

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

SEPTEMBER - DECEMBER 2021

Volume 30 | Number 3

In Memoriam	193	Αναστάσιος Λαζαρίδης
Διακεκριμένοι επιστήμονες	195	Empar Lurbe
Επίκαιρο άρθρο	196	European Network for blood pressure research in children and adolescents (Cost Action CA 19115) E. Lurbe, F. Fernandez-Aranda, E. Wühl
Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης	200	Η καρδιοπροστατευτική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλδοστερόκορτικοειδών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο Μ.-Ε. Αλεξάνδρου, Δ.-Ρ. Μπακαλούδη, Π. Σαραφίδης
	214	Δυσλιπιδαιμία και χρόνια νεφρική νόσος. Σύγχρονες αντιλήψεις και προοπτικές στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου Π. Θεοφίλης, Αι. Βορδώνη, Π. Παπαποστόλου, Μ. Κουκουλάκη, Γ. Βλαχοπάνος, Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης
	223	Ο ρόλος των β-αποκλειστών στη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο Κ. Μαρκάκης, Ε.Ι. Γεωργιανού, Β. Λιακόπουλος, Π.Ε. Ζεμπεκάκης, Π.Ι. Γεωργιανός
	230	Ο ρόλος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην εκδήλωση υπερτασικών διαταραχών κύησης και των επιπλοκών της Ουρ. Παπαζάχου, Κ. Θωμόπουλος, Θ. Μακρής
	238	Επιπολασμός και σημασία των υποκλινικών βλαβών μακρο- και μικροαγγειοπάθειας στα υγιή άτομα Α. Τριανταφύλλου, Α. Μαθλιώρα, Ν. Κολέτσος, Σ. Λάμπρου, Α. Λαζαρίδης, Α. Δημητριάδου, Κ. Δίπλα, Ε. Δούμα, Ε. Γκαλιαγκούση
	246	Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για τη διάγνωση και θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο Ελ. Χαμπίδου, Β. Βάιος, Π. Γεωργιανός, Μ. Ποικιλίδου, Π. Ζεμπεκάκης
Πρωτότυπη εργασία	253	Υγιείς και μη υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς. Ο ρόλος του λιπώδους ιστού. Μ. Βέλλιου, Α. Φώτση, Θ. Αναστασίου, Ευ. Μιχαλάκη, Η. Σανίδας, Δ. Παπαδόπουλος, Ι. Μπαρμπετσάς
Ενδιαφέρουσα περίπτωση	257	Ασθενής με κεντρική παραλληγή συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας Ν. Τσούτσουρα, Σ. Σπηλιοπούλου, Αι. Λύκκα, Ευ. Μανιός



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 : Θ. Μακρής
Αντιπρόεδρος : Μ. Δούμας
Γεν. Γραμματέας : Δ. Παπαδόπουλος
Ειδ. Γραμματέας : Β. Κατσή
Ταμίας : Ε. Γκαλιαγκούση
Μέλη : Ε. Μανιός
: Μ. Ποικιλίδου
: Α. Πρωτογέρου
: Β. Ράπτης

Προηγούμενος
Πρόεδρος : Π. Ζεμπεκάκης

Γραφεία Περιοδικού

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

Επιτροπή Σύνταξης

Πρόεδρος : Θ. Μακρής
Διευθυντής Σύνταξης : Ρ. Καλαϊτζίδης
Υπεύθυνοι Σύνταξης : Δ. Παπαδόπουλος
: Ε. Γκαλιαγκούση
Μέλη : Α. Πρωτογέρου
: Ι. Ζαρίφης
: Μ. Ποικιλίδου

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. Καλαϊτζίδης, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης
Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων
Τ.Κ. 451 10, Ιωάννινα
Τηλ.: (26510) 99653, Fax: (26510) 99395
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: Featute 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.

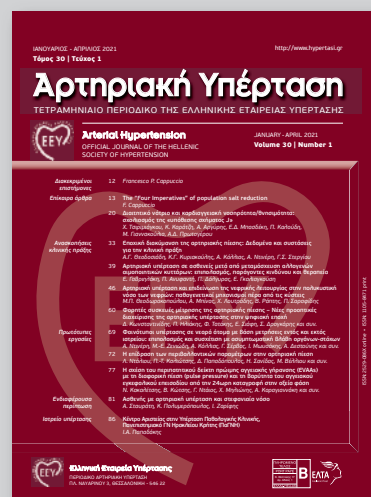
Ελπίζουμε το ανανεωμένο περιοδικό της εταιρείας μας να είναι ενδιαφέρον και χρήσιμο για τους Έλληνες γιατρούς και να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωσή τους και στην άμεση μεταφορά νεότερων δεδομένων για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2021





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 30 • Τεύχος 3

Περιεχόμενα

- | | | |
|------------------------------|-----|---|
| <i>In Memoriam</i> | 193 | Αναστάσιος Λαζαρίδης |
| Διακεκριμένοι επιστήμονες | 195 | <i>Empar Lurbe</i> |
| Επίκαιρο άρθρο | 196 | European Network for blood pressure research in children and adolescents (Cost Action CA 19115)
<i>E. Lurbe, F. Fernandez-Aranda, E. Wühl</i> |
| Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης | 200 | Η καρδιοπροστατευτική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο
<i>ΓΜ.-Ε. Αλεξάνδρου, Δ.-Ρ. Μπακαλούδη, Π. Σαραφίδης</i> |
| | 214 | Δυσλιπιδαιμία και χρόνια νεφρική νόσος. Σύγχρονες αντιλήψεις και προοπτικές στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου
<i>Π. Θεοφίλης, Αι. Βορδώνη, Π. Παπαποστόλου, Μ. Κουκουλάκη, Γ. Βλαχοπάνος, Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης</i> |
| | 223 | Ο ρόλος των β-αποκλειστών στη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο
<i>Κ. Μαρκάκης, Ε.Ι. Γεωργιανού, Β. Λιακόπουλος, Π.Ε. Ζεμπεκάκης, Π.Ι. Γεωργιανός</i> |
| | 230 | Ο ρόλος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην εκδήλωση υπερτασικών διαταραχών κύησης και των επιπλοκών της
<i>Ουρ. Παπαζάχου, Κ. Θωμόπουλος, Θ. Μακρής</i> |
| | 238 | Επιπολασμός και σημασία των υποκλινικών βλαβών μακρο- και μικροαγγειοπάθειας στα υγιή άτομα
<i>Α. Τριανταφύλλου, Α. Μαλλιώρα, Ν. Κολέτσος, Σ. Λάμπρου, Α. Λαζαρίδης, Α. Δημητριάδου, Κ. Δίπλα, Ε. Δούμα, Ε. Γκαλιαγκούση</i> |
| | 246 | Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για τη διάγνωση και θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο
<i>Ελ. Χαμπίδου, Β. Βάιος, Π. Γεωργιανός, Μ. Ποικιλίδου, Π. Ζεμπεκάκης</i> |
| Πρωτότυπη εργασία | 253 | Υγιείς και μη υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς. Ο ρόλος του λιπώδους ιστού.
<i>Μ. Βέλλιου, Α. Φώτσαλη, Θ. Αναστασίου, Ευ. Μιχαλάκη, Η. Σανίδας, Δ. Παπαδόπουλος, Ι. Μπαρμπετσέας</i> |
| Ενδιαφέρουσα περίπτωση | 257 | Ασθενής με κεντρική παραλλαγή συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας
<i>Ν. Τσούτσουρα, Σ. Σπηλιοπούλου, Αικ. Λύκκα, Ευ. Μανιός</i> |



Arterial Hypertension

Volume 30 • Number 3

Contents

- | | | |
|---------------------------------|-----|--|
| <i>In Memoriam</i> | 193 | <i>Anastasios Lasaridis</i> |
| <i>Distinguished scientists</i> | 195 | <i>Empar Lurbe</i> |
| <i>Hot topics</i> | 196 | European Network for blood pressure research in children and adolescents (Cost Action CA 19115)
<i>E. Lurbe, F. Fernandez-Aranda, E. Wühl</i> |
| <i>Practice reviews</i> | 200 | The cardioprotective properties of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease
<i>M.-E. Alexandrou, D.-R. Bakaloudi, P. Sarafidis</i> |
| | 214 | Dyslipidemia and chronic kidney disease. Modern perceptions and perspectives in reducing cardiovascular risk
<i>P. Theofilis, A. Vordoni, P. Papapostolou, M. Koukoulaki, G. Vlachopoulos, R.G. Kalaitzidis</i> |
| | 223 | The role of B-blockers in pharmacotherapy of hypertension in the general population and in patients with chronic kidney disease
<i>K. Markakis, E.I. Georgiou, V. Liakopoulos, P.E. Zebekakis, P.I. Georgiou</i> |
| | 230 | The effect of assisted reproductive technology on hypertensive disorders in pregnancy and its complications
<i>O. Papazachou, K. Thomopoulos, Th. Makris</i> |
| | 238 | Prevalence and importance of macro- and microangiopathy subclinical lesions in healthy individuals
<i>A. Triantafyllou, A. Malliora, N. Koletsos, S. Lamprou, A. Lasaridis, A. Dimitriadou, K. Dipla, S. Douma, E. Gkaliagkousi</i> |
| | 246 | Home blood pressure measurements for the diagnosis and treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease
<i>E. Champidou, V. Vaios, P. Georgiou, M. Pikilidou, P. Zebekakis</i> |
| <i>Original articles</i> | 253 | Healthy and non healthy obese patients. The role of adipose tissue.
<i>M. Velliou, A. Fotsali, T. Anastasiou, E. Michalaki, E. Sanidas, D. Papadopoulos, J. Barbetseas</i> |
| <i>Case studies</i> | 257 | Patient with central variant of posterior reversible encephalopathy syndrome
<i>N. Tsoutsoura, S. Spiliopoulou, A. Lykka, E. Manios</i> |

In Memoriam

Αναστάσιος Λαζαρίδης

Την Κυριακή 29 Αυγούστου 2021 έφυγε από κοντά μας για το αιώνιο ταξίδι, ο Επίτιμος Πρόεδρος Σύνταξης του περιοδικού *Αρτηριακή Υπέρταση* ομότιμος καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας Αναστάσιος-Γεώργιος Λαζαρίδης. Ο Α. Λαζαρίδης γεννήθηκε στη Θεσσαλονίκη στις 25 Αυγούστου 1946. Εισήλθε πρώτος στην Ιατρική Σχολή του ΑΠΘ στις Πανελλήνιες εξετάσεις του 1964 και αποφοίτησε το 1970 με υποτροφία. Μεταξύ 1970-1973 υπηρέτησε στον στρατό και στην υπηρεσία υπαίθρου. Από το 1974 ως το 2013, δηλαδή 39 χρόνια εργάστηκε στην Α' Παθολογική Κλινική, του Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Το 1977 έλαβε τον τίτλο της ειδικότητας της Εσωτερικής Παθολογίας και το 1979 της Νεφρολογίας. Μετά την περάτωση πειραματικής μελέτης στην υπέρταση αναγορεύθηκε διδάκτορας του ΑΠΘ το 1982. Το 1976 διορίστηκε πανεπιστημιακός βοηθός. Το 1983 αναγορεύθηκε λέκτορας και το 2005 κρίθηκε ομόφωνα καθηγητής Παθολογίας-Νεφρολογίας.

Το 1982-1983 μετεκπαιδεύτηκε στο MRC Blood Pressure Unit στο Western Infirmary της Γλασκώβης υπό τη διεύθυνση του A.F. Lever σε δευτεροπαθείς και πρωτοπαθείς μορφές υπέρτασης.

Το 1984 οργάνωσε το πρώτο ειδικό Εξωτερικό Ιατρείο Υπέρτασης στο ΑΧΕΠΑ που αργότερα κάλυψε όλες τις εργασίες μέρες της εβδομάδας. Το Τμήμα Αρτηριακής Υπέρτασης της Α' Παθολογικής Κλινικής που αργότερα αναγνωρίστηκε και από την Σχολή ως Τμήμα της Κλινικής περιελάμβανε τα Ε.Ι., δραστηριότητα στους θαλάμους, εργαστήριο καλά εξοπλισμένο και θάλαμο κλινικών δοκιμα-

σιών. Αποτέλεσμα αυτών ήταν σημαντική κλινική, ερευνητική και εκπαιδευτική δραστηριότητα. Το Τμήμα Υπέρτασης της Α' Παθολογικής Κλινικής ήταν από τα πρώτα στην Ελλάδα αναγνωρισθέντα ως Κέντρα Αριστείας (Excellence Centre) και ο ίδιος, ως ειδικός στην Υπέρταση (Hypertension Specialist) από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης. Με πρωτοβουλία του καθιερώθηκε από το 1990 η εξαμηνιαία μετεκπαίδευση ιατρών στο Τμήμα Υπέρτασης. 70 ιατροί μετεκπαιδεύτηκαν έκτοτε, πολλοί από τους οποίους οργάνωσαν ιατρεία υπέρτασης στα νοσοκομεία τους και αναγνωρίστηκαν ως Hypertension Specialists.

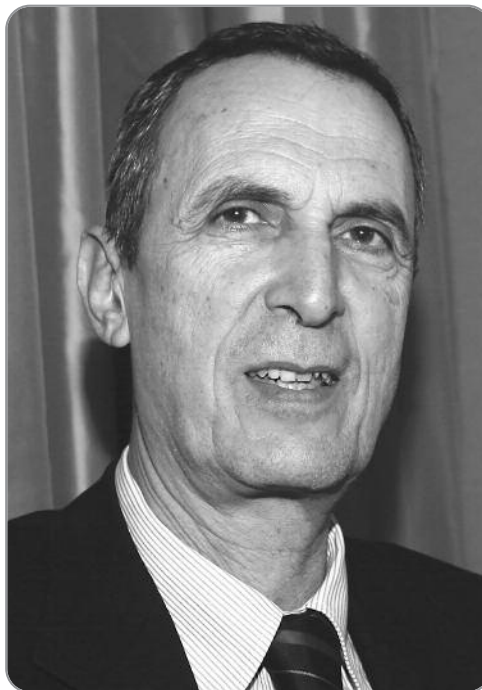
Πριν από λίγα χρόνια, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης ενδιαφέρθηκε για μια πανευρωπαϊκή δικτύωση όλων αυτών των ειδικών ιατρείων μέσω των μητρικών τμημάτων (Excellence Centers), πράγμα το οποίο υπήρξε πρόταση του καθηγητή Λαζαρίδη από αρκετών ετών.

Η δραστηριότητά του αυτή αποτυπώθηκε ερευνητικά σε έναν μεγάλο αριθμό ανακοινώσεων σε διεθνή και ελληνικά συνέδρια, μεγάλο αριθμό ελληνικών δημοσιεύσεων και 70 διεθνείς δημοσιεύσεις σε περιοδικά μετά από κρίση.

Το 1992 δημοσίευσε μονογραφία με θέμα: Αλατοκορτικοειδή και Υπέρταση.

Ο καθηγητής Λαζαρίδης ήταν επιβλέπων σε 14 διδακτορικές διατριβές και μια μεταπτυχιακή εργασία, καθώς επίσης σε πολλές τριμελείς και επταμελείς επιτροπές.

Ο καθηγητής Λαζαρίδης στα σχεδόν 40 χρόνια παρουσίας του στην Α' Παθολογική Κλινική εργά-



σθηκε κλινικά σε όλους τους τομείς της Παθολογίας, της Νεφρολογίας αλλά κυρίως στην Κλινική Νεφρολογία και την Αρτηριακή Υπέρταση. Ασχολήθηκε ενεργά με την προπτυχιακή και μεταπτυχιακή εκπαίδευση των φοιτητών. Για μεγάλα χρονικά διαστήματα ήταν υπεύθυνος των φοιτητικών προγραμμάτων της Κλινικής και οι καινοτομίες που εισηγήθηκε, όσες τουλάχιστον εφαρμόστηκαν, είχαν ευνοϊκή επίδραση στην ποιότητα της εκπαίδευσης.

Ήταν μέλος του Δ.Σ. της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας και της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού της. Ήταν μέλος του ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης από το 1989, γενικός γραμματέας κατά την περίοδο 2005-2007 και 2009-2010 και πρόεδρος κατά τη διετία 2010-2011, οπότε και αποτέλεσε τον βασικό παράγοντα, μαζί με τον καθηγητή Ζαμπούλη, για τη συνένωση όλων των λοιπών εταιρειών που δραστηριοποιούνταν στον χώρο της υπέρτασης σε μία εταιρεία υπό την επωνυμία «Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης» με ένα καινούριο καταστατικό. Ήταν ιδρυτής και πρόεδρος της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού της ΕΕΥ «Αρτηριακή Υπέρταση», από το έτος της ίδρυσής του (1992) έως τον θάνατό του.

Είχα την τύχη να γνωρίσω τον Τάσο το 1986, δηλαδή στα χρόνια της ειδικότητάς μου στην Παθολογία την οποία συνέχισα και ολοκλήρωσα στην Α' Παθολογική Κλινική του ΑΠΘ το έτος 1990. Από τότε έγινα πιστός μαθητής του στην Παθολογία και Νεφρολογία αλλά και συνεργάτης του στο ιδιαίτερο γνωστικό αντικείμενο της αρτηριακής υπέρτασης

στο οποίο σχετικά πρόσφατα είχε μετεκπαιδευτεί στο φημισμένο την εποχή εκείνη κέντρο, MRC Blood Pressure Unit στο Western Infirmary της Γλασκώβης υπό τη διεύθυνση του A.F. Lever σε όλες τις μορφές της υπέρτασης. Ο Τάσος με μύησε στην έρευνα και την αντιμετώπιση της υπέρτασης και υπήρξε ο εμπνευστής του πρωτοκόλλου μελέτης και ο επιβλέπων της εκπόνησης της διδακτορικής μου διατριβής στο πεδίο της αντίστασης στην ινσουλίνη και τη συμβολή της στην παθογένεια της υπέρτασης. Γίναμε έκτοτε στενοί συνεργάτες και φίλοι.

Στην προσωπική του ζωή ήταν ένας απλός και γλυκός σύζυγος και πατέρας, ένας πολύ φιλοσοφημένος, εργατικός και δίκαιος άνθρωπος με πολύ ωραίο χιούμορ και κέφι για παρέα και αγάπη στις ομορφιές της ζωής αλλά και στα ζώα.

Άφησε πίσω του μια υπέροχη οικογένεια, τη σύζυγό του Φιλιώ και τους δυο γιους του, τον Νίκο, γιατρό ειδικό γαστρεντερολόγο, και τον Αλέξανδρο, μηχανολόγο ηλεκτρολόγο υπολογιστών του Πολυτεχνείου. Ο Τάσος πρόλαβε να χαρεί και να παίξει τα τελευταία δυο χρόνια της ζωής του με τα δυο εγγονάκια που του χάρισε ο Νίκος.

Εμείς οι μαθητές, συνεργάτες και φίλοι του θα τον θυμόμαστε πάντα!!

Ας είναι αιωνία η μνήμη του!

Παντελής Ζεμπεκάκης
Καθηγητής Παθολογίας,
Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ



Empar Lurbe

- Hospital General, University of Valencia, Valencia, Spain.
- CIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

Empar Lurbe (EL) is a Full Professor at the University of Valencia and this position is linked to her role as Head of the Paediatrics Department at the Hospital General Valencia where she carries out all the clinical activity. The scientific and research trajectory of EL has allowed the consolidation of numerous working relationships with research groups of excellence, both at the international and national level. Prof. Lurbe has been awarded with the Talal Zein Award of the European Society of Hypertension (Milan 2011) distinguishing a scientist in recognition of their outstanding work related to hypertension and other cardiovascular diseases. The Italian Society of Hypertension named her honorary member in 2015, the Spanish Society of Hypertension in 2016 and the Hungarian Society of Hypertension in 2018. She is currently the vice president of the European Society of Hypertension (2017 – present) and Chair of the Working Group on Hypertension in Children and Adolescents (2015 – present) in

this Society. She furthermore acted as a coordinator of Scientific Committees for R&D at Institute of Health Carlos III, Spain (2013-2018).

An important achievement was the successful application of the COST (European Cooperation in Science and Technology) Action “Network for blood pressure research in children and adolescents”, HyperChildNET, Number CA19115 in 2019, starting in October 2020.

Empar Lurbe has published a large number of papers with high clinical relevance, being the coordinator of the first European Society of Hypertension Guidelines in Children and Adolescents in 2009 with more than 400 citations and its update in 2016. A publication in the *New England Journal of Medicine* about the prognostic value of nocturnal blood pressure on the development of nephropathy in patients with type 1 diabetes, with more than 400 citations, has contributed to change the clinical guidelines.



European Network for blood pressure research in children and adolescents (Cost Action CA 19115)

**Empar Lurbe^{a,b}, Elke Wühle,
Fernando Fernandez-Aranda^{b,c,d}
on behalf of HyperChildNET Consortium***

ABSTRACT

High Blood Pressure is a clearly established modifiable risk factor for early disability and death. Although most of the adverse outcomes occur in adulthood, it has become clear that high BP is a life course problem that can become evident in early life. While few would dispute the importance of taking effective steps to identify and manage this condition in middle-aged and older people, relatively little attention has been paid to the problem of high BP in children and adolescents. Therefore, focusing actions on early life, children and adolescents, and assessing the origins of this epidemic is a key issue.

The necessity for a comprehensive pan-European Action to increase the bulk of knowledge in the prevention, diagnosis and treatment of high blood pressure in children and adolescents is absolute; its absence inhibits consensus across different research domains and detracts efforts to introduce changes in clinical practice. In particular, there are some urgent areas of intervention: the definition of hypertension, its prevalence in Europe, accurate measurement for early identification, the assessment of hypertension-mediated organ damage and how to conduct prevention strategies. In order to provide answers to all of these unanswered questions and challenges a multidisciplinary network was implemented, sustained and funded by the European Cooperation in Science and Technology (COST) Association. COST is a funding organization for the creation of research networks, called COST Actions that in our case will promote coordinated and collaborative activities on personalised preventive measures for children and adolescents across Europe.

Key-words: Children; adolescents; blood pressure; COST Action

High Blood Pressure (BP) is a clearly established modifiable risk factor for early disability and death. Although most of the adverse outcomes occur in adulthood, it has become clear that high BP is a life course problem that can become evident in early life. While few would dispute the importance of taking effective steps to identify and manage this condition in middle-aged and older people, relatively little attention has been paid to the problem of high BP in children and adolescents. Therefore, focusing actions on

early life, children and adolescents, and assessing the origins of this epidemic is a key issue.

The broad present interest in the field of hypertension (HTN) in children and adolescents^{1,2} stems from growing evidence that children and adolescents with mild blood pressure (BP) elevations are much more common than it was thought in the past. Longitudinal studies have now made it clear that BP abnormalities in those age ranges do not infrequently translate into adult HTN, thereby emphasizing the importance of the tracking phenomenon not just epi-

*Consortium participant members are listed at the end of the manuscript ^aHospital General, University of Valencia, Valencia, Spain

^bCIBER Fisiopatología Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain ^cDepartment of Psychiatry, Bellvitge University Hospital-IDIBELL, Barcelona, Spain ^dDepartment of Clinical Sciences, School of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

^eCenter for Pediatrics and Adolescent Medicine, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

✉ **Correspondence:** Empar Lurbe, Hospital General, University of Valencia, Valencia (Spain) • E-mail: empar.lurbe@uv.es

demologically but also clinically. Furthermore, HTN in children and adolescents has gained ground in cardiovascular medicine thanks to the progress made in several areas of pathophysiological and clinical research. Prevention could assure not only improvement of life expectancy but also better quality of life, and lower costs for public health care systems, keeping people active and healthy. Working for the future, the progress to date should provide an impetus for research advances that may translate into clinical practice.

The necessity for a comprehensive pan-European Action to increase the bulk of knowledge in the prevention, diagnosis and treatment of high BP in children and adolescents is absolute; its absence inhibits consensus across different research domains and detracts efforts to introduce changes in clinical practice. The scientific and clinical community, as well as the decision-makers, stakeholders and the overall society, must face some critical problems related to high BP in children and adolescents as a cardiovascular risk factor. In particular, there are some urgent areas of intervention: the definition of HTN, its prevalence in Europe, accurate measurement for early identification, the assessment of HTN-mediated organ damage and how to conduct prevention strategies.

In order to provide answers to all of these unanswered questions and challenges a multidisciplinary network was implemented, sustained and funded by the European Cooperation in Science and Technology (COST) Association. COST is a funding organization for the creation of research networks, called COST Actions, that in our case will promote coordinated and collaborative activities on personalised preventive measures for children and adolescents across Europe. These networks offer an open space for collaboration among scientists across Europe and beyond, and thereby give impetus to research advancements and innovation. In this frame, The *HyperChildNET* (Network for blood pressure research in children and adolescents) COST Action (Ref. CA 19115) is a multidisciplinary network with participants from Europe, focusing on the urgent topic of high BP, starting activities in November 2020 and extended over 4 years. The core of *HyperChildNET* is formed by a group of researchers pertaining to the “Working Group on Hypertension in Children and Adolescents” of the European Society of Hypertension (ESH) who have been working together developing the previous ESH Guidelines in children and adolescents^{1,3}, with the involvement of other experts in the field.

HyperChildNET Internationally renowned researchers, clinicians, early career investigators, health economists, decision-makers, patients, regulatory bodies, nutrition & pharma companies and medical devices manufacturers conveyed in a multidisciplinary network focusing on acquiring a holistic understanding of the factors affecting high BP in children in order to propose and implement corrective and preventive actions both globally and locally.

All members of the network will collaborate creating Working Groups to coordinate research actions, exchange scientific and clinical knowledge, research findings and best practices. In order to promote the foreseen research objectives, *HyperChildNET* will organize conferences, seminars, short-term scientific missions, training schools and will produce reports, guides, strategy documents, action plans and research projects to make progress in contributing to solve the challenge. *HyperChildNET* is the first initiative with a holistic approach to the challenge and gathered conditions that advances the project to obtain the main goals⁴.

HyperChildNET conveyed the activities of several groups working on the different challenges coordinated on networking actions (Figure 1). A large number of ambitious achievements that will be released to the scientific community will include:

- Benchmark report of the different BP methods and measurements given guide for device accuracy and quality criteria for the main specific use in children and adolescents.
- Report of a map of BP values according to BP measurements and epidemiological factors building tables of European reference values for office use merging the existing data and for 24-h ABPM.
- Assessing health burden and cost-effectiveness of screening for high BP in children and adolescents in Europe with the new thresholds and reference values.
- Guide for health professionals about when, how and what is necessary to assess biomarkers and target organ damage.
- White paper on high BP prevention in children and adolescents (guidelines, protocols and policy proposals) including specific recommendations for the target groups, parents and educators.
- Web-based platform with a repository of best practices on e-Health, especially m-Health, for the prevention of high BP in children and adolescents.
- Report on the economic evaluation (cost-effectiveness) of the proposed clinical and population-

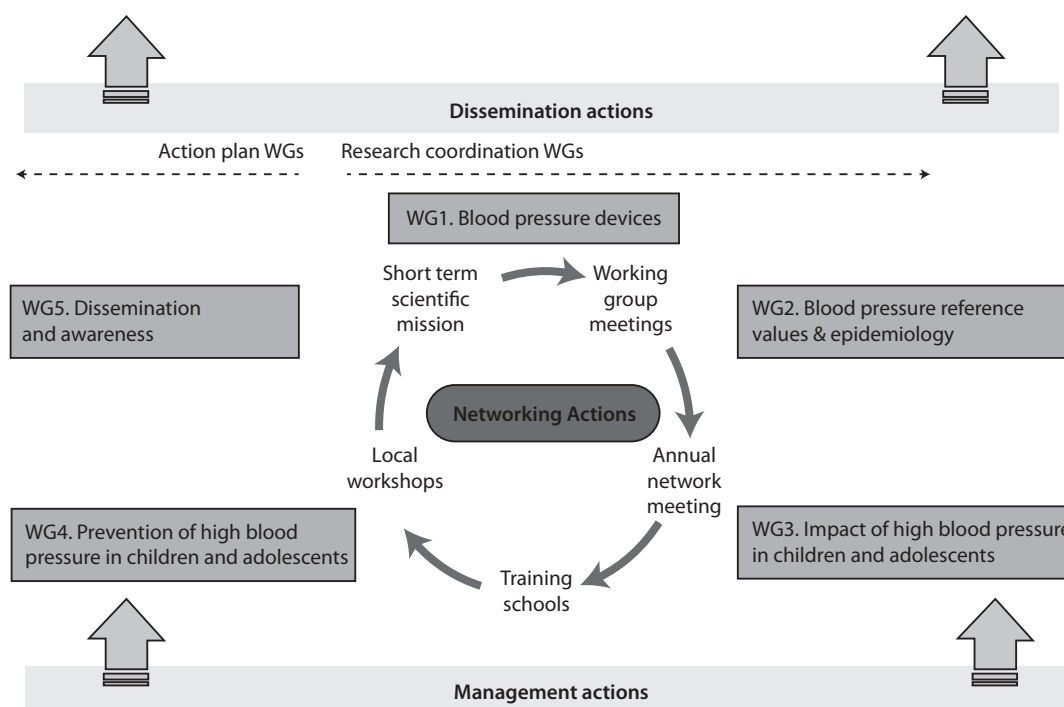


Figure 1. Visual summary of multi-variable interaction in *HyperChildNET* networking.

based public health interventions for BP prevention.

All of these are integrated in a dissemination strategy which includes guidelines, web and new social networks accounts and generating a Policy brief to the European Parliament's Committee on Environment, Public Health and Food Safety. Moreover, transfer of knowledge is critical for the impact of the project; the network directly involves key stakeholders that will use the created knowledge to achieve the objectives. This knowledge generation and transfer will also be a breeding ground for the ideation of new research projects to be implemented locally or at a transnational level with private and/or public funds such as EU Programs (Horizon Europe, EC Health Program, EUREKA, Interreg, Erasmus+ etc.).

HyperChildNET also foresees training actions to capacitate Early Career Investigators in order to build and assure the future research community formed by young researchers focused on this specific field of BP in children and adolescents. The foreseen online and offline training actions will provide students with core knowledge and critical appraisal skills on this specific topic.

Finally, **HyperChildNET** combined the soundness of the challenge, the achievement of progress

beyond the state-of-the-art, adding value of networking in S&T Excellence, impacting on science, society and competitiveness with potential for break-throughs and innovation. Taking measures to maximize the impact through coherence and effectiveness of the work plan will provide tools for getting success.

REFERENCES

1. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens* 2016; 34: 1887-1920.
2. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 2017; 140: e20171904.
3. Lurbe E, Litwin M, Pall D, Seeman T, Stabouli S, Webb NJA, et al; Working Group of the 2016 European Society of Hypertension Guidelines for the Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Insights and implications of new blood pressure guidelines in children and adolescents. *J Hypertens* 2018; 36: 1456-9.
4. Lurbe E. HyperChildNET Network. Network for blood pressure research in children and adolescents: A Cost Action. *J Hypertens* 2020; 38: 2331-4.

Participants: Main proposer E. Lurbe; Bosnia and Herzegovina (Sekib Sokolovic); Croatia (Vesna Herceg-Cavrak); Cyprus (Nikos Karpettas); Denmark (Michael Hecht Olsen); Estonia (Inna Kramer and Dr Lagle Suurorg); Germany (Elke Wuhl and Thorsten Meier); Greece (Stella Stabouli and Katerina Chrysaidou); Hungary (Denes Pall); Italy (Guiseppe Mancia, Claudio Borghi, Alberto Sana, Elettra Oleari); Lithuania (Augustina Jankauskiene); Netherlands

(Karel Herberigs); Norway (Asle Hirth); Poland (Mieczyslaw Litwin and Dorota Drozd); Portugal (Jorge Polonia); Slovenia (Anamarija Meglic); Spain (Fernando Fernandez-Aranda; Salvador Peiró; Beatriz G Lopez-Valcarcel; Mónica Redón; Javier Morales); Switzerland (Giacomo Simonetti); Turkey (Serap Erdine); United Kingdom (Manish Sinha, Kjell Tullus, Nicholas Webb, Anna Dominiczak); United States (Javier Calpe).

* Η καρδιοπροστατευτική δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

Μ.-Ε. Αλεξάνδρου¹
Π. Σαραφίδης¹

Δ.-Ρ. Μπακαλούδη¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) και η καρδιαγγειακή νόσος είναι στενά συνδεδεμένες καθώς μοιράζονται ορισμένους κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη, αλλά και κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Επιπλέον, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και η νεφρική βλάβη, όπως διαπιστώνεται από την παρουσία αλβουμινουρίας, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνησιμότητας. Σε κλινικές δοκιμές και μετέπειτα μετα-ανάλυσεις σε ασθενείς με XNN, έχει διαπιστωθεί πως, ενώ οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων II της αγγιοτενσίνης δρουν αποτελεσματικά καθυστερώντας την εξέλιξη της XNN, δεν μειώνουν σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα ή τη θνησιμότητα. Συνεπώς, ο κίνδυνος για την επιδείνωση της καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς με XNN υπό βέλτιστη αγωγή συνεχίζει να παραμένει υψηλός. Εν αντιθέσει με τα παραπάνω, τα ευρήματα από κλινικές δοκιμές με ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών (MRAs) δείχνουν ότι τα φάρμακα αυτά προσφέρουν σημαντική, πέραν της νεφροπροστασίας, καρδιοπροστατευτική δράση στους ασθενείς αυτούς. Στην παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζονται και αναλύονται τα υπάρχοντα δεδομένα σχετικά με τη δράση των MRAs στην καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με XNN, ανοίγοντας νέους ορίζοντες για την καρδιαγγειακή προστασία αυτών των σημαντικά επιβαρυνμένων ασθενών.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Χρόνια νεφρική νόσος, καρδιοπροστασία, καρδιαγγειακά συμβάματα, θνησιμότητα, φινερενόνη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) αποτελεί μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας. Ο επιπολασμός της υπολογίζεται περίπου στο 9% για τον παγκόσμιο ενήλικο πληθυσμό και στο 10%-13% για τις Δυτικές κοινωνίες¹⁻³. Περισσότεροι από τους μισούς από αυτούς τους ασθενείς πάσχουν από XNN 3^{ου} σταδίου, ενώ ο επιπολασμός της XNN 5^{ου} σταδίου ανέρχεται μόλις στο 0,1%-0,2% του ενήλικου πληθυσμού^{4,5}. Η XNN

και η καρδιαγγειακή νόσος έχουν κοινούς παράγοντες κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ)⁶. Επιπλέον, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελεί καθαντό ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και θνησιμότητας, με τον σχετικό κίνδυνο να αυξάνεται καθώς ο ρυθμός σπειρωματικής διήθησης (GFR) μειώνεται σε χαμηλότερα επίπεδα των 60 ml/min/ 1,73 m².⁷ Τέλος, η ύπαρξη νεφρικής βλάβης, όπως εκδηλώνεται με την αύξηση

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Κέντρο Υπέρτασης, Νεφρολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Μαρία-Ελένη Αλεξάνδρου, MD, MSc, PhD, Κέντρο Υπέρτασης, Νεφρολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Κωνσταντινουπόλεως 49, 54642, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ.: +30 231 331 2930 • E-mail: alexandrou.me@gmail.com

των επιπέδων αλβουμίνης στα ούρα (π.χ. μέτρια ή σοβαρά αυξημένη αλβουμινουρία), αποτελεί επιπρόσθετο ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁸.

Σύμφωνα με μελέτες σε διάφορους πληθυσμούς, ο επαρκής έλεγχος των σημαντικότερων τροποποιησιμων παραγόντων κινδύνου, όπως της υπέρτασης και του ΣΔ, μειώνει την πιθανότητα εκδήλωσης και εξέλιξης τόσο της ΧΝΝ όσο και της καρδιαγγειακής νόσου⁹⁻¹⁵. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με ΧΝΝ η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) μπορεί να καθυστερήσει την εξέλιξη σε χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) και να μειώσει τη συνολική θνησιμότητα^{13,15,16}. Αναφορικά με τη φαρμακευτική θεραπεία, τα μόνα επί του παρόντος προτεινόμενα νεφροπροστατευτικά φάρμακα [π.χ. αναστολείς του μεταπρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) και ανταγωνιστές των υποδοχέων II της αγγειοτενσίνης (ΑΥΑ-II)]⁸, αποδεδειγμένα μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με υπέρταση και σε καρδιαγγειακή νόσο^{17,18}. Ωστόσο, σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα αποτελέσματα μεγάλων κλινικών δοκιμών που εξέτασαν τη χρήση αναστολέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης (ΣΡΑ) ως προς τη νεφροπροστασία δεν κατέδειξαν παρόμοια οφέλη ως προς τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα¹⁹⁻²¹. Αντιθέτως, κλινικές δοκιμές που αξιολόγησαν τη συνδυασμένη χρήση αΜΕΑ και ΑΥΑ-II, ή τον συνδυασμό ενός εκ των δύο με αλισκιρένη, διεκόπησαν πρόωρα εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών και άλλων συμβαμάτων^{22,23}.

Σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες που εξέτασαν φάρμακα που μπλοκάρουν το ΣΡΑ, τα αποτελέσματα πρόσφατων κλινικών δοκιμών με ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών (MRAs)²⁴, συμπεριλαμβανομένης και της πρόσφατης μελέτης με τον μη στεροειδή παράγοντα φινερενόνη^{25,26} κατέδειξαν σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η παρούσα ανασκόπηση παρουσιάζει τα διαθέσιμα έως σήμερα στοιχεία κλινικών δοκιμών με MRAs σχετικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ, σε μια προσπάθεια να διαφωτίσει το μείζον και πολύπλευρο ζήτημα της αποτελεσματικής καρδιοπροστασίας στον πληθυσμό αυτό.

Η επίδραση των συνιστώμενων νεφροπροστατευτικών φαρμάκων στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΧΝΝ: Στοιχεία που καταδεικνύουν παρουσία υπολειπόμενου καρδιαγγειακού κινδύνου

Εκτεταμένες αναφορές από μελέτες βασικής και κλινικής έρευνας παρουσιάζουν στοιχεία υπέρ μιας αδιαμφισβήτητης δράσης των φαρμάκων που αναστέλλουν το ΣΡΑ, όπως οι αΜΕΑ ή οι ΑΥΑ-II, στην πρόληψη και εξέλιξη της ΧΝΝ²⁷. Επομένως έως και σήμερα, τα φάρμακα αυτά συστήνονται για τη νεφροπροστατευτική τους δράση σε όλους τους ασθενείς με ΧΝΝ με μέτρια ή σοβαρή αλβουμινουρία, η οποία αντιστοιχεί σε λόγο αλβουμίνης προς κρεατινίνη ούρων 30-300 mg/g και >300 mg/g, αντίστοιχα⁸. Για τους ασθενείς με φυσιολογική αλβουμινουρία και ΧΝΝ, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η χρήση των ΑΜΕΑ ή των ΑΥΑ-II προσφέρει επιπρόσθετη νεφροπροστασία πέραν αυτής που αναμένεται από τη μείωση της ΑΠ^{27,28}.

Σε μεγάλο πλήθος κλινικών δοκιμών με αναστολείς του ΣΡΑ, τα καρδιαγγειακά συμβάματα συμπεριλήφθηκαν μεταξύ των προκαθορισμένων τελικών σημείων. Στη μελέτη RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-insulin-dependent-diabetes-mellitus with the Angiotensin-II-Antagonist-Losartan), 1.513 συμμετέχοντες με ΣΔ τύπου 2 (ΣΔΤ2) και κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια τυχαιοποιήθηκαν προκειμένου να λάβουν λοζαρτάνη ή εικονικό φάρμακο¹⁹. Η χρήση λοζαρτάνης φάνηκε να συνδέεται με 16% μείωση του κινδύνου διπλασιασμού κρεατινίνης ορού (SCr), ΧΝΝΤΣ και της θνησιμότητας, παράλληλα με 35% μείωση του λόγου αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκε και ένα προκαθορισμένο δευτερεύον τελικό σημείο για την αξιολόγηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από καρδιαγγειακά αίτια [ένα σύνθετο τελικό σημείο εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΕΜ), εγκεφαλικού επεισοδίου, νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή ασταθούς στηθάγχης, στεφανιαίας ή περιφερικής επαναγγείωσης, ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια]: τέτοια συμβάματα παρατηρήθηκαν σε 247 ασθενείς που έλαβαν λοζαρτάνη (32,9%) και σε 268 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (35,2%), αντικατοπτρίζοντας μια μη σημαντική ($p=0,26$) μείωση κατά 10%. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση των επιμέρους τελικών σημείων, με εξαίρεση τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, η οποία ήταν μειωμένη

κατά 32% για τη λοξαζτάνη ($p=0,005$). Διαπιστώθηκε επίσης μια μη σημαντική μείωση ($p=0,08$) κατά 28% του κινδύνου εμφάνισης EM. Στη μελέτη IDNT (Irbesartan-Diabetic-Nephropathy-Treatment), 1.715 υπερτασικοί ασθενείς με ΣΔΤ2 και κλινικά έκδηλη νεφροπάθεια τυχαιοποιήθηκαν στις ομάδες της ιρμπεσαρτάνης, αμιλοδιπίνης ή εικονικού φαρμάκου²⁰. Η ιρμπεσαρτάνη οδήγησε σε 20% και 23% μείωση συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο και την αμιλοδιπίνη, αντίστοιχως, του κινδύνου διπλασιασμού της SCr, εξέλιξης σε ΧΝΝΤΣ ή θνησιμότητας. Η πρωτεϊνουρία μειώθηκε κατά 33% με την ιρμπεσαρτάνη, 6% με την αμιλοδιπίνη και κατά 10% με το εικονικό φάρμακο. Ομοίως, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ της ιρμπεσαρτάνης και του εικονικού φαρμάκου αναφορικά με τα δευτερεύοντα καρδιαγγειακά τελικά σημεία (σύνθετο σημείο καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου EM, νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, μόνιμου νευρολογικού υπολείμματος οφειλόμενου σε αγγειακό επεισόδιο, ή ακρωτηριασμού κάτω άκρου άνωθεν του αστραγάλου) [αναλογία κινδύνου (Hazard Ratio, HR) 0,91, 95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,72-1,14] ή τη συνολική θνησιμότητα (HR 0,92, 95% CI 0,69-1,23).

Όμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μελέτες με μη διαβητικούς ασθενείς με πρωτεϊνουρική νεφροπάθεια. Στη μελέτη REIN (Ramipril-Efficacy-In-Nephropathy), όπου 352 ασθενείς με μη διαβητική πρωτεϊνουρική ΧΝΝ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ραμιπρίλη ή εικονικό φάρμακο, φάνηκε πως η ραμιπρίλη σχετίζεται με μικρότερη πτώση του GFR ανά μήνα και μεγαλύτερη μείωση της πρωτεϊνουρίας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ανεξάρτητα από την αντιυπερτασική της δράση²⁹. Ωστόσο, η επίπτωση των μειζόνων καρδιαγγειακών επιπλοκών, η καρδιαγγειακή θνησιμότητα και η συνολική θνησιμότητα ήταν παρόμοιες μεταξύ των δύο ομάδων. Τέλος, στη μελέτη AASK (African-American-Study-on-Kidney-Disease), στην οποία 1.094 Αφροαμερικανοί τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ραμιπρίλη, μετοπρολόλη ή αμιλοδιπίνη, η ραμιπρίλη φάνηκε να προσφέρει 22% και 38% μείωση συγκριτικά με τη μετοπρολόλη και την αμιλοδιπίνη, αντίστοιχα, του πρωτεύοντος τελικού σημείου (πτώση του $GFR \geq 50\%$, ΧΝΝΤΣ ή θάνατος), παράλληλα με μια σχετική μείωση της πρωτεϊνουρίας³⁰. Ομοίως μη σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν στα καρδιαγγειακά επεισόδια, την καρδιαγγειακή και τη

συνολική θνησιμότητα ανάμεσα στις τρεις ομάδες.

Καθώς η συνδυασμένη θεραπεία με αΜΕΑ και ΑΥΑ-II φάνηκε να μειώνει την πρωτεϊνουρία σε μεγαλύτερο βαθμό από τη μονοθεραπεία σε αρχικές μελέτες, δύο κλινικές δοκιμές εξέτασαν τα αποτελέσματα του διπλού αποκλεισμού του ΣΡΑ στα νεφρικά και καρδιαγγειακά συμβάματα. Η κλινική δοκιμή ALTITUDE (Aliskiren-Trial-in-Type-2-Diabetes-Using-Cardiorenal-Endpoints), η οποία συνέκρινε τα αποτελέσματα του συνδυασμού αλiskιρένης με αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II, έναντι της μονοθεραπείας με αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II σε 8.561 ασθενείς με ΣΔΤ2, διεκόπη πρόωρα εξαιτίας ζητημάτων ασφαλείας³¹. Το ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν υπερκαλιαιμία (11,2% έναντι 7,2%, $p<0,001$), υπόταση (12,1% έναντι 8,3%, $p<0,001$) και καρδιακή ανακοπή/χρήζουσα αναζωογόνησης (0,4% έναντι 0,2%, $p<0,04$) ήταν σημαντικά υψηλότερο με τον διπλό αποκλεισμό. Στη μελέτη VA NEPHRON-D (The Veterans-Affairs-Nephropathy-in-Diabetes), 1.850 ασθενείς με ΣΔΤ2, $GFR 30-90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ και λόγο αλβουμίνης-κρεατίνης ούρων $>300 \text{ mg/g}$, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν συνδυασμό λοξαζτάνης με λισινοπρίλη ή λοξαζτάνη ως μονοθεραπεία³². Η μελέτη διακόπηκε λόγω ζητημάτων ασφαλείας αφότου 1.448 ασθενείς είχαν τυχαιοποιηθεί με μια διάμεση περίοδο παρακολούθησης 2,2 ετών. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες αναφορικά με το πρωτεύον τελικό σημείο (μεταβολή του GFR, ΧΝΝΤΣ ή θάνατος), τη συνολική θνησιμότητα ή τα καρδιαγγειακά συμβάματα, ενώ ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας ήταν πιο αυξημένος με τον διπλό αποκλεισμό (6,3 έναντι 2,6 επεισοδίων/100 ασθενείς-έτη, $p<0,001$). Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, η συνδυασμένη χρήση ενός αΜΕΑ είτε με ΑΥΑ-II ή με αλiskιρένη φαίνεται να αντενδείκνυται σε όλους τους πληθυσμούς^{8,17,27} και έχει εγκαταλειφθεί στην κλινική πράξη.

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως οι προαναφερθείσες κλινικές δοκιμές με μονό αποκλεισμό του ΣΡΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ εκτός τελικού σταδίου είχαν ως πρωτεύοντα τελικά σημεία νεφρικές παραμέτρους και δεν είχαν επαρκή στατιστική ισχύ για να ανιχνεύσουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες αναφορικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Επομένως, η απουσία τυχόν διαφορών στα καρδιαγγειακά συμβάματα και στη θνησιμότητα θα μπορούσε πιθανά να σχετίζεται με το μέγεθος των δειγμάτων το οποίο ήταν μικρότερο του απαιτού-

μενου. Πράγματι, το μέγεθος του δείγματος στις νεφρικές μελέτες-ορόσημα του μονού αποκλεισμού του ΣΠΑ ήταν πολύ μικρότερο συγκριτικά με αυτό των κλινικών δοκιμών με MRAs. Ωστόσο, τόσο σε παλαιότερες όσο και σε πιο πρόσφατες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις, η ανάλυση συνένωσης (pooled analysis) μικρότερων και μεγαλύτερων κλινικών δοκιμών, με δείγμα μεγαλύτερο των 20.000 ατόμων, επιβεβαίωσε την απουσία αποδεδειγμένου κλινικού οφέλους από τον συνδυασμό αΜΕΑ με ΑΥΑ-II στα καρδιαγγειακά συμβάματα και τη συνολική θνησιμότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή την ενεργό θεραπεία, παρά τη νεφροπροστατευτική τους δράση, σε ασθενείς με ΧΝΝ εκτός τελικού σταδίου³³⁻³⁶.

Παρομοίως, πρόσφατα δεδομένα καταδεικνύουν την απουσία καρδιοπροστατευτικής δράσης από τη χρήση αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II και σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ υπό αιμοκάθαρση³⁷. Στην κλινική δοκιμή FOSIDIAL (Fosinopril-in-Dialysis), 397 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν φουσινοπρίλη ή εικονικό φάρμακο για 48 μήνες, χωρίς να διαπιστωθεί κάποια διαφορά στα θανατηφόρα και μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά συμβάματα [σχετικός κίνδυνος (Relative Risk, RR) 0,93, 95% CI 0,68-1,26]³⁸. Στην κλινική μελέτη OCTOPUS (The Olmesartan-Clinical-Trial-in-Okinawa-Patients-under-Dialysis-Study)³⁹, 469 ασθενείς με υπέρταση υπό αιμοκάθαρση τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της ολμεσαρτάνης ή την ομάδα ελέγχου, όπου δεν συμπεριλαμβανόταν κάποιος αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II, καταδεικνύοντας για ακόμα μία φορά την απουσία σημαντικών διαφορών στη θνησιμότητα, στο μη θανατηφόρο εγκεφαλικό, στο ΕΜ και στη στεφανιαία επαναγγείωση (HR 1,00, 95% CI 0,71-1,40)⁴⁰. Μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις ομοίως επιβεβαίωσαν απουσία οφέλους από τη θεραπεία με αΜΕΑ/ΑΥΑ-II στα καρδιαγγειακά συμβάματα και στη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ.

Αρκετοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η καρδιαγγειακή νόσος στους ασθενείς με ΧΝΝ έχει διαφορετικούς καθοριστικούς παράγοντες και πιο περίπλοκη παθοφυσιολογία⁴¹, καθώς και ότι υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που να καταδεικνύουν ξεκάθαρα καρδιοπροστατευτική δράση οποιασδήποτε κατηγορίας φαρμάκων στη ΧΝΝ και τη ΧΝΝΤΣ^{6,37,42}. Συνεπώς, οποιαδήποτε σύσταση βασίζεται σε στοιχεία από πληθυσμούς άλλων ασθενών που ίσως δεν σχετίζονται άμεσα με ασθενείς με ΧΝΝ^{6,42,43}, ενώ

μάλιστα σε παλαιότερες και πρόσφατες κλινικές δοκιμές πιθανών καρδιοπροστατευτικών φαρμάκων, η παρουσία ΧΝΝ ήταν συχνά κριτήριο αποκλεισμού⁴⁴. Παράλληλα, έχει φανεί ότι η εξέλιξη της ΧΝΝ λαμβάνει χώρα ακόμα και υπό βέλτιστη αναστολή του ΣΠΑ⁴⁵, κάτι το οποίο σχετίζεται με ποικίλες παραμέτρους, όπως η διαφυγή της αλδοστερόνης, η οποία αναφέρεται παρακάτω, αλλά και με μεσολαβητές νεφρικής βλάβης που δεν σχετίζονται με το ΣΠΑ⁴⁶⁻⁴⁸. Πρέπει επίσης να αναφερθεί ότι αρκετοί ασθενείς με μέτρια ή προχωρημένη ΧΝΝ δεν μπορούν να ανεχθούν τις μέγιστες δόσεις αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II εξαιτίας της εμφάνισης οξείας νεφρικής βλάβης (ΟΝΒ) και της υπερκαλιαιμίας, με αποτέλεσμα τη μη χορήγηση των μέγιστων θεραπευτικών δόσεων ή τη συχνή διακοπή των φαρμάκων αυτών^{49,50}. Όλα τα παραπάνω φανερώσουν την παρουσία υψηλού υπολειπόμενου κινδύνου εξέλιξης της ΧΝΝ και ακόμα περισσότερο της καρδιαγγειακής νόσου στους υπό βέλτιστη θεραπευτική αγωγή ασθενείς με ΧΝΝ, υπογραμμίζοντας τη σημασία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας πάνω στη χρήση των ΜΡΑ, όπως περιγράφεται παρακάτω.

Η επίδραση των ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΧΝΝ

Παλαιότεροι και νεότεροι ανταγωνιστές των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών

Παρά την αδιαμφισβήτητη νεφροπροστατευτική δράση των αΜΕΑ και των ΑΥΑ-II, υπάρχουν δεδομένα που αποδεικνύουν ότι σημαντικό ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν αυτούς τους φαρμακευτικούς παράγοντες θα καταλήξει σε ΧΝΝΤΣ^{51,52}. Η αλδοστερόνη κατέχει μείζονα ρόλο στην ομοιόσταση του όγκου και της ΑΠ, όπως επίσης και στο ισοζύγιο καλίου μέσω της ρύθμισης των επιπέδων νατρίου και καλίου στον άπω νεφρώνα. Σε ασθενείς υπό αγωγή με αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II, τα επίπεδα της αλδοστερόνης του πλάσματος αυξάνονται εκ νέου 6-12 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας, φαινόμενο γνωστό ως διαφυγή της αλδοστερόνης⁴⁶. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται περίπου στο 30%-40% των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) και σχεδόν στο 40% των ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια^{46,53}. Ο κλινικός αντίκτυπος του φαινομένου αυτού είναι η αύξηση της πρωτεϊνουρίας και η ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας παρά τη φαρμακευτική αναστολή του ΣΠΑ. Συνεπώς, ένας

συνδυασμός εναλλακτικά σε αυτόν ενός αΜΕΑ με έναν ΑΥΑ-ΙΙ είναι η προσθήκη ενός ΜΡΑ σε οποιονδήποτε από τους δύο αυτούς παράγοντες. Σύμφωνα με στοιχεία σχετικά με τον ρόλο της αλδοστερόνης στην ενεργοποίηση των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών και στην προαγωγή της αγγειακής, νεφρικής και καρδιακής βλάβης^{54,55}, έχει προταθεί ότι η διαφυγή της αλδοστερόνης μπορεί να είναι ο παράγοντας κλειδί για τα νεφρικά και καρδιακά συμβλήματα στους ασθενείς στους οποίους γίνεται μονός αποκλεισμός του ΣΡΑ^{46,51,56}. Οι τρεις κλασικοί ΜΡAs είναι η μη εκλεκτική σπιρονολακτόνη, ο ενεργός μεταβολίτης της κανρενόνη και η εκλεκτική επλερενόνη. Η σπιρονολακτόνη χρησιμοποιείται εδώ και χρόνια για τη θεραπεία του πρωτοπαθούς υπεραλδοστερονισμού οφειλόμενου σε αμφοτερόπλευρη επινεφριδιακή υπερπλασία ή επινεφριδικό αδένωμα προ της χειρουργικής εκτομής⁵⁷, ενώ οι πρόσφατες οδηγίες συστήνουν τη χρήση της ως ενός εκ των ισχυρότερων φαρμάκων δεύτερης γραμμής για τη θεραπεία της ανθεκτικής υπέρτασης¹⁷. Επιπλέον, στους ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης προτείνεται με ένδειξη 1Α η θεραπεία με ΜΡAs¹⁸. Τα φάρμακα αυτά έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά και σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό, όπως σε κίρρωση του ήπατος και ασκίτη όπου χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με διουρητικά της αγκύλης⁵⁸⁻⁶⁰.

Αναφορικά με τη νεφροπροστασία, οι ΜΡAs έχει φανεί πως μειώνουν την αλβουμινουρία και την πρωτεϊνουρία σε ασθενείς με ΧΝΝ⁶¹. Μεταξύ των υπό μελέτη μη στεροειδικών ΜΡAs ανήκει και η φινερενόνη, με μεγαλύτερη εκλεκτικότητα συγκριτικά με τη σπιρονολακτόνη και υψηλότερη συγγένεια *in vitro* προς τον υποδοχέα από την επλερενόνη⁵⁶. Η φινερενόνη εμφανίζει παράλληλα ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αντι-ινωτική δράση συγκριτικά με τους στεροειδικούς ΜΡAs σε προκλινικά μοντέλα, ενώ έναντι της σπιρονολακτόνης επιφέρει σημαντική μείωση της πρωτεϊνουρίας με μικρότερη επίπτωση υπερκαλιαιμίας^{62,63}. Σε μία πρόσφατη τυχαioποιημένη διπλή τυφλή κλινική δοκιμή από τους Bakris και συνεργάτες μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα διάφορων δόσεων φινερενόνης σε 821 ασθενείς με ΣΔ και αυξημένη ή πολύ αυξημένη αλβουμινουρία υπό αγωγή με αΜΕΑ ή ΑΥΑ-ΙΙ⁶³. Η φινερενόνη φάνηκε να προκαλεί δοσοεξαρτώμενη μείωση του λόγου αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο,

με τη συχνότητα επεισοδίων υπερκαλιαιμίας που οδήγησαν σε διακοπή του φαρμάκου να κυμαίνεται μεταξύ 0%-3,2% (υψηλότερη για τη δόση των 15 mg ημερησίως), και δίχως να παρατηρείται σημαντική διαφορά στο δευτερεύον τελικό σημείο που ήταν συνδυασμός της ελάττωσης του GFR > 30% ή εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Καρδιαγγειακά συμβλήματα σε ασθενείς με ΧΝΝ που συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές καρδιακής ανεπάρκειας

Η κλινική δοκιμή RALES συμπεριέλαβε 1.663 ασθενείς με σοβαρή ΚΑ (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας < 35%) υπό θεραπεία με σπιρονολακτόνη 25 mg ή εικονικό φάρμακο⁶⁴. Η δοκιμή διεκόπη πρόωρα (μέση παρακολούθηση 24 μήνες) εξαιτίας οφέλους, με τα αρχικά αποτελέσματα να καταδεικνύουν χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου από οποιαδήποτε αιτία (RR 0,70, 95% CI 0,60-0,82) και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (RR 0,65, 95% CI 0,54-0,77) για την ομάδα που έλαβε σπιρονολακτόνη. Σε ανάλυση υποομάδων, διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένη θνησιμότητα με τη σπιρονολακτόνη τόσο σε ασθενείς με SCr < 1,2 mg/dL, όσο και SCr ≥ 1,2 mg/dL. Στη μελέτη EPHESUS (Eplerenone-Post-Acute-Myocardial-Infarction-Heart-Failure-Efficacy-and-Survival-Study) στην οποία 6.632 ασθενείς, με κλάσμα εξώθησης < 40%, τυχαioποιήθηκαν 3-14 ημέρες μετά από ΕΜ να λάβουν επλερενόνη (25 mg με μέγιστη τιτλοποίηση 50 mg) ή εικονικό φάρμακο, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση της συνολικής θνησιμότητας (RR 0,85, 95% CI 0,75-0,96), της καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή των νοσηλείων για καρδιαγγειακά συμβλήματα (RR 0,87, 95% CI 0,79-0,95) με την επλερενόνη⁶⁵. Σύμφωνα με ανάλυση υποομάδων, η επλερενόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θνησιμότητας σε ασθενείς με SCr < 1,1 mg/dL αλλά όχι σε αυτούς με SCr ≥ 1,1 mg/dL (p-αλληλεπίδρασης=0,03). Αντίθετα δεν υπήρχαν ξεκάθαρα στοιχεία για αυτές τις ομάδες ασθενών αναφορικά με τον καρδιαγγειακό θάνατο ή τη νοσηλεία για καρδιαγγειακά συμβλήματα (p-αλληλεπίδρασης=0,53). Παρ' όλο που δεν υπάρχουν δεδομένα για τις επιδράσεις των ΜΡAs σε ασθενείς με σαφώς οριζόμενη ΧΝΝ, τα πρωταρχικά αυτά ευρήματα υποσημαίνουν την ύπαρξη πιθανής καρδιοπροστατευτικής δράσης για τον πληθυσμό αυτόν. Στη μελέτη EMPHASIS-HF (Eplerenone-

Πίνακας 1. Καρδιαγγειακές εκβάσεις σε υποομάδες ασθενών με ΧΝΝ με καρδιακή ανεπάρκεια των μελετών που χρησιμοποιούν MRAs

Μελέτη	Έτος	Θεραπευτικά σχήματα	Πληθυσμός	Πρωτεύοντα και δευτερεύοντα τελικά σημεία (MRA προς ομάδα ελέγχου)	Μελέτη υποομάδων προσδιοριζόμενων βάσει νεφρικής λειτουργίας
RALES ⁶⁴	2014	Σπιρονολακτόνη 25 mg ή εικονικό φάρμακο	1.663 ασθενείς με σοβαρή ΚΑ με κλάσμα εξώθησης <35%	Συνολική θνησιμότητα (RR 0,70, 95% CI 0,60-0,82) και νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (RR 0,65, 95% CI 0,54-0,77)	Σε αμφότερες τις ομάδες ασθενών (SCr < 1,2 mg/dL ή SCr ≥ 1,2 mg/dL) παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας
EPHESUS ⁶⁵	2003	Επλερενόνη 25-50 mg ή εικονικό φάρμακο	6.632 ασθενείς με κλάσμα εξώθησης <40%, 3-14 ημέρες μετά το ΕΜ	Συνολική θνησιμότητα (RR 0,85, 95% CI 0,75-0,96), καρδιαγγειακή θνησιμότητα ή νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (RR 0,87, 95% CI 0,79-0,95)	Η επλερενόνη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με SCr < 1,1 mg/dL αλλά όχι σε αυτούς SCr ≥ 1,1 mg/dL (P=0,03)
EMPHASIS-HF ⁶⁶	2011	Επλερενόνη (50 mg αν GFR ≥ 50 mL/min/1,73m ² ή <25 mg αν GFR 30-49 mL/min/1,73m ²) ή εικονικό φάρμακο	2.737 με ΚΑ NYHA τάξης II και κλάσμα εξώθησης <35%	Συνδυασμός καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0,63, 95% CI 0,54-0,74), θνησιμότητα (HR 0,76, 95% CI 0,62-0,93),	Όμοια αποτελέσματα για τους ασθενείς με GFR ≥ 50 mL/min/1,73m ² (HR 0,58, 95% CI 0,45-0,74) και αυτούς με GFR 30-49 mL/min/1,73m ² (HR 0,62, 95% CI 0,49-0,78) (p-αλληλεπίδρασης = 0,89)

ΕΜ: έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΚΑ: καρδιακή ανεπάρκεια, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης

in-Mild-Patients Hospitalization-and-Survival-Study-in-Heart-Failure)⁶⁶, 2.737 ασθενείς, με ΚΑ κλάσης II (κατά New York Heart Association ταξινόμηση) και κλάσμα εξώθησης <35%, τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν επλερενόνη (50 mg/ημέρα αν ο GFR ≥ 50 mL/min/1,73m² και ≤ 25 mg/ημέρα αν ο GFR 30-49 mL/min/1,73m²) ή εικονικό φάρμακο, επιπρόσθετα από τη βασική θεραπεία. Η επλερενόνη σχετίστηκε με σημαντική μείωση στο πρωτεύον τελικό σημείο (συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, HR 0,63, 95% CI 0,54-0,74) και στη συνολική θνησιμότητα (HR 0,76, 95% CI 0,62-0,93). Μια σχετική ανάλυση υποομάδων έδειξε όμοια αποτελέσματα για την επλερενόνη τόσο στους ασθενείς με GFR ≥ 50 mL/min/1,73m² (HR 0,58, 95% CI 0,45-0,74) όσο και σε αυτούς με GFR 30-49 mL/min/1,73m² (HR 0,62, 95% CI 0,49-0,78· p-αλληλεπίδρασης = 0,89)⁶⁷.

Κλινικές δοκιμές με καρδιαγγειακά τελικά σημεία σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ

Τα προηγούμενα χρόνια δύο κλινικές δοκιμές σε

ασθενείς με ΧΝΝΤΣ έδειξαν την ευεργετική επίδραση των MRAs στις καρδιαγγειακές εκβάσεις^{68,69}. Στη μελέτη DOHAS (The Dialysis-Outcomes-Heart-Failure-Aldactone-Study) 309 ολιγοανουρικοί ασθενείς υπό αιμοκάθαρση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν σπιρονολακτόνη (25 mg/ημέρα) ή καμία επιπρόσθετη θεραπεία για 3 χρόνια. Η σπιρονολακτόνη μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας ή νοσηλείας σχετιζόμενης με καρδιαγγειακά συμβάματα (HR 0,38, 95% CI 0,17-0,83), ενώ μόνο 1,9% των ασθενών εγκατέλειψε αυτό το θεραπευτικό σχήμα λόγω σοβαρής υπερκαλιαιμίας⁶⁸. Ακολούθως, οι Lin και συνεργάτες⁶⁹ τυχαιοποίησαν 253 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση χωρίς ΚΑ να λάβουν σπιρονολακτόνη 25 mg/ημέρα ή εικονικό φάρμακο. Ομοίως η θεραπεία με MRAs μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, θανατηφόρου καρδιακής ανακοπής ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (HR 0,42, 95% CI 0,26-0,78). Τα εντυπωσιακά αυτά αποτελέσματα μένει να επιβεβαιωθούν από περαιτέρω ερευνητικές προσπάθειες, καθώς ο σχεδια-

Πίνακας 2. Καρδιαγγειακές εκβάσεις σε υποομάδες ασθενών με ΧΝΝ με καρδιακή ανεπάρκεια των μελετών που χρησιμοποιούν MRAs

Μελέτη	Έτος	Θεραπευτικά σχήματα	Πληθυσμός	Κριτήριο ένταξης GFR και UACR	Πρωτεύοντα τελικά σημεία (MRA προς ομάδα ελέγχου)	Προκαθορισμένα δευτερεύοντα σημεία
DOHAS ⁶⁸	2014	Σπιρονολακτόνη 25 mg ή απουσία επιπρόσθετης θεραπείας (χωρίς τυφλοποίηση, 1:1 αναλογία)	309 oligo-ανουρικοί ασθενείς υπό ΑΚ	–	Συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ή νοσηλείας για καρδιαγγειακά αίτια HR 0,38, 95% CI (0,17-0,83)	Συνολική θνησιμότητα (HR 0,33, 95% CI 0,16-0,69), καρδιαγγειακή θνησιμότητα (HR 0,43, 95% CI 0,17-1,11)
Lin et al. ⁶⁹	2015	Σπιρονολακτόνη 25 mg ή εικονικό φάρμακο (χωρίς τυφλοποίηση, 1:1 αναλογία)	253 ασθενείς υπό ΑΚ και ΠΚ	–	Συνδυασμός θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, θανατηφόρας καρδιακής ανακοπής ή αιφνίδιου καρδιακού θανάτου (HR: 0,42, 95% CI 0,26-0,78)	Συνολική θνησιμότητα (HR 0,52, 95% CI 0,29-0,54), καρδιαγγειακή θνησιμότητα (HR 0,33, 95% CI 0,13-0,85)
FIDELIO-DKD ^{25,73}	2020	Φινερενόνη 10-20 mg ή εικονικό φάρμακο (1:1 αναλογία)	5.734 ασθενείς με ΣΔΤ2 και ΧΝΝ	GFR ≥25 και <75 mL/min/1,73m ² UACR ≥300 και <5.000 mg/g ή GFR ≥25 και <60 mL/min/1,73m ² UACR ≥30 έως <300 mg/g	Συνδυασμός νεφρικής ανεπάρκειας, επιμένουσας μείωσης του GFR ≥40% από την έναρξη, ή νεφρικού θανάτου (HR 0,82, 95% CI 0,73-0,93)	Συνδυασμός νεφρικής ανεπάρκειας, επιμένουσας μείωσης GFR ≥57% ή νεφρικού θανάτου από νεφρικά αίτια (HR 0,76, 95% CI 0,65-0,90), θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08), μη θανατηφόρο ΕΜ (HR 0,80, 95% CI 0,58-1,09), μη θανατηφόρο εγκεφαλικό (HR 1,03, 95% CI 0,76-1,38), νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08), συνολική θνησιμότητα (HR 0,90, 95% CI 0,75-1,07)

ΑΚ: αμιοκάθαρση, ΕΜ: έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΠΚ: περιτοναϊκή κάθαρση, ΣΔΤ2: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, ΧΝΝΤΣ: χρόνια νεφρική νόσος τελικού σταδίου, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, UACR: λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνη ούρων

σμός στις δύο προαναφερθείσες δοκιμές δεν ήταν τυφλός, ενώ συμπεριελήφθησαν ασθενείς ασιατικής μόνο καταγωγής^{37,70}. Δύο μεγάλες, πολυκεντρικές κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη, η μελέτη ALCHEMIST (Aldosterone-Antagonist-Chronic-HEModialysis-Interventional-Survival-Trial-NCT01848639)⁷¹ και η μελέτη ACHIEVE (Aldosterone-bloCkade-for-Health-Improvement-Evaluation-in-End-stage-Renal-Disease NCT03020303)⁷² αναμένεται να διασαφηνίσουν πλήρως την επίδραση της σπιρονολακτόνης στα καρδιαγγειακά συμπτώματα και τη θνησιμότητα στη ΧΝΝΤΣ.

Κλινικές δοκιμές με φινερενόνη σε ασθενείς με ΧΝΝ

Παρά το γεγονός ότι η σπιρονολακτόνη και η επλερενόνη φάνηκε να μειώνουν την αλβουμινουρία σε κλινικές δοκιμές με ασθενείς με ΧΝΝ⁶¹, μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε μελέτη που να εξετάζει την επίδραση οποιουδήποτε MRA σε βασικές νεφρικές και καρδιαγγειακές εκβάσεις στους ασθενείς με ΧΝΝ εκτός του τελικού σταδίου. Η μελέτη FIDELIO-DKD (FInerenone-in-reducing kidney failure and dIsease prOgression-in-Diabetic-Kidney-Disease) τυχαιοποίησε 5.734 ασθενείς με ΣΔΤ2 και λόγο

αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων 300-5.000 mg/g και GFR 25 έως <75 ml/min/1,73 m² ή λόγο αλβουμίνης-κρεατινίνης 30 έως <300 mg/g και GFR 25 έως <60 ml/min/1,73 m² και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια για να λάβουν φινερενόνη 10-20 mg ή εικονικό φάρμακο, ενώ λάμβαναν τη μέγιστη ανεκτή δόση ενός αΜΕΑ ή ΑΥΑ-II με επίπεδα καλίου ορού ≤4,8 mmol/L^{25,73}. Κατά την έναρξη, 12,1% των ασθενών είχε αυξημένη και 87,5% πολύ αυξημένη αλβουμινουρία ενώ ο μέσος GFR ήταν 44,3±12,6 ml/min/1,73m² με το 33,5% των ασθενών να έχουν GFR 45-60 ml/min/1,73m² και το 52,5% αυτών 25-45 ml/min/1,73m². Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν συνδυασμός νεφρικής ανεπάρκειας, εμμένουσας πτώσης του GFR ≥40% συγκριτικά με την έναρξη, ή νεφρικός θάνατος. Ως νεφρική ανεπάρκεια ορίστηκε η ΧΝΝΤΣ (ένταξη σε εξωνεφρική κάθαρση ή μεταμόσχευση νεφρού) ή η πτώση του GFR κάτω των 15 ml/min/1,73m².^{25,73}

Μετά από μέση περίοδο παρακολούθησης 2,6 ετών, η φινερενόνη σχετίστηκε με σημαντική συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο μείωση για το πρωτεύον σημείο (HR 0,82, 95% CI 0,73-0,93, p=0,001) και με μεγαλύτερη μείωση (HR 0,76, 95%CI 0,65-0,90) για το δευτερεύον νεφρικό σημείο (σύνθετο σημείο νεφρικής ανεπάρκειας, μείωσης του GFR≥57% ή νεφρικού θανάτου). Με την ένταξη στη μελέτη ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ, το 40% των καταγεγραμμένων πρωτευόντων συμβαμάτων αφορούσε αυτό της νεφρικής ανεπάρκειας²⁵. Τα ποσοστά των συνολικών και σοβαρών ανεπιθύμητων επεισοδίων ήταν όμοια στις ομάδες της φινερενόνης και του εικονικού φαρμάκου, ενώ η υπερκαλιαιμία αποτέλεσε αιτία αποχώρησης από τη μελέτη στο 2,3% και το 0,9% των ασθενών στις δύο ομάδες αντιστοίχως. Το ποσοστό επεισοδίων υπερκαλιαιμίας για τη φινερενόνη ήταν αρκετά χαμηλότερο από το αντίστοιχα καταγραφόμενο για την αλισκιρένη στην ALTITUDE (4,8%) ή τον συνδυασμό λοξαρτάνης/λισινοπρίλης στη μελέτη VANEPHRON-D (9,9%)^{22,23}.

Σχετικά με τα καρδιαγγειακά συμβάματα, η FIDELIO-DKD είχε ως βασικό δευτερεύον τελικό σημείο τον συνδυασμό καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρου ΕΜ, μη θανατηφόρου εγκεφαλικού ή νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Το παραπάνω τελικό σημείο παρατηρήθηκε σε 367 ασθενείς (13,0%) που λάμβαναν φινερενόνη και σε 420 ασθενείς (14,8%) που λάμβαναν εικονικό φάρ-

μακο (HR 0,86 95% CI 0,75-0,99)²⁵. Μια επιπλέον δημοσιευμένη έκθεση από τη μελέτη FIDELIO-DKD περιέγραψε τον αριθμό των προκαθορισμένων αναλύσεων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η θεραπεία με φινερενόνη σχετίστηκε με τάση μείωσης στα τελικά σημεία καρδιαγγειακού θανάτου (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08), μη θανατηφόρου ΕΜ (HR 0,80, 95% CI 0,58-1,09) και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08), αλλά όχι στο σημείο των εγκεφαλικών επεισοδίων (HR 1,03, 95% CI 0,76-1,38). Επιπλέον σε άλλη δευτερογενή ανάλυση, ο κίνδυνος για το πρωτεύον τελικό σημείο εξετάστηκε σε 2.605 ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και 3.609 ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, οριζόμενης από τον ερευνητή ως ιατρικό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου ή περιφερικής αρτηριακής νόσου. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα της φινερενόνης ήταν όμοιο ανάμεσα στους ασθενείς με ιστορικό (HR 0,85, 95% CI 0,71-1,02) και αυτούς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (HR 0,86, 95% CI 0,68-1,08, p-αλληλεπίδρασης= 0,85). Παρόμοια αποτελέσματα κατέδειξε και η μελέτη σε διάφορες άλλες υποομάδες συμπεριλαμβανομένων του τύπου της υποκείμενης καρδιαγγειακής νόσου, του ιστορικού ΚΑ, της περιοχής, του αρχικού GFR, του λόγου αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων, της ΣΑΠ, του φύλου, της ηλικίας (άνω ή κάτω των 65 ετών) και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης²⁶.

Η κλινική μελέτη FIGARO-DKD (Finerenone-Reducing-CV-Mortality-and-Morbidity-in-Diabetic-Kidney-Disease) είναι μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή δοκιμή, σχεδιασμένη όμοια με τη FIDELIO-DKD με κύρια έκβαση τα καρδιαγγειακά συμβάματα⁷⁴. Η μελέτη FIGARO-DKD τυχαιοποίησε 7.437 ασθενείς με GFR ≥25 mL/min/1,73m² και μέτρια ή σοβαρή αλβουμινουρία (λόγος αλβουμίνης-κρεατινίνης ούρων μεταξύ ≥30 και ≤5.000 mg/g) να λάβουν φινερενόνη ή εικονικό φάρμακο και έχει στατιστική ισχύ >90% για το τελικό σημείο που αποτελεί συνδυασμό του χρόνου έως τον καρδιαγγειακό θάνατο, το μη θανατηφόρο ΕΜ, το μη θανατηφόρο εγκεφαλικό επεισόδιο ή τη νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Με αναμενόμενη διάρκεια τα 6 έτη, η μελέτη ολοκληρώθηκε στα μέσα του 2020 και η αναφορά της αναμένεται εντός του 2021. Αθροιστικά, οι μελέτες FIDELIO-DKD και FIGARO-DKD αποτελούνται από πληθυσμό άνω των

13.000 ασθενών με ΧΝΝ, αριθμό σχεδόν 10 φορές μεγαλύτερο από το μέγεθος των μελετών που εξέτασαν τις νεφρικές εκβάσεις και τη νεφροπροστατευτική δράση με χρήση αναστολέων του ΣΡΑ σε ΧΝΝ⁷⁷. Επομένως, αναμένεται να προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες για διάφορες πτυχές της καρδιαγγειακής προστασίας σε ασθενείς με ΧΝΝ⁷⁵.

Υπερκαλιαιμία σχετιζόμενη με τη χρήση ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλδοκορτικοειδών και τρέχουσες θεραπευτικές επιλογές

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η προσθήκη ενός ΜΡΑ σε έναν αΜΕΑ ή έναν ΑΥΑ-Π φαίνεται πολλά υποσχόμενη, ωστόσο στους ασθενείς με ΧΝΝ ενέχει ο κίνδυνος υπερκαλιαιμίας και εκδήλωσης καρδιακών αρρυθμιών και καρδιακής ανακοπής⁷⁶. Και αυτό διότι η αλδοστερόνη συμβάλλει σημαντικά στην ομοιοστασία του καλίου, προάγοντας την απώλεια καλίου από τα ούρα, μέσω της ενεργοποίησης της αντλίας $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ στην πλαγιο-βασική μεμβράνη και του επιθηλιακού διαύλου Na^+ (ENaC) στην κορυφαία μεμβράνη των κύριων κυττάρων του αθροιστικού σωληναρίου^{77,78}. Μια μεγάλη ανασκοπική μελέτη με στοιχεία 13.874 ασθενών με ΧΝΝ σταδίων 3 και 4 και ηλικία >65 ετών κατέδειξε επιπολασμό της υπερκαλιαιμίας περίπου στο 2,5% των ασθενών, με παράλληλη αύξηση της πιθανότητας εκδήλωσης υπερκαλιαιμίας κατά 26% για κάθε πύωση του GFR κατά $5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.⁷⁹ Σύμφωνα με μία συστηματική ανασκόπηση του 2008 που συμπεριέλαβε 4 μελέτες⁸⁰, η επίπτωση της υπερκαλιαιμίας μετά την έναρξη της θεραπείας με σπιρονολακτόνη ή επλερερόνη εκτιμήθηκε περίπου στο 5,5% (εύρος 3%-17%, αναλόγως του κατωφλίου που εφαρμόστηκε για τον ορισμό της υπερκαλιαιμίας σε κάθε μελέτη). Στην κλινική πράξη, πέραν από την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και τη σχετιζόμενη διαταραχή στη νεφρική απέκκριση καλίου, η εκδήλωση υπερκαλιαιμίας είναι συνήθως αποτέλεσμα ενός συνδυασμού υπερπροστιθέμενων παραγόντων, όπως ο ΣΔ και ο συνοδός υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, η ΚΑ και η συνοδός ελάττωση της νεφρικής άρδευσης, η υψηλή διατροφική πρόσληψη καλίου και η χρήση υποκατάστατων άλατος εμπειρεχόντων κάλιο, και κυρίως η χρήση φαρμακευτικών παραγόντων που επιδρούν στη ρύθμιση του καλίου, πέραν αυτών που μπλοκάρουν το ΣΡΑ και των ΜΡΑ (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή ηπαρίνη)^{77,78}. Η προσθήκη ενός αΜΕΑ ή ΑΥΑ-

Π σε ασθενείς με ΧΝΝ $\geq 3^{\text{ου}}$ σταδίου αναμένεται να αυξήσει τα επίπεδα καλίου κατά $0,3-0,6 \text{ mEq/L}$, σύμφωνα με στοιχεία μεγάλων κλινικών δοκιμών, με δεδομένο πάντα τον αυστηρό έλεγχο του καλίου στο περιβάλλον μιας κλινικής δοκιμής^{79,81}. Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης RALES και την ευρεία συνταγογράφηση της σπιρονολακτόνης σε ασθενείς με ΚΑ, ενώ στην αρχική μελέτη η εκτιμώμενη επίπτωση υπερκαλιαιμίας ήταν περί το 2%, στοιχεία βασισμένα σε πραγματικό πληθυσμό μιας ανάλυσης χρονοσειρών ενός καναδικού παρόχου υγείας κατέδειξαν σημαντική αύξηση των σχετιζόμενων με την υπερκαλιαιμία επιπλοκών 4 χρόνια αργότερα⁸². Έτσι οι νοσηλείες εξαιτίας υπερκαλιαιμίας αυξήθηκαν από 2,4/1.000 νεοεισαχθέντες ασθενείς το 1994 σε 11/1.000 νεοεισαχθέντες ασθενείς το 2001, με τον κίνδυνο ενδοноσοκομειακού θανάτου οφειλόμενου σε υπερκαλιαιμία να αυξάνεται από 0,3/1.000 σε 2/1.000 κατά την ίδια περίοδο. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η χρήση όχι μόνο των αποκλειστών του ΣΡΑ αλλά επίσης και των ΜΡΑ παραμένει περιορισμένη στους ασθενείς με ΧΝΝ εξαιτίας των ζητημάτων ασφαλείας που σχετίζονται με την υπερκαλιαιμία. Ωστόσο, οι πιθανές καρδιοπροστατευτικές ευεργετικές επιδράσεις αυτών των φαρμάκων δεν θα πρέπει να επισκιάζονται από αυτόν τον κίνδυνο, δεδομένου ότι πλέον είναι διαθέσιμες νέες θεραπείες, οι οποίες μπορούν να βοηθήσουν στη μείωση των επιπέδων καλίου στον ορό⁴⁹.

Μεταξύ των παραγόντων που δεσμεύουν το κάλιο, ανήκουν παλαιότεροι όπως το σουλφονικό πολυστυρένιο, το οποίο σχετίζεται με ανεπιθύμητες γαστρεντερικές δράσεις, και νεότεροι όπως το patiomer και το sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9), τα οποία χαρακτηρίζονται αμφότερα από υψηλότερη ανεκτικότητα και προβλεψιμότητα της δοσο-εξαρτώμενης απάντησης. Σε κλινική μελέτη που εξέτασε την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανοχή του patiomer, ενός μη απορροφήσιμου πολυμερούς, σε 105 ασθενείς με συστολική ΚΑ υπό αγωγή με σπιρονολακτόνη⁸³, μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με patiomer σημειώθηκε μεγαλύτερη μείωση του καλίου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (διαφορά μεταξύ ομάδων: $-0,45 \text{ mEq/L}$, $p < 0,001$). Σε μία άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε 237 ασθενείς με ΧΝΝ υπό αγωγή με αποκλειστές του ΣΡΑ και των οποίων το κάλιο ορού κυμαινόταν μεταξύ $5,1-6,5 \text{ mmol/L}$, η αγωγή με patiomer επέ-

φερε μείωση του καλίου κατά $1,01 \pm 0,03$ mmol/L μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, ενώ στο 76% των συμμετεχόντων επιτεύχθηκαν φυσιολογικά επίπεδα καλίου⁸⁴. Το ZS-9 αποτελεί μια μη απορροφήσιμη, μη πολυμερή ανόργανη σκόνη που δεσμεύει επιλεκτικά το κάλιο εντός του εντερικού αυλού. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλειά του έχει εξετασθεί σε διπλή τυφλή κλινική δοκιμή στην οποία 753 ασθενείς με υπερκαλιαιμία (75% αυτών είχε GFR <60 ml/min/1,73m², 65% λάμβανε αποκλειστή του ΣΠΑ) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τον παράγοντα αυτό ή το εικονικό φάρμακο τρεις φορές ημερησίως για 48 ώρες⁸⁵. Όσοι ασθενείς απέκτησαν φυσιολογική συγκέντρωση καλίου ορού (3,5-4,9 mmol/L) στις 48 ώρες προχώρησαν τη δεύτερη φάση της θεραπείας διάρκειας 12 ημερών (φάση συντήρησης από την 3η έως τη 14η ημέρα), κατά την οποία οι ασθενείς που λάμβαναν δόση ZS-9, 5 g και 10 g διατήρησαν συγκεντρώσεις καλίου περί το 4,7 mmol/L και 4,5 mmol/L, αντίστοιχα, κατά τη φάση συντήρησης διάρκειας 12 ημερών, έναντι 5,0 mmol/L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Σύμφωνα με μία πρόσφατη μετα-ανάλυση⁸⁶, οι νεότεροι αυτοί παράγοντες σχετίζονται με μείωση της συγκέντρωσης καλίου ορού της τάξεως των -0,70 mEq/L και -0,67 mEq/L αντίστοιχα και θεωρούνται ασφαλείς.

