy

Arterial Hypertension 2022; 31: 180-187.

Hypertensive disorders in pregnancy are frequent and represent a major cause of maternal and neonatal morbidity and mortality. Reliable prognostic and preventive indices are valuable in clinical practice. Vitamin D plays a role in the physiology of pregnancy, mainly by promoting angiogenesis. Vitamin D insufficiency or deficiency in the beginning or the middle of pregnancy are related to increased incidence of preeclampsia. Vitamin D supplementation as a preventive measure of preeclampsia has shown some promising results in several metaanalyses but larger prospective trials are necessary for clinical implementation. The basic mechanism of preeclampsia involves inefficient placentation caused by incomplete remodeling of spiral arteries due to disturbed angiogenesis. This results in an increase of antiangiogenic factors as sFlt-1 (soluble fms like tyrosine kinase 1) and decrease of angiogenic factors as PLGF (Placental Growth Factor). These factors constitute reliable prognostic indices of preeclampsia. The ratio of sFlt-1/PLGF is of special importance since a value of less than 38 is a criterion of ruling out severe preeclampsia for the week after its measurement. The combination of Vitamin D level and sFLT-1/PLGF ratio is a better predictor of preeclampsia than either marker alone.

Key-words: gestational hypertension, preeclampsia, vitamin D, sFlt-1, PLGF

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018; 39: 1-98.
2. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 3165-3241.
3. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, et al. All-cause and cause specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 238-244.
4. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Preeclampsia. *Lancet* 2016; 387: 999-1011.
5. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 263-71.
6. Kiely ME, Wagner CL, Roth DE, et al. Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; 201: 105669.

7. Hu KL, Zhang CX, Chen P, et al. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2022; 14(5): 999.
8. Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia – Pathophysiology and Clinical Presentations: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(14): 1690-1702.
9. McClure JH, Cooper GM, Clutton-Brock TH. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-8: a review. *Br J Anaesth* 2011; 107: 127-32.
10. McDonald SD, Malinowski A, Zhou Q, et al. Cardiovascular sequelae of preeclampsia/eclampsia: A systematic review and meta-analyses. *Am Heart J* 2008; 156: 918-30.
11. McDonald SD, Han Z, Walsh MW, et al. Kidney disease after preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 1026-39.
12. Turbeville HR, Sasser JM. Preeclampsia beyond pregnancy: long-term consequences for mother and child. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 318(6): F1315-26.
13. Cnattingius S, Reilly M, Pawitan Y, et al. Maternal and fetal genetic factors account for most of familial aggregation of preeclampsia: a population-based Swedish cohort study. *Am J Med Genet A* 2004; 130A: 365-71.
14. Moffett A, Chazara O, Colucci F. Maternal allo-recognition of the fetus. *Fertil Steril* 2017; 107: 1269-72.
15. Powe CE, Levine RJ, Karumanchi SA. Preeclampsia, a disease of the maternal endothelium: the role of antiangiogenic factors and implications for later cardiovascular disease. *Circulation* 2011; 123(24): 2856-69.
16. Han C, Chen YY, Dong JF. Prothrombotic state associated with preeclampsia. *Curr Opin Hematol* 2021; 28(5): 323-30.
17. Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res* 2019; 124: 1094-112.
18. Borzychowski AM, Sargent IL, Redman CW. Inflammation and pre-eclampsia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 309-16.
19. Luppi P, Deloia JA. Monocytes of preeclamptic women spontaneously synthesize pro-inflammatory cytokines. *Clin Immunol* 2006; 118: 268-75.
20. Perucci LO, de Castro Pinto KM, da Silva SPG, et al. Longitudinal assessment of leukotriene B4, lipoxin A4, and resolvin D1 plasma levels in pregnant women with risk factors for preeclampsia. *Clin Biochem* 2021; 98: 24-8.
21. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003; 69: 1-7.
22. Ishihara N, Matsuo H, Murakoshi H, et al. Increased apoptosis in the syncytiotrophoblast in human term placentas complicated by either preeclampsia or intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 158-66.
23. Perez-Sepulveda A, Torres MJ, Khoury M, et al. Innate immune system and preeclampsia. *Front Immunol* 2014; 5: 244.
24. Thilaganathan B. Pre-eclampsia and the cardiovascular-placental axis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51(6): 714-7.
25. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril* 2014; 101: 128-33.
26. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 620-33.
27. Salha O, Sharma V, Dada T, et al. The influence of donated gametes on the incidence of hypertensive disorders of pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 14: 2268-77.
28. Salazar MR, Espeche WG, Leiva Sisniegues CE, et al. Nocturnal hypertension and risk of developing early-onset preeclampsia in high-risk pregnancies. *Hypertens Res* 2021; 44(12): 1633-40.
29. Poornima IG, Indaram M, Ross JD, et al. Hyperlipidemia and risk for preeclampsia. *J Clin Lipidol* 2022; 16(3): 253-60.
30. Su X, Liu Y, Li G, et al. Associations of Hypothyroxinemia With Risk of Preeclampsia-Eclampsia and Gestational Hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 777152.
31. Wagner CL, Taylor SN, Johnson DD, et al. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Womens Health (Lond)* 2012; 8(3): 323-40.
32. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 26-34.
33. Schröder-Heurich B, von Hardenberg S, Brodowski L, et al. Vitamin D improves endothelial barrier integrity and counteracts inflammatory effects on endothelial progenitor cells. *Faseb J* 2019; 33: 9142-53.
34. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, et al. Vitamin D status and arterial hypertension: A systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 621-30.
35. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018; 175: 29-43.
36. Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103: 529-32.
37. Barrera D, Avila E, Hernandez G, et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol* 2008; 6: 3.
38. Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol* 2002; 161: 105-14.
39. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 832-72.
40. Weisman Y, Harell A, Edelstein S, et al. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281(5729): 317-9.
41. Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of HOX genes. *Endocr Rev* 2006; 27: 331-55.
42. Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology* 1994; 135(6): 2651-6.
43. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, et al. Role of hormone-

- controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol* 2000; 109(1): 30-3.
44. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: A longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36-43.
 45. Karras SN, Anagnostis P, Annweiler C, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy: The Mediterranean reality. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 864-9.
 46. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A global perspective. *Mayo. Clin Proc* 2013; 88: 720-55.
 47. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1911-30.
 48. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, et al. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes mellitus. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 9 (3): 200-10.
 49. Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, et al. Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am J Perinatol* 2014; 31: 541-6.
 50. Dovnik A, Mujezinović F. The association of vitamin D levels with common pregnancy complications. *Nutrients* 2018; 10: 867.
 51. Van der Pligt P, Willcox J, Szymlek-Gay EA, et al. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: A systematic review. *Nutrients* 2018; 10: 640.
 52. Amegah AK, Klever MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS ONE* 2017; 12: e0173605.
 53. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2013; 346: f1169.
 54. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517-22.
 55. Baker AM, Haeri S, Camargo CA, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5105-9.
 56. Robinson C, Alanis M, Wagner C, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203: 366.
 57. Wei SQ, Audibert F, Hidirolou N, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of preeclampsia. *BJOG* 2012; 119: 832-9.
 58. Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014; 26(6): 438-47.
 59. Pashapour S, Golmohammadlou S, Behrooz-Lak T, et al. Relationship between low maternal vitamin D status and the risk of severe preeclampsia: A case control study. *Pregnancy Hypertens* 2019; 15: 161-5.
 60. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, et al. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3165-7.
 61. Powe CE, Seely EW, Rana S, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* 2010; 56: 758-63.
 62. Yu CK, Ertl R, Skyfta E, et al. Maternal serum vitamin D levels at 11-13 weeks of gestation in preeclampsia. *J Hum Hypertens* 2012; 27: 115-8.
 63. Bomba-Opon DA, Brawura-Biskupski-Samaha R, Kozłowski S, et al. First trimester maternal serum vitamin D and markers of preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27: 1078-9.
 64. Poston L, Briley AL, Seed PT, et al. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): Randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1145-54.
 65. Kalafat E, Sukur YE, Abdi A, et al. Metformin for prevention of hypertensive disorders of pregnancy in women with gestational diabetes or obesity: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 52(6): 706-14.
 66. Chan SY, Susarla R, Canovas D, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta* 2015; 36: 403-9.
 67. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński, R. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? *Nutrients* 2021; 13: 3854.
 68. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr* 2020; 39: 1742-1752.
 69. Khaing W, Vallibhakara SA, Tantrakul V, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients* 2017; 9: 1141.
 70. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2020; 12: 491.
 71. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 7: Cd008873.
 72. Pérez-López FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2015; 103: 1278-88.
 73. Rana S, Burke SD, Karumanchi SA. Imbalances in circulating angiogenic factors in the pathophysiology of preeclampsia and related disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2022; 226(2S): S1019-34.
 74. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003; 111: 649-58.
 75. Zhou Y, McMaster M, Woo K, et al. Vascular endothelial growth factor ligands and receptors that regulate human cytotrophoblast survival are dysregulated in severe preeclampsia and hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Am J Pathol* 2002; 160: 1405-23.
 76. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. *J Clin*

- Endocrinol Metab* 2003; 88: 2348-51.
77. Tsatsaris V, Goffin F, Munaut C, et al. Overexpression of the soluble vascular endothelial growth factor in preeclamptic patients: pathophysiological consequences. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5555-63.
 78. Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor: evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 177-82.
 79. Polliotti BM, Fry AG, Saller DN, et al. Second-trimester maternal serum placental growth factor and vascular endothelial growth factor for predicting severe, early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1266-74.
 80. Karumanchi SA, Epstein FH. Placental ischemia and soluble fms-like tyrosine kinase 1: cause or consequence of preeclampsia? *Kidney Int* 2007; 71: 959-61.
 81. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10705-9.
 82. Lu FX, Longo M, Tamayo E, et al. The effect of over-expression of sFlt-1 on blood pressure and the occurrence of other manifestations of preeclampsia in unrestrained conscious pregnant mice. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(4): 396.e1-7.
 83. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 Feb 12; 350(7): 672-83.
 84. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122-31.
 85. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *N Engl J Med* 2016; 374(1): 13-22.
 86. Cim N, Kurdoglu M, Ege S, et al. An analysis on the roles of angiogenesis-related factors including serum vitamin D, soluble endoglin (sEng), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1), and vascular endothelial growth factor (VEGF) in the diagnosis and severity of late-onset preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30(13): 1602-7.
 87. Leañós-Miranda A, Navarro-Romero CS, Sillas-Pardo LJ, et al. Soluble Endoglin As a Marker for Preeclampsia, Its Severity, and the Occurrence of Adverse Outcomes. *Hypertension* 2019; 74: 991-7.
 88. Walentowicz-Sadlecka M, Domaracki P, Sadlecki P, et al. Assessment of the sFlt-1 and sFlt-1/25(OH)D Ratio as a Diagnostic Tool in Gestational Hypertension (GH), Preeclampsia (PE), and Gestational Diabetes Mellitus (GDM). *Dis Markers* 2019; 2019: 5870239.
 89. Chen X, Xi X, Cui F, et al. Abnormal expression and clinical significance of 25-hydroxyvitamin D and sFlt-1 in patients with preeclampsia. *J Int Med Res* 2019; 47(10): 4673-82.
 90. Woodham PC, Brittain JE, Baker AM, et al. Midgestational maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio as predictors of severe preeclampsia. *Hypertension* 2011; 58(6): 1120-5.
 91. Cardus A, Panizo S, Encinas M, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. *Atherosclerosis* 2009; 204: 85-9.



*Μελέτη της πρωτεΐνης «Υψηλής Κινητικότητας Ομάδα Κουτί 1» σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς και συσχέτισή της με αγγειακούς δείκτες μακρο- και μικροκυκλοφορίας

Α. Λαζαρίδης¹
Α. Μαλλιώρα¹
Ε. Γαβριηλάκη²
Ι. Καρυσούλη-Ταμίσογλου³

Π. Δόλγυρας²
Ν. Κολέτσος¹
Α. Τριανταφύλλου¹
Ε. Γκαλιαγκούση¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωριστεί ο ρόλος της χρόνιας, υποκλινικής φλεγμονής, επαγόμενης από τη φυσική και επίκτητη ανοσία, στην παθογένεση της αρτηριακής υπέρτασης και την πρόκληση αγγειακής βλάβης. Η πρωτεΐνη «υψηλής κινητικότητας ομάδα κουτί 1 (HMGB1)» εντοπίζεται κυρίως στον πυρήνα, ωστόσο σε απάντηση σε ένα ερέθισμα μπορεί να μεταφερθεί στο κυτταρόπλάσμα ή εξωκυττάρια όπου ασκεί πολλαπλές βιολογικές δράσεις. Μεταξύ αυτών, η πρωτεΐνη HMGB1 μπορεί να λειτουργεί ως «μοριακό μοτίβο σχετιζόμενο με βλάβη» που διεγείρει τη φυσική ανοσία και επάγει μία ισχυρή φλεγμονώδη απάντηση. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν δεδομένα για το ρόλο της πρωτεΐνης HMGB1 στην ιδιοπαθή υπέρταση παρ' όλο που μελέτες έχουν δείξει την ενεργό συμμετοχή της στο φλεγμονώδες περιβάλλον της καρδιαγγειακής νόσου. Για το σκοπό αυτό, στην παρούσα μελέτη μετρήθηκαν τα επίπεδα της πρωτεΐνης HMGB1 σε νεοδιαγνωσθέντες υπερτασικούς ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση έναντι νορμοτασικών υγιών εθελοντών και συσχετίστηκαν με αγγειακές παραμέτρους μακροκυκλοφορίας όπως η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου, η περιφερική 24ωρη ΑΠ και η αορτική πίεση καθώς και παραμέτρους μικροκυκλοφορίας όπως η δερματική μικροκυκλοφορία εκτιμώμενη με την τεχνική της «απεικόνισης κοκκιώδους αντίθεσης με λείζερ».

