

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

JANUARY - APRIL 2021

Volume 30 | Number 1

Διακεκριμένοι
επιστήμονες

Επίκαιρα άρθρα

Ανασκοπήσεις
κλινικής πράξηςΠρωτότυπες
εργασίεςΕνδιαφέρουσα
περίπτωση

Ιατρείο υπέρτασης

12 *Francesco P. Carruccio*13 The "Four Imperatives" of population salt reduction
*F. Carruccio*20 Διαιτητικό νάτριο και καρδιαγγειακή νοσηρότητα/θνησιμότητα:
σχολισμός της «υπόθεσης σχήματος J»
*Χ. Τσιριμιόγκου, Κ. Καρατζή, Α. Αργύρης, Ε.Δ. Μπασδέκη, Π. Καλούδη,
Μ. Γιαννακούλια, Α.Δ. Πρωτογέρου*33 Εποχική διακύμανση της αρτηριακής πίεσης: Δεδομένα και συστάσεις
για την κλινική πράξη
*Α.Γ. Θεοδοσιάδη, Κ.Γ. Κυριακούλη, Α. Κόλλιας, Α. Ντινέρη, Γ.Σ. Στεργίου*39 Αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών
αιμοποιητικών κυττάρων: επιπολασμός, παράγοντες κινδύνου και θεραπεία
*Ε. Γαβριηλάκη, Π. Ανυφαντή, Π. Δόλγυρας, Ε. Γκαλιαγκούση*46 Αρτηριακή υπέρταση και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στην πολυκυστική
νόσο των νεφρών: παθογενετικοί μηχανισμοί πέρα από τις κύστες
*Μ.Π. Θεοδορακοπούλου, Α. Μπίνας, Β. Ράπτης, Π. Σαραφίδης*60 Φορητές συσκευές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης - Νέες προοπτικές
διαχείρισης της αρτηριακής υπέρτασης στην ψηφιακή εποχή
*Δ. Κωνσταντινίδης, Π. Ηλιάκης, Φ. Τατάκης, Ε. Σιάφη, Σ. Δρογκάρης και συν.*69 Φαινότυποι υπέρτασης σε νεαρά άτομα με βάση μετρήσεις εντός και εκτός
ιατρείου: επιπολασμός και συσχέτιση με ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων
*Α. Ντινέρη, Μ.-Ε. Ζενιώδη, Α. Κόλλιας, Γ. Σέρβος, Ι. Μωυσάκης, Α. Δεστούνης και συν.*72 Η επίδραση των περιβαλλοντικών παραμέτρων στην αρτηριακή πίεση
*Λ. Ντάλιου, Π.-Τ. Κολιώτσης, Δ. Παπαδόπουλος, Η. Σανίδας, Μ. Βέλλιου και συν.*77 Η σχέση του περιπατητικού δείκτη πρώιμης αγγειακής γήρανσης (EVAAs)
με τη διαφορική πίεση (pulse pressure) και τη βαρύτητα του αγγειακού
εγκεφαλικού επεισοδίου από την 24ωρη καταγραφή στην οξεία φάση
*Ν. Κακαλέτσης, Β. Κώτσης, Γ. Ντάιος, Χ. Μηλιώνης, Α. Καραγιαννάκη και συν.*81 Ασθενής με αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσο
*Α. Σταυράτη, Κ. Πολυμερόπουλος, Ι. Ζαρίφης*86 Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση Παθολογικής Κλινικής,
Πανεπιστημιακό ΓΝ Ηρακλείου Κρήτης (ΠαΓΝΗ)
Ι.Α. Παπαδάκης

Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ
ΠΛ. ΝΑΥΑΡΙΝΟΥ 3, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - 546 22

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

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

**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

Ιδιοκτήτης – Εκδότης

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

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:

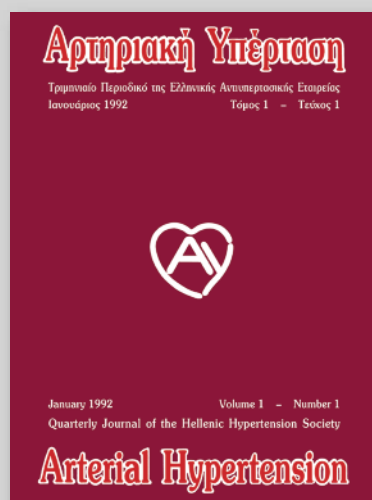
- ▶ Παρουσίαση ενός επιστήμονα του εξωτερικού με διεθνή αναγνώριση για τη συμβολή του στην έρευνα και την εκπαίδευση στην υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο από τον παραπάνω ειδικό σε σημαντικό θέμα που απασχολεί τον επιστημονικό κόσμο της υπέρτασης.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο ανασκόπησης 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.

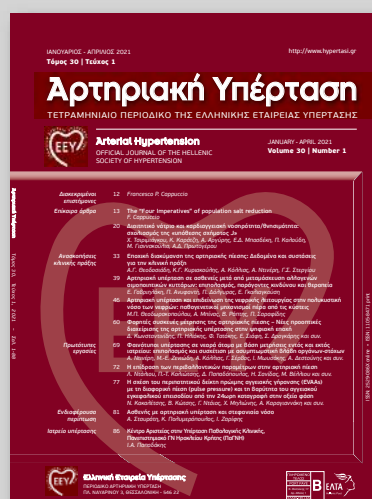
Ελπίζουμε το ανανεωμένο περιοδικό της εταιρείας μας να είναι ενδιαφέρον και χρήσιμο για τους Έλληνες γιατρούς και να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωσή τους και στην άμεση μεταφορά νεότερων δεδομένων για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2021





Αρτηριακή Υπέρταση

τόμος 30 • τεύχος 1

Περιεχόμενα

- | | | |
|------------------------------|----|---|
| Διακεκρίμενοι επιστήμονες | 12 | <i>Francesco P Carruccio</i> |
| Επίκαιρα άρθρα | 13 | The “Four Imperatives” of population salt reduction
<i>F. Carruccio</i> |
| | 20 | Διαιτητικό νάτριο και καρδιαγγειακή νοσηρότητα/θνησιμότητα: σχολιασμός της «υπόθεσης σχήματος J»
<i>Χ. Τσιριμιάγκου, Κ. Καράτζη, Α. Αργύρης, Ε.Δ. Μπασδέκη, Π. Καλούδη, Μ. Γιαννακούλια, Α.Δ. Πρωτογέρου</i> |
| Ανασκοπήσεις κλινικής πράξης | 33 | Εποχική διακύμανση της αρτηριακής πίεσης: Δεδομένα και συστάσεις για την κλινική πράξη
<i>Α.Γ. Θεοδοσιάδη, Κ.Γ. Κυριακούλη, Α. Κόλλιας, Α. Ντινέρη, Γ.Σ. Στεργίου</i> |
| | 39 | Αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων: επιπολασμός, παράγοντες κινδύνου και θεραπεία
<i>Ε. Γαβριηλάκη, Π. Ανυφαντή, Π. Δόλγυρας, Ε. Γκαλιαγκούση</i> |
| | 46 | Αρτηριακή υπέρταση και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στην πολυκυστική νόσο των νεφρών: παθογενετικοί μηχανισμοί πέρα από τις κύστες
<i>Μ.Π. Θεοδωρακοπούλου, Α. Μπίνας, Β. Ράπτης, Π. Σαραφίδης</i> |
| | 60 | Φορητές συσκευές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης – Νέες προοπτικές διαχείρισης της αρτηριακής υπέρτασης στην ψηφιακή εποχή
<i>Δ. Κωνσταντινίδης, Π. Ηλιάκης, Φ. Τατάκης, Ε. Σιάφη, Σ. Δρογκάρης, Δ. Πολύζος, Κ. Χαλμούκου, Ι. Ανδρίκου, Κ. Δημητριάδης, Κ. Θωμόπουλος, Κ. Τσιούφης</i> |
| Πρωτότυπες εργασίες | 69 | Φαινότυποι υπέρτασης σε νεαρά άτομα με βάση μετρήσεις εντός και εκτός ιατρείου: επιπολασμός και συσχέτιση με ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων
<i>Α. Ντινέρη, Μ.-Ε. Ζενιώδη, Α. Κόλλιας, Γ. Σέρβος, Ι. Μωυσάκης, Α. Δεστούνης, Α. Βαζαίου, Γ. Σ. Στεργίου</i> |
| | 72 | Η επίδραση των περιβαλλοντικών παραμέτρων στην αρτηριακή πίεση
<i>Λ. Ντάλιου, Π.-Τ. Κοιλώτσης, Δ. Παπαδόπουλος, Η. Σανίδας, Μ. Βέλλιου, Μ. Παπαδοπούλου, Ι. Μπαρμπετσάς</i> |
| | 77 | Η σχέση του περιπατητικού δείκτη πρώιμης αγγειακής γήρανσης (EVAAs) με τη διαφορική πίεση (pulse pressure) και τη βαρύτητα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από την 24ωρη καταγραφή στην οξεία φάση
<i>Ν. Κακαλέτσης, Β. Κώτσης, Γ. Ντάιος, Χ. Μηλιώνης, Α. Καραγιαννάκη, Θ. Τέγος, Χ. Σαββόπουλος, Π. Ζεμπεκάκης, Α.Ι. Χατζητόλιος</i> |
| Ενδιαφέρουσα περίπτωση | 81 | Ασθενής με αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσο
<i>Α. Σταυράτη, Κ. Πολυμερόπουλος, Ι. Ζαρίφης</i> |
| Ιατρείο υπέρτασης | 86 | Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό ΓΝ Ηρακλείου Κρήτης (ΠαΓΝΗ)
<i>Ι.Α. Παπαδάκης</i> |



Arterial Hypertension

volume 30 • number 1

Contents

- Distinguished scientists* 12 *Francesco P Cappuccio*
- Hot topics* 13 **The "Four Imperatives" of population salt reduction**
F. Cappuccio
- 20 **Dietary sodium and cardiovascular morbidity/mortality: A brief commentary on the "J-shape hypothesis"**
Ch. Tsirimiagkou, K. Karatzi, A. Argyris, E.D. Basdeki, P. Kaloudi, M. Yannakoulia, A.D. Protogerou
- Practice reviews* 33 **Seasonal variation of blood pressure: Evidence and recommendations for clinical practice**
A.G. Theodosiadi, K.G. Kyriakoulis, A. Kollias, A. Ntineri, G.S. Stergiou
- 39 **Arterial hypertension and allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, risk factors and treatment**
E. Gavriilaki, P. Anyfanti, P. Dolgyras, E. Gkaliagkousi
- 46 **Hypertension and renal injury progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: pathogenetic mechanisms beyond the cysts**
M.P. Theodorakopoulou, A. Binas, V. Raptis, P. Sarafidis
- 60 **Wearable devices for blood pressure measurement – New perspective on managing hypertension in the digital age**
D. Konstantinidis, P. Iliakis, F. Tatakis, E. Siafi, S. Drogkaris, D. Polizos, K. Halmoukou, I. Andrikou, K. Dimitriadis, K. Thomopoulos, K. Tsioufis
- Original articles* 69 **Hypertension phenotypes in young individuals defined by office and out-of-office blood pressure measurements: prevalence and association with preclinical organ damage**
A. Ntineri, M.E. Zeniodi, A. Kollias, G. Servos, I. Moysakis, A. Destounis, A. Vazeou, G.S. Stergiou
- 72 **The Impact of Environmental Factors on Blood Pressure**
L. Ntaliou, P.-T. Koliotsis, D. Papadopoulos, E. Sanidas, M. Velliou, M. Papadopoulou, J. Barbetseas
- 77 **Association of early vascular aging ambulatory score (EVAAs) with pulse pressure and stroke severity from 24-hour ABPM in the acute phase**
N. Kakaletsis, V. Kotsis, G. Ntaios, H. Milionis, A. Karagiannaki, T. Tegos, C. Savopoulos, P. Zebekakis, A.I. Hatzitolios
- Case studies* 81 **Patient with Arterial Hypertension and Coronary Artery Disease**
A. Stavrati, K. Polymeropoulos, I. Zarifis
- A hypertension clinic* 86 **Hypertension Unit, Dept. of Internal Medicine, University Hospital of Heraklion**
I.A. Papadakis



Francesco P Cappuccio

MB BS, MD, MSc, DSc, FRCP, FFFPH, FBIHS, FESC, FAHA

Cephalon Professor of Cardiovascular Medicine & Epidemiology, University of Warwick, Warwick Medical School; Consultant Physician, University Hospitals Coventry & Warwickshire NHS Trust; Head of World Health Organization Collaborating Centre for Nutrition; Director, ESH Centre of Research Excellence; Coventry, United Kingdom

His main interests span from the prevention, detection and management of hypertension to the epidemiology of cardiovascular disease, to nutrition and health (with a special interest in the effects of sodium and potassium on cardiovascular risk), metabolic abnormalities, risk in ethnic minorities, both in developed and developing countries and sleep epidemiology. He is a Fellow of the Royal College of Physicians, Faculty of Public Health, British & Irish Hypertension Society, European Society of Cardiology and American Heart Association. He has been the recipient of numerous awards including the European Diploma of Hypertension Specialist, the 2002 RCGP and Boots The Chemists Research Paper of the Year Award, ISHIB Distinguished Researcher Award, the 40th Anni-


versary Gold Medal of the Lithuanian Society of Cardiology and the World Hypertension League Recognition of Excellence Award in Dietary Salt Reduction. He is the Immediate Past-President of the British & Irish Hypertension Society, which he served as Treasurer (2005-9), Executive Member (2009-12), Vice-President (2015-17) and President (2017-19). He has authored numerous national and international guidelines with NICE and the World Health Organization. He is Senior Advisor to the WHO for the design, implementation and delivery of national population salt reduction initiatives in several regions of the world. He has been Director of the WHO Collaborating Centre for Nutrition since 2008. He has authored over 500 publications in journals and books (h-index=88; citations 39,608).

The “Four Imperatives” of population salt reduction

Francesco P Cappuccio¹

ABSTRACT

Salt consumption is now much greater than needed for survival. High salt intake increases blood pressure in both animals and humans. Conversely, a reduction in salt intake causes a dose-dependent reduction in blood pressure in men and women of all ages and ethnic groups, and in patients already on medication. The risk of strokes and heart attacks rises with increasing blood pressure, and a reduction of blood pressure with drugs reduces the risk. However, most events occur in individuals with ‘normal’ blood pressure levels. Non-pharmacological prevention is therefore the only option to reduce such events in the population at large. Reduction in population salt intake reduces the number of vascular events. It is one of the most important public health measures to reduce the global cardiovascular burden. Salt reduction policies are powerful, rapid, equitable and cost saving. The World Health Organization recommends reducing salt consumption by 30% globally by 2025, aiming to reduce salt consumption to less than 5 g per day, eventually.

 **Key-words:** salt, sodium, population, reduction, blood pressure, CVD, policy, WHO

Introduction

Sodium is a cation mainly consumed as a component of sodium chloride (or Salt). One gram of sodium is contained in 2.5 g of salt. Salt can be found in nature in a variety of appearances, textures, colours, odours, and it is not always the ‘white stuff’ we often find on our table. However, in all its natural forms it contains >97% sodium chloride.

What is “normal” salt consumption? We should make a distinction between what is ‘normal’ and what is ‘usual’ salt consumption. No-one has ‘normal’ salt consumption, if we intend to refer to the salt our human ancestors were eating regularly. In modern times very few humans now live that condition, and some have been studied in great details. The Yanomamo Indians, a tribe living like our ancestors in the Amazon jungle between Venezuela and Brazil, live on an evolutionary diet with less than 1 g of salt per day, little fat, no refined carbo-

hydrates and plenty of potassium and fiber from fruit and vegetables. Hypertension is rare, there is no rise in BP with age and vascular disease is uncommon. Their male adults average blood pressure is 96/61 mmHg and their average serum cholesterol 3.1 mmol/L (~ 125 mg/dL)¹. In modern times our salt intake has increased several folds and our potassium intake has decreased because most of the salt we eat today (>75%) derives from salt added to food during the food manufacturing processes rather than from natural sources. Only about 12% is natural and another 11% is added by us when we cook or at the table before eating our food².

The “preventive’ imperative

One of the priorities worldwide is to reduce the burden of cardiovascular disease (CVD), which is the first killer in the world with coronary heart disease and stroke. One of the priorities to achieve that goal is to reduce population salt consumption

Cephalon Professor of Cardiovascular Medicine & Epidemiology, University of Warwick, Warwick Medical School; Consultant Physician, University Hospitals Coventry & Warwickshire NHS Trust; Head of World Health Organization Collaborating Centre for Nutrition; Director, ESH Centre of Research Excellence

✉ **Correspondence:** Prof. Francesco P Cappuccio, University of Warwick, Warwick Medical School, Division of Health Sciences, Gibbet Hill Road, Coventry CV4 7AL, United Kingdom • Tel.: +44 2476 573129 • E-mail: f.p.cappuccio@warwick.ac.uk

by at least 30% by 2025, with a long-term target to reach no more than 5 g of salt per day³. What is the evidence to justify this public health measure?

Observational studies indicate that high salt intake is associated with high blood pressure. The association is not a proof that eating more salt causes the blood pressure to rise, and more importantly, does not prove that if one reduces the amount of salt consumed, one would reduce blood pressure. In one of the first randomized placebo-controlled trials on the effect of salt reduction in humans, people with mild hypertension were randomised to three different levels of salt intake, ~3, ~6 and ~10 grams of salt per day, each to be sustained for a month. Adherence to the level of salt consumption was monitored with 24h urine collections. Systolic and diastolic blood pressure were taken to monitor the response. The blood pressure fell alongside a reduction in salt intake, suggesting a powerful, dose-dependent natural way of lowering blood pressure in people with high blood pressure without the use of drugs⁴. The effect was sustained as long as the salt reduction was maintained, which in trial was up to one year.

Many have suggested that not all people respond in the same way to a reduction in salt consumption, due to their individual ‘salt sensitivity’, with some even showing a rise in blood pressure when reducing salt consumption. The distribution of the blood pressure response to salt reduction follows a normal distribution⁵. The distribution shifts to the left when reducing salt intake and on the right when increasing it, with an average response that moves in the same direction, lower on low salt than on high salt. However, this response ‘within’

an individual is variable from time to time so that it is not possible to categorically classify an individual as salt-sensitive or salt-resistant. In other words, none of the methods used to classify people are sufficiently reproducible within an individual and over time to characterize ‘salt-sensitivity’ as dichotomous. Therefore, there is limited scope in the clinical setting to attempt to identify individuals for a targeted approach. On the other hand, there are some characteristics that predict a greater response to salt reduction, as older age, African ancestry, overweight, higher BP, presence of type 2 diabetes.

Since the publication of the few early placebo-controlled trials, more than 100 clinical trials have been carried out and many meta-analyses published. Their results, irrespective of different inclusion or exclusion criteria, showed a consistent message: reducing salt intake lowers both systolic and diastolic blood pressure⁶. The effect of reducing salt intake on blood pressure is dose-dependent: the more you reduce salt, the more the blood pressure falls (Fig. 1a). The blood pressure effect of salt is reflected in a detrimental effect on CVD outcomes⁶. Meta-analyses of prospective population studies have suggested that a high salt consumption is associated with adverse vascular outcomes. In particular, a difference in ~5 g of salt per day (like going from 10 g to 5 g per day) was associated with a 23% difference in the incidence of fatal and non-fatal strokes in one case⁷ and 63% in a subsequent update⁶ (Fig. 1b). In further prospective studies, the relationship between salt consumption, measured by multiple 24h urine sodium determinations, and both CVD outcomes and all-cause mortality proved to be graded and linear across the range of salt con-

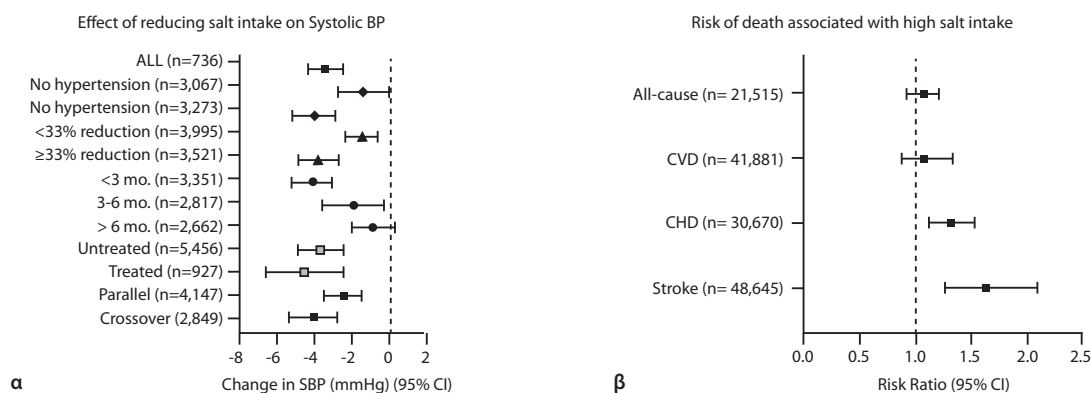


Figure 1. Meta-analysis of (a) randomised clinical trials on the effect of reducing salt intake on systolic blood pressure and (b) of prospective population studies on the risk of all-cause and cause-specific mortality associated with a high salt intake (Modified from Ref. 6).

sumption seen in most populations⁸⁻⁹. Finally, in randomized clinical trials where it was possible to measure the effect of a period of salt reduction on vital CVD outcomes, there was a statistically significant 20% reduction in total CVD events¹⁰.

There have been claims of a J-shaped curve between salt intake and CVD mortality, with suggestions that moderate salt reduction could be harmful. These claims are based on flawed methodologies leading to erroneous results¹¹. In brief, 24h urinary sodium excretion has been for decades taken as the gold standard biomarker of daily salt consumption to be used to assess both individuals' and populations' average salt intake. The method of collecting 24h urines is no doubt more demanding for patients, clinicians, researchers, patients and healthy participants than administering or responding to a dietary questionnaire. However, it has been successfully used for decades in both clinical and epidemiological research. Searching for an easier method, alternative methods to assess daily salt consumption have been proposed and tested. Amongst them is the application of mathematical equations to 'predict' daily excretion from the sodium output in a single 'spot' urine collection. These methods, whilst now widely used, provide biased estimates when results are compared to the use of 24h urine collections. The consequences for the assessment of both individuals' salt intake and average populations' salt intake are far reaching¹²⁻¹³. Figure 2a illustrates an example of the bias introduced when using 'spot' urine collections to derive usual salt consumption, compared to the use of 24h collections and the consequences when using these estimates in prospective population studies. There is a large overestimation at low levels of intake and an underestimation at higher intakes (Fig. 2a, left). This bias leads to a spurious J-shaped association with mortality (Fig. 2a, right) which is not present when using 24h urine collections (Fig. 2a, middle)¹¹. Furthermore, the use of a 'spot' urine collection would not have the same power to detect small but important changes in average sodium excretion over time in repeated population surveys¹³. This is clearly shown in the China Salt Substitution Study, in which both 24h and 'spot' urine collections have been used to monitor the effectiveness of a population intervention programme¹⁴. The use of 'spot' urines would fail to detect important effects of salt reduction strategies compared to the use of 24h urines (Fig. 2b). This would have negative implica-

tions in supporting further actions to strengthen public health policies¹²⁻¹³.

Salt reduction is a *preventive imperative* since (a) salt intake is higher than needed, (b) its reduction causes a dose-dependent reduction in BP, (c) it is associated with lower vascular events, (d) it is feasible and effective.

The 'economic' imperative

The applications of policies to reduce salt intake across the entire population are an effective and cost-saving public health measure. Several studies have assessed the health effects and the healthcare-related costs of reducing population salt intake. They have demonstrated that a reduction in salt intake is cost saving for the healthcare systems¹⁵. The strategies of government supported policy strategies to reduce salt consumption in populations mainly include "soft" regulations like targeted industry agreements, government monitoring and public education. Globally, a 10% reduction in salt consumption over 10 years is estimated to avert ~5.8 million DALYs/year attributable to CVD, for an average weighted cost of International \$ 1.13 per capita over 10 years, making the strategies affordable everywhere. Obviously, the economic benefits due to reduced healthcare as well as social costs will vary across countries. However, in some areas of the world these strategies could be not just cost-effective but cost-saving¹⁵.

From this and other evidence there is an *economic imperative* in reducing salt intake. In every country studied, (a) there would be a significant return on investment, (b) it would be cheaper than using medications, (c) if 'harder' strategies were used (like mandating food reformulation from industry) it would even be cost-saving.

The "political" imperative

The components of the strategy being adopted by the World Health Organization (WHO) and most national health organizations to reduce the population consumption of salt over the next few years to achieve a reduction in salt intake towards the final targets of no more than 5 g per day are often defined as the "three-pillar approach" strategy based on communication, reformulation and monitoring¹⁶. These three pillars are supported by continuous research to provide new evidence to support further actions. *Communication* involves mainly

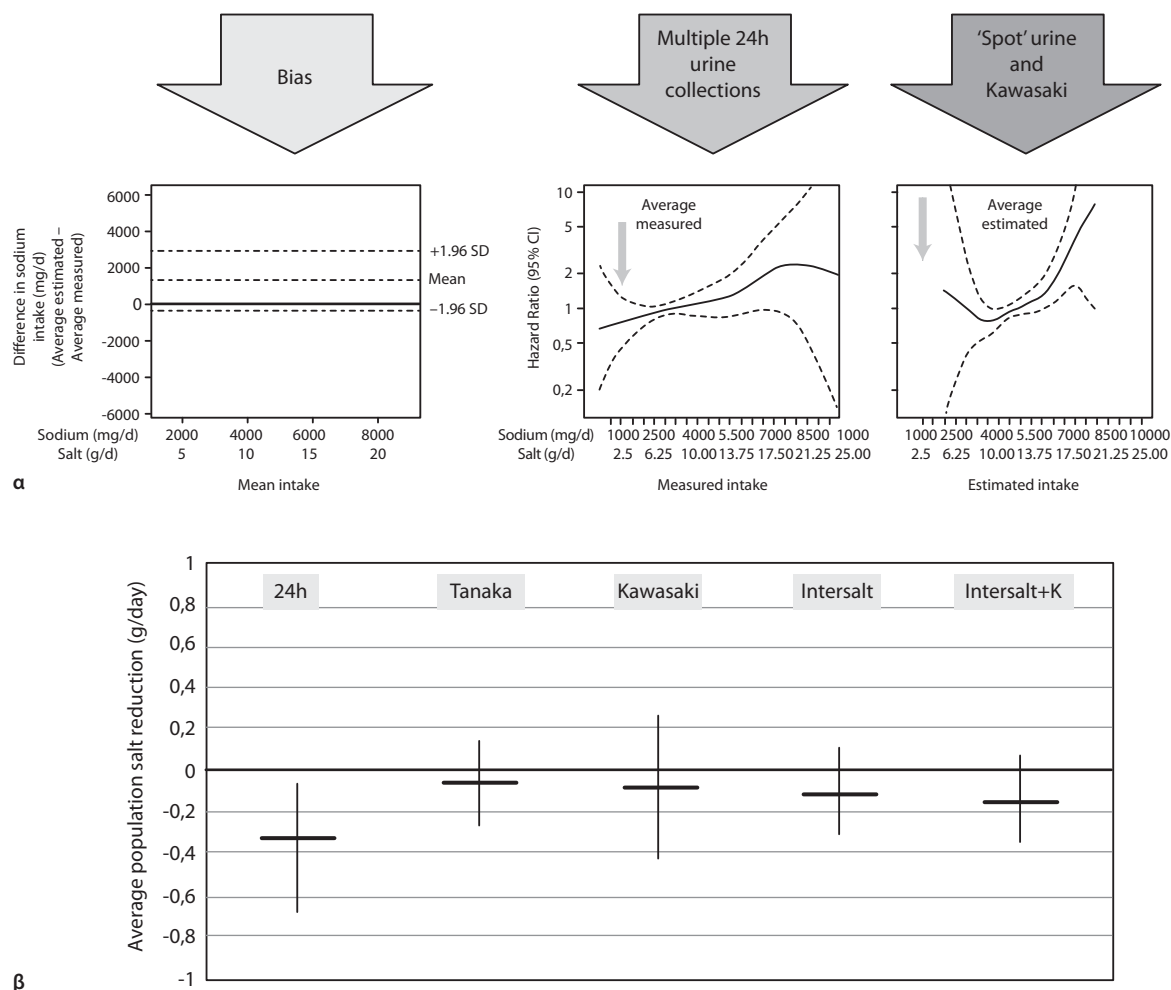


Figure 2. Common flaws in assessing salt consumption and biased interpretations of results: (a) bias detected during the validation and comparison of the Kawasaki formula to estimate 24h urinary sodium excretion from a single morning 'spot' urine sample in 1,083 participants from 11 countries in the PURE Study (re-drawn from Mente A, et al. *J Hypertens* 2014; 32: 1005-1015) and head-to-head comparison of the estimate of relationships with salt intake and mortality by using the two methods (re-drawn from Ref. 11); (b) head-to-head comparisons of an evaluation of effectiveness in a 2-year salt reduction programme in China using 24h urinary sodium excretion or 'spot' urine collections with various formulas to estimate sodium excretion (hence intake) (re-drawn from Ref. 14).

public awareness campaigns directed at consumers, food industry, decision makers, media and health professionals. *Reformulation* aims at improving the quality of food by reducing the salt content of commercially available food via setting targets of salt content of benchmark food categories in collaboration with industry in the first instance (using a voluntary approach) or, if not achieved, by regulatory actions. *Monitoring* aims at measuring salt consumption in populations with repeated surveys to demonstrate the effective impact of the policies and at measuring the salt content of reformulated food categories to demonstrate the effectiveness of the reformulation activities¹⁶.

The effectiveness of this programme, measured by the amount of salt reduction achieved, becomes greater and cheaper the more upstream measures are implemented, like the involvement of the industry with either voluntary or mandatory food reformulation with reduced salt content¹⁷.

As many other dietary factors associated with cheap, unhealthy, junk food, also for salt we detect an association between high salt consumption and low socio-economic status. This evidence has been seen in Great Britain¹⁸ as well as Italy¹⁹. The evidence is consistent whether we define socio-economic status using occupational parameters or educational attainment. In addition, in Britain over

10 years, salt reduction was spread across all social classes, leaving the inequality untapped²⁰. One of the reasons whereby social inequalities in salt consumption were not reduced or abolished is, in part, attributable to the fact that in Britain there were no mandatory measures for reformulating. Indeed, using different modelling scenarios, the socio-economic gap can only be significantly reduced if mandatory reformulation is considered²¹.

There is a *political imperative* to reduce salt consumption. The effect is (a) rapidly achieved (rapid), (b) with substantial health benefits (powerful), (c) it could help reduce social inequalities (equitable).

The “moral” imperative

Salt consumption greater than 5 g per day (or sodium >2 g per day) currently is responsible for more than 1.65 million deaths from CVD. This is about 10% of all CVD deaths. More than 80% of these deaths are occurring in low-and-middle-income countries, those with the greatest burden of disease and the least resources²².

The *moral imperative* is therefore justified by a simple statement: population salt reduction saves lives.

Why controversy?

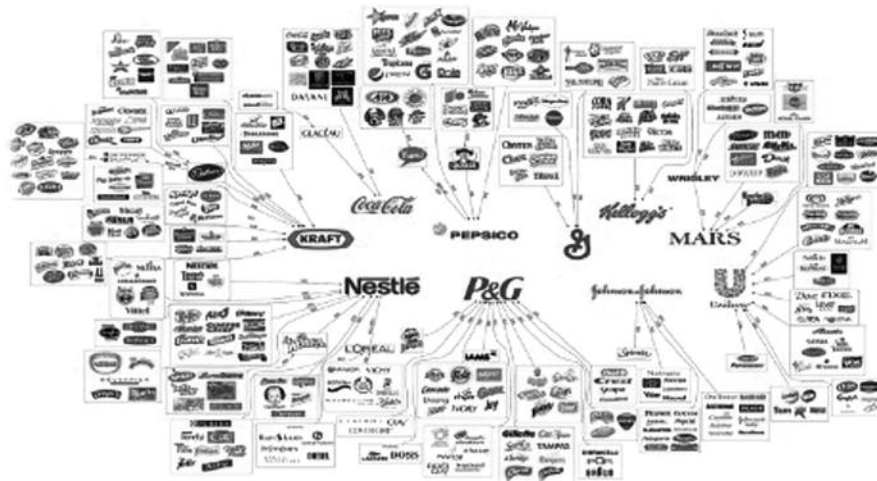
The important shift in the public health debate from ‘whether’ salt reduces the risk to ‘how’ to best lower salt intake to reduce CVD has not occurred without obstinate opposition from organizations concerned primarily with the profits deriving from population high salt intake and less with public health benefits and risks²³. Among them, the food and beverage industry has been particularly obstructive either directly or through their public relation campaigns. Their strategies have sadly included biasing research findings by co-opting health professionals, researchers and policy-makers who would create uncertainty using poor science and ‘pseudo’ controversies²³⁻²⁴.

To fully understand why the food and beverage industry would be so opposed to a global reduction in salt consumption one needs to be aware of two main concepts: (1) salt is a cheap commodity. In 2009, >27 m tons of salt were sold in the US alone with a revenue of \$2b. Of those, only 1.5 m tons were food grade salt sale fetching >\$320 m (Source: Salt Institute). The use of salt in food manufacturing generates substantial profits for the food and

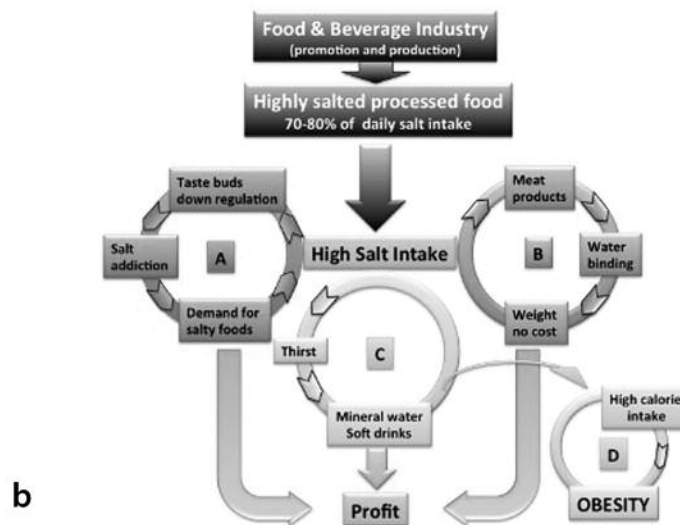
beverage industry. This is a globalized business transcending borders. Most globally marketed food and beverages products are owned by only 10 large multinationals (Fig. 3a). They collectively feed daily several hundred million people in >200 countries, generating a combined annual revenue of >\$422b, as estimated in 2012 (Source: IFBA); (2) given the large profits involved, let us briefly consider why controversies on the role of salt on health may result more beneficial to the food and beverage industry than to the public health agenda. This “cycle of profit scheme” (Fig. 3b) briefly illustrates how salt in foods generates profit: (A) it increases *palatability* and *taste addiction*, making bad food edible and increasing demand by downregulating taste buds; (B) through its *hygroscopic properties*, it increases the water content of meat products with increase in weight at no extra costs; (C) it generates *thirst*, it increases drinking, including high-energy sugary as well as alcoholic drinks; (D) this latter effect contributes to *obesity*, both in adults and in children and adolescents. In adults, reducing salt intake by half (eg: from ~10 g/d to the WHO recommended 5 g/d), would reduce fluid intake by ~350 mL/d per person. This is equivalent to a can of soft drink per person per day²⁵. In children, a difference in 1 g/d in salt intake is associated with a difference of 100 ml and 27 g/d in total fluid and sugar-sweetened soft drink consumption, respectively²⁶. If salt intake in children in the United Kingdom was reduced by half (mean decrease: 3 g/d), there would be an average reduction of ~2.3 sugar-sweetened soft drinks per week per child²⁶, causing a significant loss of profit for the industry globally.