Συμπεράσματα

Η ΧΝΝ και η καρδιαγγειακή νόσος χαρακτηρίζονται από κοινούς παράγοντες κινδύνου και κοινά παθοφυσιολογικά μονοπάτια κατά την εξέλιξή τους, ενώ η παρουσία ΧΝΝ αποτελεί καθαντό μείζονα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα και θνησιμότητα. Από μεγάλες κλινικές δοκιμές στο πεδίο της νεφρολογίας έχει αποδειχθεί η ευεργετική επίδραση των αΜΕΑ και των ΑΥΑ-II στην επιβράδυνση της εξέλιξης της πρωτεϊνουρικής ΧΝΝ, αποτελώντας για περισσότερο από 2 δεκαετίες τον ακρογωνιαίο λίθο στη θεραπεία της πρωτεϊνουρικής ΧΝΝ. Ωστόσο τόσο σε δοκιμές με νεφρικά τελικά σημεία, όσο και σε μετέπειτα μετα-ανάλυσεις, ο μονός αποκλεισμός του ΣΠΑ δεν φάνηκε να σχετίζεται με σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, ενώ ο συνδυασμός των δύο αυτών κατηγοριών φαρμάκων οδήγησε σε σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες και έχει ως εκ τούτου εγκαταλειφθεί. Επιπλέον, είναι πλέον ευρέως γνωστό ότι αρκετοί ασθενείς με ΧΝΝ δεν λαμβάνουν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση αΜΕΑ/ΑΥΑ-II εξαιτίας τόσο

του πραγματικού κινδύνου όσο και της ιατρικής αδράνειας λόγω του φόβου της ΟΝΒ και της υπερκαλιαιμίας. Όλα τα παραπάνω μεταφράζονται σε έναν σημαντικά υψηλό υπολειπόμενο κίνδυνο εξέλιξης της καρδιακής νόσου ή θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ παρά τη χορήγηση της συνιστώμενης σήμερα θεραπευτικής αγωγής. Τα τελευταία χρόνια, όλο και περισσότερα στοιχεία από μεγάλες κλινικές δοκιμές δείχνουν ότι οι MRAs προσφέρουν εκτός από νεφροπροστασία και σημαντική καρδιοπροστασία στους ασθενείς με ΧΝΝ. Στοιχεία από προηγούμενες αναλύσεις υποομάδων από μελέτες ΚΑ^{64,65,67} και μελέτες με καρδιαγγειακές εκβάσεις σε ασθενείς με ΧΝΝΤΣ^{68,69} δείχνουν σημαντικές καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις από τους στεροειδικούς MRAs. Προσφάτως, η φινερενόνη, ένας νέος μη στεροειδικός MRA, φάνηκε να μειώνει σημαντικά τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς ΣΔΤ2 και ΧΝΝ^{25,26}, ενώ συνοδεύεται από ένα υψηλότερο προφίλ ασφάλειας. Τα παραπάνω στοιχεία δείχνουν ότι οι MRAs είναι ικανοί, πέραν της νεφροπροστασίας, να μειώσουν τα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με ΧΝΝ όταν χορηγούνται επιπρόσθετα στη συνιστώμενη σήμερα φαρμακευτική θεραπεία. Παράλληλα αξίζει να επισημανθεί ότι η πιθανή καρδιοπροστατευτική ευεργετική επίδραση αυτών δεν θα πρέπει να επισκιάζεται από τον φόβο της υπερκαλιαιμίας, δεδομένου ότι πλέον είναι διαθέσιμοι νεότεροι παράγοντες που δεσμεύουν το κάλιο και οι οποίοι είναι καλύτερα ανεκτοί από το γαστρεντερικό και εμφανίζουν προβλέψιμη δοσο-εξααρτώμενη δράση. Επομένως, μετά τις αναμενόμενες σχετικές εγκρίσεις από τους αρμόδιους φορείς, οι κατευθυντήριες οδηγίες θα πρέπει να προσαρμόσουν τις συστάσεις τους ώστε να συμπεριλαμβάνεται η χρήση της φινερενόνης στους ασθενείς με ΧΝΝ.

SUMMARY

M.-E. Alexandrou, D.-R. Bakaloudi, P. Sarafidis

The cardioprotective properties of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2021; 30: 200-213.

Chronic kidney disease (CKD) and cardiovascular disease (CVD) are intimately linked, sharing common pathogenetic mechanisms and major risk factors, including age, hypertension and diabetes mellitus. More-

over, impaired renal function and kidney injury documented by presence of albuminuria are independently associated with cardiovascular events and mortality. While results from major clinical trials with renal outcome and subsequent meta-analyses have shown that angiotensin converting-enzyme inhibitors (ACEIs) and angiotensin-II receptor blockers (ARBs) effectively retard progression of CKD, no significant impact on reduction of cardiovascular events or mortality has been documented. This results in a high residual risk for CVD progression in patients with CKD despite standard-of-care treatment. In contrast to the above, outcome trials clearly suggest the presence of cardioprotective benefices by use of mineralocorticoid receptor antagonists (MRAs), apart from nephroprotection, in this population. The aim of this review is to summarize existing evidence on the effects of MRAs on cardiovascular outcomes in patients with CKD, opening new horizons in cardiovascular protection of this heavily-burdened population.

Key-words: chronic kidney disease, cardioprotection, cardiovascular events, all-cause mortality, finerenone

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007 Nov 7; 298(17): 2038-47.
2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395(10225): 709-33.
3. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney Int* 2019; 96(5): 1048-50.
4. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* 2012 Jan 14; 379(9811): 165-80.
5. US Renal Data System 2019 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2019 Oct 31;
6. Ruiz-Hurtado G, Sarafidis P, Fernández-Alfonso MS, Waeber B, Ruilope LM. Global cardiovascular protection in chronic kidney disease. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13(10): 603-8.
7. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 23; 351(13): 1296-305.
8. 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.
9. Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor BC, Bakris GL, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 Sep 2; 363(10): 918-29.
10. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 Sep 30; 329(14): 977-86.
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005 Dec 22; 353(25): 2643-53.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998 Sep 12; 352(9131): 837-53.
13. Ku E, Sarnak MJ, Toto R, McCulloch CE, Lin F, Smogorzewski M, et al. Effect of Blood Pressure Control on Long-Term Risk of End-Stage Renal Disease and Death Among Subgroups of Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(16): e012749.
14. SPRINT Research Group, Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015 Nov 26; 373(22): 2103-16.
15. Cheung AK, Rahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of Intensive BP Control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017 Sep; 28(9): 2812-23.
16. Sarafidis P, Loutradis C, Ortiz A, Ruilope LM. Blood pressure targets in patients with chronic kidney disease: MDRD and AASK now confirming SPRINT. *Clin Kidney J* 2020 Jun; 13(3): 287-90.
17. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension* 2018 Oct; 36(10): 1953-2041.
18. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2016 Aug; 18(8): 891-975.
19. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *The New England journal of medicine* 2001 Sep 20; 345(12): 861-9.
20. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001 Sep 20; 345(12): 851-60.
21. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001 Jun 6; 285(21): 2719-28.

22. Parving H-H, Brenner BM, McMurray JJV, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012 Dec 6; 367(23): 2204-13.
23. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013 Nov 14; 369(20): 1892-903.
24. Rossignol P, Frimat L, Zannad F. The safety of mineralocorticoid antagonists in maintenance hemodialysis patients: two steps forward. *Kidney Int* 2019 Apr; 95(4): 747-9.
25. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020 03; 383(23): 2219-29.
26. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation* 2020 Nov 16;
27. Sarafidis PA, Ruilope LM. Aggressive blood pressure reduction and renin-angiotensin system blockade in chronic kidney disease: time for re-evaluation? *Kidney international* 2014 Mar; 85(3): 536-46.
28. Halimi JM. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes Metab* 2012 Oct; 38(4): 291-7.
29. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* (London, England) 1997 Jun 28; 349(9069): 1857-63.
30. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *Jama* 2002 Nov 20; 288(19): 2421-31.
31. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2012 Dec 6; 367(23): 2204-13.
32. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *The New England journal of medicine* 2013 Nov 14; 369(20): 1892-903.
33. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008 Aug; 21(8): 922-9.
34. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, McCullough K, Marks A, Black C. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Oct 5; (10): CD007751.
35. Zhao H-J, Li Y, Liu S-M, Sun X-G, Li M, Hao Y, et al. Effect of calcium channels blockers and inhibitors of the renin-angiotensin system on renal outcomes and mortality in patients suffering from chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2016 Jul; 38(6): 849-56.
36. Lin Y-C, Lin J-W, Wu M-S, Chen K-C, Peng C-C, Kang Y-N. Effects of calcium channel blockers comparing to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with hypertension and chronic kidney disease stage 3 to 5 and dialysis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(12): e0188975.
37. Sarafidis PA, Persu A, Agarwal R, Burnier M, de Leeuw P, Ferro C, et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). *J Hypertens* 2017 Apr; 35(4): 657-76.
38. Zannad F, Kessler M, Leheret P, Grünfeld JP, Thuilliez C, Leizorovicz A, et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: results of a randomized trial of fosinopril and implications for future studies. *Kidney Int* 2006 Oct; 70(7): 1318-24.
39. Iseki K, Arima H, Kohagura K, Komiya I, Ueda S, Tokuyama K, et al. Effects of angiotensin receptor blockade (ARB) on mortality and cardiovascular outcomes in patients with long-term haemodialysis: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jun;28(6):1579-89.
40. Liu Y, Ma X, Zheng J, Jia J, Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol* 2017 Jun 30; 18(1): 206.
41. Zoccali C, Vanholder R, Massy ZA, Ortiz A, Sarafidis P, Dekker FW, et al. The systemic nature of CKD. *Nat Rev Nephrol* 2017 Jun; 13(6): 344-58.
42. Flythe JE, Chang TI, Gallagher MP, Lindley E, Madero M, Sarafidis PA, et al. Blood pressure and volume management in dialysis: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2020 May; 97(5): 861-76.
43. House AA, Wanner C, Sarnak MJ, Pi a IL, McIntyre CW, Komenda P, et al. 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.
44. Ferro CJ, Sarafidis P, Ortiz A. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020 May 21; 382(21): e65.
45. Sarafidis PA, Ruilope LM. Cardiorenal disease development under chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012 Mar; 13(1): 217-9.
46. Bombard AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007 Sep; 3(9): 486-92.
47. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Diabetic nephropathy: Endothelin antagonism for diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2010 Aug; 6(8): 447-9.
48. Warren AM, Knudsen ST, Cooper ME. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies. *Expert Opin Ther Targets* 2019

- Jul; 23(7): 579-91.
49. Sarafidis PA, Georgianos PI, Bakris GL. Advances in treatment of hyperkalemia in chronic kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16(14): 2205-15.
 50. Weir MR, Lakkis JJ, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, et al. Use of Renin-Angiotensin System Blockade in Advanced CKD: An NKF-KDOQI Controversies Report. *Am J Kidney Dis* 2018 Dec; 72(6): 873-84.
 51. Sarafidis PA, Ruilope LM. Cardiorenal disease development under chronic renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2012 Mar; 13(1): 217-9.
 52. Sarafidis PA, Bakris G. A reappraisal of renin-angiotensin system blockade on microalbuminuria development: do they offer anything unique? *J Hypertens* 2012 Jan; 30(1): 48-50.
 53. Hollenberg NK. Aldosterone in the development and progression of renal injury. *Kidney Int* 2004 Jul; 66(1): 1-9.
 54. Shrestha A, Che R-C, Zhang A-H. Role of Aldosterone in Renal Fibrosis. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1165: 325-46.
 55. Young MJ, Kanki M, Fuller PJ, Yang J. Identifying new cellular mechanisms of mineralocorticoid receptor activation in the heart. *J Hum Hypertens* 2020 Jul 30;
 56. Sarafidis PA, Memmos E, Alexandrou M-E, Papagianni A. Mineralocorticoid Receptor Antagonists for Nephroprotection: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des* 2018; 24(46): 5528-36.
 57. Stavropoulos K, Imprialos K, Papademetriou V, Faselis C, Tsioufis K, Dimitriadis K, et al. Primary Aldosteronism: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev* 2020; 16(1): 19-23.
 58. Jeunemaitre X, Kreft-Jais C, Chatellier G, Julien J, Degoulet P, Plouin PF, et al. Long-term experience of spironolactone in essential hypertension. *Kidney Int Suppl* 1988 Oct; 26: S14-7.
 59. Weinberger MH. The use of selective aldosterone antagonists. *Curr Hypertens Rep* 2004 Oct; 6(5): 342-5.
 60. Pericleous M, Sarnowski A, Moore A, Fijten R, Zaman M. The clinical management of abdominal ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: a review of current guidelines and recommendations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016 Mar; 28(3): e10-8.
 61. Alexandrou M-E, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* 2019; 37(12): 2307-24.
 62. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, Bauersachs J, Haller H, Wada T, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2020 Oct 25;
 63. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, Cooper ME, Gansevoort RT, Haller H, et al. Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015 Sep 1; 314(9): 884-94.
 64. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine* 1999 Sep 2; 341(10): 709-17.
 65. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 2003 Apr 3;348(14):1309-21.
 66. Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011 Jan 6; 364(1): 11-21.
 67. Ferreira JP, Abreu P, McMurray JJV, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Pocock SJ, et al. Renal function stratified dose comparisons of eplerenone versus placebo in the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2019 Mar; 21(3): 345-51.
 68. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, Arihara K, Sugiyama T, Ohmura H, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 2014 Feb 18; 63(6): 528-36.
 69. Lin C, Zhang Q, Zhang H, Lin A. Long-Term Effects of Low-Dose Spironolactone on Chronic Dialysis Patients: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Feb; 18(2): 121-8.
 70. Georgianos PI, Sarafidis PA, Liakopoulos V, Balaskas EV, Zebekakis PE. Mineralocorticoid Receptor Antagonism for Cardiovascular Protection in End-Stage Renal Disease: New Data But the Controversy Continues. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2016 Mar; 18(3): 197-9.
 71. University Hospital, Brest. ALDosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial (ALCHEMIST), Phase III b [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Oct [cited 2021 Feb 11]. Report No.: NCT01848639. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01848639>
 72. Population Health Research Institute. Aldosterone blockade for Health Improvement Evaluation in End-stage Renal Disease [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 Oct [cited 2021 Feb 11]. Report No.: NCT03020303. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03020303>
 73. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Nowack C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 333-44.
 74. Ruilope LM, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Filippatos G, Nowack C, et al. Design and Baseline Characteristics of the Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease Trial. *Am J Nephrol* 2019; 50(5): 345-56.
 75. Agarwal R, Anker SD, Bakris G, Filippatos G, Pitt B, Rossing P, et al. Investigating new treatment opportunities for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes: the role of finerenone. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Dec 6;
 76. Sarafidis PA, Blacklock R, Wood E, Rumjon A, Simmonds S, Fletcher-Rogers J, et al. Prevalence and factors associated with hyperkalemia in predialysis patients followed in a low-clearance clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Aug; 7(8): 1234-41.
 77. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2010 Mar; 9(2): 259-73.
 78. Palmer BF. A physiologic-based approach to the evaluation of patients with hyperkalemia.

- ation of a patient with hyperkalemia. *Am J Kidney Dis* 2010 Aug; 56(2): 387-93.
79. Drawz PE, Babineau DC, Rahman M. Metabolic complications in elderly adults with chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2012 Feb; 60(2): 310-5.
 80. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008 Feb; 51(2): 199-211.
 81. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 2000 Nov; 58(5): 2084-92.
 82. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004 Aug 5; 351(6): 543-51.
 83. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, Kitzman DW, Zannad F, Huang I-Z, et al. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011 Apr; 32(7): 820-8.
 84. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015 Jan 15; 372(3): 211-21.
 85. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015 Jan 15; 372(3): 222-31.
 86. Meaney CJ, Beccari MV, Yang Y, Zhao J. Systematic Review and Meta-Analysis of Patiromer and Sodium Zirconium Cyclosilicate: A New Armamentarium for the Treatment of Hyperkalemia. *Pharmacotherap*. 2017 Apr; 37(4): 401-11.

* Δυσλιπιδαιμία και χρόνια νεφρική νόσος. Σύγχρονες αντιλήψεις και προοπτικές στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου

**Π. Θεοφίλης
Π. Παπαποστόλου
Γ. Βλαχοπάνος**

**Αικ. Βορδώνη
Μ. Κουκουλάκη
Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη σύγχρονη εποχή, η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αποτελεί μια πάθηση με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση και υψηλά επίπεδα θνητότητας και θνησιμότητας. Η αντιμετώπιση των ασθενών με XNN περιλαμβάνει τη ρύθμιση των κλασικών τροποποιήσιμων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, ανάμεσα στους οποίους η δυσλιπιδαιμία παίζει σημαντικό ρόλο. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας οδηγεί σταδιακά σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και χαρακτηριστικές τροποποιήσεις της δομής, του μεταβολισμού και της μεταφοράς της χοληστερόλης.

Η χορήγηση στατινών αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας των ασθενών με νεφρική νόσο. Ωστόσο, η χορήγησή τους σε ασθενείς με νεφροπάθεια τελικού σταδίου και η αποτελεσματικότητά τους είναι αντικείμενο διχογνωμιών. Σε αυτούς τους ασθενείς καινοτόμες θεραπείες στοχεύουν στην αντιμετώπιση της υπερτριγλυκεριδαιμίας, της PCSK9 και της Lp(a). Επιπρόσθετα, ερευνητικές μελέτες που διεξάγονται σχετικά με το μικροβίωμα του εντέρου αναπτρώνουν τις ελπίδες μας και ανοίγουν νέες προοπτικές για τη θεραπεία αυτών των ασθενών. Σε αυτή την ανασκόπηση παρουσιάζουμε πρόσφατα δεδομένα για τη δυσλιπιδαιμία στη XNN καθώς και τρέχουσες εξελίξεις στον τομέα της φαρμακευτικής αντιμετώπισης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** δυσλιπιδαιμία, χρόνια νεφρική νόσος, εντερικό μικροβίωμα, PCSK9, υπερτριγλυκεριδαιμία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) αναγνωρίζεται πλέον ως παγκόσμιο πρόβλημα που σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα¹. Αποτελεί σημαντική αιτία για την εμφάνιση υπέρτασης, υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας (LVH), οστεοδυστροφίας και αναιμίας αλλά αντιπροσωπεύει και σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αρτηριοσκλήρωσης και αθηρωμάτωσης τόσο των στεφανιαίων όσο και των περιφερικών αρτηριών (καρδιο-νεφρικό σύνδρομο)².

Οι ασθενείς με XNN με τα πολλαπλά επιπρό-

σθετα προβλήματα που εμφανίζουν είναι πολύ πιο πιθανό να πεθάνουν από καρδιαγγειακή νόσο παρά να οδηγηθούν σε τελικό στάδιο XNN².

Η επίπτωση της XNN τις τελευταίες δεκαετίες προοδευτικά σημειώνει άνοδο³, ακολουθώντας την επίπτωση άλλων μεταβολικών νοσημάτων όπως του σακχαρώδους διαβήτη και της αρτηριακής υπέρτασης⁴⁻⁶. Τα τελευταία 15 χρόνια (2000-2015), επισημαίνεται η εντυπωσιακή αύξηση κατά 10% της διαβητικής νεφροπάθειας που εξελίσσεται σε νεφροπάθεια τελικού σταδίου⁷.

Σήμερα υποστηρίζεται ότι η XNN αποτελεί ανε-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

• E-mail: rigaska@gmail.com

ξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου¹. Πράγματι, το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση εμφανίζει γενικευμένες αρτηριακές επασβεστώσεις με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων^{8,9}. Υπολογίζεται ότι το 7,6% των ετησίων θανάτων συσχετίζεται με τη νεφρική δυσλειτουργία¹⁰.

Στους ασθενείς με ΧΝΝ οι θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν στην ελάττωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και έχουν σκοπό την αντιμετώπιση/τροποποίηση των γνωστών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη) αλλά και αυτών που προκαλούνται από την ίδια τη νεφρική νόσο (αναιμία, υπερπαραθυρεοειδισμός, ανεπάρκεια βιταμίνης D, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή)¹¹.

Στην πρόσφατη βιβλιογραφία εμφανίζεται διχογνωμία στη χορήγηση στατινών για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας σε ασθενείς τελικού σταδίου ΧΝΝ. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση ασχολείται με τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση αυτών των σκευασμάτων στη ΧΝΝ καθώς και με τις νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις της δυσλιπιδαιμίας που περιγράφονται σε κλινικές δοκιμές.

Δυσλιπιδαιμία και ΧΝΝ

Πέρα από τον ρόλο της στην αθηρωμάτωση, η δυσλιπιδαιμία συσχετίζεται άμεσα με αυξημένα επίπεδα δραστικών ριζών οξυγόνου και οξείδωσης λιπιδίων και αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας¹². Επιπρόσθετα, η δυσλιπιδαιμία εμπλέκεται σε αρκετές κυτταρικές διεργασίες όπως, για παράδειγμα, τη σηματοδότηση και την παραγωγή ενέργειας με τους νεφρούς να διαδραματίζουν προεξέχοντα ρόλο στην πρόσληψη, την παραγωγή, τη μεταφορά και την απέκκριση των λιπιδίων¹³.

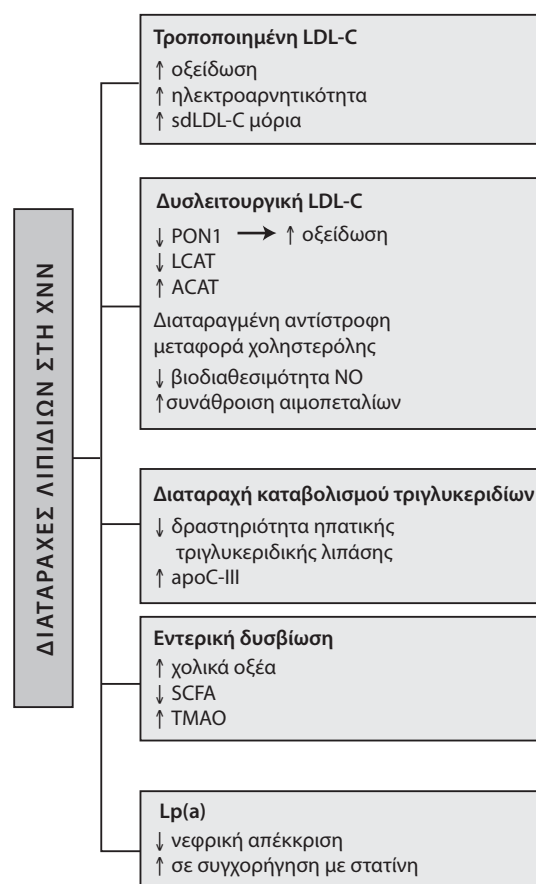
ΧΝΝ και λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας (LDL-C)

Η LDL-C αποτελεί το κύριο μόριο μεταφοράς της χοληστερόλης και θεωρείται ο βασικός στόχος της υπολιπιδαιμικής αγωγής. Παρ' όλο που τα επίπεδά της σχετίζονται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, η σύνθεση και η δομή της αποτελούν ισχυρούς προγνωστικούς παράγοντες δυσμενούς έκβασης στη νεφρική νόσο (Εικόνα 1).

Στη ΧΝΝ στα πλαίσια της φλεγμονής και του

αυξημένου οξειδωτικού στρες η οξείδωση της LDL-C ακόμη και σε μικρότερα επίπεδα μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία αθηρωματικών βλαβών¹⁴.

Τα πολύ υψηλότερα επίπεδα της ηλεκτροαρνητικής LDL-C (eLDL-C) που προκαλούνται από την αύξηση του υποκλάσματος L5 στη νεφρική νόσο, επιδεινώνουν τη φλεγμονή και συνεπώς την αθηρωμάτωση. Στους προτεινόμενους μηχανισμούς συμπεριλαμβάνονται η διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε προφλεγμονώδη M1 μακροφάγα μέσω της δράσης της LDL-C στον υποδοχέα lectin-like oxidized LDL receptor-1 (LOX-1) καθώς επίσης και η ενεργοποίηση του φλεγμονοσώματος NLRP3^{15,16}. Ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν τα μικρά πυκνά LDL-C (sdLDL-C) σωματίδια που χάρη στην εύκολη οξείδωσή τους, έχουν την ικανότητα να διεισδύουν εύκολα στο αρτηριακό τοίχωμα¹⁷. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε τη σχέση μεταξύ των μορίων αυτών και της στεφανιαίας νόσου¹⁸. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, τα υψηλότερα επίπεδα των sdLDL-C θα μπορούσαν να αποτελούν σημαντικό βιοδείκτη για τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα^{19,20}.



Εικόνα 1.

Ο ρόλος της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (HDL-C)

Η HDL-C είναι γνωστή για τον ρόλο της στην καρδιοπροστασία²¹. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η HDL-C μέσω ενεργοποίησης της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξέος (eNOS) αυξάνει τα επίπεδα του NO και ανταγωνίζεται την παραγωγή των δραστικών ριζών οξυγόνου. Αυτός θεωρείται ο κύριος μηχανισμός με τον οποίο βελτιώνει τη λειτουργία του ενδοθελίου^{22,23}. Θεωρείται ένας αντιφλεγμονώδης διαμεσολαβητής χάρη στην ικανότητα να ελαττώνει την έκφραση μορίων προσκόλλησης μειώνοντας τη συσσώρευση των μονοκυττάρων²⁴. Τέλος, η HDL-C εμφανίζει αντιθρομβωτικές ικανότητες που βασίζονται στη μειωμένη έκφραση προθρομβωτικών παραγόντων και στην υπερέκφραση αντιθρομβωτικών ουσιών, ενώ η δράση της στην πρόληψη της οξειδωσης της LDL-C περιορίζει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων^{25,26}. Στη XNN τα περισσότερα από τα οφέλη της HDL-C ελαχιστοποιούνται ή εξαλείφονται. Στη νεφρική δυσλειτουργία παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα παροξονάσης-1 που συσχετίζονται με αυξημένη οξειδωση της HDL-C ενώ σε επικείμενη έλλειψή της η συγγένωση των μαλονδιαλδεϋδών μπορεί να εντείνει την φωσφορυλίωση του eNOS και να μειώσει τη διαθεσιμότητα του NO^{27,28}. Επιπρόσθετοι μηχανισμοί που έχουν επίσης προταθεί περιλαμβάνουν τη δράση της αυξημένης ApoA-1 την παραγωγή λεκιθινοχοληστερολ-ακυλοτρανσφεράσης (LCAT), την υπερέκφραση του ακετυλο-συνένζυμου Α ακυλοτρανσφεράση-1 (ACAT-1) και την επηρεασμένη αντίστροφη μεταφορά χοληστερόλης²⁹.

Συνεπώς στα άτομα με XNN παράγοντες όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνοι για τη συσχέτιση μεταξύ της HDL-C και της αυξημένης θνητότητας³⁰. Μια άλλη ενδιαφέρουσα άποψη είναι αυτή των Florens et al. που υποστήριξαν πως η καρβονυλίωση της HDL-C που συμβαίνει σε ασθενείς με XNN ήταν υπεύθυνη για την παθολογική συνάθροιση των αιμοπεταλίων, που οδηγεί έτσι στην αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων³¹.

Η υπερτριγλυκεριδαιμία στη XNN

Η υπερτριγλυκεριδαιμία αποτελεί την πιο συχνή διαταραχή σε ασθενείς με XNN. Η αύξηση των τριγλυκεριδίων οφείλεται κατά κύριο λόγο στον μειωμένο καταβολισμό τους από την αδρανή ηπατική τριγλυκεριδική λιπάση. Επιπλέον, ο αυξημένος

αριθμός αναστολέων της λιπάσης, γνωστών και ως apoC-III, που προκαλείται από την ίδια την ουραιμία παίζει σημαντικό ρόλο στον μειωμένο καταβολισμό των εξαρτώμενων από λιποπρωτεϊνική λιπαση-λιποπρωτεϊνών που είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια³². Επιπρόσθετα, για τις λιπιδαιμικές διαταραχές της νεφρικής δυσλειτουργίας χρήζει διερεύνησης και ο ρόλος του PCSK9 λόγω των θετικών συσχετίσεών του με την απολιποπρωτεΐνη Β (Apo-B) και τα τριγλυκερίδια³³. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι οι λιποπρωτεΐνες πλούσιες σε τριγλυκερίδια και η Apo-B είναι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με XNN, αναδεικνύοντας έτσι έναν νέο θεραπευτικό στόχο³⁴.

Λιποπρωτεΐνη(a) [Lp(a)] και XNN

Η επίδραση της Lp(a) στη φλεγμονή, την αθηρωμάτωση και τη θρόμβωση έχει εδραιωθεί τα τελευταία χρόνια ισχυροποιώντας τη συσχέτισή της με τα καρδιαγγειακά συμβάματα³⁵⁻³⁷. Η δομή της Lp(a) αποτελείται από Apo-B συνδεδεμένη με απολιποπρωτεΐνη(a), κωδικοποιημένη από το LPA γονίδιο του οποίου η έκφραση διαμεσολαβείται από το ήπαρ και τους νεφρούς³⁷. Επιπλέον, η κάθαρση της Lp(a) εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Με τη σταδιακή επιδείνωση της σπειραματικής διήθησης στη XNN τα επίπεδά της αυξάνονται ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεγάλη ισομερή απολιποπρωτεΐνης(a)^{38,39}. Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι τα αυξημένα επίπεδα Lp(a) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την επίπτωση εμφράγματος μυοκαρδίου και θανάτου σε ασθενείς με XNN³⁶. Μια άλλη πρόσφατη μελέτη ανέδειξε ότι και η χορήγηση στατινών σε πληθυσμό υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου θα μπορούσε να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα Lp(a), με πιο πιθανό μηχανισμό την αυξημένη έκφραση του LPA mRNA⁴⁰.

Εντερικό μικροβίωμα και μεταβολισμός λιπιδίων

Ο ρόλος του μικροβιώματος του εντέρου στην υγεία αποτελεί το επίκεντρο της επιστημονικής έρευνας καθώς αλλαγές στη σύνθεσή του έχουν συσχετιστεί με αρκετές παθήσεις⁴¹. Ειδικότερα στους ασθενείς με XNN, έχει παρατηρηθεί σημαντική εντερική δυσβίωση⁴². Όσον αφορά τη δυσλιπιδαιμία, αρκετά βακτηρίδια του εντέρου είναι ικανά να παράγουν χολικά οξέα από χολικά άλατα οδηγώντας σε ηπατικές και συστηματικές λιπιδαιμικές προσαρμογές

μέσω της δράσης τους στον πυρήνα ή σε υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνη G⁴³. Επιπρόσθετα, η έλλειψη των βακτηριδίων που εμπλέκονται στη ζύμωση των μη εύπεπτων υδατανθράκων προκαλεί την απώλεια ευεργετικών μεταβολιτών, ιδίως λιπαρών οξέων μικρών αλύσεων που είναι σημαντικοί ρυθμιστές του μεταβολισμού των λιπιδίων⁴⁴. Τέλος και το N οξειδίο της τριμεθυλαμίνης (TMAO), ως προϊόν του μεταβολισμού της χολίνης και της L-καρνιτίνης, έχει φανεί ότι συσχετίζεται με αυξημένη αθηρογόνο δράση μέσω της επίδρασής του στην αντίστροφη μεταφορά και τον μεταβολισμό της χοληστερόλης καθώς και της σύνθεσης των χολικών οξέων⁴⁵⁻⁴⁷.

Η θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας στη ΧΝΝ

Διατροφικές παρεμβάσεις

Οι βασικές διατροφικές παρεμβάσεις είναι το αρχικό βήμα προς τη διαχείριση της δυσλιπιδαιμίας στη ΧΝΝ. Η μεσογειακή διατροφή έχει μελετηθεί εκτενώς, οδηγώντας σε ένα βελτιωμένο προφίλ λιπιδίων σε ασθενείς με ΧΝΝ και σε ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση νεφρού⁴⁸. Επιπρόσθετα, τα οφέλη μιας δίαιτας με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες στα επίπεδα χοληστερόλης και της νεφρικής λειτουργίας έχουν επαρκώς μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική νόσο⁴⁹. Δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες προκαλούν ευνοϊκά αποτελέσματα στην ποιότητα ζωής και το προφίλ λιπιδίων σε νεφροπαθείς ασθενείς⁵⁰. Πρόσφατα,

σε πειραματικά μοντέλα διαβητικής νεφροπάθειας τα συμπληρώματα διατροφής με ρεσβερατρόλη, μια πολυφαινόλη που προέρχεται από τους σπόρους και τη φλούδα των κόκκινων σταφυλιών, αποδείχθηκε ότι βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία και τον μεταβολισμό των λιπιδίων μέσω πρόκλησης αυτοφαγίας⁵¹.

Στατίνες

Η ευεργετική δράση των στατινών στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη της αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου έχει εδραιωθεί με αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες, που έδειξαν σημαντική μείωση στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Ο μηχανισμός δράσης τους και οι πλειοτροπικές τους δράσεις δεν περιορίζονται στη μείωση των λιπιδίων, αλλά επηρεάζουν τα πιο σημαντικά μονοπάτια φλεγμονής και θρόμβωσης^{52,53}.

Όλες οι κατευθυντήριες οδηγίες θέτουν ως άξονα της υπολιπιδαιμικής αγωγής τη χορήγηση στατινών (Πίνακας 1). Οι πρόσφατες διεθνείς οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Αθηροσκλήρωσης και της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών συνιστούν τη χορήγηση στατινών έως το στάδιο 5 ΧΝΝ⁵⁴⁻⁵⁶, παρά το μειωμένο όφελος που παρατηρείται στη συγκεκριμένη υποομάδα.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση έδειξαν ότι η χορήγηση στατινών οδήγησε σε σημαντική μείωση

Πίνακας 1. Διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για τη μείωση της LDL χοληστερόλης σε ασθενείς με ΧΝΝ

	ACC/AHA ⁴⁸	ESC/EAS ⁴⁷	CCS ⁴⁹
Έτος	2018	2019	2016
ΧΝΝ			
Ενδείξεις	Ηλικία 40-75 years + LDL-C μεταξύ 70-189 mg/dl + 10ετές risk score ≥7,5%	KDOQI στάδιο 3-5 ΧΝΝ	Ηλικία ≥50 έτη + eGFR <60 mL/min/1,7 3m ² or ACR > 3 mg/mmol
Θεραπεία	Μέτριας ισχύος στατίνη ± εξετιμίμπη	Στατίνη ± εξετιμίμπη	Στατίνη ± εξετιμίμπη
ΧΝΝ υπό εξωνεφρική κάθαρση			
Υπό θεραπεία με στατίνη	Συνέχιση στατίνης	Συνέχιση στατίνης	Συνέχιση στατίνης
Άνευ αγωγής	Η έναρξη στατίνης δεν συστήνεται	Η έναρξη στατίνης δεν συστήνεται εάν δεν συνυπάρχει καρδιαγγειακή νόσος	Η έναρξη στατίνης δεν συστήνεται

ΧΝΝ: χρόνια νεφρική νόσος, ACC: American College of Cardiology, AHA: American Heart Association, ESC: European Society of Cardiology, EAS: European Atherosclerosis Society, CCS: Canadian Cardiovascular Society, ACR: albumin/creatinine ratio

των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων^{57,58}. Σε πρόσφατες μετα-ανάλυσεις έχει παρατηρηθεί ότι η δράση των στατινών εξαρτάται από τον βαθμό της νεφρικής δυσλειτουργίας⁵⁹⁻⁶¹. Σε ασθενείς με συνυπάρχουσα στεφανιαία νόσο, η θεραπεία με στατίνες παραμένει βαρυσήμαντη για τη δευτερογενή πρόληψη και τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου⁶². Αντίθετα, με βάση τα αποτελέσματα τυχαioποιημένων μελετών [63-66] και μετα-ανάλυσεων^{67,68} η θεραπεία με στατίνη δεν φαίνεται να προσφέρει αξιοσημείωτα οφέλη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία υποκατάστασης, ενώ και η αύξηση των επιπέδων της Lp(a) κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα μπορούσε να είναι μια ικανοποιητική εξήγηση⁴⁰.

Μετά την έναρξη της νεφρικής υποκατάστασης η συνέχιση της θεραπείας με στατίνες είναι άλλο ένα πεδίο επιστημονικού ενδιαφέροντος και σε πρόσφατη μελέτη από τους Streja et al υποστηρίζεται η ευνοϊκή επίδραση των στατινών στους ασθενείς που συνέχισαν τη θεραπεία⁶⁹.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, παρ'όλο που η θεραπεία με στατίνη μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τα επίπεδα της χοληστερόλης δεν έχουμε αξιόπιστα αποτελέσματα⁷⁰. Μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση συμμετείχε στη μελέτη SHARP και δεν φάνηκε ότι αποκόμισε καρδιαγγειακό όφελος⁶³. Ωστόσο, δεδομένα από αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση υποστηρίζουν τη μείωση της ολικής θνητότητας σε ασθενείς που ελάμβαναν στατίνη^{71,72}.

Φιμπράτες και XNN

Τα αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε ασθενείς με XNN, τοποθετούν την απόφαση για τη χορήγηση των φιβρατών ως μια σημαντική παρέμβαση για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο κύριος μηχανισμός δράσης τους περιλαμβάνει την ενεργοποίηση υποδοχέων πολλαπλασιασμού των υπεροξυσωμάτων (peroxisome proliferator activated receptor alpha, PPARα) που συσχετίζονται με την ομοιοστασία των τριγλυκεριδίων, τη φλεγμονή και τη θρόμβωση. Σε μετα-ανάλυση που περιέλαβε 10 μελέτες και 17.000 ασθενείς με ήπια προς μέτρια XNN σημειώθηκε μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας σε ασθενείς που ελάμβαναν φιβράτες⁷³. Η παλαιότερη γενιά φιβρατών ενέχει τον κίνδυνο επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας η οποία, αν και αναστρέψιμη σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, θα μπορούσε

να είναι σημαντική στον πληθυσμό των νεφροπαθών. Επιπρόσθετα, οι μυαλγίες είναι όλο και συχνότερες όταν συγχωρούνται με στατίνη. Μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική νόσο παρατήρησε μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της εξέλιξης της νεφροπάθειας μετά από τη χορήγηση φενοφιμπράτης⁷⁴.

Ένα πρόσφατα κατασκευασμένο μόριο, η πεμαφιμπράτη, είναι πλέον στο προσκήνιο εξαιτίας της ικανότητάς της να αλληλοεπιδρά εκλεκτικά με τον PPARα. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν σημαντική μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, αύξηση της HDL-C και μείωση της φλεγμονής, διαδικασίες που στο σύνολό τους καταστέλλουν την εξέλιξη της αθηροσκληρωτικής διαδικασίας⁷⁵⁻⁷⁷. Επιπλέον, υποστηρίζεται ότι το μόριο παρέχει νεφροπροστασία μέσω της μείωσης του οξειδωτικού στρες και της εναπόθεσης λιπιδίων⁷⁸, ενώ η ηπατική του αποβολή δείχνει ότι δεν έχει σημαντική αλληλοεπίδραση με τις στατίνες. Σε κλινικό επίπεδο η χορήγηση πεμαφιμπράτης συγκριτικά με τη φενοφιμπράτη παρουσίασε μεγαλύτερη υπολιπιδαιμική ισχύ⁷⁹. Στους ασθενείς με XNN αλλά και όσους υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, η πεμαφιμπράτη παρουσίασε ισχυρή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια, χωρίς να παρατηρηθεί επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Άλλο ένα στοιχείο που χρήζει σχολιασμού είναι η μεγαλύτερη μείωση των πλούσιων σε τριγλυκερίδια λιποπρωτεϊνών και των sdLDL-C σε ασθενείς με σοβαρή XNN⁸⁰.

Αναστολείς των PCSK9 και XNN

Η ανακάλυψη των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του PCSK9, ενός μορίου που σχετίζεται με την αποδόμηση του LDL υποδοχέα, έχει αλλάξει τα δεδομένα στη θεραπεία της δυσλιπιδαιμίας σε περιστατικά με ανέφικτους θεραπευτικούς στόχους παρ'ότι η μέγιστη θεραπεία με στατίνη και εξετιμίμη. Πολυκεντρικές τυχαioποιημένες μελέτες παρείχαν ισχυρά πειστήρια όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της χορήγησης μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του PCSK9 στη μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων⁸¹. Post-hoc αναλύσεις των συγκεκριμένων μελετών έδειξαν ότι τα τελικά αποτελέσματα δεν επηρεάστηκαν σε ασθενείς με ήπια προς μέτρια XNN^{82,83}. Δυστυχώς, καμία μελέτη δεν συμπεριέλαβε ασθενείς με προχωρημένη XNN. Σε πρόσφατη φαρμακοκινητική μελέτη της εβολουκινιμάμπης που συμπεριέλαβε ασθενείς με σοβαρή XNN (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²) ή άτομα που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές

διαφορές και το σκεύασμα διατήρησε την αποτελεσματικότητά του σε σχέση με τη μείωση της LDL-C⁸⁴. Επιπρόσθετα, μια ανάλυση των μελετών του ολιγονουκλεοτιδίου Inclisiran (small interfering RNA ή siRNA), σε ασθενείς με XNN (eGFR > 30 ml/min/1,73 m²) παρουσίασε παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με τον γενικό πληθυσμό⁸⁵.

Νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Μείωση της Lp(a)

Η Lp(a) εμπλέκεται αιτιολογικά και γενετικά στις καρδιαγγειακές παθήσεις. Σε έδαφος βέλτιστης θεραπείας με στατίνη, η Lp(a) αποτελεί προγνωστικό δείκτη των ανεπιθύμητων συμβάντων ενώ η χορήγηση στατινών και εξετιμίμπης, όπως προαναφέρθηκε, φαίνεται να αυξάνει τα επίπεδά της⁸⁶. Οι μελέτες της αναστολής των PCSK9 έδειξαν μέτρια μείωση των επιπέδων της Lp(a) η οποία, ωστόσο, ήταν ανεπαρκής για να οδηγήσει σε αξιοσημείωτο κλινικό όφελος⁸⁷.

Μια νέα θεραπεία βασισμένη σε συμπληρωματικό ολιγονουκλεοτίδιο που στοχεύει στο mRNA του γονιδίου LP(a), υπό την ονομασία pelacarsen, πέτυχε μια μείωση κατά 70% της Lp(a) σε υγιείς εθελοντές⁸⁸. Σε μελέτη φάσης II σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και αυξημένη Lp(a), παρατηρήθηκε μια δόσο-εξαρτώμενη απάντηση, χωρίς σημαντικές παρενέργειες⁸⁹. Δυστυχώς, και πάλι ασθενείς με προχωρημένη XNN δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη και δεν θα εκπροσωπηθούν επαρκώς στην υπό εξέλιξη μελέτη HORIZON (NCT03506854), κάνοντας τη χρήση του pelacarsen σε ασθενείς με XNN μη δυνατή λόγω έλλειψης δεδομένων.