Λέξεις-κλειδιά: μικροκυκλοφορία, ανοσία, απεικόνιση κοκκιώδους αντίθεσης με λείζερ, φλεγμονή, υψηλής κινητικότητας ομάδα κουτί 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι μία εξαιρετικά πολύπλοκη και ετερογενής νόσος στην παθογένεση της οποίας εμπλέκονται πολυάριθμοι μηχανισμοί με πιο σημαντικούς την ενεργοποίηση του συστήματος της ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ)¹. Τα τελευταία χρόνια ωστόσο, έχει αναδειχθεί σημαντικά ο ρόλος της χρόνιας, υποκλινικής φλεγμονής που ενεργοποιείται και συντηρείται από το ανοσοποιητικό σύστημα, ως ένας άλλος κύριος αιτιοπαθογενετικός παράγοντας^{2,3,4}.

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
²Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη ³Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Γενικό Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου» • Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας, 56429, Θεσσαλονίκη, • Τηλ.: +30 2310 991 533, Fax: +30 2310 991 534 • E-mail: eugalant@yahoo.com

Το ανοσιακό σύστημα αποτελείται από τη φυσική ή μη ειδική ανοσία, που αντιπροσωπεύει την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού και την επίκτητη ανοσία που αναπτύσσεται πιο αργά και μεσολαβεί στο όψιμο αλλά και πιο αποτελεσματικό στάδιο άμυνας⁵. Πολυάριθμες μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι αμφότερα τα συστήματα προάγουν τη φλεγμονώδη απάντηση και εμπλέκονται στην παθογένεση της ΑΥ με πιο καλά μελετημένο το σύστημα της επίκτητης ανοσίας^{6,7,8}.

Η πρωτεΐνη «υψηλής κινητικότητας ομάδα κουτί 1» (HMGB1) είναι μία πρωτεΐνη του πυρήνα των ευκαρυωτικών κυττάρων που παράγεται από τα ανοσιακά κύτταρα (μονοκύτταρα, μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα) και εντοπίζεται σε πολυάριθμα όργανα και ιστούς όπως ο λεμφικός ιστός, οι πνεύμονες, η καρδιά, ο σπλήνας, το ήπαρ και οι νεφροί. Επίσης, η πρωτεΐνη HMGB1 διαθέτει τη δυνατότητα να διαπερνά την πυρηνική μεμβράνη, επομένως μπορεί να εντοπίζεται τόσο ενδοπυρηνικά όσο και στο κυτταρόπλασμα με αποτέλεσμα να εμφανίζει μια πληθώρα βιολογικών δράσεων^{9,10}. Ειδικότερα, εντός του πυρήνα, η πρωτεΐνη HMGB1 συνδέεται με το DNA με μη ειδικό τρόπο κι έτσι σταθεροποιεί και διατηρεί τη δομή της χρωματίνης, ενώ επίσης ελέγχει τη μεταγραφή ποικίλων γονιδίων και ρυθμίζει τη δραστηριότητα των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών. Από την άλλη πλευρά, όταν εμφανίζεται ένα ερεθισμα συμπεριλαμβανομένων λοιμωδών παραγόντων και ενδογενών σημάτων κινδύνου όπως π.χ. βακτήρια, ιοί, ο λιποπολυσακχαρίτης ή σε περίπτωση κυτταρικού θανάτου, η πρωτεΐνη HMGB1 μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα ή/και εξωκυττάρια, συνδέεται με ποικίλους υποδοχείς και λειτουργεί ως «μοριακό μοτίβο σχετιζόμενο με βλάβη» (DAMP), με αποτέλεσμα να πυροδοτεί μία πληθώρα σηματοδοτικών μονοπατιών με κυρίαρχο αυτό της παραγωγής προ-φλεγμονωδών κυταροκινών και χημειοκινών από τα κύτταρα της φυσικής ανοσίας¹⁰. Συνεπώς, η πρωτεΐνη HMGB1 έχει τη δυνατότητα να επάγει μια ισχυρή φλεγμονώδη απάντηση. Κατ' επέκταση, πολυάριθμες μελέτες μέχρι σήμερα έχουν αναδείξει τον ενεργό και σημαντικό ρόλο που κατέχει η HMGB1 στην παθοφυσιολογία και το φλεγμονώδες περιβάλλον της καρδιαγγειακής νόσου συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, των οξέων στεφανιαίων συνδρόμων, της καρδιακής υπερτροφίας και της καρδιακής ανεπάρκειας^{11,12}.

Παρά τη στενή σχέση της πρωτεΐνης HMGB1 με τη φλεγμονή στην καρδιαγγειακή νόσο, επί του παρόντος, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της στην ιδιοπαθή ΑΥ και τα διαθέσιμα δεδομένα αφορούν μόνο περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης. Για το λόγο αυτό, στην παρούσα μελέτη μετρήσαμε τα επίπεδα της πρωτεΐνης HMGB1 σε μη θεραπευόμενους ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ιδιοπαθή ΑΥ και τα συγκρίναμε με τα επίπεδα HMGB1 σε νορμοτασικά, υγιή άτομα. Επιπρόσθετα έγινε μία προσπάθεια να συσχετιστούν τα επίπεδα της πρωτεΐνης HMGB1 με αγγειακές παραμέτρους μακροκυκλοφορίας όπως η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ιατρείου, η 24ωρη περιφερική ΑΠ και η αορτική ΑΠ καθώς και παραμέτρους μικροκυκλοφορίας συμπεριλαμβανομένης της δερματικής μικροκυκλοφορίας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Στην παρούσα μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς που επισκέφθηκαν το Κέντρο Αριστείας για την Υπέρταση του Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου» καθώς και υγιείς εθελοντές.

Η διάγνωση της ιδιοπαθούς ΑΥ τέθηκε με βάση τις μετρήσεις ΑΠ ιατρείου και τις μετρήσεις από την 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ και σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης¹. Η 24ωρη καταγραφή της ΑΠ έγινε με τη συσκευή Mobil-O-Graph NG (IEM, Stolberg, Germany). Η συσκευή προγραμματίστηκε να μετράει την ΑΠ κάθε 20 λεπτά κατά τη διάρκεια της ημέρας (7:00-22:59) και κάθε 30 λεπτά κατά τη διάρκεια της νύχτας (23:00 με 06:59). Στη συνέχεια, οι τιμές της ΑΠ επαναπροσδιορίστηκαν με βάση τις πραγματικές ώρες ύπνου των συμμετεχόντων. Κάθε καταγραφή θεωρήθηκε έγκυρη μόνο εφόσον >70% των μετρήσεων ήταν έγκυρες. Από την ανάλυση, προέκυψαν οι μέσες τιμές περιφερικής συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ) και διαστολικής ΑΠ (ΔΑΠ) 24ώρου, ημέρας, νύχτας καθώς και οι αντίστοιχες τιμές των αορτικών πιέσεων. Η δευτεροπαθής ΑΥ, σε ασθενείς με υπόνοια από τον αρχικό κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο, αποκλείστηκε με περαιτέρω παρακλινικές και απεικονιστικές εξετάσεις.

Σε όλους τους συμμετέχοντες διενεργήθηκε βασικός εργαστηριακός έλεγχος συμπεριλαμβανομένων γενικής αίματος, βιοχημικού προφίλ (ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο, LDH, AST, ALT) και λιπιδαιμικού προφίλ (ολική χοληστερόλη, LDL χο-

ληστερόλη, HDL χοληστερόλη, τριγλυκερίδια). Ακολούθως, προσδιορίστηκε η πρωτεΐνη HMGB1 σε φλεβικό αίμα (ορό) με τη μέθοδο ELISA.

Τέλος, σε όλους τους συμμετέχοντες εκτιμήθηκε η δερματική μικροκυκλοφορία με την τεχνική της «απεικόνισης κοκκιώδους αντίθεσης με λέιζερ» (Laser Speckle Contrast Imaging, LSCI). Η βασική αρχή της τεχνικής LSCI περιλαμβάνει την ακτινοβολήση ενός τμήματος του δερματικού ιστού με μία υπέρυθρη, συνεκτική δέση φωτός λέιζερ. Οι ακτίνες που ανακλώνται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια που κινούνται διαρκώς στο τμήμα του δέρματος που ακτινοβολείται, προσλαμβάνονται από τον αισθητήρα μίας κάμερας υψηλής ευκρίνειας και ταχύτητας και δημιουργούν ένα παρεμβατικό, δυναμικό μοτίβο από φωτεινές και σκοτεινές περιοχές που ονομάζεται μοτίβο κοκκίωσης (speckle pattern). Οι συνεχείς μεταβολές αυτού του μοτίβου ποσοτικοποιούνται με τη βοήθεια ειδικών εξισώσεων με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός δισδιάστατου χάρτη της δερματικής μικροαγγειακής άρδευσης^{13,14}. Η τεχνική LSCI δίνει τη δυνατότητα της δυναμικής εκτίμησης της δερματικής μικροκυκλοφορίας, σε σχεδόν αληθινό χρόνο, με μεγάλη χωρική και χρονική ανάλυση και σε μεγάλο τμήμα του δερματικού ιστού. Επίσης, στο παρόν πρωτόκολλο η τεχνική LSCI συνδυάστηκε με τη δοκιμασία της μετα-αποφρακτικής αντιδραστικής υπεραιμίας (Post-occlusive Reactive Hyperemia, PORH), γεγονός που έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει σημαντικά την επαναληψιμότητα της τεχνικής¹⁵. Η δοκιμασία PORH είναι ένα πιστοποιημένο τεστ αντιδραστικότητας (reactivity test) των μικρών αγγείων που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των σχετικών μεταβολών της άρδευσης της δερματικής μικροκυκλοφορίας σε συνδυασμό τόσο με την τεχνική λέιζερ doppler όσο και με την τεχνική LSCI καθώς, επί του παρόντος, καμία τεχνική λέιζερ δεν παρέχει μία ακριβή μέτρηση της αιματικής ροής σε απόλυτη τιμή (δερματική αιματική ροή σε ml/min αναφορικά με τον όγκο ή το βάρος του ιστού). Η PORH συνίσταται στην αύξηση της δερματικής αιματικής ροής που προκαλείται μετά την αιφνίδια άρση μίας σύντομης αρτηριακής απόφραξης^{16,14}. Ειδικότερα, η PORH περιλαμβάνει τρεις χρονικές περιόδους: α) τη βασική κατάσταση ηρεμίας, β) την περίοδο ισχαιμίας που προκαλείται από την απόφραξη της βραχιονίου αρτηρίας, και γ) την κορύφωση της άρδευσης που συμβαίνει εντός ολίγων δευτερολέπτων από την άρση της απόφρα-

ξης και η οποία ακολουθείται από μία περίοδο παρατεταμένης υπεραιμίας μέχρι την επάνοδο πάλι στη βασική κατάσταση ηρεμίας.

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες παράμετροι της δερματικής μικροκυκλοφορίας, όπως αυτές υπολογίστηκαν με ειδικό λογισμικό: 1) η ποσοστιαία αύξηση της άρδευσης της δερματικής μικροκυκλοφορίας από τη βασική κατάσταση ηρεμίας στη μέγιστη υπεραιμική τιμή (base to peak flux, %) και 2) το εύρος της PORH (PORH amplitude) που υπολογίστηκε ως η μέγιστη μείον την ελάχιστη δερματική αγγειακή αγωγιμότητα (Cutaneous Vascular Conductance, CVC). Η CVC υπολογίστηκε ως η μέση άρδευση σε κάθε χρονική περίοδο της PORH εκφρασμένη σε αυθαίρετες μονάδες άρδευσης (Laser Speckle Perfusion Units, LSPUs) διαιρεμένη προς τη μέση ΑΠ (LSPUs/mmHg).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά συμμετείχαν στη μελέτη 80 άτομα, εκ των οποίων 55 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη ιδιοπαθή ΑΥ χωρίς αγωγή και καρδιαγγειακές συννοσηρότητες και 25 υγιείς νορμοτασικοί που αποτέλεσαν την ομάδα ελέγχου. Στην ομάδα των υπερτασικών ασθενών το ποσοστό των ανδρών ήταν 70,9% έναντι 60% στην ομάδα ελέγχου. Επίσης, οι υπερτασικοί ασθενείς δεν παρουσίασαν διαφορές ως προς τα υπόλοιπα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας ($49,7 \pm 8,9$ vs $48,3 \pm 8,9$), του δείκτη μάζας σώματος ($28,8 \pm 4,3$ vs $27,2 \pm 4,4$) και του καπνίσματος ($50,9$ vs 32%) (Πίνακας 1). Ακόμη, δεν παρουσιάστηκαν διαφορές στις βασικές παραμέτρους του βιοχημικού ελέγχου, συμπεριλαμβανομένων της γλυκόζης πλάσματος, της νεφρικής λειτουργίας και του λιπιδαιμικού προφίλ (Πίνακας 1). Όπως ήταν αναμενόμενο, οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές ΑΠ ιατρείου, περιφερικής ΣΑΠ και ΔΑΠ 24ώρου, ημέρας και νύχτας καθώς και τις αντίστοιχες τιμές της αορτικής ΑΠ (Πίνακας 1).