Conclusions

- Salt consumption is much higher than needed
- A reduction in salt consumption causes a dose-dependent reduction in BP
- Lower salt intake is associated with lower morbidity and mortality from CVD
- Population salt reduction programmes are
 - feasible and effective (*preventive imperative*)
 - cost-saving in all settings (*economic imperative*)
 - powerful, rapid, equitable (*political imperative*)
 - life-saving (*moral imperative*)
- Reduction in salt is recommended for the prevention of CVD (WHO 30% reduction by 2025, aim <5 g per day).



a



b

Figure 3. (a) Who owns what in the globalised food and beverage industry; (b) the ‘cycle of profit’: how adding salt to food may generate profit to the food and beverage industry.

REFERENCES

- Cappuccio FP, Capewell S. Facts, issues and controversies in salt reduction for the prevention of cardiovascular disease. *Funct Food Rev* 2015; 7: 41-61.
- Mattes R, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991; 10: 383-93.
- World Health Organization. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012, pp.1-56.
- MacGregor GA, Markandu ND, Sagnella GA, Singer DRJ, Cappuccio FP. Double-blind study of three sodium intakes and long-term effects of sodium restriction in essential hypertension. *Lancet* 1989; ii: 1244-1247.
- Elijovich F, Weinberger MH, Anderson CAM, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68: e7-e46.
- Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl J. Effect of lower sodium intake on health outcomes: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2013; 346: f1326.
- Strazzullo P, D’Elia L, Kandala N-B, Cappuccio FP. Salt intake, stroke and cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Br Med J* 2009; 339: b4567
- Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation* 2014; 129: 981-989.
- Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Sodium intake and all-cause mortality over 20 years in the Trials of Hypertension Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1609-1617.

10. He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011; 378: 380-382.
11. He FJ, Campbell NRC, Ma Y, MacGregor GA, Cogswell ME, Cook NR. Errors in estimating usual sodium intake by the Kawasaki formula alter its relationship with mortality: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 1784-1795.
12. Cappuccio FP, Beer M, Strazzullo P, on behalf of the European Salt Action Network. Population dietary salt reduction and the risk of cardiovascular disease. A scientific statement from the European Salt Action Network. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019; 29: 107-114.
13. Cappuccio FP, Sever PS. The importance of a valid assessment of salt intake in individuals and populations. A scientific statement of the British and Irish Hypertension Society. *J Hum Hypert* 2019; 33: 345-348.
14. Huang L, Woodward M, Stepien S, et al. Spot urine samples compared with 24-h urine samples for estimating changes in urinary sodium and potassium excretion in the China Salt Substitute and Stroke Study. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 1811-1820.
15. Webb M, Fahimi S, Singh GM, et al. Cost effectiveness of a government supported policy strategy to decrease sodium intake: global analysis across 183 nations. *Br Med J* 2017; 356: i6699.
16. Cappuccio FP, Capewell S, Lincoln P, McPherson K. Policy options to reduce population salt intake. *Br Med J* 2011; 343: 402-405.
17. Hyseni L, Elliot-Green A, Lloyd-Williams F, et al. Systematic review of dietary salt reduction policies: evidence for an effectiveness hierarchy? *PLoS ONE* 2017; 12: e0177535.
18. Ji C, Kandala N-B, Cappuccio FP. Spatial variation of salt intake in Britain and association with socio-economic status. *BMJ Open* 2013; 3: e002246.
19. Cappuccio FP, Ji C, Donfrancesco C, et al. Geographic and socio-economic variation of sodium and potassium intake in Italy. Results from the MINISAL-GIRCSI programme. *BMJ Open* 2015; 5: e007467.
20. Ji C, Cappuccio FP. Socio-economic inequality in salt intake in Britain 10 years after a national salt reduction programme. *BMJ Open* 2014; 4: e005683.
21. Gillespie DOS, Allen K, Guzman-Castillo M, et al. The health equity and effectiveness of policy options to reduce dietary salt intake in England: policy forecast. *PLoS ONE* 2015; 10: e0127927.
22. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *New Engl J Med* 2014; 371: 624-634.
23. Cappuccio FP, Capewell S, He FJ, MacGregor GA. Salt: the dying echoes of the food industry. *Am J Hypert* 2014; 27: 279-281.
24. Cappuccio FP. Section 44.6. Sodium and potassium intake, blood pressure and cardiovascular prevention. In: AJ Camm, TF Luscher, G Maurer, PW Serruys eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, Third edition. Oxford University Press, 2018.
25. He FJ, Markandu ND, Sagnella GA, MacGregor GA. Effect of salt intake on renal excretion of water in humans. *Hypertension* 2001; 38: 317-320.
26. He FJ, Marrero NM, MacGregor GA. Salt intake is related to soft drink consumption in children and adolescents: a link to obesity? *Hypertension* 2008; 51: 629-634.

Διαιτητικό νάτριο και καρδιαγγειακή νοσηρότητα/ θνησιμότητα: σχολιασμός της «υπόθεσης σχήματος J»

**Χ. Τσιριμιάγκου^{1,2},
Α. Αργύρης¹
Π. Καλούδη²
Α.Δ. Πρωτογέρου^{1,3}**

**Κ. Καράτζη^{2,3}
Ε.Δ. Μπασδέκη^{1,2}
Μ. Γιαννακούλια²**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη νατρίου (Na) έχει επανειλημμένα συνδεθεί με αυξημένη καρδιαγγειακή (ΚΑ) νόσο και θνησιμότητα. Την τελευταία δεκαετία, ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών παρατήρησης υποστηρίζει την «υπόθεση σχήματος J», συσχετίζοντας τις πολύ χαμηλές προσλήψεις Na με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο. Οι πιο πρόσφατες διατροφικές οδηγίες συνιστούν —με μικρές αποκλίσεις— ένα υψηλότερο κατώφλι για την ημερήσια πρόσληψη Na στα 2 g (ή 2,3 g) ημερησίως, έναντι ενός ασφαλούς εύρους πρόσληψης. Ωστόσο, η κατανάλωση Na παγκοσμίως τείνει να είναι σχεδόν η διπλάσια της συνιστώμενης (~3,7-4 g ημερησίως). Μια πιο προσεκτική αξιολόγηση των μελετών παρατήρησης και των σχετικών μετα-αναλύσεων που υποστηρίζουν την «υπόθεση σχήματος J» οδηγεί στις δύο ακόλουθες βασικές παρατηρήσεις: 1) συνήθως χρησιμοποιούνται λιγότερο αξιόπιστες μέθοδοι αξιολόγησης του διαιτητικού Na [π.χ., συλλογή δείγματος ούρων (spot) και διατροφικές ανακλήσεις 24ώρου], 2) οι περισσότερες μελέτες διεξάγονται σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, ενισχύοντας έτσι την πιθανότητα του φαινομένου «αντίστροφης αιτιότητας». Οι συγκεκριμένοι περιορισμοί αν και δεν μπορούν να αγνοηθούν, δεν ισχύουν για όλες τις δημοσιευμένες μελέτες, ούτε και εξηγούν όλα τα ευρήματα (ύπαρξη σχήματος J ή αντίστροφων συσχετίσεων). Επιπλέον, μέχρι στιγμής καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει τη σημαντική συγχυτική επίδραση της αλατοευαισθησίας. Η πλειονότητα των διατροφικών συστάσεων για το Na προέρχεται από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (ΤΕΔ), των οποίων τα δημοσιευμένα στοιχεία συγκρίνουν την επίδραση του μειωμένου Na στην αρτηριακή πίεση ή σε ΚΑ συμβάντα και θνησιμότητα. Ωστόσο, είναι λίγες οι προσεκτικά σχεδιασμένες ΤΕΔ που συγκρίνουν τα διαφορετικά επίπεδα της ημερήσιας πρόσληψης Na και εξετάζουν το συγκεκριμένο ζήτημα του βέλτιστου και ασφαλούς εύρους της καθημερινής πρόσληψης Na, οπότε το ερώτημα αυτό παραμένει ανοικτό. Λαμβάνοντας υπόψη τις αποδεδειγμένα επιβλαβείς επιδράσεις της διαίτας πολύ χαμηλού Na στην υποκλινική αγγειακή βλάβη στις μελέτες με ζωικά μοντέλα, η «υπόθεση σχήματος J» δεν μπορεί ακόμα ούτε να απορριφθεί αλλά ούτε και να επιβεβαιωθεί. Επομένως, κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή —στον γενικό πληθυσμό— καλοσχεδιασμένων προοπτικών ΤΕΔ ώστε να αντιμετωπισθεί το ζήτημα αυτό.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: διαιτητικό νάτριο, καρδιαγγειακή νοσηρότητα, καρδιαγγειακή θνησιμότητα, θνησιμότητα από κάθε αιτία

¹Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών ²Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών ³Ελληνικό Ίδρυμα Καρδιαγγειακής Υγείας και Διατροφής, Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Αθανάσιος Δ. Πρωτογέρου, Καθηγητής, Μονάδα Καρδιαγγειακής Πρόληψης και Έρευνας, Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Μικράς Ασίας 75 (Κτήριο 16, 3^{ος} όροφος, γραφείο 8), 115 27 Αθήνα • Τηλ./fax: +30 210 746 2566 • E-mail: aprotop@med.uoa.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρδιαγγειακή (ΚΑ) νόσος αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως¹. Η διατροφική πρόσληψη νατρίου (Να) εμπλέκεται σε προβλήματα υγείας όπως η αρτηριακή υπέρταση²⁻⁵ ή ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ)^{6,7} και έχει επανειλημμένα συνδεθεί με την ΚΑ νοσηρότητα και θνησιμότητα⁸. Επιπλέον, είναι καλά τεκμηριωμένο από μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών (ΤΕΔ) ότι οι παρεμβάσεις που περιορίζουν το διαιτητικό Να (κατά ~2,3 g ημερησίως) οδηγούν σε κλινικά σημαντική μείωση τόσο της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ και ΔΑΠ, κατά -4mmHg / 2mmHg αντίστοιχα)^{2,9}. Ωστόσο, τις τελευταίες δεκαετίες και μέχρι σήμερα τα υψηλά επίπεδα προσλαμβανόμενου Να που καταγράφονται σε μελέτες παρατήρησης, προέρχονται κυρίως από τα βιομηχανοποιημένα-επεξεργασμένα τρόφιμα στις δυτικές χώρες¹⁰⁻¹⁵ και από το προστιθέμενο κατά το μαγείρεμα αλάτι στις ανατολικές χώρες^{11,14,16,17}. Είναι μείζονος σημασίας το γεγονός ότι υπάρχουν πολλά κενά και αντιφάσεις στις κατευθυντήριες γραμμές, τα οποία απορρέουν από την έλλειψη ισχυρών στοιχείων. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εξετάσει εν συντομία την πιο πρόσφατη βιβλιογραφία σχετικά με: α) τις διατροφικές συστάσεις Να, β) τη διαιτητική πρόσληψη Να ανά τον κόσμο, γ) τη σχέση μεταξύ προσλαμβανόμενου Να και ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας και θνησιμότητας από κάθε αιτία, δ) την αξιολόγηση των μελετών που δείχνουν υψηλή νοσηρότητα ή θνησιμότητα από ΚΑ νόσο υπό συνθήκες χαμηλών επιπέδων προσλαμβανόμενου Να (~2,0-2,3 g ημερησίως).

Διατροφικές συστάσεις για την πρόσληψη Να

Το αλάτι αποτελεί τη βασική πηγή διαιτητικού Να στη διατροφή του ανθρώπου. Με βάση τις ισχυρές ενδείξεις που προέρχονται από μετα-αναλύσεις των ΤΕΔ σχετικά με τα οφέλη της μείωσης του διαιτητικού Να στα επίπεδα της ΑΠ σε υπερτασικούς ή νορμοτασικούς πληθυσμούς¹⁸⁻²⁰, οι διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν περιορισμένη πρόσληψη Να, όπως περιγράφεται στον πίνακα 1. Σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) 2012, της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας 2018 καθώς και των Διατροφικών Οδηγιών για τους Αμερικανούς, το προσλαμβανόμενο Να δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 2 ή 2,3 g/ημέρα για τον γενικό πληθυσμό²¹⁻²³. Μια πολυκεντρική μελέτη με-

γάλης κλίμακας που περιελάμβανε δεδομένα από 66 χώρες και διεξήχθη από τους Mozzafarian και συν., ανέδειξε ότι το 2010 1,65 εκατομμύρια θάνατοι από ΚΑ αιτίες οφείλονταν σε διαιτητική πρόσληψη Να πάνω από το συνιστώμενο επίπεδο των 2 g/ημέρα. Η Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας και το Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας συστήνουν έναν αυστηρότερο περιορισμό του προσλαμβανόμενου Να (<1,5 g/ημέρα) σε ενήλικες που θα επωφελοούνταν περαιτέρω από τη μείωση της ΑΠ²⁴. Παρά τις επιβλαβείς επιδράσεις που έχουν τα υψηλά επίπεδα πρόσληψης Να στην ΚΑ υγεία, το διαιτητικό Να παραμένει ένα απαραίτητο θρεπτικό συστατικό για την ανθρώπινη ζωή. Ωστόσο, η επαρκής πρόσληψη Να ή η πιθανή επιβλαβής επίδραση της πολύ χαμηλής καθημερινής πρόσληψης Να, περιγράφεται πολύ λιγότερο στις διαθέσιμες κατευθυντήριες γραμμές, μιας και έχει διερευνηθεί σπανιότερα. Οι πιο πρόσφατα δημοσιευμένες διαιτητικές προσλήψεις αναφοράς (ΔΠΑ) από το Ινστιτούτο Ιατρικής όρισαν το 1,5 g/ημέρα ως επαρκή πρόσληψη (ΕΠ) για τον γενικό πληθυσμό²⁵. Από την άλλη πλευρά, η Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια των Τροφίμων (ΕΑ-ΑΤ) όρισε τα 2 g ημερησίως ως ασφαλή και επαρκή πρόσληψη για τον γενικό πληθυσμό της Ευρώπης, συμπεριλαμβανομένων των εγκύων και των θηλάζουσών γυναικών, στο πλαίσιο της μείωσης του ΚΑ κινδύνου²⁶.

Διατροφική πρόσληψη Να ανά τον κόσμο

Ανεξάρτητα από τις τρέχουσες συστάσεις, η διαιτητική πρόσληψη Να σε παγκόσμιο επίπεδο τείνει να είναι σχεδόν διπλάσια (~3,7-4 g ημερησίως αντί για 2 g ημερησίως), ενώ σε ορισμένες περιοχές (π.χ., Κεντρική και Ανατολική Ασία, περιοχές με υψηλό εισόδημα σε Ασία-Ειρηνικό και Ανατολική Ευρώπη) υπερβαίνει ακόμη και αυτό το διπλάσιο επίπεδο, παρουσιάζοντας προσλήψεις Να πάνω από τα 4 g ημερησίως^{9,27,28}. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αυτή η τάση παρατηρείται εκτός από τον γενικό πληθυσμό και σε υψηλού κινδύνου πληθυσμούς, οι οποίοι παρακολουθούνται συχνότερα από τους επαγγελματίες υγείας και στους οποίους συστήνεται ο περιορισμός της πρόσληψης άλατος, όπως στους υπερτασικούς ή διαβητικούς ασθενείς²⁹⁻³¹. Η κατανομή της διαιτητικής πρόσληψης Να στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες είναι ~3,2-4,4 g/ημέρα, με βάση τη Μελέτη Εφαρμογής των Κρατών-Μελών της ΕΕ για τη Μείωση Άλατος³². Τα υψηλότερα επίπεδα προσλαμβανόμενου Να εντοπίζονται στην Ασία, την Ευρώπη και τις ΗΠΑ, σε

Πίνακας 1. Συστάσεις και διαιτητικές τιμές αναφοράς προσλαμβανόμενου Na.

	Οργανισμός/Ίδρυμα	Σύσταση Na (g/ημέρα)	Ομάδα-στόχος
Διατροφικές οδηγίες πρόσληψης Na	EKE/EEY 2018	<2,0	Για τον γενικό πληθυσμό και τους υπερτασικούς ασθενείς.
	Διατητικές οδηγίες για Αμερικανούς 2015-2020	<2,3	Για Αμερικανούς >14 ετών, ως μέρος ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου.
	ΑΕΚ/ΑΚΚ 2013	<2,4 ή *1,5 για καλύτερη μείωση ΑΠ	*Για ενήλικες, οι οποίοι θα επωφελούνταν από τη μείωση της ΑΠ.
	ΠΟΥ 2012	<2,0	Όλοι οι ενήλικες ≥16 ετών, με ή χωρίς υπέρταση (συμπεριλαμβανομένων εγκύων ή θηλαζουσών γυναικών), εκτός από άτομα που έχουν ασθένειες ή λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή που μπορεί να οδηγήσει σε υπονατραιμία ή κατακράτηση υγρών, ή χρειάζονται δίαιτες υπό την επίβλεψη ειδικού (π.χ., ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και άτομα με διαβήτη τύπου Ι).
Διατητικές προσλήψεις/Τιμές αναφοράς (ΔΠΑ/ΔΤΑ) προσλαμβανόμενου Na		1,5	Επαρκής πρόσληψη (ΕΠ) για τον γενικό ενήλικο πληθυσμό (>19 ετών).
	II 2019	<2,3	Για τον γενικό πληθυσμό (>14ετών) για μείωση κινδύνου χρόνιας ασθένειας (καρδιαγγειακά συμβάντα και αρτηριακή υπέρταση).
	EAAT 2019 DRVs	2,0	Ασφαλής και επαρκής πρόσληψη για τον ενήλικο ευρωπαϊκό πληθυσμό, συμπεριλαμβανομένων εγκύων και θηλαζουσών γυναικών.

Na: Νάτριο· ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας· II: Ινστιτούτο Ιατρικής· EAAT· Ευρωπαϊκή Αρχή Ασφάλειας Τροφίμων· EKE/EEY: Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία / Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης· ΑΕΚ/ΑΚΚ: Αμερικανική Ένωση Καρδιολογίας / Αμερικανικό Κολλέγιο Καρδιολογίας

αντίθεση με την υποσαχάρια Αφρική και τη Νότια Λατινική Αμερική που παρουσιάζουν τα χαμηλότερα επίπεδα, τα οποία όμως εξακολουθούν να υπερβαίνουν τη σύσταση²⁷. Στις ανατολικές χώρες, το διαιτητικό Na προέρχεται από το προστιθέμενο κατά το μαγείρεμα αλάτι και από τα καρυκεύματα (π.χ., σάλτσα σόγιας) που συμβάλλουν στο 88,4% της συνολικής πρόσληψης Na, ενώ τα επεξεργασμένα τρόφιμα συμμετέχουν μόνο στο 11,4% της συνολικής πρόσληψης Na¹⁷. Αντίθετα, τα επεξεργασμένα τρόφιμα είναι η κυριότερη πηγή διαιτητικού Na στη δυτική διαίτα, μιας και συνεισφέρουν περίπου στα 3/4 της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης Na^{13,14,33}.

Δεδομένα από μελέτες παρατήρησης για τη σχέση του διαιτητικού Na με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα/θνησιμότητα: το φαινόμενο της καμπύλης J

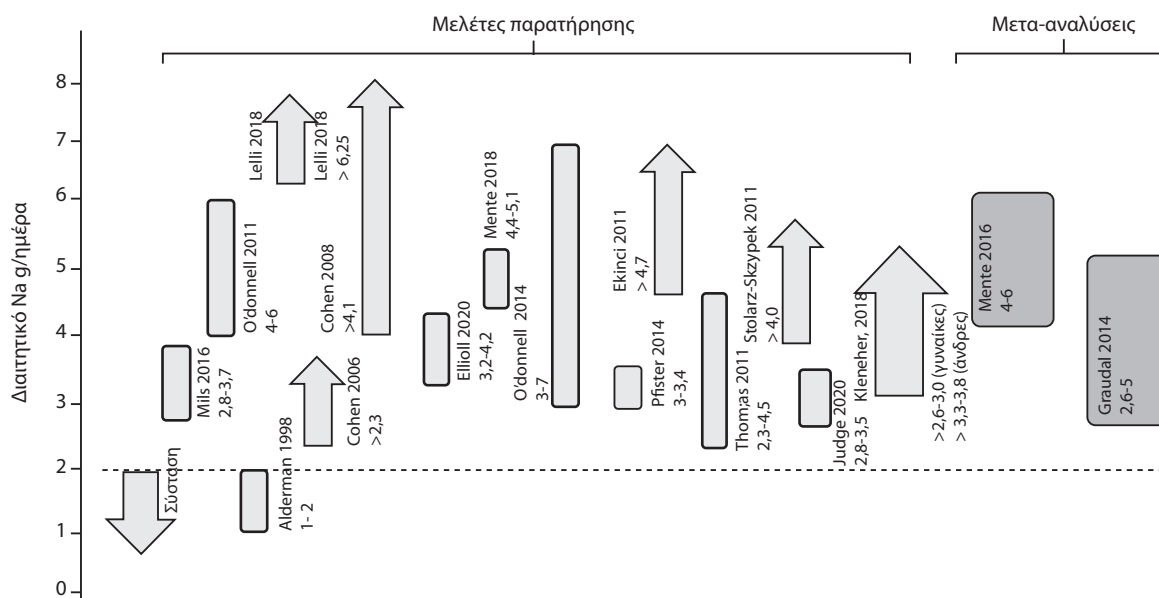
Τις τελευταίες δεκαετίες έχουν συγκεντρωθεί σημαντικά στοιχεία και έχει καθιερωθεί η αντίληψη ότι

τα υψηλά επίπεδα προσλαμβανόμενου Na συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση θανατηφόρων και μη θανατηφόρων ΚΑ συμβάντων^{9,34-38}. Παρ' όλα αυτά, μετα-ανάλυση προοπτικών μελετών κοόρτης έχει αναφέρει μη σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του προσλαμβανόμενου Na και της επίπτωσης θανατηφόρου και μη θανατηφόρου ΚΑ νόσου, στεφανιαίας νόσου και θνησιμότητας από κάθε αιτία ($p > 0,05$)¹. Ωστόσο, την τελευταία δεκαετία ένας σημαντικός αριθμός μελετών^{5,39-52} έδειξε ότι όχι μόνο τα υψηλά αλλά και τα χαμηλά επίπεδα διαιτητικής πρόσληψης Na σχετίζονται με αυξημένο ΚΑ κίνδυνο. Οι συγκεκριμένες μελέτες²⁻¹⁶ προτείνουν την ύπαρξη καμπύλης J ή αντίστροφης γραμμικής συσχέτισης μεταξύ ημερήσιου προσλαμβανόμενου Na και ΚΑ θνησιμότητας²⁻¹⁶, επιβεβαιώνοντας τα πρώιμα ευρήματα της μελέτης των Alderman και συν.⁵³. Οι κυριότερες μελέτες που συνέδεσαν τα χαμηλά επίπεδα της διαιτητικής πρόσληψης Na με την αύξηση ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας παρουσιάζονται στο Σχήμα 1. Επιπλέον, δύο μεγάλες μετα-αναλύσεις που δημοσιεύθηκαν το 2014

και το 2016 αντίστοιχα, επιβεβαίωσαν την υπόθεση σχήματος J προτείνοντας ένα ασφαλές εύρος προσλαμβανόμενου Na μεταξύ ~ 3-5 g/ημέρα, καθώς οι προσλήψεις κάτω ή πάνω από αυτά τα όρια αύξησαν το επίπεδο θνησιμότητας περίπου κατά 1,12-1,34 φορές^{54,55}. Ωστόσο, ακόμη και μεταξύ αυτών των μελετών, παρατηρούνται αντιφάσεις σχετικά με τον προσδιορισμό του βέλτιστου εύρους προσλαμβανόμενου Na (Σχήμα 1). Αξίζει να σημειωθεί ότι όλες αυτές οι μελέτες, εκτός από μία⁵³, δείχνουν ότι η καμπύλη σχήματος J ξεκινά από ένα απροσδόκητα «υψηλό» επίπεδο προσλαμβανόμενου Na, δηλαδή ότι ο ΚΑ κίνδυνος αυξάνεται ακόμη και με την ημερήσια πρόσληψη Na κάτω από 3 ή ακόμα και 4 g/ ημέρα. Επισημαίνεται ότι μια προσεκτική ανάλυση αρκετών μελετών παρατήρησης κοόρτης που υποστηρίζουν την κυρίαρχη ιδέα της γραμμικής θετικής συσχέτισης μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και ΚΑ θνησιμότητας αναδεικνύει ότι το εύρος της διατροφικής πρόσληψης Na που έχει συγκριθεί είναι πολύ υψηλό (υπερβαίνει τα 5,5-6 g/ημέρα) έναντι των μέτριων ή χαμηλών επιπέδων (π.χ., <3-4 g/ημέρα) προσλαμβανόμενου Na^{36,38}, χωρίς να υπάρχουν σημαντικά στοιχεία σύγκρισης με τις πολύ χαμηλές προσλήψεις (π.χ., <1,5 g/ ημέρα). Συνολικά, αυτό το γεγονός εγείρει αρκετές ανησυχίες σχετικά με το βέλτιστο εύρος ημερήσιας πρόσληψης Na και με αυτό τον τρόπο η υπόθε-

ση σχήματος J δεν μπορεί να απορριφθεί.

Παρ' όλο που όλα τα παραπάνω υποστηρίζουν την ύπαρξη καμπύλης J ή αντίστροφης συσχέτισης, οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές δεν τα λαμβάνουν υπόψη, μιας και συνιστούν μόνο ένα υψηλότερο επίπεδο πρόσληψης χωρίς να ορίζουν ένα χαμηλότερο ασφαλές επίπεδο για το ημερήσιο προσλαμβανόμενο Na. Αυτό οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι μια πιο προσεκτική ανάλυση όλων αυτών των μελετών αναδεικνύει αρκετά και σημαντικά μεθοδολογικά ζητήματα τα οποία θα μπορούσαν ενδεχομένως να εξηγήσουν τις αντιφάσεις σχετικά με το βέλτιστο εύρος του ημερήσιου προσλαμβανόμενου Na. Πράγματι, σύμφωνα με την πρόσφατη αναφορά του Ινστιτούτου Ιατρικής για τις ΔΠΑ του Na «...Οι παράδοξες συσχετίσεις σχήματος J και U ανάμεσα στο προσλαμβανόμενο νάτριο και την καρδιαγγειακή νόσο και θνησιμότητα παρατηρούνται πιθανώς λόγω των μεθοδολογικών περιορισμών των μεμονωμένων μελετών παρατήρησης...»²⁵. Οι μελέτες αυτές σύμφωνα με τον ίδιο οργανισμό, χαρακτηρίζονται από υψηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος²⁵. Μια ιδιαίτερος περιγραφική μελέτη που διεξήχθη το 2014 από τους Cobb και συν. υπογραμμίζει όλους τους μεθοδολογικούς προβληματισμούς που συναντώνται στις μελέτες που διερευνούν τη σχέση διατροφικού Na – ΚΑ νόσου⁵⁶. Στις επόμε-



Σχήμα 1. Οι κυριότερες μελέτες (ανοιχτό γκρι) και μετα-αναλύσεις (σκούρο γκρι) που δείχνουν την ύπαρξη σχήματος J ή αντίστροφης σχέσης μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και καρδιαγγειακής νοσηρότητας/θνησιμότητας, καθώς και θνησιμότητας από κάθε αιτία (2-16, 23-25). Οι μπάρες παρουσιάζουν τα εύρη τιμών που δείχνουν τον χαμηλότερο κίνδυνο, πάνω και κάτω από τα οποία ο κίνδυνος αυξάνεται. Τα βέλη παρουσιάζουν τα κατώφλια πάνω από τα οποία ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος.

νες παραγράφους θα εξετάσουμε ορισμένους σημαντικούς περιορισμούς.

Μέθοδος αξιολόγησης διαιτητικού Na: ποικιλία και αξιοπιστία

Ο βασικότερος περιορισμός που έχει συγχυτική επίδραση στις επιδημιολογικές μελέτες είναι η μεγάλη ποικιλία των μεθόδων που εφαρμόζονται για την αξιολόγηση του προσλαμβανόμενου ή απεκκρινόμενου Na. Οι δύο κύριες κατηγορίες περιλαμβάνουν τις διατροφικές μεθόδους (διατροφικές ανακλήσεις 24ώρου, ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων και ημερολόγια καταγραφής) και τις μεθόδους συλλογής ούρων [24ωρη συλλογή ούρων, ολονύκτια συλλογή ούρων ή συλλογή ούρων 12ώρου, συλλογή δείγματος ούρων (spot) με τη χρήση κατάλληλων εξισώσεων μετατροπής του Na του δείγματος σε Na 24ώρου].

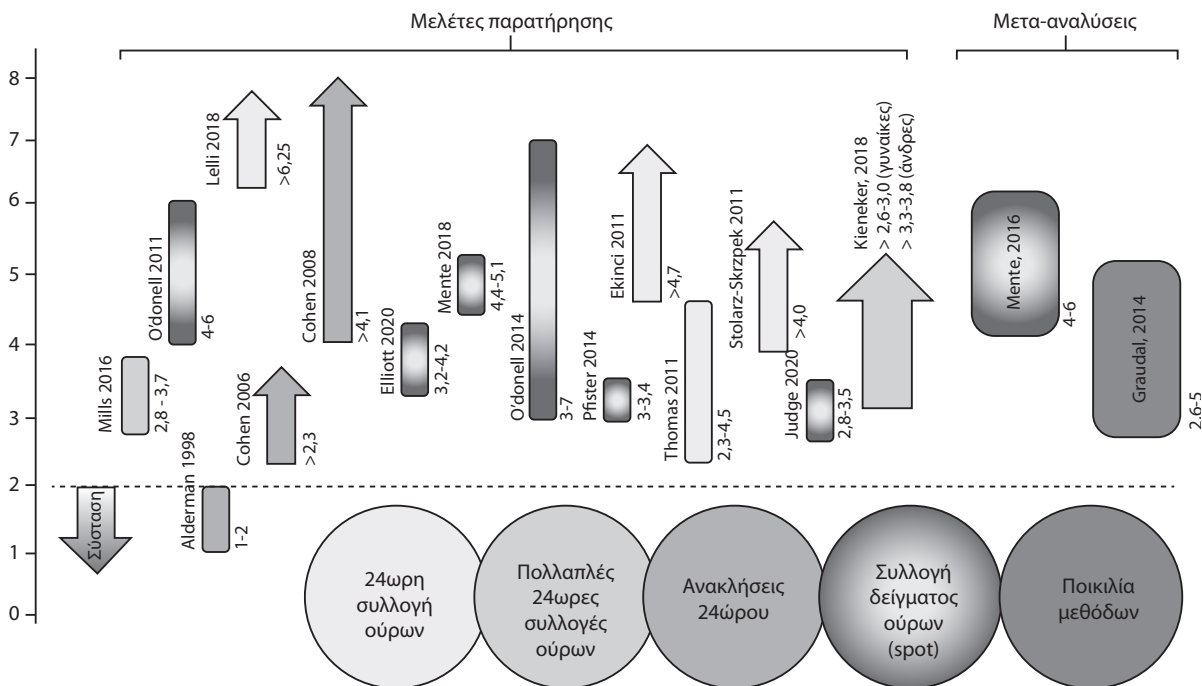
Συλλογή ούρων 24ώρου: Αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση του προσλαμβανόμενου/απεκκρινόμενου διαιτητικού Na, η οποία βασίζεται στο γεγονός ότι το 98% του καταναλισκόμενου Na απεκκρίνεται κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου μέσω των ούρων^{57,58}. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος είναι επιβαρυντική και χρονοβόρος, καθιστώντας δύσκολη την εφαρμογή της σε μεγάλης κλίμακας μελέτες. Επιπλέον, οι πολλαπλές συλλογές — οι οποίες είναι περισσότερο χρονοβόρες — έχουν προταθεί ως πιο αξιόπιστες, ιδιαίτερα για την αξιολόγηση της μέσης διατροφικής πρόσληψης Na σε επίπεδο ατόμου⁵⁹.