Τροποποίηση εντερικού μικροβιώματος

Η εντερική δυσβίωση έχει συσχετιστεί με διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων και, συνεπώς, με αθηροσκλήρωση. Στη XNN οι συχνότερες αλλαγές στο εντερικό βακτηριακό περιβάλλον επιδεινώνουν τις προαναφερθείσες διαδικασίες. Υποστηρίζεται ότι η αποτελεσματική βελτίωση του εντερικού μικροβιώματος θα μπορούσε να αποτελέσει μελλοντική θεραπευτική προσέγγιση. Η μείωση των βακτηρίων που ευθύνονται για την παραγωγή λιπαρών οξέων βραχείας αλυσού λόγω της ζύμωσης των φυτικών ινών στο πλαίσιο της νεφρικής δυσλειτουργίας αποτελεί στόχο διατροφικών παρεμβάσεων πλούσιων σε φυτικές ίνες. Στο πλαίσιο αυτής της προσέγγισης οι φυτικές ίνες του ρεβιθιού φαίνεται να αυξάνουν τον αριθμό των εντερικών βακτηριοειδών

και λακτοβάκιλλων, οδηγώντας σε ευνοϊότερο λιπιδαιμικό προφίλ⁹⁰. Με τον ίδιο τρόπο οι φυτικές ίνες από τα φύλλα πράσινου τσαγιού προλαμβάνουν την εμφάνιση υπερλιπιδαιμίας σε ζωικά πρότυπα που σιτίζονται με τροφή πλούσια σε λιπαρά⁹¹.

Τέλος το TMAO είναι ένας σημαντικός μεταβολίτης του εντερικού μικροβιώματος που σχετίζεται με την αθηροσκλήρωση και τις διαταραχές στον μεταβολισμό της χοληστερόλης. Η αναστολή του TMAO μέσω ιοδομεθυλχολίνης οδήγησε σε ευνοϊότερα καρδιαγγειακά και νεφρικά αποτελέσματα στα ποντίκια με δυσλιπιδαιμία κι επίσης σε μια σημαντική μείωση της χοληστερόλης⁹². Οι δίαιτες με βάση τη χρήση φυτικών σκευασμάτων είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος αντιμετώπισης των αυξημένων επιπέδων του TMAO που χορηγεί επιβεβαίωσης σε μελλοντικές μελέτες⁹³.

Συμπεράσματα

Η δυσλιπιδαιμία είναι μια συχνή συννοσηρότητα στη XNN με σημαντικές διαφοροποιήσεις όσον αφορά τη δομή και τον μεταβολισμό της χοληστερόλης συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Η θεραπεία με στατίνες αποτελεί τον βασικό πυλώνα των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών και σε ασθενείς με XNN έως το στάδιο 5, παρά το μειωμένο όφελος στη συγκεκριμένη υποομάδα. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση, δεν προτείνεται η έναρξη νέας θεραπείας, ενώ η συνέχιση της θεραπείας μετά την ένταξη είναι επιθυμητή. Γενικότερα, οι διαταραχές του λιπιδαιμικού προφίλ στη νεφρική νόσο χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και αντιμετώπισης μεταξύ των άλλων μέσω της επίτευξης νέων στόχων όπως η χορήγηση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του PCSK9, τη μείωση της Lp(a) και την τροποποίηση του εντερικού μικροβιώματος.

SUMMARY

P. Theofilis, A. Vordoni, P. Papapostolou, M. Koukoulaki, G. Vlachopoulos, R.G. Kalaitzidis
Dyslipidemia and Chronic Kidney Disease. Modern perceptions and perspectives in reducing cardiovascular risk

Arterial Hypertension 2021; 30: 214-222.

Chronic kidney disease (CKD) is an increasingly prevalent disease state met with great morbidity and mortality. Treatment of patients with CKD involves the management of traditional modifiable cardiovascular

risk factors, including dyslipidemia. Kidney function impairment gradually leads to increased oxidative stress and characteristic modifications in the structure, metabolism, and transport of cholesterol. Administration of statins remains the cornerstone of dyslipidemia management in CKD. However, their efficacy in end-stage renal disease is controversial. In this patient subgroup, novel therapies aim at hypertriglyceridemia while the impact of PCSK9 inhibition, Lp(a) lowering, and gut microbiome modulation might provide additional benefits. In this review we provide the latest evidence regarding the altered dyslipidemia pattern in CKD and elaborate on the current progress in the field of its pharmacological management.

Key-words: dyslipidemia; chronic kidney disease; gut microbiota; PCSK9; hypertriglyceridemia

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Webster AC, et al. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017; 389 (10075): 1238-1252.
- Sarnak MJ, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108 (17): 2154-69.
- Liyanage T, et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. *Lancet* 2015; 385 (9981): 1975-82.
- Ruiz-Ortega, M, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16 (5): 269-88.
- Mills, K.T., A. Stefanescu, and He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16 (4): 223-37.
- Saeedi P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843.
- Cheng HT, et al. Worldwide Epidemiology of Diabetes-Related End-Stage Renal Disease, 2000-2015. *Diabetes Care* 2021; 44 (1): 89-97.
- Cano-Megias M, et al. Coronary calcification as a predictor of cardiovascular mortality in advanced chronic kidney disease: a prospective long-term follow-up study. *BMC Nephrol* 2019; 20 (1): 188.
- Ohtake T, et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (4): 1141-8.
- Collaboration G.B.D.C.K.D. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395 (10225): 709-33.
- Mark PB. Strategies to manage cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*, 2018. 33 (1): 23-5.
- Ratliff BB, et al. Oxidant Mechanisms in Renal Injury and Disease. *Antioxid Redox Signal* 2016; 25 (3): 119-46.
- Zhao YY, Cheng XL, Lin RC. Lipidomics applications for discovering biomarkers of diseases in clinical chemistry. *Int Rev Cell Mol Biol* 2014; 313: 1-26.
- Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010; 30 (12): 2311-6.
- Chang SF, et al. Electronegative LDL Induces M1 Polarization of Human Macrophages Through a LOX-1-Dependent Pathway. *Inflammation* 2020; 43(4): 1524-1535.
- Yang TC, Chang PY, Lu SC. L5-LDL from ST-elevation myocardial infarction patients induces IL-1beta production via LOX-1 and NLRP3 inflammasome activation in macrophages. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2017; 312 (2): H265-H274.
- Anber V, et al. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis* 1996; 124 (2): 261-71.
- Liou L, Kaptoge S. Association of small, dense LDL-cholesterol concentration and lipoprotein particle characteristics with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020; 15 (11): e0241993.
- Chu M, et al. Serum small-dense LDL abnormalities in chronic renal disease patients. *Br J Biomed Sci* 2012; 69 (3): 99-102.
- Shen H, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol was associated with future cardiovascular events in chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2016; 17 (1): 143.
- Nagao M, et al. Cardioprotective Effects of High-Density Lipoprotein Beyond its Anti-Atherogenic Action. *J Atheroscler Thromb* 2018; 25(10): 985-93.
- Mineo C, et al. High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. *J Biol Chem* 2003; 278 (11): 9142-9.
- Brites F, et al. Antioxidative activity of high-density lipoprotein (HDL): Mechanistic insights into potential clinical benefit. *BBA Clin* 2017; 8: 66-77.
- Murphy AJ, et al. High-density lipoprotein reduces the human monocyte inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (11): 2071-7.
- Mineo C, et al. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res* 2006; 98 (11): 1352-64.
- Korporaal SJ, et al. Platelet activation by oxidized low density lipoprotein is mediated by CD36 and scavenger receptor-A. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (11): 2476-83.
- Besler C, et al. Mechanisms underlying adverse effects of HDL on eNOS-activating pathways in patients with coronary artery disease. *J Clin Invest* 2011; 121 (7): 2693-708.
- Miljkovic M, et al. Activity of paraoxonase 1 (PON1) on HDL2 and HDL3 subclasses in renal disease. *Clin Biochem* 2018; 60: 52-58.
- Vaziri ND. HDL abnormalities in nephrotic syndrome and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12 (1): 37-47.

30. Honda H, et al. Oxidized high-density lipoprotein as a risk factor for cardiovascular events in prevalent hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 2012; 220 (2): 493-501.
31. Florens N, et al. CKD Increases Carbonylation of HDL and Is Associated with Impaired Antiaggregant Properties. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(7): 1462-77.
32. Mikolasevic I, et al. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017; 10: 35-45.
33. Morena M, et al. Plasma PCSK9 concentrations during the course of nondiabetic chronic kidney disease: Relationship with glomerular filtration rate and lipid metabolism. *J Clin Lipidol* 2017; 11(1): 87-93.
34. Lamprea-Montealegre JA, et al. Apolipoprotein B, Triglyceride-Rich Lipoproteins, and Risk of Cardiovascular Events in Persons with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15 (1): 47-60.
35. Konishi H, et al. Plasma lipoprotein(a) predicts major cardiovascular events in patients with chronic kidney disease who undergo percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2016; 205: 50-3.
36. Bajaj A, et al. Lipoprotein(a) and Risk of Myocardial Infarction and Death in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study (Chronic Renal Insufficiency Cohort). *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37 (10): 1971-8.
37. Tsimikas S. A Test in Context: Lipoprotein(a): Diagnosis, Prognosis, Controversies, and Emerging Therapies. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (6): 692-711.
38. Hopewell JC, Haynes R, Baigent C. The role of lipoprotein (a) in chronic kidney disease. *J Lipid Res* 2018; 59 (4): 577-85.
39. Bermudez-Lopez M, et al. An in-depth analysis shows a hidden atherogenic lipoprotein profile in non-diabetic chronic kidney disease patients. *Expert Opin Ther Targets* 2019; 23 (7): 619-30.
40. Tsimikas S, et al. Statin therapy increases lipoprotein(a) levels. *Eur Heart J* 2020; 41 (24): 2275-84.
41. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol* 2021; 19 (1): 55-71.
42. Ren Z, et al. Alterations of the Human Gut Microbiome in Chronic Kidney Disease. *Adv Sci (Weinh)* 2020; 7 (20): 2001936.
43. Thomas C, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab* 2009; 10 (3): 167-77.
44. He J, et al. Short-Chain Fatty Acids and Their Association with Signalling Pathways in Inflammation, Glucose and Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (17).
45. Warriar M, et al. The TMAO-Generating Enzyme Flavin Monooxygenase 3 Is a Central Regulator of Cholesterol Balance. *Cell Rep* 2015; 10 (3): 326-38.
46. Shih DM, et al. Flavin containing monooxygenase 3 exerts broad effects on glucose and lipid metabolism and atherosclerosis. *J Lipid Res* 2015; 56 (1): 22-37.
47. Canyelles, M, et al. Trimethylamine N-Oxide: A Link among Diet, Gut Microbiota, Gene Regulation of Liver and Intestine Cholesterol Homeostasis and HDL Function. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (10).
48. Mekki K, et al. Mediterranean diet improves dyslipidemia and biomarkers in chronic renal failure patients. *Food Funct* 2010; 1 (1): 110-5.
49. Fontes BC, et al. Effects of Low-Protein Diet on lipid and anthropometric profiles of patients with chronic kidney disease on conservative management. *J Bras Nefrol* 2018; 40 (3): 225-32.
50. Salmean YA, Zello GA, Dahl WJ. Foods with added fiber improve stool frequency in individuals with chronic kidney disease with no impact on appetite or overall quality of life. *BMC Res Notes* 2013; 6: 510.
51. Zhao YH, Fan YJ. Resveratrol improves lipid metabolism in diabetic nephropathy rats. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2020; 25: 1913-24.
52. Violi F, et al. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation* 2013; 127 (2): 251-7.
53. Antonopoulos AS, et al. Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. *Curr Pharm Des* 2012; 18 (11): 1519-30.
54. Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111-88.
55. Grundy SM, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139 (25): e1046-e1081.
56. Anderson TJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016; 32 (11): 1263-82.
57. Shepherd J, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (15): 1448-54.
58. Koren MJ, et al. Focused atorvastatin therapy in managed-care patients with coronary heart disease and CKD. *Am J Kidney Dis* 2009; 53 (5): 741-50.
59. Herrera-Gomez F, et al. Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses. *Sci Rep* 2019; 9 (1): 8951.
60. Hou W, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34 (24): 1807-17.
61. Lin YC, et al. Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther* 2020; 108 (4): 833-43.
62. Shen H, et al. Effects of statin therapy on chronic kidney disease patients with coronary artery disease. *Lipids Health Dis* 2018; 17 (1): 84.
63. Baigent C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377 (9784): 2181-92.
64. Fellstrom BC, et al. Rosuvastatin and cardiovascular

- events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360 (14): 1395-407.
65. Wanner C, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353 (3): 238-48.
 66. Krane V, et al. Long-term effects following 4 years of randomized treatment with atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int* 2016; 89(6): 1380-7.
 67. Sun L, et al. Meta-analysis of statin therapy in maintenance dialysis patients. *Ren Fail* 2015; 37 (7): 1149-56.
 68. Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? *QJM* 2017; 110 (8): 493-500.
 69. Streja E, et al. Association of Continuation of Statin Therapy Initiated Before Transition to Chronic Dialysis Therapy With Mortality After Dialysis Initiation. *JAMA Netw Open* 2018; 1 (6): e182311.
 70. Harris KP, et al. A placebo-controlled trial examining atorvastatin in dyslipidemic patients undergoing CAPD. *Kidney Int* 2002; 61 (4): 1469-74.
 71. Lee JE, et al. Statin therapy is associated with improved survival in incident peritoneal dialysis patients: propensity-matched comparison. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 (12): 4090-4.
 72. Goldfarb-Rumyantsev AS, et al. The association of lipid-modifying medications with mortality in patients on long-term peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (5): 791-802.
 73. Jun M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60 (20): 2061-71.
 74. Yen CL, et al. Fenofibrate Delays the Need for Dialysis and Reduces Cardiovascular Risk among Patients with Advanced CKD. *J Clin Endocrinol Metab* 2021.
 75. Raza-Iqbal S, et al. Transcriptome Analysis of K-877 (a Novel Selective PPARalpha Modulator (SPPARMalpha))-Regulated Genes in Primary Human Hepatocytes and the Mouse Liver. *J Atheroscler Thromb* 2015; 22 (8): 754-72.
 76. Hennuyer N, et al. The novel selective PPARalpha modulator (SPPARMalpha) pemafibrate improves dyslipidemia, enhances reverse cholesterol transport and decreases inflammation and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2016; 249: 200-8.
 77. Sasaki Y, et al. Gene Expression Profiles Induced by a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha Modulator (SPPARMalpha) Pemafibrate. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (22).
 78. Maki T, et al. Renoprotective effect of a novel selective PPARalpha modulator K-877 in db/db mice: A role of diacylglycerol-protein kinase C-NAD(P)H oxidase pathway. *Metabolism* 2017; 71: 33-45.
 79. Ishibashi S, et al. Effects of K-877, a novel selective PPARalpha modulator (SPPARMalpha), in dyslipidaemic patients: A randomized, double blind, active- and placebo-controlled, phase 2 trial. *Atherosclerosis* 2016; 249: 36-43.
 80. Yokote K, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Pemafibrate, a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha Modulator (SPPARMalpha), in Dyslipidemic Patients with Renal Impairment. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (3).
 81. Casula M, et al. Cardiovascular events with PCSK9 inhibitors: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *Pharmacol Res* 2019; 143: 143-150.
 82. Charytan DM, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73 (23): 2961-70.
 83. Tunon J, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2020; 41 (42): 4114-23.
 84. Lee E, et al. Influence of Renal Function on Evolocumab Exposure, Pharmacodynamics, and Safety. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019; 8(3): 281-9.
 85. Wright RS, et al. Effects of Renal Impairment on the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Inclisiran: An Analysis of the ORION-7 and ORION-1 Studies. *Mayo Clin Proc* 2020; 95(1): 77-89.
 86. Tsimikas S. Lipoprotein(a): novel target and emergence of novel therapies to lower cardiovascular disease risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23 (2): 157-64.
 87. Ruscica M, et al. Lipoprotein(a) and PCSK9 inhibition: clinical evidence. *Eur Heart J Suppl* 2020; 22 (Suppl L): L53-L56.
 88. Tsimikas S, et al. Antisense therapy targeting apolipoprotein(a): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 study. *Lancet* 2015; 386 (10002): 1472-83.
 89. Tsimikas S, et al. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2020; 382 (3): 244-55.
 90. Han J, et al. The Effect of Chickpea Dietary Fiber on Lipid Metabolism and Gut Microbiota in High-Fat Diet-Induced Hyperlipidemia in Rats. *J Med Food* 2021; 24 (2): 124-34.
 91. Wang J, et al. Green tea leaf powder prevents dyslipidemia in high-fat diet-fed mice by modulating gut microbiota. *Food Nutr Res* 2020; 64.
 92. Zhang W, et al. Inhibition of microbiota-dependent TMAO production attenuates chronic kidney disease in mice. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 518.
 93. Wiese GN, et al. Plant-Based Diets, the Gut Microbiota, and Trimethylamine N-Oxide Production in Chronic Kidney Disease: Therapeutic Potential and Methodological Considerations. *J Ren Nutr* 2020.

Ο ρόλος των β-αποκλειστών στη φαρμακοθεραπεία της υπέρτα- σης στον γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

**Κ. Μαρκάκης¹
Β. Λιακόπουλος¹
Π.Ι. Γεωργιανός¹**

**Ε.Ι. Γεωργιανού²
Π.Ε. Ζεμπεκάκης¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι β-αποκλειστές είναι μια ετερογενής κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων, καθώς υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ως προς τη συγγένεια σύνδεσής με τους β_1/β_2 αδρενεργικούς υποδοχείς, την παρουσία ενδογενούς συμπαθητικομιμητικής δράσης και τις αγγειοδιασταλτικές τους ιδιότητες. Ενώ τα φάρμακα αυτά μαζί με τα διουρητικά αποτέλεσαν για μακρύ διάστημα τον ακρογωνιαίο λίθο στη φαρμακοθεραπεία της ανεπλήρους υπέρτασης, οι τελευταίες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες δεν περιλαμβάνουν τους β-αποκλειστές στις κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων. Αντίθετα, η χρήση τους συστήνεται για τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ειδική καρδιολογική ένδειξη για λήψη β-αποκλειστή, όπως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή μαρμαρυγή, στηθάγχη ή μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Ωστόσο, φαρμακο-επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η συνταγογράφηση των β-αποκλειστών είναι πολύ ευρεία στην καθημερινή κλινική πράξη, ιδίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Επίσης, ενώ οι β-αποκλειστές δεν συστήνονται ως φάρμακα πρώτης γραμμής στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό, τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές σε υπερτασικούς αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς έδειξαν ότι οι β-αποκλειστές υπερέχουν έναντι των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης ως προς την αντιυπερτασική τους δράση, την πρόκληση υποστροφής της αορτικής σκληρίδας και ενδεχομένως τη μείωση του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε αυτό το άρθρο αξιολογούμε τον ρόλο των β-αποκλειστών στη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με ή χωρίς ΧΝΝ, παρέχουμε συστάσεις για τη χρήση τους στην κλινική πράξη και καταλήγουμε με κατευθύνσεις για μελλοντική έρευνα σε αυτό το σημαντικό πεδίο.

Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, β-αποκλειστές, χρόνια νεφρική νόσος, αιμοκάθαρση

Κλινική φαρμακολογία των β-αποκλειστών

Οι β-αποκλειστές αναστέλλουν ανταγωνιστικά τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς και μέσω αυτής της δράσης τους μειώνουν την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) και, επομένως, χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη ως αντιυπερτασικά φάρμακα¹. Παρότι ο ακριβής μηχανισμός της αιμοδυναμικής αυτής δράσης δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, φαίνεται ότι είναι ο αποκλεισμός των β_1 -αδρενεργικών υποδοχέων το

κύριο μονοπάτι που προκαλεί μείωση του καρδιακού ρυθμού, της καρδιακής παροχής, των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων, δράσεις οι οποίες τελικά μειώνουν τη συστηματική ΑΠ¹.

Οι β-αποκλειστές αποτελούν μια ετερογενή κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων². Τα φάρμακα αυτά διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την εκλεκτικότητα σύνδεσης με τους β_1/β_2 -αδρενεργικούς υποδοχείς, την ενδογενή συμπαθητικομιμητική τους

¹Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη ²Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτης Ι. Γεωργιανός, MD, PhD, Τμήμα Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Στ. Κυριακίδης 1, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ./Fax: +30-2313-303-844 • E-mail: pangeorgi@yahoo.gr

δράση και τις αγγειοδιασταλτικές τους ιδιότητες. Σε αυτό το πλαίσιο, τα φάρμακα αυτά έχουν ταξινομηθεί σε β-αποκλειστές πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς. Στην πρώτη γενιά περιλαμβάνονται μη καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές με ισότιμη συγγένεια σύνδεσης με τους β_1 και β_2 αδρενεργικούς υποδοχείς. Οι δεύτερης γενιάς β-αποκλειστές, οι οποίοι χαρακτηρίζονται επίσης και ως καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές, εμφανίζουν ισχυρότερη συγγένεια σύνδεσης με τους β_1 από ό,τι με τους β_2 αδρενεργικούς υποδοχείς². Καμία από αυτές τις δύο παραδοσιακές κατηγορίες β-αποκλειστών δεν ασκεί αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις, κάτι το οποίο αποτελεί μια χαρακτηριστική φαρμακολογική δράση των β-αποκλειστών τρίτης γενιάς².

Η χρήση των β-αποκλειστών έχει συσχετισθεί με μια ποικιλία ανεπιθύμητων παρενεργειών. Οι πιο συχνές παρενέργειες των β-αποκλειστών περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: αδυναμία, μειωμένη ικανότητα σωματικής άσκησης, επιδείνωση των συμπτωμάτων της περιφερικής αποφρακτικής αρτηριοπάθειας, στυτική δυσλειτουργία, μικρή αύξηση των επιπέδων καλίου στον ορό, διαταραχές συγκέντρωσης και μνήμης, επιδείνωση της κατάθλιψης και ψωρίαση². Η χρήση των μη καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών αντενδείκνυται σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, ενώ αυτά τα φάρμακα ασκούν επίσης δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις, όπως επιδείνωση της αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και διαταραχή του λιπιδαιμικού προφίλ^{3,4}. Επίσης, οι β-αποκλειστές έχουν συσχετισθεί με υψηλότερη επίπτωση του νεοεμφανιζόμενου σακχαρώδους διαβήτη, ιδιαίτερα όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με θειαζιδικά διουρητικά^{3,4}. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι κλινικές μελέτες με β-αποκλειστές τρίτης γενιάς, όπως η νεπιβολόλη και η καρβεδιλόλη, έδειξαν ότι αυτά τα φάρμακα δεν ασκούν δυσμενή επίδραση στην ανοχή της γλυκόζης και στον γλυκαιμικό έλεγχο και ότι συνολικά έχουν ένα πιο ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων παρενεργειών σε σύγκριση με τους παραδοσιακούς β-αποκλειστές⁵⁻⁷.

Οι β-αποκλειστές μαζί με τα διουρητικά αποτέλεσαν για πολλά χρόνια τον ακρογωνιαίο λίθο στη φαρμακοθεραπεία της ιδιοπαθούς υπέρτασης, αλλά αυτή η θεραπευτική στρατηγική έχει αναθεωρηθεί¹. Στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της American Heart Association / American College of Cardiology (AHA/ACC) του 2017 και στις οδηγίες της European Society of Hypertension / European Society of Cardiology (ESH/ESC) του 2018^{8,9}, οι β-αποκλειστές δεν συστήνονται ως φάρμακα πρώτης

γραμμής για τη θεραπεία της ανεπíπλεκτης υπέρτασης. Τόσο οι αμερικανικές όσο και οι ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν ότι η χρήση των β-αποκλειστών έχει θέση στη θεραπεία της υπέρτασης σε συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με κάποια ειδική καρδιολογική ένδειξη για τη χρήση αυτής της κατηγορίας αντιυπερτασικών φαρμάκων, όπως σε ασθενείς με συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ), στηθάγχη, κολπική μαρμαρυγή ή μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου^{8,9}.

Παρότι οι β-αποκλειστές δεν συστήνονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες ως αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής^{8,9}, δεδομένα από μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι β-αποκλειστές εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ευρέως στην καθημερινή κλινική πράξη, ιδίως σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ). Για παράδειγμα, σε μια προοπτική ανάλυση 3.939 ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC)¹⁰, 28% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 2 λάμβανε θεραπεία με β-αποκλειστές. Ωστόσο, η χρήση των β-αποκλειστών ήταν προοδευτικά αυξανόμενη ανάλογα με το στάδιο της ΧΝΝ και έφτασε σε ποσοστό >60% στους ασθενείς με σταδίου 5 ΧΝΝ¹⁰. Σε μια αναδρομική ανάλυση των φαρμακευτικών θεραπειών που λάμβαναν 158.702 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς στις Η.Π.Α., οι β-αποκλειστές ήταν μακράν η πιο συχνά χορηγούμενη θεραπεία για καρδιαγγειακές παθήσεις (64%), ακολουθούμενοι από τους αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (52%) και τους ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου (51%)¹¹. Ο υψηλός επιπολασμός των καρδιαγγειακών συννοσηρών κλινικών καταστάσεων (όπως η συμφορητική ΚΑ, η ισχαιμική καρδιοπάθεια, η κολπική μαρμαρυγή και οι άλλες αρρυθμίες) στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ ίσως αποτελεί μια ερμηνεία για την τόσο ευρεία χρήση των β-αποκλειστών σε αυτόν τον ειδικό πληθυσμό ασθενών¹¹.

Σε αυτό το άρθρο αξιολογούμε δεδομένα από τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς ΧΝΝ. Αξιολογούμε κριτικά το εάν δεδομένα από κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό μπορούν να επεκταθούν και να κατευθύνουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ.

Χρήση των β-αποκλειστών στην ιδιοπαθή υπέρταση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών ως πρώτης γραμμής θεραπείας της ανεπίπλεκτης υπέρτασης αξιολογήθηκε σε μια μετα-ανάλυση 13 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών από την Cochrane¹². Οι β-αποκλειστές δεν υπερέιχαν έναντι του εικονικού φαρμάκου [relative risk (RR): 0,99, 95% confidence interval (CI): 0,88-1,11] ή της ενεργού θεραπείας με διουρητικά (RR: 1,04, 95% CI: 0,91-1,19) και αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RR: 1,10, 95% CI: 0,98-1,24) στη μείωση της ολικής θνητότητας¹². Αντίθετα, ο κίνδυνος της ολικής θνητότητας ήταν υψηλότερος με τους β-αποκλειστές σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές ασβεστίου (RR: 1,07, 95% CI: 1,0-1,14). Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι β-αποκλειστές μείωσαν κατά 12% τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας (RR: 0,88, 95% CI: 0,79-0,97), όφελος το οποίο αποδόθηκε στην ευνοϊκή επίδραση των β-αποκλειστών στη μείωση του κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (RR: 0,80, 95% CI: 0,66-0,96)¹². Δεν υπήρχε καμία διαφορά μεταξύ των β-αποκλειστών και των διουρητικών (RR: 1,13, 95% CI: 0,99-1,28) ή μεταξύ των β-αποκλειστών και των αποκλειστών του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RR: 1,0, 95% CI: 0,72-1,38) στον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας. Ωστόσο, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων ήταν υψηλότερος με τους β-αποκλειστές σε σύγκριση με τους ανταγωνιστές ασβεστίου (RR: 1,18, 95% CI: 1,08-1,29). Για μια ακόμη φορά, η διαφορά αυτή αποδόθηκε στην κατωτερότητα των β-αποκλειστών να βελτιώσουν τον κίνδυνο του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR: 1,24, 95% CI: 1,11-1,4)¹². Αναφορικά με την ασφάλεια, η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών ήταν σημαντικά υψηλότερη με τους β-αποκλειστές σε σύγκριση με τους αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RR: 1,41, 95% CI: 1,29-1,54), αλλά τα ποσοστά διακοπής της θεραπείας δεν διέφεραν όταν οι β-αποκλειστές συγκρίθηκαν με το εικονικό φάρμακο, τα διουρητικά ή τους ανταγωνιστές ασβεστίου¹².

Τα δεδομένα από αυτήν τη μεταανάλυση της Cochrane δείχνουν ότι οι β-αποκλειστές βελτιώνουν σε μικρό ποσοστό την καρδιαγγειακή νοσηρότητα, ενώ παρέχουν ελάχιστο έως μηδενικό όφελος στη θνητότητα από κάθε αιτία, παρέχοντας υποστήριξη στις ισχύουσες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες δεν συστήνουν τη χρήση των β-αποκλειστών ως φαρμάκων πρώτης γραμμής στην ανεπίπλεκτη

υπέρταση. Θα πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι τα ευρήματα αυτής της μεταανάλυσης πρέπει να αξιολογηθούν μέσα στο πλαίσιο των μεθοδολογικών της περιορισμών¹³. Πρώτον, όλες οι κλινικές δοκιμές που περιλήφθηκαν σε αυτήν τη μεταανάλυση προέβλεπαν τη χορήγηση επιπρόσθετης θεραπείας στο αρχικό αντιυπερτασικό σχήμα. Επομένως, οι διαφορές στις εκβάσεις μπορεί να οφείλονται εν μέρει σε διαφορές στην επιπρόσθετη αντιυπερτασική θεραπεία μεταξύ των συγκρινόμενων ομάδων^{12,13}. Δεύτερον, στις περισσότερες από τις κλινικές δοκιμές, οι συγκρίσεις έγιναν κατά βάση με τον β-αποκλειστή ατενολόλη, γεγονός που περιορίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων αυτής της μεταανάλυσης στο σύνολο της ετερογενούς κατηγορίας των β-αποκλειστών^{12,13}. Επίσης, δεν περιλήφθηκαν στη μεταανάλυση κλινικές δοκιμές, οι οποίες αξιολόγησαν την επίδραση των νεότερων αγγειοδιασταλτικών β-αποκλειστών τρίτης γενιάς σε σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία. Σε αυτό το πλαίσιο, τα αποτελέσματα αυτής της μεταανάλυσης για τις περισσότερες εκβάσεις παρείχαν δεδομένα με χαμηλή έως μέτρια βεβαιότητα^{12,13}. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές απαιτούνται ώστε να αξιολογηθεί συγκριτικά η αποτελεσματικότητα των νεότερων έναντι των παραδοσιακών β-αποκλειστών στη φαρμακοθεραπεία της ανεπίπλεκτης υπέρτασης.

Εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με υπέρταση και ΧΝΝ

Στη μελέτη African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)¹⁴, 1.094 Αфро-Αμερικανοί ασθενείς με υπερτασική νεφροσκλήρυνση τυχαιοποιήθηκαν σε έναν εντατικό έναντι ενός συμβατικού θεραπευτικού στόχου για την υπέρταση (μέση ΑΠ <92 έναντι 102-107 mmHg) και σε έναρξη αντιυπερτασικής θεραπείας με μετοπρολόλη (50-200 mg ημερησίως), ραμιπρίλη (2,5-10 mg ημερησίως) ή αμιλοδιπίνη (5-10 mg ημερησίως). Επιπρόσθετη θεραπεία χορηγήθηκε για την επίτευξη των προκαθορισμένων θεραπευτικών στόχων για την ΑΠ. Η μέση συστολική ΑΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας ήταν 135±13 mmHg στην ομάδα της μετοπρολόλης, 135±14 mmHg στην ομάδα της ραμιπρίλης και 133±12 mmHg στην ομάδα της αμιλοδιπίνης, αντίστοιχα¹⁴. Επομένως, ένα θεραπευτικό σχήμα βασισμένο στον β-αποκλειστή μετοπρολόλη ήταν ισότιμα αποτελεσματικό με θεραπεία βασισμένη σε άλλες κύριες κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων στον έλεγχο της ΑΠ σε Αфро-Αμερικανούς ασθενείς με υπερτασική νεφροσκλήρυνση.

Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι σε σύγκριση με τη μετοπρολόλη, η θεραπεία με ραμπερίλη προκάλεσε μείωση κατά 22% ($p = 0,04$) του σύνθετου νεφρικού καταληκτικού σημείου, της >50% μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR), της εξέλιξης της νεφρικής βλάβης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου ή του θανάτου¹⁴. Σε σύγκριση με την αμιλοδιπίνη, η θεραπεία με ραμπερίλη ήταν ακόμη πιο αποτελεσματική, καθώς μείωσε το σύνθετο νεφρικό καταληκτικό σημείο κατά 38% ($p = 0,004$)¹⁴.

Επίδραση στην καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με ΧΝΝ

Οι καρδιοπροστατευτικές επιδράσεις των β-αποκλειστών σε ασθενείς με ΧΝΝ διερευνήθηκαν σε μία μεταανάλυση 6 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, στις οποίες έλαβαν συνολικά μέρος 5.972 ασθενείς με ΧΝΝ και ΚΑ με χαμηλό κλάσμα εξώθησης¹⁵. Στη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας βρέθηκαν, επίσης, 2 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, οι οποίες περιέλαβαν ασθενείς χωρίς συμφορητική ΚΑ, αλλά οι μελέτες αυτές δεν παρείχαν επαρκή αριθμητικά δεδομένα για να περιληφθούν στη μεταανάλυση. Σε ασθενείς με ΧΝΝ και συστολική ΚΑ, οι β-αποκλειστές φάνηκε ότι υπερέχουν έναντι του εικονικού φαρμάκου στη μείωση του κινδύνου ολικής θνητότητας (RR: 0,72, 95% CI: 0,64-0,80) και στη μείωση του κινδύνου για θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας (RR: 0,66, 95% CI: 0,49-0,89)¹⁵. Ωστόσο, αυτό το όφελος στην επιβίωση συνοδεύτηκε από 4,92 φορές υψηλότερη επίπτωση των επεισοδίων βραδυκαρδίας (RR: 4,92, 95% CI: 3,20-

7,55) και από 5,08 φορές υψηλότερο κίνδυνο υπότασης (RR: 5,08, 95% CI: 3,48-7,41)¹⁵. Αυτές οι ανεπιθύμητες παρενέργειες που σχετίστηκαν με τη χρήση των β-αποκλειστών φαίνεται ότι είναι πιο συχνές σε ασθενείς με ΧΝΝ από ό,τι σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Σε μία παλαιότερη μεταανάλυση η οποία αξιολόγησε την ασφάλεια των β-αποκλειστών στον γενικό πληθυσμό των ασθενών με ΚΑ, φάνηκε ότι σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, οι β-αποκλειστές σχετίστηκαν με 3,62 φορές υψηλότερη επίπτωση της βραδυκαρδίας (RR: 3,62, 95% CI: 2,48-5,28) και με μόλις 41% υψηλότερο κίνδυνο υπότασης (RR: 1,42, 95% CI: 0,96-2,06)¹⁶. Θα πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι τα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των β-αποκλειστών στην ΚΑ σε ασθενείς με ΧΝΝ προέρχονται κατά βάση από post-hoc δεδομένα τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, στις οποίες πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις σε υπο-ομάδες των συμμετεχόντων ανάλογα με τα επίπεδα του eGFR κατά την έναρξη της θεραπείας (baseline)¹⁵.

Θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1, σε μία κλινική δοκιμή, 114 αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με καρβεδιλόλη (σε αυξανόμενη δόση έως 25 mg δύο φορές ημερησίως) ή εικονικό φάρμακο¹⁷. Σύμφωνα με τα κριτήρια εισόδου/αποκλεισμού, οι ασθενείς αυτής της μελέτης είχαν συμφορητική ΚΑ με κλάσμα εξώθησης <35% και ελάμβαναν υποκείμενη θεραπεία με αναστολέα του

Πίνακας 1. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με β-αποκλειστές σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου υπό αιμοκάθαρση

Συγγραφέας	Έτος	N	Χαρακτηριστικά	Σχεδιασμός ασθενών	Ομάδα ελέγχου	Παρέμβαση	Διάρκεια της μελέτης	Αποτελέσματα
Cice	2003	114	Διατατική μυοκαρδιοπάθεια	Διπλή τυφλή (για 12 μήνες), μετά open-label	Εικονικό φάρμακο	Καρβεδιλόλη (έως 25 mg δύο φορές ημερησίως)	24 μήνες	Η καρβεδιλόλη μείωσε τον κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνητότητας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.
Agarwal	2014	200	Υπέρταση με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας	Open-label	Λισινοπρίλη (10-40 mg 3 φορές την εβδομάδα μετά την αιμοκάθαρση)	Ατενολόλη (25-100 mg 3 φορές την εβδομάδα μετά την αιμοκάθαρση)	12 μήνες	Καμία διαφορά μεταξύ των φαρμάκων στην υποστολή του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας. Πρόωρος τερματισμός της μελέτης λόγω υψηλού κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων στην ομάδα της λισινοπρίλης.

άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης. Σε υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες φάνηκε ότι κατά τη διάρκεια των 2 ετών της παρακολούθησης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η θεραπεία με καρβεδιλόλη οδήγησε σε μείωση των διαστάσεων της αριστερής κοιλίας και σε βελτίωση της συστολικής καρδιακής λειτουργίας¹⁷. Αυτές οι επιδράσεις στις υπερηχοκαρδιογραφικές παραμέτρους συνοδεύτηκαν από σημαντικό όφελος στην επιβίωση. Σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, η καρβεδιλόλη μείωσε κατά 49% τον κίνδυνο ολικής θνητότητας [hazard ratio (HR): 0,51, 95% CI: 0,32-0,82] και κατά 68% τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου (HR: 0,32, 95% CI: 0,18-0,57)¹⁷. Οι ασθενείς με κλινικά χαρακτηριστικά όμοια με αυτά των συμμετεχόντων σε αυτή τη μελέτη αποτελούν μικρό μόνο μέρος του συνολικού πληθυσμού των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί υποβάλλονταν σε εντατικοποιημένη αιμοκάθαρση με 4 συνεδρίες ανά εβδομάδα, σχήμα το οποίο επίσης δεν αντανακλά τη συνήθη κλινική πρακτική. Επομένως, το καρδιοπροστατευτικό όφελος της καρβεδιλόλης σε αυτή τη μελέτη είναι δύσκολο να γενικευτεί στο σύνολο των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Δεδομένα για τη συγκριτική αποτελεσματικότητα των κύριων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς παρέχονται από τη μελέτη Hypertension in Hemodialysis treated with Atenolol or Lisinopril (HDPAL)¹⁸. Σε αυτήν τη μελέτη, 200 υπερτασικοί αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς με υπερηχοκαρδιογραφικά τεκμηριωμένη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με ατενολόλη (25-100 mg) ή λισινοπρίλη (10-40 mg), και τα δύο φάρμακα χορηγούμενα 3 φορές την εβδομάδα αμέσως μετά την αιμοκάθαρση. Ο θεραπευτικός στόχος στη μελέτη HDPAL ήταν η μείωση των μηνιαίων μετρήσεων ΑΠ στο σπίτι σε επίπεδα <140/90 mmHg, ακολουθώντας έναν αλγόριθμο που περιλάμβανε την προοδευτική μείωση του ξηρού βάρους, τον περιορισμό του νατρίου και την εντατικοποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας¹⁸. Σε αντίθεση με την αρχική ερευνητική υπόθεση ότι η λισινοπρίλη θα υπερέχει έναντι της ατενολόλης στην υποστροφή της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, η HDPAL έδειξε ισότιμες μειώσεις του δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας στις δύο ομάδες. Επίσης, η ατενολόλη φάνηκε ότι ασκεί ισχυρότερη αντιυπερτασική επίδραση από τη λισινοπρίλη, καθώς οι μηνιαίες μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι ήταν σταθερά χαμηλότερες στην ομάδα της ατενο-

λόλης παρά τη μεγαλύτερη μείωση του ξηρού βάρους και τη μεγαλύτερη ανάγκη για εντατικοποίηση της υποκείμενης αντιυπερτασικής θεραπείας στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της λισινοπρίλης¹⁸. Η μελέτη HDPAL τερματίστηκε πρόωρα εξαιτίας αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών παρενεργειών. Ειδικότερα, σε σύγκριση με την ατενολόλη, ο κίνδυνος για το σύνθετο καταληκτικό σημείο ασφάλειας του μη θανατηφόρου οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, του μη θανατηφόρου αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της απορρύθμισης της ΚΑ ήταν 2,29 φορές υψηλότερος στην ομάδα της λισινοπρίλης [incidence rate ratio (IRR): 2,29, 95% CI: 1,07-5,21]¹⁸. Μια δευτερογενής ανάλυση της μελέτης HDPAL έδειξε ακόμη ότι σε σύγκριση με τη λισινοπρίλη, η θεραπεία με ατενολόλη προκάλεσε σημαντικά μεγαλύτερη μείωση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος στην αορτή στους 6 πρώτους μήνες θεραπείας (between-drug difference: 14,8%, 95% CI: 1,5% έως 28,5%)¹⁹.

Επομένως, η ατενολόλη φάνηκε ότι υπερέχει έναντι της λισινοπρίλης στη βελτίωση του ελέγχου της ΑΠ, στην πρόκληση υποστροφής της αορτικής σκληρίας και στη μείωση του κινδύνου σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων από το καρδιαγγειακό^{18,19}. Σε αντίθεση με τις κατευθυντήριες οδηγίες οι οποίες δεν συστήνουν τη χρήση των β-αποκλειστών ως αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής^{8,9}, τα δεδομένα από τη μελέτη HDPAL υποστηρίζουν ότι οι β-αποκλειστές, και ιδίως η ατενολόλη χορηγούμενη σε δοσολογικό σχήμα 3 φορές ανά εβδομάδα αμέσως μετά τη συνεδρία, είναι πιθανώς η προτιμητέα επιλογή για τη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης στους ασθενείς υπό αιμοκάθαρση²⁰. Τα υποσχόμενα αυτά αποτελέσματα της μελέτης HDPAL πρέπει να επιβεβαιωθούν σε μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές φάσης 3, οι οποίες θα αξιολογήσουν επιδράσεις σε σκληρά καρδιαγγειακά καταληκτικά σημεία.