Όσον αφορά τη μέτρηση της HMGB1, οι υπερτασικοί ασθενείς παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα HMGB1 σε σχέση με τους υγιείς νορμοτασικούς ($3,25 \pm 1,5$ vs $1,76 \pm 1,2$ ng/ml, $p < 0,001$) (Εικόνα 1). Στη συνέχεια, τα επίπεδα HMGB1 συσχετίστηκαν με αγγειακές παραμέτρους στο σύνολο του πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, διαπιστώθηκε

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

	Υπερτασικοί χωρίς θεραπεία (N=55)	Υγιείς νορμοτασικοί (N=25)	Γυναίκες p
Άρρεν φύλο, N (%)	39 (70,9%)	15 (60%)	0,334
Κάπνισμα, ναι, N (%)	28 (50,9%)	8 (32%)	0,115
Ηλικία (έτη)	49,7 ± 8,9	48,3 ± 8,9	0,530
ΔΜΣ (kg/m ²)	28,8 ± 4,3	27,2 ± 4,4	0,133
Γλυκόζη (mg/dl)	86,3 ± 7,4	86,4 ± 8,2	0,978
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	211,4 ± 40,1	196,7 ± 36,6	0,123
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	108,0 (79,0 – 148,5)	96,0 (79,0 – 110,0)	0,304
HDL (mg/dl)	46,2 ± 11,8	45,6 ± 8,9	0,823
LDL (mg/dl)	140,1 ± 36,2	130,0 ± 30,5	0,229
ΣΑΠ ιατρείου (mmHg)	153,3 ± 14,4	118,3 ± 11,4	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου (mmHg)	99,9 ± 9,9	75,0 ± 8,5	<0,001
24ωρη περιφερική ΣΑΠ (mmHg)	145,8 ± 10,8	117,0 ± 6,4	<0,001
24ωρη περιφερική ΔΑΠ (mmHg)	96,8 ± 9,4	75,2 ± 5,1	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	149,0 ± 10,2	120,4 ± 7,8	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	99,5 ± 9,4	77,9 ± 5,5	<0,001
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	135,2 ± 15,7	108,0 ± 6,8	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	87,2 ± 11,4	68,2 ± 7,7	<0,001
24ωρη αορτική ΣΑΠ (mmHg)	145,3 ± 14,7	117,8 ± 9,7	<0,001
24ωρη αορτική ΔΑΠ (mmHg)	98,4 ± 9,6	76,4 ± 5,0	<0,001
Αορτική ΣΑΠ ημέρας (mmHg)	146,6 ± 13,3	119,7 ± 9,8	<0,001
Αορτική ΔΑΠ ημέρας (mmHg)	101,5 ± 9,4	79,2 ± 5,7	<0,001
Αορτική ΣΑΠ νύχτας (mmHg)	140,4 ± 22,1	112,7 ± 13,2	<0,001
Αορτική ΔΑΠ νύχτας (mmHg)	89,2 ± 12,1	68,7 ± 7,2	<0,001

* ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση.

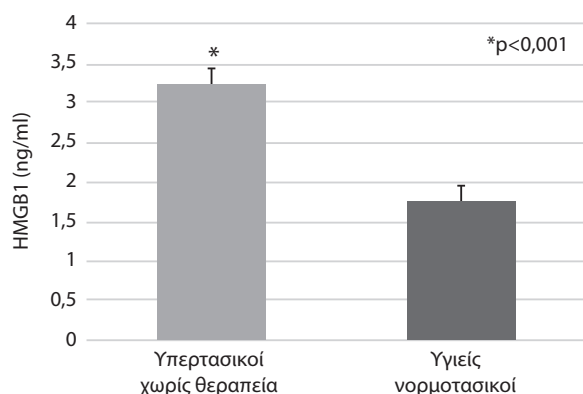
μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HMGB1 και της ΑΠ ιατρείου (ΣΑΠ: $r=0,420$, ΔΑΠ: $r=0,378$), της 24ωρης περιφερικής ΑΠ (ΣΑΠ: $r=0,367$, ΔΑΠ: $r=0,354$), περιφερικής ΑΠ ημέρας (ΣΑΠ: $r=0,391$, ΔΑΠ: $r=0,381$) και νύχτας (ΣΑΠ: $r=0,323$, ΔΑΠ: $r=0,283$) (Πίνακας 2). Ακόμη, τα επίπεδα HMGB1 συσχετίστηκαν θετικά με την 24ωρη αορτική ΑΠ (ΣΑΠ: $r=0,325$, ΔΑΠ: $r=0,371$), την αορτική ΑΠ ημέρας (ΣΑΠ: $r=0,353$, ΔΑΠ:

$r=0,402$) και νύχτας (ΣΑΠ: $r=0,155$, ΔΑΠ: $r=0,296$) (Πίνακας 2). Τέλος, τα επίπεδα HMGB1 παρουσίασαν σημαντική αρνητική συσχέτιση με τις παραμέτρους της δερματικής μικροκυκλοφορίας και ειδικότερα της ποσοστιαίας αύξησης της άρδευσης της δερματικής μικροκυκλοφορίας από τη βασική κατάσταση ηρεμίας στη μέγιστη υπεραιμική τιμή ($r=-0,247$, $p<0,05$) και του εύρους της PORH ($r=-0,225$, $p<0,01$) (Εικόνα 2).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη μετρήσαμε τα επίπεδα της πρωτεΐνης HMGB1 σε ένα δείγμα υπερτασικών ασθενών με πρόσφατη διάγνωση ιδιοπαθούς ΑΥ χωρίς θεραπεία και τα συγκρίναμε με αυτά υγιών νορμοτασικών ατόμων. Επιπρόσθετα συσχετίσαμε τα επίπεδα HMGB1 με αγγειακές παραμέτρους της μακρο- και μικροκυκλοφορίας.

Ως αποτέλεσμα διαπιστώθηκαν σημαντικά αυξημένα επίπεδα HMGB1 στους υπερτασικούς ασθενείς έναντι υγιών νορμοτασικών. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη μέχρι σήμερα στην οποία μετρώνται τα επίπεδα HMGB1 σε υπερτασικούς ασθενείς και



Εικόνα 1. Σύγκριση των επιπέδων HMGB1 στους δύο πληθυσμούς της μελέτης.

Πίνακας 2. Συσχέτιση του HMGB1 με παραμέτρους της αρτηριακής πίεσης

	Συντελεστής συσχέτισης	p
<i>HMGB1</i>		
ΣΑΠ ιατρείου	0,420	<0,001
ΔΑΠ ιατρείου	0,378	0,001
24ωρη περιφερική ΣΑΠ	0,367	0,001
24ωρη περιφερική ΔΑΠ	0,354	0,001
Περιφερική ΣΑΠ ημέρας	0,391	<0,001
Περιφερική ΔΑΠ ημέρας	0,381	0,004
Περιφερική ΣΑΠ νύχτας	0,323	0,011
Περιφερική ΔΑΠ νύχτας	0,283	<0,001
24ωρη αορτική ΣΑΠ	0,325	0,003
24ωρη αορτική ΔΑΠ	0,371	0,001
Αορτική ΣΑΠ ημέρας	0,353	0,001
Αορτική ΔΑΠ ημέρας	0,402	<0,001
Αορτική ΣΑΠ νύχτας	0,155	0,043
Αορτική ΔΑΠ νύχτας	0,296	0,008

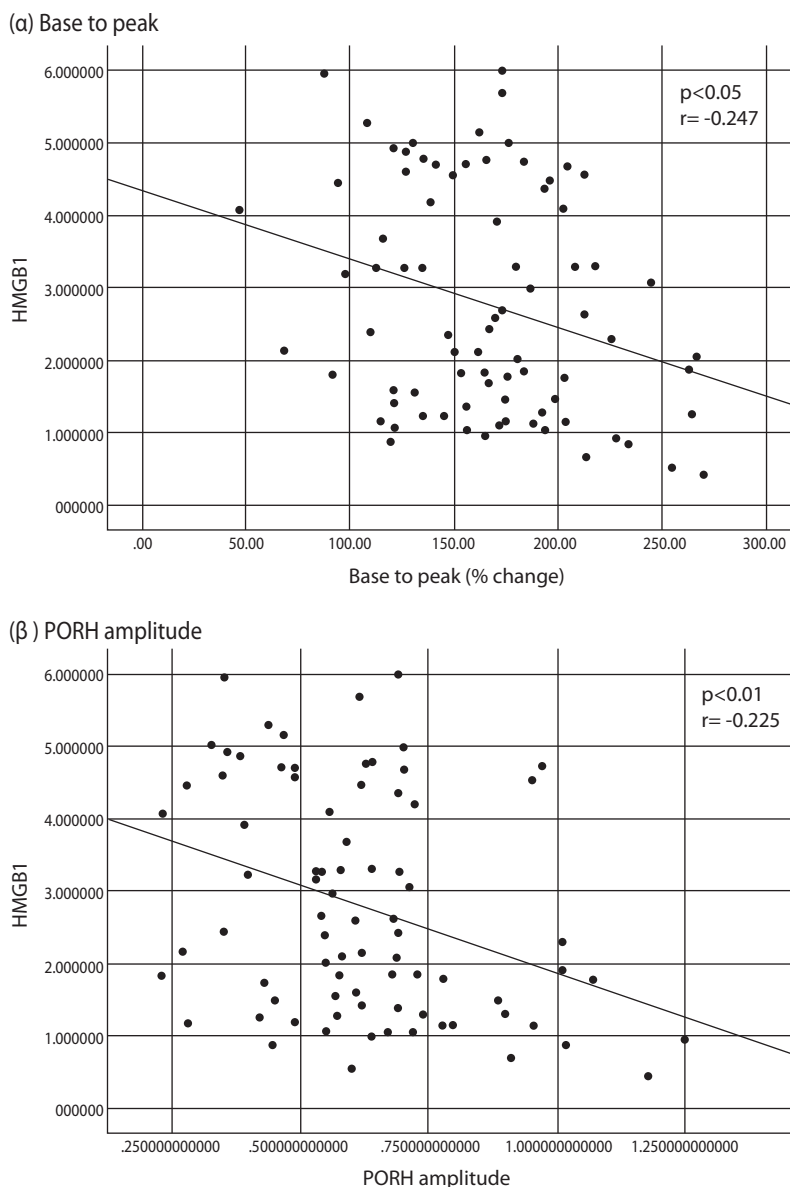
* ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση.

διαπιστώνεται ότι είναι σημαντικά αυξημένα. Το παρόν εύρημα ενισχύει την επικρατούσα θεωρία που υποστηρίζει τα τελευταία χρόνια ότι η φλεγμονή, επαγόμενη από την ανοσία, αποτελεί σημαντικό παθογενετικό παράγοντα της υπέρτασης ήδη από τα πολύ πρώιμα στάδια. Πιο συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ότι συγκεκριμένα ερεθίσματα όπως η αγγειοτενσίνη II, η αλδοστερόνη και η αυξημένη πρόσληψη άλατος, ενεργοποιούν το ΣΝΣ, γεγονός το οποίο οδηγεί σε μικρή αύξηση της ΑΠ και κατ' επέκταση ιστική βλάβη. Η βλάβη αυτή προκαλεί την απελευθέρωση πολυάριθμων ενδο- ή εξωκυττάρων μορίων DAMPs, στα οποία συμπεριλαμβάνεται μεταξύ άλλων η πρωτεΐνη HMGB1. Υπό κανονικές συνθήκες, τα DAMPs λειτουργούν ως ένα «σήμα κινδύνου», που προειδοποιεί τον οργανισμό να ενεργοποιήσει τη φυσική και κατ' επέκταση την επίκτητη ανοσία. Ωστόσο, στο μικροπεριβάλλον της ΑΥ, έχει παρατηρηθεί μία εκσεσημασμένη παραγωγή DAMPs που οδηγεί σε παρατεταμένη ενεργοποίηση της φυσικής ανοσίας, προαγωγή της φλεγμονώδους απόκρισης και τελικά την εγκατάσταση αγγειακής δυσλειτουργίας και βλάβης στα όργανα-στόχους^{17,6,18}. Στο πλαίσιο αυτό, επιβεβαιώνεται η αυξημένη παραγωγή HMGB1 από τα πρώιμα στάδια της υπέρτασης.

Επί του παρόντος, δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τον ρόλο της πρωτεΐνης HMGB1 στην ιδιοπαθή υπέρταση. Σε ένα πειραματικό μοντέλο επα-

γόμενης από την αγγειοτενσίνη II υπέρτασης, φάνηκε ότι η αγγειοτενσίνη II οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή HMGB1 και κατ' επέκταση αυξημένη ενεργοποίηση του υποδοχέα Toll-like 4 (TLR4) και εγκατάσταση φλεγμονής στο νεφρικό παρέγχυμα. Αντιθέτως, ο αποκλεισμός του υποδοχέα TLR4 και της HMGB1 οδήγησε σε σημαντική υποχώρηση της νεφρικής φλεγμονής, γεγονός που ενισχύει τον ρόλο της οδού HMGB1-TLR4 στην εγκατάσταση φλεγμονής, μεσολαβούμενης από την αγγειοτενσίνη II¹⁹. Πέραν αυτού, δεν υπάρχουν άλλα δεδομένα στην ιδιοπαθή υπέρταση. Αντιθέτως, ανιχνεύονται μελέτες που υποστηρίζουν τη σημασία της πρωτεΐνης HMGB1 στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης πιθανότατα πάλι μέσω της σηματοδοτικής οδού των υποδοχέων TLRs^{20,21}. Εκτός αυτού, στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμα δεδομένα που υποστηρίζουν τον κριτικό ρόλο που έχει η πρωτεΐνη HMGB1 στην εγκατάσταση φλεγμονής στην καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης της αθηροσκλήρωσης και της μυοκαρδιακής ισχαιμίας^{12,11}.