Συλλογή δείγματος ούρων: Οι εξισώσεις μετατροπής του Na του δείγματος ούρων σε απεκκρινόμενο Na 24ώρου αποτελούν εύκολα εφαρμόσιμες και βολικές εναλλακτικές επιλογές σε ερευνητικές μελέτες που διερευνούν το διαιτητικό Na. Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί ότι η συγκεκριμένη μέθοδος παρουσιάζει αδύναμη ή μέτρια συσχέτιση με τη συλλογή ούρων 24ώρου ($r = 0,33-0,56$), υπερεκτιμά στα υψηλότερα επίπεδα πρόσληψης Na και υποεκτιμά στα χαμηλότερα επίπεδα⁶⁰⁻⁶⁴. Τυπικό παράδειγμα θα μπορούσε να αποτελέσει η ανάλυση των He και συν. που πραγματοποιήθηκε σε 2.974 άτομα, τα οποία συμμετείχαν στις Δοκιμές για την Πρόληψη της Υπέρτασης (Trials of Hypertension Prevention, TOHP studies)⁶⁵. Οι ερευνητές αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ διαιτητικού Na και θνησιμότητας, μέσω πολλαπλών συλλογών ούρων 24ώρου και συλλογής δείγματος ούρων στο ίδιο δείγμα πληθυσμού. Για τη συλλογή του δείγματος ούρων χρησιμοποίησαν τις τρεις πιο κοινές εξισώσεις (Tanaka, INTERSALT,

Kawasaki)⁶⁶⁻⁶⁸. Οι πολλαπλές συλλογές ούρων 24ώρου οδήγησαν σε μια γραμμική σχέση μεταξύ Na και θνησιμότητας, υποδηλώνοντας ότι η υψηλότερη πρόσληψη Na αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου. Ωστόσο, η χρήση των εξισώσεων στα δείγματα ούρων άλλαξε τη γραμμική σχέση σε J- ή U- καμπύλη, προτείνοντας ότι ακόμη και οι χαμηλές προσλήψεις Na αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου. Παρά το γεγονός ότι η συγκεκριμένη μελέτη χρειάζεται να επιβεβαιωθεί και από άλλες, είναι εμφανές το πιθανό συστηματικό σφάλμα που εισάγεται στη συσχέτιση προσλαμβανόμενου Na και θνησιμότητας λόγω των αναξιόπιστων μετρήσεων του προσλαμβανόμενου ή απεκκρινόμενου Na.

Διατροφικές μέθοδοι: Έχουν το πλεονέκτημα ότι παρέχουν πληροφορίες για τις διαιτητικές πηγές Na και τις διατροφικές συνήθειες που σχετίζονται με την πρόσληψη άλατος, κάτι το οποίο δεν καθίσταται εφικτό με τις μεθόδους συλλογής ούρων. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί πολύ χαμηλοί συντελεστές συσχέτισης με την 24ωρη συλλογή ούρων ($r = 0,15-0,50$), καθώς υποκαταγράφεται η πραγματική πρόσληψη Na ακόμη και κατά 39%^{33,69-71}. Η μεγάλη αυτή απόκλιση προέρχεται από την αδυναμία των συγκεκριμένων μεθόδων να ποσοτικοποιήσουν το προστιθέμενο αλάτι (επιτραπέζιο αλάτι ή χρήση άλατος κατά το μαγείρεμα), που συμβάλλει σημαντικά στη συνολική πρόσληψη Na, ειδικά στις ανατολικές χώρες (~ 75% στις ανατολικές χώρες, ~ 10-15% στις δυτικές χώρες).

Συνολικά, όλα τα παραπάνω στοιχεία καταδεικνύουν ότι η χρήση των προαναφερθεισών μεθόδων ως εναλλακτικών της 24ωρης συλλογής ούρων, αν και πρακτικών, οδηγεί σε μη αξιόπιστη καταγραφή του προσλαμβανόμενου Na. Ως εκ τούτου, εισάγουν όχι μόνο μια σημαντική αιτία ετερογένειας αλλά και ένα συστηματικό σφάλμα αναφορικά με την εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Παρ' όλα αυτά, μία προσεκτική παρατήρηση της σχηματικής απεικόνισης αυτών των μελετών όπως παρουσιάζονται ανά μεθοδολογία Na (Σχήμα 2), παρέχει ενδιαφέρουσες πληροφορίες. Τουλάχιστον 6 μελέτες που εφάρμοσαν τουλάχιστον μία^{5,41,43,52} ή ακόμη και πολλαπλές^{40,51} 24ωρες συλλογές ούρων — η οποία αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς — έδειξαν ότι η χαμηλότερη απέκκριση Na σχετίζεται με υψηλότερα ποσοστά ΚΑ νοσηρότητας⁴⁰ και ΚΑ θνησιμότητας^{5,41} ή θνησιμότητας από όλες τις αιτίες^{43,52}. Επομένως, είναι πολύ πιθανό ότι το συστηματικό σφάλμα εξαιτίας της αναξιόπιστης μεθόδου αξιολόγησης του Na, να μην μπορεί να εξηγήσει όλα τα ευρήματα σχήματος J.

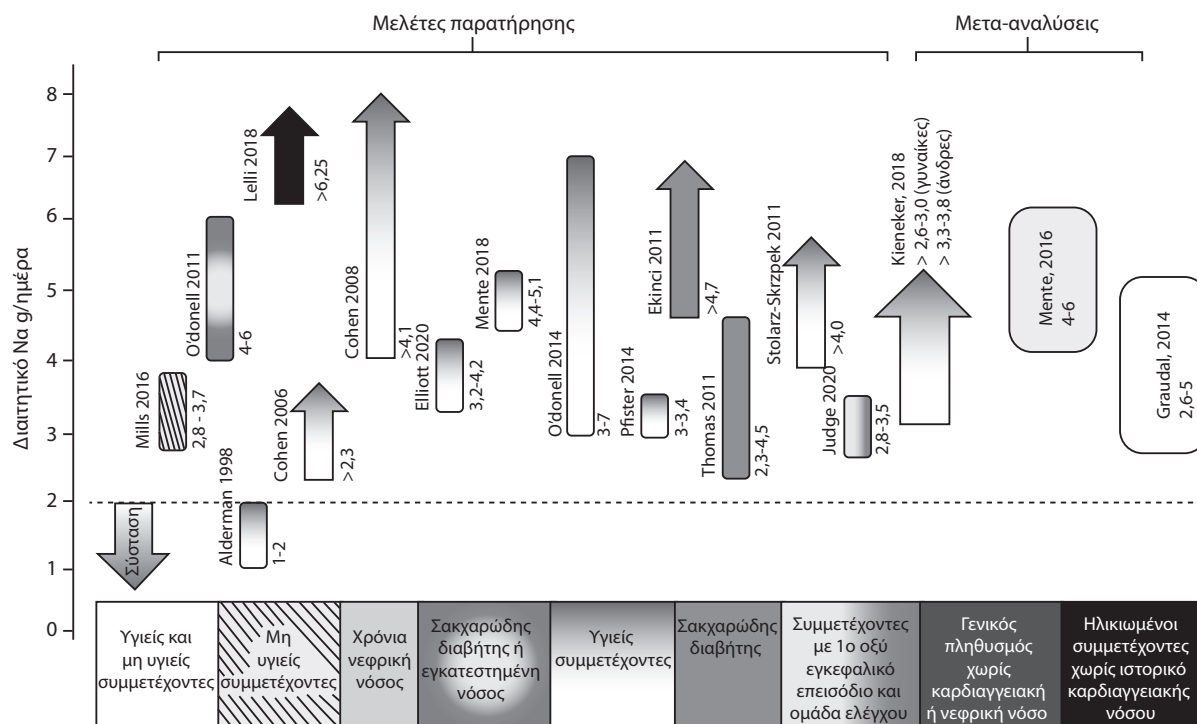


Σχήμα 2. Οι μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του διαιτητικού Na στις μελέτες που δείχνουν την ύπαρξη σχήματος J ή αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και καρδιαγγειακής νοσηρότητας/θνησιμότητας, καθώς και θνησιμότητας από κάθε αιτία^{2-16, 23-25}. Οι μπάρες παρουσιάζουν τα εύρη τιμών που δείχνουν τον χαμηλότερο κίνδυνο, πάνω και κάτω από τα οποία ο κίνδυνος αυξάνεται. Τα βέλη παρουσιάζουν τα κατώφλια πάνω από τα οποία ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος. ○ = συλλογή ούρων 24ώρου· ◐ = πολλαπλές συλλογές ούρων 24ώρου· ◑ = διατροφικές ανακλήσεις 24ώρου· ◒ = συλλογή δείγματος ούρων· ● = μικτές μέθοδοι.

Χαρακτηριστικά πληθυσμών: Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός ως προς τα χαρακτηριστικά των πληθυσμών που περιλαμβάνονται στις παραπάνω μελέτες είναι ότι παρουσιάζουν υψηλή ετερογένεια, γεγονός που μπορεί να έχει αντίκτυπο στα ευρήματά τους. Πράγματι, ένας σημαντικός αριθμός αυτών των μελετών που δείχνουν αντίστροφη συσχέτιση ή συσχέτιση σχήματος J μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και αυξημένης ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας συμπεριέλαβε μη υγιείς πληθυσμούς^{40-43,55} (Σχήμα 3). Συνεπώς, θα πρέπει να εξεταστεί η πιθανή επίδραση της αντίστροφης αιτιότητας η οποία ενδεχομένως να μπορούσε να εξηγήσει τις καμπύλες σχήματος J. Όντως, οι αυστηρές ιατρικές ή διατροφικές συμβουλές στα άτομα που ανήκουν σε ομάδα υψηλού ΚΑ κινδύνου, θα μπορούσαν να έχουν οδηγήσει σε μειωμένη διαιτητική πρόσληψη Na. Θα πρέπει να επισημανθεί ωστόσο ότι η πλειονότητα των δεδομένων που υποστηρίζουν τις συσχετίσεις σχήματος J προέρχεται από μελέτες σε υγιείς πληθυσμούς.

Συνοψίζοντας σχετικά με τους μεθοδολογικούς προβληματισμούς των μελετών γύρω από το θέμα, οι δύο μετα-αναλύσεις που υποστηρίζουν την ύπαρξη καμπύλης J μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας^{54,55} – οι οποίες αντιπροσωπεύουν τις πιο ισχυρές ενδείξεις της καμπύλης σχήματος J – παρουσιάζουν:

- ετερογενείς ή μη αξιόπιστες μεθόδους αξιολόγησης Na: η μετα-ανάλυση των Graudal και συν. συνδύασε μελέτες που χρησιμοποίησαν ετερογενείς μεθόδους για την αξιολόγηση του διαιτητικού Na⁵⁴, ενώ στη μετα-ανάλυση των Mente και συν.⁵⁵ όλες οι μελέτες εφάρμοσαν τη μέθοδο συλλογής δείγματος ούρων, η οποία όπως προαναφέρθηκε έχει αποδειχθεί μη αξιόπιστη για την καταγραφή του διαιτητικού Na.
 - συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου: και οι δύο μετα-αναλύσεις συμπεριέλαβαν συμμετέχοντες υψηλού κινδύνου⁵⁵ ή συνδυασμό υγιών και μη υγιών ατόμων⁵⁴.
- Ωστόσο, μια ανασκόπηση των σχημάτων 2 και 3 δείχνει ότι αν αποκλειστούν οι μελέτες που:
- εφαρμόζουν διαφορετικές από τη συλλογή ούρων



Σχήμα 3. Χαρακτηριστικά των πληθυσμών στις μελέτες που δείχνουν την ύπαρξη σχήματος J ή αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ προσλαμβανόμενου Na και καρδιαγγειακής νοσηρότητας/θνησιμότητας, καθώς και θνησιμότητας από κάθε αιτία^{2-16,23-25}. Οι μπάρες παρουσιάζουν τα εύρη τιμών που δείχνουν τον χαμηλότερο κίνδυνο, πάνω και κάτω από τα οποία ο κίνδυνος αυξάνεται. Τα βέλη παρουσιάζουν τα κατώφλια πάνω από τα οποία ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος. □ = υγιείς και μη υγιείς πληθυσμοί· ▨ = μη υγιείς μικτοί πληθυσμοί· ▤ = συμμετέχοντες με χρόνια νεφρική νόσο· ▥ = διαβητικοί ή συμμετέχοντες με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο· ▦ = υγιείς συμμετέχοντες· ▧ = διαβητικοί συμμετέχοντες· ▨ = συμμετέχοντες με πρώτο οξύ εγκεφαλικό επεισόδιο και ομάδα ελέγχου αντίστοιχα.

24ώρου μεθόδους και β) συμπεριλαμβάνουν μη υγιείς ή υψηλού κινδύνου συμμετέχοντες, τότε μόνο τρεις μελέτες παραμένουν^{5,51,52} που εμπλέκουν τις χαμηλές προσλήψεις Na στην αύξηση του κινδύνου.

Αλατοευαισθησία: Τέλος, καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν έχει εξετάσει την πιθανή συγχυτική επίδραση της αλατοευαισθησίας. Αυτό το «φυσιολογικό χαρακτηριστικό»⁷⁴ που είναι αρκετά περίπλοκο να οριστεί^{72,73} εντοπίζεται συχνότερα σε ορισμένες ειδικές ομάδες πληθυσμού, όπως η μαύρη φυλή, οι υπερτασικοί, τα άτομα τρίτης ηλικίας, οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, οι γυναίκες με ιστορικό προεκλαμψίας ή τα άτομα με χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης. Επιπροσθέτως, σε χαμηλά επίπεδα πρόσληψης καλίου, έχει αναφερθεί ακόμα μεγαλύτερη επίδραση του άλατος στην ΑΠ^{75,76}. Επομένως, σε περίπτωση που μεγάλα ποσοστά τέτοιων πληθυσμών συμπεριλαμβάνονται τυχαία σε μελέτες παρατήρησης^{40,52}, είναι πιθανό να οδηγούν σε τροπο-

ποιημένα ευρήματα, π.χ., ενισχύοντας τη θεωρία της αντίστροφης αιτιότητας. Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει καμία γενικά αποδεκτή μέθοδος ή διαγνωστικό εργαλείο για την αξιολόγηση της αλατοευαισθησίας και παρά τη σπουδαιότητά της στις μελέτες που αξιολογούν τον ρόλο που διαδραματίζει το Na στην υγεία και τη νόσο, δεν έχει ληφθεί ποτέ υπόψη.

Δεδομένα από προοπτικές τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για τη σχέση του διατηρητικού Na με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα/θνησιμότητα

Οι μεγάλες καλοσχεδιασμένες προοπτικές ΤΕΔ είναι γνωστό ότι αποτελούν ιεραρχικά τους ισχυρότερους τύπους μελετών, καθώς έχουν την ικανότητα να παρέχουν έναν αυστηρό και λεπτομερή σχεδιασμό και να παρακάμπτουν τον υψηλό κίνδυνο συστηματικού σφάλματος που εντοπίζεται συχνά στις μελέτες παρατήρησης. Για τον λόγο αυτό, οι διατροφικές οδηγίες βασίζονται κυρίως σε ισχυρές εν-

δείξεις που προέρχονται από μετα-αναλύσεις προοπτικών ΤΕΔ, προκειμένου να αποφευχθούν σφάλματα σχετιζόμενα με τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του Να, τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που επιλέχθηκε και την επίδραση της αντίστροφης αιτιότητας. Ωστόσο, οι υπεύθυνοι για την έκδοση διατροφικών οδηγιών οργανισμοί συχνά λαμβάνουν υπόψη τους και υψηλής ποιότητας προοπτικές μελέτες παρατήρησης. Η σχέση μεταξύ διαιτητικού Να και ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας έχει διερευνηθεί σε προοπτικές ΤΕΔ που χρησιμοποιούν τη μέθοδο αναφοράς για την αξιολόγηση Να (δηλ. συλλογές ούρων 24ώρου) και έχουν διεξαχθεί σε χαμηλού προς μέτριου ΚΑ κινδύνου – χωρίς οξεία νόσο – πληθυσμούς (π.χ., άτομα τρίτης ηλικίας ή υπερτασικούς, χωρίς εγκατεστημένη ΚΑ νόσο ή χρόνια νεφρική νόσο κ.λπ.)^{34, 77-80}. Οι παρεμβάσεις σε αυτές τις μελέτες περιλαμβάνουν τον περιορισμό διαιτητικού Να με μακροχρόνια διαστήματα παρακολούθησης που επαρκούν για την εκδήλωση θανατηφόρων ή μη θανατηφόρων ΚΑ συμβάντων (2,5-12 έτη)^{34, 77-80}.

Μια μετα-ανάλυση 5 προοπτικών μελετών ΤΕΔ^{34, 77-80} που διεξήχθη από τον Οργανισμό Έρευνας και Ποιότητας Υγείας για τις ΔΠΑ του Να 2019 του Ινστιτούτου Ιατρικής²⁵ διαπίστωσε 28% χαμηλότερο κίνδυνο [95% ΔΕ: 0,59, 0,89] επίπτωσης ΚΑ συμβάντων μετά από τις παρεμβάσεις μείωσης διαιτητικού Να. Οι κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Καρδιολογίας 2018 για τη διαχείριση της αρτηριακής υπέρτασης²¹, περιελάμβαναν δύο μετα-αναλύσεις προοπτικών ΤΕΔ που διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ διαιτητικού Να και ΚΑ νοσηρότητας, ΚΑ θνησιμότητας ή θνησιμότητας από κάθε αιτία^{18, 81}. Η πρώτη μετα-ανάλυση, που πραγματοποιήθηκε από τους Taylor και συν.⁸¹ συμπεριέλαβε 7 ΤΕΔ με διάστημα παρακολούθησης τουλάχιστον 6 μηνών, εκ των οποίων 3 διεξήχθησαν σε νορμοτασικούς^{78, 82-85}, 2 σε υπερτασικούς^{86, 87}, 1 σε συνδυασμό νορμοτασικών και υπερτασικών⁷⁹ και 1 σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, για την οποία έγινε ξεχωριστή ανάλυση⁸⁸. Όταν αναλύθηκαν μόνο οι ΤΕΔ με τα χρονικά μεγαλύτερα διαστήματα παρακολούθησης στη μετα-ανάλυση^{78, 83, 85, 87}, δεν υπήρξαν ισχυρές ενδείξεις οφέλους ούτε στα ποσοστά θνησιμότητας ούτε στη ΚΑ νοσηρότητα στην ομάδα μειωμένου άλατος συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, τόσο για τους νορμοτασικούς (σχετικός κίνδυνος=0,90 για θνησιμότητα από κάθε αιτία, $p > 0,05$ · σχετικός κίνδυνος=0,71 για ΚΑ νο-

σηρότητα) όσο και για τους υπερτασικούς (σχετικός κίνδυνος=0,96 για θνησιμότητα από κάθε αιτία, $p > 0,05$ · σχετικός κίνδυνος=0,84 για ΚΑ νοσηρότητα, $p > 0,05$)⁸¹. Πράγματι, η πλειονότητα των πρόσφατων κατευθυντήριων γραμμών και των ΔΠΑ συμφωνεί ότι η σχέση μεταξύ της μείωσης του διαιτητικού Να και της ΚΑ νοσηρότητας/θνησιμότητας παραμένει ασαφής εξαιτίας της χαμηλής ή μέτριας ένδειξης οφέλους τέτοιων στρατηγικών στη μείωση ΚΑ κινδύνου ή θνησιμότητας από κάθε αιτία^{21, 23-25}.

Ωστόσο, μια σημαντική παράμετρος των διαθέσιμων μελετών σε αυτό το θέμα που θα πρέπει να αξιολογηθεί, δεν είναι μόνο η επίδραση του μειωμένου διαιτητικού Να σε ΚΑ συμβάντα (θανατηφόρα ή μη θανατηφόρα), αλλά και σε ποια επίπεδα μείωσης του Να παρατηρούνται οι εκβάσεις που μας ενδιαφέρουν. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του 2013 της Αμερικανικής Ένωσης Καρδιολογίας και του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας, η ένδειξη που υποστηρίζει ότι ο περιορισμός περίπου 1.000 mg προσλαμβανόμενου Να ανά ημέρα μειώνει κατά 30% τα ΚΑ συμβάντα παρουσιάζει χαμηλή ισχύ²⁴. Αυτά τα στοιχεία προέρχονται από τρεις προοπτικές ΤΕΔ. Οι Chang και συν.⁷⁹ μελέτησαν 1.981 ηλικιωμένους άνδρες· περιόρισαν το προσλαμβανόμενο Να στην ομάδα παρέμβασης από 5.200 mg/ημέρα σε 3.800 mg/ημέρα μέσω αντικατάστασης του Να με άλας εμπλουτισμένο με κάλιο για 31 μήνες. Τα ΚΑ συμβάντα μειώθηκαν κατά 41% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου⁷⁹. Μια μελέτη που διεξήχθη από τους Appel και συν.⁷⁷ σε 975 ηλικιωμένους υπερτασικούς συμμετέχοντες (μελέτη TONE) έδειξε μη στατιστικά σημαντική μείωση των ΚΑ συμβάντων στην ομάδα παρέμβασης έναντι της ομάδας ελέγχου (36 έναντι 46 συμβάντων), μετά τον περιορισμό του προσλαμβανόμενου Να κατά 1.000 mg/ημέρα για 29 μήνες⁷⁷. Η παρακολούθηση (follow up) της προοπτικής ΤΕΔ μελέτης TOHP (3.126 συμμετέχοντες) κατέληξε σε μείωση κατά 30% του σχετικού κινδύνου για ΚΑ συμβάντα σε προϋπερτασικούς συμμετέχοντες που ελάττωσαν τη διατροφική πρόσληψη Να (~ -800 mg/ημέρα μετά την αρχική παρέμβαση) κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 12-15 ετών⁷⁸. Επιπλέον, στις κατευθυντήριες γραμμές του ΠΟΥ για την πρόληψη διαιτητικού Να σε ενήλικες και παιδιά τέθηκαν σαφή ερευνητικά ερωτήματα για τη διερεύνηση της επίδρασης των διαφόρων επιπέδων Να στις δυσμενείς επιπτώσεις για την υγεία. Ειδικότερα, αξιολογήθηκαν τρία εύρη προσλαμβανόμενου Να: (α) λιγότερο από 2 g/ημέρα, (β) 1,2-2 g/ημέρα,

(γ) λιγότερο από 1,2 g/ημέρα²³. Ωστόσο, η ομάδα των ερευνητών ανέφερε ένα ευρύ παρατηρούμενο φάσμα προσλαμβανόμενου Na στα τεταρτημόρια που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε μελέτη. Όπως χαρακτηριστικά αναφέρεται, παρατηρήθηκε ότι «μερικοί καταναλώνουν μόλις 1,4 g/ημέρα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο και 2,6 g/ημέρα στο υψηλότερο τεταρτημόριο και άλλοι καταναλώνουν έως 4 g/ημέρα στο χαμηλότερο τεταρτημόριο και 6,6 g/ημέρα στο υψηλότερο τεταρτημόριο...»²³. Επιπλέον, τα διαθέσιμα δεδομένα από ΤΕΔ ήταν περιορισμένα και η μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε οδήγησε σε ασαφή ευρήματα²³. Πράγματι, παρά την πληθώρα στοιχείων σε ΤΕΔ που συγκρίνουν την επίδραση διαφορετικών επιπέδων διαιτητικού Na στην ΑΠ^{77,89-94}, τα δεδομένα για ΚΑ συμβάντα και θνησιμότητα από κάθε αιτία παραμένουν περιορισμένα και ανεπαρκή για την αντιμετώπιση του συγκεκριμένου ζητήματος ως προς το βέλτιστο εύρος ημερήσιου προσλαμβανόμενου Na.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το ασφαλές εύρος της διαιτητικής πρόσληψης Na παραμένει ασαφές. Εντοπίζονται συστηματικά μεθοδολογικά σφάλματα στις μελέτες που διεξήχθησαν γύρω από το συγκεκριμένο θέμα και η «υπόθεση σχήματος J» δεν μπορεί ούτε να απορριφθεί αλλά ούτε και να επαληθευθεί. Επιπλέον, παρά την πληθώρα των στοιχείων που απορρέουν από τις ΤΕΔ, παραμένουν περιορισμένα και ανεπαρκή τα κατάλληλα δεδομένα για τη διαχείριση του συγκεκριμένου ζητήματος σχετικά με το βέλτιστο εύρος ημερήσιας πρόσληψης Na, το οποίο σχετίζεται με τον χαμηλότερο ΚΑ κίνδυνο. Αναμφίβολα, υπάρχει ανάγκη δημιουργίας ενός αξιόπιστου και πρακτικού εργαλείου αξιολόγησης διαιτητικού Na, το οποίο θα εφαρμόζεται καθολικά από όλες τις ερευνητικές μελέτες οι οποίες διερευνούν το διαιτητικό Na, παρέχοντας με αυτό τον τρόπο τη δυνατότητα σύγκρισης των ευρημάτων από διαφορετικές μελέτες. Ακόμα, ο προσδιορισμός όλων των γενετικών ή περιβαλλοντικών παραγόντων που σχετίζονται με την αλατοευαισθησία, καθώς και η ανάπτυξη νέων διαγνωστικών εργαλείων που θα εφαρμοστούν στην κλινική πρακτική και την έρευνα, θα διαλευκάνουν περαιτέρω το ζήτημα αυτό. Τέλος, είναι επιτακτική η ανάγκη διεξαγωγής προοπτικών ΤΕΔ που θα διερευνήσουν τις μακροπρόθεσμες επιδράσεις της πρόσληψης διαιτητικού Na στην ΚΑ νοσηρότητα/ θνησιμότητα, συμπεριλαμβανομένων των πολύ χαμηλών

προσλήψεων Na, οι οποίες έχουν προταθεί ότι ενισχύουν την υποκλινική αγγειακή βλάβη τόσο σε μελέτες σε ανθρώπους⁹⁵ όσο και σε ζωικά πρότυπα⁹⁶⁻⁹⁹. Μέχρι τότε, η «υπόθεση του σχήματος J» θα παραμένει ανοικτή πρόκληση.

SUMMARY

Tsirimiagkou C, Karatzi K, Argyris A, Basdeki E.D, Kaloudi P, Yannakoulia M, Protogerou A.D

Dietary sodium and cardiovascular morbidity/mortality: A brief commentary on the "J-shape hypothesis"

Arterial Hypertension 2021; 30: 20-32.

Increased dietary sodium (Na) intake has been repeatedly linked with increased cardiovascular (CV) disease and mortality. The last decade a growing number of observational studies support the J-shape hypothesis, associating very low Na intakes with increased CV risk as well. Most current dietary guidelines recommend—with small deviations—a higher cut-off for daily Na intake around 2 g/day, instead of a safe range of intake. However, dietary Na consumption globally still tends to be almost double (~3.7 to 4 g/day). A more careful evaluation of observational studies and the related metaanalyses supporting the J-shape hypothesis leads to the following two major observations: 1) less accurate methods for dietary Na assessment are usually used (spot urine method and 24hour dietary recalls); 2) most studies included high risk participants, enhancing the possibility of a "reverse causality" phenomenon. These limitations cannot be disregarded but do not apply to all published studies and explain all the findings (either J-shape or inverse associations). Moreover, no study has so far addressed the major confounding effect of salt sensitivity. Most Na recommendations derive from randomized clinical trials (RCTs) published data comparing the effect of Na reduction on blood pressure or CV events and mortality, however few carefully designed RCTs comparing different levels of daily Na intake that address the specific question of optimal and safe range of daily Na intake exist; therefore, the question remains open. Given the demonstrated harmful effects of very low Na diets in subclinical vascular damage in animal studies the "J-shape hypothesis" cannot yet be either neglected or verified. Therefore, there is a great need of very well designed general population-based prospective RCTs to address the issue.

Key-words: dietary sodium; cardiovascular disease; cardiovascular morbidity; cardiovascular mortality; all-cause mortality

Χρηματοδότηση:



ΕΛΙΔΕΚ
Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας & Καινοτομίας



ΓΓΕΤ
ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ
ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Ο πρώτος συγγραφέας του παρόντος ερευνητικού έργου (ΧΤ) υποστηρίχθηκε από το Ελληνικό Ίδρυμα Έρευνας και Καινοτομίας (ΕΛΙΔΕΚ) και από τη Γενική Γραμματεία Έρευνας και Τεχνολογίας (ΓΓΕΤ), στο πλαίσιο της Δράσης «Υποτροφίες ΕΛΙΔΕΚ Υποψηφίων Διδασκόντων» (αφ. Σύμβασης 186619 / Ι2).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. Cardiovascular Diseases Key Facts. 2017.
2. Huang L, Trieu K, Yoshimura S, Neal B, Woodward M, Campbell NRC, et al. Effect of dose and duration of reduction in dietary sodium on blood pressure levels: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2020; 368: m315.
3. Mancia G, Oparil S, Whelton PK, McKee M, Dominiczak A, Luft FC, et al. The technical report on sodium intake and cardiovascular disease in low- and middle-income countries by the joint working group of the World Heart Federation, the European Society of Hypertension and the European Public Health Association. *European heart journal* 2017; 38(10): 712-9.
4. Forman JP, Scheven L, de Jong PE, Bakker SJ, Curhan GC, Gansevoort RT. Association between sodium intake and change in uric acid, urine albumin excretion, and the risk of developing hypertension. *Circulation* 2012; 125(25): 3108-16.
5. Stolarz-Skrzypek K, Kuznetsova T, Thijs L, Tikhonoff V, Seidlerova J, Richart T, et al. Fatal and nonfatal outcomes, incidence of hypertension, and blood pressure changes in relation to urinary sodium excretion. *Jama* 2011; 305(17): 1777-85.
6. Abdulai T, Runqi T, Mao Z, Oppong TB, Amponsem-Boateng C, Wang Y, et al. Preference for High Dietary Salt Intake Is Associated With Undiagnosed Type 2 Diabetes: The Henan Rural Cohort. *Frontiers in nutrition* 2020; 7: 537049.
7. Hao G, Liu K, Halbert JD, Chen H, Wu J, Jing C. Dietary sodium and potassium and risk of diabetes: A prospective study using data from the China Health and Nutrition Survey. *Diabetes & metabolism* 2020; 46(5): 377-83.
8. He FJ, Brown M, Tan M, MacGregor GA. Reducing population salt intake-An update on latest evidence and global action. *Journal of clinical hypertension* 2019; 21(10): 1596-601.
9. Mozaffarian D, Fahimi S, Singh GM, Micha R, Khatibzadeh S, Engell RE, et al. Global sodium consumption and death from cardiovascular causes. *The New England journal of medicine* 2014; 371(7): 624-34.
10. Guallar-Castillon P, Munoz-Pareja M, Aguilera MT, Leon-Munoz LM, Rodriguez-Artalejo F. Food sources of sodium, saturated fat and added sugar in the Spanish hypertensive and diabetic population. *Atherosclerosis* 2013; 229(1): 198-205.
11. Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *International journal of epidemiology* 2009; 38(3): 791-813.
12. James WP, Ralph A, Sanchez-Castillo CP. The dominance of salt in manufactured food in the sodium intake of affluent societies. *Lancet* 1987; 1(8530): 426-9.
13. Mattes RD, Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. *J Am Coll Nutr* 1991; 10(4): 383-93.
14. Anderson CA, Appel LJ, Okuda N, Brown IJ, Chan Q, Zhao L, et al. Dietary sources of sodium in China, Japan, the United Kingdom, and the United States, women and men aged 40 to 59 years: the INTERMAP study. *Journal of the American Dietetic Association* 2010; 110(5): 736-45.
15. Harnack LJ, Cogswell ME, Shikany JM, Gardner CD, Gillespie C, Loria CM, et al. Sources of Sodium in US Adults From 3 Geographic Regions. *Circulation* 2017; 135(19): 1775-83.
16. Bi Z, Liang X, Xu A, Wang L, Shi X, Zhao W, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment, and control and sodium intake in Shandong Province, China: baseline results from Shandong-Ministry of Health Action on Salt Reduction and Hypertension (SMASH), 2011. *Preventing chronic disease* 2014; 11: E88.
17. Zhao F, Zhang P, Zhang L, Niu W, Gao J, Lu L, et al. Consumption and sources of dietary salt in family members in Beijing. *Nutrients* 2015; 7(4): 2719-30.
18. Aburto NJ, Ziolkovska A, Hooper L, Elliott P, Cappuccio FP, Meerpohl JJ. Effect of lower sodium intake on health: systematic review and meta-analyses. *Bmj* 2013; 346: f1326.
19. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Bmj* 2013; 346: f1325.
20. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *American journal of hypertension* 2012; 25(1): 1-15.
21. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I. 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). *European heart journal* 2018; (39): 3021-104.
22. U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. 8th Edition. December 2015. Available at <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>.
23. WHO. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012.
24. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S76-99.
25. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine 2019. Dietary Reference Intakes for Sodium and Potassium. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/25353>. 2019.
 26. European Food Safety Authority (EFSA): Dietary Reference Values for sodium. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens (NDA), Dominique Turck, Jacqueline Castenmiller, Stefaan de Henauw, Karen-Ildico Hirsch-Ernst, John Kearney, Alexandre Maciuk, Inge Mangelsdorf, Harry J McArdle, Carmen Pelaez, Kristina Pentieva, Alfonso Siani, Frank Thies, Sophia Tsaouri, Marco Vinceti, Peter Aggett, Susan Fairweather-Tait, Ambroise Martin, Hildegard Przyrembel, Laura Ciccolallo, Agnès de Sesmaisons-Lecarré, Silvia Valtue a Martínez, Laura Martino and Androniki Naska. *EFSA Journal* 2019.
 27. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. *BMJ open* 2013; 3(12): e003733.
 28. Huang L, Crino M, Wu JH, Woodward M, Barzi F, Land MA, et al. Mean population salt intake estimated from 24-h urine samples and spot urine samples: a systematic review and meta-analysis. *International journal of epidemiology* 2016; 45(1): 239-50.
 29. Dolmatova EV, Moazzami K, Bansilal S. Dietary sodium intake among US adults with hypertension, 1999-2012. *Journal of hypertension* 2018; 36(2): 237-42.
 30. Land MA, Neal BC, Johnson C, Nowson CA, Margerison C, Petersen KS. Salt consumption by Australian adults: a systematic review and meta-analysis. *The Medical journal of Australia* 2018; 208(2): 75-81.
 31. Kang MS, Kim CH, Jeong SJ, Park TS. Dietary Sodium Intake in People with Diabetes in Korea: The Korean National Health and Nutrition Examination Survey for 2008 to 2010. *Diabetes & metabolism journal* 2016; 40(4): 290-6.
 32. Survey on Members States' Implementation of the EU Salt Reduction Framework, European Union, 2012.
 33. Elliott P, Brown I. Sodium intakes around the world. Geneva: World Health Organization. <http://www.who.int/iris/handle/10665/43738> 2007.
 34. Cook NR, Appel LJ, Whelton PK. Lower levels of sodium intake and reduced cardiovascular risk. *Circulation* 2014; 129(9): 981-9.
 35. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D, Moltchanov V, Tanskanen A, Pietinen P, et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357(9259): 848-51.
 36. Liang W, Lee AH, Binns CW. Dietary intake of minerals and the risk of ischemic stroke in Guangdong Province, China, 2007-2008. *Prev Chronic Dis* 2011; 8(2): A38.
 37. Gardener H, Rundek T, Wright CB, Elkind MSV, Sacco RL. Dietary sodium and risk of stroke in the northern Manhattan study. *Stroke* 2012; 43(5): 1200-5.
 38. Takachi R, Inoue M, Shimazu T, Sasazuki S, Ishihara J, Sawada N, et al. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public Health Center-based Prospective Study. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 91(2): 456-64.
 39. Smyth A, O'Donnell M, Mente A, Yusuf S. Dietary sodium and cardiovascular disease. *Current hypertension reports* 2015; 17(6): 559.
 40. Mills KT, Chen J, Yang W, Appel LJ, Kusek JW, Alper A, et al. Sodium Excretion and the Risk of Cardiovascular Disease in Patients With Chronic Kidney Disease. *Jama* 2016; 315(20): 2200-10.
 41. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, Moran JL, Cheong K, MacIsaac RJ, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care* 2011; 34(3): 703-9.
 42. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *Jama* 2011; 306(20): 2229-38.
 43. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, et al. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2011; 34(4): 861-6.
 44. Cohen HW, Hailpern SM, Fang J, Alderman MH. Sodium intake and mortality in the NHANES II follow-up study. *The American journal of medicine* 2006; 119(3): 275 e7-14.
 45. Cohen HW, Hailpern SM, Alderman MH. Sodium intake and mortality follow-up in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of general internal medicine* 2008; 23(9): 1297-302.
 46. Elliott P, Muller DC, Schneider-Luftman D, Pazoki R, Evangelou E, Dehghan A, et al. Estimated 24-Hour Urinary Sodium Excretion and Incident Cardiovascular Disease and Mortality Among 398 628 Individuals in UK Biobank. *Hypertension* 2020; 76(3): 683-91.
 47. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wielgosz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018; 392(10146): 496-506.
 48. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2014; 371(7): 612-23.
 49. Pfister R, Michels G, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Estimated urinary sodium excretion and risk of heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *European journal of heart failure* 2014; 16(4): 394-402.
 50. Judge C, O'Donnell MJ, Hankey GJ, Rangarajan S, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Urinary Sodium and Potassium, and Risk of Ischaemic and Haemorrhagic Stroke (INTERSTROKE): a case-control study. *American journal of hypertension* 2020.
 51. Kieneker LM, Eisenga MF, Gansevoort RT, de Boer RA, Navis G, Dullaart RPF, et al. Association of Low Urinary Sodium Excretion With Increased Risk of Stroke. *Mayo Clinic proceedings* 2018; 93(12): 1803-9.
 52. Lelli D, Antonelli-Incalzi R, Bandinelli S, Ferrucci L, Pedone C. Association Between Sodium Excretion and Cardiovascular Disease and Mortality in the Elderly: A Cohort Study. *Journal of the American Medical Directors Association* 2018; 19(3): 229-34.
 53. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Dietary sodium intake and mortality: the National Health and Nutrition