Σύνοψη των δεδομένων και συστάσεις για τη χρήση των β-αποκλειστών στην καθημερινή κλινική πράξη

Συμπερασματικά, στο πλαίσιο της απουσίας ισχυρών δεδομένων από τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, δεν συστήνουμε τη χρήση των β-αποκλειστών ως αντιυπερτασικών φαρμάκων πρώτης γραμμής στους ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση^{1,8,9}. Ωστόσο, στη βάση των αποτελεσμάτων της μελέτης HDPAL¹⁸ και λαμβάνοντας υπόψη την απουσία ισχυρότερων δεδομένων από

τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές με head-to-head συγκρίσεις των κύριων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων έως σήμερα, συστήνουμε τη χρήση του β-αποκλειστή ατενολόλη ως πρώτη επιλογή για τη φαρμακοθεραπεία της υπέρτασης στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, οι οποίοι δεν έχουν ειδική καρδιολογική ένδειξη για θεραπεία με αντιυπερτασικό φάρμακο άλλης κατηγορίας²⁰. Καθώς η ατενολόλη είναι ένας υδρόφιλος παράγοντας με υψηλή κάθαρση από το φίλτρο, συστήνουμε τη χορήγησή της σε δοσολογικό σχήμα 3 φορές ανά εβδομάδα αμέσως μετά τη συνεδρία αιμοκάθαρσης²⁰. Αυτό το θεραπευτικό σχήμα φάνηκε αποτελεσματικό στη ρύθμιση της υπέρτασης, όπως αυτό τεκμηριώθηκε από μελέτες που χρησιμοποίησαν τη μέθοδο της 44ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ²¹. Η χρήση των β-αποκλειστών ως φαρμάκων δεύτερης γραμμής για τους ασθενείς με ειδικές καρδιολογικές ενδείξεις (π.χ. ΚΑ με χαμηλό κλάσμα εξώθησης) είναι μια λογική και σε πολλές περιπτώσεις επιβεβλημένη επιλογή, εξαιτίας της ανάγκης συνδυασμένης θεραπείας με πολλαπλούς παράγοντες για τον επαρκή έλεγχο της υπέρτασης στον ειδικό πληθυσμό των ασθενών με ΧΝΝ. Τα δεδομένα από κλινικές δοκιμές που υποστηρίζουν το καρδιοπροστατευτικό όφελος των β-αποκλειστών σε ασθενείς με eGFR <30 ml/min/173m² ή στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς δεν είναι ισχυρά. Ωστόσο, φαρμακο-επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι το όφελος από τη χρήση των β-αποκλειστών είναι υπαρκτό και αφορά και τους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4²². Παρότι τα υπάρχοντα κενά στα επιστημονικά δεδομένα καθιστούν αναγκαίο τον σχεδιασμό μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στο μέλλον²³, η χρήση των β-αποκλειστών στους ασθενείς με ΧΝΝ και στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς είναι ευρεία και πιθανότατα συνοδεύεται από σημαντικά οφέλη στην καρδιαγγειακή προστασία.

SUMMARY

K. Markakis, E.I. Georgiou, V. Liakopoulos, P.E. Zebekakis, P.I. Georgianos

The role of β-blockers in pharmacotherapy of hypertension in the general population and in patients with chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2021; 30: 223-229.

B-blockers represent a heterogeneous class of antihypertensive compounds; these agents differ substan-

tially in their β₁/β₂-adrenergic receptor selectivity, intrinsic sympathomimetic activity and vasodilatory properties. B-blockers together with diuretics were the cornerstone of the pharmacological management of hypertension, but this treatment strategy has been reappraised. According to recent international guidelines, β-blockers are no longer recommended as first-line agents in pharmacotherapy of uncomplicated hypertension, but these drugs should be considered for the management of hypertension in patients with specific indications for their use, such as among patients with concomitant heart failure, angina, and atrial fibrillation or after an acute myocardial infarction. However, pharmaco-epidemiological studies have shown that b-blocker use is very common in daily clinical practice, particularly in patients with chronic kidney disease (CKD). In addition, although current guidelines do not recommend the use of β-blockers as first-line antihypertensive therapy, clinical-trial evidence suggests that among hypertensive hemodialysis patients, the β-blocker atenolol was superior to a lisinopril-based regimen in improving blood pressure control, in causing regression of aortic stiffness and possibly in reducing the incidence of serious adverse cardiovascular events. In this article, we provide a critical evaluation of the available randomized trials that investigated the safety and efficacy of β-blockers and reported outcomes in hypertensive patients with or without CKD. We conclude with clinical practice recommendations, providing also directions for future research in this important scientific area.

Key-words: B-blockers, chronic kidney disease, hypertension, hemodialysis

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sinha AD, Agarwal R. Clinical Pharmacology of Antihypertensive Therapy for the Treatment of Hypertension in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 757-64.
2. Ripley TL, Saseen JJ. beta-blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 723-33.
3. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
4. Sarafidis PA, Bakris GL. Metabolic effects of beta-blockers: importance of dissociating newer from conventional agents. *J Hypertens* 2007; 25: 249-52.
5. Ayers K, Byrne LM, DeMatteo A, Brown NJ. Differential effects of nebivolol and metoprolol on insulin sensitivity and plasminogen activator inhibitor in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2012; 59: 893-8.
6. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-36.
7. Kampus P, Serg M, Kals J et al. Differential effects of nebivolol and metoprolol on central aortic pressure and left ventricular wall thickness. *Hypertension* 2011; 57: 1122-28.

8. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: e127-e248.
9. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 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 and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
10. Ku E, McCulloch CE, Vittinghoff E, Lin F, Johansen KL. Use of Antihypertensive Agents and Association With Risk of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease: Focus on Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009992.
11. Frankenfield DL, Weinhandl ED, Powers CA, Howell BL, Herzog CA, St Peter WL. Utilization and costs of cardiovascular disease medications in dialysis patients in Medicare Part D. *Am J Kidney Dis* 2012; 59: 670-81.
12. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1: CD002003.
13. Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM. Cochrane corner: beta-blockers for hypertension. *Heart* 2018; 104: 282-3.
14. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
15. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1152-61.
16. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1389-94.
17. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-44.
18. Agarwal R, Sinha AD, Pappas MK, Abraham TN, Teegene GG. Hypertension in hemodialysis patients treated with atenolol or lisinopril: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 672-81.
19. Georgianos PI, Agarwal R. Effect of lisinopril and atenolol on aortic stiffness in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 639-45.
20. Georgianos PI, Agarwal R. Pharmacotherapy of Hypertension in Chronic Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 2062-75.
21. Agarwal R. Supervised atenolol therapy in the management of hemodialysis hypertension. *Kidney Int* 1999; 55: 1528-35.
22. Molnar AO, Petrcich W, Weir MA, Garg AX, Walsh M, Sood MM. The association of beta-blocker use with mortality in elderly patients with congestive heart failure and advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 782-9.
23. Agarwal R, Rossignol P. Beta-blockers in heart failure patients with severe chronic kidney disease time for a randomized controlled trial? *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 728-31.

* Ο ρόλος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην εκδήλωση υπερτασικών διαταραχών κύησης και των επιπλοκών της

Ο. Παπαζάχου Κ. Θωμόπουλος Θ. Μακρής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές στην κύηση είναι συχνές και αποτελούν κύριες αιτίες μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα τελευταία χρόνια, αυξάνονται συνεχώς τα ποσοστά των κυήσεων που επιτυγχάνονται μέσω των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (assisted reproductive technology, ART) σε ζευγάρια που αντιμετωπίζουν προβλήματα γονιμότητας. Πληθώρα μελετών υποδεικνύει ότι η ART σχετίζεται με αυξημένες μαιευτικές επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό συμπεριλαμβανομένων των υπερτασικών διαταραχών κύησης. Τα αίτια είναι περίπλοκα και περιλαμβάνουν 1) τη χρήση κάποιων συγκεκριμένων μεθόδων όπως κρυομεταφορά εμβρύου και δωρεά γαμετών, 2) μητρικούς παράγοντες όπως προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία και χρόνια υπέρταση και 3) τα αίτια της υπογονιμότητας με κύριο εκπρόσωπο το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Πέραν των παραπάνω, ο κύριος παράγοντας που συνοδεύει τις εμβρυομητρικές επιπλοκές μιας κύησης μέσω ART είναι η πολυπλοκότητα της κύησης (δίδυμη ή πολύδυμη κύηση). Εκτεταμένη έρευνα αφορά επίσης στις επιγενετικές επιπτώσεις της ART, δηλαδή στις επιπτώσεις της στην υγεία του παιδιού ή του μετέπειτα ενήλικα. Είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες προοπτικές μελέτες για τη διαλεύκανση των μηχανισμών αυτής της συσχέτισης των υπερτασικών διαταραχών κύησης με την ART.

Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση κύησης, προεκλαμψία, υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, υπογονιμότητα, επιγενετική

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης είναι το συνηθέστερο ιατρικό πρόβλημα της εγκυμοσύνης με επίπτωση 5%-10%. Αποτελούν την κύρια αιτία μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας^{1,2} και νοσηρότητας όπως σύνδρομο HELLP, προεκλαμψία, νεφρική δυσλειτουργία, πνευμονικό οίδημα, ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, πρόωρος τοκετός, ενώ έχουν επίσης συσχετιστεί με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα της μητέρας³.

Τις τελευταίες δεκαετίες η υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (ART), που ορίζεται ως θεραπεία με χειρισμό οποιουδήποτε είδους στο ωάριο ή στο έμβryo in vitro, έχει συνεχώς αυξανόμενο επιπολα-

σμό. Η πρώτη επιτυχημένη έκβαση κύησης μέσω ART επιτεύχθηκε το 1978, με τη γέννηση της Louise Brown, υπό την επίβλεψη επιστημόνων του Cambridge⁴. Το 2016 στην Ευρώπη γεννήθηκαν με τη βοήθεια ART περίπου 200.000 νεογνά σε σύνολο περίπου 1.000.000 θεραπειών, μέγεθος που αντιπροσωπεύει το 2,9% του συνόλου των γεννήσεων⁵.

Πληθώρα μελετών υποδεικνύει ότι η ART σχετίζεται με αυξημένες επιπλοκές τόσο για τη μητέρα όσο και για το νεογνό. Σε αυτές περιλαμβάνονται οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης προεξάρχουσας της προεκλαμψίας⁶⁻⁸, ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης⁹, ο επιπωματικός πλακούντας¹⁰, η ρήξη πλακούντα, ο πρόωρος τοκετός, η πρόωρη ρήξη υμέ-

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

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

νων¹¹, τα ελλιποβαρή νεογνά και η αυξημένη νεογνική θνησιμότητα¹².

ART ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΥΗΣΗΣ

Πολυάριθμες μελέτες και τρεις σημαντικές μετα-αναλύσεις των τελευταίων ετών^{6-8,13-26} έχουν αξιολογήσει την επίδραση της ART στις υπερτασικές επιπλοκές στην κύηση και όλες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης κύησης και προεκλαμψίας ακόμη και μετά διόρθωση για συγχυτικούς παράγοντες.

Όσον αφορά στο αίτιο της αύξησης των υπερτασικών διαταραχών της κύησης δεν έχει καταστεί σαφές αν η συσχέτιση με την προεκλαμψία οφείλεται στην ART αυτή καθ' εαυτή και τις διάφορες μεθόδους της ή σε παράγοντες κινδύνου της μητέρας, που συχνά συνυπάρχουν σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART, όπως προχωρημένη ηλικία, παχυσαρκία, χρόνια υπέρταση²⁷, κάπνισμα, αλλαγή συντρόφου και το μεγάλο χρονικό διάστημα ανάμεσα στις εγκυμοσύνες. Επιπρόσθετοι παράγοντες είναι επίσης η πολυδυμία κύησης και η υπογονιμότητα αυτή καθ' εαυτή.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΔΙΑΦΟΡΩΝ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ART

Θα μπορούσαμε να διαχωρίσουμε τις τεχνικές ART σε μη επεμβατικές και επεμβατικές. Οι μη επεμβατικές, που είναι και οι παλαιότερες, είναι η σπερματέγχυση και η εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι επεμβατικές, και πιο καινοτόμες μέθοδοι, είναι η ενδοωαριακή έγχυση σπερματοζωαρίου (ICSI), η μεταφορά κατεψυγμένου-αποψυχμένου εμβρύου (FET), η καλλιέργεια ως το στάδιο της βλαστοκύστης, η δωρεά ωαρίων ή σπερματοζωαρίων και η ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών ή ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγώτη (GIFT ή ZIFT) που όμως πρακτικά έχουν εγκαταλειφθεί λόγω της ανάγκης για γενική αναισθησία.

Οι Θωμόπουλος και συνεργάτες⁶ κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι μη επεμβατικές μέθοδοι αυξάνουν την πιθανότητα υπερτασικών διαταραχών της κύησης ασχέτως του αριθμού των κυημάτων, ενώ οι επεμβατικές μέθοδοι αυξάνουν την πιθανότητα υπερτασικών διαταραχών κύησης στις μονήρεις κυήσεις^{28,29}. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και επαναλαμβάνονται σε πιο πρόσφατη και επίκαιρη μετα-ανάλυση³⁰. Έχει υποτεθεί ότι το εύρημα αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο υψηλό ποσοστό των μονηρών κυήσεων μετά από εξάλειψη των διδύμων ή τριδύμων, κατάσταση που αναφέρεται ως σύνδρομο εξαφάνισης δίδυμου –vanishing twin– και συνεπάγεται αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα για

το έμβρυο που επιβιώνει³¹⁻³³. Η ενδοωαριακή έγχυση σπέρματος έχει αυξημένο κίνδυνο υπέρτασης κύησης ή προεκλαμψίας σε σύγκριση με κυήσεις με φυσιολογική σύλληψη³⁴. Η τεχνική μεταφοράς κατεψυγμένου εμβρύου (frozen embryo transfer) που έχει αποψυχθεί (thawed) έχει δειχθεί σε πληθώρα μελετών ότι επιφέρει αύξηση στην εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών κύησης, κατά περίπου 16%, αλλά αντιθέτως δεν προδιαθέτει σε ελλιποβαρή νεογνά σε σχέση με τις άλλες τεχνικές³⁵⁻⁴¹.

Επίσης η δωρεά ωαρίων (oocyte donation) αυξάνει την επίπτωση των υπερτασικών διαταραχών κατά 23%, περίπου δύομισι φορές σε σχέση με τις μη επεμβατικές μεθόδους ART, και οδηγεί σε αυξημένες μαιευτικές και περιγεννητικές επιπλοκές^{42,43}.

Το αίτιο αυτής της αύξησης των υπερτασικών διαταραχών στη μέθοδο δωρεάς ωαρίων πιθανώς να συνδέεται με διαταραγμένη ανοσολογική προσαρμογή της εγκύου-λήπτριας στα «ξένα» αντιγόνα του αλλογενούς εμβρύου⁴⁴.

Η δωρεά σπέρματος έχει επίσης δειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών κατά 17%. Μπορεί να υποτεθεί ότι η μακροχρόνια έκθεση στο πατρικό σπέρμα αμβλύνει τον κίνδυνο, κατάσταση που δεν συμβαίνει στη δωρεά σπέρματος⁴⁵.

ΠΟΛΛΑΠΛΟΤΗΤΑ

Η μελέτη MOSART (Massachusetts Outcome Study of Assisted Reproductive Technology)^{46,47} έδειξε ότι ο παράγοντας που επιδεινώνει τη νοσηρότητα μητέρας και νεογνού είναι σχεδόν αποκλειστικά η εμβρυϊκή πολλαπλότητα, δηλαδή πολλαπλότητα κύησης αλλά και πολλαπλότητα των εμβρύων που μεταφέρονται.

Η ύπαρξη δύο διαφορετικών καρδιακών ρυθμών στην υπερηχογραφική μελέτη των 6 εβδομάδων είχε τον ίδιο αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών όσο και η παρουσία διδύμων στον τοκετό.

Το βήμα για τον περιορισμό του ποσοστού των υπερτασικών επιπλοκών στις υποβοηθούμενες κυήσεις θα πρέπει να είναι η μείωση των πολυδυμων κυήσεων μέσω της εφαρμογής τεχνικών με μονό έμβρυο, προτροπή που προκύπτει στα συμπεράσματα των περισσότερων μελετών. Συμπερασματικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου είναι η πολλαπλότητα σε οποιοδήποτε στάδιο, ενώ από τις τεχνικές ART, αυτές που αυξάνουν τον κίνδυνο υπερτασικών διαταραχών είναι η μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου και η δωρεά γαμετών.

ΜΗΤΡΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η μεγάλη ηλικία της μητέρας και η αυξημένη επίπτωση παραγόντων κινδύνου όπως κάπνισμα και παχυσαρκία προδιαθέτουν σε μαιευτικές επιπλοκές⁴⁸, είναι συχνότερες καταστάσεις σε γυναίκες που υποβάλλονται σε ART και μπορεί να αποτελούν συγχυτικούς παράγοντες για εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών κύησης.

Ηλικία και μαιευτικό ιστορικό / αριθμός τοκετών

Οι γυναίκες που υποβάλλονται σε ART είναι μεγαλύτερες σε ηλικία και συνηθέστερα πρωτοτόκοι, καταστάσεις που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την εμφάνιση μαιευτικών επιπλοκών. Η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υπερτασικές διαταραχές, και πιο συγκεκριμένα ο κίνδυνος για προεκλαμψία αυξάνει κατά 30% ετησίως πάνω από την ηλικία των 34 χρόνων⁴⁹.

Επιπλέον, ο κίνδυνος προεκλαμψίας σχεδόν τριπλασιάζεται σε πρωτοτόκες γυναίκες. Αντίθετα ο κίνδυνος στις δευτεροτόκους υποδιπλασιάζεται τόσο στις φυσιολογικές συλλήψεις όσο και στην ART^{50,51}.

Όμως ακόμα και μετά από διόρθωση για ηλικία και αριθμό προηγούμενων τοκετών η ύπαρξη αυξημένου κινδύνου υπερτασικών διαταραχών σε ART παραμένει στατιστικά σημαντική^{52,53}.

Παχυσαρκία

Η παχυσαρκία είναι βασικός και τεκμηριωμένος παράγοντας κινδύνου και το συχνότερο αίτιο υπερτασικών διαταραχών κύησης⁵⁴.

Επίσης αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα επιτυχίας ART και κάποια συστήματα υγείας δεν αποζημιώνουν παχύσαρκες γυναίκες στο να υποβληθούν σε θεραπίες ART⁵⁵.

Όσον αφορά στον ρόλο της παχυσαρκίας σε εμφάνιση υπερτασικών διαταραχών μετά από ART, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι υπάρχει μια στατιστικά οριακή αύξηση της επίπτωσης υπερτασικής διαταραχής σε παχύσαρκες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε ART σε σχέση με φυσιολογική σύλληψη⁵⁶.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει δείχθει ότι μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας, όμως αυτή η μείωση αμβλύνεται σε περιπτώσεις ART, και πάντως δεν αποτελεί συγχυτικό παράγοντα εμφάνισης υπέρτασης κύησης ή προεκλαμψίας⁵³.

Υπογονιμότητα

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι κυήσεις γυναικών με διαταραχές γονιμότητας (υπογονιμότητα), ασχέτως από τη θεραπεία ART, έχουν αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών ακόμη και μετά από προσαρμογή για εμβρυϊκή πολλαπλότητα⁵⁷⁻⁵⁹.

Υπάρχει εκτεταμένη επιστημονική συζήτηση όσον αφορά στον ρόλο των γονικών χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένων των αιτιών της υπογονιμότητας, και των διαφορών μεθόδων ART στην επιβαρυνμένη έκβαση αυτών των κυήσεων⁶⁰⁻⁶³.

Έχει βρεθεί ότι σε κυήσεις γυναικών με υπογονιμότητα υπάρχει αυξημένος κίνδυνος προεκλαμψίας ασχέτως από τη χρήση ή όχι ART. Τα δεδομένα όμως είναι ακόμη πρώιμα για κλινικά συμπεράσματα⁶⁴.

Πιο συγκεκριμένα στο σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (polycystic ovary syndrome, PCOS) που είναι από τις συχνότερες αιτίες υπογονιμότητας, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης της κύησης μετά από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας. Αυτές οι γυναίκες αν και δεν υποβλήθηκαν σε επεμβατικές μεθόδους ART, εμφάνισαν έναν δεκαπλάσιο κίνδυνο για προεκλαμψία σε σύγκριση με τις γυναίκες χωρίς PCOS που υποβλήθηκαν σε κάποια επεμβατική μέθοδο ART⁶⁵.

Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι γυναίκες με PCOS είχαν αυξημένη επίπτωση υπέρτασης κύησης σε σχέση με αυτές χωρίς PCOS αλλά προεκλαμψία παρουσίασαν αυτές που είχαν PCOS και αντίσταση στην ινσουλίνη συγκρινόμενες με αυτές με PCOS χωρίς αντίσταση στην ινσουλίνη⁶⁶.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η παθοφυσιολογία των υπερτασικών διαταραχών της κύησης είναι πολύπλοκη και συσχετίζεται με όλες τις πτυχές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής τόσο της διαδικασίας όσο και του ανθρώπινου παράγοντα.

Η βασική διαταραχή αφορά στον πλακούντα και εξελίσσεται σε δύο στάδια. Στο πρώτο υπάρχει παθολογική πλακουντοποίηση νωρίς στο πρώτο τρίμηνο και στο δεύτερο συμβαίνει το «μητρικό» σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υπέρταση της μητέρας και μπορεί να συνοδεύεται από την πολυοργανική διαταραχή της προεκλαμψίας και των επιπλοκών της. 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, ύπαρξη 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, βλάβη ενδοθηλίου και τελικά στο σύνδρομο του 2^{ου} σταδίου⁶⁷.

Η ART εμπλέκεται με διάφορους τρόπους στην παθολογική πλακουντοποίηση του 1^{ου} σταδίου:

- 1) Οι επεμβατικές τεχνικές ART μπορεί να προδιαθέτουν σε βλάβες 1^{ου} σταδίου όπως διαταραχές της πλακουντοποίησης, της πλακουντιακής κυκλοφορίας και της αγγειοδιαστολής⁶⁸.
- 2) Η απουσία ωχρού σωματίου στις κνήσεις υπό ART με μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου και δωρεά ωαρίου αυξάνει σημαντικά την επίπτωση προεκλαμψίας και μειώνει την αορτική ελαστικότητα, γεγονός που αποδίδεται στην έλλειψη αγγειοδραστικών ορμονών όπως η ρηλαξίνη που παράγονται στο ωχρό σωματίο κατά το 1^ο τρίμηνο^{69,70}.
- 3) Η δωρεά σπέρματος, όπως είδαμε παραπάνω, προδιαθέτει σε διαταραγμένη ανοσολογική απόκριση που επίσης μπορεί να επηρεάζει την πλακουντοποίηση⁴⁵.
- 4) *Ορμονοθεραπεία προετοιμασίας*

Η ορμονοθεραπεία προετοιμασίας συνίσταται σε θεραπεία διέγερσης ωοθηκών με υψηλές ή χαμηλότερες (ήπια διέγερση) δόσεις γοναδοτροπινών.

Έχει φανεί ότι η έκθεση σε μεγάλες δόσεις οιστρογόνων κατά την εμφύτευση και το πρώτο τρίμηνο συνδέεται με κίνδυνο προεκλαμψίας. Αυτό συμβαίνει σε έδαφος μειωμένης ανάπτυξης της τροφοβλάστης, διαταραγμένης αγγειοποίησης και συνεπώς παθολογικής πλακουντοποίησης όπου και έγκειται η παθογένεση της υπέρτασης κύησης και της προεκλαμψίας^{71,72}.

Φαίνεται ότι η υπεροιστρογονική διέγερση ωοθηκών είναι αυτή που αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας⁷³.

Πρόσφατη μελέτη έδειξε, μέσω ψηφιακής ανάλυσης του σφυγμικού κύματος, ότι με την υπεροιστρογονική διέγερση ωοθηκών αυξάνεται η αρτηριακή σκληρία στη φάση μεταφοράς του εμβρύου όχι όμως και στο επόμενο πρώτο στάδιο της κύησης⁷⁴.

Αυτή η επίδραση του αλλοιωμένου ορμονικού περιβάλλοντος του ενδομήτρου λόγω των εξωγενών αυξημένων ορμονικών επιπέδων πιθανόν παρεμβαίνει στο στάδιο της εμφύτευσης, που τελευταία έχει περιγραφεί και ως ένας «πόλεμος» ανάμεσα στο έμβryo και το ενδομήτριο, με αποτέλεσμα τη διαταραχή του πλακούντα⁷⁵.

ΑΛΛΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ART ΣΤΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Σε μια σειρά ενδιαφερουσών μελετών σε παιδιά που γεννήθηκαν με τη βοήθεια ART οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι αυτά τα παιδιά υφίστανται πρόωρη αγγειακή γήρανση, με τάση για υπέρταση, η οποία εξακολουθεί και στην εφηβεία όπως αποδεικνύεται από μελέτη της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος, την αναλογία έσω/μέσου χιτώνα των καρωτίδων και την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης^{76,77}.

Άλλη πρόσφατη μελέτη δείχνει επιδείνωση μεταβολικών παραμέτρων και συγκεκριμένα αύξηση του σακχάρου ορού νηστείας, επιπέδων ινσουλίνης στον ορό και του μοντέλου ομοιόστασης για την αντίσταση στην ινσουλίνη (HOMA-IR) και ταυτόχρονα μείωση των επιπέδων του δείκτη λειτουργικότητας των β-κυττάρων (HOMA-B) και της απολιποπρωτεΐνης A (ApoA) σε παιδιά που γεννήθηκαν με τη βοήθεια ART⁷⁸.

Σύμφωνα με τη θεωρία της «εμβρυϊκής προέλευσης των ασθενειών των ενήλικων» (developmental origins of adult disease hypothesis)⁷⁹, οι διαταραχές αυτές μπορούν να αποδοθούν στην «ακραιά» περιβαλλοντική έκθεση στην οποία υπόκεινται τα έμβρυα κατά τη διαδικασία της ART⁸⁰. Η κύρια βλαπτική δράση είναι αυτή του οξειδωτικού στρες το οποίο προκύπτει από την κατάπνυξη, τους χειρισμούς στους γαμέτες ή στο έμβρυο, την έκθεση στο φως, τις εναλλαγές θερμοκρασίας και pH και την έκθεση σε υψηλότερη (ατμοσφαιρική) συγκέντρωση οξυγόνου σε σχέση με αυτήν που υπάρχει ενδομητρίως. Αυτά οδηγούν σε παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου που επιδρούν στο καρδιαγγειακό σύστημα που είναι από τα πρώτα συστήματα που αναπτύσσονται.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η συμβολή της μελατονίνης στην αποφυγή του οξειδωτικού στρες της ART όπως δείχνουν τελευταίες μελέτες⁸¹.

Επίσης τεράστια συζήτηση υπάρχει για τις επιγενετικές επιπτώσεις της ART^{82,83}. Υπάρχουν ενδείξεις για συσχέτιση με διάφορα σπάνια συγγενή σύνδρομα, κυρίως μέσω μεθυλίωσης του DNA, αλλά λείπουν οι μεγάλες προοπτικές μελέτες που θα μπορούσαν να τεκμηριώσουν αυτή την άποψη.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Είναι γνωστό ότι διαταραχές της κύησης όπως προεκλαμψία, ενδομήτριος θάνατος, περιορισμένη ανάπτυξη του εμβρύου και πρόωρος τοκετός συνδέονται

με πρόωμη εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων σε γυναίκες, δέκα με δεκαπέντε χρόνια μετά τον τοκετό^{84,85}.

Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στη βλάβη του ενδοθηλίου που παραμένει και μετά την εγκυμοσύνη ή αντίθετα να υποτεθεί ότι κάποια προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή διαταραχή είναι υπεύθυνη και για τις επιπλοκές της κύησης.

Ένα σημαντικό ερώτημα είναι αν υπάρχει αυξημένος μελλοντικός καρδιαγγειακός κίνδυνος στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε θεραπείες ART. Τα δεδομένα είναι λίγα και προς το παρόν η μόνη οριακά θετική συσχέτιση εμφανίζεται για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁸⁶.

Δεδομένης της ολοένα και αυξανόμενης χρήσης μεθόδων ART χρειάζονται μεγάλες προοπτικές μελέτες που θα απαντήσουν στο σημαντικό αυτό ερώτημα.

Μια άλλη παράμετρος που θα μπορούσε πιθανώς να διαδραματίζει κάποιο ρόλο στον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι και το αυξημένο ψυχικό στρες των γυναικών υπό ART⁸⁷.

Τέλος, μια που ζούμε σε εποχή πανδημίας, σε μια ιταλική μελέτη φάνηκε ότι οι γυναίκες υπό ART και καραντίνα παρουσίασαν επιδείνωση σε αρκετούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως κάπνισμα, αύξηση βάρους, εγκατάλειψη της μεσογειακής διαίτας και βέβαια άγχος⁸⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμβρυϊκή πολλαπλότητα σε οποιοδήποτε στάδιο της κύησης με ART σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο υπερτασικών επιπλοκών και επιδεινώνει τη νοσηρότητα μητέρας και νεογνού.

Μέθοδοι ART που προδιαθέτουν σε ΥΔΚ είναι η μεταφορά κατεψυγμένου εμβρύου και η δωρεά γαμετών.

Η προχωρημένη ηλικία της μητέρας, η πρωτοτοκία, η παχυσαρκία μπορεί να συμβάλλουν περαιτέρω στην υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΥΔΚ με ART εγκυμοσύνες και να αποτελέσουν συγχυτικούς παράγοντες.

Η υπεरोιστρογονική διέγερση ωοθηκών αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας.

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπογονιμότητα αυτή καθ' εαυτήν προδιαθέτει σε ΥΔΚ. Το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχει μια σαφή σύνδεση με ταξύ ART και ανάπτυξη προεκλαμψίας.

Είναι απαραίτητο να γίνουν περισσότερες προοπτικές μελέτες για τη διαλεύκανση των μηχανισμών αυτής της συσχέτισης των ΥΔΚ με την ART.

SUMMARY

O. Papazachou, K. Thomopoulos, T. Makris

The effect of assisted reproductive technology on hypertensive disorders in pregnancy and its complications

Arterial Hypertension 2021; 30: 230-237.

Hypertensive disorders in pregnancy are not uncommon and represent a cause of maternal and neonatal morbidity and mortality. Assisted reproductive technology (ART) is increasing among successful pregnancies of couples facing fertility problems. Many studies showed that ART is related to increased obstetric complications for the mother and the newborn, including hypertensive disorders. Underlying causes for the ART-related complications are complex and are highly associated with specific ART methods such as the frozen-thawed embryo transfer and oocyte/sperm donation. Maternal risk factors such as advanced age, obesity, and chronic arterial hypertension, may also contribute to adverse outcomes. Pregnancies associated with multiple embryos constitute the precipitating factor leading to increased maternal and neonatal morbidity. The epigenetic consequences of ART are still an area of great debate. More prospective studies are needed to fully clarify the mechanisms behind the connection between hypertensive disorders in pregnancy and different ART modalities.

Key-words: Gestational hypertension, preeclampsia, assisted reproduction technologies, subfertility, epigenetics

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: 3165-241.
3. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, et al. All-cause and cause specific mortality after hypertensive disease of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2016; 128: 238-44.
4. Frydman R. Development of assisted reproductive medicine in Europe. *Fertil Steril* 2018; 110: 12-3.
5. De Geyter C, Wyns C, Calhaz-Jorge C, et al. 20 years of the European IVF-monitoring Consortium registry: what have we learned? A comparison with registries from two other regions. *Hum Reprod* 2020; 35: 2832-49.
6. Thomopoulos C, Salamalekis G, Kintis K, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancy following assisted reproductive technology: overview and meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2017; 19: 173-83.

7. Almasi-Hashiani A, Omani-Samani R, Mohammadi M, et al. Assisted reproductive technology and the risk of preeclampsia: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 149.
8. Omani-Samani R, Alizadeh A, Almasi-Hashiani A, et al. Risk of preeclampsia following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 72 cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020; 33: 2826-40.
9. Maroufizadeh S, Navid B, Alizadeh A, et al. Risk of gestational diabetes mellitus following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 59 cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019; 1: 1-10.
10. Karami M, Jenabi E, Fereidooni B. The association of placenta previa and assisted reproductive techniques: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018; 31: 1940-47.
11. Shiqiao H, Bei X, Yudi G, Lei J. Assisted reproductive technology is associated with premature rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2021; 34: 555-61.
12. Stern JE, Luke B, Tobias M, Gopal D, Hornstein MD, Diop H. Adverse pregnancy and birth outcomes associated with underlying diagnosis with and without assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 2015; 103: 1438-45.
13. Barekat M, Ahmadi S. Hypertensive Disorders in Pregnant Women Receiving Fertility Treatments. *Int J Fertil Steril* 2018; 12: 92-8.
14. Ombelet W, Cadron I, Gerris J, et al. Obstetric and perinatal outcome of 1655 ICSI and 3974 IVF singleton and 1102 ICSI and 2901 IVF twin births: a comparative analysis. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 76-85.
15. Sun LM, Walker MC, Cao HL, Yang Q, Duan T, Kingdom JC. Assisted reproductive technology and placenta mediated adverse pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2009; 114: 818-24.
16. Lynch A, McDuffie Jr R, Murphy J, Faber K, Orleans M. Preeclampsia in multiple gestation: the role of assisted reproductive technologies. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 445-51.
17. Källén B, Finnström O, Nygren KG, Otterblad Olausson P, Wennerholm UB. In vitro fertilization in Sweden: obstetric characteristics, maternal morbidity and mortality. *BJOG* 2005; 112: 1529-35.
18. Chen XK, Wen SW, Bottomley J, Smith GN, Leader A, Walker MC. In vitro fertilization is associated with an increased risk for pre-eclampsia. *Hypertens Pregn* 2009; 28: 1-12.
19. Ochsenkühn R, Strowitzki T, Gurtner M, et al. Pregnancy complications, obstetric risks and neonatal outcome in singleton and twin pregnancies after GIFT and IVF. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 256-61.
20. Tabs D, Vejnovic T, Radunovi N. Pre-eclampsia and eclampsia in parturients from the in vitro fertilization program. *Med Pregl* 2004; 57: 7-12.
21. Erez O, Vardi IS, Hallak M, HersHKovitz R, Dukler D, Mazor M. Pre-eclampsia in twin gestations: association with IVF treatments, parity and maternal age. *J Matern Fet Neon Med* 2006; 19: 141-6.
22. Nassar AH, Usta IM, Rechdan JB, Harb TS, Adra AM, Abu-Musa AA. Pregnancy outcome in spontaneous twins versus twins who were conceived through in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 513-8.
23. Daniel Y, Ochshorn Y, Fait G, Geva E, Bar-Am A, Lessing JB. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil Steril* 2000; 74: 683-9.
24. Rashid D, Alalaf S. Maternal and perinatal outcomes in twin pregnancies conceived spontaneously and by assisted reproductive techniques: cross-sectional study. *East Mediterr Health J* 2020; 26: 1285-93.
25. Nagata C, Yang L, Yamamoto-Hanada K, et al; Japan Environment & Children's Study Group. Complications and adverse outcomes in pregnancy and childbirth among women who conceived by assisted reproductive technologies: a nationwide birth cohort study of Japan environment and children's study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19: 77.
26. Santi E, Nencini G, Cerni A, et al. The PLART study: incidence of preterm labor and adverse pregnancy outcomes after assisted reproductive techniques-a retrospective cohort study. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 300: 911-6.
27. Dayan N, Lanes A, Walker MC, Spitzer KA, Laskin CA. Effect of chronic hypertension on assisted pregnancy outcomes: a population-based study in Ontario, Canada. *Fertil Steril* 2016; 105: 1003-9.
28. Shevell T, Malone FD, Vidaver J, et al. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 1039-45.
29. Palomba S, Homburg R, Santagni S, La Sala GB, Orvieto R. Risk of adverse pregnancy and perinatal outcomes after high technology infertility treatment: a comprehensive systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14: 76.
30. Chih HJ, Elias FTS, Gaudet L, Velez MP. Assisted reproductive technology and hypertensive disorders of pregnancy: systematic review and meta-analyses. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021; 21: 449.
31. Sites CK, Wilson D, Bernson D, Boulet S, Zhang Y. Number of embryos transferred and diagnosis of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2020; 18: 68.
32. Pinborg A, Lidegaard O, la Cour Freiesleben N, Andersen AN. Consequences of vanishing twins in IVF/ICSI pregnancies. *Hum Reprod* 2005; 20: 2821-29.
33. Zhou F, Li Y, Wang H, Liu S, Wang X. Perinatal outcomes in vanishing twin pregnancies following assisted reproductive technology (ART) – a systematic review and meta-analysis. *J Perinat Med* 2020; 48: 639-47.
34. Katalinic A, Rösch C, Ludwig M. Pregnancy course and outcome after intracytoplasmic sperm injection: a controlled, prospective cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1604-16.
35. Wennerholm WB. Cryopreservation of embryos and oocytes: Obstetric outcome and health in children. *Hum Reprod* 2000; 5: 18-25.
36. Wennerholm WB, Hamberger L, Nilsson L, Wennergren M, Wikland M, Bergh C. Obstetric and perinatal outcome of children conceived from cryopreserved embryos. *Hum Reprod* 1997; 12: 1819-25.
37. Shih W, Rushford DD, Bourne H, et al. Factors affecting low birthweight after assisted reproduction technology:

- difference between transfer of fresh and cryopreserved embryos suggests an adverse effect of oocyte collection. *Hum Reprod* 2008; 23: 1644-53.
38. Belva F, Henriët S, Van den Abbeel E, et al. Neonatal outcome of 937 children born after transfer of cryopreserved embryos obtained by ICSI and IVF and comparison with outcome data of fresh ICSI and IVF cycles. *Hum Reprod* 2008; 23: 2227-38.
 39. Kato O, Kawasaki N, Bodri D, et al. Neonatal outcome and birth defects in 6,623 singletons born following minimal ovarian stimulation and vitrified versus fresh single embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 161: 46-50.
 40. 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.
 41. Sazonova A, Källen K, Thurin-Kjellberg A, Wennerholm UB, Bergh C. Obstetric outcome in singletons after in vitro fertilization with cryopreserved/thawed embryos. *Hum Reprod* 2012; 27: 1343-50.
 42. Malchau SS, Loft A, Larsen EC, et al. Perinatal outcomes in 375 children born after oocyte donation: A Danish national cohort study. *Fertil Steril* 2013; 99: 1637-43.
 43. Elenis E, Svanberg AS, Lampic C, Skalkidou A, Škerud H, Sydsjö G. Adverse obstetric outcomes in pregnancies resulting from oocyte donation: A retrospective cohort case study in Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015; 15: 247.
 44. Savasi VM, Mandia L, Laoreti A, Cetin I. Maternal and fetal outcomes in oocyte donation pregnancies. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 620-33.
 45. 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.
 46. Luke B, Stern JE, Kotelchuck M, Declercq ER, Anderka M, Diop H. Birth Outcomes by Infertility Treatment: Analyses of the Population-Based Cohort: Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *J Reprod Med* 2016; 61: 114-27.
 47. Luke B, Gopal D, Cabral H, Stern JE, Diop H. Adverse pregnancy, birth, and infant outcomes in twins: effects of maternal fertility status and infant gender combinations; the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technology. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 330.
 48. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril* 2018; 110: 587-92.
 49. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 727-33.
 50. Hartikainen AL, Aliharmi A, Rantakallio PT. A cohort study of epidemiological associations and outcomes of pregnancies with hypertensive disorders. *Hypertens Pregnancy* 1998; 17: 31-41.
 51. Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. Multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. *JAMA* 1991; 266: 237-41.
 52. Hernández-Díaz S, Werler MM, Mitchell AA. Gestational hypertension in pregnancies supported by infertility treatments: role of infertility, treatments and multiple gestations. *Fertil Steril* 2007; 88: 438-45.
 53. Tandberg A, Klungsøyr K, Romundstad LB, Skjærven R. Pre-eclampsia and assisted reproductive technologies: consequences of advanced maternal age, interbirth intervals, new partner and smoking habits. *BJOG* 2015; 122: 915-22.
 54. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015; 16: 621-38.
 55. Brown RCH. Irresponsibly Infertile? Obesity, Efficiency, and Exclusion from Treatment. *Health Care Anal* 2019; 27: 61-76.
 56. Frankenthal D, Hirsh-Yechezkel G, Boyko V, et al. The effect of body mass index (BMI) and gestational weight gain on adverse obstetrical outcomes in pregnancies following assisted reproductive technology as compared to spontaneously conceived pregnancies. *Obes Res Clin Pract* 2019; 13: 150-55.
 57. D'Angelo DV, Whitehead N, Helms K, Barfield W, Ahluwalia IB. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. *Fertil Steril* 2011; 96: 314-20.
 58. Opdahl S, Henningsen AA, Tiitinen A, et al. Risk of hypertensive disorders in pregnancies following assisted reproductive technology: A cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2015; 30: 1724-31.
 59. Qin J, Wang H, Sheng X, Liang D, Tan H, Xia J. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technologies: A meta-analysis of cohort studies. *Fertil Steril* 2015; 103: 1492-1508.
 60. Hayashi M, Nakai A, Satoh S, Matsuda Y. Adverse obstetric and perinatal outcomes of singleton pregnancies may be related to maternal factors associated with infertility rather than the type of assisted reproductive technology procedure used. *Fertil Steril* 2012; 98: 922-8.
 61. DoPierala AL, Bhatta S, Raja EA, Bhattacharya S, Bhattacharya S. Obstetric consequences of subfertility: A retrospective study. *BJOG* 2016; 123: 1320-8.
 62. Song S, Ghosh J, Mainigi M, et al. DNA methylation differences between in vitro- and in vivo-conceived children are associated with ART procedures rather than infertility. *Clin Epigenetics* 2015; 7: 41.
 63. Marino JL, Moore VM, Willson KJ, et al. Perinatal outcomes by mode of assisted conception and sub-fertility in an Australian data linkage cohort. *PLOS ONE* 2014; 9: e80398.
 64. Luke B, Stern JE, Hornstein MD, et al. Is the wrong question being asked in infertility research? *J Assist Reprod Genet* 2016; 33: 3-8.
 65. Kashyap S, Claman P. Polycystic ovary disease and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med* 2000; 45: 991-4.
 66. Björcke S, Dale PO, Tanbo T, Storeng R, Ertzeid G, Abyholm T. Impact of Insulin Resistance on Pregnancy Complications and Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 94-8.
 67. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Per-

- spectives. *Circ Res* 2019; 124: 1094-112.
68. Cochrane E, Pando C, Kirschen GW, Soucier D, Fuchs A, Garry DJ. Assisted reproductive technologies (ART) and placental abnormalities. *J Perinat Med* 2020; 48: 825-28.
 69. von Versen-Höyneck F, Schaub AM, Chi YY, et al. Increased Preeclampsia Risk and Reduced Aortic Compliance With In Vitro Fertilization Cycles in the Absence of a Corpus Luteum. *Hypertension* 2019; 73: 640-49.
 70. Sherwood OD. Relaxin's physiological role and other diverse actions. *Endocr Rev* 2004; 25: 205-34.
 71. Albrecht ED, Bonagura TW, Burleigh DW, Enders AC, Aberdeen GW, Pepe GJ. Suppression of extravillous trophoblast invasion of uterine spiral arteries by estrogen during early baboon pregnancy. *Placenta* 2006; 27: 483-90.
 72. Imudia AN, Awonuga AO, Doyle JO, et al. Peak serum estradiol level during controlled ovarian hyperstimulation is associated with increased risk of small for gestational age and preeclampsia in singleton pregnancies after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2012; 97: 1374-79.
 73. Martin AS, Monsour M, Kawwass JF, et al. Risk of Preeclampsia in Pregnancies After Assisted Reproductive Technology and Ovarian Stimulation. *Matern Child Health J* 2016; 20: 2050-56.
 74. von Wowern E, Saldeen P, Olofsson P. Arterial stiffness during controlled ovarian hyperstimulation and early pregnancy in women exposed to assisted reproduction. *Hypertens Pregnancy* 2018; 37: 182-91.
 75. Ashary N, Tiwari A, Modi D. Embryo Implantation: War in Times of Love. *Endocrinology* 2018; 159: 1188-98.
 76. Scherrer U, Rimoldi SF, Rexhaj E, et al. Systemic and pulmonary vascular dysfunction in children conceived by assisted reproductive technologies. *Circulation* 2012; 125: 1890-6.
 77. Meister TA, Rimoldi SF, Soria R, et al. Association of Assisted Reproductive Technologies With Arterial Hypertension During Adolescence. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72:1267-74.
 78. Cui L, Zhou W, Xi B, et al. Increased risk of metabolic dysfunction in children conceived by assisted reproductive technology. *Diabetologia* 2020; 63: 2150-57.
 79. Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990; 301: 1111.
 80. Yang H, Kuhn C, Kolben T, et al. Early Life Oxidative Stress and Long-Lasting Cardiovascular Effects on Offspring Conceived by Assisted Reproductive Technologies: A Review. *Int J Mol Sci* 2020; 21: 5175.
 81. Hu KL, Ye X, Wang S, Zhang D. Melatonin Application in Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Endocrinol* 2020; 11: 160.
 82. DeAngelis AM, Martini AE, Owen CM. Assisted Reproductive Technology and Epigenetics. *Semin Reprod Med* 2018; 36: 221-32.
 83. Mani S, Ghosh J, Coutifaris C, Sapienza C, Mainigi M. Epigenetic changes and assisted reproductive technologies. *Epigenetics* 2020; 15: 12-25.
 84. Brown MC, Best KE, Pearce MS, et al. Cardiovascular disease risk in women with pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 1-19.
 85. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ* 2020; 371: m3502.
 86. Dayan N, Filion KB, Okano M, et al. Cardiovascular Risk Following Fertility Therapy: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1203-13.
 87. Stanhiser J, Steiner AZ. Psychosocial Aspects of Fertility and Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 563-74.
 88. Cirillo M, Rizzello F, Badolato L, et al. The effects of COVID-19 lockdown on lifestyle and emotional state in women undergoing assisted reproductive technology: Results of an Italian survey. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021; 50: 102079.