Σε μία προσπάθεια περαιτέρω διερεύνησης του ρόλου της πρωτεΐνης HMGB1, συσχετίστηκαν τα επίπεδα HMGB1 με παραμέτρους μακροαγγειακής λειτουργίας. Ως αποτέλεσμα διαπιστώθηκε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων HMGB1 και όλων των παραμέτρων της ΑΠ συμπεριλαμβανομένης της ΑΠ ιατρείου, της περιφερικής ΑΠ 24ώρου, ημέρας και νύχτας καθώς επίσης και των αντίστοιχων τιμών της αορτικής ΑΠ. Το γεγονός αυτό επισημαίνει την πολύ στενή σχέση ανάμεσα στην ΑΠ και την HMGB1, σύμφωνα με την αυξημένη παραγωγή DAMPs στο υπέρτατικό μικροπεριβάλλον. Επίσης, διαπιστώθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της πρωτεΐνης HMGB1 και παραμέτρων μικροαγγειακής λειτουργίας, ειδικότερα της μικροκυκλοφορίας του δέρματος όπως αυτή εκτιμήθηκε με την τεχνική LSCI σε συνδυασμό με τη δοκιμασία PORH. Το γεγονός αυτό ενισχύει τον παθογενετικό ρόλο της HMGB1 στην ανάπτυξη αγγειακής δυσλειτουργίας και πιο συγκεκριμένα, ενδοθηλιακής μικροαγγειακής βλάβης στην μικροκυκλοφορία του δέρματος. Στο πλαίσιο αυτό και σύμφωνα με τη δική μας παρατήρηση, πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει τη συμμετοχή της πρωτεΐνης HMGB1 στην εγκατάσταση μικροαγγειακής φλεγμονής, την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων και την εμφάνιση ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας^{22,23}.



Εικόνα 2. Συσχέτιση των επιπέδων HMGB1 με τις παραμέτρους της δερματικής μικροκυκλοφορίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η χρόνια φλεγμονή που πυροδοτείται και συντηρείται από τη φυσική και την επίκτητη ανοσία αποτελεί έναν σημαντικό παθογενετικό μηχανισμό της υπέρτασης. Η πρωτεΐνη HMGB1 αποτελεί ένα μόριο DAMP με ποικίλες βιολογικές δράσεις, η σημαντικότερη εκ των οποίων είναι η πρόκληση ισχυρής φλεγμονώδους απάντησης. Τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί ο ενεργός της ρόλος στην πρόκληση φλεγμονής στην καρδιαγγειακή νόσο, ωστόσο δεδομένα από τα επίπεδα και τη σημασία της

στην ιδιοπαθή ΑΥ απουσιάζουν. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκαν αυξημένα επίπεδα HMGB1 σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ χωρίς θεραπεία τα οποία συσχετίζονται τόσο με αγγειακούς δείκτες μακροκυκλοφορίας όπως είναι όλες οι τιμές ΑΠ ιατρείου, περιπατητικής και αορτικής ΑΠ όσο και με αγγειακές παραμέτρους μικροκυκλοφορίας όπως είναι η δερματική μικροκυκλοφορία. Απαιτούνται περισσότερα δεδομένα προκειμένου να εξακριβωθεί ο ρόλος της πρωτεΐνης HMGB1 στο υπερτασικό μικροπεριβάλλον.

SUMMARY

A. Lazaridis, A. Malliora, E. Gavriilaki, I. Karyofylli-Tamisoglou, P. Dolgyras, N. Koletsos, A. Triantafyllou, E. Gkaliagkousi

A study of "High Mobility Group Box 1" Protein in newly diagnosed hypertensive patients and its correlation with vascular indices of Macro- and Microcirculations

Arterial Hypertension 2022; 31: 188-194.

During the last years, it has been recognized that chronic subclinical inflammation, stimulated by both innate and adaptive immunity, has a central role in the pathogenesis of arterial hypertension and vascular damage. High mobility group box 1 (HMGB1) is mainly located in the nucleus, however, in response to several stimuli, it can be translocated in the cytoplasm or extracellularly, therefore exerting a handful of biological actions. Among them, HMGB1 may act as a damage-associated molecular pattern that stimulates innate immunity and induces a strong inflammatory response. Up to now, no data exists regarding the role of HMGB1 in essential hypertension, even though multiple studies have shown its active participation in the inflammatory environment of cardiovascular disease. For this purpose, in the present study we measured levels of HMGB1 in newly diagnosed hypertensive patients with essential hypertension and compared them to those of healthy normotensive individuals. We also correlated levels of HMGB1 with vascular parameters of macrocirculation including office blood pressure (BP), ambulatory BP and aortic BP as well as with parameters of microcirculation including cutaneous microcirculation as assessed with laser speckle contrast imaging.

Key-words: microcirculation, immunity, laser speckle contrast imaging, inflammation, high mobility group box 1

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
- Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19(8): 517-32.
- Bomfim GF, Rodrigues FL, Carneiro FS. Are the innate and adaptive immune systems setting hypertension on fire? *Pharmacol Res* 2017; 117: 377-93.
- Lazaridis A, Gavriilaki E, Douma S, Gkaliagkousi E. Toll like receptors in the pathogenesis of essential hypertension. A forthcoming immune driven theory in full effect. *Int J Mol Sci* 2021; 22(7): 3451.
- Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol* 2018; 14(s2): 1-10.
- Caillon A, Schiffrin EL. Role of Inflammation and Immunity in Hypertension: Recent Epidemiological, Laboratory, and Clinical Evidence. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(3): 21.
- Norlander AE, Madhur MS, Harrison DG. The immunology of hypertension. *J Exp Med* 2018; 215(2): 719.
- Chrysanthopoulou A, Gkaliagkousi E, Lazaridis A, et al. Angiotensin II triggers release of neutrophil extracellular traps, linking thromboinflammation with essential hypertension. *JCI Insight* 2021; 6(18).
- Yang H, Antoine DJ, Andersson U, Tracey KJ. The many faces of HMGB1: molecular structure-functional activity in inflammation, apoptosis, and chemotaxis. *J Leukoc Biol* 2013; 93(6): 865-73.
- Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med* 2022; 54(2): 91-102.
- Wahid A, Chen W, Wang X, Tang X. High-mobility group box 1 serves as an inflammation driver of cardiovascular disease. *Biomed Pharmacother* 2021; 139: 111555.
- Li W, Sama AE WH. Role of HMGB1 in cardiovascular diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 6(2): 130-5.
- Briers D, Duncan DD, Hirst E, et al. Laser speckle contrast imaging: theoretical and practical limitations. *J Biomed Opt* 2013; 18(6): 066028.
- Roustit M, Cracowski JL. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci* 2013; 34(7): 373-84.
- Roustit M, Millet C, Blaise S, Dufournet B, Cracowski JL. Excellent reproducibility of laser speckle contrast imaging to assess skin microvascular reactivity. *Microvasc Res* 2010; 80(3): 505-11.
- Roustit M, Cracowski J. Non-invasive Assessment of Skin Microvascular Function in Humans: An Insight Into Methods. *Microcirculation* 2011; 19(1): 47-64.
- Oneeb M, Mian R, Paradis P, Schiffrin EL. Innate Immunity in Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2014; 16(2): 413.
- Sollinger D, Eißler R, Lorenz S, et al. Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signalling modulates blood pressure in l-NAME-induced hypertension. *Cardiovasc Res* 2014; 101(3): 464-72.
- Nair AR, Ebenezer PJ, Saini Y, Francis J. Angiotensin II-induced hypertensive renal inflammation is mediated through HMGB1-TLR4 signaling in rat tubulo-epithelial cells. *Exp Cell Res* 2015; 335(2): 238-47.
- Li WJ, Hu K, Yang JP, et al. HMGB1 affects the development of pulmonary arterial hypertension via RAGE. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; 21(17): 3950-8.
- Hsieh M-CW, Wang W-T, Yeh J-L, et al. The Potential Application and Promising Role of Targeted Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *Biomedicines* 2022; 10(6): 1415.
- Zhao MJ, Jiang HR, Sun JW, et al. Roles of RAGE/ROCK1 Pathway in HMGB1-Induced Early Changes in Barrier Permeability of Human Pulmonary Microvascular Endothelial Cell. *Front Immunol* 2021; 12: 1-12.
- Mi L, Zhang Y, Xu Y, et al. HMGB1/RAGE pro-inflammatory axis promotes vascular endothelial cell apoptosis in limb ischemia/reperfusion injury. *Biomed Pharmacother* 2019; 116(324): 109005.



Προοπτική μελέτη της επίδρασης των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία στη ΧΝΝ

**Α. Βαγκοπούλου
Ι. Κοντογιώργος
Σ. Τζιμίκας**

**Ν. Χαντάντ
Δ. Μακρίδης
Δ. Καρασαββίδου**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Την τελευταία δεκαετία οι κατευθυντήριες οδηγίες από την Πανευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης συστήνουν τις αντιοξειδωτικές θεραπείες προκειμένου να μειωθεί η παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου και το οξειδωτικό στρες. Τα φλαβονοειδή αποτελούν την κύρια κατηγορία των πολυφαινόλων με αντιοξειδωτική και αντιυπερτασική δράση. Η αντιυπερτασική δράση περιλαμβάνει κυρίως την προστασία του ενδοθηλίου, την καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση και αναστολή του συμπαθητικού συστήματος. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η προοπτική μελέτη της επίδρασης των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σταδίου I-IV με την λήψη συμπληρωμάτων διατροφής, πλούσιων σε πολυφαινόλες.

 **Key-words:** φλαβονοειδή, χρόνια νεφρική νόσος, αρτηριακή σκληρία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος φλαβονοειδή αναφέρεται σε πολλές φυτικές ενώσεις με μια κοινή βασική δομή, το φαινυλοχρωμάνιο, το οποίο επιτρέπει τη δημιουργία πολλαπλών υποκατηγοριών φλαβονοειδών, όπως των φλαβονολών, των φλαβονών, των κατεχινών, των ανθοκυανιδινών, των ισοφλαβονών, των διυδροφλαβονολών και των χαλκόνων. Διάφορες ποσότητες αυτών των ενώσεων βρίσκονται μεταξύ άλλων σε λαχανικά, φρούτα, ξηρούς καρπούς, μπαχαρικά, βότανα, κόκκινο κρασί και τσάι¹. Τα φλαβονοειδή είναι μια από τις κύριες κατηγορίες πολυφαινόλων, οι οποίες έχουν πολλές φαρμακευτικές δραστηριότητες καθώς και αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και καρδιοπροστατευτική ιδιότητα². Επιπλέον μελέτες στηρίζουν τη διουρητική δράση των φλαβονοειδών μέσω της νατριούρησης καθώς και την αντιδιαβητική ιδιότητά τους³. Ερευνητές συσχέτισαν τις πλειοτροπικές δράσεις των φλαβονοειδών στο αγγειακό τοί-

χωμα και την αρτηριακή σκληρία, που αντιπροσωπεύει έναν σημαντικό δείκτη της αγγειακής σκλήρυνσης των αγγείων, και πιθανά έναν ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου⁴. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) σταδίου I-IV με την λήψη συμπληρωμάτων διατροφής, πλούσιων σε πολυφαινόλες.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη αποτελεί μια παρεμβατική προοπτική κλινική δοκιμή που διενεργήθηκε στη νεφρολογική κλινική «Χ. Κατσίνας» του ΓΝ Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο». Εντάχθηκαν ασθενείς που επισκέφτηκαν τα εξωτερικά ιατρεία της νεφρολογικής κλινικής κατά το χρονικό διάστημα 11/2021 έως 04/2022, ενώ η παρακολούθηση των ασθενών ολοκληρώθηκε τον 07/2022. Τα κριτήρια εισαγωγής των ασθενών στη

Νεφρολογικό Τμήμα «Χ. Κατσίνας», Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας, «Μποδοσάκειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Δέσποινα Καρασαββίδου, MD, MSc, PhD, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος • Νεφρολογική κλινική «Χ. Κατσίνας» «Μποδοσάκειο», Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας • Τηλ./Fax: 2463351455 • E-mail: karasavvidou@yahoo.gr

μελέτη ήταν τα κάτωθι: α) ηλικία άνω των 18 ετών, β) επαρκές γνωστικό και νοητικό επίπεδο γ) αρτηριακής υπέρτασης, ή επίπεδα ΑΠ >140/90, δ) ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, ε) χρόνια νεφρική νόσος σταδίου I-IV. Τα κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη καθορίστηκαν ως εξής: α) χρόνια κολπική μαρμαρυγή, β) συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III-IV, γ) οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή επεισόδιο στηθάγχης τους τελευταίους 3 μήνες, δ) ψυχιατρική νόσος, ε) ανοϊκή συνδρομή, στ) ενεργός κακοήθεια, ζ) κατάχρηση αλκοόλ, η) αδυναμία έγγραφης συγκατάθεσης, θ) αναφερόμενη αλλεργική αντίδραση στα φλαβονοειδή. Όλοι οι ασθενείς δήλωσαν εγγράφως και έπειτα από εκτενή ενημέρωση τη συγκατάθεσή τους για συμμετοχή στη μελέτη και ακολούθως έλαβαν συμπλήρωμα διατροφής πλούσιο σε φαινόλες (200 mg) σε στέρεα μορφή, με οδηγία λήψης μία δόση του συμπληρώματος ημερησίως για διάστημα 3 μηνών. Οι παρεμβάσεις της μελέτης και η γραπτή συγκατάθεση του ασθενούς διεξήχθησαν σε συμφωνία με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

Οι ασθενείς που δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην κλινική δοκιμή επισκέφτηκαν την κλινική μας με τουλάχιστον 2 επισκέψεις κατά την ένταξή τους στη μελέτη και 3 μήνες μετά. Και στις 2 επισκέψεις, υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση και εργαστηριακό έλεγχο, διενεργήθηκε μέτρηση των παραμέτρων αρτηριακής σκληρίας με χρήση του μηχανήματος Sphygmocor. Επιπρόσθετα, έγινε προσδιορισμός τριών δεικτών οξειδωτικού στρες (ολικές φαινόλες, ολική αντιοξειδωτική ικανότητα πλάσματος, μέτρηση πρωτεϊνικών καρβονυλίων).