- Examination Survey (NHANES I). *Lancet* 1998; 351(9105): 781-5.
54. Graudal N. The data show a U-shaped association of sodium intake with cardiovascular disease and mortality. *American Journal of Hypertension* 2015; 28(3): 424-5.
 55. Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, Dagenais G, Lear S, McQueen M, et al. Associations of urinary sodium excretion with cardiovascular events in individuals with and without hypertension: a pooled analysis of data from four studies. *Lancet* 2016; 388(10043): 465-75.
 56. Cobb LK, Anderson CA, Elliott P, Hu FB, Liu K, Neaton JD, et al. Methodological issues in cohort studies that relate sodium intake to cardiovascular disease outcomes: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(10): 1173-86.
 57. Land MA, Webster J, Christoforou A, Praveen D, Jeffery P, Chalmers J, et al. Salt intake assessed by 24 h urinary sodium excretion in a random and opportunistic sample in Australia. *BMJ open* 2014; 4(1): e003720.
 58. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. *Bmj* 1988; 297(6644): 319-28.
 59. Lerchl K, Rakova N, Dahlmann A, Rauh M, Goller U, Basner M, et al. Agreement between 24-hour salt ingestion and sodium excretion in a controlled environment. *Hypertension* 2015; 66(4): 850-7.
 60. Peng Y, Li W, Wang Y, Chen H, Bo J, Wang X, et al. Validation and Assessment of Three Methods to Estimate 24-h Urinary Sodium Excretion from Spot Urine Samples in Chinese Adults. *PloS one* 2016; 11(2): e0149655.
 61. Charlton K, Ware LJ, Chidumwa G, Cockeran M, Schutte AE, Naidoo N, et al. Prediction of 24-hour sodium excretion from spot urine samples in South African adults: a comparison of four equations. *Journal of human hypertension* 2020; 34(1): 24-33.
 62. Polonia J, Lobo MF, Martins L, Pinto F, Nazare J. Estimation of populational 24-h urinary sodium and potassium excretion from spot urine samples: evaluation of four formulas in a large national representative population. *Journal of hypertension* 2017; 35(3): 477-86.
 63. Zhou L, Tian Y, Fu JJ, Jiang YY, Bai YM, Zhang ZH, et al. Validation of spot urine in predicting 24-h sodium excretion at the individual level. *The American journal of clinical nutrition* 2017; 105(6): 1291-6.
 64. Zhang Y, Peng Y, Li K, Peng X. Assessing whether a spot urine specimen can predict 24-h urinary sodium excretion accurately: a validation study. *Journal of hypertension* 2019; 37(1): 99-108.
 65. He FJ, Ma Y, Campbell NRC, MacGregor GA, Cogswell ME, Cook NR. Formulas to Estimate Dietary Sodium Intake From Spot Urine Alter Sodium-Mortality Relationship. *Hypertension* 2019; 74(3): 572-80.
 66. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H, et al. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium excretion using a casual urine specimen. *Journal of human hypertension* 2002; 16(2): 97-103.
 67. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. *Clinical and experimental pharmacology & physiology* 1993; 20(1): 7-14.
 68. Brown IJ, Dyer AR, Chan Q, Cogswell ME, Ueshima H, Stamler J, et al. Estimating 24-hour urinary sodium excretion from casual urinary sodium concentrations in Western populations: the INTERSALT study. *American journal of epidemiology* 2013; 177(11): 1180-92.
 69. Colin-Ramirez E, Arcand J, Ezekowitz JA. Estimates of Dietary Sodium Consumption in Patients With Chronic Heart Failure. *Journal of cardiac failure* 2015; 21(12): 981-8.
 70. McLean RM, Farmer VL, Nettleton A, Cameron CM, Cook NR, Campbell NRC, et al. Assessment of dietary sodium intake using a food frequency questionnaire and 24-hour urinary sodium excretion: a systematic literature review. *Journal of clinical hypertension* 2017; 19(12): 1214-30.
 71. McLean R, Cameron C, Butcher E, Cook NR, Woodward M, Campbell NRC. Comparison of 24-hour urine and 24-hour diet recall for estimating dietary sodium intake in populations: A systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical hypertension* 2019; 21(12): 1753-62.
 72. Sullivan JM. Salt sensitivity. Definition, conception, methodology, and long-term issues. *Hypertension* 1991; 17(1 Suppl): 161-8.
 73. Yatabe MS, Yatabe J, Yoneda M, Watanabe T, Otsuki M, Felder RA, et al. Salt sensitivity is associated with insulin resistance, sympathetic overactivity, and decreased suppression of circulating renin activity in lean patients with essential hypertension. *The American journal of clinical nutrition* 2010; 92(1): 77-82.
 74. Eljovich F, Weinberger MH, Anderson CA, Appel LJ, Bursztyn M, Cook NR, et al. Salt Sensitivity of Blood Pressure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 2016; 68(3): e7-e46.
 75. Weinberger MH, Luft FC, Bloch R, Henry DP, Pratt JH, Weyman AE, et al. The blood pressure-raising effects of high dietary sodium intake: racial differences and the role of potassium. *J Am Coll Nutr* 1982; 1(2): 139-48.
 76. Morris RC, Jr., Sebastian A, Forman A, Tanaka M, Schmidlin O. Normotensive salt sensitivity: effects of race and dietary potassium. *Hypertension* 1999; 33(1): 18-23.
 77. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Archives of internal medicine* 2001; 161(5): 685-93.
 78. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *Bmj* 2007; 334(7599): 885-8.
 79. Chang HY, Hu YW, Yue CS, Wen YW, Yeh WT, Hsu LS, et al. Effect of potassium-enriched salt on cardiovascular mortality and medical expenses of elderly men. *The American journal of clinical nutrition* 2006; 83(6): 1289-96.
 80. China Salt Substitute Study Collaborative G. Salt substitution: a low-cost strategy for blood pressure control among rural Chinese. A randomized, controlled trial.

- Journal of hypertension* 2007; 25(10): 2011-8.
81. Taylor RS, Ashton KE, Moxham T, Hooper L, Ebrahim S. Reduced dietary salt for the prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials (Cochrane review). *American journal of hypertension* 2011; 24(8): 843-53.
 82. The Hypertension Prevention Trial: three-year effects of dietary changes on blood pressure. Hypertension Prevention Trial Research Group. *Archives of internal medicine* 1990; 150(1): 153-62.
 83. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *Jama* 1992; 267(9): 1213-20.
 84. Cook NR, Kumanyika SK, Cutler JA. Effect of change in sodium excretion on change in blood pressure corrected for measurement error. The Trials of Hypertension Prevention, Phase I. *American journal of epidemiology* 1998; 148(5): 431-44.
 85. Effects of weight loss and sodium reduction intervention on blood pressure and hypertension incidence in overweight people with high-normal blood pressure. The Trials of Hypertension Prevention, phase II. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. *Archives of internal medicine* 1997; 157(6): 657-67.
 86. Morgan T, Adam W, Gillies A, Wilson M, Morgan G, Carney S. Hypertension treated by salt restriction. *Lancet* 1978; 1(8058): 227-30.
 87. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, Applegate WB, Ettinger WH, Jr., Kostis JB, et al. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons: a randomized controlled trial of nonpharmacologic interventions in the elderly (TONE). TONE Collaborative Research Group. *Jama* 1998; 279(11): 839-46.
 88. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, Sarullo FM, Di Pasquale P. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? *Clin Sci (Lond)* 2008; 114(3): 221-30.
 89. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine* 2001; 344(1): 3-10.
 90. Espeland MA, Kumanyika S, Yunis C, Zheng B, Brown WM, Jackson S, et al. Electrolyte intake and non pharmacologic blood pressure control. *Ann Epidemiol* 2002; 12(8): 587-95.
 91. Kumanyika SK, Cook NR, Cutler JA, Belden L, Brewer A, Cohen JD, et al. Sodium reduction for hypertension prevention in overweight adults: further results from the Trials of Hypertension Prevention Phase II. *J Hum Hypertens* 2005; 19(1): 33-45.
 92. Svetkey LP, Simons-Morton DG, Proschan MA, Sacks FM, Conlin PR, Harsha D, et al. Effect of the dietary approaches to stop hypertension diet and reduced sodium intake on blood pressure control. *J Clin Hypertens* 2004; 6(7): 373-81.
 93. Bray GA, Vollmer WM, Sacks FM, Obarzanek E, Svetkey LP, Appel LJ. A further subgroup analysis of the effects of the DASH diet and three dietary sodium levels on blood pressure: results of the DASH-Sodium Trial. *The American journal of cardiology* 2004; 94(2): 222-7.
 94. Vollmer WM, Sacks FM, Ard J, Appel LJ, Bray GA, Simons-Morton DG, et al. Effects of diet and sodium intake on blood pressure: subgroup analysis of the DASH-sodium trial. *Annals of internal medicine* 2001; 135(12): 1019-28.
 95. Tsirimigkou C, Karatzi K, Argyris A, Chalkidou F, Tzelefa V, Sfrikakis PP, Yanakoulia M, Protogerou AD. Levels of dietary sodium intake: diverging associations with arterial stiffness and atheromatosis. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese* 2021.
 96. Fusco FB, Gomes DJ, Bispo KCS, Toledo VP, Barbeiro DF, Capelozzi VL, et al. Low-sodium diet induces atherogenesis regardless of lowering blood pressure in hypertensive hyperlipidemic mice. *PLoS one* 2017; 12(5): e0177086.
 97. Raz-Pasteur A, Gamliel-Lazarovich A, Gantman A, Coleman R, Keidar S. Mineralocorticoid receptor blockade inhibits accelerated atherosclerosis induced by a low sodium diet in apolipoprotein E-deficient mice. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system: JRAAS* 2014; 15(3): 228-35.
 98. Tikellis C, Pickering RJ, Tsorotes D, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, et al. Association of dietary sodium intake with atherogenesis in experimental diabetes and with cardiovascular disease in patients with Type 1 diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124(10): 617-26.
 99. Ivanovski O, Szumilak D, Nguyen-Khoa T, Dechaux M, Massy ZA, Phan O, et al. Dietary salt restriction accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis* 2005; 180(2): 271-6.



Εποχική διακύμανση της αρτηριακής πίεσης: Δεδομένα και συστάσεις για την κλινική πράξη

**Α.Γ. Θεοδοσιάδη
Κ.Γ. Κυριακούλης
Α. Κόλλιας**

**Α. Ντινέρη
Γ.Σ. Στεργίου**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) παρουσιάζει εποχική διακύμανση με μείωση των τιμών της σε υψηλότερη θερμοκρασία περιβάλλοντος και αντίστροφα. Το φαινόμενο αυτό διαπιστώνεται σε όλες τις χώρες, σε άνδρες και γυναίκες, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, σε νορμοτασικά και σε υπερτασικά άτομα. Στα άτομα με υπέρταση υπό θεραπεία, η πτώση της ΑΠ τους καλοκαιρινούς μήνες, όπως και η αύξησή της τον χειμώνα, μπορεί να είναι μεγάλη, ώστε σε μερικές περιπτώσεις χρειάζεται τροποποίηση της θεραπείας. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες συστάσεις για την αντιμετώπιση της υπέρτασης δεν παρέχουν οδηγίες για τη διαχείριση τέτοιων περιπτώσεων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τα διαθέσιμα βιβλιογραφικά δεδομένα για την εποχική διακύμανση της ΑΠ όσον αφορά την επιδημιολογία, παθοφυσιολογία και την αξιολόγησή της με διαφορετικές μεθόδους μέτρησης εντός και εκτός ιατρείου. Τέλος, παρουσιάζονται πρακτικές συστάσεις της *Ομάδας Εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για τις Τεχνικές Μέτρησης της Αρτηριακής Πίεσης και της Καρδιαγγειακής Μεταβλητότητας* για την αξιολόγηση των εποχικών μεταβολών της ΑΠ στην κλινική πράξη και την ανάγκη τροποποίησης της θεραπευτικής αγωγής σε επιλεγμένες περιπτώσεις υπερτασικών ασθενών υπό θεραπεία.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης, εποχική διακύμανση, κλίμα, θερμοκρασία

Εισαγωγή

Η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι το επίπεδο της αρτηριακής πίεσης σχετίζεται αντίστροφα με τη θερμοκρασία του περιβάλλοντος (ΑΠ) δημοσιεύθηκε το 1961¹. Πλήθος μελετών επιβεβαίωσε την παραπάνω σχέση, αναδεικνύοντάς τη σε παγκόσμιο φαινόμενο με παρόμοια δεδομένα να αναφέρονται σε χώρες με διαφορετικές κλιματικές συνθήκες, τόσο σε άνδρες όσο και γυναίκες όλων των ηλικιακών ομάδων². Στις περισσότερες περιπτώσεις η εποχική

διακύμανση της ΑΠ δεν έχει κλινική σημασία. Ωστόσο ασθενείς με υπέρταση υπό φαρμακευτική θεραπεία οι οποίοι είναι καλά ρυθμισμένοι τον χειμώνα, ίσως παρουσιάσουν μεγάλη και συμπτωματική πτώση της ΑΠ το καλοκαίρι, με αποτέλεσμα να απαιτείται μείωση της θεραπείας. Το αντίθετο μπορεί να παρατηρηθεί τον χειμώνα³. Παρόμοια φαινόμενα έχουν παρατηρηθεί σε άτομα που ταξιθεύουν από ψυχρό σε θερμό περιβάλλον ή το αντίστροφο. Οι επιθετικότεροι στόχοι ΑΠ που προτεί-

Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου, Καθηγητής Παθολογίας-Υπέρτασης, Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Σωτηρία», Λεωφ. Μεσογείων 152, Αθήνα 11527 • Τηλ.: +30 2107763117 • Fax: +30 2107719981 • E-mail: gstergi@med.uoa.gr

νονται σήμερα από τις κατευθυντήριες οδηγίες, σε συνδυασμό με τις ασυνήθιστα υψηλές θερμοκρασίες που παρατηρούνται σε πολλές χώρες κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, καθιστούν το φαινόμενο της εποχικής διακύμανσης της ΑΠ ιδιαίτερα σημαντικό για την κλινική πράξη.

Επιδημιολογία της εποχικής διακύμανσης της ΑΠ και της θνητότητας

Η συσχέτιση της εποχής και της θερμοκρασίας με τη θνητότητα υποστηρίζεται από πολλές μεγάλες κλινικές δοκιμές⁴⁻⁶. Η εποχική διακύμανση στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα μπορεί να επηρεάζεται από την απόκριση της ΑΠ στην αλλαγή του κλίματος¹. Η μελέτη MONICA του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας σε 16 χώρες έδειξε ότι η επίδραση των χειμερινών μηνών στις τιμές ΑΠ αποδίδεται κυρίως στην εξωτερική θερμοκρασία του περιβάλλοντος, ανεξάρτητα από τη θερμοκρασία σε εσωτερικούς χώρους⁷. Άλλες μελέτες έδειξαν ισχυρότερη συσχέτιση της ΑΠ με τη θερμοκρασία σε εσωτερικούς χώρους. Μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη των Modesti et al. έδειξε ότι αύξηση της θερμοκρασίας του εσωτερικού χώρου κατά 1°C σχετίζεται με 0,2% χαμηλότερο επιπολασμό αρτηριακής υπέρτασης⁸.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Στο πλαίσιο ομαλής λειτουργίας των ομοιοστατικών μηχανισμών για την επίτευξη της φυσιολογικής θερμορύθμισης, κατά την έκθεση σε ψυχρό περιβάλλον συμβαίνει αγγειοσυστολή και αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων (αύξηση της ΑΠ), ενώ κατά την έκθεση σε θερμό περιβάλλον αγγειοδιαστολή και μείωση των περιφερικών αντιστάσεων (μείωση της ΑΠ)⁹. Με την επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ψυχρό περιβάλλον εμπλέκονται επιπρόσθετοι ρυθμιστικοί μηχανισμοί, με συνέπεια η ΑΠ να παραμένει υψηλότερη κατά τη διάρκεια των κρύων μηνών, ακόμα και όταν μετράται σε σταθερή θερμοκρασία περιβάλλοντος σε εσωτερικούς χώρους. Επιπρόσθετα, η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος επηρεάζεται από τις εποχικές αλλαγές της θερμοκρασίας, με την έκκριση της νοραδρεναλίνης να αυξάνεται κατά την έκθεση στο κρύο⁹. Επίσης, κατά τους χειμερινούς μήνες παρατηρείται μειωμένη εφίδρωση και συνεπώς μειωμένη απώλεια άλατος και αύξηση της ΑΠ⁹.

Άλλους μηχανισμούς που πιθανώς εμπλέκονται

αποτελούν η διάρκεια έκθεσης στο φως του ηλίου και η μειωμένη πυκνότητα υπερϊόντων ακτινοβολίας καθώς και οι μειωμένες αποθήκες βιταμίνης D τον χειμώνα¹⁰. Παράγοντες που μπορούν να μεταβάλουν έμμεσα την ΑΠ αποτελούν οι εποχικές αλλαγές στις διαιτητικές συνήθειες, τη φυσική δραστηριότητα, το σωματικό βάρος καθώς και τη διάρκεια του ύπνου¹. Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ θερμοκρασίας και ΑΠ φαίνεται να είναι ισχυρότερη στους ηλικιωμένους^{2,11}, ενώ αντικρουόμενα συμπεράσματα έχουν αναφερθεί σχετικά με την επίδραση του φύλου και του δείκτη μάζας σώματος^{11,12}.

Εποχική διακύμανση της ΑΠ σε μετρήσεις στο ιατρείο, το σπίτι και με 24ωρη καταγραφή

Μεγάλες συγχρονικές μελέτες που περιλαμβάνουν μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο έχουν πραγματοποιηθεί κυρίως στην Κίνα, οι οποίες αναδεικνύουν ότι η ΑΠ σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη θερμοκρασία του εξωτερικού περιβάλλοντος, με τη συστολική ΑΠ να είναι 5-10 mmHg υψηλότερη τον χειμώνα σε σύγκριση με το καλοκαίρι^{6,13}. Πολλές μελέτες κοόρτης^{3,14} και συγχρονικές μελέτες¹⁵ αναφέρουν παρόμοια διαφορά ΑΠ μεταξύ χειμώνα και καλοκαιριού (συστολική/διαστολική ΑΠ: 4-7/2-5 mmHg).

Σχετικά με τις μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι, διαδίκτυακή καταγραφή στην Ιαπωνία με συμμετοχή 64.536 ατόμων ανέδειξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ ΑΠ και θερμοκρασίας, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και γεωλογικής τοποθεσίας των συμμετεχόντων¹⁵. Άλλες μελέτες δείχνουν ότι μείωση 1°C της θερμοκρασίας του εξωτερικού χώρου συνοδεύεται από αύξηση 0,2-0,4/0,1-0,3 mmHg της συστολικής/διαστολικής ΑΠ στο σπίτι^{3,15}.

Σχετικά με την 24ωρη καταγραφή της ΑΠ, η μελέτη HARVEST αναφέρει ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση της θερμοκρασίας περιβάλλοντος τόσο με την 24ωρη όσο και με την ημερήσια συστολική ΑΠ με διαφορά μεταξύ συστολικής ΑΠ χειμώνα-καλοκαιριού 3-4 mmHg, ευρήματα που επαληθεύονται και από άλλες μελέτες¹⁶. Η μελέτη PAMELA ανέδειξε την παρουσία της εποχικής διακύμανσης τόσο σε νορμοτασικά όσο και σε υπερτασικά άτομα, με ή χωρίς θεραπεία¹⁷. Μελέτη σε άτομα υπό αντιπερτασική αγωγή στην Ελλάδα ανέδειξε ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της καλοκαιρινής πτώσης της ΑΠ στην 24ωρη καταγραφή τα επίπεδα ΑΠ τον χειμώνα, την εποχική μεταβολή της θερμοκρασίας, το γυναικείο φύλο και τη χρήση δι-

ουρητικών³.

Σχετικά με τη **νυχτερινή ΑΠ**, μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ καθώς και περισσότερα άτομα με προφίλ νυχτερινής πτώσης ΑΠ (dipping status) παρατηρούνται τον χειμώνα^{3,18}. Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ανέδειξε ότι οι εποχικές μεταβολές της ΑΠ είναι παρούσες με όλες τις τεχνικές μέτρησης (ιατρείο, σπίτι, 24ωρη καταγραφή) πλην της νυχτερινής ΑΠ. Η μείωση της ΑΠ κατά τους καλοκαιρινούς μήνες είναι κατά μέσο όρο 5/3 mmHg (συστολική/διαστολική ΑΠ), ενώ φάνηκε να είναι υψηλότερη σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας υπό αντιυπερτασική αγωγή¹⁹. Η διαφορετική συμπεριφορά της εποχικής διακύμανσης της νυχτερινής ΑΠ μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες¹⁹. Κατά τους χειμερινούς μήνες, η χρήση ρούχων και κλινοσκεπασμάτων δημιουργεί πιο σταθερές συνθήκες θερμοκρασίας, ενώ αποφεύγεται η έκθεση σε πολύ χαμηλές θερμοκρασίες. Αντιθέτως κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, η ποιότητα του ύπνου μπορεί να είναι διαταραγμένη λόγω της υψηλής θερμοκρασίας του περιβάλλοντος¹⁹.

Εποχική διακύμανση της ΑΠ σε ειδικούς πληθυσμούς

Η εποχική διακύμανση της ΑΠ παρατηρείται και σε πληθυσμούς με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Στα άτομα με χρόνια νεφρική νόσο μελέτες έδειξαν σημαντική εποχική διακύμανση της συστολικής ΑΠ (2-12 mmHg) με μεγαλύτερη θνησιμότητα τον χειμώνα¹. Στα παιδιά και τους εφήβους παρατηρείται μέση αύξηση συστολικής/διαστολικής ΑΠ 4,5/2,4 mmHg κατά τους χειμερινούς μήνες¹. Τέλος, άτομα με σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζουν εποχική διακύμανση συστολικής ΑΠ (3-10 mmHg)¹, η οποία σχετίζεται με μεταβολές στα επίπεδα μικρολευκωματουρίας, αλλά και με τη μειωμένη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια του χειμώνα¹.

Προγνωστική αξία της εποχικής διακύμανσης της ΑΠ

Η αύξηση της ΑΠ τον χειμώνα φαίνεται να σχετίζεται με αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας^{5,6,20}, η οποία πιθανώς σχετίζεται με την ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης²¹. Ανάλυση δεδομένων από 15 διαφορετικές χώρες ανέδειξε την ύπαρξη διακύμανσης στη συστολική ΑΠ τόσο στο βόρειο όσο και στο νότιο ημισφαίριο⁷

καθώς επίσης και την εποχική διακύμανση άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, επίπεδα γλυκόζης και λιπιδίων²¹. Όλοι αυτοί οι παράγοντες πιθανώς συμβάλλουν στην εποχική διακύμανση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Σε μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη από τους Aubiniere-Robb et al. φάνηκε ότι οι ασθενείς που παρουσίαζαν εποχική διακύμανση της ΑΠ είχαν μακροπρόθεσμα υψηλότερη συστολική ΑΠ και αυξημένη θνητότητα, σε σχέση με όσους είχαν ανεπηρέαστη ΑΠ²². Οι Hanzawa et al. ανέλυσαν μετρήσεις ασθενών στο σπίτι και μακροπρόθεσμα φάνηκε ότι η έγκαιρη προσαρμογή της θεραπείας και των δόσεων των φαρμάκων αναλόγως της εποχικής διακύμανσης της ΑΠ πιθανόν να έχει θετική επίδραση στα καρδιαγγειακά συμβάματα²³. Επιπλέον άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου όπως η προϋπάρχουσα στεφανιαία νόσος και η καρδιακή ανεπάρκεια συμβάλλουν στην αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων τον χειμώνα²⁴. Για την ακριβέστερη διερεύνηση της προγνωστικής αξίας των εποχικών διακυμάνσεων της ΑΠ, απαραίτητη είναι η διεξαγωγή κατάλληλα σχεδιασμένων κλινικών μελετών.

Σημασία της εποχικής διακύμανσης της ΑΠ στην κλινική έρευνα

Η εποχική διακύμανση της ΑΠ ενδέχεται να έχει παίξει σημαντικό ρόλο στα αποτελέσματα και τις παρατηρήσεις που έχουν προκύψει από τις κλινικές μελέτες²⁵. Η υπερεκτίμηση της μεταβλητότητας και η υποεκτίμηση της επαναληψιμότητας των μετρήσεων της ΑΠ μπορεί να οφείλεται στη διαφορετική εποχή κατά την οποία έλαβαν χώρα οι μετρήσεις. Η εποχική διακύμανση της ΑΠ πιθανώς αποτέλεσε συγχυτικό παράγοντα για την ανάδειξη σχέσεων μεταξύ επιπέδου ΑΠ και κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων²⁵. Οι κύριες συνέπειες της εποχικής διακύμανσης της ΑΠ στα αποτελέσματα κλινικών μελετών²⁵ συνοψίζονται στον **Πίνακα 1**.

Κατευθυντήριες συστάσεις για την κλινική πράξη

Το 2020 η Ομάδα Εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για τις Τεχνικές Μέτρησης της Αρτηριακής Πίεσης και της Καρδιαγγειακής Μεταβλητότητας δημοσίευσε τις πρώτες πρακτικές κατευθυντήριες συστάσεις για την αξιολόγηση και αντιμετώπιση της εποχικής διακύμανσης της ΑΠ σε

Πίνακας 1. Συνέπειες της εποχικής διακύμανσης της ΑΠ στα αποτελέσματα των κλινικών μελετών²⁵

- Υπερεκτίμηση της μακροπρόθεσμης μεταβλητότητας της ΑΠ
- Υποεκτίμηση της μακροπρόθεσμης επαναληψιμότητας των μεθόδων μέτρησης της ΑΠ
- Υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της επίδρασης των φαρμάκων στην ΑΠ
- Συγχυτικός παράγοντας στη σχέση μεταξύ αυξημένης ΑΠ και κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάματα
- Συγχυτικός παράγοντας στην επίδραση αντιυπερτασικών φαρμάκων και άλλων παρεμβάσεων στον κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα

άτομα που λαμβάνουν αντιυπερτασική θεραπεία¹. Οι κύριες κατευθύνσεις για την κλινική πράξη συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**.

Συμπεράσματα

Ανασκόπηση των διαθέσιμων βιβλιογραφικών δεδομένων τεκμηριώνει την ύπαρξη κλινικά σημαντικής εποχικής διακύμανσης της ΑΠ, η σημασία της οποίας έχει συστηματικά υποτιμηθεί τόσο στην κα-

θημερινή κλινική πράξη όσο και στην κλινική έρευνα. Πρόκειται για παγκόσμιο φαινόμενο που επηρεάζει άνδρες και γυναίκες και περισσότερο ηλικιωμένα άτομα υπό αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή. Οι εποχικές μεταβολές της ΑΠ αναδεικνύονται σε όλες τις τεχνικές μέτρησης (ιατρείο, σπίτι, 24ωρη καταγραφή) πλην της νυχτερινής ΑΠ η οποία ελάχιστα μεταβάλλεται.

Ασθενείς με άριστη ρύθμιση της υπέρτασης τον χειμώνα είναι πιθανό να εμφανίσουν συμπτωματική πτώση της ΑΠ το καλοκαίρι για την οποία ίσως χρειαστεί τροποποίηση της θεραπείας. Το αντίστροφο φαινόμενο μπορεί να συμβεί τον χειμώνα. Η εποχική διακύμανση της ΑΠ μπορεί επίσης να αποτελέσει συγχυτικό παράγοντα κατά τη διεξαγωγή κλινικών μελετών όταν γίνονται μετρήσεις της ΑΠ σε στιγμιότυπα με σημαντικές διαφορές στη θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Οι ιατροί είναι απαραίτητο να αναγνωρίζουν κλινικά σημαντικές μεταβολές της ΑΠ λόγω αλλαγής της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος και να επιλέγουν περιπτώσεις όπου επιβάλλεται τροποποίηση της θεραπείας, αποφεύγοντας όμως άσκοπες αλλαγές στους περισσότερους ασθενείς.

Πίνακας 2. Πρακτικές κατευθυντήριες συστάσεις για την αξιολόγηση και αντιμετώπιση της εποχικής διακύμανσης της ΑΠ σε άτομα που υποβάλλονται σε αντιυπερτασική θεραπεία. Από την Ομάδα Εργασίας της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για τις Τεχνικές Μέτρησης της Αρτηριακής Πίεσης και της Καρδιαγγειακής Μεταβλητότητας (2020)¹

- Κόπωση ή συμπτώματα ορθοστατικής υπότασης που εμφανίζονται με την αύξηση της θερμοκρασίας του περιβάλλοντος, όπως και αύξηση της ΑΠ με την πτώση της θερμοκρασίας πιθανώς οφείλονται σε εποχική διακύμανση της ΑΠ.
- Οι εποχικές μεταβολές της ΑΠ πρέπει να επιβεβαιώνονται με επαναλαμβανόμενες και προσεκτικές μετρήσεις στο ιατρείο και εκτός ιατρείου.
- Άλλα αίτια μεταβολής της ΑΠ (π.χ., αφυδάτωση, μείωση σωματικού βάρους, μη τακτική λήψη αντιυπερτασικής θεραπείας, φάρμακα ή ουσίες που αυξάνουν την ΑΠ, υπερκατανάλωση αλκοόλ) πρέπει να εξεταστούν πριν η μεταβολή της ΑΠ αποδοθεί σε εποχική διακύμανση.
- Σε αυξημένη θερμοκρασία περιβάλλοντος πιθανή μείωση της αντιυπερτασικής αγωγής πρέπει να αξιολογείται όταν η ΑΠ είναι κάτω από τα προτεινόμενα όρια, ιδίως επί παρουσίας συμπτωμάτων ενδεικτικών υπότασης.
- Συστολική ΑΠ <110 mmHg (σε μετρήσεις στο ιατρείο, το σπίτι ή στην ημερήσια ΑΠ κατά την 24ωρη καταγραφή) πρέπει να αξιολογείται για πιθανή μείωση της αντιυπερτασικής θεραπείας, ακόμα και επί απουσίας συμπτωμάτων.
- Η μείωση της θεραπείας πρέπει να γίνεται σταδιακά, λαμβάνοντας υπόψη τη γενική κατάσταση του ασθενούς και αποσύροντας αρχικά το φάρμακο με την ασθενέστερη ένδειξη και προτίμηση σε σχέση με τις συννοσηρότητες του κάθε ατόμου.
- Παρά τη μείωση της θεραπείας, θα πρέπει να εξασφαλίζεται ικανοποιητικός έλεγχος της ΑΠ κατά τη διάρκεια όλου του 24ώρου.
- Μη απαραίτητες τροποποιήσεις της θεραπείας λόγω παροδικών διακυμάνσεων της ΑΠ πρέπει να αποφεύγονται.
- Ασθενείς στους οποίους γίνεται τροποποίηση της αντιυπερτασικής θεραπείας λόγω εποχικής διακύμανσης της ΑΠ πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο αντίστροφης αλλαγής όταν μεταβληθεί ξανά η θερμοκρασία. Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της ΑΠ, κατά προτίμηση με μετρήσεις στο σπίτι ή με 24ωρη καταγραφή.
- Παρόμοια προβλήματα μπορεί να προκύψουν σε άτομα που ταξιδεύουν από περιοχές με χαμηλή σε υψηλή θερμοκρασία ή το αντίστροφο.

SUMMARY

Theodosiadi AG, Kyriakoulis KG, Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS

Seasonal variation of blood pressure: Evidence and recommendations for clinical practice

Arterial Hypertension 2021; 30: 33-38.

Blood pressure (BP) exhibits seasonal variation with lower values at higher ambient temperatures and vice versa. This phenomenon is observed in all countries, in males and females, in all age groups, in normotensive and hypertensive individuals. In treated hypertensives, the decline of their BP in summer, as well as the increase in winter, can be significant; thus, antihypertensive treatment needs to be modified in certain cases. Current guidelines for the treatment of hypertension do not provide guidance for the management of such cases. The aim of this review is to summarize the available evidence regarding seasonal BP variation in terms of epidemiology, pathophysiology and evaluation with different BP measurement methods (office and out-of-office). Practical recommendations by the *European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability* are presented, regarding the assessment of seasonal BP changes in clinical practice and the need of antihypertensive treatment modifications in selected treated hypertensives.