Επιπολασμός και σημασία των υποκλινικών βλαβών μακρο- και μικρο-αγγειοπάθειας στα υγιή άτομα

A. Τριανταφύλλου¹
N. Κολέτσος¹
Σ. Λάμπρου¹
Κ. Δίπλα²
Ε. Γκαλιαγκούση¹

A. Μαλλιώρα¹
A. Λαζαρίδης¹
A. Δημητριάδου¹
Ε. Δούμα¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως. Τόσο η μακρο- όσο και η μικροαγγειακή δυσλειτουργία έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν αναπτυχθεί αρκετοί δείκτες για την άμεση ή έμμεση μελέτη της δομής της μακρο- και μικροκυκλοφορίας μη επεμβατικά, συμπεριλαμβανομένης της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV), του πάχους του μέσου-έσω χιτώνα (Intima Media Thickness, IMT), της απεκκρινόμενης αλβουμίνης ούρων, της αγγειακής ερήμωσης των τριχοειδών του δέρματος και της διαμέτρου των αγγείων του αμφιβληστροειδούς. Οι παραπάνω δείκτες έχουν μελετηθεί εκτενώς σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη ή αυτοάνοσα νοσήματα, ενώ επιπλέον έχουν ανιχνευθεί και στις πρόδρομες καταστάσεις αυτών (προϋπέρταση και προδιαβήτη), καθώς και σε υγιείς και νορμοτασικούς πληθυσμούς χωρίς καρδιαγγειακά ή άλλα νοσήματα. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν να συνοψίσουμε, για πρώτη φορά, τα δεδομένα από τις σχετικές με τους παραπάνω δείκτες μελέτες σε υγιή ή/και νορμοτασικά άτομα και να προσπαθήσουμε να ερμηνεύσουμε την κλινική τους σημασία και το ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν στην έγκαιρη ανίχνευση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Λέξεις-κλειδιά: βλάβη οργάνων-στόχων, μακροκυκλοφορία, μικροκυκλοφορία, υγιείς

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, τα καρδιαγγειακά (ΚΑ) νοσήματα αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε παγκόσμιο επίπεδο. Περίπου 18 εκατομμύρια άνθρωποι απεβίωσαν, 32% του συνόλου των θανάτων διεθνώς, το 2019 από ΚΑ συμπτώματα¹. Σημαντικός παράγοντας για τη μείωση των ΚΑ θεωρείται η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση

των παθήσεων που αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ), ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η δυσλιπιδαιμία. Χαρακτηριστικό όλων των παραπάνω νοσημάτων είναι η βλαπτική επίδραση που ασκείται στη μακρο- και μικροκυκλοφορία, με αποτέλεσμα τη γενικευμένη αγγειοπάθεια η οποία ανιχνεύεται σε διάφορες αγγειακές κοίτες ασθενών υψηλού ΚΑ κινδύνου.

¹Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης ²Τμήμα Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού Σερρών, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης
Καρδιολογικό Τμήμα, Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, ΓΝΜ «Ελένα Βενιζέλου»

✉ **Αλληλογραφία:** Αρετή Τριανταφύλλου, Παπαγεωργίου Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Αγίου Παύλου 76, Παύλος Μελάς, ΤΚ 564 29
• Τηλ.: 2313323164

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, έχουν αναπτυχθεί τεχνικές που επιτρέπουν την εύκολη και μη επεμβατική απεικόνιση της μακρο- και μικροκυκλοφορίας με σχετικά χαμηλό κόστος. Οι πιο μελετημένοι δομικοί αγγειακοί δείκτες αφορούν στην αρτηριακή σκλήρυνση (ΑΣ), με κυριότερο εκπρόσωπο την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) και το πάχος του μέσου-έσω χιτώνα των καρωτίδων (Intima Media Thickness, IMT) για τη μακροκυκλοφορία, και τη διάμετρο των αγγείων του αμφιβληστροειδούς, την απέκκριση της αλβουμίνης στα ούρα και την αγγειακή ερήμωση των τριχοειδών του δέρματος για τη μικροκυκλοφορία.

Όλοι οι παραπάνω δείκτες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε διάφορους πληθυσμούς. Πιο συγκεκριμένα, η αμφιβληστροειδοπάθεια έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε υπερτασικούς², διαβητικούς ασθενείς^{3,4} και στον γενικό πληθυσμό⁴. Η αγγειακή ερήμωση, παρ'όλο που δεν έχει μελετηθεί σε προοπτικές μελέτες, έχει συσχετιστεί σε μελέτες χρονικής στιγμής με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο τόσο στον γενικό πληθυσμό⁵, όσο και σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα⁶. Η αλβουμινουρία και η ΑΣ έχουν επίσης συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στον γενικό πληθυσμό, σε ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, ΣΔ τύπου II και ΑΥ^{3,7-12}. Τέλος, το IMT όχι μόνο έχει συσχετιστεί με μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα, αλλά έχει διαπιστωθεί ότι συμβάλλει στην επαναδιαστροφώτωση του καρδιαγγειακού κινδύνου πέρα από τους κλασικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται ευρέως στα σκορ¹³.

Οι παραπάνω μακρο- και μικροαγγειακοί δείκτες έχουν, επίσης, ανιχνευθεί και στις πρόδρομες μορφές των παραπάνω νοσημάτων όπως είναι ο προδιαβήτης, οι ενδιάμεσοι φαινότυποι της ΑΥ και η προϋπέρταση. Πιο συγκεκριμένα ασθενείς με προδιαβήτη^{3,14-17} καθώς και υπέρταση της λευκής μπλουζας ή συγκαλυμμένη υπέρταση¹⁸⁻²⁵ έχουν συσχετιστεί με ευρήματα αμφιβληστροειδοπάθειας, αυξημένο λόγο αλβουμίνης/κρεατινίνης (Urine Albumin Creatinine Ratio, UACR), αυξημένη ΑΣ και IMT. Επίσης, αυξημένη αλβουμινουρία, αύξηση της ΑΣ και του IMT έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο²⁶ καθώς και σε άτομα με υψηλή φυσιολογική αρτηριακή πίεση^{3,27,28}.

Μελέτες των παραπάνω δεικτών σε νορμοτασικά και κλινικά υγιή άτομα ανέδειξαν όχι μόνο την παρουσία τους σε ορισμένες περιπτώσεις και σε αυτούς του χαμηλού κινδύνου πληθυσμούς, αλλά το σημαντικότερο την επαναλαμβανόμενη συσχέτισή τους με την αυξημένη επίπτωση της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στο μέλλον. Ωστόσο δεν ανευρέθηκε στη βιβλιογραφία κάποιο άρθρο που να καταγράφει και να συγκεντρώνει τα δεδομένα από μελέτες των δεικτών μακρο- και μικροαγγειοπάθειας σε υγιείς πληθυσμούς. Ως εκ τούτου, σκοπός ήταν να συνοψίσουμε, για πρώτη φορά, τα δεδομένα από τις σχετικές με τους παραπάνω δείκτες μελέτες σε υγιή ή/και νορμοτασικά άτομα και να προσπαθήσουμε να ερμηνεύσουμε την κλινική τους σημασία και τον ρόλο που μπορεί να διαδραματίζουν στην έγκαιρη ανίχνευση των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Η παρουσία αμφιβληστροειδοπάθειας ως δείκτης πρόβλεψης της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Ο αμφιβληστροειδής προσφέρει ένα εύκολα προσβάσιμο παράθυρο για τη μελέτη της μικροκυκλοφορίας²⁹. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ανίχνευση αλλαγών στη διάμετρο των αρτηριών και των φλεβών του αμφιβληστροειδούς μπορεί να προβλέψει την επίπτωση της ΑΥ στα νορμοτασικά άτομα. Αποτελέσματα πολλών μελετών³⁰⁻³³ έχουν δείξει ότι η στένωση των αμφιβληστροειδικών αρτηριών σε συνδυασμό κατά περίπτωση και με τη διεύρυνση των φλεβών, συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με αυξημένη επίπτωση ΑΥ. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και από μία πρόσφατη ιαπωνική μελέτη³⁵ που, αν και εκτίμησε τα αμφιβληστροειδικά αγγεία μόνο ποιοτικά από φωτογραφίες του βυθού του οφθαλμού, επιβεβαίωσε τη στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αμφιβληστροειδοπάθειας και της εμφάνισης ΑΥ σε ένα ιδιαίτερα μεγάλο δείγμα αποτελούμενο από 34.649 νορμοτασικούς χωρίς ΚΔ νοσήματα.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα για το θέμα αυτό, ωστόσο, προέρχονται από την εκτίμηση των διαμέτρων των αγγείων του αμφιβληστροειδούς στη μετα-ανάλυση του Ding και των συνεργατών του³⁶. Η μετα-ανάλυση αυτή αναλύει τα πρωτογενή δεδομένα από 6 μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν συνολικά 10.229 άτομα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, τόσο η στένωση των αρτηριών όσο

και η διεύρυνση των φλεβών αποτελούν στατιστικά σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΑΥ σε νορμοτασικά άτομα. Η μελέτη αυτή μας έδωσε για πρώτη φορά πολύ ισχυρά στοιχεία ότι η ανίχνευση των πρώιμων σημείων της αμφιβληστροειδοπάθειας στους νορμοτασικούς μπορεί να αποτελέσει δείκτη πρόβλεψης της ΑΥ, ωστόσο χαρακτηρίστηκε επίσης και από δύο μειονεκτήματα. Κατ' αρχάς ότι δεν συμπεριέλαβε τον λόγο αρτηριών-φλεβών (Arteriovenous Ratio, AVR), που δεν εξαρτάται από τις μονάδες και θεωρείται ο περισσότερο αντικειμενικός και ευρέως χρησιμοποιούμενος δείκτης εκτίμησης της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας, καθώς και ότι οι ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί σε 24ωρη εκτίμηση της ΑΠ, με αποτέλεσμα κάποιοι από αυτούς πιθανώς να είχαν συγκαλυμμένη ΑΥ, η οποία έχει σχετιστεί με αλλοιώσεις στον αμφιβληστροειδή^{19,37}.

Η παρουσία αγγειακής ερήμωσης ως δείκτης πρόβλεψης της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Η τριχοειδοσκόπηση αποτελεί μια μη επεμβατική τεχνική κατά την οποία, με τη βοήθεια ενός στερεομικροσκοπίου, πραγματοποιείται η δισδιάστατη ή τρισδιάστατη απεικόνιση του τριχοειδικού δικτύου του οργάνου που εξετάζεται, συννηθέστερα η κοίτη των ονύχων των δακτύλων των άνω άκρων. Η τεχνική αυτή μπορεί να προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες για πολλαπλές παραμέτρους της δερματικής μικροκυκλοφορίας, με κυριότερους εκπροσώπους τη μορφολογία και την πυκνότητα του τριχοειδικού δικτύου. Η μείωση της αγγειακής πυκνότητας των τριχοειδών του δέρματος είναι γνωστή ως αγγειακή ερήμωση και είναι η πιο συνηθισμένη αλλοίωση που ανευρίσκεται στους υπερτασικούς ασθενείς.³⁸ Ωστόσο, η προβλεπτική ικανότητα της αγγειακής ερήμωσης για την ανάπτυξη ΑΥ στους νορμοτασικούς δεν έχει διερευνηθεί μέχρι σήμερα με προοπτικές μελέτες. Τα στοιχεία που έχουμε προέρχονται από μικρές μελέτες παρατήρησης που έγιναν σε ασθενείς με προϋπέρταση³⁹ και σε υγιή άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΑΥ^{40,41}, οι οποίες δείχνουν ότι η ερήμωση αυτή ενδέχεται να προϋπάρχει και να ευθύνεται εν μέρει για την αύξηση των περιφερικών αντιστάσεων και την εγκατάσταση της ίδιας της ΑΥ. Ένας από τους προτεινόμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς εμπλέκει και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα ο Serne και οι συνεργάτες του⁴², χρησιμοποιώντας το ευγλυκαιμικό clamp, έδειξαν σημαντική συσχέτιση της αντίστασης

στην ινσουλίνη με την πυκνότητα των τριχοειδών σε νορμοτασικά άτομα (18 άτομα). Η συσχέτιση αυτή ωστόσο δεν επιβεβαιώθηκε όταν μελετήθηκε σε μία μεγαλύτερη (105 άτομα) ομάδα υγιών ατόμων, με τη χρησιμοποίηση όμως του δείκτη HOMA, που είναι έμμεσος και λιγότερο ακριβής τρόπος εκτίμησης της αντίστασης στην ινσουλίνη, σε σύγκριση με το ευγλυκαιμικό clamp που είχε χρησιμοποιηθεί στην πρώτη μελέτη⁴³. Τέλος, μια μελέτη σε 66 νορμοτασικούς, η οποία εξέτασε τη δυνητική σχέση μεταξύ επηρεασμένου μεταβολικού προφίλ και αγγειακής ερήμωσης, κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών και την αγγειακή πυκνότητα των τριχοειδών⁴⁴.

Η αλβουμινουρία ως δείκτης πρόβλεψης της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Η μέτρια αυξημένη αλβουμινουρία (MAA), γνωστή μέχρι πρότινος ως μικροαλβουμινουρία, ορίζεται ως η έκκριση 30-300 mg αλβουμίνης σε ούρα 24ώρου ή ως ο λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων μεταξύ 30-300 mg/g και αποτελεί έναν αναγνωρισμένο μη επεμβατικό αλλά έμμεσο δείκτη αξιολόγησης της νεφρικής μικροκυκλοφορίας^{45,46}. Ο επιπολασμός της MAA στον γενικό πληθυσμό βρέθηκε να είναι 7,8%⁴⁷.

Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η παρουσία της αλβουμίνης στα ούρα ακόμα και σε τιμές εντός του φυσιολογικού, έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΑΥ. Πιο αναλυτικά, τα αποτελέσματα από την Framingham Offspring Study έδειξαν ότι όσο μεγαλύτερο το UACR, ακόμη και εντός των φυσιολογικών ορίων, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΥ σε νορμοτασικά και ευγλυκαιμικά άτομα⁴⁸. Συμπληρωματικά, τα αποτελέσματα από μια μικρή μελέτη ανέδειξαν πως νορμοτασικοί απόγονοι υπερτασικών γονέων έχουν υψηλότερη απέκκριση αλβουμίνης σε σύγκριση με τους απογόνους γονέων χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΑΥ⁴⁹. Πιο πρόσφατα, οι Zhang και συνεργάτες επιβεβαίωσαν επίσης από την ανάλυση ενός κινεζικού πληθυσμού, την αμφίδρομη σχέση μεταξύ της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα και της ΑΥ, διαπιστώνοντας τόσο ότι η παρουσία MMA προέβλεπε στα νορμοτασικά άτομα την ανάπτυξη ΑΥ στο μέλλον, όσο και ότι τα αρχικά επίπεδα της αρτηριακής πίεσης προέβλεπαν τον κίνδυνο εμφάνισης MMA σε άτομα με φυσιολογική απέκκριση αλβουμίνης, κατά τη χρονική στιγμή ένταξής τους στη μελέτη⁵⁰.

Συγκριτικά με άλλους βιολογικούς δείκτες, ανάλυση του πληθυσμού της Framingham Offspring έδειξε ότι μεταξύ 9 διαφορετικών βιολογικών δεικτών που μετρήθηκαν, η λευκωματίνη ήταν από τους τρεις δείκτες [μαζί με την CRP και το PAI (plasminogen activator inhibitor-1)] που παρέμειναν στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες ανάπτυξης των νέων περιστατικών ΑΥ⁴⁸. Επομένως, ολοένα και περισσότερες μελέτες καταδεικνύουν ότι τόσο η διαπιστωμένη ΜΑΑ, όσο όμως και μικρή αύξηση της απέκκρισης αλβουμίνης στα ούρα, εντός των φυσιολογικών ορίων, μπορούν να αποτελέσουν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της ΑΥ σε νορμοτασικούς⁵¹⁻⁵⁴ και υγιείς⁵⁵⁻⁵⁸ πληθυσμούς.

Η απέκκριση αλβουμίνης εκτός όμως από την αύξηση της επίπτωσης της ΑΥ, έχει συσχετιστεί στους υγιείς, με την αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη συνολική θνησιμότητα^{59,60}. Ειδικότερα, η ανάλυση των δεδομένων από τη μελέτη Framingham⁴⁸ έδειξε ότι παρουσία αλβουμίνης στα ούρα πάνω από τη διάμεση τιμή, $\geq 3,9$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ στους άνδρες και $\geq 7,5$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ στις γυναίκες, συσχετίστηκε με τριπλάσιο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου. Επιπλέον, η δετής παρακολούθηση⁵⁹ 1.568 συμμετεχόντων, χωρίς ΑΥ, ΣΔ ή ΚΔ, έδειξε πως η αύξηση του UACR, ακόμη και εντός του φυσιολογικού εύρους, αυξάνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα ανεξάρτητα από τους άλλους παράγοντες κινδύνου. Τέλος, σε μια κορεατική μελέτη⁶¹ σε 1.318 συμμετέχοντες, χωρίς ιστορικό ΣΔ, ΑΥ, στεφανιαίας νόσου και χρόνιας νεφρικής νόσου, ο UACR συσχετίστηκε με την αθηροσκληρωση των στεφανιαίων αγγείων, όπως αυτή ανιχνεύθηκε με την αξονική στεφανιογραφία.

Ο ρόλος της αυξημένης αρτηριακής σκλήρυνσης ως δείκτη πρόβλεψης της ΑΥ και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Οι δείκτες ΑΣ αποτελούν ιδιαίτερα μελετημένους δείκτες πρώιμης αγγειακής βλάβης στους νορμοτασικούς. Στοιχεία από την Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)⁶² έδειξαν ότι η ΑΣ (εκτιμώμενη με υπερήχους) αποτέλεσε ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της ανάπτυξης ΑΥ μετά από 6 χρόνια παρακολούθησης 6.992 νορμοτασικών ατόμων. Παρομοίως, στην Baltimore Longitudinal Study of Aging⁶³ η υψηλή PWV, που αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο εκτίμησης της ΑΣ, αποτέλεσε επίσης ανεξάρτητο παράγοντα ανάπτυξης ΑΥ. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης κατέδει-

ξαν πως αύξηση της PWV κατά 1 m/s προκαλεί αύξηση της εμφάνισης ΑΥ κατά 10%. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από την ανάλυση των νορμοτασικών ατόμων της Framingham Offspring Study⁶⁴. Στοιχεία ότι η αορτική σκληρία συσχετίζεται με την αυξημένη επίπτωση της ΑΥ έχουμε και από τον ελληνικό χώρο από μια μελέτη που διεξήχθη στη Μυτιλήνη⁶⁵. Η μελέτη αυτή έδειξε, χρησιμοποιώντας την υπερηχογραφική μέθοδο (stiffness index beta, β δείκτης σκλήρυνσης), ότι τα άτομα με μειωμένη ελαστικότητα στην αορτή είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να αποκτήσουν ΑΥ μετά από παρακολούθηση 4 ετών. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε 3 ιαπωνικές μελέτες⁶⁶⁻⁶⁸, σε τρεις μελέτες σε υγιείς πληθυσμούς, χωρίς ιστορικό ΑΥ, ΣΔ και ΚΔ, δύο ιαπωνικές^{67,68}, καθώς και τη Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis⁶⁹ που περιλάμβανε μεικτούς πληθυσμούς (Ιάπωνες που ζουν στην Αμερική, Λευκούς, Ισπανούς και Αφρο-Αμερικανούς).

Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μελέτες που χρησιμοποίησαν το brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV). Πιο αναλυτικά, τόσο σε έναν κορεατικό⁷⁰ πληθυσμό 10.360 νέων και μεσήλικων υγιών ενηλίκων, όσο και σε άλλες μικρότερες μελέτες σε νορμοτασικούς⁷¹⁻⁷⁵, μεγαλύτερη baPWV συσχετίστηκε με την ανάπτυξη ΑΥ. Τέλος, ο cardio-ankle vascular index (CAVI), ένας άλλος δείκτης ΑΣ, συσχετίστηκε πρόσφατα με αυξημένη επίπτωση ΑΥ σε μια ιαπωνική μελέτη³⁵ σε 34.649 νορμοτασικούς χωρίς ΚΔ.

Ενισχυτικό της συσχέτισης της αυξημένης ΑΣ με την επίπτωση ΑΥ είναι και το γεγονός ότι σε προϋπερτασικά άτομα, η PWV έχει βρεθεί να είναι σημαντικά υψηλότερη σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς^{76,77}, καθώς και ότι οι υγιείς απόγονοι υπερτασικών γονέων έχει αποδειχθεί πως έχουν αυξημένη ΑΣ σε σύγκριση με τα υγιή τέκνα νορμοτασικών γονέων⁷⁸⁻⁸¹. Μάλιστα, μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη κατέδειξε πως οι νέοι και μεσήλικες απόγονοι υπερτασικών γονέων έχουν συγκριτικά με απογόνους νορμοτασικών γονιών, αυξημένο αυξητικό δείκτη και δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας πολύ πριν αποκτήσουν αρτηριακή υπέρταση⁸².

Το IMT ως δείκτης εμφάνισης ΑΥ και καρδιαγγειακών σε νορμοτασικούς ή/και υγιείς

Αναφορικά με το IMT, υπάρχουν μελέτες^{83,84} που υποδεικνύουν ότι έχει ανευρεθεί αυξημένο σε υγιείς απογόνους υπερτασικών, σε σύγκριση με τους υγιείς απογόνους νορμοτασικών, υποδηλώνοντας ότι μπο-

ρεί να προϋπάρχει αυξημένο ήδη στα άτομα με γενετική προδιάθεση ανάπτυξης ΑΥ. Τη γραμμική συσχέτιση του IMT με την εμφάνιση ΑΥ στο μέλλον έχουν αναδείξει αρκετές μελέτες. Πιο συγκεκριμένα στη Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis⁶⁹, 2.512 νορμοτασικοί συμμετέχοντες, με μέση ηλικία τα 58 έτη, υποβλήθηκαν σε B-mode υπερήχους υψηλής ανάλυσης, με τους οποίους μετρήθηκε το IMT. Μετά από παρακολούθηση 4,3 ετών, προέκυψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του IMT και της ανάπτυξης ΑΥ. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και από μια κορεατική μελέτη παρακολούθησης 4 ετών σε 1.785 μη υπερτασικούς ενήλικες, ηλικίας 40-69 ετών,⁷⁴ καθώς και από μια κινεζική μελέτη σε 672 νορμοτασικούς,⁸⁵ στην οποία ο μέσος όρος του IMT των κοινών καρωτίδων συσχετίστηκε με την επίπτωση της ΑΥ. Τέλος, μια ιαπωνική μελέτη παρατήρησης⁸⁶ με 867 νορμοτασικούς συμμετέχοντες ηλικίας 25 ετών και άνω απέδειξε ότι η αύξηση του καρωτιδικού IMT αυξάνει τον κίνδυνο ΑΥ κατά 63%, χωρίς ωστόσο να τεκμηριώσει την αιτία της σχέσης αυτής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συμπερασματικά, υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που καταδεικνύουν ότι πρώιμες βλάβες τόσο στη μακρο- όσο και στη μικροκυκλοφορία μπορεί να είναι παρούσες και σε υγιή ή/και νορμοτασικά άτομα, προβλέποντας τόσο την ανάπτυξη ΑΥ όσο και την αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου τους στο μέλλον. Το κατά πόσο οι διαταραχές αυτές προηγούνται και προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της υπέρτασης, μέσω της αναδιαμόρφωσης των αγγείων και της συμμετοχής τους στις αγγειακές αντιστάσεις, ή αν ενδεχομένως είναι ένας πολύ ευαίσθητος δείκτης, που ανευρίσκεται αυξημένος σε αυτούς που θα αποκτούσαν έτσι και αλλιώς υπέρταση, δεν μπορεί να απαντηθεί από αυτές τις μελέτες. Ωστόσο, όποια κι αν είναι η πραγματικότητα, η ανίχνευση των παραπάνω βλαβών στα νορμοτασικά άτομα πριν την εγκατάσταση της αρτηριακής υπέρτασης, μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη, οδηγώντας αφενός στην πιο αυστηρή παρακολούθηση και έγκαιρη διάγνωση της ΑΥ σε αυτά τα άτομα, καθώς επίσης, εάν αποδειχθεί μελλοντικά από προοπτικές μελέτες, ακόμα και στην έγκαιρη έναρξη φαρμακευτικής αγωγής.

SUMMARY

A. Triantafyllou, A. Malliora, N. Koletsos, S. Lamprou, A. Lasaridis, A. Dimitriadou, K. Dipla, S. Douma, E. Gkaliagkousi

Prevalence and importance of macro- and microangiopathy subclinical lesions in healthy individuals

Arterial Hypertension 2021; 30: 238-245.

Cardiovascular disease is the main cause of death worldwide. Both macro- and microvascular dysfunction have been associated with increased cardiovascular risk (CVD). During the last decades, several indices have been developed for the study of the structure of the macro- and microcirculation non-invasively. These include pulse wave velocity, intima-media thickness, urinary albumin excretion, capillary rarefaction and retinal vessels alterations. Macro- and microcirculation alterations have been extensively studied in patients with cardiovascular disease risk factors, such as hypertension, diabetes mellitus or autoimmune diseases. However, those subclinical vascular alterations have been detected in their precursor state (prehypertension, or prediabetes) as well as in healthy participants. The purpose of this review was to summarize, for the first time, the existing evidence of macro- or microvascular structural changes in healthy and/or normotensive individuals and try to interpret their clinical importance.

Key-words: target organ damage, macrocirculation, microcirculation, healthy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Published 2013. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>
2. Duncan BB, Wong TY, Tyroler HA, Davis CE, Fuchs FD. Hypertensive retinopathy and incident coronary heart disease in high risk men. *Br J Ophthalmol* 2002; 86 (9): 1002-6.
3. Strain WD, Pald nius PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1): 1-10. doi:10.1186/s12933-018-0703-2.
4. Guo VY, Cao B, Wu X, Lee JJW, Zee BCY. Prospective Association between Diabetic Retinopathy and Cardiovascular Disease – A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25(7): 1688-95. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.009.
5. IJzerman RG, De Jongh RT, Beijl MAM, et al. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin. *Eur J Clin Invest* 2003; 33(7): 536-42. doi:10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x.
6. Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, et al. Dermal capillary rarefaction as a marker of microvascular dam-

- age in patients with rheumatoid arthritis: Association with inflammation and disorders of the macrocirculation. *Microcirculation* 2018; 25(5): 1-8. doi:10.1111/micc.12451
7. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004; 17(10): 986-993. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.08.010
 8. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, Verter J. The prognostic significance of proteinuria: The Framingham study. *Am Heart J* 1984; 108(5): 1347-1352. doi:10.1016/0002-8703(84)90763-4
 9. Garg JP, Bakris GL. Microalbuminuria: Marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 2002; 7(1): 35-43. doi:10.1191/1358863x02vm412ra
 10. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45(2): 198-202. doi:10.1161/01.HYP.0000154082.72286.2a
 11. Palombo C, Kozakova M. Arterial stiffness, atherosclerosis and cardiovascular risk: Pathophysiologic mechanisms and emerging clinical indications. *Vasc Pharmacol.* 2016;77:1-7. doi:10.1016/j.vph.2015.11.083
 12. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375(9731): 2073-81. doi:10.1016/S0140-6736(10)60674-5
 13. van den Oord SCH, Sijbrands EJG, ten Kate GL, et al. Carotid intima-media thickness for cardiovascular risk assessment: Systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2013; 228(1): 1-11. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.025
 14. Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for diabetes development. *Lancet* 2012; 379(9833): 2279-90. doi:10.1016/S0140-6736(12)60283-9
 15. Çakar M, Balta Ş, Şarлак H, et al. Arterial stiffness and endothelial inflammation in prediabetes and newly diagnosed diabetes patients. *Arch Endocrinol Metab* 2015; 59(5): 407-13. doi:10.1590/2359-3997000000061
 16. Wasserman DH, Wang TJ BN. The Vasculature in Prediabetes David. *Physiol Behav.* 2018;122(8):1135-1150. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311912.The
 17. Bulut A, Avci B. Carotid intima-media thickness values are significantly higher in patients with prediabetes compared to normal glucose metabolism. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(44): e17805. doi:10.1097/MD.00000000000017805
 18. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Grassi G. When office blood pressure is not enough: The case of masked hypertension. *Am J Hypertens* 2019; 32(3): 225-33. doi:10.1093/ajh/hpy183
 19. Triantafyllou A, Doumas M, Anyfanti P, et al. Divergent retinal vascular abnormalities in normotensive persons and patients with never-treated, masked, white coat hypertension. *Am J Hypertens* 2013; 26(3): 318-25. doi:10.1093/ajh/hps040
 20. Peacock J, Diaz KM, Viera AJ, Schwartz JE, Shimbo D. Unmasking masked hypertension: Prevalence, clinical implications, diagnosis, correlates and future directions. *J Hum Hypertens* Published online 2014: 521-28. doi:10.1038/jhh.2014.9
 21. Høegholm A, Bang LE, Kristensen KS, Nielsen JW HJ. Microalbuminuria in 411 untreated individuals with established hypertension, white coat hypertension, and normotension. *Hypertension* 1994; 24(1): 101-5.
 22. Karter Y, Çurgunlu A, Altinişik S, et al. Target organ damage and changes in arterial compliance in white coat hypertension. Is white coat innocent? *Blood Press* 2003; 12(5-6): 307-13. doi:10.1080/08037050310021406
 23. Cai P, Peng Y, Wang Y, Wang X. Effect of white-coat hypertension on arterial stiffness A meta-analysis. *Med (United States)* 2018; 97(42). doi:10.1097/MD.00000000000012888
 24. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Untreated masked hypertension and carotid atherosclerosis: A meta-analysis. *Blood Press* 2015; 24(2): 65-71. doi:10.3109/00365521.2014.992185
 25. Antza C, Vazakidis P, Doundoulakis I, et al. Masked and white coat hypertension, the double trouble of large arteries: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens* 2020; 22(5): 802-11. doi:10.1111/jch.13876
 26. Cuspidi C, Sala C, Zanchetti A. Metabolic syndrome and target organ damage: Role of blood pressure. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6(5): 731-43. <http://www.expert-reviews.com/doi/pdf/10.1586/14779072.6.5.731%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=r eference&D=emed8&NEWS=N&AN=2008517703>
 27. Gedikli O, Kiris A, Ozturk S, et al. Effects of prehypertension on arterial stiffness and wave reflections. *Clin Exp Hypertens* 2010; 32(2): 84-9. doi:10.3109/10641960902993103
 28. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Pre-hypertension and subclinical carotid damage: a meta-analysis. *J Hum Hypertens* 2019; 33(1): 34-40. doi:10.1038/s41371-018-0114-6
 29. Liew G, Wang JJ, Mitchell P, Wong TY. Retinal vascular imaging: a new tool in microvascular disease research. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1(2): 156-61. doi:10.1161/CIRCIMAGING.108.784876
 30. Wong TY, Shankar A, Klein R, Klein BEK, Hubbard LD. Prospective cohort study of retinal vessel diameters and risk of hypertension. *Br Med J* 2004; 329(7457): 79-82. doi:10.1136/bmj.38124.682523.55
 31. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, et al. Retinal Arteriolar Diameter and Risk for Hypertension. *Ann Intern Med* 2004; 140(4). doi:10.7326/0003-4819-140-4-200402170-00006
 32. Tanabe Y, Kawasaki R, Wang JJ, et al. Retinal arteriolar narrowing predicts 5-year risk of hypertension in Japanese people: the Funagata study. *Microcirculation.* 2010; 17(2): 94-102. doi:10.1111/j.1549-8719.2009.00006.x
 33. Ikram MK, Witteman JC, Vingerling JR, Breteler MM, Hofman A de JP. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: the Rotterdam Study. *J Hypertens* 2006; 47(2): 189-94. doi:10.1097/HJH.0b013e3283310f7e
 34. Kawasaki R, Cheung N, Wang JJ, et al. Retinal vessel diameters and risk of hypertension: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *J Hypertens* 2009; 27(12): 2386-93. doi:10.1097/HJH.0b013e3283310f7e
 35. Kazuomi Kario, Hiroshi Kanegae, Takamitsu Oikawa KS.

- Hypertension Is Predicted by Both Large and Small Artery Disease. *Hypertension* 2019; 73(1): 75-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11800
36. Ding J, Wai KL, McGeechan K, et al. Review: Retinal vascular caliber and the development of hypertension: A meta-analysis of individual participant data. *J Hypertens* 2014; 32(2): 207-15. doi:10.1097/HJH.0b013e32836586f4
 37. Triantafyllou A, Anyfanti P, Douma S. Retinal arteriolar diameters and incident hypertension in initially normotensive individuals: A masked hypertension effect? *J Hypertens* 2014; 32(8): 1717. doi:10.1097/HJH.0000000000000225
 38. Triantafyllou A, Anyfanti P, Pyrasopoulou A, Triantafyllou G, Aslanidis S, Douma S. Capillary Rarefaction as an Index for the Microvascular Assessment of Hypertensive Patients. *Curr Hypertens Rep* 2015; 17(5). doi:10.1007/s11906-015-0543-3
 39. Antonios TFT, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of Skin Capillaries in Borderline Essential Hypertension Suggests an Early Structural Abnormality. *Hypertension* 1999; 34(4): 655-58. doi:10.1161/01.HYP.34.4.655
 40. Antonios TFT, Rattray FM, Singer DRJ, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart* 2003; 89(2): 175-8. doi:10.1136/heart.89.2.175
 41. Noon JP, Walker BR, Webb DJ, et al. Impaired microvascular dilatation and capillary rarefaction in young adults with a predisposition to high blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99(8): 1873-79. doi:10.1172/JCI119354
 42. Serné EH, Gans ROB, Ter Maaten JC, Ter Wee PM, Donker AJM, Stehouwer CDA. Capillary recruitment is impaired in essential hypertension and relates to insulin's metabolic and vascular actions. *Cardiovasc Res* 2001; 49(1): 161-8. doi:10.1016/S0008-6363(00)00198-X
 43. Irving RJ, Walker BR, Noon JP, Watt GCM, Webb DJ, Shore AC. Microvascular correlates of blood pressure, plasma glucose, and insulin resistance in health. *Cardiovasc Res* 2002; 53(1): 271-6. doi:10.1016/S0008-6363(01)00450-3
 44. Triantafyllou A, Anyfanti P, Triantafyllou G, Zabulis X, Aslanidis S, Douma S. Impaired metabolic profile is a predictor of capillary rarefaction in a population of hypertensive and normotensive individuals. *J Am Soc Hypertens* 2016; 10(8): 640-6. doi:10.1016/j.jash.2016.04.007
 45. Bakris G. Microalbuminuria: prognostic implications. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5(3): 219-23. doi:10.1097/00041552-199605000-00006
 46. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension ESC/ESH Task Force for the Management of Arterial Hypertension 2018; 36: doi:10.1097/HJH.0000000000001961
 47. Jones CA, Francis ME, Eberhardt MS, et al. Microalbuminuria in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(3): 445-59. doi:10.1053/ajkd.2002.31388
 48. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111(11): 1370-76. doi:10.1161/01.CIR.0000158434.69180.2D
 49. Grunfeld B, Perelstein E, Simsolo R, Gimenez M, Romero JC. Renal functional reserve and microalbuminuria in offspring of hypertensive parents. *Hypertension* 1990; 15(3): 257-61. doi:10.1161/01.HYP.15.3.257
 50. Zhang M, Jiang Y, Zhang Q, et al. Bidirectional and temporal association between hypertension and microalbuminuria: A longitudinal study in Chinese adults. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(22): 1-10. doi:10.1161/JAHA.118.010723
 51. Sung KC, Ryu S, Lee JY, et al. Urine Albumin/Creatinine Ratio Below 30 mg/g is a Predictor of Incident Hypertension and Cardiovascular Mortality. *J Am Heart Assoc* 2016; 5(9): 1-11. doi:10.1161/JAHA.116.003245
 52. Takase H, Sugiura T, Ohte N, Dohi Y. Urinary albumin as a marker of future blood pressure and hypertension in the general population. *Med (United States)*. 2015; 94(6): 1-7. doi:10.1097/MD.0000000000000511
 53. Yadav D, Kang DR, Koh SB, Kim JY, Ahn SV. Association between urine albumin-to-creatinine ratio within the normal range and incident hypertension in men and women. *Yonsei Med J* 2016; 57(6): 1454-60. doi:10.3349/ymj.2016.57.6.1454
 54. Park SK, Moon SY, Oh CM, Ryoo JH, Park MS. High normal urine albumin-to-creatinine ratio predicts development of hypertension in Korean men. *Circ J* 2014; 78(3): 656-61. doi:10.1253/circj.CJ-13-0745
 55. Forman JP, Fisher NDL, Schopick EL, Curhan GC. Higher levels of albuminuria within the normal range predict incident hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(10): 1983-88. doi:10.1681/ASN.2008010038
 56. Jessani S, Levey AS, Chaturvedi N, Jafar TH. High normal levels of albuminuria and risk of hypertension in Indo-Asian population. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (Suppl 3): iii58-iii64. doi:10.1093/ndt/gfr200
 57. Hirayama A, Konta T, Hozawa A, et al. Slight increase in urinary albumin excretion within the normal range predicts incident hypertension in a community-based Japanese population: The Takahata study. *Hypertens Res* 2015; 38(1): 56-60. doi:10.1038/hr.2014.117
 58. Munakata M, Hattori T, Konno S. Relationship between subtle urinary albumin excretion and risk of incident hypertension: Modification by glomerular filtration rate. *Hypertens Res* 2017; 40(12): 994-8. doi:10.1038/hr.2017.77
 59. Ärnlöv J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The framingham heart study. *Circulation* 2005; 112(7): 969-975. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538132
 60. Tanaka F, Komi R, Makita S, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease and all-cause mortality in nondiabetic and normotensive individuals. *J Hypertens* 2016; 34(3): 506-12. doi:10.1097/HJH.0000000000000809
 61. Park HE, Heo NJ, Kim M, Choi SY. Significance of microalbuminuria in relation to subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic nonhypertensive, nondiabetic subjects. *J Korean Med Sci* 2013; 28(3): 409-14. doi:10.3346/jkms.2013.28.3.409
 62. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M et al. Arterial stiffness and the develop-