Προσδιορισμός της αρτηριακής σκληρίας

Πρόκειται για μια σχετικά απλή και μη επεμβατική τεχνική με το μηχανήμα Sphygmocor. Η λογική πίσω από την μέτρηση των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας έγκειται στα εξής: Η υπέρταση προκαλεί λειτουργικές και δομικές αλλαγές στα τοιχώματα των αγγείων, οι οποίες έχουν επίπτωση στην ενδοτικότητα τους με αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής σκληρίας και επομένως του καρδιαγγειακού κινδύνου και της θνητότητας. Από την άλλη, οι κλινικές συνέπειες της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας είναι η αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, η μείωση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και η διεύρυνση της πίεσης σφυγμού (διαφορικής πίεσης). Η

σκληρυνση των αρτηριακών τοιχωμάτων, που επιδεινώνεται με την αύξηση της ηλικίας λόγω μειωμένης παραγωγής ελαστίνης και κολλαγόνου, μεταβάλλει την ελαστικότητα οδηγώντας σε αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης. Σήμερα έχουμε στη διάθεσή μας αρκετούς δείκτες εκτίμησης της αρτηριακής σκληρίας. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος, η «χρυσή σταθερά» όπως αναφέρεται, θεωρείται ότι είναι η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (ΜΤΣΚ), που ορίζεται ως η ταχύτητα μετακίνησης του κύματος παλμού κατά μήκος του αγγειακού τοιχώματος. Ένας άλλος επίσης αξιόπιστος και αποδεκτός δείκτης μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας είναι ο δείκτης ενίσχυσης (Alx). Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η συμβατική μέτρηση της αρτηριακής σκληρίας στον βραχίονα παραμένει ένα ανεκτίμητο εργαλείο στην κλινική πράξη. Για τη μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος, ακολουθείται η εξής μεθοδολογία: Αφού ο ασθενής τοποθετηθεί σε ύπτια θέση μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης, εφαρμόζεται με τη χρήση της τονομετρίας, η κεφαλή μιας ειδικά σχεδιασμένης συσκευής, πάνω σε δύο σημεία δύο διαφορετικών αρτηριών. Ακολουθεί η καταγραφή του σφυγμικού κύματος στις δύο αυτές αρτηρίες και η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος ανάμεσα στα δύο σημεία, ο υπολογισμός δηλαδή της ταχύτητας με την οποία μεταβιβάζονται τα σφυγμικά κύματα από το ένα σημείο στο άλλο. Τα περισσότερα αποδεκτά σημεία μέτρησης είναι αυτά σε καρωτιδομυριαίο επίπεδο.

Ο υπολογισμός της ΤΣΚ πραγματοποιείται σύμφωνα με τον τύπο:

$$ΤΣΚ = \Delta L / \Delta t \text{ 12}$$

όπου ΔL = η απόσταση που διανύθηκε κατά τη μετάδοση του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας και μυριαίας αρτηρίας

Δt = ο χρόνος που απαιτήθηκε για τη διέλευση του σφυγμικού κύματος μεταξύ καρωτίδας και μυριαίας αρτηρίας

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκαν δύο μετρήσεις ταχύτητας σφυγμικού κύματος και υπολογίσθηκε η μέση τιμή αυτών (meanPWV).

Προσδιορισμός ολικών φαινολικών

Ο προσδιορισμός των ολικών φαινολικών πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη μέθοδο Folin-Ciocalteu. Τα αποτελέσματα έχουν εκφραστεί σε μg φαινολικών ανά ml αίματος⁵.

Προσδιορισμός ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας

Για τον προσδιορισμό της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας του πλάσματος χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος DTPH (1,1-διφαινυλ-2-πικρυλυδραζίνη) που βασίζεται στην αρχική μέθοδο των Blois⁶. Το DTPH παρουσία οξειδωτικών ριζών ανάγεται σε σχηματισμό υδραζίνης. Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν ως ποσοστό αντιοξειδωτικής ικανότητας σύμφωνα με την ακόλουθη σχέση:

$$AC\% = (AT - AD) \times 100 / AT$$

Όπου AT: απορρόφηση τυφλού σε φωτομέτρηση σε 520 nm

AD: απορρόφηση δείγματος σε φωτομέτρηση σε 520 nm

Προσδιορισμός καρβονυλίων

Ο σχηματισμός των καρβονυλίων ανιχνεύεται με την αντίδρασή τους με το DNPH (2,4-δινιτροφαινυλ-υδραζίνη), προς σχηματισμό 2,4 δινιτροφαινυλ-δραζονίου και εκφράζεται σε nmol/ml⁷.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή και αποτελούν συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, ενώ ως διάμεσος και ενδοτεταρτημοριακή διακύμανση σε περίπτωση που δεν ικανοποιείται η συνθήκη της κα-

νονικότητας. Οι διακριτές μεταβλητές αναφέρονται ως ποσοστά. Οι συγκρίσεις των υπό εξέταση μεταβλητών ανάμεσα στις δύο χρονικές περιόδους της μελέτης πραγματοποιήθηκαν με την παραμετρική δοκιμασία t-test για ζευγαρωτές παρατηρήσεις ή με την μη παραμετρική δοκιμασία Wilcoxon signed rank test. Για την σύγκριση μεταξύ της μεταβολής της μέσης ταχύτητας σφυγμικού κύματος ανάμεσα στα διαφορετικά στάδια ΧΝΝ διενεργήθηκε ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Πραγματοποιήθηκε μετατροπή της μεταβλητής «μέση ταχύτητα σφυγμικού κύματος», έτσι ώστε να ικανοποιείται το κριτήριο της κανονικότητας, με βάση τη μέθοδο που προτείνεται από τον Templeton⁸. Οι συγκρίσεις μεταξύ των διαφορετικών σταδίων ΧΝΝ έγιναν με διόρθωση Bonferroni. Η κανονικότητα των δεδομένων ελέγχθηκε με την δοκιμασία Shapiro-Wilk. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε στο πρόγραμμα SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0 Armonk, NY: IBM Corp). Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας τέθηκε το 0,05.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η παρούσα έρευνα αποτελεί μια προοπτική μελέτη η οποία διενεργήθηκε στη νεφρολογική κλινική «Χ. Κατσίνας» του Γενικού Νοσοκομείου Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο». Στην μελέτη εισήχθησαν 17 ασθενείς, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

Χαρακτηριστικά ασθενών (n=16)	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) ή εκατοστιαίο ποσοστό	Χαρακτηριστικά ασθενών (n=16)	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση, διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) ή εκατοστιαίο ποσοστό
Ηλικία (έτη)	62,5 ± 8,2	AST (IU/L)	23,05 (15,3–26,5)
Φύλο (άνδρες, %)	14 (87,5%)	ALT (IU/L)	29,64 (18,23–36,48)
Στάδιο ΧΝΝ (n/%)	Στάδιο I: 6 (37,5%) Στάδιο II-IIIα: 6 (37,5%) Στάδιο IIIβ-IV: 4 (25%)	Ολικές πρωτεΐνες ορού (g/dl)	6,68 ± 0,74
		Αλβουμίνη ορού (g/dl)	3,9 ± 0,82
eGFR με CKD-EPI (ml/min/1,73m ²)	84 (47,5–98,75)	Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	151,49 ± 41,27
Hct %	42,3% ± 5,2	LDL (mg/dl)	80,1 ± 30,9
Hb (g/dl)	14,3 ± 1,9	Τριγλυκερίδια (mg/dl)	147,47 ± 58,9
PLTs (10 ³ /μL)	222 ± 51,27	Ουρικό οξύ (mg/dl)	5,79 ± 1,59
Ουρία (mg/dl)	51,02 (25,9–69,9)	Ασβέστιο (mg/dl)	9,59 (9,41–9,9)
Κρεατινίνη (mg/dl)	1,3 (0,77–1,52)	Παραθορμόνη (pg/ml)	68,15 (40–71,5)
Λεύκωμα ούρων 24ώρου (mg/24h)	183 (91,2–949)	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	0,52 (0,063–0,31)
Νάτριο (mmol/l)	138,8 ± 1,57	Σίδηρος ορού (mg/dl)	86,25 ± 32,3
Κάλιο (mmol/l)	4,85 (4,72–5)	Φερετίνη (ng/ml)	201,32 (97,28–299,2)
LDH (IU/L)	183,2 ± 42,6	TIBC (mg/dl)	287,98 (240,98–341,18)
		HbA1c %	7,58 ± 1,63

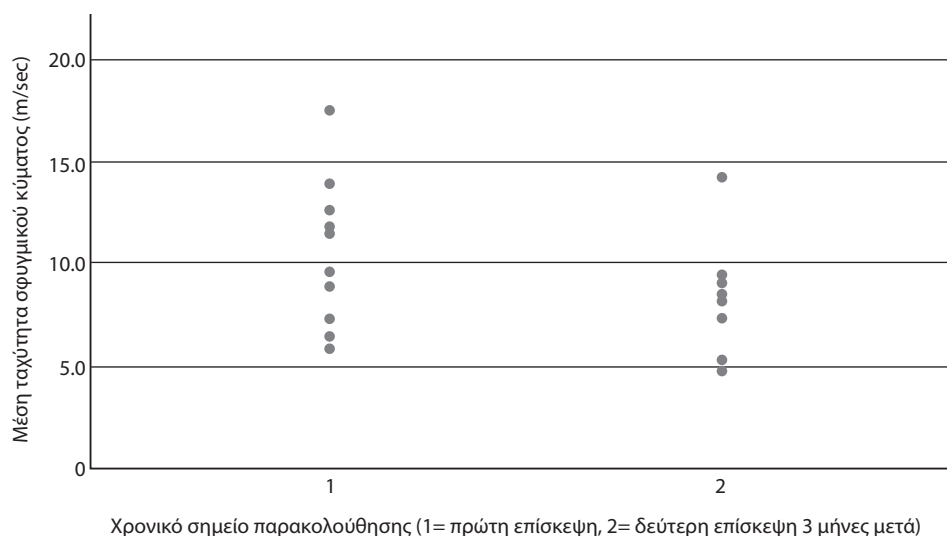
Κατά την διάρκεια της μελέτης απεβίωσε 1 ασθενής (5,8%), λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και εντέλει την έρευνα ολοκλήρωσαν 16 ασθενείς (94,1%). Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 62,5 έτη ($\pm 8,2$) με τους 14 (87,5%) να είναι άρρενες. Στον πίνακα 1 συνοψίζονται τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Επίδραση των φλαβονοειδών στην αρτηριακή σκληρία

Η περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση (ΠΣΑΠ) μειώθηκε κατά 13,56 mmHg ($\pm 2,57$), διαφορά η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,001$). Η διάμεση τιμή της μέσης ταχύτητας σφυγμικού κύματος κατά την έναρξη της μελέτης υπολογίσθηκε σε 8,85 m/sec (6,7-11,75) ενώ μετά το διάστημα των 3 μηνών σε 8,2 m/sec (5,1-9,22), διαφορά η οποία

ήταν στατιστικά σημαντική με $p < 0,001$ (Διάγραμμα διασποράς 1). Η κεντρική πίεση παλμού (ΚΠΠ) μειώθηκε μετά την έναρξη χορήγησης φλαβονοειδών, [59,13 mmHg (43,5-69) αρχικά, έναντι 47,63 (36,5-60) στο τέλος της μελέτης], αποτέλεσμα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό με $p = 0,003$. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται οι μετρήσεις αρτηριακής σκληρίας στο υπό μελέτη δείγμα κατά τις δύο χρονικές περιόδους.

Διενεργήθηκε δοκιμασία ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων για να εξετασθεί κατά πόσο η μεταβολή της μέσης ταχύτητας σφυγμικού κύματος διαφέρει ανάλογα με το στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου. Η ανάλυση κατέδειξε ότι η μεταβολή της meanPWV διαφέρει στατιστικά σημαντικά ανάμεσα στα διαφορετικά στάδια ΧΝΝ ($p = 0,037$) (Θηκόγραμμα 1).



Διάγραμμα διασποράς 1

Πίνακας 2. Παράμετροι από τις μετρήσεις αρτηριακής σκληρίας κατά τις δύο περιόδους

Παράμετρος	Έναρξη μελέτης	Τέλος μελέτης	P – value
ΠΣΑΠ (mmHg)	147,63 $\pm$ 15,86	134,06 $\pm$ 12,97	< 0,001
ΠΔΑΠ (mmHg)	80,88 $\pm$ 8,19	75,56 $\pm$ 6,32	0,051
ΜΤΣΚ (m/sec)	8,85 (6,7–11,75)	8,2 m/sec (5,1–9,22)	< 0,001
ΚΣΑΠ (mmHg)	156 $\pm$ 23,09	137,19 $\pm$ 16,11	0,004
ΚΔΑΠ (mmHg)	90 $\pm$ 14,06	80,19 $\pm$ 10,30	0,002
ΚΠΠ (mmHg)	59,13 (43,5–69)	47,63 (36,5–60)	0,003
ΚΚΣ (σφύξεις/λεπτό)	69,06 $\pm$ 13,61	66,31 $\pm$ 9,05	0,371
ΔΕ %	26,5 $\pm$ 10,01	32,5 $\pm$ 13,32	0,513
ΠΕ	17,44 (9,5–21)	14,25 (9,5–18,75)	0,779

ΠΣΑΠ: Περιφερική συστολική αρτηριακή πίεση, ΠΔΑΠ: Περιφερική διαστολική αρτηριακή πίεση, ΜΤΣΚ: Μέση ταχύτητα σφυγμικού κύματος, ΚΣΑΠ: Κεντρική συστολική αρτηριακή πίεση, ΚΔΑΠ: Κεντρική διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΠΠ: Κεντρική πίεση παλμού, ΚΚΣ: Κεντρική καρδιακή συχνότητα, ΔΕ: Δείκτης ενίσχυσης, ΠΕ: Πίεση ενίσχυσης

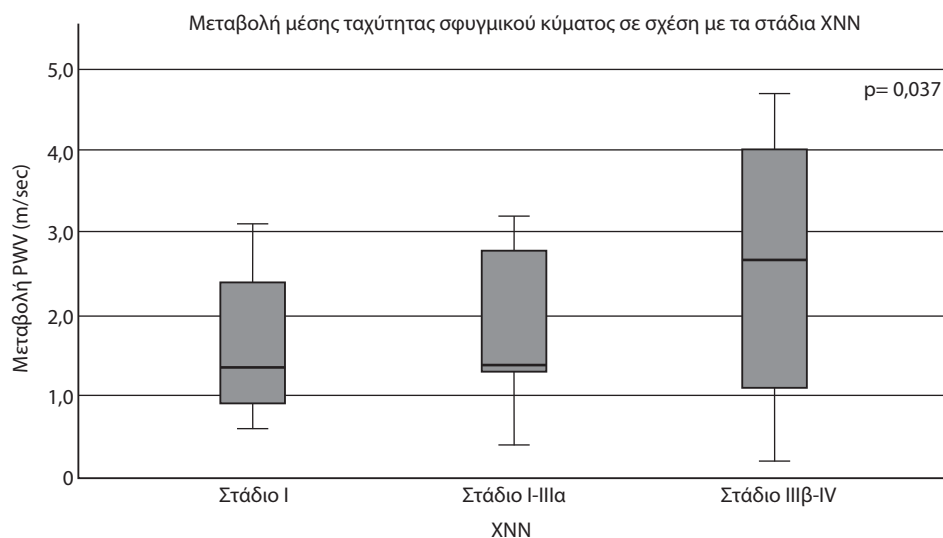
Έπειτα από ανάλυση κατά ζεύγη μεταξύ των σταδίων XNN και της μεταβολής της μέσης ταχύτητας σφυγμικού κύματος, προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σταδίων I και IIIβ-IV ($p = 0,042$).