Key-words: Arterial hypertension, blood pressure variability, seasonal variation, climate, temperature

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, et al. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens* 2020; 38: 1235-43.
2. Wang Q, Li C, Guo Y, et al. Environmental ambient temperature and blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2017; 575: 276-86.
3. Stergiou GS, Myrsilidi A, Kollias A, Destounis A, Roussias L, Kalogeropoulos P. Seasonal variation in meteorological parameters and office, ambulatory and home blood pressure: predicting factors and clinical implications. *Hypertens Res* 2015; 38: 869-75.
4. Marti-Soler H, Gonseth S, Gubelmann C, et al. Seasonal variation of overall and cardiovascular mortality: a study in 19 countries from different geographic locations. *PLoS One* 2014; 9: e113500.
5. The Eurowinter Group. Cold exposure and winter mortality from ischaemic heart disease, cerebrovascular disease, respiratory disease, and all causes in warm and cold regions of Europe. *Lancet* 1997; 349: 1341-46.
6. Yang L, Li L, Lewington S, et al. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23,000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China. *Eur Heart J* 2015; 36: 1178-85.
7. Barnett AG, Sans S, Salomaa V, Kuulasmaa K, Dobson AJ. The effect of temperature on systolic blood pressure. *Blood Press Monit* 2007; 12: 195-203.
8. Modesti PA, Bamoshmoosh M, Rapi S, Massetti L, Al-Hidabi D, Al Goshae H. Epidemiology of hypertension in Yemen: effects of urbanization and geographical area. *Hypertens Res* 2013; 36: 711-17.
9. Modesti PA. Season, temperature and blood pressure: a complex interaction. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 604-7.
10. Rostand SG. Vitamin D, blood pressure, and African Americans: toward a unifying hypothesis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1697-1703.
11. Wang S, Li M, Hua Z, et al. Outdoor temperature and temperature maintenance associated with blood pressure in 438,811 Chinese adults. *Blood Press* 2017; 26: 246-54.
12. Chen R, Lu J, Yu Q, et al. The acute effects of outdoor temperature on blood pressure in a panel of elderly hypertensive patients. *Int J Biometeorol* 2015; 59: 1791-97.
13. Lewington S, Li L, Sherliker P, et al. Seasonal variation in blood pressure and its relationship with outdoor temperature in 10 diverse regions of China: the China Kadoorie Biobank. *J Hypertens* 2012; 30: 1383-91.
14. Hanazawa T, Asayama K, Watabe D, et al. Seasonal variation in self-measured home blood pressure among patients on antihypertensive medications: HOMED-BP study. *Hypertens Res* 2017; 40: 284-90.
15. Iwahori T, Miura K, Obayashi K, et al. Seasonal variation in home blood pressure: findings from nationwide web-based monitoring in Japan. *BMJ Open* 2018; 8: e017351.
16. Winnicki M, Canali C, Accurso V, Dorigatti F, Giovinnazzo P, Palatini P. Relation of 24-h ambulatory blood pressure and short-term blood pressure variability to seasonal changes in environmental temperature in stage I hypertensive subjects. Results of the Harvest Trial. *Clin Exper Hypertens* 1996; 18: 995-1012.
17. Sega R, Cesana G, Bombelli M, et al. Seasonal variations in home and ambulatory blood pressure in the PAMELA population. *Pressione Arteriose Monitorate e Loro Associazioni. J Hypertens* 1998; 16: 1585-92.
18. Fedecostante M, Barbatelli P, Guerra F, Espinosa E, Dess-Fulgheri P, Sarzani R. Summer does not always mean lower: seasonality of 24h, daytime, and night-time blood pressure. *J Hypertens* 2012; 30: 1392-98.
19. Kollias A, Kyriakoulis KG, Stambolliu E, Ntineri A, Anagnostopoulos I, Stergiou GS. Seasonal blood pressure variation assessed by different measurement methods: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2020; 38: 791-8.
20. Gasparrini A, Guo Y, Hashizume M, et al. Mortality risk attributable to high and low ambient temperature: a multicountry observational study. *Lancet* 2015; 386: 369-75.
21. Sun Z. Cardiovascular responses to cold exposure. *Front Biosci* 2010; 2: 495-503.
22. Aubiniere-Robb L, Jeemon P, Hastie CE, et al. Blood pressure response to patterns of weather fluctuations

- and effect on mortality. *Hypertension* 2013; 62: 190-6.
23. Hanazawa T, Asayama K, Watabe D, et al. Association between amplitude of seasonal variation in self-measured home blood pressure and cardiovascular outcomes: HOMED-BP (Hypertension Objective Treatment Based on Measurement By Electrical Devices of Blood Pressure) study. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008509.
 24. Stewart S, Moholdt TT, Burrell LM, et al. Winter peaks in heart failure: an inevitable or preventable consequence of seasonal vulnerability? *Card Fail Rev* 2019; 5: 83-5.
 25. Stergiou GS, Palatini P, Kollias A, et al. Seasonal Blood Pressure Variation: A Neglected Confounder in Clinical Hypertension Research and Practice. *Am J Hypertens* 2020; 33: 595-6.

*Αρτηριακή υπέρταση σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων: επιπολασμός, παράγοντες κινδύνου και θεραπεία

**Ε. Γαβριηλάκη¹
Π. Ανυφαντή²**

**Π. Δόλγυρας²
Ε. Γκαλιαγκούση²**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης σχετίζονται άμεσα με την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα, καθιστώντας την αρτηριακή υπέρταση μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως. Αρκετά μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη του καρδιαγγειακού κινδύνου βάσει των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ανάμεσά τους, η αρτηριακή υπέρταση έχει συσχετιστεί με διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών. Προς αυτήν την κατεύθυνση, πρόσφατες μελέτες δείχνουν αυξημένο επιπολασμό της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων, αν και ο ρόλος της υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Σε ασθενείς με απειλητικά για τη ζωή σύνδρομα που απαιτούν άμεση θεραπεία, η αρτηριακή υπέρταση μπορεί συχνά να υπο-διαγιγνώσκεται από τους θεράποντες ιατρούς. Ωστόσο, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί βασικό διαγνωστικό και προγνωστικό εύρημα σε ασθενείς με οξεία σύνδρομα, όπως η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Επιπλέον, αρτηριακή υπέρταση παρατηρείται και σε μακροχρόνια επιβιώσαντες ασθενείς και οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ανεξαρτήτως ηλικίας. Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στον επιπολασμό, τους παράγοντες κινδύνου και τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων

Εισαγωγή

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως το οποίο, παρά τη συνεχιζόμενη ανάπτυξη αποτελεσματικής και καλά ανεκτής φαρμακευτικής θεραπείας, αποτελεί την κυριότερη αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας¹. Αρτηριακή υπέρταση καταγράφεται σε περισσότερο από ένα δισεκατομμύριο ανθρώ-

πους παγκοσμίως² και συνοδεύεται από αυξημένα μακροχρόνια υγειονομικά κόστη, καθώς σχετίζεται με τη στεφανιαία νόσο, την καρδιακή ανεπάρκεια, την κολπική μαρμαρυγή και το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Δεδομένων των βλαβών στα όργανα-στόχους οι οποίες εγκαθίστανται σταδιακά χωρίς κλινική συμπτωματολογία, ο χαρακτηρισμός «σιωπηλός δολοφόνος» έχει αποδοθεί στην αρτηριακή

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Αιματολογική Κλινική – Μονάδα Μεταμόσχευσης, ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου» ² Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

✉ **Αλληλογραφία:** Ευγενία Γκαλιαγκούση, Γ' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, 56403, Θεσσαλονίκη
• E-mail: eugalant@yahoo.com

υπέρταση. Επομένως, η άμεση αναγνώριση και αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης είναι αναγκαία για τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, ιδιαίτερα σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών που χαρακτηρίζονται από αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{3,4}.

Πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει τον ρόλο των καρδιαγγειακών παθήσεων και ιδιαίτερα της αρτηριακής υπέρτασης στην αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ασθενών μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων⁵. Η μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί τη μοναδική ελπίδα ίασης για ασθενείς με πληθώρα κακοήθων ή μη αιματολογικών νοσημάτων καθώς και ανοσολογικών διαταραχών⁶. Παγκοσμίως διενεργούνται περίπου 55.000-60.000 μεταμοσχεύσεις αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων ετησίως⁷. Από το 2016, έχουν επιπλέον αυξηθεί οι μεταμοσχεύσεις από εναλλακτικούς δότες, που συμπεριλαμβάνουν και τους απλοταυτόσημους δότες (γονείς, αδέρφια, παιδιά), σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Γραμματεία Μεταμοσχεύσεων (EBMT)⁸. Με αυτόν τον τρόπο αυξάνει σημαντικά η διαθέσιμη δεξαμενή δοτών.

Η διευρυμένη δεξαμενή δοτών καθώς και η αυξημένη αποτελεσματικότητά της σε ολοένα και περισσότερα νοσήματα, η βέλτιστη επιλογή ασθενών μέσω μοριακών και κυτταρογενετικών προγνωστικών παραγόντων, η χρήση προπαρασκευαστικών σχημάτων ελαττωμένης έντασης, η βελτίωση της συλλογής αιμοποιητικών κυττάρων, της υποστηρικτικής θεραπείας καθώς και της αντιμετώπισης των επιπλοκών έχουν συνεισφέρει τόσο στην ευρεία εφαρμογή της μεταμόσχευσης όσο και σε ολοένα μεγαλύτερες ηλικίες⁹⁻¹¹. Η πρόοδος αυτή έχει συντελέσει στη θεαματική βελτίωση της μακροχρόνιας επιβίωσης. Ωστόσο, παραμένει σημαντική η οξεία και χρόνια τοξικότητα που σχετίζεται με την ίδια την υποκείμενη νόσο ή τη θεραπευτική της αντιμετώπιση και αναδεικνύεται ως μείζον πρόβλημα κατά τη μακροχρόνια επιβίωση των ασθενών.

Σε αυτήν την κατεύθυνση, πρόσφατες μελέτες δείχνουν αυξημένο επιπολασμό της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων, αν και ο ρόλος της υπέρτασης στους ασθενείς αυτούς δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί^{12,13}. Σε ασθενείς με απειλητικά για τη ζωή σύνδρομα που απαιτούν άμεση θεραπεία, η αρτηριακή υπέρταση μπορεί συχνά να υπο-

διαγιγνώσκεται από τους θεράποντες ιατρούς. Ωστόσο, η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί βασικό διαγνωστικό και προγνωστικό εύρημα σε ασθενείς με οξεία σύνδρομα, όπως η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια. Επιπλέον, αρτηριακή υπέρταση παρατηρείται και σε μακροχρόνια επιβιώσαντες ασθενείς και οδηγεί σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα ανεξαρτήτως ηλικίας.

Η παρούσα ανασκόπηση εστιάζει στον επιπολασμό, τους παράγοντες κινδύνου και τη θεραπεία της υπέρτασης σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων. Καθώς η αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια μετά τη μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων, τα τρία αυτά στοιχεία θα αναλυθούν σε σχέση με την κλινική εικόνα ή τα σύνδρομα που σχετίζονται με την αρτηριακή υπέρταση. Για την παρούσα ανασκόπηση έγινε αναζήτηση στην επιστημονική βάση δεδομένων PubMed με βάση τις παρακάτω λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, καρδιαγγειακός κίνδυνος, μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων.

1. Οξεία αύξηση αρτηριακής πίεσης

Η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί συχνά μέρος κλινικών συνδρόμων, όπως η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, που προκαλούν οξεία δυσλειτουργία οργάνων-στόχων, με κύρια τους νεφρούς και το κεντρικό νευρικό σύστημα. Ενίοτε, η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να σχετίζεται με τη συγχροηγούμενη αγωγή. Η Εικόνα 1 συνοψίζει τη διαφορική διάγνωση και θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων.

1.1 Αύξηση της αρτηριακής πίεσης που σχετίζεται με φάρμακα

Επιπολασμός: Η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αποδοθεί στη συγχροηγούμενη αγωγή αν ο ασθενής δεν παρουσιάζει κλινικά σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με άλλα κλινικά σύνδρομα. Αν και ο ακριβής επιπολασμός μετά την αλλογενή μεταμόσχευση παραμένει άγνωστος, περίπου 20% ασθενών που λαμβάνουν κορτικοειδή αναπτύσσει υπέρταση με δόσο-εξαρτώμενο τρόπο¹⁴.

Παράγοντες κινδύνου: Τα κορτικοειδή και οι αναστολείς καλσινευρίνης, όπως η κυκλοσπορίνη, αποτελούν τη βάση της προφύλαξης και θεραπείας για τη νόσο του μοσχεύματος κατά ξενιστή (graft-versus-host-disease / GVHD) μετά τη μεταμόσχευση

αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων. Ωστόσο, και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης *per se*.

Θεραπεία: Η διακοπή της αγωγής με κορτικοειδή ή/και αναστολείς καλσινευρίνης δεν είναι πάντα δυνατή στους ασθενείς αυτούς. Οι θεράποντες ιατροί μπορούν να λάβουν υπόψη τους τα επίπεδα των φαρμάκων, όπως της κυκλοσπορίνης, για την αναζήτηση της βέλτιστης δοσολογίας. Επιπλέον, η θεραπεία της υπέρτασης με τα κατάλληλα αντιπερτασικά φάρμακα είναι απαραίτητη όπως θα συζητηθεί περαιτέρω (Πίνακας 1).

1.2 Αύξηση της αρτηριακής πίεσης στη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Επιπολασμός: Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια αποτελεί ένα απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο που εμφανίζεται σε περίπου 15% των ασθενών μετά από αλλογενή μεταμόσχευση¹⁵. Εκδηλώνεται με την κλασική κλινική τριάδα της μικροαγγειοπαθητικού τύπου αιμολυτικής αναιμίας, θρομβοπενίας και νεφρικής ή νευρολογικής βλάβης, ενώ συχνά συνοδεύεται από αυξημένη αρτηριακή πίεση. Αν και τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης θεωρούνται διαγνωστικά και προγνωστικά στοιχεία του συνδρόμου, τα υπάρχοντα δεδομένα για τον επιπολασμό και τη θεραπεία της αρτηριακής πίεσης στη θρομ-

βωτική μικροαγγειοπάθεια είναι ελάχιστα¹⁶.

Παράγοντες κινδύνου: Η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια αναπτύσσεται στο πλαίσιο συστηματικής ενδοθηλιακής βλάβης των μικρών αγγείων. Πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει ότι η θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια μετά τη μεταμόσχευση έχει κοινά χαρακτηριστικά με το άτυπο συρριμικό αιμολυτικό σύνδρομο¹⁷. Βασικό στοιχείο της παθοφυσιολογίας των δύο συνδρόμων είναι η ενεργοποίηση του συμπληρώματος¹⁸⁻²². Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί κοινό κλινικό εύρημα που προκύπτει από τη διαταραγμένη ομοιόσταση της ρενίνης στους νεφρούς²³. Πρόσφατα, οι Jodele και συνεργάτες έχουν δείξει σε παιδιατρικό πληθυσμό ότι η πρωτεϊνουρία και η υπέρταση αποτελούν πρώιμα κλινικά σημεία της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας²⁴. Στους ενήλικες, η εμφάνιση ή επιδείνωση της υπέρτασης έχει επίσης περιγραφεί ως εύρημα υπέρ της διάγνωσης της θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας σε ασθενείς με αβέβαια αιματολογικά ευρήματα²⁵.

Θεραπεία: Η πρώιμη ανίχνευση και αντιμετώπιση της υπέρτασης είναι ύψιστης σημασίας στη θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια²⁴. Η διακοπή της χορήγησης αναστολέων καλσινευρίνης προτείνεται στους ασθενείς με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια και μπορεί να συμβάλει στη μείωση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης¹⁷. Η επιλογή της κατάλληλης

Πίνακας 1. Ενδείξεις και αντενδείξεις που μπορούν να κατευθύνουν την επιλογή ανάμεσα στις κύριες κατηγορίες αντιπερτασικών φαρμάκων σε ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων^{37,38}. AT-1: ανταγωνιστές των υποδοχών 1 της αγγειοτενσίνης II, α-MEA: ανταγωνιστές του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης

Κατηγορίες φαρμάκων	Ενδείξεις	Αντενδείξεις	
		Βέβαιες	Πιθανές
Διουρητικά	Οίδημα Κατακράτηση νατρίου Νεφρωσικό σύνδρομο Συγχορήγηση στεροειδών	Ουρική αρθρίτιδα	Μεταβολικό σύνδρομο Διαταραχή ανοχής γλυκόζης Κύηση Υπερασβεστιαμία
Βήτα-αποκλειστές	Ταχυκαρδία	Άσθμα Κολποκοιλιακός αποκλεισμός Βραδυκαρδία	Μεταβολικό σύνδρομο Διαταραχή ανοχής γλυκόζης Ταχυκαρδία
Ανταγωνιστές ασβεστίου (διυδροπυριδίνες)	Συγχορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης	—	Καρδιακή ανεπάρκεια Οίδημα κάτω άκρων
Ανταγωνιστές ασβεστίου (βεραπαμίλη, διλτιαζέμη)	Συγχορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός Βραδυκαρδία	Δυσκοιλιότητα
AT-1/α-MEA	Πρωτεϊνουρία Χρόνια νεφρική νόσος Σαχαρώδης διαβήτης	Κύηση Αγγειοοίδημα (για α-MEA) Υπερκαλιαιμία	Πιθανότητα κύησης

αντιυπερτασικής αγωγής πρέπει να λαμβάνει υπόψη και την υποκείμενη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και νεφρική βλάβη που παρατηρούνται στους ασθενείς με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια.

2. Χρόνια αύξηση αρτηριακής πίεσης

Επιπολασμός: Σε αντίθεση με την οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, η χρόνια αύξηση είναι πιο δύσκολο να αναγνωρισθεί από τους θεράποντες ιατρούς. Εντούτοις, η καρδιαγγειακή νόσος είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στους μακροχρόνια επιβιώσαντες ασθενείς μετά τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Πρώιμα καρδιαγγειακά συμβάματα παρατηρούνται συχνότερα μετά την αλλογενή σε σύγκριση με την αυτόλογη μεταμόσχευση²⁶. Τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι μάλιστα η δεύτερη αιτία θανάτου μετά τη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση χωρίς υποτροπή ή δευτεροπαθείς κακοήθειες^{12,13}.

Παράγοντες κινδύνου: Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο της αρτηριακής υπέρτασης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών είναι περίπλοκο. Αφενός, παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπως η εντατική χημειοθεραπεία με καρδιοτοξικά σχήματα, επηρεάζουν την καρδιακή και αγγειακή λειτουργία. Αξίζει να επισημανθεί ότι τα κύτταρα που σχηματίζουν το καρδιαγγειακό σύστημα χαρακτηρίζονται από περιορισμένη αναγεννητική ικανότητα, γεγονός που τα καθιστά εύαλωτα στις αρνητικές συνέπειες της θεραπείας²⁷. Αφετέρου, παράγοντες μετά τη μεταμόσχευση, όπως η χρόνια νεφρική νόσος²⁸, έχουν ως αποτέλεσμα μόνιμη νεφρική βλάβη και αρτηριακή υπέρταση. Αντίστοιχα, η ακτινοθεραπεία οδηγεί επίσης σε νεφρική βλάβη και αρτηριακή υπέρταση²⁹.

Επιπλέον, πρόσφατες μελέτες αναδεικνύουν σημαντικό βαθμό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και υποκλινικής βλάβης οργάνων-στόχων, καθώς και άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου όπως το μεταβολικό σύνδρομο στους ασθενείς μετά αλλογενή μεταμόσχευση^{30,31}. Αυτοί οι παράγοντες συσχετίζονται με την εμφάνιση της υπέρτασης και τον αυξημένο επιπολασμό καρδιαγγειακής νόσου σε νεαρότερη ηλικία σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό^{26,32,33}.

Θεραπεία: Αξίζει να τονιστεί ότι οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που αναφέρθηκαν (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα και

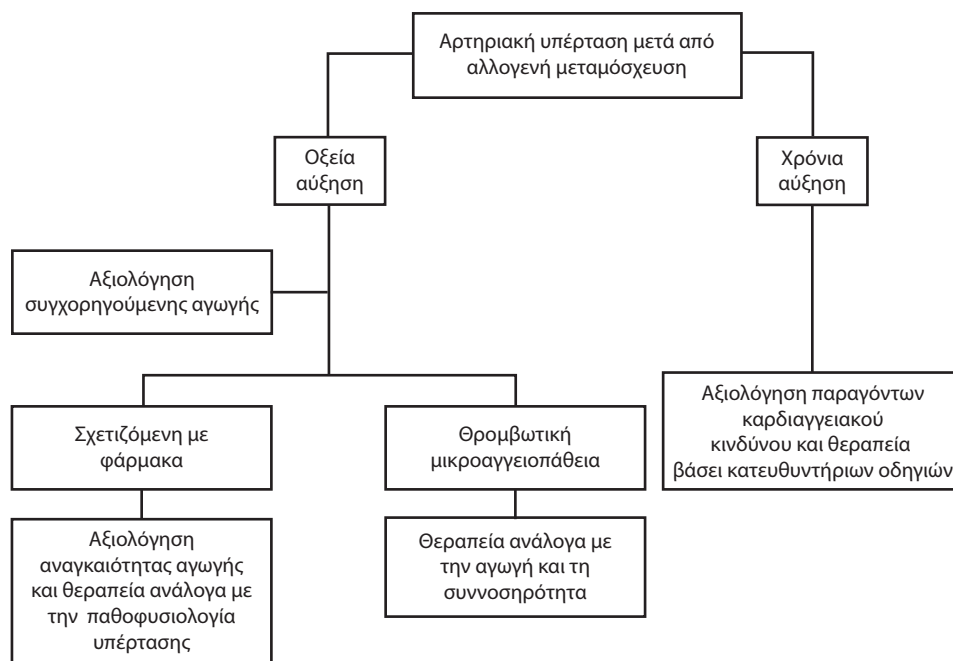
διαβήτης) μπορούν να τροποποιηθούν¹². Επομένως, η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπισή τους αποτελεί κύριο σκοπό της κλινικής παρακολούθησης μετά τη μεταμόσχευση. Σε αυτό το πλαίσιο, νέα μοντέλα πρόβλεψης καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν προταθεί για τους ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση, με στόχο τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών³⁴.

3. Επιλογή αντιυπερτασικής αγωγής

Η Εικόνα 1 συνοψίζει έναν προτεινόμενο αλγόριθμο για την προσέγγιση της αρτηριακής υπέρτασης στην αλλογενή μεταμόσχευση. Οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης έχουν πρόσφατα προταθεί στο πλαίσιο της αντιμετώπισης των μακροχρόνιων επιπλοκών για τους παιδιατρικούς ασθενείς³⁵ και στο πλαίσιο της αντιμετώπισης του μεταβολικού συνδρόμου για τους ενήλικες ασθενείς³⁶. Στους παιδιατρικούς ασθενείς, δίνεται έμφαση στην παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας καθώς και στην επιθετική αντιυπερτασική αγωγή, κυρίως στους ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς καλσινευρίνης³⁵. Στους ενήλικες ασθενείς, προτείνεται αρχικά η μη φαρμακευτική παρέμβαση (περιορισμός πρόσληψης νατρίου, κατανάλωσης αλκοόλ και τακτική αεροβική άσκηση), όταν τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης είναι υψηλότερα από 120/80 mmHg. Φαρμακευτική θεραπεία έχει ένδειξη σε ασθενείς με αρτηριακή πίεση πάνω από 140/90 mm Hg (ή 130/80 mmHg σε χρόνια νεφρική νόσο ή σακχαρώδη διαβήτη) σε δύο διαφορετικές επισκέψεις με διαφορά τουλάχιστον μίας εβδομάδας³⁶.

Η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου απαιτεί εξατομικευμένη προσέγγιση με βάση την πολύπλοκη παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση³⁷. Πρέπει ακόμη να ληφθούν υπόψη οι οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης³⁸ και η γνώμη των ειδικών. Κάθε κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης και, επομένως, ενδείξεις και αντενδείξεις όπως συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πιο συγκεκριμένα, η επιλογή του αντιυπερτασικού φαρμάκου βασίζεται στη συγχορηγούμενη αγωγή. Για παράδειγμα, ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς καλσινευρίνης ωφελούνται από τους ανταγωνιστές ασβεστίου, ενώ ασθενείς σε υψηλή δόση στεροειδών μπορεί να ωφελούνται από τη διουρητική αγωγή. Επίσης, σε ασθενείς με ενδοθηλιακή



Εικόνα 1. Διαφορική διάγνωση και θεραπεία της αρτηριακής υπέρτασης σε ασθενείς μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.

δυσλειτουργία όπως στη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD), ενδεικνύται η αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης⁴⁰. Η μοναδική τυχαίοποιημένη μελέτη στο συγκεκριμένο πεδίο σύγκρινε τη χορήγηση της καπτοπρίλης με εικονικό φάρμακο και έδειξε ευνοϊκά αποτελέσματα για τη χρόνια νεφρική νόσο στο σκέλος της καπτοπρίλης⁴¹.

Τέλος, οι θεράποντες ιατροί αξίζει να λαμβάνουν υπόψη τη γνώμη των ειδικών στην υπέρταση, κυρίως στους ασθενείς με αυξημένη συννοσηρότητα. Η συνεργατική προσέγγιση είναι απαραίτητη και για τον συνδυασμό αντιυπερτασικών φαρμάκων διαφορετικών κατηγοριών σε ασθενείς με δυσκολία στη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης.

Συμπεράσματα

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα συχνό συνοδό εύρημα στους ασθενείς μετά από μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων που δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Πολλαπλά μονοπάτια συνδράμουν στην αύξηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς αυτούς, συμπεριλαμβανομένων των χημειο- και ακτινο-θεραπειών, των επιπλοκών μετά τη μεταμόσχευση όπως η νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή ή η χρόνια νεφρική νόσος, καθώς και της συσσώρευσης παραγόντων καρδιαγγει-

ακού κινδύνου. Η οξεία αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να εκδηλωθεί ως ένα πρώιμο εύρημα θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας ή ως αποτέλεσμα συγχορηγούμενης αγωγής. Η χρόνια όμως αύξηση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Για αυτό τον λόγο, είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης, καθώς και η έγκαιρη και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση από συνεργατική ομάδα ειδικών ιατρών.

SUMMARY

Gavriilaki E, Anyfanti P, Dolgyras P, Gkaliagkousi E

Arterial hypertension and allogeneic hematopoietic cell transplantation: incidence, risk factors and treatment

Arterial Hypertension 2021; 30: 39-45.

Blood pressure levels are directly associated with cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality, rendering arterial hypertension a major public health problem. Several models have been used for cardiovascular risk prediction based on traditional cardiovascular risk factors. Among them, hypertension represents a factor that may be triggered by distinct

pathogenetic mechanisms in specific disease populations. Recent studies point towards an increased incidence of hypertension in recipients of allogeneic hematopoietic cell transplantation. Nevertheless, the role of hypertension in these entities remains under-reported in the relevant literature. In the complex setting of life-threatening conditions that need immediate and aggressive treatment, conditions that are common and easy to diagnose, such as hypertension, may be neglected by treating physicians. However, hypertension may represent a key diagnostic and prognostic clinical finding in acute syndromes, such as thrombotic microangiopathy. Furthermore, hypertension may arise also as a late effect of long-term survivors leading to increased morbidity and mortality across all age groups. Our concise review focuses on incidence, risk factors and management of hypertension in patients following allogeneic hematopoietic cell transplantation.

Key-words: Hypertension; hematopoietic cell transplantation

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Qamar A, Braunwald E. Treatment of Hypertension: Addressing a Global Health Problem. *JAMA: the journal of the American Medical Association* 2018; 320(17): 1751-2.
2. Danaei G, Finucane MM, Lin JK, Singh GM, Paciorek CJ, Cowan MJ, et al. National, regional, and global trends in systolic blood pressure since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 786 country-years and 5.4 million participants. *Lancet* 2011; 377(9765): 568-77.
3. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M, Petidis K, Aslanidis S, Stella D. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of clinical rheumatology: practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2012; 18(8): 422-30.
4. Sousos N, Gavriilaki E, Vakalopoulou S, Garipidou V. Understanding cardiovascular risk in hemophilia: A step towards prevention and management. *Thrombosis research* 2016; 140: 14-21.
5. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Texas Heart Institute journal / from the Texas Heart Institute of St Luke's Episcopal Hospital, Texas Children's Hospital* 2011; 38(3): 263-5.
6. Sakellari I. Hematopoietic stem cell transplantation: Historical perspectives. In: Spyridonidis A, Sakellari, I eds. *New Insights in hematopoietic Cell Transplantation*. Research Signpost; 2010.
7. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Rocha V, Aperia J, Niederwieser D. The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(8): 687-705.
8. Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Basak GW, Bonini C, Duarte R, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. *Bone marrow transplantation* 2018.
9. Sakellari I, Gavriilaki E, Chatziioannou K, Papanthanasios M, Mallouri D, Batsis I, et al. Long-term outcomes of total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimen for acute lymphoblastic leukemia: a comparative study. *Annals of hematology* 2018; 97(10): 1987-94.
10. Sakellari I, Batsis I, Bousiou Z, Mallouri D, Constantinou V, Gavriilaki E, et al. The Role of Low-dose Anti-thymocyte Globulin as Standard Prophylaxis in Mismatched and Matched Unrelated Hematopoietic Peripheral Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 2017; 17(10): 658-66.
11. Sakellari I, Mallouri D, Gavriilaki E, Batsis I, Kaliou M, Constantinou V, et al. Survival Advantage and Comparable Toxicity in Reduced-Toxicity Treosulfan-Based versus Reduced-Intensity Busulfan-Based Conditioning Regimen in Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia Patients after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23(3): 445-51.
12. Chow EJ, Wong K, Lee SJ, Cushing-Haugen KL, Flowers ME, Friedman DL, et al. Late cardiovascular complications after hematopoietic cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20(6): 794-800.
13. Bhatia S, Francisco L, Carter A, Sun CL, Baker KS, Gurney JG, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood* 2007; 110(10): 3784-92.
14. Rossi GP, Seccia TM, Maniero C, Pessina AC. Drug-related hypertension and resistance to antihypertensive treatment: a call for action. *Journal of hypertension* 2011; 29(12): 2295-309.
15. Gavriilaki E, Anagnostopoulos A, Mastellos DC. Complement in Thrombotic Microangiopathies: Unraveling Ariadne's Thread Into the Labyrinth of Complement Therapeutics. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 337.
16. Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, Myers KC, El-Bietar J, Davies SM, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury. *Blood reviews* 2015; 29(3): 191-204.
17. Gavriilaki E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, Brodsky RA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(10): 1355-60.
18. Jodele S, Licht C, Goebel J, Dixon BP, Zhang K, Sivakumar TA, et al. Abnormalities in the alternative pathway of complement in children with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2013; 122(12): 2003-7.
19. Jodele S, Zhang K, Zou F, Laskin B, Dandoy CE, Myers KC, et al. The genetic fingerprint of susceptibility for transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 2016; 127(8): 989-96.
20. Gavriilaki E, Sakellari I, Mallouri D, Batsis I, Yannaki E,

- Anagnostopoulos A. Unraveling the Genetics of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: Lessons to be Learned. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23(11): 2013-4.
21. Gavriilaki E, Touloumenidou T, Batsis I, Mallouri D, Vardi A, Marvaki A, Koutra M, Koravou EE, Zerva P, Papalexandri A, Stamouli M, Gkirkas K, Yannaki E, Tsigiotis P, Sakellari I, Anagnostopoulos A. Complement-related genetic variants in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients with transplant-associated thrombotic microangiopathy. *European Hematology Association Congress*. 2018.
 22. Rotz SJ, Luebbering N, Dixon BP, Gavriilaki E, Brodsky RA, Dandoy CE, et al. In vitro evidence of complement activation in transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood advances* 2017; 1(20): 1632-4.
 23. Tsai HM. Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: Beyond Hemolysis and Uremia. *The American journal of medicine* 2018.
 24. Jodele S, Davies SM, Lane A, Khoury J, Dandoy C, Goebel J, et al. Diagnostic and risk criteria for HSCT-associated thrombotic microangiopathy: a study in children and young adults. *Blood* 2014; 124(4): 645-53.
 25. Glezerman IG, Jhaveri KD, Watson TH, Edwards AM, Papadopoulos EB, Young JW, et al. Chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, and hypertension following T cell-depleted hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2010; 16(7): 976-84.
 26. Tichelli A, Bucher C, Rovio A, Stussi G, Stern M, Paulussen M, et al. Premature cardiovascular disease after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Blood* 2007; 110(9): 3463-71.
 27. Hausner E, Fiszman ML, Hanig J, Harlow P, Zornberg G, Sobel S. Long-term consequences of drugs on the paediatric cardiovascular system. *Drug safety* 2008; 31(12): 1083-96.
 28. Sakellari I, Barbouti A, Bamichas G, Mallouri D, Kaloyannidis P, Fragidis S, et al. GVHD-associated chronic kidney disease after allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Bone marrow transplantation* 2013; 48(10): 1329-34.
 29. Jones DP, Spunt SL, Green D, Springate JE. Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer* 2008; 51(6): 724-31.
 30. Borchert-Morlins B, Thurn D, Schmidt BMW, Buscher AK, Oh J, Kier T, et al. Factors associated with cardiovascular target organ damage in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2017; 32(11): 2143-54.
 31. Poreba M, Gac P, Usnarska-Zubkiewicz L, Pilecki W, Kuliczowski K, Mazur G, et al. Endothelial Function in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing High-Dose Chemotherapy Followed by Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Cardiovascular toxicology* 2016; 16(2): 156-62.
 32. Baker KS, Ness KK, Steinberger J, Carter A, Francisco L, Burns LJ, et al. Diabetes, hypertension, and cardiovascular events in survivors of hematopoietic cell transplantation: a report from the bone marrow transplantation survivor study. *Blood* 2007; 109(4): 1765-72.
 33. Tichelli A, Passweg J, Wojcik D, Rovio A, Harousseau JL, Masszi T, et al. Late cardiovascular events after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective multicenter study of the Late Effects Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica* 2008; 93(8): 1203-10.
 34. Armenian SH, Yang D, Teh JB, Atencio LC, Gonzales A, Wong FL, et al. Prediction of cardiovascular disease among hematopoietic cell transplantation survivors. *Blood advances* 2018; 2(14): 1756-64.
 35. Pulsipher MA, Skinner R, McDonald GB, Hingorani S, Armenian SH, Cooke KR, et al. National Cancer Institute, National Heart, Lung and Blood Institute / Pediatric Blood and Marrow Transplantation Consortium First International Consensus Conference on late effects after pediatric hematopoietic cell transplantation: the need for pediatric-specific long-term follow-up guidelines. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 2012; 18(3): 334-47.
 36. DeFilipp Z, Duarte RF, Snowden JA, Majhail NS, Greenfield DM, Miranda JL, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease following hematopoietic cell transplantation: screening and preventive practice recommendations from CIBMTR and EBMT. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(2): 173-82.
 37. Laskin BL, Hingorani SR, editor. *Hypertension in Oncology and Stem-Cell Transplant Patients*. Springer; 2016.
 38. 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; 36(10): 1953-2041.
 39. Whelton PK, Carey RM. The 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Clinical Practice Guideline for High Blood Pressure in Adults. *JAMA cardiology* 2018; 3(4): 352-3.
 40. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Triantafyllou A, Douma S. Clinical Significance of Endothelial Dysfunction in Essential Hypertension. *Current hypertension reports* 2015; 17(11): 85.
 41. Cohen EP, Irving AA, Drobyski WR, Klein JP, Passweg J, Talano JA, et al. Captopril to mitigate chronic renal failure after hematopoietic stem cell transplantation: a randomized controlled trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2008; 70(5): 1546-51.