- ment of hypertension. The ARIC study. *Hypertension* 1999; 34(2): 201-6.
63. Najjar SS, Scuteri A, Shetty V, et al. Pulse Wave Velocity Is an Independent Predictor of the Longitudinal Increase in Systolic Blood Pressure and of Incident Hypertension in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(14): 1377-83. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.065.Pulse
 64. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D et al. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *J Am Med Assoc* 2012; 308(9): 875-81. doi:10.1001/2012.jama.10503.Aortic
 65. Dernellis J, Panaretou M. Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in nonhypertensive subjects. *Hypertension* 2005; 45(3): 426-31. doi:10.1161/01.HYP.0000157818.58878.93
 66. Takase H, Dohi Y, Toriyama T, et al. Brachial-ankle pulse wave velocity predicts increase in blood pressure and onset of hypertension. *Am J Hypertens* 2011; 24(6): 667-73. doi:10.1038/ajh.2011.19
 67. Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, et al. Predictors of progression from prehypertension to hypertension in Japanese men. *Am J Hypertens* 2009; 22(6): 630-6. doi:10.1038/ajh.2009.49
 68. Yambe M, Tomiyama H, Yamada J, et al. Arterial stiffness and progression to hypertension in Japanese male subjects with high normal blood pressure. *J Hypertens* 2007; 25(1): 87-93. doi:10.1097/01.hjh.0000254375.73241.e2
 69. Peralta CA, Adeney KL, Shlipak MG, et al. Structural and Functional Vascular Alterations and Incident Hypertension in Normotensive Adults: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Epidemiol* 2010; 171(1): 63-71. doi:10.1093/aje/kwp319
 70. Lee SJ, Avolio A, Seo DC, et al. Relationship Between Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity and Incident Hypertension According to 2017 ACC/AHA High Blood Pressure Guidelines. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(16). doi: 10.1161/JAHA.119.013019
 71. Jiang Y, Fan F, Jia J, et al. Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Predicts New-Onset Hypertension and the Modifying Effect of Blood Pressure in a Chinese Community-Based Population. *Int J Hypertens* 2020; 2020. doi:10.1155/2020/9075636
 72. Koivisto T, Lyytikäinen LP, Aatola H, et al. Pulse Wave Velocity Predicts the Progression of Blood Pressure and Development of Hypertension in Young Adults. *Hypertension* 2018; 71(3): 451-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10368
 73. Satoh H, Saijo Y, Kishi R, Tsutsui H. Brachial-ankle pulse wave velocity is an independent predictor of incident hypertension in Japanese normotensive male subjects. *Environ Health Prev Med* 2011; 16(4): 217-23. doi:10.1007/s12199-010-0189-3
 74. Kim SH, Kim YH, Kim JS, et al. Target-organ damage and incident hypertension: The Korean genome and epidemiology study. *J Hypertens* 2016; 34(3): 524-31. doi:10.1097/HJH.0000000000000836
 75. Zheng X, Jin C, Liu Y, et al. Arterial Stiffness as a Predictor of Clinical Hypertension. *J Clin Hypertens* 2015; 17(8): 582-91. doi:10.1111/jch.12556
 76. Obrycki Ł, Feber J, Dereziński T, Lewandowska W, Kulaga Z, Litwin M. Hemodynamic patterns and target organ damage in adolescents with ambulatory prehypertension. *Hypertension* 2020; 75(3): 826-34. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14149
 77. Urbina EM, Khoury PR, McCoy C, Daniels SR, Kimball TR, Dolan LM. Cardiac and Vascular Consequences of Pre-Hypertension in Youth. *J Clin Hypertens* 2011; 13(5): 332-42. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00471.x
 78. Meaney E, Samaniego V, Alva F, et al. Increased arterial stiffness in children with a parental history of hypertension. *Pediatr Cardiol* 1999; 20(3): 203-5. doi:10.1007/s002469900441
 79. Ciolac EG, Bocchi EA, Bortolotto LA, Carvalho VO, Greve JMD, Guimarães G V. Haemodynamic, metabolic and neuro-humoral abnormalities in young normotensive women at high familial risk for hypertension. *J Hum Hypertens* 2010; 24(12): 814-22. doi:10.1038/jhh.2010.21
 80. Youssef G, El Tebi I, Osama D, et al. Familial history of hypertension as a predictor of increased arterial stiffness in normotensive offspring. *Egypt Hear J* 2017; 69(1): 37-44. doi:10.1016/j.ehj.2016.07.003
 81. Evrengul H, Tanriverdi H, Kilic ID, et al. Aortic stiffness and flow-mediated dilatation in normotensive offspring of parents with hypertension. *Cardiol Young*. 2012; 22(4): 451-6. doi:10.1017/S104795111200008X
 82. Buus NH, Carlsen RK, Khatir DS, Eiskjaer H, Mulvany MJ, Skov K. Arterial stiffness and peripheral vascular resistance in offspring of hypertensive parents: Influence of sex and other confounders. *J Hypertens* 2018; 36(4): 815-23. doi:10.1097/HJH.0000000000001645
 83. Cuomo S, Gaeta G, Guarini P, et al. Increased carotid intima-media thickness in healthy young subjects with a parental history of hypertension (parental hypertension and vascular health). *Heart* 2007; 93(3): 368-9. doi: 10.1136/hrt.2006.091769
 84. Yildirim A, Kosger P, Ozdemir G, Sahin FM, Ucar B, Kilic Z. Carotid intima-media thickness and elastic properties of aortas in normotensive children of hypertensive parents. *Hypertens Res* 2015; 38(9): 621-6. doi:10.1038/hr.2015.49
 85. Zhang L, Fan F, Qi L, et al. The association between carotid intima-media thickness and new-onset hypertension in a Chinese community-based population. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19(1): 1-6. doi:10.1186/s12872-019-1266-1
 86. Takase H, Sugiura T, Murai S, Yamashita S, Ohte N, Dohi Y. Carotid intima-media thickness is a novel predictor of new onset of hypertension in normotensive subjects. *Med (United States)* 2017; 96(31): 1-5. doi:10.1097/MD.00000000000007710

*Μετρήσεις αρτηριακής πίεσης στο σπίτι για τη διάγνωση και θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο

**Ε. Χαμπίδου
Π. Γεωργιανός
Π. Ζεμπεκάκης**

**Β. Βάιος
Μ. Ποικιλίδου**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) και η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι δύο καταστάσεις αλληλένδετες. Μια σειρά πολύπλοκων παθοφυσιολογικών μηχανισμών διέπουν την ανάπτυξη της ΑΥ στη ΧΝΝ, οι οποίοι συμπεριλαμβάνουν τη νεφρική κατακράτηση νατρίου, την έκπτυξη του εξωκυττάριου όγκου, την υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, την ενεργοποίηση άλλων ορμονικών συστημάτων όπως ο άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Μετά τη δημοσίευση της μελέτης SPRINT οι θεραπευτικοί στόχοι της ΑΥ για τον γενικό πληθυσμό αλλά τους ασθενείς με ΧΝΝ αυστηροποιήθηκαν με στόχο την ελάττωση του καρδιαγγειακού και συνολικού κινδύνου, χωρίς ωστόσο να έχει αποδειχτεί σαφές νεφροπροστατευτικό όφελος από την πολύ αυστηρή μείωση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Η διάγνωση και η παρακολούθηση της ΑΥ εξακολουθεί να βασίζεται στις μετρήσεις της ΑΠ στο ιατρείο, όμως οι μετρήσεις εκτός του ιατρείου αποτελούν βασικό εργαλείο για τη διάγνωση και παρακολούθηση των υπερτασικών ασθενών αλλά και την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων. Η ευρεία διαθεσιμότητα αξιόπιστων πιεσομέτρων στο εμπόριο καθιστά τη μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι (HBPM) πιο προσιτή. Απαιτούνται κλινικές δοκιμές που θα διερευνήσουν εάν η τεχνική του HBPM υπερέχει έναντι των μετρήσεων ΑΠ στο ιατρείο στην καθοδήγηση των θεραπευτικών αποφάσεων και τέτοιες μελέτες είναι ακόμη πιο αναγκαίες σε ασθενείς με ΑΥ και ΧΝΝ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** μετρήσεις πίεσης στο σπίτι, χρόνια νεφρική νόσος, υπέρταση, αρτηριακή πίεση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) και η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) είναι δύο παθολογικές καταστάσεις αλληλένδετες, με μία ιδιαίτερη και αμφίδρομη σχέση αιτίας και αιτιατού. Η ΑΥ μαζί με τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) αποτελούν τις δύο κυριότερες αιτίες ΧΝΝ και η βαρύτητα της ΑΥ συσχετίζεται άμεσα με την πιθανότητα εγκατάστασης ΧΝΝ τελικού σταδίου^{1,2}. Από την άλλη πλευρά, η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας συσχετίζεται τόσο με την άνοδο της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) όσο και με μη

ικανοποιητικά ποσοστά ελέγχου αυτής². Καθώς τόσο η ΑΥ όσο και η ΧΝΝ είναι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, αυτός ο φαύλος κύκλος αιτίας-αιτιατού έχει σημαντικό αντίκτυπο στο προσδόκιμο των ασθενών αυτών. Η πιθανότητα θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια στη ΧΝΝ είναι μεγαλύτερη από την πιθανότητα θανάτου από καρκίνο¹, ενώ η ΑΥ είναι υπεύθυνη για περισσότερους θανάτους από καρδιαγγειακά νοσήματα στον γενικό πληθυσμό, συγκριτικά με οποιονδήποτε από τους άλλους δυνητικά τροποποιήσιμους παράγοντες καρδιαγ-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση, Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Ε. Χαμπίδου, Τμήμα Νεφρολογίας και Υπέρτασης, Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Στύλπωνος Κυριακίδου 1, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα • Τηλ.: +30 2313303110 • Email: echampidou@gmail.com

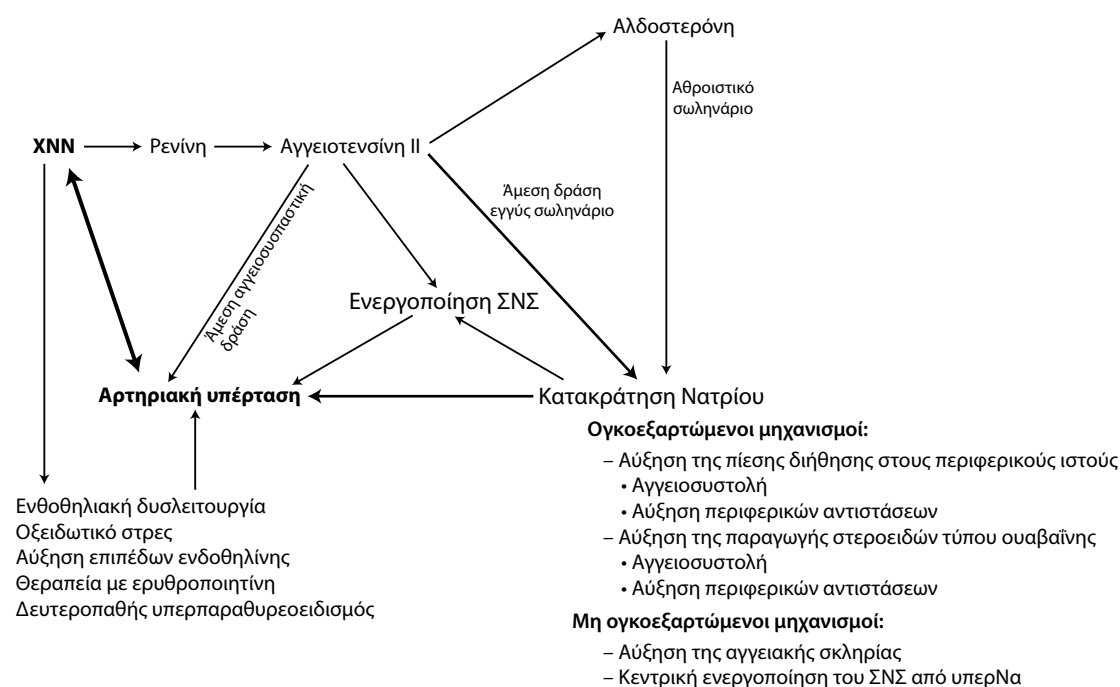
γειακού κινδύνου³. Μάλιστα, το 2017 στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ΑΥ ήταν ο δεύτερος, αμέσως μετά το κάπνισμα, αναστρέψιμος παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία³. Καθώς το επίπεδο διαβίωσης βελτιώνεται, το ποσοστό του γηράσκοντος πληθυσμού αυξάνει συνεχώς, όπως αυξάνει και ο επιπολασμός της ΧΝΝ και της ΑΥ, καθιστώντας ολόένα και επιτακτικότερη την ανάγκη της κατανόησης της σχέσης μεταξύ των δύο αυτών παθολογικών καταστάσεων και μετατρέποντας τον έλεγχο της ΑΥ στη σημαντικότερη παρέμβαση για την επιβράδυνση της εξέλιξης της ΧΝΝ και για μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας¹⁻³.

Παθογενετικοί μηχανισμοί ΑΥ στη ΧΝΝ

Στην παθογένεια της ΑΥ στη ΧΝΝ εμπλέκεται πλειάδα πολύπλοκων, συχνά ανατροφοδοτούμενων και μη καλά διευκρινισμένων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που, μεταξύ άλλων, περιλαμβάνουν τη μείωση της λειτουργικής μάζας των νεφρών, ηλεκτρολυτικές και ορμονικές διαταραχές, την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), τις επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες και της ενδοθηλιακής βλάβης αλλά ενδεχομένως και συνέπειες των επιπτώσεων της ΧΝΝ ή και της θεραπευτικής αυτών (Εικόνα 1)^{2,4}. Η μείωση της λει-

τουργικής νεφρικής μάζας στη ΧΝΝ οδηγεί στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) ως ενός φυσιολογικού αντισταθμιστικού μηχανισμού με στόχο τη διατήρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (glomerular filtration rate, GFR). Το ΣΡΑΑ οδηγεί στην άνοδο της ΑΠ άμεσα, μέσω της αγγειοσυσπαστικής δράσης της αγγειοτενσίνης II αλλά και έμμεσα, μέσω της αύξησης της επαναρρόφησης του νατρίου στους νεφρούς, συνεπεία της δράσης της αγγειοτενσίνης II και της αλδοστερόνης στους νεφρώνες. Η χρόνια κατακράτηση νατρίου στη ΧΝΝ οδηγεί σε αύξηση της ΑΠ μέσω τόσο ογκοεξαρτώμενων όσο και μη ογκοεξαρτώμενων μηχανισμών, αλλά επάγει και την ενεργοποίηση του ΣΝΣ περαιτέρω ενισχύοντας την άνοδο της ΑΠ. Άλλοι παθολογικοί μηχανισμοί που ανατροφοδοτούν την ΑΥ στη ΧΝΝ συμπεριλαμβάνουν την εγκατάσταση δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού, τη γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και τη διαταραχή της παραγωγής νιτρικού οξέος στο πλαίσιο της ουραιμίας ή τη χρήση ερυθροποιητίνης για τη θεραπεία της νεφρογενούς αναιμίας, παράγοντες οι οποίοι πιθανώς συμβάλλουν στην άνοδο της ΑΠ προκαλώντας αγγειοσυστολή άμεσα ή και έμμεσα με την αναστροφή της επαγόμενης από την υποξία αγγειοδιαστολής⁴.

Με την πάροδο του χρόνου, η εγκατάσταση συστηματικά αυξημένων τιμών ΑΠ οδηγεί στην ανα-



Εικόνα 1. Απλοποιημένη απεικόνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που ενέχονται στην παθογένεια της ΑΥ στα πλαίσια της ΧΝΝ.

διαμόρφωση των προσαγωγών αρτηριολίων, στην απώλεια του μυογενικού αντανάκλαστικού σε επίπεδο νεφρών και, εντέλει, στην εγκατάσταση σπειραματικής υπέρτασης, νεφροσκλήρυνσης και προοδευτικής έκπτωσης της λειτουργικότητας των νεφρών. Οι μηχανισμοί αυτοί εξηγούν τα υψηλά ποσοστά ανθεκτικής υπέρτασης που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΧΝΝ, τα οποία είναι διπλάσια έως και τριπλάσια συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό^{4,5}. Η ίδια η ΧΝΝ συσχετίζεται με ασβεστοποίηση των αγγείων και αυτό μπορεί να ερμηνεύει το γεγονός ότι στον πληθυσμό αυτόν η μεμονωμένη συστολική υπέρταση είναι ένας συχνός φαινότυπος^{4,6}. Η αρτηριακή σκληρία μπορεί να συσχετίζεται και με τη διαταραχή στην ομοιόσταση του νατρίου η οποία τελικά μπορεί να είναι υπεύθυνη και για τη διαταραχή στην κινεμάδα μεταβλητότητα της ΑΠ και την ελάττωση ή και αναστροφή του φαινομένου “dipping” που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΝΝ².

Στόχοι ΑΠ στη ΧΝΝ

Η δημοσίευση των αποτελεσμάτων της μελέτης Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) το 2015 άλλαξε δραματικά τα μέχρι τότε δεδομένα σε ό,τι αφορά τους θεραπευτικούς στόχους στην ΑΠ. Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη που έδειξε ότι η ελάττωση της ΑΠ σε τιμές κάτω από αυτές που θεωρούνταν θεραπευτικοί στόχοι έως τότε (π.χ. συστολική αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ < 120 mm Hg έναντι στόχου ΣΑΠ < 140 mm Hg) σε μη διαβητικούς ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο συσχετίζεται με ση-

μαντική ελάττωση στην επίπτωση των θανατηφόρων και μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία⁷. Οι κατευθυντήριες οδηγίες που δημοσιεύτηκαν μετά τη μελέτη SPRINT συστήνουν αυστηρότερους θεραπευτικούς στόχους για την ΑΠ τόσο για τους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, όσο και για τον γενικό πληθυσμό^{3,8,9}. Στη βάση των αποτελεσμάτων μιας post-hoc ανάλυσης της μελέτης SPRINT που συμπεριέλαβε μία ομάδα μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ, οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες “The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)” συστήνουν τη διατήρηση της ΣΑΠ κάτω από το όριο των 120 mm Hg στους ασθενείς με ΧΝΝ, ενώ και η ομάδα εργασίας υπέρτασης του Καναδά (Hypertension Canada) συνηγορεί με τη σύσταση για αυστηρότερους στόχους για τους ασθενείς με ΧΝΝ που πληρούν τα κριτήρια εισόδου της μελέτης SPRINT^{9,10}. Σε ό,τι αφορά στους ασθενείς με ΧΝΝ και ΣΔ, τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ακόμη πιο περιορισμένα, παρόλα αυτά οι εντατικοποιημένοι θεραπευτικοί στόχοι πιθανόν να έχουν τα ίδια οφέλη (Πίνακας 1)^{9,10}.

Αξίζει να τονιστεί πως ο αυστηρότερος έλεγχος της ΑΥ στη ΧΝΝ έχει δεδομένο όφελος σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, την καρδιαγγειακή και ολική θνητότητα και ενδεχομένως και για τη διατήρηση της νοητικής ικανότητας. Ωστόσο δεν έχει αποδειχτεί ότι η πιο αυστηρή ρύθμιση της ΑΠ προσφέρει μεγαλύτερη νεφροπροστασία^{6,10}. Τρεις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές οι οποίες περιέλαβαν ασθενείς με ΧΝΝ συνέκριναν εντατικοποιημένους στόχους ΑΠ με ηπιότερους και

Πίνακας 1. Θεραπευτικοί στόχοι ΑΥ στη ΧΝΝ (πλην των ασθενών με ΧΝΝ τελικού σταδίου, με πολυκυστική νόσο των νεφρών ή των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος)

	AHA/ACC (2017) ³	ESH/ESC (2018) ⁸	Hypertension Canada (2020) ⁹	KDIGO (2021) ¹⁰
Μη διαβητική ΧΝΝ	<130/80	130-139/70-79	SPRINT* <120 Υπόλοιποι <140	ΣΑΠ <120
Διαβητική ΧΝΝ	<130/80	130-139/70-79	130/80	εξατομίκευση
Μέθοδος μέτρησης	ΑΟΒΡΜ ή επαναλαμβανόμενες συμβατικές ΟΒΡΜ	ΑΟΒΡΜ ή επαναλαμβανόμενες συμβατικές ΟΒΡΜ	ΟΒΡΜ τύπου κλινικής μελέτης	ΟΒΡΜ τύπου κλινικής μελέτης

Συντμήσεις: ΑΥ = Αρτηριακή Υπέρταση, ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος, ΑΟΒΡΜ = Automated Blood Pressure Measurements, ΟΒΡΜ = Office Blood Pressure Measurements, ΣΑΠ = Συστολική Αρτηριακή Πίεση, SPRINT = Systolic Blood Pressure Intervention Trial, AHA/ACC = American Heart Association/American College of Cardiology, ESH/ESC = European Society of Hypertension/European Society of Cardiology

*Με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς πληρούν τα κριτήρια της μελέτης SPRINT: ηλικία >50 ετών, με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο με ΣΑΠ = 130-180 mm Hg

Όλες οι τιμές ΑΠ στον πίνακα αναφέρονται σε mm Hg

είχαν νεφρικές εκβάσεις ως πρωταρχικό καταληκτικό σημείο: Η μελέτη “Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) trial”, η “African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)” και η “Blood – Pressure Control for Renoprotection in Patients with Non-diabetic Chronic Renal Disease (REIN-2) Trial”. Καμία από τις τρεις αυτές μελέτες δεν έδειξε σημαντική διαφορά στον ρυθμό μείωσης του GFR ή την επίπτωση της ΧΝΝ τελικού σταδίου μεταξύ των ομάδων του εντατικού και λιγότερο εντατικού ελέγχου της ΑΠ (Πίνακας 2)¹¹⁻¹³. Σαφές νεφροπροστατευτικό όφελος από την εντατική μείωση της ΣΑΠ δεν φάνηκε ούτε στη μελέτη SPRINT¹⁰.

Μέτρηση της ΑΠ και φαινότυποι

Ανεξάρτητα από τον θεραπευτικό στόχο, η βάση για τη διάγνωση της ΑΥ είναι η μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο (office blood pressure, OBP)¹⁴. Η μελέτη SPRINT χρησιμοποίησε μία τυποποιημένη μέθοδο μέτρησης της OBP, το πρωτόκολλο της οποίας καθόριζε ένα διάστημα 5 λεπτών ανάπαυσης σε ήσυχο χώρο και εν συνεχεία τη διενέργεια πολλαπλών μετρήσεων της ΑΠ με μεσοδιάστημα ενός λεπτού, χωρίς την παρουσία κάποιου παρατηρητή στα περισσότερα κέντρα⁷. Καθώς η πλειονότητα των δεδομέ-

νων στις κλινικές μελέτες πλέον συλλέγεται με βάση την τυποποιημένη μέθοδο μέτρησης της OBP, οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν είτε τη χρήση αυτής της μεθόδου έναντι της συμβατικής μεθόδου μέτρησης της OBP είτε τουλάχιστον μία σειρά συμβατικών μετρήσεων OBP σε βάθος χρόνου ή τον συνδυασμό OBP με μεθόδους μέτρησης της ΑΠ εκτός ιατρείου τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση της θεραπείας της ΑΥ^{3,8-10}. Όταν η ΑΠ αξιολογείται με συνδυασμό των μετρήσεων στο ιατρείο και εκτός ιατρείου, οι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε 4 βασικούς φαινότυπους: φυσιολογική ΑΠ τόσο εντός όσο εκτός ιατρείου, σταθερή ΑΥ (υψηλές τιμές στο ιατρείο, αλλά και εκτός ιατρείου), υπέρταση λευκής μπλούζας (white coat hypertension, WCH, όπου οι μετρήσεις ιατρείου είναι υψηλές αλλά οι μετρήσεις εκτός ιατρείου είναι φυσιολογικές) και συγκεκαλυμμένη υπέρταση (masked hypertension, MH, όπου οι τιμές ιατρείου είναι φυσιολογικές αλλά οι τιμές εκτός ιατρείου είναι υψηλές)¹⁴. Ειδικά στους ασθενείς με ΧΝΝ, εκτός από την ανθεκτική υπέρταση, οι WCE και MH φαινότυποι φαίνεται πως απαντούν με μεγαλύτερη συχνότητα, γεγονός που περιορίζει την αξία των συμβατικών μετρήσεων OBP⁶.

Πίνακας 2. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συγκρίνουν εντατικοποιημένους στόχους ΑΠ έναντι συμβατικών στόχων σε ασθενείς με ΧΝΝ

	Πληθυσμός	Παράμετρος νεφρικής λειτουργίας	Μέγεθος δείγματος (n)	Στόχοι ΑΠ	Έκβαση νεφρικής λειτουργίας
MDRD (1994) ¹¹	Μη διαβητικοί ασθενείς	GFR = 13-55 ml/min/1,73 m ²	840	Μέση ΑΠ ≤ 92 έναντι 107 mm Hg	Καμία διαφορά στον κίνδυνο έκβασης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου ή στη θνησιμότητα (RR: 0,85, 95% CI: 0,6-1,22, p = 0,33 για την ομάδα εντατικοποιημένου στόχου)
AASK (2002) ¹²	Αφροαμερικανοί ασθενείς με υπεртаσική ΧΝΝ	GFR = 20-65 ml/min/1,73 m ²	1.094	Μέση ΑΠ ≤ 92 έναντι 102-107 mm Hg	Η εντατική θεραπεία δεν μείωσε τον κίνδυνο έκπτωσης του GFR, έκβασης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου ή την πιθανότητα θανάτου (RR: 2%, 95% CI: -22% έως 21%, p=0,85)
REIN-2 (2005) ¹³	Μη διαβητικοί	Πρωτεϊνουρία > 1 g/ημέρα	338	ΑΠ <130/80 mm Hg έναντι ΑΠ<130/90 mm Hg	Καμία διαφορά στον κίνδυνο έκβασης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου (HR: 1,00, 95% CI; 0,61-1,64, p = 0,99)

Συντμήσεις:

ΑΠ = Αρτηριακή Πίεση, ΧΝΝ = Χρόνια Νεφρική Νόσος, GFR = Glomerular Filtration Rate, MDRD = Modification of Diet in Renal Disease, AASK = African American Study of Kidney Disease and Hypertension, REIN - 2 = Blood Pressure Control for Renoprotection in Patients with non-diabetic Chronic Renal Disease, RR = Relative Risk, HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Intervals (όρια εμπιστοσύνης)

Μέτρηση της ΑΠ στο ιατρείο (OBP)

Η βάση για τη διάγνωση και τους θεραπευτικούς στόχους της ΑΥ παραμένει η μέτρηση της OBP¹⁴. Η χρήση των πρότυπων μετρήσεων έναντι της συμβατικής τεχνικής OBP όπως επίσης και η μεθοδολογία (επιτηρούμενη ή μη τεχνική, χρήση αυτόματου πιεσομέτρου κ.λπ.) και η κλινική και προγνωστική της αξία αποτελούν σημεία αντιπαράθεσης και έρευνας^{6,15-18}. Αν η πρότυπη τεχνική μέτρησης της ΑΠ της μελέτης SPRINT εφαρμόζεται ορθά και χωρίς επιτήρηση φαίνεται πως περιορίζει το φαινόμενο λευκής μπλούζας και οι μετρήσεις αυτές φάνηκε ότι έχουν υψηλή αναπαραγωγικότητα (reproducibility)⁸. Ωστόσο, η εφαρμογή αυτής της τεχνικής στην καθημερινή κλινική πράξη είναι πολλές φορές δυσχερής, καθώς συνεπάγεται την επιβάρυνση τόσο του ασθενούς όσο και του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού, αποτελεί μια χρονοβόρα τεχνική και προϋποθέτει την εκπαίδευση των εμπλεκόμενων μερών, την παρουσία επιπλέον προσωπικού και την ύπαρξη κατάλληλων υποδομών^{8,10}. Αν και η μη επιτηρούμενη αυτοματοποιημένη OBP φαίνεται πως δίνει τιμές κατά 5 έως 15 mm Hg χαμηλότερες συγκριτικά με τη συμβατική τεχνική και θεωρείται συγκρίσιμη με τις ημερήσιες τιμές της 24ωρης περιπατητικής καταγραφής της ΑΠ ή με μετρήσεις ΑΠ στο σπίτι, τα μέχρι τώρα υπάρχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν ότι οι μετρήσεις της ΑΠ εκτός ιατρείου μπορούν να αντικατασταθούν από μετρήσεις μόνο στο ιατρείο. Ακόμη και με προσεκτική μέτρηση της OBP υπό πρότυπες συνθήκες υπολογίζεται ότι από τους ασθενείς που προσέρχονται σε ένα αντιπρετασικό ιατρείο, το 15%-25% έχει υπέρταση λευκής μπλούζας και το 10%-20% έχει συγκαλυμμένη υπέρταση^{6,8-10,14}.

Ο ρόλος των μετρήσεων της ΑΠ στο σπίτι (HBPM)

Όσο οι θεραπευτικοί στόχοι γίνονται αυστηρότεροι, τόσο μεγαλύτερη είναι η ανάγκη για ακριβέστερο προσδιορισμό της ΑΠ. Οι ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες στο σύνολό τους συστήνουν, εκτός των μετρήσεων OBP, τη μέτρηση της ΑΠ και εκτός του ιατρείου, τόσο για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΑΥ, όσο και για τη διάγνωση της υπέρτασης λευκής μπλούζας (WCH), της συγκαλυμμένης υπέρτασης (MH), της ανθεκτικής υπέρτασης και άλλων κλινικά σημαντικών φαινοτύπων της υπέρτασης^{3,8-10,14}. Η μέτρηση της ΑΠ εκτός του ιατρείου γίνεται είτε με τη χρήση μηχανήματος 24ωρης περιπατητικής καταγραφής (Ambulatory Blood Pres-

sure Monitoring, ABPM) ή με τη μέτρηση της πίεσης στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή (Home Blood Pressure Monitoring, HBPM). Από τις δύο αυτές μεθόδους, η ABPM θεωρείται μέθοδος αναφοράς, καθώς προσφέρει τη δυνατότητα πολλαπλών μετρήσεων της ΑΠ κατά τη διάρκεια όλου του 24ώρου στα πλαίσια των φυσιολογικών δραστηριοτήτων του ασθενούς. Η τεχνική αυτή, πέρα από την κατάδειξη των φαινοτύπων της WCH και της MH, επιτρέπει τη μέτρηση της ΑΠ κατά την περίοδο της νύκτας, διασφαλίζοντας τη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης και του μη φυσιολογικού φαινομένου “dipping” της ΑΠ μεταξύ ημέρας και νύκτας^{9,10,14}. Ωστόσο, η χρήση της ABPM στην κλινική πράξη είναι δυσχερής από πολλές απόψεις. Αφενός μεν το κόστος των συσκευών είναι υψηλό, αφετέρου δε η εφαρμογή του μηχανήματος και η ανάγνωση του αποτελέσματος είναι χρονοβόρες διαδικασίες που απαιτούν την εκπαίδευση του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού και άρα η διαθεσιμότητα της μεθόδου σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας είναι περιορισμένη. Επιπλέον, η μέθοδος μπορεί να μην γίνεται καλά ανεκτή από τον ίδιο τον ασθενή καθώς οι συνεχείς μετρήσεις της ΑΠ ειδικά κατά τη νύκτα μπορεί να προκαλούν δυσφορία και διαταραχή του ύπνου¹⁴.

Η μέτρηση της ΑΠ στο σπίτι (HBPM) είναι ο μέσος όρος των μετρήσεων που γίνονται από τον ίδιο τον ασθενή με τη χρήση ενός ημιαυτόματου πιστοποιημένου πιεσομέτρου για τουλάχιστον 3 ημέρες και ιδανικά 7 ημέρες, πρωί και βράδυ¹⁴. Οι τιμές της ΑΠ με αυτή τη μέθοδο είναι συνήθως χαμηλότερες από αυτές της OBP, άρα και οι θεραπευτικοί στόχοι πρέπει να προσαρμόζονται ανάλογα⁸. Συγκριτικά με τις συμβατικές μετρήσεις OBP, η HBPM παρουσιάζει ισχυρότερη συσχέτιση με τη βλάβη της ΑΥ στα όργανα-στόχους, τη λειτουργική έκπτωση στους ηλικιωμένους ασθενείς, την επίπτωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τη θνησιμότητα από οποιαδήποτε αιτία, ενώ η υψηλή ΑΠ στο σπίτι είναι επίσης ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για πιο γρήγορη εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ΧΝΝ τελικού σταδίου^{9,10,19}. Απαραίτητη για την εφαρμογή της HBPM είναι η εκπαίδευση του ασθενούς στην ορθή μέτρηση της ΑΠ, μία έκφανση της θεραπευτικής της ΑΥ που συχνά παραμερίζεται στην κλινική πράξη και, υπό προϋποθέσεις, μπορεί να συνεπάγεται τη βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς με την αγωγή και τον έλεγχο της ΑΥ^{9,14}. Η HBPM, όπως και η ABPM, προσφέρει τη δυνατότητα διάγνωσης της WCH και της MH, αλλά συγκριτικά με την

ABPM, η HBPM είναι ευρύτερα διαθέσιμη μέθοδος και πιο προσιτή για τον ασθενή. Επιπλέον η ABPM δίνει περισσότερες πληροφορίες αλλά σε βάθος ενός 24ώρου, ενώ η HBPM προσφέρει τη δυνατότητα μετρήσεων σε βάθος χρόνου. Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι η δυνατότητα συνέχισης της παρακολούθησης της ΑΠ στο σπίτι είναι πολύτιμη για την παρακολούθηση ασθενών υψηλού κινδύνου, όταν η επίσκεψη στο ιατρείο δεν είναι εφικτή ή δεν είναι δυνατή (όπως, για παράδειγμα, στις εξάρσεις της πανδημίας COVID-19)¹⁰.

Συμπεράσματα

Η HBPM είναι αναμφισβήτητα ένα ακόμη πολύτιμο εργαλείο στη φαρέτρα του κλινικού ιατρού για τη διάγνωση και παρακολούθηση της ΑΥ, ιδίως για τους ασθενείς με ΧΝΝ που κατά κανόνα παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά ανθεκτικής υπέρτασης, υψηλότερη μεταβλητότητα στην ΑΠ και επιπλέον περισσότερες συννοσηρότητες συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει κάνει εφικτή τη διάθεση στην αγορά οικονομικών και αξιόπιστων συσκευών μέτρησης της ΑΠ οικιακής χρήσης, οι περισσότερες από τις οποίες διαθέτουν εσωτερική μνήμη και ακόμη και τη δυνατότητα άμεσης διαβίβασης των αποτελεσμάτων με τον θεράποντα ιατρό¹⁴. Παρ' όλα αυτά πρέπει να τονιστεί πως τουλάχιστον μέχρι σήμερα, η HBPM όπως και η ABPM συμπληρώνουν τα δεδομένα της OBP. Αν και κατά πόσο η καθοδήγηση της αντιυπερτασικής θεραπείας μπορεί να γίνει αποκλειστικά με βάση τις μετρήσεις της ΑΠ εκτός ιατρείου και ποιο το καρδιαγγειακό και συνολικό όφελος για τον ασθενή σε αυτήν την περίπτωση, παραμένει ερώτημα που χρήζει περαιτέρω μελέτης⁸.

SUMMARY

E. Champidou, V. Vaios, P. Georgianos, M. Pikilidou, P. Zebekakis

Home blood pressure measurements for the diagnosis and treatment of hypertension in patients with chronic kidney disease

Arterial Hypertension 2021; 30: 246-252.

Chronic Kidney Disease (CKD) and Arterial Hypertension (HTN) are two clinical conditions that go hand in hand. The pathophysiology of HTN is complex and involves multiple factors, including the renal retention of sodium, the expansion of extracellular volume, the overactivity of the sympathetic nervous system and the activation of hormone systems including the renin

-angiotensin- aldosterone axis. Following the publication of the SPRINT trial the therapeutic targets for HTN have become stricter for the general population and particularly the patients with CKD, as it has become clear that maintaining lower levels of blood pressure offers a reduction in cardiovascular risk and total morbidity and mortality but the intensified lowering of the blood pressure has no proven renoprotective benefit. The basis of the diagnosis and therapeutic monitoring of HTN is still the measurement of blood pressure in the office (OBP), yet out of office blood pressure measurements are a valuable source of information for the diagnosis and management of hypertensive patients. The wide availability of validated blood pressure monitors for home use makes measuring blood pressure at home (HBPM) readily available for an increasing portion of the population. More randomized clinical trials are required, especially for the group of patients with hypertension and CKD, in order to be determined whether HBPM is superior to office blood pressure measurements in guiding therapeutic decisions.

Key-words: home blood pressure measurements, chronic kidney disease, hypertension, blood pressure

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bakris GL, Ritz E, Guillemet A, Couser W, Beerkens P, Reiser T, et al. The message for world kidney day 2009: Hypertension and kidney disease: A marriage that should be prevented. *J Clin Hypertens* 2009; 11(3): 144-7.
2. Judd E, Calhoun DA. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis* 2015; 22(2): 116-22.
3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Himmelfarb CD, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): 1269-324.
4. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. *American Journal of Kidney Diseases* 2019; 74(1): 120-31.
5. Georgianos PI, Agarwal R. Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Prevalence, Treatment Particularities, and Research Agenda. *Current Hypertension Reports*. 2020;22(10).
6. Georgianos PI, Agarwal R. Hypertension in Chronic Kidney Disease (CKD): Diagnosis, Classification, and Therapeutic Targets. *American Journal of Hypertension* 2020; 34(4): 318-26.
7. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015 Nov 26; 373(22): 2103-16.
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2018; 36(10): 1953-2041.

9. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol* 2020 May 1; 36(5): 596-624.
10. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2021 Mar 1; 99(3): S1-S7.
11. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW, et al. The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease. *N Engl J Med* 1994 Jan 15; 330(13): 877-84.
12. Wright JT, Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *J Am Med Assoc* 2002 Nov 20; 288(19): 2421-31.
13. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G, Ganeva M, Ene-Iordache B, Turturro M, et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): Multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005 Mar 12; 365(9463): 939-46.
14. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021 Jul 1; 39(7): 1293-302.
15. Wohlfahrt P, Cifkova R, Krajcoviechova A, Sulc P, Bruthans J, Linhart A, et al. Unattended automated office blood pressure measurement. Does it differ from office blood pressure? Insight from a random population sample. *J Hypertens* 2019 Jul; 37:e67.
16. Pappacogli M, Di Monaco S, Perlo E, Burrello J, D'Ascenzo F, Veglio F, et al. Comparison of automated office blood pressure with office and out-of-office measurement techniques. *J Hypertens* 2019 Jul; 37: e300.
17. Kollias A, Stambolliu E, Kyriakoulis K, Gravvani A, Stergiou GS. Unattended versus attended automated office blood pressure using the same device and protocol. Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2019 Jul; 37: e44.
18. Kalogeropoulos P, Kollias A, Gkatzia N, Zarnavalou C, Stergiou GS. Unattended versus attended automated office blood pressure using the same device and protocol. *J Hypertens* 2019 Jul; 37: e192-3.
19. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Agarwal R, Covic A, Dekker FW, et al. Hypertension in chronic kidney disease part 1: Out-of-office blood pressure monitoring: Methods, thresholds, and patterns. *Hypertension* 2016; 67(6): 1093-101.



*Υγιείς και μη υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς. Ο ρόλος του λιπώδους ιστού.

**Μ. Βέλλιου
Α. Φώτσαλη
Θ. Αναστασίου
Ι. Μπαρμπετσάς**

**Ευτ. Μιχαλάκη
Η. Σανίδας
Δ. Παπαδόπουλος**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς δεν έχουν εμφανείς καρδιομεταβολικές επιπλοκές και διατρέχουν μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ο λιπώδης ιστός ενδεχομένως να εμπλέκεται σε αυτή τη διαδικασία μέσω της παραγωγής ορμονών, των επανομαζόμενων λιποκινών. Σκοπός της μελέτης ήταν να συγκριθούν τα επίπεδα των καρδιοπροστατευτικών (ομεντίν-1, αδιπονεκτίνη) και μη καρδιοπροστατευτικών λιποκινών (βισφατίνη, ρεζιστίνη, χεμερίνη) σε 100 μεταβολικά υγιείς και 100 μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους ασθενείς. Ως παχύσαρκοι ορίστηκαν εκείνοι με δείκτη μάζας σώματος $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Μεταβολικά υγιείς χαρακτηρίστηκαν όσοι πληρούσαν ≤ 2 από τα ακόλουθα κριτήρια: (1) περίμετρος μέσης $\geq 102 \text{ cm}$ για τους άνδρες ή $\geq 88 \text{ cm}$ για τις γυναίκες, (2) τριγλυκερίδια $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ή λήψη θεραπείας λόγω υπερτριγλυκεριδαιμίας, (3) HDL χοληστερόλη $< 40 \text{ mg/dl}$ στους άνδρες ή $< 50 \text{ mg/dl}$ στις γυναίκες ή λήψη θεραπείας λόγω χαμηλής HDL χοληστερόλης, (4) συστολική αρτηριακή πίεση $\geq 130 \text{ mmHg}$ ή διαστολική αρτηριακή πίεση $\geq 85 \text{ mmHg}$ ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής και (5) γλυκόζη νηστείας $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ή λήψη αντιδιαβητικής αγωγής. Μεταβολικά μη υγιείς θεωρήθηκαν εκείνοι με ≥ 3 από τα ανωτέρω κριτήρια. Οι λιποκίνες μετρήθηκαν με τη μέθοδο Elisa. Η ομεντίν-1 και η αδιπονεκτίνη ήταν υψηλότερες στους μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους, ενώ η βισφατίνη, η ρεζιστίνη και η χεμερίνη ήταν χαμηλότερες. Στατιστικές σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν μόνο για την ομεντίν-1, τη βισφατίνη και τη ρεζιστίνη. Εν κατακλείδι, στους υγιείς παχύσαρκους ασθενείς η καρδιοπροστατευτική λιποκίνη ομεντίν-1 ήταν αυξημένη, ενώ οι μη καρδιοπροστατευτικές λιποκίνες βισφατίνη και ρεζιστίνη ήταν μειωμένες καταδεικνύοντας τον πιθανό προγνωστικό ρόλο του λιπώδους ιστού στην ταξινόμηση των παχύσαρκων ασθενών ως χαμηλού ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

 **Λέξεις-κλειδιά:** λιπώδης ιστός, λιποκίνες, αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, παχυσαρκία

Η παχυσαρκία συχνά συνδυάζεται με την εκδήλωση διαφόρων μεταβολικών διαταραχών, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η δυσλιπιδαιμία και το μεταβολικό σύνδρομο, που αυξάνουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ωστόσο, ορισμένοι παχύσαρκοι ασθενείς θεωρούνται χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και χαρακτηρίζονται ως μεταβολικά υγιείς. Πρόκειται κατά κύριο λόγο για ασθενείς που πληρούν ≤ 2 από τα κριτήρια του με-

ταβολικού συνδρόμου και η εκτιμώμενη επίπτωση αυτής της κλινικής οντότητας κυμαίνεται από 6% έως 38,4% σε διαφορετικούς πληθυσμούς¹⁻³.