Επίδραση των φλαβονοειδών στις παραμέτρους οξειδωτικού στρες

Μετά την χορήγηση φλαβονοειδών παρατηρήθηκε μείωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων πλάσματος ($73,50 \text{ nmol/ml} \pm 18,65$ στην αρχή έναντι $52,54 \text{ nmol/ml} \pm 25,04$ μετά από 3 μήνες), αποτέλεσμα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό με $p < 0,001$ (Πίνακας 3). Επίσης στατιστικά σημαντική αύξηση παρατηρήθηκε στο ολικό φαινολικό φορτίο (TPC) [$25,11 \text{ μg/ml}$ ($16,95\text{-}30,29$) στην αρχή της μελέτης έναντι $31,91 \text{ μg/ml}$ ($30,49\text{-}47,51$) μετά από 3 μήνες με $p = 0,001$]. Η αντιοξειδωτική ικανότητα παρουσίασε αύξηση μετά την παρέμβαση με φλαβονοειδή, καθώς υπολογίστηκε σε $3,55\%$ ($1,15\text{-}6,38$) στην αρχή της μελέτης και $12,51\%$ ($6,26\text{-}17,66$) στο τέλος αυτής, αποτέλεσμα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό με $p = 0,013$.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες για τα μη φαρμακευτικά μέτρα από την Πανευρωπαϊκή Εταιρία Υπέρτασης⁹ οι αντιοξειδωτικές θεραπείες συστήνονται προκειμένου να μειωθεί η παραγωγή ενεργών ειδών οξυγόνου (ROS) και το οξειδωτικό στρες. Σημαντικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι το οξειδωτικό στρες, το οποίο οδηγεί σε υπερβολική παραγωγή των ROS, παίζει βασικό ρόλο στην παθογένεση της υπέρτασης¹⁰. Αυτό το φαινόμενο οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, διαταραχή των παραγόντων που προέρχονται από το ενδοθήλιο, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), και αγγειοσυσταλτικών παραγόντων, όπως η αγγειοτασίνη-II και η ενδοθηλίνη^{10,11}. Οι πολυφαινόλες, ευρέως διαδεδομένα αντιοξειδωτικές ουσίες, έχουν αποδείξει τον ευεργετικό τους ρόλο στην πρόληψη και τη θεραπεία της υπέρτασης¹². Η αντιυπερτασική δράση των φλαβονοειδών περιλαμβάνει κυρίως την προστασία του ενδοθηλίου¹³, καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης 12, αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση¹⁴ και αναστολή του συμπαθητικού συστήματος¹⁵.



Θηκόγραμμα 1. Μεταβολή της ΜΤΣΚ ανάλογα με το στάδιο XNN

Πίνακας 3. Παράμετροι οξειδωτικού στρες στην αρχή και το τέλος της μελέτης

Παράμετροι οξειδωτικού στρες	1 ^η επίσκεψη	2 ^η επίσκεψη	P – value
Πρωτεϊνικά καρβονύλια (nmol/ml)	73,50 ± 18,65	52,54 ± 25,04	<0,001
Ολικό φαινολικό φορτίο (TPC) σε μg/ml	25,11 (16,95–30,29)	31,91 (30,49–47,51)	0,001
Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (TAC) (%)	3,55 (1,15–6,38)	12,51 (6,26–17,66)	0,013

Στην δική μας μελέτη σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση των παραμέτρων της περιφερικής συστηματικής πίεσης και των παραμέτρων της κεντρικής πίεσης μετά από τρεις μήνες λήψης των φλαβονοειδών ($p < 0,001$) (Πίνακας 2). Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξαν και ερευνητές από τη διεθνή βιβλιογραφία¹⁶.

Επιπρόσθετα, στατιστική σημαντικότητα σημειώθηκε και στις τιμές της αρτηριακής σκληρίας τρεις μήνες πριν και μετά την χορήγηση των φλαβονοειδών (PWV: 8,85 vs 8,2 m/sec, $p < 0,001$). Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες παρέμβασης που υποστηρίζουν τον πιθανό ρόλο των φλαβονοειδών στην μείωση της αρτηριακής σκληρίας. Πιο συγκεκριμένα οι Curtis et al. παρατήρησαν μείωση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος και της κεντρικής πίεσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μετά από έναν χρόνο παρακολούθησης με την χορήγηση σοκολάτας πλούσιας σε κακάο με φλαβονοειδή¹⁷. Στα ίδια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Nestel et al. καθώς παρατήρησαν μείωση της ταχύτητας σφυγμικού κύματος ($-0,98$ vs $+0,18$ m/s, $P < 0,05$) και της αρτηριακής πίεσης μετά την κατανάλωση φλαβονοειδών σε παχύσαρκους άντρες και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες¹⁸. Η ίδια μείωση του σφυγμικού κύματος μετά τη λήψη φλαβονοειδών παρατηρήθηκε και στον γενικό πληθυσμό¹⁹. Η δική μας μελέτη είναι η μοναδική προοπτική μελέτη των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας με τη χορήγηση φλαβονοειδών σε άτομα με ΧΝΝ.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε κάθε μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαφορετικό είδος φλαβονοειδούς ως αντιοξειδωτικό. Στην μελέτη μας το μείγμα φλαβονοειδούς περιείχε κακάο, μελισσόχορτο, πλούσιο σε ροσμαρινικό οξύ και καφεϊκό οξύ, λαδανιά και εκχύλισμα ροδιού. Το καφεϊκό οξύ έχει μελετηθεί για την αντιοξειδωτική του δράση, που διαδραματίζεται μέσω της βελτίωσης της δράσης του NO με αποτέλεσμα τον περιορισμό της καρδιαγγειακής και της νεφρικής νόσου που απορρέει από το οξειδωτικό στρες²⁰. Η λαδανιά περιέχει καμπερόλη και κερκετίνη. Η καμπερόλη λόγω της αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής της ιδιότητας μειώνει τη συσσώρευση του κολλαγόνου στα αγγεία, ενώ βελτιώνει την τοπική φλεγμονή και το αυξημένο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την αγγειοτενσίνη II στην καρδιακή ανεπάρκεια²¹. Η κερκετίνη έχει ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες και δρα κυρίως στα αγγεία του εγκεφάλου²².

Πρόσφατα, εκτός από τα ενδογενή αντιοξειδωτικά, η επιστημονική κοινότητα έχει στρέψει το ενδιαφέρον της στα φλαβονοειδή και τις αντιοξειδωτικές δράσεις τους. Τα φλαβονοειδή, δρουν ως εξωγενή αντιοξειδωτικά λόγω της ικανότητάς τους να δίνουν ηλεκτρόνια στις ρίζες υπεροξυνιτρώδους, υδροξυλίου και υπεροξυλίου, ενώ έχει αποδειχθεί ότι παρουσιάζουν ιδιαίτερα θετική επίδραση στη σταθεροποίηση των προαναφερθεισών ριζών, μειώνοντας τα επίπεδα των ελευθέρων ριζών στο ανθρώπινο σώμα²³. Στην μελέτη μας μετά την χορήγηση φλαβονοειδών παρατηρήθηκε μείωση των πρωτεϊνικών καρβονυλίων πλάσματος ($p < 0,001$), αύξηση του ολικού φαινολικού φορτίου ($p = 0,001$), ενώ η αντιοξειδωτική ικανότητα παρουσίασε αύξηση μετά την παρέμβαση με φλαβονοειδή ($p = 0,013$). Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι ενισχύεται η δυνατότητα αντιοξειδωτικής δράσης των φλαβονοειδών και σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίδραση των πολυφαινόλων και συγκεκριμένα των φλαβονοειδών στη ΧΝΝ²⁴. Σε πρόσφατη ανασκόπηση οι Yi-Ling Cao και συν. αναλύουν την επίδραση των φλαβονοειδών σε διαφορετικούς τύπους ΧΝΝ όπως διαβητική νεφροπάθεια, σπειροματοπάθειες και νεφροπάθεια του λύκου. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν την αυξημένη αντιοξειδωτική ικανότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ και μάλιστα η αντιοξειδωτική αυτή και αντιφλεγμονώδης ικανότητα των φλαβονοειδών φαίνεται να είναι ικανή να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ. Στη μελέτη μας δεν καταλήξαμε σε ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την εξέλιξη της ΧΝΝ πιθανά λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που συμπεριέλαβε καθώς και του μικρού χρόνου παρακολούθησης, 3 μήνες.

Συμπερασματικά, τα φλαβονοειδή είναι ασφαλή σε δοσολογία των 200 mg σε ασθενείς με ΧΝΝ στα αρχικά στάδια και φαίνεται να συμβάλλουν στην αύξηση της αντιοξειδωτικής ικανότητας των ασθενών.

SUMMARY

A. Vagopoulou, N. Haddad, I. Kontogiorgos, D. Makridis, S. Tzimikas, D. Karasavvidou

Prospective study of the effect of flavonoids on arterial stiffness in CKD.

Arterial Hypertension 2022; 31:195-201.

In the last decade the guidelines from the European hypertension society recommend antioxidant treatments in order to reduce the production of reactive oxygen

species and oxidative stress. Flavonoids are the main class of polyphenols with antioxidant and antihypertensive effects. The antihypertensive effect mainly includes the protection of the endothelium, the suppression of the renin-angiotensin-aldosterone system, antioxidant and anti-inflammatory action and inhibition of the sympathetic system. The purpose of this work was to prospectively study the effect of flavonoids on arterial stiffness in patients with chronic kidney disease (CKD) stage I-IV by taking dietary supplements rich in polyphenols.