Αρτηριακή υπέρταση και επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στην πολυκυστική νόσο των νεφρών: παθογενετικοί μηχανισμοί πέρα από τις κύστεις

**Μ.Π. Θεοδωρακοπούλου¹
Α. Μπίνας¹**

**Β. Ράπτης¹
Π. Σαραφίδης¹**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών (ADPKD) αποτελεί τη συχνότερη νεφρική κληρονομική πάθηση και οφείλεται στην ύπαρξη μεταλλάξεων των γονιδίων PKD1 ή PKD2, τα οποία κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες πολυκυστίνη-1 και πολυκυστίνη-2, αντίστοιχα. Η αρτηριακή υπέρταση και η προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας αποτελούν τις συχνότερες κλινικές εκδηλώσεις της νόσου, ενώ ο σχηματισμός των κύστεων εξακολουθεί να θεωρείται μέχρι σήμερα ο σημαντικότερος παθογενετικός μηχανισμός για την έναρξη αυτών των εκδηλώσεων. Τα τελευταία χρόνια, μελέτες που εξετάζουν τον ρόλο των πολυκυστινών, οι οποίες εντοπίζονται όχι μόνο στους κροσσούς των νεφρικών σωληναριακών κυττάρων αλλά και στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, έχουν δείξει ότι επιπρόσθετοι μηχανισμοί, εκτός από τον σχηματισμό των κύστεων, συμβάλλουν σημαντικά στην παθογένεση της νόσου. Οι παθολογικές πολυκυστίνες προκαλούν ανακατανομή του ενδοκυττάρου ασβεστίου, επηρεάζοντας διάφορες κυτταρικές λειτουργίες και οργανύλλια και οδηγούν τελικά σε μία ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων. Συνέπεια όλων αυτών των διαδικασιών είναι η συσσώρευση ασύμμετρης διμεθυλγαργίννης και η ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου, με τελικό αποτέλεσμα τη χρόνια αγγειοσύσπαση, τη μειωμένη νεφρική αιματική ροή και την αγγειακή αναδιαμόρφωση, που οδηγούν σε περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής βλάβης. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η σύνοψη των υπάρχοντων δεδομένων σχετικά με τους παθογενετικούς μηχανισμούς της αρτηριακής υπέρτασης και της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ADPKD.

Λέξεις-κλειδιά: ADMA, ADPKD, αρτηριακή υπέρταση, νεφρική βλάβη, πολυκυστίνες

Εισαγωγή

Η αυτοσωματική επικρατούσα πολυκυστική νόσος των νεφρών (Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease, ADPKD) είναι μία πολυ συστηματική γενετική νόσος και αποτελεί τη συχνότερη κληρονομική νεφρική πάθηση, με την επίπτωση αυτής να εκτιμάται περίπου στις 1/400 έως 1/1.000 γεννή-

σεις¹. Η ADPKD εμφανίζει 100% διεισδυτικότητα και χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση πολλαπλών κύστεων στους νεφρούς, στο ήπαρ, στο πάγκρεας και στην αραχνοειδή μήνιγγα, αλλά η σοβαρότητα των κλινικών εκδηλώσεων ποικίλλει^{1,2}. Περίπου το 85% των ασθενών με ADPKD παρουσιάζει μεταλλάξεις στο γονίδιο PKD1 το οποίο εδράζεται στο

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Παντελής Α. Σαραφίδης, MD, MSc, PhD, Νεφρολογική Κλινική ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Κωνσταντινουπόλεως 49, Θεσσαλονίκη 54642 • Τηλ./Fax: +30 2313 312930 • E-mail: psarafidis11@yahoo.gr

βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16 (16p13.3) και κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πολυκυστίνη-1 (polycystin-1, PC1), ενώ 15% των ασθενών εμφανίζει μεταλλάξεις στο γονίδιο PKD2 το οποίο βρίσκεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 4 (4q21) και κωδικοποιεί αντίστοιχα την πρωτεΐνη πολυκυστίνη-2 (polycystin-2, PC2)². Οι πολυκυστίνες είναι πρωτεΐνες που ανήκουν στην υποοικογένεια των καναλιών παροδικού δυναμικού που ελέγχεται από υποδοχείς (transient receptor potential channels)³. Πιο συγκεκριμένα, η πολυκυστίνη-1 είναι διαμεμβρανική πρωτεΐνη με δομή υποδοχέα και διαθέτει ένα εξωκυττάριο αμινο-τελικό τμήμα, το οποίο αλληλεπιδρά με άλλες πρωτεΐνες και μόρια υδατανθράκων, καθώς και ένα διαμεμβρανικό και ένα ενδοκυττάριο καρβοξυτελικό τμήμα, το οποίο αλληλεπιδρά και ρυθμίζει τη δράση της πολυκυστίνης-2, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι πολυκυστίνες λειτουργούν ως σύμπλεγμα⁴. Το ενδοκυττάριο τμήμα της πολυκυστίνης-1 έχει ρυθμιστικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό των σωληναριακών κυττάρων και την παραγωγή της θεμέλιας ουσίας μέσω ενεργοποίησης ενδοκυτταρικών οδών στις οποίες περιλαμβάνονται η πρωτεΐνη G (guanine nucleotide-binding), οι πρωτεΐνες Wnt, η κινάση Ιανού (Janus kinase) και άλλοι ενεργοποιητές της μεταγραφικής οδού JAK/STAT⁵. Τέλος, η αλληλεπίδραση του συμπλέγματος πολυκυστίνης-1 / πολυκυστίνης-2 εμπλέκεται στη ρύθμιση του ενδοκυττάριου ασβεστίου μέσω πολλαπλών καναλιών⁴.

Στους νεφρούς, η πολυκυστίνη-1 εντοπίζεται στους κροσσούς των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων, στην κυτταρική μεμβράνη, στα δεσμοσωμάτια, στους στενοσυνδέσμους και πιθανόν στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στον πυρήνα⁶. Αντίστοιχα, η πολυκυστίνη-2 εντοπίζεται στους κροσσούς (cilia) των επιθηλιακών σωληναριακών κυττάρων, στο ενδοπλασματικό δίκτυο, στην κυτταρική μεμβράνη, στα κεντροσωμάτια και στη μιτωτική άτρακτο⁷. Επιπρόσθετα, από προηγούμενες μελέτες σε ανθρώπους και ζώα βρέθηκε ότι οι πολυκυστίνες εκφράζονται σε υψηλό βαθμό και στο καρδιαγγειακό σύστημα⁸⁻¹⁰. Συγκεκριμένα, μελέτες σε ανθρώπινα πρωματικά μοντέλα έδειξαν ότι η πολυκυστίνη-1 βρίσκεται στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (vascular smooth muscle cells, VSMCs) διαφόρων αρτηριών, συμπεριλαμβανομένων της κοιλιακής και θωρακικής αορτής, των ιγνυακών, νεφρικών, μεσεντέριων αρτηριών και των καρωτίδων¹¹. Η πολυκυστί-

νη-1 εντοπίζεται στις διακυτταρικές συνδέσεις όχι μόνο των επιθηλιακών κυττάρων, αλλά και ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων¹². Ακόμη, σε μεταγενέστερες μελέτες σε μοντέλο αρουραίου βρέθηκε ότι υπάρχει πολύ ισχυρή έκφραση του γονιδίου PKD1 στην καρδιά, την αορτή καθώς και σε άλλες μικρού και μεγάλου μεγέθους αρτηρίες (στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα) και στο απαγωγό αρτηρίδιο των νεφρικών σπειραμάτων^{13,14}. Έχει ταυτοποιηθεί επίσης ότι οι πολυκυστίνες βρίσκονται στους κροσσούς των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς είναι απαραίτητες για τη λειτουργία αυτών ως αισθητήρες ροής, σε μία πολύπλοκη κυτταρική διαδικασία που περιλαμβάνει μεσολαβητές όπως το ενδοκυττάριο ασβέστιο, η καλμοντουλίνη και η πρωτεϊνική κινάση C^{9,15-17}.

Είναι γνωστό ότι οι παθολογικές πολυκυστίνες-1 και 2 συμβάλλουν σημαντικά στον σχηματισμό ανευρυσμάτων στην ADPKD, εξαιτίας του ρόλου τους στη διατήρηση των μυοελαστικών ιδιοτήτων του αρτηριακού τοιχώματος¹⁸. Από μελέτες ανοσοφθορισμού ραγέντων ενδοκράνιων ανευρυσμάτων και διαχωριστικών ανευρυσμάτων αορτής σε ασθενείς με ADPKD, έχει βρεθεί ότι υπάρχει αυξημένη έκφραση των πολυκυστινών 1 και 2 στα ατρακτοειδή κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος και στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα του μέσου χιτώνα των αρτηριών αυτών¹¹. Επιπλέον, μία μελέτη σε μοντέλο αρουραίου έδειξε ότι ο σχηματισμός νεφρικών κύστεων και ανευρυσμάτων έχει κοινές μοριακές και κυτταρικές οδούς που περιλαμβάνουν την επηρεασμένη λειτουργικότητα των κροσσών του αγγειακού τοιχώματος¹⁹. Έμμεσα στοιχεία που επισημαίνουν τον σημαντικό ρόλο των πολυκυστινών στην ακεραιότητα του αγγειακού τοιχώματος προέρχονται από το γεγονός ότι τα έμβρυα αρουραίων με απενεργοποίηση του PKD1 γονιδίου εμφανίζουν ρήξη των αγγείων και αυξημένη θνησιμότητα κατά τη διάρκεια της κύησης¹⁴. Στο πλαίσιο αυτό, δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικές με γεννημένους-ζώντες ασθενείς ομόζυγους για μεταλλάξεις απενεργοποίησης ενός εκ των δύο γονιδίων (PKD1 ή PKD2)²⁰. Η μόνη σχετική πληροφορία αφορά μία αναφορά περίπτωσης επαναλαμβανόμενων απωλειών κνήματος κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης από ένα ζευγός ασθενών με μεταλλάξεις του γονιδίου PKD1, όπου η γενετική ανάλυση έδειξε ότι τα νεκρά έμβρυα ήταν ομόζυγα για μετάλλαξη του γονιδίου PKD1²¹. Μελέτες σε μη ορ-

θόλογα μοντέλα αρουραίων με μονή διαγραφή του γονιδίου PKD1 στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα (SM22-Pkd1^{del/del}) ή ταυτόχρονη διαγραφή του γονιδίου στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα (SM22; Tie2-Pkd1^{del/del}) έδειξαν φυσιολογική απόκριση των αγγείων σε διάφορα αγγειοτονικά ερεθίσματα (KCl, ακετυλοχολίνη, φαινυλεφρίνη κ.ά.), παρά την ισχυρή μείωση των επιπέδων του PKD1 mRNA στα κύτταρα αυτά, υποδηλώνοντας ότι χρειάζονται επιπλέον ερεθίσματα για να προκληθούν ή να επιταχυνθούν αγγειακές μεταβολές²².

Ο μηχανισμός με τον οποίο η ADPKD προκαλεί επιδείνωση της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN) δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Η πιο γνωστή θεωρία βασίζεται στην καταστροφή του λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος από την πίεση των νεφρικών κύστεων καθώς αυτές αυξάνουν προοδευτικά σε μέγεθος⁴. Παρ' όλο που πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση ανταγωνιστών του υποδοχέα βαζοπρεσίνης-2 συμβάλλει στη μείωση του μεγέθους των κύστεων και έχει νεφροπροστατευτικό ρόλο στους ασθενείς με ADPKD^{23,24}, άλλα φαρμακολογικά ή μη φαρμακολογικά μέτρα που αποσκοπούσαν στην ελάττωση του μεγέθους των νεφρικών κύστεων δεν βελτίωσαν τη νεφρική λειτουργία, αλλά ούτε καθυστέρησαν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης²⁵⁻²⁸. Τα παραπάνω ευρήματα μπορούν να επηρεαστούν από διάφορους συγχυτικούς παράγοντες όπως είναι η προχωρημένη και μη αναστρέψιμη καταστροφή του νεφρικού παρεγχύματος, αλλά εξακολουθούν να προτείνουν έμμεσα ότι εκτός από το μέγεθος των κύστεων, επιπρόσθετοι μηχανισμοί συμβάλλουν στην επιδείνωση της νεφρικής βλάβης στους ασθενείς με ADPKD. Μεταξύ των μηχανισμών αυτών συμπεριλαμβάνονται η ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ), καθώς και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{1,29,30}. Έτσι, σκοπός αυτού του άρθρου είναι η σύνοψη των υπαρχόντων δεδομένων σχετικά με τους παθογενετικούς μηχανισμούς της αρτηριακής υπέρτασης και της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ADPKD.

Μηχανισμοί δημιουργίας κύστεων στην ADPKD

Στους ασθενείς με ADPKD, οι κύστες των νεφρών προέρχονται όχι μόνο από τα αθροιστικά, αλλά και από τα εγγύς και τα άπω εσπειραμένα σωληνάκια

και εντοπίζονται τόσο στον νεφρικό φλοιό όσο και στον μυελό. Η κυστογένεση είναι μία εστιακή διαδικασία που παρατηρείται μόλις στο 1%-2% των νεφρώνων³¹. Η εμφάνιση κλινικής νόσου συμβαίνει όταν η έκφραση της πολυκυστίνης-1 από το φυσιολογικό αλληλόμορφο γονίδιο ελαττωθεί κάτω από ένα κρίσιμο επίπεδο^{1,5,32}. Ωστόσο, σε αρουραίους με απενεργοποίηση του ειδικού για το νεφρό γονιδίου της πρωτεΐνης kinesin-like protein A (Kif3a) παρατηρήθηκε ταχεία ανάπτυξη κύστεων στον νεφρικό φλοιό και μυελό μετά από πρόκληση νεφρικής βλάβης εξ ισχαιμίας/επαναιμάτωσης. Οι διαδικασίες της ισχαιμίας και επαναιμάτωσης φαίνεται να διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση των κυττάρων, διαδικασίες που είναι απαραίτητες για την κυστογένεση³³. Παρ' όλο που η ADPKD αποτελεί νόσο κληρονομούμενη με τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, η ύπαρξη επιπρόσθετων γεννητικών και περιβαλλοντικών παραγόντων είναι απαραίτητη για την καταστολή της έκφρασης του φυσιολογικού αλληλίου, έτσι ώστε να επιτευχθεί το κατάλληλο «κυστογόνο» κατώφλι^{34,35}. Τα προηγούμενα χρόνια, υπήρχαν δύο διαφορετικές θεωρίες σχετικά με την κυστογένεση. Η πρώτη ισχυρίζεται ότι για την κυστογένεση είναι απαραίτητη η πλήρης απώλεια του φυσιολογικού αλληλίου («θεωρία δύο χτυπημάτων»), ενώ η δεύτερη ότι αρκεί η ελάττωση των επιπέδων της λειτουργικής πρωτεΐνης κάτω από ένα καθορισμένο όριο («θεωρία κατωφλίου»)³⁶. Η πρώτη θεωρία στηρίζεται σε μελέτες σε ζωικά μοντέλα, στις οποίες βρέθηκε ότι η απώλεια του δεύτερου αλληλόμορφου γονιδίου επάγει τη δημιουργία κλωνικών κύστεων (κυστογένεση). Παρ' όλα αυτά, δεδομένα από άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρονική στιγμή που συμβαίνει η σωματική μετάλλαξη επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη των κύστεων καθώς επίσης και ότι οι κύστες μπορούν να αναπτυχθούν μόνο όταν υπάρχουν χαμηλά επίπεδα πολυκυστίνης-1 (χωρίς μετάλλαξη άλλου αλληλίου), υποδηλώνοντας ότι πιθανά αυτή η θεωρία («θεωρία κατωφλίου») ίσως να εξηγή καλύτερα την παθογένεια της κυστογένεσης στην ADPKD³⁶. Σε μία μελέτη των Takakura et al. σε μοντέλο αρουραίου [PKD1 inducible knockout (IKO)], φάνηκε ότι η απενεργοποίηση του PKD1 γονιδίου έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό κύστεων μόνο μετά από μία περίοδο τοπικής ισχαιμίας-επαναιμάτωσης³⁷. Παρομοίως, σε μία άλλη μελέτη σε αρουραίους με απενεργοποίηση του γονιδίου PKD1, η

νεφροτοξική βλάβη οδήγησε σε αυξημένο πολλαπλασιασμό των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων και επιτάχυνση του σχηματισμού κύστεων³⁸. Επιπλέον, στους αρουραίους iKsp-Pkd1^{lox,lox}, οι οποίοι αναπτύσσουν ADPKD λόγω εξάλειψης του PKD1 γονιδίου στο 8% των νεφρώνων, η παρουσία νεφρικών κύστεων προκάλεσε αυξημένη μηχανική πίεση στους γειτονικούς νεφρώνες και τελικά αύξησε τη δημιουργία κύστεων στον περιβάλλοντα υγιή νεφρικό ιστό³⁹. Τέλος, σε μία μελέτη σε μοντέλο αρουραίου PKD1-IKO, η αύξηση των κυτταροκινών και των αυξητικών παραγόντων συσχετίστηκε με αυξημένο σχηματισμό νεφρικών κύστεων³⁸. Όλες οι παραπάνω παρατηρήσεις υποδηλώνουν ότι η ύπαρξη παθολογικών και η μειωμένη έκφραση των φυσιολογικών πολυκυστινών οδηγούν στον σχηματισμό των νεφρικών κύστεων στην ADPKD, ενώ η ύπαρξη επιπρόσθετων μηχανισμών όπως είναι η νεφρική βλάβη εξ ισχαιμίας-επαναιμάτωσης ή από άλλους νεφροτοξικούς παράγοντες, το μηχανικό στρες και η φλεγμονή μπορεί να επιδεινώσει τη βλάβη των σωληναριακών επιθηλιακών κυττάρων, να ενεργοποιήσει την κυτταρική απόπτωση και τον αυξημένο πολλαπλασιασμό, επιταχύνοντας την κυστογένεση³⁴.

Οι μοριακοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η μείωση της μίας εκ των δύο φυσιολογικών πολυκυστινών κάτω από ένα καθορισμένο όριο οδηγεί στην κυστογένεση και στις διάφορες φαινοτυπικές αλλαγές, δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο περιλαμβάνει μεταβολές του ενδοκυττάρου ασβεστίου και ενεργοποίηση ποικίλων ενζύμων και κυτταρικών οδών σηματοδότησης, όπως είναι η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cyclic adenosine monophosphate, cAMP), η τυροσινική κινάση, η οδός Wnt και η οδός του μηχανιστικού υποδοχέα της ραπαμυκίνης (mechanistic target of rapamycin receptor, mTOR)^{1,40}. Το ασβέστιο αποτελεί τον δεύτερο ενδοκυττάριο αγγελιοφόρο των πολυκυστινών και ρυθμίζει πολλές φυσιολογικές διεργασίες σε κυτταρικό επίπεδο⁴¹. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μη φυσιολογική δραστηριότητα των πολυκυστινών σχετίζεται με ανακατανομή του ενδοκυττάρου ασβεστίου από το κυτταρόπλασμα στο ενδοπλασματικό δίκτυο, σε άλλα ενδοκυτταρικά οργανύλλια και πιθανώς και στον πυρήνα^{42,43}. Επιπλέον, μελέτες σε ορθόλογα και μη ορθόλογα ζωικά μοντέλα με ADPKD, έδειξαν ότι τα αυξημένα επίπεδα cAMP βρίσκονται όχι μόνο στους νεφρούς,

αλλά επίσης στο ήπαρ, στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα, στο ενδοθήλιο και στο χοριοειδές πλέγμα, ως επακόλουθο του ελαττωμένου ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα^{1,44}. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν απόδειξη του πολυσυστηματικού χαρακτήρα της νόσου, με τις εκδηλώσεις αυτής να υπερβαίνουν τον σχηματισμό των νεφρικών κύστεων.

Αρτηριακή υπέρταση και χρόνια νεφρική νόσος στην ADPKD

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι συνήθης πρόωμη εκδήλωση της νόσου και μάλιστα στο 60% περίπου των ασθενών με ADPKD εμφανίζεται πριν την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας⁴⁵. Η ΧΝΝ αποτελεί τη σοβαρότερη κλινική εκδήλωση των ατόμων με ADPKD, με το 30% αυτών να εμφανίζει πρόοδο σε ΧΝΝ σταδίου 3 μετά από μέση παρακολούθηση 8 ετών⁴⁶. Σε γενικές γραμμές, περίπου το 50% των ασθενών με ADPKD εμφανίζει χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ΤΣ-ΧΝΝ), με χειρότερη πρόγνωση για τους άνδρες^{47,48}. Όπως είναι αναμενόμενο, οι ασθενείς με ADPKD και ΤΣ-ΧΝΝ παρουσιάζουν αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα⁴⁶. Η πρόωμη εμφάνιση ΑΥ έχει συσχετισθεί με πρόωμη εμφάνιση και εξέλιξη της ΧΝΝ. Η ΑΥ είναι συχνότερη και εμφανίζεται προωμότερα σε ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο PKD1^{47,48}. Παρομοίως, η ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο PKD1 σχετίζεται με ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ προς το τελικό στάδιο σε σχέση με το γονίδιο PKD2 (η PKD1 οδηγεί σε ΤΣ-ΧΝΝ περί την ηλικία των 58 ετών ενώ η PKD2 στα 79 έτη)^{47,49}.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΑΥ και της επιδείνωσης της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ADPKD δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως¹. Η επικρατέστερη θεωρία αφορά τον σχηματισμό και την αύξηση του μεγέθους των κύστεων, αλλά αυτή δεν μπορεί να εξηγήσει την ποικιλομορφία των εκδηλώσεων της νόσου όσον αφορά την εμφάνιση ΑΥ και την εξέλιξη της ΧΝΝ⁴. Η μελέτη CRISP (Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease) έδειξε ότι τόσο ο συνολικός όγκος των νεφρών (που επηρεάζεται από το μέγεθος των κύστεων) όσο και η νεφρική αιματική ροή (ως μέτρο αγγειακής αντίστασης) αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας, γεγονός που υποδεικνύει την εξαιρετικά σημαντική συμβολή των αγγειακών μεταβολών στην εξέλιξη της νό-

σου^{50,51}. Το παθοφυσιολογικό υπόβαθρο των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου είναι πολύπλοκο και περιλαμβάνει την ελάττωση της ενδονεφρικής αιμάτωσης ως αποτέλεσμα της πίεσης των κύστεων με επακόλουθη την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ, αλλά και αποφρακτικά φαινόμενα στα σπειράματα, τα σωληνάκια και τα νεφρικά αγγεία^{1,4}. Επιπλέον, τα κύτταρα που περιλαμβάνονται στον σχηματισμό των κύστεων παράγουν μία σειρά από χημειοκίνες, κυταροκίνες, αγγειογενετικούς παράγοντες [tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), transforming growth factor beta (TGFB)] και προωθούν την ενσπόρευση κολλαγόνου στον διάμεσο χώρο, καθώς επίσης και την υπερπλασία των μεσαγγειακών κυττάρων, οδηγώντας τελικά σε φλεγμονή και ίνωση του διαμέσου χώρου^{52,53}.

Μηχανισμοί νεφρικής βλάβης στην ADPKD Δεδομένα από παρεμβατικές μελέτες μείωσης μεγέθους των κύστεων

Τα τελευταία χρόνια, λαμβάνοντας υπόψη και το αυξανόμενο πλήθος στοιχείων από μελέτες που αξιολογούν φαρμακολογικές ή χειρουργικές παρεμβάσεις μείωσης μεγέθους των κύστεων, έχει διαμορφωθεί η υπόθεση ότι επιπρόσθετοι εναλλακτικοί μηχανισμοί εκτός των νεφρικών κύστεων πιθανά συμβάλλουν στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με ADPKD. Σε μία μελέτη 30 ασθενών με ADPKD, η χειρουργική αποσυμπίεση με την παροχέτευση των κύστεων δεν σχετίστηκε με βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας ή καθυστέρηση εξέλιξης της ΧΝΝ (μεταβολή κρεατινίνης ορού: $-0,008 \pm 0,001$ και $-0,009 \pm 0,002$ mg/dl/μήνα για τους ασθενείς με φυσιολογική και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία αντίστοιχα) μετά από περίοδο παρακολούθησης 21 ± 2 μηνών²⁵. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε μία μεταγενέστερη μελέτη, όπου η χειρουργική αποσυμπίεση δεν βελτίωσε τη νεφρική λειτουργία ή την ΑΥ, παρά μόνο ελαχιστοποίησε τον χρόνιο πόνο που σχετίζεται με τη νόσο²⁸. Στο πλαίσιο αυτό, σε μία διπλά-τυφλή, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή σε 433 ασθενείς με ADPKD βρέθηκε ότι η θεραπεία με everolimus (αναστολέας mTOR) σχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση του μεγέθους των νεφρών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε μία περίοδο παρακολούθησης 2 ετών, αλλά ο ρυθμός μείωσης του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (estimated glomerular filtration rate, eGFR) δεν

διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης (everolimus: $8,9$ έναντι εικονικού φαρμάκου: $7,7$ mL/min/ $1,73$ m², $p=0,15$)⁵⁴. Παρόμοια μη σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά τον ρυθμό μείωσης του eGFR φάνηκαν σε άλλες δύο μελέτες που χρησιμοποιούσαν sirolimus, έναν άλλον αναστολέα mTOR, ενώ τα αποτελέσματα όσον αφορά τη μείωση του όγκου των νεφρών ήταν αντιφατικά^{55,56}. Σε δύο σχετικές μεταanalύσεις βρέθηκε ότι η βραχυπρόθεσμη χορήγηση αναστολέων mTOR έχει ελάχιστη επίδραση στην καθυστέρηση της εξέλιξης της ΧΝΝ [σταθμισμένη μέση διαφορά eGFR: $-0,97$, $p<0,56$ ²⁶ και $0,24$ mL/min/ $1,73$ m², $p=0,11$ ²⁷, αντίστοιχα], παρά τις σημαντικές μειώσεις στον ολικό όγκο των νεφρών [σταθμισμένη μέση διαφορά ολικού όγκου νεφρών $-318,45$, $p=0,04$ ²⁶ και $-234,74$ mL, $p=0,01$ ²⁷ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου]. Κάποιοι συγγραφείς προτείνουν ότι τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε μη αποτελεσματική αναστολή του νεφρικού mTOR υποδοχέα λόγω ανεπαρκούς δοσολογίας⁵⁷. Ωστόσο, σε μια μεταγενέστερη open label κλινική δοκιμή σε 30 ασθενείς με ADPKD, η θεραπεία με χαμηλή δόση sirolimus σχετίστηκε με αύξηση του eGFR μετά από μία περίοδο 12 μηνών ($7,7 \pm 12,5$ έναντι $-11,2 \pm 9,1$ mL/min/ $1,73$ m², $p<0,01$), γεγονός που υποδηλώνει ότι ακόμα και οι χαμηλές δόσεις αναστολέων mTOR θα μπορούσαν να επιτύχουν νεφρικό όφελος⁵⁸. Περαιτέρω έρευνα σχετικά με τη χρήση των αναστολέων mTOR σε ασθενείς με ADPKD είναι απαραίτητη.

Σημαντική εξαίρεση στις προαναφερθείσες παρεμβάσεις αποτελεί η χρήση αποκλειστών των υποδοχέων της βαζοπρεσίνης-2. Στη μελέτη TEMPO 3:4 (Tolvaptan Efficacy and Safety in Management of ADPKD and Its Outcomes) που περιελάμβανε 1.445 ασθενείς με ADPKD, ηλικίας 18-50 ετών με συνολικό όγκο νεφρών >750 mL και eGFR = 60 mL/min/ $1,73$ m², η θεραπεία με tolvaptan είχε ως αποτέλεσμα καθυστέρηση στην ετήσια αύξηση μεγέθους των νεφρών (2,8% έναντι 5,5% ετησίως, $p<0,001$) καθώς και στην επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας (αντίστροφο κρεατινίνης ορού: $-2,61$ mg/mL/έτος έναντι $-3,81$ mg/mL/έτος, $p<0,001$), αλλά συσχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό διακοπής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (23% έναντι 14%)²³. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στη μελέτη REPRIS (Replicating Evidence of Preserved Renal Function: an Investigation of Tolvaptan Safety and Efficacy in ADPKD) όπου

συμμετείχαν 1.370 ασθενείς με ADPKD (18-55 ετών με eGFR 25-65 mL/min/1,73m² ή 56-65 ετών με eGFR 25-44 mL/min/1,73m²) και στους οποίους η θεραπεία με tolvaptan συσχετίστηκε με καθυστέρηση στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (-2,34 έναντι -3,61 mL/min/1,73m², p<0,001)²⁴. Τα παραπάνω ευρήματα σαφώς υποδηλώνουν ότι η μείωση του όγκου των νεφρών που επιτυγχάνεται με τους αποκλειστές του υποδοχέα βαζοπρεσίνης-2 μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ στους ασθενείς με ADPKD, αλλά δεν μπορούν να αποκλείσουν ότι πιθανόν να συνυπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί, εκτός από το μέγεθος των κύστεων, που συμβάλλουν στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης.

Ο ρόλος του ΣΡΑΑ

Η προοδευτική αύξηση του μεγέθους των νεφρικών κύστεων στην ADPKD προκαλεί μετατόπιση και συμπίεση των αρτηριολίων, με αποτέλεσμα νεφρική ισχαιμία και τελικά την ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ⁵⁹. Παρ' όλο που μία μελέτη σε ασθενείς με ADPKD έδειξε ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ μεταξύ υπερτασικών ασθενών με ADPKD και ασθενών με ιδιοπαθή ΑΥ⁶⁰, η υπερδραστηριότητα του ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ADPKD φαίνεται να είναι καλά τεκμηριωμένη. Ιστολογικά ευρήματα νεφρών ασθενών με ADPKD έδειξαν ότι η σκληρία των μεσολοβιδίων και απαγωγών αρτηριδίων, καθώς επίσης και η φλεγμονή και ίνωση του διάμεσου χώρου ήταν παρούσες όχι μόνο σε ασθενείς με ADPKD και προχωρημένη ΧΝΝ ή ΑΥ (όπου ο ρόλος της συστηματικής ενεργοποίησης του ΣΡΑΑ είναι εμφανής), αλλά και σε νορμοτασικούς ασθενείς με ελάχιστες κυστικές εκδηλώσεις⁶¹. Ευρήματα από άλλες μελέτες σε πρωματικά μοντέλα ασθενών με ADPKD έδειξαν υψηλό αριθμό κοκκίων ρενίνης στην παρασπειραματική συσκευή, υψηλά επίπεδα ρενίνης στα σωληνάκια καθώς και υψηλή ενδοκυστική συγκέντρωση ρενίνης^{62,63}. Στις νεφρικές κύστες και τα διατεταμένα νεφρικά σωληνάκια παρατηρείται επίσης αυτόνομη παραγωγή αγγειοτενσινογόνου, ενώ το κυστικό υγρό περιέχει υψηλά επίπεδα αγγειοτενσίνης-2²⁴. Έτσι, έχει προταθεί ότι αυτή η τοπική υπερ-ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αγγειοτενσίνης-2 στα νεφρικά σωληνάκια και συνεπώς την υπέρμετρη επαναρρόφιση νατρίου από αυτά, οδηγώντας τελικά σε αύξηση της ΑΠ και προοδευ-

τική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας⁶⁵. Επιπρόσθετα, η ενεργοποίηση του ΣΡΑΑ φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της φλεγμονής και ίνωσης του διάμεσου χώρου στους ασθενείς με ADPKD, οδηγώντας σε ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ προς το τελικό στάδιο^{65,66}. Παρ' όλο που είναι γνωστός ο ρόλος των αναστολέων του ΣΡΑΑ στις πρωτεϊνουρικές νεφροπάθειες, υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που να υποδεικνύουν επιπλέον όφελος από τη θεραπεία με αυτούς τους παράγοντες στην ADPKD. Τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές με σκοπό την αξιολόγηση της επίδρασης των αναστολέων ΣΡΑΑ σε ασθενείς με ADPKD, δεν κατάφεραν να δείξουν σημαντικό όφελος όσον αφορά την επιβράδυνση της νεφρικής νόσου^{67,68}. Παρομοίως, τα αποτελέσματα μιας μετανάλυσης 30 μελετών έδειξαν μη σημαντική βελτίωση των νεφρικών αποτελεσμάτων (όγκος νεφρού, κρεατινίνη ορού, eGFR) από τη χρήση αποκλειστών του ΣΡΑΑ συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή άλλη φαρμακολογική θεραπεία⁶⁹.