Παράλληλα, ο λιπώδης ιστός δεν θεωρείται πλέον μόνο μια δεξαμενή ενέργειας με μόνη λειτουργία τη θερμομόνωση. Έχει αποδειχτεί ότι αποτελεί ένα ξεχωριστό ενδοκρινές όργανο, που εκκρίνει ορμόνες, γνωστές ως λιποκίνες, οι οποίες ρυθμίζουν τη λειτουργία διαφόρων συστημάτων μεταξύ των οποίων και του καρδιαγγειακού. Μέχρι σήμερα έχει

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης. Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Λαϊκό»

✉ **Αλληλογραφία:** Ηλίας Σανίδας, MD, PhD, FACC, FESC, ESH specialist, Επεμβατικός Καρδιολόγος, Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΑ «Λαϊκό», Αγίου Θωμά 17, 11527, Αθήνα • e-mail: easanidas@yahoo.gr

ταυτοποιηθεί μια πληθώρα λιποκινών και αναλόγως της δράσης τους στο καρδιαγγειακό σύστημα ταξινομούνται ως καρδιοπροστατευτικές (ομεντίνη-1, αδιπονεκτίνη) ή μη καρδιοπροστατευτικές (βισφατίνη, ρεξιστίνη, χεμερίνη). Γνωρίζοντας ότι η παρουσία φλεγμονής στον λιπώδη ιστό αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ παχυσαρκίας και μεταβολικών διαταραχών, ενδεχομένως η έκκριση των λιποκινών να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία του μεταβολικού συνδρόμου και ως εκ τούτου, στην εμφάνιση ενός μεταβολικά υγιούς ή μη υγιούς φαινοτύπου σε έναν παχύσαρκο ασθενή⁴.

Σκοπός της τρέχουσας εργασίας ήταν να προσδιοριστούν τα επίπεδα των λιποκινών, και ειδικότερα της ομεντίνης-1, της αδιπονεκτίνης, της βισφατίνης, της ρεξιστίνης και της χεμερίνης, σε μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς και να συγκριθούν με τα αντίστοιχα μεταβολικά μη υγιών παχύσαρκων ασθενών.

Συνολικά μελετήθηκαν 200 παχύσαρκοι ασθενείς που επισκέφτηκαν το Κέντρο Αρτιστείας Υπέρτασης του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό». Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), καρδιακής ανεπάρκειας, μυοκαρδιοπάθειας, βαλβιδικής καρδιακής νόσου, ρευματικής καρδιακής νόσου, χρόνιας νεφρικής νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Όλοι οι συμμετέχοντες ή, σε περίπτωση αδυναμίας αυτών, οι συγγενείς τους ενημερώθηκαν για τη μελέτη και έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους πριν συμπεριληφθούν σε αυτή. Το κλινικό πρωτόκολλο εναρμονίστηκε με τις προϋποθέσεις που τίθενται από τη Διακήρυξη του Ελσίνκι της Παγκόσμιας Ιατρικής Ένωσης και έλαβε έγκριση από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου.

Ως παχύσαρκοι ορίστηκαν ασθενείς με δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$. Ως μεταβολικά υγιείς θεωρήθηκαν εκείνοι που πληρούσαν ≤ 2 από τα ακόλουθα κριτήρια: (1) περιφέρεια μέσης $\geq 102 \text{ cm}$ για τους άνδρες ή $\geq 88 \text{ cm}$ τις γυναίκες, (2) τριγλυκερίδια $\geq 150 \text{ mg/dl}$ ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής για υπερτριγλυκεριδαιμία, (3) HDL χοληστερόλη $< 40 \text{ mg/dl}$ σε άνδρες ή $< 50 \text{ mg/dl}$ σε γυναίκες ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής λόγω μειωμένης HDL χοληστερόλης, (4) συστολική αρτηριακή πίεση $\geq 130 \text{ mmHg}$ ή διαστολική αρτηριακή πίεση $\geq 85 \text{ mmHg}$ ή λήψη αντιυπερτασικής φαρμακευτικής αγωγής και (5) γλυκόζη νηστείας $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ή λήψη φαρμακευτικής αγωγής λόγω σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Αντιθέτως, μεταβολικά μη υγιείς χαρακτηρίστηκαν εκείνοι που πληρούσαν ≥ 3 από τα

ανωτέρω κριτήρια⁵. Τα επίπεδα των λιποκινών μετρήθηκαν με τη μέθοδο Elisa.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά του υπό μελέτη πληθυσμού, όπως και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών αναλύσεων παρατίθενται στον Πίνακα 1. Η ομεντίνη-1 και η αδιπονεκτίνη ήταν αυξημένες στους μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς συγκριτικά με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους, ενώ η βισφατίνη, η ρεξιστίνη και η χεμερίνη ήταν μειωμένες. Ωστόσο, στατιστικώς σημαντικές ήταν οι διαφορές μόνο για την ομεντίνη-1, τη βισφατίνη και τη ρεξιστίνη. Καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά αναφορικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου δεν παρατηρήθηκε.

Η λιποκίνη ομεντίνη-1 ασκεί καρδιοπροστατευτική δράση και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, κολπική μαρμαρυγή και ΣΝ^{4,6}. Σε μια συγχρονική (cross-sectional) μελέτη που συμπεριέλαβε 300 γυναίκες, η ομεντίνη-1 ήταν αυξημένη στις μεταβολικά υγιείς υπέρβαρες και παχύσαρκες ασθενείς, ακόμη και μετά από τροποποίηση ως προς την ηλικία, το βάρος και το φύλο. Εντούτοις, δεν παρατηρήθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ αυτής της ορμόνης του λιπώδους ιστού και του μεταβολικού προφίλ στην υποομάδα των ασθενών με φυσιολογικό σωματικό βάρος⁷. Στην παρούσα ερευνητική εργασία, οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς είχαν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ομεντίνης-1 σε σχέση με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους επιβεβαιώνοντας την υπόθεση ότι οι ασθενείς αυτοί είναι χαμηλότερου καρδιαγγειακού κινδύνου.

Από την άλλη πλευρά, η βισφατίνη και η ρεξιστίνη θεωρούνται μη καρδιοπροστατευτικές λιποκίνες. Συμμετέχουν στη διαδικασία της φλεγμονής, ενώ η δράση τους είναι επιβλαβής για το καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς συμβάλλουν στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αλλά και την ενεργοποίηση και συσσώρευση των μονοκυττάρων/μακροφάγων. Υψηλά επίπεδα έχουν καταγραφεί σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη και κολπική μαρμαρυγή^{4,8}. Σε μία μελέτη 265 γυναικών με ΔΜΣ $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, η συγκέντρωση της ρεξιστίνης στο πλάσμα ήταν χαμηλότερη στις μεταβολικά υγιείς ασθενείς σε σχέση με τις μεταβολικά μη υγιείς ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, τα επίπεδα της λιποκίνης δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ μεταβολικά υγιών παχύσαρκων και ασθενών με φυσιολογικό σωματικό βάρος⁹. Στην τρέχουσα μελέτη,

Πίνακας 1. Τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών αναλύσεων στον υπό μελέτη πληθυσμό

Κλινικά χαρακτηριστικά	Μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι (n = 100)	Μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκοι (n = 100)	p-value
Ηλικία (έτη)	60,6 ± 8,1	62,9 ± 9,9	0,8
Άρρεν φύλο	56	59	0,2
Περίμετρος μέσης (cm)	102 ± 9,9	105,3 ± 9,8	0,4
Ύψος (m)	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1	0,9
Βάρος (kg)	97,5 ± 17,7	100,6 ± 17,6	0,6
ΔΜΣ (kg/m ²)	33,4 ± 3,0	34,4 ± 3,6	0,3
ΣΑΠ (mmHg)	120,6 ± 8,4	128,1 ± 9,8	0,4
ΔΑΠ (mmHg)	75,7 ± 6,7	80,6 ± 4,2	0,5
Κάπνισμα	35	33	0,7
Σακχαρώδης διαβήτης	20	23	0,3
Αρτηριακή υπέρταση	27	35	0,1
Δυσλιπιδαιμία	14	17	0,3
Εργαστηριακές αναλύσεις			
HbA1c (%)	5,6 ± 0,4	5,8 ± 0,6	0,5
Chol (mg/dl)	182,5 ± 18,6	161,6 ± 43,1	0,08
LDL-C (mg/dl)	109,7 ± 17,8	92,7 ± 31,4	0,06
Λιποκίνες			
Ομεντίνη-1 (pg/ml)	13.932,9 ± 3.869,6	11.721,6 ± 3.265,2	0,04
Αδιπονεκτίνη (ng/ml)	140,1 ± 16,4	137,7 ± 16,9	0,3
Βισφατίνη (ng/ml)	1,3 ± 1,0	2,1 ± 0,8	0,01
Ρεισιστίνη (pg/ml)	1.581,1 ± 1.046,6	2.656,8 ± 1.935,4	0,03
Χεμερίνη (ng/ml)	21,5 ± 20,3	24,6 ± 28,0	0,4

ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, HbA1c: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, Chol: Χοληστερόλη, LDL-C: LDL Χοληστερόλη

τα επίπεδα της βισφατίνης και της ρεζιστίνης ήταν στατιστικώς σημαντικά μειωμένα στους μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της παραδοχής ότι η παχυσαρκία που δεν συνοδεύεται από μεταβολικές διαταραχές πιθανόν να αποτελεί μία καλοήγη κατάσταση.

Η αδιπονεκτίνη είναι μια αντιφλεγμονώδης ορμόνη του λιπώδους ιστού που δρα προστατευτικά έναντι της αθηρωμάτωσης. Είναι μειωμένη σε ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή αθηροσκλήρωση. Τα επίπεδά της στον ορό των ασθενών είναι τόσο χαμηλότερα όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της γλυκόζης. Υψηλή συγκέντρωση αδιπονεκτίνης έχει παρατηρηθεί σε μεταβολικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους^{9,10}. Αντιθέτως, η χεμερίνη προάγει τη φλεγμονή. Είναι μειωμένη σε μεταβολικά υγιείς ασθενείς και αυξημένη σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο^{4,11}. Η παρούσα εργασία έδειξε ότι η αδιπονεκτίνη ήταν υψηλότερη στους μεταβο-

λικά υγιείς παχύσαρκους ασθενείς σε σχέση με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους, ενώ αντίθετα η χεμερίνη ήταν ελαττωμένη. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την άποψη ότι οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς είναι χαμηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η παχυσαρκία χαρακτηρίζεται από την παρουσία μιας χρόνιας, βραδέως εξελισσόμενης φλεγμονώδους διεργασίας στον λιπώδη ιστό, η οποία οδηγεί σε δυσλειτουργία των λιποκυττάρων. Ταυτόχρονα, η αύξηση του λιπώδους ιστού προκαλεί υπερτροφία των λιποκυττάρων και δημιουργεί συνθήκες τοπικής υποξίας, που με τη σειρά τους πυροδοτούν την έκκριση μιας πληθώρας λιποκινών με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι ασθενείς έχει φανεί ότι έχουν χαμηλότερα επίπεδα σπλαχνικού λιπώδους ιστού, τριγλυκεριδίων, γλυκόζης νηστείας, υψηλής ευαισθησίας C αντιδρώσας πρωτεΐνης (hsCRP), ιντερλευκίνης-6 (IL-6), αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-

1 και παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), συγγκριτικά με τους μεταβολικά μη υγιείς παχύσαρκους. Ως εκ τούτου, οι μεταβολικά υγιείς παχύσαρκοι έχουν ηπιότερη φλεγμονή, γεγονός που δρα προστατευτικά έναντι της εκδήλωσης των μεταβολικών διαταραχών και παράλληλα σχετίζεται με μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο¹².

Εν κατακλείδι, τα υψηλά επίπεδα της ομεντίνης-1 σε συνδυασμό με τα χαμηλά επίπεδα της βισφατίνης και της ρεξιστίνης στους υγιείς παχύσαρκους ασθενείς θα μπορούσαν εν μέρει να δικαιολογήσουν τον μικρότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ασθενών. Η παρατήρηση αυτή καταδεικνύει τον δυνητικό προγνωστικό ρόλο του λιπώδους ιστού στην ταξινόμηση των παχύσαρκων ασθενών ως χαμηλού ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

SUMMARY

M. Velliou, A. Fotsali, Th. Anastasiou, Ef. Michalaki, E. Sanidas, D. Papadopoulos, J. Barbetseas

Healthy and Non Healthy Obese Patients. The role of adipose tissue.

Arterial Hypertension 2021; 30: 253-256.

Metabolically healthy obesity (MHO) is a benign condition commonly associated with lower cardiovascular (CV) risk. Adipose tissue might be implicated in this condition through bioactive hormones, so-called adipokines. The aim of this study was to compare cardioprotective (omentin-1, adiponectin) and non-cardioprotective (visfatin, resistin, chemerin) adipokines in 100 MHO versus 100 metabolically unhealthy obese (MUO) patients. Obesity was defined as body mass index ≥ 30 kg/m². MHO patients had ≤ 2 of the following criteria: (1) waist circumference ≥ 102 cm in males or ≥ 88 cm in females, (2) triglycerides ≥ 150 mg/dl or treatment for this abnormality, (3) HDL < 40 mg/dl in males or < 50 mg/dl in females or treatment for this abnormality, (4) systolic blood pressure ≥ 130 mmHg or diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg or treatment for hypertension and (5) fasting glucose ≥ 100 mg/dl or treatment for type 2 diabetes mellitus. MUO patients had ≥ 3 of the above criteria. Adipokines were measured by the Elisa method. Omentin-1 and adiponectin were increased in MHO patients whereas visfatin, resistin and chemerin were decreased. Statistically significant differences were observed only for omentin-1, visfatin and resistin. To conclude, in healthy obese patients, cardioprotective omentin-1 was higher while non-cardioprotective visfatin and resistin were lower. This highlights a potential prognostic role of adipose tissue in classifying obese patients at decreased CV risk.

Key-words: adipose tissue, adipokines, hypertension, cardiovascular risk, obesity

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Ryoo JH, Park SK, Ye S, Choi JM, Oh CM, Kim SY, Shin JY, Park JH, Hong HP, Ko TS. Estimation of risk for diabetes according to the metabolically healthy status stratified by degree of obesity in Korean men. *Endocrine* 2015; 50: 650-8.
2. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019; 129: 3978-89.
3. Velho S, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Marques-Vidal P. Metabolically healthy obesity: different prevalences using different criteria. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64: 1043-51.
4. Smekal A, Vaclavik J. Adipokines and cardiovascular disease: A comprehensive review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2017; 161: 31-40.
5. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
6. Velliou M, Sanidas E, Papadopoulos D, Iliopoulos D, Mantzourani M, Toutouzas K, Barbetseas J. Adipokines and atrial fibrillation: The important role of apelin. *Helvetic J Cardiol* 2021; 62: 89-91.
7. Alizadeh S, Mirzaei K, Mohammadi C, Keshavarz SA, Maghbooli Z. Circulating omentin-1 might be associated with metabolic health status in different phenotypes of body size. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61: 567-74.
8. Romacho T, Sanchez-Ferrer CF, Peiro C. Visfatin/Nampt: an adipokine with cardiovascular impact. *Mediators Inflamm* 2013; 2013: 946427.
9. Bik W, Ostrowski J, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Bialkowska M, Martynska L, Baranowska B. Adipokines and genetic factors in overweight or obese but metabolically healthy Polish women. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 497-506.
10. Sanidas E.; Velliou M.; Papadopoulos D.; Iliopoulos D.; Barbetseas J.: Healthy and non healthy obese patients. The truth lies in the adipose tissue. *Eur J Intern Med* 2020: 133-4.
11. Ctoi AF, Parvu AE, Andreicut AD, Mironiuc A, Crciun A, Ctoi C, Pop ID: Metabolically Healthy versus Unhealthy Morbidly Obese: Chronic Inflammation, Nitro-Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Nutrients* 2018, 10.
12. Phillips CM, Perry IJ. Does inflammation determine metabolic health status in obese and nonobese adults? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: E1610-9.



Ασθενής με κεντρική παραλλαγή συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας

**Ν. Τσούτσουρα
Αικ. Λύκκα**

**Σ. Σπηλιοπούλου
Ευ. Μανιός**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αντίθεση με το κλασικό σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ), περίπου 4% των περιστατικών παρουσιάζει μία άτυπη παραλλαγή του ΣΟΑΕ (κεντρική παραλλαγή), στην οποία παρουσιάζονται οιδηματώδεις αλλαγές στα βασικά γάγγλια, στον θάλαμο, στην παρεγκεφαλίδα και στη γέφυρα. Η παρουσίαση αφορά ασθενή, με στομικό αναμνηστικό υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και νεφρικής ανεπάρκειας, με προοδευτικά επιδεινούμενα επεισόδια σύγχυσης και αστάθεια βάδισης. Η ασθενής παρουσίαζε υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης με μεγάλες διακυμάνσεις αυτής. Στην MRI εγκεφάλου διαπιστώθηκε αυξημένης έντασης σήμα στη γέφυρα, την παρεγκεφαλίδα, τον μεσεγκέφαλο και την εν τω βάθει λευκή ουσία. Τα ευρήματα αυτά υποχώρησαν την 9^η ημέρα νοσηλείας μετά από ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και τη διενέργεια αιμοκάθαρσης. Περιστατικά κεντρικού ΣΟΑΕ πρέπει να αναφέρονται, τόσο λόγω της σπανιότητας, όσο και γιατί η απεικόνιση στην MRI εγκεφάλου μπορεί να μимηθεί πολλές άλλες παθολογικές οντότητες, με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση και διαχείρισή τους.

 **Λέξεις-κλειδιά:** εγκεφαλοπάθεια, κεντρική παραλλαγή, σύγχυση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (ΣΟΑΕ) περιγράφεται ως ένα κλινικο-απεικονιστικό σύνδρομο, του οποίου τα κυριότερα απεικονιστικά ευρήματα στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου αποτελούν συμμετρικές, οιδηματώδεις αλλαγές στις βρεγματικές και ινιακές περιοχές του φλοιού και της υποφλοιώδους λευκής ουσίας¹. Το ΣΟΑΕ συνήθως προκαλείται δευτεροπαθώς στο πλαίσιο μη ελεγχόμενης υπέρτασης, λήψης ανοσοκατασταλτικής και αντινεοπλασματικής θεραπείας, εκλαμψίας/προεκλαμψίας, ουραιμίας λόγω νεφρικής ανεπάρκειας, συστηματικού ερυθριματώδους λύκου ή σήψης². Παρ'όλο που ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός του ΣΟΑΕ παραμένει ασαφής, θεωρείται ότι συμμετέχει η δυσλειτουργία της εγκεφαλικής αυτορρύθμισης στις διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ)^{3,4}. Η διαταραχή του ΑΕΦ επιτρέπει την αιματογενή διά-

χυση ουσιών στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, καταλήγοντας μακροπρόθεσμα σε περιοχές οιδήματος και δυσλειτουργίας^{4,5}. Στο ΣΟΑΕ προσβάλλονται συνήθως οι βρεγματικές και ινιακές περιοχές του φλοιού και ακολούθως ο μετωπιαίος λοβός, η κάτω κροταφική έλικα και η παρεγκεφαλίδα¹. Μια πιθανή εξήγηση στο γιατί προσβάλλονται τόσο συχνά αυτές οι περιοχές είναι η έλλειψη συμπαθητικής νεύρωσης και επομένως η μειωμένη ικανότητα ρύθμισης της αιμάτωσης σε καταστάσεις υψηλής αρτηριακής πίεσης³. Συνήθως οι ασθενείς παρουσιάζουν άτυπη συμπτωματολογία, όπως κεφαλαλγία, διαταραχές οράσεως, πάρεση, ναυτία, διαταραχές επιπέδου συνείδησης και επιληπτικές κρίσεις¹. Τα συμπτώματα και τα ακτινολογικά ευρήματα του ΣΟΑΕ βελτιώνονται σημαντικά έπειτα από την άρση του αρχικού αιτίου.

Ωστόσο, περίπου 4% των περιστατικών παρουσιάζει μία άτυπη παραλλαγή του ΣΟΑΕ (κεντρική παραλλαγή), στην οποία οι βρεγματικές και ινιακές

περιοχές καθώς και η υποφλοιώδης λευκή ουσία δεν προσβάλλονται. Αντιθέτως παρουσιάζονται οιδηματώδεις αλλαγές στα βασικά γάγγλια, στον θάλαμο, στην παρεγκεφαλίδα και στη γέφυρα². Σε μελέτη που συμμετείχαν 124 ασθενείς με ΣΟΑΕ, μόνο 5 εμφάνισαν αποκλειστική συμμετοχή αυτών των δομών, με διατήρηση των φλοιωδών περιοχών που συναντώνται στο κλασικό ΣΟΑΕ.² Όλοι οι ασθενείς με άτυπη παραλλαγή ΣΟΑΕ είχαν ιστορικό υπέρτασης, δύο λάμβαναν επιπρόσθετα κυκλοσπορίνη και μια παρουσίαζε προεκλαμψία.

Το περιστατικό που θα παρουσιάσουμε αφορά μια γυναίκα, 56 ετών, με ιστορικό μη ελεγχόμενης υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη και χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας που προσήλθε με σύγχυση, αστάθεια βάδισης και κόπωση, ύστερα από επεισόδιο πτώσης εξ ιδίου ύψους. Το περιβάλλον της ασθενούς αναφέρει την πολύχρονη προσπάθειά της για ρύθμιση της αρτηριακής της πίεσης, χωρίς να έχει βρεθεί η κατάλληλη αντιυπερτασική θεραπεία.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Γυναίκα, 56 ετών, με ατομικό αναμνηστικό υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου προσέρχεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, με προοδευτικά επιδεινούμενα επεισόδια σύγχυσης, αστάθεια βάδισης και αίσθημα κόπωσης, ύστερα από επεισόδιο συγκοπής και πτώσης εξ ιδίου ύψους, προ 7ημέρου. Κατά την είσοδό της είχε κλίμακα κώματος Γλασκώβης 13/15 και διενεργήθηκαν εξετάσεις για αποκλεισμό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η αξονική τομογραφία (CT) εγκεφάλου, το υπερηχογράφημα καρωτίδων και το ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν παρουσίασαν σημαντικά ευρήματα. Αξιοσημείωτο ήταν ότι η ασθενής παρουσίαζε αρτηριακή πίεση 185/98 mmHg. Επιπλέον, η νεφρική της λειτουργία ήταν επιδεινωμένη, με κρεατινίνη 3,7 mg/dl και ουρία αίματος 184 mg/dl. Η ασθενής λάμβανε τακτικά αντιυπερτασική αγωγή, με φουροσεμίδα 40 mg δύο φορές ημερησίως, μοξιονιδίνη 0,4 mg μία φορά ημερησίως και νιφεδιπίνη 60 mg βραδείας αποδέσμευσης μία φορά ημερησίως, δίχως να έχει επιτύχει ρύθμιση της αρτηριακής της πίεσης.

Κατά την κλινική εξέταση, η ασθενής ήταν υπνηλική και συγχυτική, αλλά ήταν ικανή να εκτελέσει απλές εντολές. Οι κόρες ήταν συμμετρικές και αντιδρούσαν στο φως. Δεν παρουσίαζε εστιακά νευρολογικά ελλείμματα στο πρόσωπο και στα άκρα. Δεν παρουσίαζε πτερυγοειδή τρόμο και είχε φυσιολογικά τενόντια αντανάκλαστικά. Οι καρδιακοί τόνοι

ήταν φυσιολογικοί και είχε φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα. Λόγω της υπνηλίας που παρουσίαζε κατά την εισαγωγή δεν ήταν εφικτή η εξέταση του τρόπου βάδισης. Η MRI εγκεφάλου, σε αντίθεση με την CT, ανέδειξε παθολογικά ευρήματα (Εικόνα 1). Στη FLAIR ακολουθία της MRI, η γέφυρα παρουσίαζε αυξημένης έντασης σήμα, ενδεικτικό οιδηματώδους αλλαγής, όπως και τμήματα της παρεγκεφαλίδας, του μεσεγκεφάλου και της εν τω βάθει λευκής ουσίας. Στη μαγνητική τομογραφία σταθμισμένης διάχυσης DWI-MRI δεν παρατηρήθηκε αυξημένης έντασης σήμα, αποκλείοντας ένα οξύ έμφρακτο. Πραγματοποιήθηκε οσφυονωτιαία παρακέντηση και ανάλυση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, η οποία δεν ανέδειξε λευκοκύτταρα, με συγκέντρωση γλυκόζης 30 mg/dl, ελαφρώς αυξημένες πρωτεΐνες 46 mg/dl και αλβουμίνη 22 mg/dl. Η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης για ιούς (ερπητοϊοί, δυτικού Νείλου, ηπατίτιδες) στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό ήταν αρνητική, όπως και η χρώση κατά gram. Η διαφορική διάγνωση αρχικά συμπεριελάμβανε την ουραιμική εγκεφαλοπάθεια, την κεντρική γεφυρική μυελινολύση και το ΣΟΑΕ.

Κατά τις δύο πρώτες μέρες νοσηλείας, η αρτηριακή πίεσης της ασθενούς παρουσίαζε έντονη διακύμανση, με τη συστολική να ανευρίσκεται από 106 έως 187 mmHg και τη διαστολική από 58 έως 99 mmHg. Στην προσπάθεια ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, προστέθηκαν στην αντιυπερτασική αγωγή της ασθενούς φαρμακευτικές ουσίες όπως βαλσαρτάνη και καρβεδιλόλη, χωρίς αποτέλεσμα. Έτσι η ασθενής, τη 2^η ημέρα νοσηλείας, καθώς η κλινική της εικόνα δεν παρουσίαζε βελτίωση και η κρεατινίνη και η ουρία εξακολούθουσαν να επιδεινώνονται (4,6 mg/dl και 225 mg/dl αντίστοιχα), υπεβλήθη σε αιμοκάθαρση.

Την 4^η ημέρα νοσηλείας, η αρτηριακή της πίεση παρουσίασε πτώση σε επίπεδα <140/90 mmHg και η ασθενής παρουσίασε βελτίωση της εγρήγορσής της, με κλίμακα κώματος Γλασκώβης 15/15 και ήταν ικανή να συνομιλήσει κατάλληλα. Η FLAIR ακολουθία, την 9^η ημέρα νοσηλείας, ανέδειξε βελτίωση των προσβεβλημένων με αυξημένης έντασης σήμα περιοχών, σε σύγκριση με την απεικόνιση κατά την πρώτη ημέρα νοσηλείας (Εικόνα 1). Η ασθενής εξήλθε με αρτηριακή πίεση 129/68 mmHg, κρεατινίνη 2,5 mg/dl και ουρία 101 mg/dl.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανάδειξη περιστατικών κεντρικής παραλλαγής ΣΟΑΕ είναι εξαιρετικά σημαντική καθώς η λανθα-

σμένη διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη κατάλληλης θεραπείας, ή σε χειρότερες περιπτώσεις να οδηγήσει σε λανθασμένη θεραπεία. Τα ευρήματα στην MRI εγκεφάλου σε κεντρική παραλλαγή ΣΟΑΕ μοιάζουν με αυτά της ιογενούς εγκεφαλίτιδας στελέχους, της κεντρικής γεφυρικής μυελινολύσης, ακόμα και αυτά ενός εμφράκτου^{2,3}. Για παράδειγμα, αν το ΣΟΑΕ διαγνωστεί λανθασμένα ως ισχαιμικό έμφρακτο, η αποδεκτή υπέρταση μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω το οίδημα του παρεγχύματος. Περιστατικά κεντρικής παραλλαγής ΣΟΑΕ πρέπει, λοιπόν, να αναφέρονται, με σκοπό να αποτελέσουν κοινή ιατρική γνώση τόσο για τους ακτινολόγους, όσο και τους νευρολόγους.

Επιπρόσθετα, καθώς η ασθενής μας είχε ιστορικό χρόνιας νεφρικής νόσου (όπως αρκετοί ασθενείς με ΣΟΑΕ), τέθηκε το ερώτημα για το αν όντως έπασχε από κεντρικό ΣΟΑΕ ή από ουραιμική εγκεφαλοπάθεια. Η ουραιμική εγκεφαλοπάθεια τυπικά επηρεάζει περιοχές του φλοιού, παρ'όλο που έχει παρατηρηθεί και αποκλειστική συμμετοχή των βασικών γαγγλίων και του βασικού στελέχους, γεγονός που μιμείται το κεντρικό ΣΟΑΕ στην ακολουθία FLAIR της MRI⁶. Αν και οι παθοφυσιολογικές μεταβολές τόσο στο ΣΟΑΕ όσο και στην ουραιμική εγκεφαλοπάθεια δεν είναι πλήρως κατανοητές και τα δύο έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή του ΑΕΦ και το επακόλουθο αγγειογενές οίδημα που ανευρίσκεται στη FLAIR MRI ως αυξημένης έντασης σήμα, χωρίς ευρήματα από την DWI ακολουθία⁶. Παρ'όλο που και οι δύο παθήσεις είναι γνωστό ότι βελτιώνονται μετά από αιμοκάθαρση, θεωρούμε ότι ο κυριότερος παράγοντας που προκαλεί γεφυρικό αυξημένης έντασης σήμα, είναι η υπέρταση, με την ουραιμία πιθανότατα να προκαλεί επιδείνωση των ευρημάτων. Το γεγονός ότι η υψηλή αρτηριακή πίεση αποτελεί την πιθανότερη αιτία, αναδεικνύεται και από το ότι ενώ κατά την εισαγωγή της ασθενούς η κρεατινίνη και η ουρία ήταν παθολογικά, η ασθενής ποτέ δεν έγινε οξεωτική, ούτε εμφάνισε περικοιδή τρόπο και οι φλοιώδεις περιοχές που τυπικά προσβάλλονται στην ουραιμική εγκεφαλοπάθεια δεν είχαν επηρεαστεί. Επιπρόσθετα, όλοι οι ασθενείς που έχουν αναφερθεί με κεντρικό ΣΟΑΕ παρουσίαζαν υπέρταση, γεγονός που δεν συμβαίνει πάντα σε ασθενείς με ουραιμική εγκεφαλοπάθεια. Παρ'όλο που πιστεύουμε ότι η υπέρταση ήταν η κυρίαρχη αιτία κεντρικού ΣΟΑΕ στην ασθενή μας, ο αποκλεισμός της ουραιμικής εγκεφαλοπάθειας είναι δικαιολογημένος σε ασθενείς με σημεία εγκεφαλοπάθειας και χρόνια νεφρική νόσο, ειδικά όταν

ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης δεν οδηγεί στην κλινική τους βελτίωση.

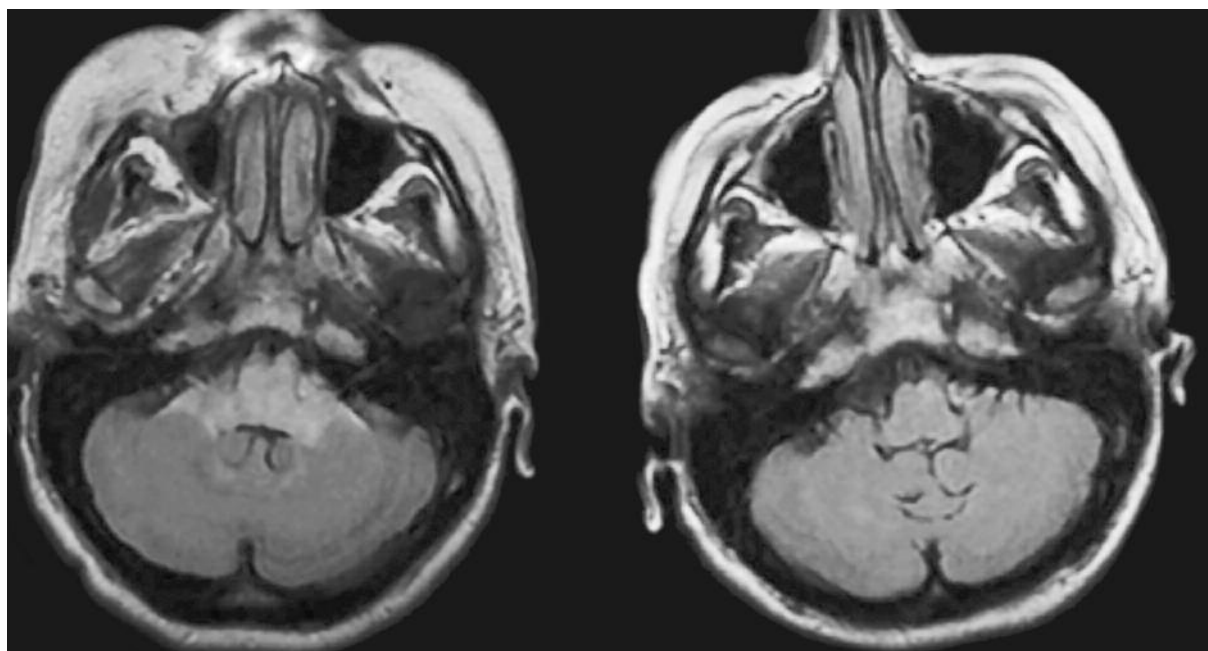
Με τα ως τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα, περιστατικά κεντρικού ΣΟΑΕ με παρουσία αγγειογενούς οιδήματος στη γέφυρα, με μερικώς επηρεασμένα βασικά γάγγλια, θάλαμο και παρεγκεφαλίδα και με συμμετοχή του μεσεγκεφάλου δεν έχουν έως τώρα αναφερθεί. Η μελέτη του Gao et al., περιέγραψε έναν ασθενή με κεντρικό ΣΟΑΕ, που παρουσίαζε, όπως η ασθενής μας, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και υπέρταση, με το αγγειογενές οίδημα, ωστόσο, να περιορίζεται εξολοκλήρου στη γέφυρα⁷. Στη μελέτη αυτή, οι Gao et al. ανέφεραν επιπλέον 6 ενδιαφέρουσες περιπτώσεις ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που παρουσιάστηκαν με ΣΟΑΕ, όλοι με γεφυρική και/ή συμμετοχή του εγκεφαλικού στελέχους και ένας αποκλειστικά με γεφυρικές αγγειογενείς μεταβολές. Επιπρόσθετα, σε δημοσίευση των McKinney et al., και οι 5 ασθενείς με κεντρικό ΣΟΑΕ εμφάνιζαν μερική γεφυρική συμμετοχή, εκ των οποίων οι δύο είχαν πρόσφατα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού (και λάμβαναν κυκλοσπορίνη) λόγω χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας². Σε αυτό το σημείο, είναι λογικό να υποθέσουμε ότι, σε ασθενείς με κεντρικό ΣΟΑΕ, η γέφυρα αποτελεί την πιο ευάλωτη σε μεταβολές, λόγω αγγειογενούς οιδήματος, περιοχή και ακόμα περισσότερο σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια νεφρική νόσο, λόγω αλβουμινουρίας και/ή αυξημένης τάσης για ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Η μεγάλη αυτή ευπάθεια της γέφυρας καθώς και το γεγονός ότι η ασθενής μας καθυστέρησε επτά ημέρες να παρουσιαστεί στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, ίσως δικαιολογεί το γιατί είχε επηρεαστεί τόσο σοβαρά η γέφυρα, σε σύγκριση με τα βασικά γάγγλια, την παρεγκεφαλίδα, τον θάλαμο και τον μεσεγέφαλο. Παρ'όλο που ο ασθενής στη μελέτη Gao έπασχε και αυτός από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια⁶, το γεγονός ότι αναζήτησε ιατρική βοήθεια μία μέρα μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ίσως να αποτελεί την αιτία που επηρεάστηκε μόνο η γέφυρα και σε περίπτωση που καθυστέρουσε να υπήρχε συμμετοχή επιπρόσθετων τυπικών περιοχών του κεντρικού ΣΟΑΕ. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να διευκρινιστεί το αν η χρόνια νεφρική νόσος σχετίζεται σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο γεφυρικής συμμετοχής σε ασθενείς που παρουσιάζονται με κεντρικό ΣΟΑΕ.

Επιπλέον, στο ENY της ασθενούς μας διαπιστώθηκε ελαφρώς αυξημένη τιμή πρωτεΐνης, φυσιολογική τιμή αλβουμίνης και απουσία λευκών αιμοσφαιρίων. Αντιθέτως τα αποτελέσματα προηγούμε-

νων μελετών έδειξαν ότι η υψηλή συγκέντρωση αλβουμίνης στο ENY, ίσως αποτελεί το συχνότερο εύρημα σε ασθενείς με ΣΟΑΕ, χωρίς αυτό να αποτελεί κριτήριο διάγνωσης^{3,8,9}. Η συμμετοχή στο ΣΟΑΕ κεντρικών περιοχών του εγκεφάλου και η αυξημένη αλβουμίνη στο ENY, ίσως συμβαίνουν στο πλαίσιο αυξημένης διαπερατότητας των μικρών αγγείων αυτής της περιοχής και ακολούθως μεγαλύτερης διαρροής πρωτεϊνών στον εξωκυττάριο χώρο, σε καταστάσεις αυξημένης αρτηριακής πίεσης³. Ωστόσο, η αυξημένη ποσότητα αλβουμίνης χωρίς αύξηση λευκών αιμοσφαιρίων στο ENY, δεν απαιτείται για τη διάγνωση του ΣΟΑΕ, καθώς υπάρχουν περιστατικά κεντρικού ΣΟΑΕ χωρίς τα ανωτέρω ευρήματα^{5,7}. Τα δεδομένα για το αν αυτή η συσχέτιση συνδέεται σημαντικά με κεντρικές παραλλαγές ΣΟΑΕ, είναι περιορισμένα, καθώς υπάρχουν ελάχιστες μελέτες με αναφορά στο ENY, πόσω μάλλον στην περιγραφή του κατά τη διάρκεια της νοσηλείας των ασθενών. Περιπτώσεις κεντρικού ΣΟΑΕ με αναφορά σε ευρήματα από το ENY μπορούν να επιτρέψουν μελλοντικές αναλύσεις και να οδηγήσουν σε καλύτερα δεδομένα όσον αφορά το αν η υψηλή συγκέντρωση αλβουμίνης στο ENY αποτελεί μια αληθή ένδειξη κεντρικής παραλλαγής ΣΟΑΕ.

Καταλήγοντας, το ΣΟΑΕ αποτελεί ένα κλινικο-

απεικονιστικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από οίδηματώδεις μεταβολές εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος, πιθανότατα δευτεροπαθώς, στα πλαίσια καταστάσεων όπως η υπέρταση, η λήψη ανοσοκατασταλτικής αγωγής, η εκλαμψία/προεκλαμψία και η λήψη αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Η κεντρική παραλλαγή του ΣΟΑΕ, που ανευρίσκεται σε λιγότερο από το 4% των περιστατικών, δεν επηρεάζει την υποφλοιώδη λευκή ουσία και τις βρεγματο-ινιακές περιοχές (οι οποίες προσβάλλονται στο κλασικό ΣΟΑΕ), αλλά αφορά βαθύτερες δομές, όπως τα βασικά γάγγλια, τον θάλαμο, την παρεγκεφαλίδα και τη γέφυρα, με την τελευταία να είναι πιθανότατα η περισσότερο ευπαθής. Περιστατικά κεντρικού ΣΟΑΕ πρέπει να αναφέρονται, τόσο λόγω της σπανιότητας, όσο και γιατί η απεικόνιση στην MRI μπορεί να μιμηθεί πολλές άλλες παθολογικές οντότητες. Είναι, λοιπόν, ζωτικής σημασίας η παραλλαγή αυτή να αποτελέσει κοινή γνώση για ακτινολόγους και νευρολόγους με σκοπό την έγκαιρη και κατάλληλη διαχείρισή της. Τέλος, προτείνουμε, σε μελλοντικές αναφορές ενδιαφερόντων περιστατικών κεντρικής παραλλαγής ΣΟΑΕ, να συμπεριλαμβάνεται η ανάλυση του ENY, με σκοπό να βρεθούν συγκεκριμένα ευρήματα από το ENY που να τεκμηριώνουν τη διάγνωση.



Εικόνα 1. MRI εγκεφάλου τη δεύτερη ημέρα νοσηλείας με αυξημένης έντασης σήμα στις προσβεβλημένες περιοχές (αριστερά). MRI εγκεφάλου την ένατη ημέρα νοσηλείας με βελτίωση των απεικονιστικών ευρημάτων (δεξιά).

SUMMARY

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

Patient with central variant of posterior reversible encephalopathy syndrome

Arterial Hypertension 2021; 30: 257-261.

In contrast to classic posterior reversible encephalopathy syndrome, approximately 4% of cases demonstrate an atypical variant (central posterior reversible encephalopathy syndrome), characterized by edematous changes in basal ganglia, thalami, cerebellum and pons. Our case involves a patient with a history of hypertension presented with worsening episodes of confusion and unsteady gait. During the first two days of hospitalization the patient presented elevated and highly fluctuated blood pressure values. The brain MRI showed hyperintense signaling of the pons, midbrain, cerebellum and deep white matter. After the effective treatment of arterial hypertension, the clinical status of the patient and the affected hyperintense areas were improved significantly. The central variant of posterior reversible encephalopathy syndrome is a rare condition presented with MRI findings that can mimic other forms of pathology.

Key-words: encephalopathy; central variant; confusion

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siddiqui S, Irfan ul Haq T, Rehman B, Kumar M, Iqbal N. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *JCPSP* 2012; 22: 168-170.
2. McKinney AM, Jagadeesan BD, Truwit CL. Central variant posterior reversible encephalopathy syndrome: brainstem or basal ganglia involvement lacking cortical or subcortical cerebral edema. *Am J Roentgenol* 2013; 201: 631-38.
3. Lee SW, Lee SJ. Central variant posterior reversible encephalopathy syndrome with albuminocytologic dissociation. *Case Rep Neurol* 2018; 10: 29-33.
4. Srinivasan K, Balasubramanian P, Mayilvaganan K, Kannan UN, Bilal M. Central variant of posterior reversible encephalopathy syndrome – a rare case report. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: TD01-TD2.
5. Öcek L, Sener U, Demirtas BS, Özcelik MM, Öztekin O, Zorlu Y. Central variant posterior reversible encephalopathy due to sulfasalazine: a case report. *Med Princ Pract* 2015; 24: 578-80.
6. Jia LJ, Qu ZZ, Zhang XQ, Tian YJ, Wang Y. Uremic Encephalopathy with isolated brainstem involvement revealed by magnetic resonance imaging: a case report. MR imaging findings and clinical correlation. *BMC Neurology* 2017; 17: 154.
7. Gao B, Liang H, Liu FL, et al. Isolated pons involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome in a patient with chronic renal insufficiency: case report and literature review. *Clin Neuroradiol* 2012; 22: 341-4.
8. Datar S, Singh TD, Fugate JE, et al. Albuminocytologic dissociation in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 1366-71.
9. Neeb L, Hoekstra J, Endres M, et al. Spectrum of cerebral spinal fluid findings in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol* 2016; 263: 30-4.