Key-words: flavonoids, chronic kidney disease, arterial stiffness

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev* 2000 Dec; 52(4): 673-751.
2. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004 May; 79(5): 727-47. doi: 10.1093/ajcn/79.5.727.
3. Vargas F, Romecin P, García-Guillén AI, et al. Flavonoids in Kidney Health and Disease. *Front Physiol* 2018 Apr 24; 9: 394. doi:10.3389/fphys.2018.00394.
4. Lilamand M, Kelaiditi E, Guyonnet S, et al. Flavonoids and arterial stiffness: promising perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 Jul; 24(7): 698-704. doi: 10.1016/j.numecd.2014.01.015.
5. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós R.M [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. *Methods in Enzymology* 1999; 299: 152-78. doi.org/10.1016/S0076-6879(99)99017-1.
6. Blois M. Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature* 1958 Apr 26; 181: 1199-200. doi.org/10.1038/1811199a0.
7. Patsoukis N, Zervoudakis G, Panagopoulos NT, Georgiou CD, Angelatou F, Matsokis NA. Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylenetetrazol-induced epileptic seizure. *Neurosci Lett* 2004 Mar 4; 357(2): 83-6. doi: 10.1016/j.neulet.2003.10.080.
8. Templeton GF. A Two-Step Approach for Transforming Continuous Variables to Normal: Implications and Recommendations for IS Research. *Communications of the Association for Information Systems* 2011; 28. doi.org/10.17705/1CAIS.02804.
9. Buelt A, Richards A, Jones AL. Hypertension: New Guidelines from the International Society of Hypertension. *Am Fam Physician* 2021 Jun 15; 103(12): 763-5.
10. Rodrigo R, Gonz lez J, Paoletto F. The role of oxidative stress in the pathophysiology of hypertension. *Hypertens Res* 2011 Apr; 34(4): 431-40. doi: 10.1038/hr.2010.264.
11. Touyz RM. Reactive oxygen species, vascular oxidative stress, and redox signaling in hypertension: what is the clinical significance? *Hypertension* 2004 Sep; 44(3): 248-52. doi: 10.1161/01.HYP.0000138070.47616.9d.
12. Larson AJ, Symons JD, Jalili T. Therapeutic potential of quercetin to decrease blood pressure: review of efficacy and mechanisms. *Adv Nutr* 2012 Jan; 3(1): 39-46. doi: 10.3945/an.111.001271.
13. Lin X, Han T, Fan Y, Wu S, Wang F, Wang C. Quercetin improves vascular endothelial function through promotion of autophagy in hypertensive rats. *Life Sci* 2020 Oct 1; 258: 118106. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118106.
14. Oyagbemi AA, Omobowale TO, Ola-Davies OE, et al. Quercetin attenuates hypertension induced by sodium fluoride via reduction in oxidative stress and modulation of HSP 70/ERK/PPARγ signaling pathways. *Biofactors* 2018 Sep; 44(5): 465-79. doi: 10.1002/biof.1445.
15. Bruno RM, Ghiadoni L. Polyphenols, Antioxidants and the Sympathetic Nervous System. *Curr Pharm Des* 2018; 24(2): 130-9. doi: 10.2174/13816128236661711141 70642.
16. Cao YL, Lin JH, Hammes HP, Zhang C. Flavonoids in Treatment of Chronic Kidney Disease. *Molecules* 2022 Apr 6; 27(7): 2365. doi: 10.3390/molecules27072365.
17. Curtis PJ, Potter J, Kroon PA, et al. Vascular function and atherosclerosis progression after 1 y of flavonoid intake in statin-treated postmenopausal women with type 2 diabetes: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2013 May; 97(5): 936-42. doi: 10.3945/ajcn.112.043745.
18. Nestel P, Fujii A, Zhang L. An isoflavone metabolite reduces arterial stiffness and blood pressure in overweight men and postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2007 May; 192(1): 184-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.033.
19. Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003 Jun 1; 23(6): 1066-71. doi: 10.1161/01.ATV.0000072967.97296.4A.
20. Migliori M, Cantaluppi V, Mannari C, Bertelli AA, Medica D, Quercia AD, et al. Caffeic acid, a phenol found in white wine, modulates endothelial nitric oxide production and protects from oxidative stress-associated endothelial cell injury. *PLoS One* 2015 Apr 8; 10(4): e0117530. doi: 10.1371/journal.pone.0117530.
21. Du Y, Han J, Zhang H, Xu J, Jiang L, Ge W. Kaempferol Prevents Against Ang II-induced Cardiac Remodeling Through Attenuating Ang II-induced Inflammation and Oxidative Stress. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019 Oct; 74(4): 326-335. doi: 10.1097/FJC.0000000000000713.
22. Spencer JP. Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. *Genes Nutr* 2009 Dec; 4(4): 243-50. doi: 10.1007/s12263-009-0136-3.
23. Kumar S, Pandey AK. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *ScientificWorld Journal* 2013 Dec 29; 2013: 162750. doi: 10.1155/2013/162750.
24. Cao YL, Lin JH, Hammes HP, Zhang C. Flavonoids in Treatment of Chronic Kidney Disease. *Molecules* 2022 Apr 6; 27(7): 2365. doi: 10.3390/molecules27072365.

Κωδικός έργου: ΔΜΡ1-0010874, MIS 5068931, που συγχρηματοδοτείται από το Ελληνικό Δημόσιο και το Ευρωπαϊκό Ταμείο Περιφερειακής Ανάπτυξης (ΕΤΠΑ), στο πλαίσιο της δράσης «Δράσεις συνεργασιών και δικτύωσης μεταξύ ερευνητικών φορέων, εκπαιδευτικών ιδρυμάτων και επιχειρήσεων σε τομείς προτεραιότητας του σχεδίου στρατηγικής εξυπνης εξειδίκευσης της Περιφέρειας».



Περίπτωση κρίσης φαιοχρωμοκυττώματος που παρουσιάστηκε με κλινική εικόνα οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας

**Β. Θεοδωρακοπούλου
Γ. Βουγιουκλάκης**

**Α. Παπαζαχαρίου
Ι.Α. Παπαδάκης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φαιοχρωμοκυττώματα και παραγαγγλιώματα αποτελούν σπάνιους νευρο-ενδοκρινείς όγκους. Οι κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται στην υπέρμετρη, συνεχή ή διαλείπουσα έκκριση κατεχολαμινών, με αποτέλεσμα την εκδήλωση παροξυσμικής ή εμμένουσας υπέρτασης. Στην κρίση φαιοχρωμοκυττώματος, η κλασσική τριάδα των συμπτωμάτων περιλαμβάνει κεφαλαλγία, εφίδρωση και ταχυπαλμία, ενώ υπάρχουν αναφορές για καρδιακές εκδηλώσεις, οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν ακόμα και σε θανατηφόρες επιπλοκές. Θα περιγράψουμε την περίπτωση μιας ασθενούς που προσήλθε με κλινική εικόνα ενδεικτική εμφράγματος μυοκαρδίου και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας που τελικά διεγνώσθη ως φαιοχρωμοκύττωμα.

 **Λέξεις-κλειδιά:** υπέρταση, φαιοχρωμοκύττωμα, καρδιαγγειακά συμβάματα, πολυοργανική ανεπάρκεια

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα φαιοχρωμοκυττώματα είναι σπάνιοι νευρο-ενδοκρινείς όγκοι που προέρχονται από τα χρωμαφινικά κύτταρα είτε του μυελού των επινεφριδίων (80%-85% των περιπτώσεων), είτε των συμπαθητικών γαγγλίων (10%-15% των περιπτώσεων), οπότε και ονομάζονται παραγαγγλιώματα ή εξωεπινεφριδικά φαιοχρωμοκυττώματα και συνήθως δεν παράγουν κατεχολαμίνες¹. Η ετήσια επίπτωσή τους εκτιμάται στα 0,6 περιστατικά/100.000 ανθρωπο-έτη και εμφανίζονται συνηθέστερα κατά την 3^η-5^η δεκαετία της ζωής, προσβάλλοντας ισότιμα τα 2 φύλα². Απαντούν στο 0,2%-0,6% των υπερτασικών ασθενών. Αποτελούν έως το 5% όλων των τυχαιωμάτων, ενώ το 25% ανευρίσκεται σε τυχαίο απεικονιστικό έλεγχο³. Στο 1/4 των περιπτώσεων υπάρχει συσχέτιση

με κάποιο οικογενές σύνδρομο (συνχότερα MEN2A, v. vonHippel-Lindau, νευροϊνομάτωση Ι), ενώ μεταστατική νόσος παρατηρείται έως το 25% των περιπτώσεων και αφορά κυρίως παραγαγγλιώματα³.

Οι κλινικές εκδηλώσεις οφείλονται στην υπέρμετρη, συνεχή ή διαλείπουσα έκκριση κατεχολαμινών, κυρίως νορεπινεφρίνης, επινεφρίνης ή ντοπαμίνης ή συνδυασμού αυτών όπως επίσης λόγω πιεστικών φαινομένων στην περιοχή ή παρουσίας μεταστάσεων⁴. Η κλασσική τριάδα των συμπτωμάτων εμφανίζεται έως το 25% των περιπτώσεων και περιλαμβάνει κεφαλαλγία, εφίδρωση, έξαψη και ταχυπαλμία, συνοδευόμενα από παροξυσμική ή εμμένουσα υπέρταση⁵. Επιπλέον, συμπτώματα περιλαμβάνουν ζάλη-αστάθεια, θάμβος όρασης, ως επί

ορθοστατικής υπότασης, ανησυχία, δυσκοιλιότητα, απώλεια βάρους, καθώς και θωρακικό άλγος, δύσπνοια και λοιπή συμπτωματολογία που παραπέμπει σε μυοκαρδιοπάθεια⁶. Η πληθώρα των κλινικών εκδηλώσεων, που απαριθμούνται πάνω από 30, προσδίδει τον χαρακτηρισμό «μεγάλος μίμος» σε αυτούς τους όγκους⁷.

Η περιγραφή περίπτωσης αφορά ασθενή με αρχική κλινική εικόνα ενδεικτική εμφράγματος μυοκαρδίου και συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας σε έδαφος λοίμωξης ουροποιητικού, που διεγνώσθη τελικά ως φαιοχρωμοκύττωμα.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

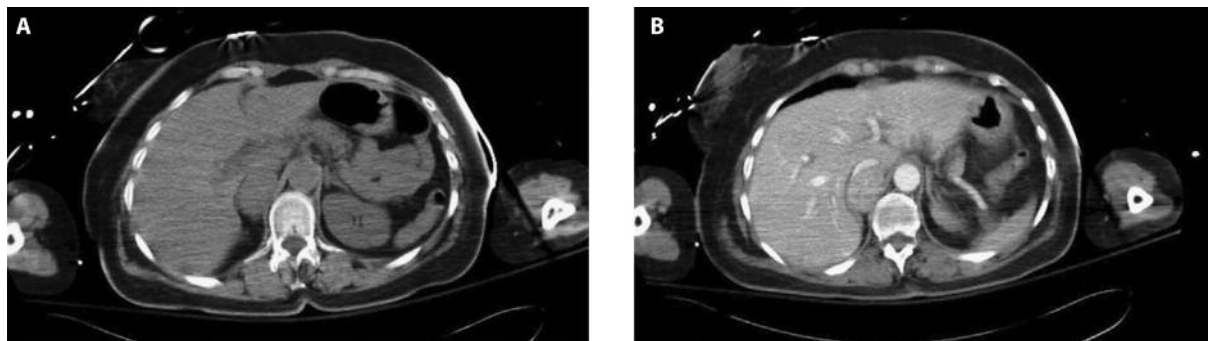
Γυναίκα 61 ετών, με ατομικό αναμνηστικό υποθυρεοειδισμού και αναφερόμενων επεισοδίων αισθήματος παλμών και εφίδρωσης, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) του νοσοκομείου μας αιτιώμενη εμπύρετο με ρίγος και συνοδό κοιλιακό άλγος από 2ημέρου. Κατά την κλινική εξέταση, σημειώθηκε εμπύρετο (38,2 °C) και ήπια αυξημένη τιμή αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) 145/85 mmHg. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα είχε φλεβοκομβικό ρυθμό με εικόνα συμβατή με αποκλεισμό δεξιού σκέλους. Από τον εργαστηριακό έλεγχο εμφάνιζε φλεγμονώδες σύνδρομο με τα ακόλουθα ευρήματα: Λευκά αιμοσφαίρια: 18.700 (81% ουδετερόφιλα), CRP: 92 mg/l [φυσιολογικές τιμές (ΦΤ): 0-5 mg/l], ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (ΤΚΕ): 67 mm/1 h (ΦΤ: 0-20 mm/1 h), από δε την γενική ούρων ευρέθησαν αφθονότατα πυοσφαίρια. Η ασθενής εισήχθη στην Παθολογική Κλινική με διάγνωση εργασίας λοίμωξη ουροποιητικού και ετέθη σε εμπειρική αντιβιοτική αγωγή με κεφταξιδίμη και αμικασίνη. Από την καλλιέργεια ούρων απομονώθηκε *Escherichia coli* > 100.000 CFU/ml, ευαίσθητη σε β-λακτάμες και κινολόνες.

Τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας, η ασθενής παραπονέθηκε για οπισθοστερνικό άλγος και αναπνευστική δυσχέρεια. Από την κλινική εξέταση ανευρέθη υψηλή τιμή ΑΠ (170/100 mmHg), ταχυπαλμία (125 παλμοί ανά δευτερόλεπτο), μη μουσικοί ήχοι σε αμφοτέρω τα κάτω πνευμονικά πεδία και διάταση σφαγίτιδων φλεβών, υποδηλώνοντας το οξύ πνευμονικό οίδημα ως την προφανή διάγνωση. Η συμπτωματολογία υποχώρησε κατόπιν ενδοφλέβιας χορήγησης φουροσεμίδης. Η ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή ήταν αμετάβλητη συγκριτικά με εκείνη της εισαγωγής, ενώ από τον εργαστηριακό έλεγχο σημειώθηκε αυξητική κίνηση της τροπονίνης

I 0,8 ng/ml (ΦΤ: <0,04 ng/ml). Εν συνεχεία, υπεβλήθη σε διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς, το οποίο ανέδειξε σοβαρή συστολική δυσλειτουργία με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (35%) και υποκινησία κατώτερου και οπισθίου τοιχώματος, Λόγω υποψίας οξέος στεφανιαίου συνδρόμου, η ασθενής μεταφέρθηκε στην Μονάδα Εντατικής Παρακολούθησης Καρδιοπαθών εμπύρετη με επεισόδια έντονης εφίδρωσης/έξαψης ενώ παρουσίαζε καταγραφές αυξημένων τιμών αρτηριακής πίεσης και επεισόδια μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας. Υπεβλήθη σε στεφανιογραφικό έλεγχο, με τη βατότητα των στεφανιαίων αγγείων να ελέγχεται φυσιολογική, οπότε το ενδεχόμενο οξέος στεφανιαίου συνδρόμου αποκλείστηκε και ως πιθανότερη διάγνωση ετέθη η μυοκαρδιοπάθεια σε έδαφος σήψης (sepsis induced cardiomyopathy). Παρά τη λήψη αντιβιοτικής αγωγής βάσει του αντιβιογράμματος, η ασθενής επιδεινώθηκε, παρουσιάζοντας αιμοδυναμική αστάθεια και επιδεινούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια με ανάγκη για διασωλήνωση. Από τον εργαστηριακό της έλεγχο εμφάνισε οξεία νεφρική και ηπατική βλάβη με τα ακόλουθα αποτελέσματα. SGOT: 9.908 U/l (ΦΤ: 8-40 U/l), SGPT: 7.294 U/l (ΦΤ: 8-40 U/l), γGT: 93 U/l (ΦΤ: 8-40 U/l), LDH: 14.312 U/l (ΦΤ: 80-230 U/l), Κρεατινίνη: 3,8 mg/dl (ΦΤ: 0,5-1,2 mg/dl), Ουρία: 143 mg/dl (ΦΤ: 15-55 mg/dl), και τροπονίνη I: 0,82 ng/ml. Λόγω των ανωτέρω, ετέθη η διάγνωση του συνδρόμου πολυοργανικής ανεπάρκειας σε έδαφος σήψης και ακολούθησε τροποποίηση της αντιβιοτικής αγωγής σε πιπερακιλλίνη/ταζομπακτάμη και δαπτομυκίνη. Οι υψηλές τιμές ΑΠ (180-200/105-115 mmHg) που παρουσίαζε η ασθενής, αντιμετωπίστηκαν με τη χορήγηση φουροσεμίδης, αμλοδιπίνης και μετοπρολόλης.