Ο ρόλος του ΣΝΣ

Οι προσαγωγές συμπαθητικές ίνες του νεφρού αποκρίνονται σε μηχανικά (δηλαδή μεταβολές στη νεφρική αιματική ροή και την ενδονεφρική ΑΠ) και χημικά ερεθίσματα (μεταβολίτες ισχαιμίας ή ουραιμικές τοξίνες)⁷⁰. Σε ασθενείς με πολυκυστικούς νεφρούς, καθώς αυξάνεται το μέγεθος των κύστεων, παρατηρείται διάταση της νεφρικής κάψας και συμπίεση των νεφρικών αγγείων, προκαλώντας ενδονεφρική ισχαιμία και διέγερση του ΣΝΣ²⁹. Σε μία πειραματική μελέτη σε μοντέλου αρουραίου (Han: SPRD-Cy/+rats με μετάλλαξη στο γονίδιο Anks6), η αμφοτερόπλευρη νεφρική απονεύρωση είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του μεγέθους και του όγκου των νεφρικών κύστεων, τη μείωση της ΑΠ καθώς και των επιπέδων ουρίας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου⁷¹. Επιπλέον, όπως παρατηρήθηκε μέσω μικρονευρογραφίας του περνιαίου νεύρου (MSNA), υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα του ΣΝΣ σε υπερτασικούς ασθενείς με ADPKD και φυσιολογική νεφρική λειτουργία σε σύγκριση με νορμοτασικούς ασθενείς με ADPKD ή υγιείς μάρτυρες⁷². Σε έναν 26χρονο ασθενή με ADPKD, ανθεκτική ΑΥ και eGFR=100mL/min/1,73m², η νεφρική απονεύρωση συσχετίστηκε με ελάττωση της ΑΠ κατά 15/11 mmHg καθώς και βελτίωση της δραστηριότητας του ΣΝΣ, υποδηλώνοντας ότι η ενεργοποίηση του ΣΝΣ ίσως

αποτελεί σημαντικό παράγοντα στην ανάπτυξη της ΑΥ στην ADPKD⁷³. Στο ίδιο πλαίσιο, βρέθηκε ότι τα επίπεδα κατεχολαμινών πλάσματος είναι υψηλότερα σε ασθενείς με ADPKD και διατηρημένο eGFR, συγκριτικά με ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΥ⁷⁴. Οι κατεχολαμίνες όχι μόνο προκαλούν νεφρική αγγειοσυστολή, αλλά επίσης προωθούν την υπερπλασία των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και την έκτοπη ανάπτυξη ινοβλαστών στο σπείραμα^{74,75}. Τέλος, μελέτες που αξιολόγησαν τη θεραπεία με α- ή β-αποκλειστές και κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά σε αρουραίους με μερική νεφρεκτομή έδειξαν ότι η θεραπεία με χαμηλές δόσεις των προαναφερθέντων φαρμάκων σχετίζεται με ανεξάρτητη από τα επίπεδα της ΑΠ ελάττωση της σπειραματοσκληρόνωσης και της αλβουμινουρίας, υποδεικνύοντας έναν πιθανό, ανεξάρτητο από την ΑΠ, ρόλο της υπερδραστικότητας του ΣΝΣ στην εξέλιξη νεφρικής νόσου^{76,77}.

Ο ρόλος του ενδοθηλίου

Η βιοδιαθεσιμότητα του μονοξειδίου του αζώτου (nitric oxide, NO) και η επαγόμενη από NO αγγειοδιαστολή είναι επηρεασμένες σε ασθενείς με ADPKD³⁰. Μελέτες σε μοντέλο αρουραίου με ADPKD (Han: SPRD-Cy/+ rats) έδειξαν μειωμένη έκφραση και δραστηριότητα της νεφρικής ενδοθηλιακής συνθάσης του NO (endothelial NO synthase, eNOs) καθώς και μειωμένα κυκλοφορούντα επίπεδα NO⁷⁸. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, οι ασθενείς με ADPKD είχαν επηρεασμένη επαγόμενη από NO αγγειοδιαστολή και υψηλότερη καθορισμένη από NO διατημητική τάση των αρτηριδίων αντίστασης σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, ακόμη και στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και χωρίς ΑΥ⁷⁹. Επιπλέον, μία άλλη μελέτη σε ασθενείς με ADPKD και διατηρημένη νεφρική λειτουργία έδειξε δυσανάλογη μείωση της εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολής στη βραχιόνιο αρτηρία και αύξηση των ανακλώμενων κυμάτων από την περιφέρεια, γεγονός που πιθανά υποδηλώνει ελαττωμένη αποδέσμευση NO στα μικρά αγγεία^{80,81}. Παρ' όλο που η σχέση μεταξύ ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και νεφρικής βλάβης στην ADPKD φαίνεται να εξαρτάται από τα επίπεδα ΑΠ, η ύπαρξη επιπρόσθετων, ανεξάρτητων από την ΑΠ μηχανισμών φαίνεται να συμβάλει επίσης σε αυτήν. Πιο συγκεκριμένα, η ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO οδηγεί σε αυξημένη δραστηριότητα των κατεχολαμινών, γεγονός που προάγει τη σπειραματο-

σκληρόνωση λόγω αγγειοσύσπασης, πολλαπλασιασμού των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων και αύξησης των ινοβλαστών στα αγγεία του νεφρού⁸². Με παρόμοιο μηχανισμό, οι μεταβολές στην ισορροπία μεταξύ NO και ενδοθηλίνης οδηγεί σε χρόνια αγγειοσύσπαση, αθηροσκληρόωση και τελικά στη νεφρική ισχαιμία και σπειραματοσκληρόνωση⁵². Επιπλέον, η μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO αυξάνει την έκκριση ρενίνης και τη σύνθεση του TGF-β1 καθώς και την επίδραση άλλων νεφροτοξικών παραγόντων⁸³⁻⁸⁵. Τέλος, όπως αναφέρεται και παρακάτω, η ασύμμετρη-διμεθυλαργινίνη (ADMA) παίζει κύριο ρόλο στην πρόκληση και επιδείνωση της νεφρικής βλάβης⁸⁶.

Σε μία μελέτη σε ετερόζυγους (cy/+) αρουραίους με ADPKD, η χορήγηση του n-nitroarginine-methylester (L-NAME), που αποτελεί αποκλειστή της NO-συνθάσης, οδήγησε σε αύξηση των ενδονεφρικών επιπέδων ενδοθηλίνης-1, μείωση της eNOs στα ενδονεφρικά αγγεία και τα σπειράματα και διακοπή της παραγωγής νεφρικής νευρωνικής συνθάσης NO, με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση των νεφρικών αγγείων και τελικά τη σημαντική αύξηση της ΑΠ⁸⁷. Σε μία άλλη μελέτη σε μοντέλο αρουραίου με παρόμοιο γονότυπο, οι υψηλές δόσεις L-NAME είχαν ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων ΑΠ καθώς και της κρεατινίνης ορού, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη νεφρικών κύστεων καθώς και το μέγεθος αυτών⁸⁸. Η χορήγηση αναστολέων της NO-συνθάσης (ADMA και L-NAME) σε πειραματικές μελέτες σε αρουραίους με ετερόπλευρη νεφρεκτομή οδήγησε σε αύξηση του ενδονεφρικού οξειδωτικού στρες, της αρτηριακής σκληρίας και της σπειραματικής ίνωσης⁸⁹. Επιπλέον, η χορήγηση αναστολέων της NO-συνθάσης βρέθηκε να μειώνει την πυκνότητα των περισωληναριακών τριχοειδών δημιουργώντας συνθήκες χρόνιας υποξίας, οι οποίες αυξάνουν την ενδονεφρική συγκέντρωση του TGF-β1 και την έκφραση των γονιδίων κολλαγόνου τύπου 1 και τελικά προκαλούν διαμεσοσωληναριακή ίνωση^{90,91}. Η επίδραση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με ADPKD υποστηρίζεται επίσης από μελέτες που εξετάζουν την προγνωστική αξία διαφόρων γενετικών πολυμορφισμών της eNOs στην εξέλιξη της ΧΝΝ. Η ύπαρξη του πολυμορφισμού του εξονίου Glu298Asp που οδηγεί σε ελαττωμένη σύνθεση NO έχει συσχετισθεί με ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ μόνο σε άρρενες ασθενείς με ADPKD και όχι σε αντίστοιχους ασθενείς θη-

λυκού φύλου, πιθανόν λόγω της επαγόμενης από τα οιστρογόνα έκφρασης της eNOs που οδηγεί σε ηπιότερη νεφρική βλάβη⁹²⁻⁹⁴. Τέλος, η ύπαρξη του πολυμορφισμού του ιντρονίου 4 b/a σε ασθενείς με ADPKD σχετίστηκε επίσης με υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης της ΧΝΝ προς το τελικό στάδιο^{92,95,96}.

Το ADMA αποτελεί έναν ενδογενή αποκλειστή της NO-συνθάσης και έναν γνωστό βιοχημικό δείκτη της αθηροσκλήρωσης⁹⁷. Πολλές μελέτες στο παρελθόν έχουν επισημάνει τον ρόλο του ADMA στην ADPKD (Πίνακας 1). Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων που περιελάμβανε 44 ασθενείς με ADPKD και ΧΝΝ διαφορετικών σταδίων και 16 υγιείς μάρτυρες, βρέθηκε ότι τα επίπεδα ADMA ορού ήταν υψηλότερα στους ασθενείς με ADPKD συγκριτικά με τους μάρτυρες, χωρίς ωστόσο αυτό να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ΧΝΝ⁹⁸. Σε μία μελέτη παρόμοιου σχεδιασμού, 27 νορμοτασικοί ασθενείς με ADPKD και διατηρημένη νεφρική λειτουργία είχαν υψηλότερα επίπεδα ADMA αλλά χαμηλότερα επίπεδα μεταβολιτών NO συγκριτικά με 30 υγιείς μάρτυρες⁹⁹. Επιπλέον, σε μία τρίτη μελέτη σε ασθενείς

με ADPKD και διατηρημένη νεφρική λειτουργία (eGFR > 78 mL/min/1,73m²), αναδείχθηκε μία ανεξάρτητη σχέση μεταξύ των επιπέδων ADMA και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, εκτιμώμενης μέσω FMD (flow-mediated dilatation)¹⁰⁰. Σε μία σχετική μελέτη της ομάδας μας σε 26 ασθενείς με ADPKD και eGFR < 70 mL/min/1,73m² (Ομάδα 1), 26 αντίστοιχης ηλικίας και φύλου ασθενείς με ADPKD και eGFR > 70 mL/min/1,73m² (Ομάδα 2) και 26 αντίστοιχης ηλικίας και φύλου υγιείς μάρτυρες, βρέθηκε ότι τα επίπεδα ADMA ήταν υψηλότερα στην Ομάδα 2 και ακόμα υψηλότερα στην Ομάδα 1 συγκριτικά με τους μάρτυρες, ενώ παρατηρήθηκε μία σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ ADMA και eGFR (r = -0,460, p < 0,001)¹⁰¹. Τέλος, παρόμοια αποτελέσματα έδειξε μία συγχρονική μελέτη των Klawitter et al., στην οποία φάνηκε ότι οι ασθενείς με ADPKD και eGFR > 60 mL/min/1,73m² είχαν υψηλότερα επίπεδα διαφόρων δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας (μεταξύ των οποίων και ADMA) σε σύγκριση με υγιή άτομα¹⁰².

Πίνακας 1. Σύνοψη μελετών που αξιολόγησαν τη συσχέτιση μεταξύ αρτηριακής υπέρτασης, οξειδωτικού στρες, επιπέδων ADMA και βιοδιαθεσιμότητας NO σε ασθενείς με ADPKD

Συγγραφείς Έτος δημοσίευσης	Αριθμός ασθενών	Ομάδα ελέγχου	Νεφρική λειτουργία	Αρτηριακή πίεση	Επίπεδα ADMA	Επίπεδα NO ή επαγόμενη μέσω NO αγγειοδιαστολή	Οξειδωτικό στρες
Kielstein JT, et al. 2002	20	Υγιείς	Διαφορετικά στάδια	NT και YT	↑	N/A	N/A
Wang D, et al. 2008	27	Υγιείς	Φυσιολογική	NT	↑	↓	↑
Kocycit I, et al. 2013	91	ADPKD με χαμηλό ουρικό οξύ	Διατηρημένη	NT	Χαμηλό ουρικό οξύ: ↑ Υψηλό ουρικό οξύ: ↑↑	↓ FMD ↓↓ FMD	↑ (έμμεσα)
Raptis V, et al. 2013	72	ADPKD με διατηρημένη νεφρική λειτουργία	Διατηρημένη Μετρώως επηρεασμένη	NT και YT	↑ ↑↑	N/A*	↑ ↑↑
Klawitter J, et al. 2014	110	Υγιείς	Μετρώως επηρεασμένη Σοβαρά επηρεασμένη	YT	↑ ↑↑	N/A**	↑ ↑↑

Συντομεύσεις: ADMA: ασύμμετρο-διμεθυλαργινίνη, N/A: δεν εφαρμόστηκε, NO: μονοξείδιο του αζώτου, NT: νορμοτασικοί, YT: υπεртаσικοί, FMD: flow-mediated dilatation

*έμμεσα: επίπεδα ομοκυστεΐνης

**έμμεσα: επίπεδα ομοκυστεΐνης, μεθειονίνης, S-αδενοϋλομοκυστεΐνης

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, στους ασθενείς με ADPKD, τόσο η βιοδιαθεσιμότητα του NO καθώς και η επαγόμενη από το NO αγγειοδιαστολή είναι σημαντικά επηρεασμένες ενώ τα επίπεδα ADMA ορού είναι υψηλά. Αυτό συμβαίνει προτού παρατηρηθεί σημαντική ελάττωση του GFR και επιδεινώνεται σταδιακά κατά την εξέλιξη της νόσου³⁰. Γενικά, είναι γνωστό ότι οι δείκτες οξειδωτικού στρες αυξάνονται σταδιακά κατά την πρόοδο της ΧΝΝ προς το τελικό στάδιο¹⁰³. Όσον αφορά την ADPKD συγκεκριμένα, δεδομένα από πειραματικές μελέτες σε ζώα και μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι το οξειδωτικό στρες είναι ιδιαίτερα αυξημένο¹⁰². Έτσι, μερικοί συγγραφείς υπέθεσαν ότι υπάρχει μία άμεση σχέση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και της ελαττωμένης βιοδιαθεσιμότητας και μεταβολισμού του NO, η οποία προάγει περαιτέρω την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και επιδεινώνει τη νεφρική βλάβη στους ασθενείς αυτούς¹⁰¹. Τα επίπεδα ADMA του ορού είναι υψηλής προγνωστικής αξίας για την εξέλιξη της ΧΝΝ και εμφανίζουν ισχυρή συσχέτιση με το οξειδωτικό στρες¹⁰¹. Μελέτες σε μοντέλα μη-ορθολογων ποντικών με προχωρημένη ADPKD έδειξαν υψηλά επίπεδα των δεικτών οξειδωτικού στρες και μειωμένη έκφραση του mRNA αντιοξειδωτικών ενζύμων στους νεφρούς, σε βαθμό ανάλογο με τη σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Επιπλέον, η ύπαρξη αυξημένου οξειδωτικού στρες έχει παρατηρηθεί σε μελέτες με ασθενείς με ADPKD και διατηρημένη ή ήπια επηρεασμένη νεφρική λειτουργία και είναι στενά συνδεδεμένο με τα επίπεδα ADMA ορού^{30,99,101}. Σε παθοφυσιολογικό επίπεδο, η κύρια μεταβολική οδός για τον καταβολισμό του ADMA είναι μέσω της κιτρουλλίνης και της διμεθυλαμίνης ή μονομεθυλαμίνης, μια αντίδραση που καταλύεται μέσω του ενζύμου διμεθυλαργινίνη-διμεθυλαμινουδρολάση, του οποίου η δραστηριότητα είναι σημαντικά επηρεασμένη σε συνθήκες οξειδωτικού στρες, γεγονός που οδηγεί σε συσσώρευση ADMA⁸⁶. Το οξειδωτικό στρες μπορεί επίσης να αυξήσει την παραγωγή και τον καταβολισμό των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου καθώς και να μειώσει την παραγωγή και τη βιοδιαθεσιμότητα του NO στον νεφρό, προκαλώντας τοπική ισχαιμία¹⁰⁷. Αυτή η σύνδεση μεταξύ οξειδωτικού στρες και ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην ADPKD υποστηρίζεται από ακόμα μία μελέτη σε μοντέλο αρουραίου με μετάλλαξη

στο γονίδιο PKD2, όπου βρέθηκε ότι η εξαρτώμενη από το ενδοθήλιο αγγειοδιαστολή (μετά από ενεργοποίηση με ακετυλοχολίνη) στα μικρά αρτηρίδια είναι επηρεασμένη, ενώ ο βασικός σχηματισμός υπεροξειδίου καθώς και ο επαγόμενος από νιτροπρωσσικό νάτριο σχηματισμός περοξυνιτρίτη στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα είναι αυξημένος³⁰.

Υπόθεση αγγειακής οδού για την αρτηριακή υπέρταση και την εξέλιξη της νεφρικής νόσου στους ασθενείς με ADPKD

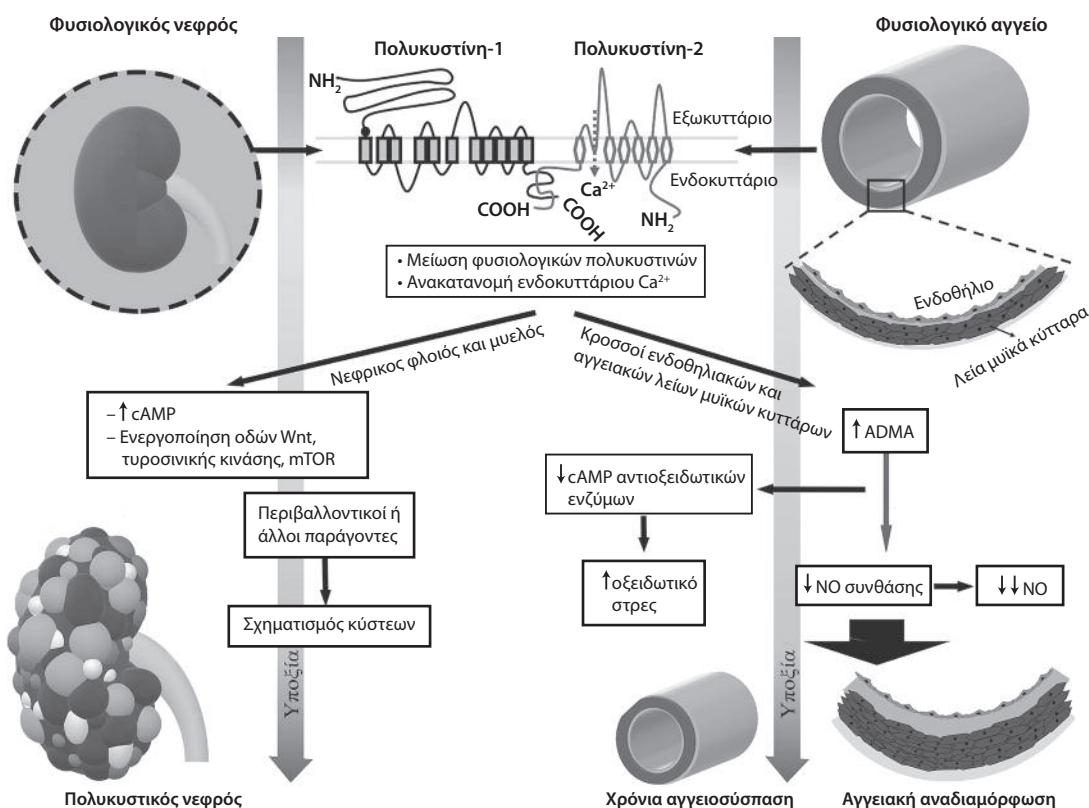
Οι ασθενείς με ADPKD αναπτύσσουν αθηροσκληρωτικές βλάβες στα νεφρικά αγγεία, παρόμοιες με αυτές που αναπτύσσονται σε πειραματικά ζωικά μοντέλα μετά από χορήγηση αναστολέων της NO-συνθάσης^{61,91}. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν ότι η χρόνια αγγειοσύσπαση και η αγγειακή αναδιαμόρφωση παίζουν έναν επιπρόσθετο σημαντικό ρόλο στην κυστογένεση και στην επιδείνωση της νεφρικής βλάβης στους ασθενείς με ADPKD. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η μειωμένη νεφρική αιματική ροή (όπως υποδεικνύεται από τις αυξημένες αγγειακές αντιστάσεις) αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εξέλιξη της νεφρικής νόσου⁵¹. Επιπλέον, στοιχεία που υποστηρίζουν τη συγκεκριμένη υπόθεση προέρχονται από παρεμβατικές μελέτες σε ασθενείς με ADPKD, όπου, παρά την πιθανή ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων όπως είναι η προχωρημένη καταστροφή του λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος, η θεραπεία με enoximipus ή και η χειρουργική αποσυμπίεση των κύστεων με παροχέτευση αυτών δεν φάνηκε να επιβραδύνει την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, παρά την ικανοποιητική μείωση του όγκου των νεφρών^{25,54}.

Οι πολυκυστίνες εντοπίζονται τόσο στα επιθηλιακά σωληναριακά κύτταρα, όσο επίσης και στους κροσσούς των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεφρικών αγγείων⁹. Έτσι, οι πολυκυστίνες μπορούν επίσης να λειτουργήσουν ως «αισθητήρες ροής» των αγγείων, ικανοί να αντιλαμβάνονται και να ερμηνεύουν τις μεταβολές της ροής του αίματος μέσα στα αγγεία⁹. Είναι γνωστό ότι σε καταστάσεις αυξημένης διατημητικής τάσης των εξωκυτταρίων υγρών, απελευθερώνεται NO από το ενδοθήλιο των αγγείων. Ωστόσο, η πλήρης έλλειψη ή αναστολή της έκφρασης των φυσιολογικών πολυκυστινών σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων έχει συσχετισθεί με αδυναμία μετάδοσης της εξωκυτταρικής διατημητικής τάσης στο αντίστοιχο ενδοκυτταρίο σήμα ασβε-

στίου και στη σύνθεση NO¹⁵. Έτσι, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι οι «δυσλειτουργικές» πολυκυστίνες, οι οποίες εξορισμού υπάρχουν στην ADPKD, μπορούν να προκαλέσουν μια παθολογική μηχανική και αισθητηριακή απόκριση στις μεταβολές της αγγειακής αιματικής ροής και συνεπώς να οδηγήσουν σε μία ανώμαλη μετάδοση του ενδοκυττάριου σήματος στα ενδοθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας αύξηση του ADMA και του οξειδωτικού στρες. Επιπλέον, η ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του NO οδηγεί σε περαιτέρω μείωση της νεφρικής αιματικής ροής και σε αγγειακή αναδιαμόρφωση, προάγοντας τελικά την νεφρική ισχαιμία. Η τελευταία μπορεί να λειτουργήσει ως επιπρόσθετος μηχανισμός που συμβάλλει στην διαδικασία της απόπτωσης, στην αύξηση του πολλαπλασιασμού και της παραγωγής θεμέλιας ουσίας με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό των κύστεων.

Έτσι, όπως φαίνεται και στην Εικόνα 1, είναι πιθανό οι παθολογικές πολυκυστίνες να έχουν διπλό

ρόλο στην παθογένεση της ADPKD. Αφενός, επάγουν τον σχηματισμό των κύστεων στον νεφρικό φλοιό και μυελό μέσω ενός «κυστογόνου» μοντέλου κατωφλίου, το οποίο περιλαμβάνει απενεργοποιημένα αλληλία ή αλληλία με ατελή διεισδυτικότητα, καθώς επίσης και πολλά άλλα μηχανικά, ενδοκρινικά και φλεγμονώδη σήματα που προάγουν τον σχηματισμό κύστεων³⁴⁻³⁶. Αφετέρου, η ύπαρξη των παθολογικών πολυκυστινών οδηγεί στην ενεργοποίηση ποικίλων παθολογικών βιοχημικών αντιδράσεων εντός των ενδοθηλιακών κυττάρων, λόγω ανωμαλιών του ενδοκυττάριου ασβεστίου που επηρεάζουν διάφορα κυτταρικά οργανύλλια και λειτουργίες⁴¹. Το τελευταίο έχει ως αποτέλεσμα μία ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικής και αντιοξειδωτικής ικανότητας των κυττάρων¹⁰⁸, η οποία οδηγεί στη συσσώρευση ADMA. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις ADMA συμβάλλουν στην πρόκληση και στην εξέλιξη της νεφρικής βλάβης, ενώ επίσης παρεμβαίνουν στις φυσιολογικές αγγειακές αποκρίσεις λόγω



Εικόνα 1. Ο διπλός ρόλος των παθολογικών πολυκυστινών στην ADPKD. Από τη μία, η μείωση των επιπέδων των φυσιολογικών πολυκυστινών και η ανακατανομή του ενδοκυττάριου ασβεστίου προάγει την ενεργοποίηση πολλαπλών ενδοκυττάριων οδών με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό των νεφρικών κύστεων. Από την άλλη, η μείωση των φυσιολογικών πολυκυστινών στους κροσσούς των ενδοθηλιακών και αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων οδηγεί σε αύξηση του ADMA και του οξειδωτικού στρες και μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO, με αποτέλεσμα τη χρόνια αγγειοσύσπαση και ιστική υποξία.

αναστολής του NO^{86,97}. Η αναστολή της NO-συνθάσης και η επακόλουθη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας του NO έχουν ως αποτέλεσμα την προαγωγή χρόνιας αγγειοσυσπασξης, μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής και αγγειακής αναδιαμόρφωσης. Έτσι, συμπεραίνοντας, κάποιος μπορεί να υποθέσει ότι ο σχηματισμός των νεφρικών κύστεων επιταχύνει την εξέλιξη της ΧΝΝ όχι μόνο μέσω καταστροφής λειτουργικού νεφρικού παρεγχύματος, αλλά και μέσω χρόνιας ισχαιμίας.

SUMMARY

Theodorakopoulou MP, Binas A, Raptis V, Sarafidis P

Hypertension and renal injury progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: pathogenetic mechanisms beyond the cysts

Arterial Hypertension 2021; 30: 46-59.

Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) is the most prevalent inherited kidney disease. It is caused by mutations in PKD1 or PKD2 genes encoding the proteins polycystin-1 and 2, respectively. Hypertension and progressive decline of renal function are among the common clinical manifestations in ADPKD, while cyst formation is still considered the main pathogenic mechanism for the onset of these manifestations. Over the last years, studies investigating the role of primary cilia and polycystins, present not only on the surface of renal tubular cells but also on vascular endothelial cells, have advanced our understanding of the pathogenesis of ADPKD and have shown that mechanisms other than cyst formation also contribute to renal functional decline in this disease. Abnormal polycystins induce intracellular calcium abnormalities, which affect various cellular organelles and functions and possibly lead to an imbalance between oxidant and antioxidant capacity of the endothelial cells. Among the consequences of this process is accumulation of asymmetric dimethylarginine, which not only participates in the induction and progression of renal damage, but also interferes with the normal vascular response due to nitric oxide (NO) inhibition. Reduced NO bioavailability would result in the long-run in relative vasoconstriction, impaired renal blood flow and vascular remodelling. In this review, we summarize the existing evidence for studies supporting that mechanisms other than cyst formation also contribute to the pathogenesis of hypertension and renal function decline in ADPKD.

Key-words: ADMA, ADPKD, hypertension, polycystins, renal injury progression

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

1. Torres VE, Harris PC. Chapter 44: autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 4th ed, Philadelphia: Mosby; 2010: 529-42.
2. Igarashi P, Somlo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Sep; 13(9): 2384-98.
3. Torres VE, Harris PC. Mechanisms of Disease: autosomal dominant and recessive polycystic kidney diseases. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 Jan; 2(1): 40-55; quiz 55.
4. Grantham JJ. Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2008 Oct 2; 359(14): 1477-85.
5. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int* 2009 Jul; 76(2): 149-68.
6. Boca M, D'Amato L, Distefano G, Polishchuk RS, Germino GG, Boletta A. Polycystin-1 induces cell migration by regulating phosphatidylinositol 3-kinase-dependent cytoskeletal rearrangements and GSK3beta-dependent cell mechanical adhesion. *Mol Biol Cell* 2007 Oct; 18(10): 4050-61.
7. Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, et al. PKD2, a gene for polycystic kidney disease that encodes an integral membrane protein. *Science* 1996 May 31; 272(5266): 1339-42.
8. Torres VE, Cai Y, Chen X, Wu GQ, Geng L, Cleghorn KA, et al. Vascular expression of polycystin-2. *J Am Soc Nephrol* 2001 Jan; 12(1): 1-9.
9. AbouAlaiwi WA, Takahashi M, Mell BR, Jones TJ, Ratnam S, Kolb RJ, et al. Ciliary polycystin-2 is a mechanosensitive calcium channel involved in nitric oxide signaling cascades. *Circ Res* 2009 Apr 10; 104(7): 860-9.
10. Lu CJ, Du H, Wu J, Jansen DA, Jordan KL, Xu N, et al. Non-random distribution and sensory functions of primary cilia in vascular smooth muscle cells. *Kidney Blood Press Res* 2008; 31(3): 171-84.
11. Griffin MD, Torres VE, Grande JP, Kumar R. Vascular expression of polycystin. *J Am Soc Nephrol* 1997 Apr; 8(4): 616-26.
12. Peters DJ, van de Wal A, Spruit L, Saris JJ, Breuning MH, Bruijn JA, et al. Cellular localization and tissue distribution of polycystin-1. *J Pathol* 1999 Aug; 188(4): 439-46.
13. Boulter C, Mulroy S, Webb S, Fleming S, Brindle K, Sandford R. Cardiovascular, skeletal, and renal defects in mice with a targeted disruption of the Pkd1 gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 Oct 9; 98(21): 12174-9.
14. Kim K, Drummond I, Ibraghimov-Beskrovnaya O, Klinger K, Arnaout MA. Polycystin 1 is required for the structural integrity of blood vessels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 Feb 15; 97(4): 1731-6.
15. Nauli SM, Kawanabe Y, Kaminski JJ, Pearce WJ, Ingber DE, Zhou J. Endothelial cilia are fluid shear sensors that regulate calcium signaling and nitric oxide production through polycystin-1. *Circulation* 2008 Mar 4; 117(9): 1161-71.
16. Ong AC, Ward CJ, Butler RJ, Biddolph S, Bowker C, Torra R, et al. Coordinate expression of the autosomal dominant polycystic kidney disease proteins, polycystin-2 and polycystin-1, in normal and cystic tissue. *Am J*

- Pathol* 1999 Jun; 154(6): 1721-9.
17. Chapman AB, Stepniakowski K, Rahbari-Oskoui F. Hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010 Mar; 17(2): 153-63.
 18. Rossetti S, Harris PC. The genetics of vascular complications in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Curr Hypertens Rev* 2013 Feb; 9(1): 37-43.
 19. Aboualaiwi WA, Muntean BS, Ratnam S, Joe B, Liu L, Booth RL, et al. Survivin-induced abnormal ploidy contributes to cystic kidney and aneurysm formation. *Circulation* 2014 Feb 11; 129(6): 660-72.
 20. Garcia-Gonzalez MA, Outeda P, Zhou Q, Zhou F, Menezes LF, Qian F, et al. Pkd1 and Pkd2 are required for normal placental development. *PLoS One* 2010 Sep 16; 5(9).
 21. Paterson AD, Wang KR, Lupea D, St George-Hyslop P, Pei Y. Recurrent fetal loss associated with bilineal inheritance of type 1 autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2002 Jul; 40(1): 16-20.
 22. Hassane S, Claij N, Jodar M, Dedman A, Lauritzen I, Duprat F, et al. Pkd1-inactivation in vascular smooth muscle cells and adaptation to hypertension. *Lab Invest*. 2011 Jan; 91(1): 24-32.
 23. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012 Dec 20; 367(25): 2407-18.
 24. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2017 16; 377(20): 1930-42.
 25. Elzinga LW, Barry JM, Torres VE, Zincke H, Wahner HW, Swan S, et al. Cyst decompression surgery for autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1992 Jan; 2(7): 1219-26.
 26. He Q, Lin C, Ji S, Chen J. Efficacy and safety of mTOR inhibitor therapy in patients with early-stage autosomal dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med Sci* 2012 Dec; 344(6): 491-7.
 27. Liu Y-M, Shao YQ, He Q. Sirolimus for treatment of autosomal-dominant polycystic kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Transplant Proc* 2014 Feb; 46(1): 66-74.
 28. Millar M, Tanagho YS, Haseebuddin M, Clayman RV, Bhayani SB, Figenshau RS. Surgical cyst decortication in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Endourol*. 2013 May; 27(5): 528-34.
 29. Riccio E, Esposito G, Franzone A, Imbriaco M, Santangelo M, Pisani A. Renal sympathetic-nerve ablation for uncontrolled hypertension in a patient with single-kidney autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2014 May; 16(5): 385-6.
 30. Brookes ZLS, Ruff L, Upadhyay VS, Huang L, Prasad S, Solanky T, et al. Pkd2 mesenteric vessels exhibit a primary defect in endothelium-dependent vasodilatation restored by rosiglitazone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013 Jan 1; 304(1): H33-41.
 31. Bastos AP, Onuchic LF. Molecular and cellular pathogenesis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Braz J Med Biol Res* 2011 Jul; 44(7): 606-17.
 32. Lantinga-van Leeuwen IS, Dauwerse JG, Baelde HJ, Leonhard WN, van de Wal A, Ward CJ, et al. Lowering of Pkd1 expression is sufficient to cause polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2004 Dec 15; 13(24): 3069-77.
 33. Patel TV, Mittal BV, Keithi-Reddy SR, Duffield JS, Singh AK. Endothelial activation markers in anemic non-dialysis chronic kidney disease patients. *Nephron Clin Pract* 2008; 110(4): c244-250.
 34. Antignac C, Calvet JP, Germino GG, Grantham JJ, Guay-Woodford LM, Harris PC, et al. The Future of Polycystic Kidney Disease Research—As Seen By the 12 Kaplan Awardees. *J Am Soc Nephrol* 2015 Sep; 26(9): 2081-95.
 35. Reeders ST. Multilocus polycystic disease. *Nat Genet* 1992 Jul; 1(4): 235-7.
 36. Ong ACM, Harris PC. A polycystin-centric view of cyst formation and disease: the polycystins revisited. *Kidney Int* 2015 Oct; 88(4): 699-710.
 37. Takakura A, Contrino L, Zhou X, Bonventre JV, Sun Y, Humphreys BD, et al. Renal injury is a third hit promoting rapid development of adult polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2009 Jul 15; 18(14): 2523-31.
 38. Happé H, Leonhard WN, van der Wal A, van de Water B, Lantinga-van Leeuwen IS, Breuning MH, et al. Toxic tubular injury in kidneys from Pkd1-deletion mice accelerates cystogenesis accompanied by dysregulated planar cell polarity and canonical Wnt signaling pathways. *Hum Mol Genet* 2009 Jul 15; 18(14): 2532-42.
 39. Leonhard WN, Zandbergen M, Veraar K, van den Berg S, van der Weerd L, Breuning M, et al. Scattered Deletion of PKD1 in Kidneys Causes a Cystic Snowball Effect and Recapitulates Polycystic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 2015 Jun; 26(6): 1322-33.
 40. Chapin HC, Caplan MJ. The cell biology of polycystic kidney disease. *J Cell Biol* 2010 Nov 15; 191(4): 701-10.
 41. Cantiello HF. Regulation of calcium signaling by polycystin-2. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 Jun; 286(6): F1012-1029.
 42. Miyakawa A, Ibarra C, Malmersjö S, Aperia A, Wiklund P, Uhlén P. Intracellular calcium release modulates polycystin-2 trafficking. *BMC Nephrol* 2013 Feb 11; 14: 34.
 43. Terryn S, Ho A, Beauwens R, Devuyst O. Fluid transport and cystogenesis in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Biochim Biophys Acta* 2011 Oct; 1812(10): 1314-21.
 44. Wang X, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Cyclic nucleotide signaling in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2010 Jan; 77(2): 129-40.
 45. Eder T, Schrier RW. Cardiovascular abnormalities in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2009 Apr; 5(4): 221-8.
 46. Chapman AB, Bost JE, Torres VE, Guay-Woodford L, Bae KT, Landsittel D, et al. Kidney volume and functional outcomes in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Mar; 7(3): 479-86.
 47. Dicks E, Ravani P, Langman D, Davidson WS, Pei Y, Parfrey PS. Incident renal events and risk factors in autosomal dominant polycystic kidney disease: a population and family-based cohort followed for 22 years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Jul; 1(4): 710-7.
 48. Johnson AM, Gabow PA. Identification of patients with autosomal dominant polycystic kidney disease at highest risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1997 Oct; 8(10): 1560-7.
 49. Cornec-Le Gall E, Audrézet M-P, Chen J-M, Hourmant