Τις επόμενες ημέρες νοσηλείας παρατηρήθηκε σταδιακά κλινικο-εργαστηριακή βελτίωση, με επάνοδο στο φυσιολογικό τόσο της ηπατικής, όσο και της νεφρικής λειτουργίας, ενώ οι νέες καλλιέργειες αίματος και ούρων απέβησαν στείρες. Διενεργήθη επαναληπτικό διαθωρακικό υπερηχογράφημα καρδιάς, το οποίο ανέδειξε φυσιολογική συσταλτικότητα αριστερής κοιλίας με κλάσμα εξώθησης 60% και συγκεντρική υπερτροφία τοιχωμάτων.

Το γεγονός ότι περίπου 20 ημέρες από την εισαγωγή της, τα επίπεδα της τροπονίνης I, παρά τη σημαντική μείωσή τους, παρέμεναν ηπιώς αυξημένα (0,05 ng/ml), επί απουσίας υποκείμενης καρδιακής νόσου, υποδήλωνε την ύπαρξη κάποιας υποκείμενης κατάστασης που ασκούσε έντονο stress στο μυοκάρ-



Εικόνα 1. Αξονική τομογραφία κοιλίας, χωρίς (Α) και με (Β) χορήγηση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού, όπου απεικονίζεται σαφώς ορισμένη μάζα διαστάσεων 4 x 2,7 εκ. στο δεξιό επινεφρίδιο.

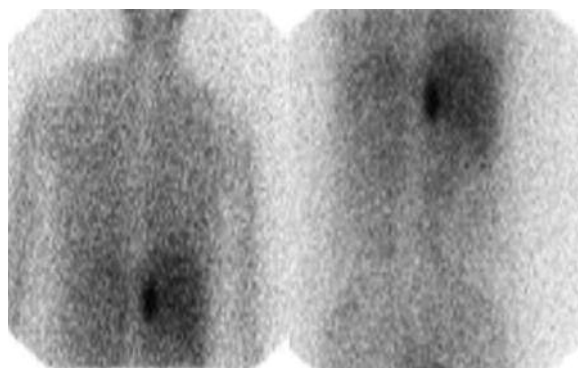
διο. Ο συνδυασμός εμμένουσας υπέρτασης, σπητι-
κής μυοκαρδιοπάθειας με επακόλουθη πολυοργα-
νική ανεπάρκεια, υπερθερμίας παρά την αντιβιο-
τική αγωγή και μονίμως ηπίως αυξημένων επιπέδων
τροπονίνης I χωρίς τεκμηριωμένη καρδιακή νόσο,
έγειρε την υποψία υπέρμετρης παραγωγής κατεχο-
λαμινών.

Θέτοντας ως ισχυρή την υποψία παρουσίας φαι-
οχρωμοκυντώματος, προχωρήσαμε σε συλλογή ού-
ρων 24ώρου με ανάδειξη αυξημένων επιπέδων με-
τανεφρινών [1.687 mg/24h (ΦΤ: 171-616 mg/24h)]
και νορμετανεφρινών [1.574 mg/24h (ΦΤ: 105-355
mg/24h)]. Εν συνεχεία, πραγματοποιήθηκε αξονική
τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας, όπου απεικονίστηκε
σαφώς ορισμένη μάζα διαστάσεων 4 x 2,7 εκ. στο
δεξιό επινεφρίδιο (Εικόνα 1). Για την εκτίμηση της
λειτουργικότητας του φαιοχρωμοκυντώματος, η
ασθενής υπεβλήθη σε σπινθηρογράφημα με ιώδιο
123-meta-iodobenzylguanidine (MIBG), που ανέ-
δειξε επιλεκτική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου
από το δεξιό επινεφρίδιο (Εικόνα 2).

Η ασθενής υπεβλήθη σε δεξιά επινεφριδεκτομή.
Η διάγνωση του φαιοχρωμοκυντώματος επιβεβαι-
ώθηκε από την ιστολογική εξέταση. Μετεγχειρητι-
κά, οι τιμές της τροπονίνης I και της ΑΠ ομαλοποι-
ήθηκαν χωρίς την ανάγκη αντιυπερτασικής αγωγής,
ενώ τα επίπεδα μετανεφρινών των ούρων επανήλ-
θαν στα φυσιολογικά.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα φαιοχρωμοκυντώματα εμφανίζουν καρδιαγγειακή
συμμετοχή στο 20%-30% των περιπτώσεων και σχε-
τίζονται είτε με εμμένουσα υπέρταση, είτε με επει-
σόδια υπερτασικών κρίσεων σε έδαφος παροξυσμι-
κής υπερέκκρισης κατεχολαμινών⁴⁻⁶. Περιλαμβάν-
ουν ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, από αρρυθμίες



Εικόνα 2. Σπινθηρογράφημα με ιώδιο 123-meta-iodo-benzylguanidine (MIBG) ανέδειξε επιλεκτική πρόσλη-
ψη του ραδιοφαρμάκου από το δεξιό επινεφρίδιο.

έως ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα συμβατά με
οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου (δηλαδή ανάσπαση/κα-
τάσπαση ST, αναστροφή T κυμάτων, παράταση του
QT διαστήματος) ή εικόνα μυοκαρδίτιδας⁸.

Οι καρδιαγγειακές εκδηλώσεις είναι απότοκες
της περίσσειας κατεχολαμινών, οι οποίες προκα-
λούν αγγειοσύσπαση στα στεφανιαία αγγεία και εν
συνεχεία οδηγούν στην εμφάνιση μυοκαρδιακής
ισχαιμίας έως και εμφράγματος μυοκαρδίου, επί
απουσίας σημαντικής αθηρωματικής νόσου⁹. Επι-
πρόσθετα, έχει βρεθεί ότι οι ίδιες οι κατεχολαμίνες
ασκούν μία άμεση τοξική επίδραση στα μυοκαρ-
διακά κύτταρα, προκαλώντας μυοκαρδιοπάθεια.
Τα κύτταρα του φαιοχρωμοκυντώματος, σε συνδυ-
σμό με τις κατεχολαμίνες, δρουν συνεργικά προκα-
λώντας μεγαλύτερου βαθμού μυοκαρδιακή βλάβη
απ' ό,τι οι ίδιες οι κατεχολαμίνες από μόνες τους¹⁰.
Για παράδειγμα, τα φαιοχρωμοκυντώματα παρά-
γουν και εκκρίνουν ιντερλευκίνη-6 (IL-6) που ευ-
θύνεται για τη συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση
που λαμβάνει χώρα σε ορισμένες περιπτώσεις φαι-
οχρωμοκυντώματος¹¹.

Στη βιβλιογραφία, τα τελευταία χρόνια έχουν δημοσιευτεί αρκετά περιστατικά με μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo, τα οποία εμφανίζονται υπερηχογραφικά με ταχέως εξελισσόμενη ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας και της κορυφής της με κίνδυνο εμφάνισης αρρυθμιών, πνευμονικού οιδήματος και καρδιογενούς shock¹². Η λειτουργικότητα της αριστερής κοιλίας τις περισσότερες φορές επανέρχεται στην πρότερη κατάσταση¹³. Η πρόγνωση, βέβαια, εξαρτάται από τη διάρκεια έκθεσης στις κατεχολαμίνες και την έκταση της μυοκαρδιακής βλάβης¹⁴.

Η περίσσεια των κατεχολαμινών, εκτός από τη μυοκαρδιακή επίδραση που μπορεί να έχει, μπορεί να επηρεάσει και άλλα όργανα, οδηγώντας σε αγγειοσπασση, μειωμένη άρδευση, μείωση του ενδαγγειακού όγκου και ιστική υποξία¹¹. Απότοκο όλων των ανωτέρω είναι η εμφάνιση πολυοργανικής ανεπάρκειας.

Στην παρούσα περίπτωση, το επεισόδιο σήψης σε συνδυασμό με το υποκείμενο αδιάγνωστο φαιοχρωμοκύττωμα θα μπορούσε να ερμηνεύσει τη σηπτική μυοκαρδιοπάθεια, με τη συνοδό μείωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και της τροπονιναιμίας μέσω υπέρμετρης παραγωγής κατεχολαμινών. Σημαντικό ρόλο στο να θέσουμε ως πιθανή την διάγνωση του φαιοχρωμοκυττώματος είχαν τα εμμένοντα ηπίως αυξημένα επίπεδα τροπονίνης Ι αρκετές μέρες μετά την αποκατάσταση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και η απουσία ευρημάτων στη στεφανιογραφία.

Συμπερασματικά, με την παρούσα κλινική περίπτωση, υπογραμμίζεται η σημασία συμπερίληψης του φαιοχρωμοκυττώματος στη διαφορική διάγνωση ασθενών με ανεξήγητη μυοκαρδιοπάθεια ή χαμηλού βαθμού μυοκαρδιακή βλάβη σε καταστάσεις στρες, όταν ο καρδιολογικός έλεγχος για ισχαιμία είναι αρνητικός και ιδίως όταν άλλες εκδηλώσεις φαιοχρωμοκυττώματος, όπως η υπέρταση, είναι παρούσες.

SUMMARY

V. Theodorakopoulou, A. Papazachariou, G. Vougiouklakis, J.A. Papadakis

A case of pheochromocytoma presenting as myocardial infarction plus multiple organ dysfunction syndrome

Arterial Hypertension 2022; 31: 202-205.

Pheochromocytomas are catecholamine-secreting tumors that arise from chromaffin cells of the adrenal

medulla and/or the sympathetic ganglia. The classic triad of symptoms consists of episodic headache, diaphoresis and tachycardia accompanied by paroxysmal or sustained hypertension. We report the case of a patient presenting with symptoms suggestive of myocardial infarction and multiple organ dysfunction syndrome (MODS) that was later diagnosed as pheochromocytoma.

Key-words: hypertension, pheochromocytoma, acute coronary syndrome, multiple organ dysfunction syndrome.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366(9486): 665-75.
2. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: a nationwide study and systematic review. *Eur J Intern Med* 2018; 51: 68-73.
3. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40(3): 544-56.
4. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul* 2019; 53(3): 191-212.
5. Reisch N, Peczkowska M, Januszewicz A, Neumann HPH. Pheochromocytoma: Presentation, diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2006; 24(12): 2331-9.
6. Baguet JP, Hammer L, Mazzucco TL, et al. Circumstances of discovery of pheochromocytoma: A retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol* 2004; 150(5): 681-6.
7. Neumann HPH, Young WF Jr, Eng C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med* 2019; 381(6): 552-65.
8. Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med* 2020; 9(8): 2435.
9. Jung S, Kang IS. A complicated case of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries with an underlying pheochromocytoma: a case report. *Clin Hypertens* 2022; 28: 4.
10. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, et al. Pheochromocytoma [corrected] crisis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 80(1): 13-22.
11. Meijjs, AC, Snel M, Corssmit EPM. Pheochromocytoma/paraganglioma crisis: case series from a tertiary referral center for pheochromocytomas and paragangliomas. *Hormones (Athens)* 2021; 20: 395-403.
12. Kim S, Yu A, Filippone LA, Kolansky DM, Raina A. Inverted-Takotsubo pattern cardiomyopathy secondary to pheochromocytoma: a clinical case and literature review. *Clin Cardiol* 2010; 33(4): 200-5.
13. Singh R, Mohandas C. Rare presentation of collapse and cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2021; 20-0198.
14. Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, et al. Acute and Chronic Pheochromocytoma-Induced Cardiomyopathies: Different Prognoses?: A Systematic Analytical Review. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (50): e2198.



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2022-2023

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

15ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 24-26 Μαρτίου 2023, Ξενοδοχείο "Grand Sarai", Ιωάννινα

✓ 7ο ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ολοκληρωμένο 4ήμερο πρόγραμμα εκπαίδευσης – Υπέρταση: Θεωρία και κλινική εφαρμογή

Εκπαίδευση σε μικρές ομάδες (30 ώρες, 50% διαλέξεις, 50% συζήτηση, τεχνικές αλληλεπίδρασης)

5-8 Απριλίου 2023 – Διεξαγωγή δια ζώσης

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

32η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης

22/01/2022, 19/02/2022, 19/3/2022, 07/05/2022, 15/10/2022, 19/11/2022

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 10-12 Νοεμβρίου 2022,

Ξενοδοχείο "Divani Caravel", Αθήνα

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Διημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης, 16-17 Ιουνίου 2022, Μέγαρο Μουσικής Αθηνών, στο πλαίσιο του 31^{ου} Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Υπέρτασης 2022 (ESH 2022), Αθήνα

14ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 9-11 Δεκεμβρίου 2022, Ξενοδοχείο "Limnion", Καστοριά

✓ 6ο ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ολοκληρωμένο 4ήμερο πρόγραμμα εκπαίδευσης – Υπέρταση: Θεωρία και κλινική εφαρμογή

Εκπαίδευση σε μικρές ομάδες (30 ώρες, 50% διαλέξεις, 50% συζήτηση, τεχνικές αλληλεπίδρασης)

31 Μαρτίου – 3 Απριλίου 2022 – Διεξαγωγή διαδικτυακή

Πληροφορίες:

► Γραμματεία ΕΕΥ, Αθήνα, Τηλ.: 210-6469358, 210-6400767

E-mail: gramatia.hypertasi@gmail.com

► Γραμματεία ΕΕΥ, Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310-225508

E-mail: hypertasi.thess@gmail.com