- M, Morin M-P, Perrichot R, et al. Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2013 May; 24(6): 1006-13.
50. Grantham JJ, Chapman AB, Torres VE. Volume progression in autosomal dominant polycystic kidney disease: the major factor determining clinical outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 Jan; 1(1): 148-57.
 51. Torres VE, King BF, Chapman AB, Brummer ME, Bae KT, Glockner JF, et al. Magnetic resonance measurements of renal blood flow and disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Jan; 2(1): 112-20.
 52. Norman J. Fibrosis and progression of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Biochim Biophys Acta* 2011 Oct; 1812(10): 1327-36.
 53. Grantham JJ, Mulamalla S, Swenson-Fields KI. Why kidneys fail in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011 Aug 23; 7(10): 556-66.
 54. Walz G, Budde K, Mannaa M, Nürnberger J, Wanner C, Sommerer C, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 Aug 26; 363(9): 830-40.
 55. Perico N, Antiga L, Caroli A, Ruggenti P, Fasolini G, Cafaro M, et al. Sirolimus therapy to halt the progression of ADPKD. *J Am Soc Nephrol* 2010 Jun; 21(6): 1031-40.
 56. Serra AL, Poster D, Kistler AD, Krauer F, Raina S, Young J, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2010 Aug 26; 363(9): 820-9.
 57. Novalic Z, van der Wal AM, Leonhard WN, Koehl G, Breuning MH, Geissler EK, et al. Dose-dependent effects of sirolimus on mTOR signaling and polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2012 May; 23(5): 842-53.
 58. Braun WE, Schold JD, Stephany BR, Spirko RA, Herts BR. Low-dose rapamycin (sirolimus) effects in autosomal dominant polycystic kidney disease: an open-label randomized controlled pilot study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 May; 9(5): 881-8.
 59. Chapman AB, Johnson A, Gabow PA, Schrier RW. The renin-angiotensin-aldosterone system and autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990 Oct 18; 323(16): 1091-6.
 60. Doulton TW, Saggari-Malik AK, He FJ, Carney C, Markandu ND, Sagnella GA, et al. The effect of sodium and angiotensin-converting enzyme inhibition on the classic circulating renin-angiotensin system in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients. *J Hypertens* 2006 May; 24(5): 939-45.
 61. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, Möhring K, Waldherr R, Ritz E. Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 1992 Nov; 42(5): 1259-65.
 62. Graham PC, Lindop GB. The anatomy of the renin-secreting cell in adult polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1988 Jun; 33(6): 1084-90.
 63. Torres VE, Donovan KA, Scicli G, Holley KE, Thibodeau SN, Carretero OA, et al. Synthesis of renin by tubulocystic epithelium in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1992 Aug; 42(2): 364-73.
 64. Loghman-Adham M, Soto CE, Inagami T, Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004 Oct; 287(4): F775-788.
 65. Lawson CR, Doulton TW, MacGregor GA. Autosomal dominant polycystic kidney disease: role of the renin-angiotensin system in raised blood pressure in progression of renal and cardiovascular disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2006 Sep; 7(3): 139-45.
 66. Ramunni A, Saracino A, Esposito T, Salianni MT, Coratelli P. Renal vascular resistance and renin-angiotensin system in the pathogenesis of early hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hypertens Res* 2004 Apr; 27(4): 221-5.
 67. Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, Torres VE, Braun WE, Steinman TI, et al. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2014 Dec 11; 371(24): 2255-66.
 68. van Dijk MA, Breuning MH, Duizer R, van Es LA, Westendorp RGJ. No effect of enalapril on progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Nov; 18(11): 2314-20.
 69. Bolognani D, Palmer SC, Ruospo M, Zoccali C, Craig JC, Strippoli GFM. Interventions for preventing the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jul 14; (7): CD010294.
 70. Rahbari-Oskoui F, Williams O, Chapman A. Mechanisms and management of hypertension in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Dec; 29(12): 2194-201.
 71. Gattone VH, Siqueira TM, Powell CR, Trambaugh CM, Lingeman JE, Shalhav AL. Contribution of renal innervation to hypertension in rat autosomal dominant polycystic kidney disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008 Aug; 233(8): 952-7.
 72. Klein IH, Ligtenberg G, Oey PL, Koomans HA, Blankstijn PJ. Sympathetic activity is increased in polycystic kidney disease and is associated with hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2001 Nov; 12(11): 2427-33.
 73. Prejbisz A, Kądziała J, Lewandowski J, Florczak E, Zylinska E, Kłopotowski M, et al. Effect of percutaneous renal denervation on blood pressure level and sympathetic activity in a patient with polycystic kidney disease. *Clin Res Cardiol* 2014 Mar; 103(3): 251-3.
 74. Cerasola G, Vecchi M, Mulè G, Cottone S, Mangano MT, Andronico G, et al. Sympathetic activity and blood pressure pattern in autosomal dominant polycystic kidney disease hypertensives. *Am J Nephrol* 1998; 18(5): 391-8.
 75. Erami C, Zhang H, Ho JG, French DM, Faber JE. Alpha(1)-adrenoceptor stimulation directly induces growth of vascular wall in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 Oct; 283(4): H1577-1587.
 76. Amann K, Rump LC, Simonaviciene A, Oberhauser V, Wessels S, Orth SR, et al. Effects of low dose sympathetic inhibition on glomerulosclerosis and albuminuria in subtotally nephrectomized rats. *J Am Soc Nephrol* 2000 Aug; 11(8): 1469-78.
 77. Amann K, Koch A, Hofstetter J, Gross ML, Haas C, Orth SR, et al. Glomerulosclerosis and progression: effect of subantihypertensive doses of alpha and beta blockers. *Kidney Int* 2001 Oct; 60(4): 1309-23.
 78. Wang D, Braendstrup O, Larsen S, Horn T, Strandgaard S. The expression and activity of renal nitric oxide synthase and circulating nitric oxide in polycystic kidney disease rats. *APMIS* 2004 Jun; 112(6): 358-68.

79. Wang D, Iversen J, Wilcox CS, Strandgaard S. Endothelial dysfunction and reduced nitric oxide in resistance arteries in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003 Oct; 64(4): 1381-8.
80. Borresen ML, Wang D, Strandgaard S. Pulse wave reflection is amplified in normotensive patients with autosomal-dominant polycystic kidney disease and normal renal function. *Am J Nephrol* 2007; 27(3): 240-6.
81. Heffernan KS, Kuvin JT, Sarnak MJ, Perrone RD, Miskulin DC, Rudym D, et al. Peripheral augmentation index and vascular inflammation in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Aug; 26(8): 2515-21.
82. Blankestijn PJ. Sympathetic hyperactivity in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jun; 19(6): 1354-7.
83. Li C, Liu J, Saavedra JE, Keefer LK, Waalkes MP. The nitric oxide donor, V-PYRRO/NO, protects against acetaminophen-induced nephrotoxicity in mice. *Toxicology* 2003 Aug 1; 189(3): 173-80.
84. Morrow JD, Zackert WE, Yang JP, Kurhys EH, Callewaert D, Dworski R, et al. Quantification of the major urinary metabolite of 15-F₂t-isoprostane (8-iso-PGF₂α) by a stable isotope dilution mass spectrometric assay. *Anal Biochem* 1999 May 1; 269(2): 326-31.
85. Schnackenberg CG, Tabor BL, Strong MH, Granger JP. Inhibition of intrarenal NO stimulates renin secretion through a macula densa-mediated mechanism. *Am J Physiol* 1997 Mar; 272(3 Pt 2): R879-886.
86. Raptis V, Kapoulas S, Grekas D. Role of asymmetric dimethylarginine in the progression of renal disease. *Nephrology* (Carlton). 2013 Jan; 18(1): 11-21.
87. Al-Nimri MA, Komers R, Oyama TT, Subramanya AR, Lindsley JN, Anderson S. Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003 May; 63(5): 1776-84.
88. Yoshida I, Bengal R, Torres VE. Gender-dependent effect of L-NAME on polycystic kidney disease in Han:SPRD rats. *Am J Kidney Dis* 2000 May; 35(5): 930-6.
89. Mihout F, Shweke N, Bigé N, Jouanneau C, Dussaule J-C, Ronco P, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) induces chronic kidney disease through a mechanism involving collagen and TGF-β1 synthesis. *J Pathol* 2011 Jan; 223(1): 37-45.
90. Ueda S, Yamagishi S, Matsumoto Y, Kaida Y, Fujimi-Hayashida A, Koike K, et al. Involvement of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in glomerular capillary loss and sclerosis in a rat model of chronic kidney disease (CKD). *Life Sci* 2009 Jun 5; 84(23-24): 853-6.
91. Yamada SS, Sasaki AL, Fujihara CK, Malheiros DM, De Nucci G, Zatz R. Effect of salt intake and inhibitor dose on arterial hypertension and renal injury induced by chronic nitric oxide blockade. *Hypertension* 1996 May; 27(5): 1165-72.
92. Persu A, Stoenoiu MS, Messiaen T, Davila S, Robino C, El-Khattabi O, et al. Modifier effect of ENOS in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hum Mol Genet* 2002 Feb 1; 11(3): 229-41.
93. Stefanakis N, Ziroyiannis P, Trygonis S, Lamnissou K. Modifier effect of the Glu298Asp polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2008; 110(2): c101-106.
94. Devuyst O, Persu A, Vo-Cong M-T. Autosomal dominant polycystic kidney disease: modifier genes and endothelial dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Nov; 18(11): 2211-5.
95. Elumalai R, Periasamy S, Ramanathan G, Lakkakula BV. Role of endothelial nitric oxide synthase VNTR (intron 4 a/b) polymorphism on the progression of renal disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Renal Inj Prev* 2014; 3(3): 69-73.
96. Xue C, Zhou C-C, Sun L-J, He L-L, Xu C-G, Dai B, et al. Effects of endothelial nitric oxide synthase gene on end stage renal disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology* (Carlton, Vic) 2014 Oct; 19(10): 630-7.
97. Kielstein JT, Fliser D. The past, presence and future of ADMA in nephrology. *Nephrol Ther* 2007 Apr; 3(2): 47-54.
98. Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, Frölich JC, Haller H, Ritz E, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jan; 13(1): 170-6.
99. Wang D, Strandgaard S, Borresen ML, Luo Z, Connors SG, Yan Q, et al. Asymmetric dimethylarginine and lipid peroxidation products in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2008 Feb; 51(2): 184-91.
100. Kocyigit I, Yilmaz MI, Orscelik O, Sipahioglu MH, Unal A, Eroglu E, et al. Serum uric acid levels and endothelial dysfunction in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2013; 123(3-4): 157-64.
101. Raptis V, Georgianos PI, Sarafidis PA, Sioulis A, Makedou K, Makedou A, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine is associated with oxidant stress aggravation in patients with early stage autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Blood Press Res* 2013; 38(1): 72-82.
102. Klawitter J, Reed-Gitomer BY, McFann K, Pennington A, Klawitter J, Abebe KZ, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in polycystic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014 Dec 1; 307(11): F1198-1206.
103. Karamouzis I, Sarafidis PA, Karamouzis M, Iliadis S, Haidich A-B, Sioulis A, et al. Increase in oxidative stress but not in antioxidant capacity with advancing stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2008; 28(3): 397-404.
104. Iakoubova OA, Dushkin H, Beier DR. Genetic analysis of a quantitative trait in a mouse model of polycystic kidney disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 Oct; 156(4 Pt 2): S72-77.
105. Torres VE, Bengal RJ, Litwiller RD, Wilson DM. Aggravation of polycystic kidney disease in Han: SPRD rats by buthionine sulfoximine. *J Am Soc Nephrol* 1997 Aug; 8(8): 1283-91.
106. Maser RL, Vassmer D, Magenheimer BS, Calvet JP. Oxidant stress and reduced antioxidant enzyme protection in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 Apr; 13(4): 991-9.
107. Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide deficiency in the kidney: a critical link to hypertension? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 Oct; 289(4): R913-935.
108. Peng T-I, Jou M-J. Oxidative stress caused by mitochondrial calcium overload. *Ann N Y Acad Sci* 2010 Jul; 1201: 183-8.




Φορητές συσκευές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης – Νέες προοπτικές διαχείρισης της αρτηριακής υπέρτασης στην ψηφιακή εποχή

Δ. Κωνσταντινίδης¹
Φ. Τατάκης¹
Σ. Δρογκάρης¹
Κ. Χαλμούκου¹
Κ. Δημητριάδης¹
Κ. Τσιούφης¹

Π. Ηλιάκης¹
Ε. Σιάφης¹
Δ. Πολύζος¹
Ι. Ανδρικού¹
Κ. Θωμόπουλος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της διάγνωσης και της διαχείρισης της υπέρτασης. Διανύοντας την εποχή της προηγμένης ψηφιακής τεχνολογίας, έχουν αναπτυχθεί μικρές, φορητές συσκευές παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης. Αυτές οι συσκευές επιτρέπουν συχνές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης με ελάχιστη ενόχληση για τον ασθενή και αναμένεται να βελτιώσουν σημαντικά την ποιότητα ανίχνευσης αλλά και διαχείρισης των υπερτασικών ατόμων, αυξάνοντας τον αριθμό των μετρήσεων σε διαφορετικές καταστάσεις, καθώς και επιτρέποντας την ακριβή ανίχνευση φαινοτύπων που έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην καρδιαγγειακή πρόγνωση, όπως η συγκαλυμμένη υπέρταση και η παθολογική μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης. Οι συχνές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και η προσθήκη νέων χαρακτηριστικών μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης, επιτρέπουν την ερμηνεία των δεδομένων της αρτηριακής πίεσης στο ευρύτερο πλαίσιο του καθημερινού στρες και των ενίοτε διαφορετικών καταστάσεων στις οποίες εκτίθεται συχνά ο υπερτασικός ασθενής. Στο άρθρο αυτό γίνεται ανασκόπηση των διαφορετικών τεχνολογιών και τύπων φορητών συσκευών μέτρησης της ΑΠ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Φορητές συσκευές μέτρησης της αρτηριακής πίεσης, μεταβλητότητα αρτηριακής πίεσης

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) είναι ο πιο διαδεδομένος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς αφορά περίπου ένα δισεκατομμύριο ανθρώπους παγκοσμίως και ο επιπολασμός της προβλέπεται να αγγίξει το 1,5 δισ. το 2025¹. Έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την ολική θνησιμότητα, αλλά και η βασικότερη αιτία καρδιαγγεια-

κής θνησιμότητας, νοσηρότητας και αναπηρίας παγκοσμίως. Η καρδιαγγειακή θνητότητα – σε πρόσφατα δεδομένα – ήταν η κύρια αιτία θανάτου στην Ιταλία και την Κίνα, ακόμα και κατά τη διάρκεια της νέας πανδημίας του κοροναϊού 2019 (COVID-19)^{2,3}.

Ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) με τιμές εντός των στόχων θεωρείται σημαντικός για τη βελ-

¹ Μονάδα Υπέρτασης, 1η Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο» ² Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ελενα Βενιζέλου»

✉ **Αλληλογραφία:** Δ. Κωνσταντινίδης, Βασ. Σοφίας 108, ΤΚ: 11527 • Τηλ.: 213-2088386 • Φαξ: 213-2089522

• Email: kon_dimitris@hotmail.com

τίωση της καρδιαγγειακής πρόγνωσης⁴. Η επιτυχής θεραπεία, όπως άλλωστε και σε όλες τις χρόνιες παθήσεις, απαιτεί δύο βασικά στοιχεία: (1) την έγκαιρη διάγνωση και χορήγηση της κατάλληλης αγωγής και υγιεινοδιαιτητικών συστάσεων από τους θεράποντες ιατρούς και (2) τη συμμόρφωση στο θεραπευτικό σχήμα και στις ιατρικές συστάσεις από τους ασθενείς. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι τις τελευταίες δεκαετίες έχουν αναπτυχθεί πολλά ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα, η ΑΥ συνεχίζει να αποτελεί μαζί με το κάπνισμα τον βασικότερο παράγοντα καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας στον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων τόσο των ανεπτυγμένων όσο και των αναπτυσσόμενων χωρών. Αυτό εν μέρει αποδίδεται στην καθυστερημένη πολλές φορές διάγνωση, αλλά και τους περιορισμούς των διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων που εφαρμόστηκαν μέχρι σήμερα, σηματοδοτώντας την επιτακτική ανάγκη για νέες στρατηγικές βελτιστοποίησης της διαχείρισης της υπέρτασης.

Τα τελευταία χρόνια οι μετρήσεις ΑΠ εκτός ιατρείου έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της ΑΥ και αυτό καταδεικνύεται και στις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες που συνιστούν αυξημένη χρήση των μετρήσεων εκτός ιατρείου για βελτιστοποίηση της διαχείρισης των υπερασισικών ατόμων^{4,5}. Η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της ΑΠ (ABPM) και οι μετρήσεις της ΑΠ στο σπίτι (HBPM) είναι δυο αποδεκτές μέθοδοι εκτίμησης του αιμοδυναμικού φορτίου εκτός ιατρείου, που είναι διαθέσιμες στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Ωστόσο, ο αριθμός των μετρήσεων που μπορούν να συλλεχθούν με αυτές τις δύο μεθόδους είναι περιορισμένος. Επιπλέον, η περιπατητική καταγραφή πολλές φορές δεν είναι καλά ανεκτή από τους ασθενείς, ενώ οι μετρήσεις στο σπίτι εγκυμονούν τον κίνδυνο της περιορισμένης αξιοπιστίας. Μια φορητή συσκευή παρακολούθησης της ΑΠ που θα μπορούσε να μετρήσει τα επίπεδα ΑΠ τόσο εντός όσο και εκτός ιατρείου, θα ήταν πολύτιμη για τη μακροπρόθεσμη διαχείριση της υπέρτασης, ιδιαίτερα στην εποχή της ψηφιακής επανάστασης των τηλεπικοινωνιών.

Μέθοδοι μέτρησης της ΑΠ

Ο Norman Kaplan είχε πει: «Η μέτρηση της αρτηριακής πίεσης είναι πιθανώς η κλινική εξέταση με τη μεγαλύτερη σημασία που πραγματοποιείται με τον πιο πρόχειρο τρόπο»⁶. Προς το παρόν, οι κοινές

μη επεμβατικές μέθοδοι εκτίμησης της ΑΠ περιλαμβάνουν ακουστικές και αυτοματοποιημένες μετρήσεις βασισμένες στη χρήση περιχειρίδας (αεροθαλάμου). Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικά μειονεκτήματα σε αυτές τις μεθόδους. Πιο συγκεκριμένα, οι προσεγγίσεις με τη χρήση αεροθαλάμου δεν μπορούν να παρέχουν συνεχείς μετρήσεις της ΑΠ, καθώς απαιτείται 1 έως 2 λεπτών παύση τόσο για την αιμοδυναμική ανάκτηση όσο και για την ελαχιστοποίηση των σφαλμάτων μέτρησης⁷. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι η μέτρηση της ΑΠ εξαρτάται από την επαρκή διόγκωση του αεροθαλάμου και τη συμπίεση του άκρου, κάτι που είναι ενεργοβόρο και δύσκολο ανεκτό από τον ασθενή. Ιδανικά, η συνεχής παρακολούθηση της ΑΠ αποτελεί βασική παράμετρο για την ανίχνευση, τον έλεγχο και τη θεραπεία αιμοδυναμικών παθήσεων όπως η υπέρταση⁸, παρά το γεγονός ότι η δυνατότητα μέτρησης της ΑΠ με αυτόν τον τρόπο είναι, προς το παρόν τουλάχιστον, περιορισμένη. Ο αρτηριακός καθετηριασμός είναι μια κοινή μέθοδος συνεχούς παρακολούθησης της ΑΠ, αλλά αυτή η προσέγγιση είναι επεμβατική, δαπανηρή και χρησιμοποιείται σχεδόν αποκλειστικά στις μονάδες εντατικής θεραπείας. Έτσι, απαιτείται η υιοθέτηση μιας νέας στρατηγικής για τη μέτρηση της ΑΠ τόσο συνεχώς όσο και μη επεμβατικά.

Στην εποχή της προηγμένης ψηφιακής τεχνολογίας πληροφοριών υγείας, η προσέγγιση για την επίτευξη αυτού του σκοπού μετατοπίζεται από τις παραδοσιακές μεθόδους (περιπατητική και παρακολούθηση της ΑΠ με μετρήσεις στο σπίτι), σε φορητές συσκευές και τεχνολογίες. Οι φορητές συσκευές παρακολούθησης της αρτηριακής πίεσης επιτρέπουν συχνές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης (ιδανικά συνεχής παρακολούθηση της πίεσης) με ελάχιστη ενόχληση στον ασθενή. Αναμένεται ότι θα αλλάξουν ριζικά τον τρόπο και την ποιότητα της ανίχνευσης και της διαχείρισης της υπέρτασης, παρέχοντας τεράστιο όγκο μετρήσεων σε διαφορετικές καταστάσεις, επιτρέποντας την ακριβή διάγνωση φαινοτύπων που έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην καρδιαγγειακή πρόγνωση, όπως η συγκαλυμμένη υπέρταση και η παθολογική μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης. Οι συχνές μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης και η προσθήκη νέων χαρακτηριστικών, όπως η παρακολούθηση των περιβαλλοντικών συνθηκών, επιτρέπουν την ερμηνεία των δεδομένων της ΑΠ στα πλαίσια των καθημερινών στρεσογόνων

καταστάσεων καθώς και άλλων συνθηκών. Αυτή η νέα ψηφιακή προσέγγιση της υπέρτασης αναμένεται να συμβάλει στην προληπτική ιατρική, η οποία εστιάζει στις στρατηγικές που έχουν σχεδιαστεί για την πρόβλεψη εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων και τον εντοπισμό ασθενών αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, με βάση μια σειρά δεδομένων που συλλέγονται με την πάροδο του χρόνου, επιτρέποντας έτσι καθοριστικές παρεμβάσεις με σκοπό τη μείωση του συνακόλουθου καρδιαγγειακού κινδύνου⁹.

Μεταβλητότητα της ΑΠ

Η θεωρία του συνεργιστικού συντονισμού προτείνει ότι κάθε μορφή μεταβλητότητας της ΑΠ (από σφυγμό σε σφυγμό, 24ωρη, από μέρα σε μέρα, εποχική, ετήσια) έχει τη δυνατότητα να δημιουργήσει δυναμικές αυξήσεις στην ΑΠ, οι οποίες θα μπορούσαν να συμπίπτουν με αιχμές της ΑΠ σε διαφορετικούς εξωτερικούς πυροδότες (π.χ., θερμοκρασία, ψυχικό στρες, άπνοια ύπνου, άσκηση) προκαλώντας την εμφάνιση καρδιαγγειακών επεισοδίων, ειδικά σε ασθενείς με αρτηριακή σκληρία, που έχουν μειωμένη δυνατότητα να απορροφήσουν τις αιμοδυναμικές διακυμάνσεις στις περιφερικές αρτηρίες¹⁰. Επομένως, υπάρχει μια πληθώρα παραγόντων που συμβάλλουν στο 24ωρο προφίλ της ΑΠ, δημιουργώντας μια διακύμανση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της ημέρας και σε στρεσογόνες καταστάσεις, που είναι ξεχωριστή για κάθε άτομο¹¹. Επιπλέον, στους υπερτασικούς ασθενείς, η μεταβλητότητα της ΑΠ εμφανίζει εποχική διακύμανση, με μεγαλύτερες αιχμές κατά τη διάρκεια της άσκησης τον χειμώνα σε σύγκριση με το καλοκαίρι¹².

Η μεταβλητότητα της ΑΠ, όπως έχει καταδειχτεί μέσα από σειρά μελετών, σχετίζεται με καρδιαγγειακά συμβάματα. Η υπερβολική αύξηση της πρωινής ΑΠ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, εγκεφαλικής αιμορραγίας και μια ποικιλία άλλων βλαβών στα όργανα-στόχους^{13,14}. Επιπλέον, τόσο η νυκτερινή υπέρταση όσο και η μη ικανοποιητική πτώση της ΑΠ κατά τη νύχτα (non-dipping) έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο βλάβης οργάνων-στόχων και καρδιαγγειακών επεισοδίων τόσο σε υπερτασικούς όσο και νορμοτασικούς ασθενείς¹⁵. Αυτό σημαίνει ότι η ακριβής ανίχνευση των διαταραχών στο προφίλ της ΑΠ ως απάντηση σε οποιονδήποτε εξωτερικό παράγοντα είναι σημαντική για τη μείωση του

καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι φορητές συσκευές με συνεχή παρακολούθηση της ΑΠ και αισθητήρες για τον προσδιορισμό των περιβαλλοντικών συνθηκών είναι ιδανικές για την εκπλήρωση αυτού του ρόλου ως μέρος της συνολικής διαχείρισης των ασθενών με υπέρταση.

Φορητές συσκευές μέτρησης της ΑΠ

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αυξημένο ενδιαφέρον από την επιστημονική κοινότητα αλλά και από τη βιομηχανία για την κατασκευή μικρών, φορητών ιατρικών συσκευών για τη μέτρηση πληθώρας βιολογικών παραμέτρων, ενώ γίνεται ήδη μια μεγάλη προσπάθεια για την ανάπτυξη νέων συσκευών για τη μέτρηση της ΑΠ. Αυτές χρησιμοποιούν μια ποικιλία διαφορετικών προσεγγίσεων και τεχνολογιών για τον προσδιορισμό της ΑΠ, ενώ μερικές από αυτές έχουν πρόσφατα λάβει πιστοποίηση.

Ταλαντωσιμετρική μέτρηση στον καρπό

Η ιδέα πίσω από αυτήν τη μέθοδο είναι ότι, όταν οι ταλαντώσεις της πίεσης σε μια περιχειρίδα σφυγμομανόμετρου καταγράφονται κατά τη σταδιακή αποσυμπίεση, το σημείο της μέγιστης ταλάντωσης αντιστοιχεί στη μέση ενδο-αρτηριακή πίεση¹⁶. Οι ταλαντώσεις ξεκινούν περίπου στη συστολική πίεση και συνεχίζονται και κάτω από τη διαστολική, επομένως η συστολική και η διαστολική πίεση μπορούν να εκτιμηθούν έμμεσα μόνο σύμφωνα με κάποιο εμπειρικό αλγόριθμο. Τα πλεονεκτήματα αυτής της μεθόδου είναι ότι δεν υπάρχει ανάγκη τοποθέτησης μορφοτροπέα πάνω από τη βραχιόνια αρτηρία και είναι λιγότερο ευαίσθητη σε εξωτερικό θόρυβο (αλλά όχι σε μηχανικές δονήσεις χαμηλής συχνότητας). Το κύριο μειονέκτημα είναι ότι τέτοιες συσκευές καταγραφής δεν λειτουργούν αξιόπιστα κατά τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας, όπου συνήθως υπάρχουν σημαντικά παράσιτα κίνησης. Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται ευρέως στις υπάρχουσες συσκευές μέτρησης της ΑΠ σε επίπεδο βραχιόνα στο ιατρείο, στο σπίτι, καθώς και στην περιπατητική καταγραφή¹⁷.

Οι νέες συσκευές που αναπτύχθηκαν τα τελευταία χρόνια με μανσέτα καρπού, χρησιμοποιούν την ίδια τεχνική, αλλά αναμένεται πως προκαλούν μικρότερη συμπίεση των μυών και μικρότερη ενόχληση στον ασθενή από τις παραδοσιακές μανσέτες βραχιόνα. Μια πρόσφατη μελέτη¹⁸ πιστοποίησε μια συσκευή καρπού σε μέγεθος ρολογιού για τη μέ-

τρηση της ΑΠ βάσει του πρωτοκόλλου American National Standards Institute, Inc / Association for the Advancement of Medical Instrumentation / International Organization for Standardization (ANSI/AAMI/ISO) 81060-2: οδηγίες 2013. Πρόκειται για τη συσκευή Omron HEM 6410T (HeartGuide – Omron Healthcare Co., Ltd) η οποία έχει μια εξαιρετικά άκαμπτη ζώνη που φουσκώνει για να κάνει μια ταλαντωσιμετρική μέτρηση με τον ίδιο τρόπο όπως μια κανονική περιχειρίδα πιεσομέτρου και είναι διαθέσιμη σε δυο μεγέθη (ZM και ZL), ανάλογα με το μέγεθος του καρπού. Το μικρό μέγεθος της συσκευής και η εμφάνιση ρολογιού, το καθιστούν κατάλληλο για καθημερινή χρήση, παρέχοντας πολλαπλές μετρήσεις σε εργασιακό περιβάλλον, σε καταστάσεις στρες, αλλά ακόμα και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Λαμβάνει μετρήσεις κατ'επίκληση, αλλά μπορεί, επίσης, να προγραμματιστεί για συγκεκριμένες μετρήσεις ακόμα και κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η μπαταρία του ανάλογα με τη χρήση διαρκεί από 10 έως 14 ημέρες με μία φόρτιση, το οποίο διευκολύνει τη χρήση από ηλικιωμένους ασθενείς. Υπάρχει βέβαια ο περιορισμός ότι οι ασθενείς πρέπει να τοποθετήσουν τον καρπό τους στο επίπεδο της καρδιάς για ακριβή μέτρηση, ενώ η πιστοποίηση έγινε μόνο σε καθιστή θέση και όχι σε κλινήρη ή όρθια. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ΑΠ αποκλίνει κατά 7 mmHg εάν η διαφορά μεταξύ του ύψους της καρδιάς και της θέσης της μανσέτας είναι 10 cm, λόγω της υδροστατικής πίεσης¹⁹. Επομένως, θα χρειαστεί μια μελλοντική μελέτη που θα αξιολογήσει την ακρίβεια της συσκευής τύπου ρολογιού υπό πραγματικές συνθήκες τόσο κατά τη διάρκεια της ημέρας όσο και της νύχτας, καθώς και τον τρόπο ερμηνείας των μετρήσεων.

Σε πρόσφατη μελέτη συγκρίθηκε για πρώτη φορά αυτή η φορητή ταλαντωσιμετρική συσκευή καρπού (HEM6410T, HeartGuide – OmronHealthcare Co., Ltd.) με συσκευή 24ωρης παρακολούθησης της ΑΠ²⁰. Οι ερευνητές διενεργώντας συνεχείς μετρήσεις τόσο σε συνθήκες ιατρείου όσο και εκτός ιατρείου σε 50 ασθενείς κατέδειξαν συγκρίσιμες τιμές. Η συσκευή HeartGuide παρουσίασε μόνο ήπιες αποκλίσεις στις εκτός ιατρείου μετρήσεις κατά $3,2 \pm 17,0$ mmHg ($P < 0,001$) στη συστολική ΑΠ (ΣΑΠ) και $3,2 \pm 11,3$ mmHg στη διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) ($P < 0,001$) που αποδόθηκαν κυρίως στη χαμηλότερη θέση του καρπού. Το ποσοστό των διαφορών

που ήταν εντός του εύρους ± 10 mmHg ήταν 58,7% στο ιατρείο και 47,2% εκτός ιατρείου.

Ταλαντωσιμετρική μέτρηση στο δάκτυλο (Μέθοδος του Penaz)

Η αρτηριακή παλμικότητα στο δάκτυλο ανιχνεύεται από έναν φωτοπληθυσμογράφο κάτω από μια μανσέτα πίεσης. Η έξοδος του πληθυσμογράφου χρησιμοποιείται για να καθοδηγεί μια αντλία, η οποία αλλάζει γρήγορα την πίεση της μανσέτας ώστε η αρτηρία να διατηρείται σε μερικώς ανοιχτή κατάσταση. Οι ταλαντώσεις της πίεσης στη μανσέτα μετρώνται και έχει αποδειχτεί ότι μοιάζουν με το ενδο-αρτηριακό κύμα πίεσης στα περισσότερα άτομα. Αυτή η μέθοδος δίνει μια ακριβή εκτίμηση των μεταβολών της συστολικής και διαστολικής πίεσης σε σύγκριση με τις πιέσεις της βραχιόνιου αρτηρίας²¹. Η μανσέτα μπορεί να διατηρηθεί φουσκωμένη για έως και 2 ώρες. Διατίθεται στο εμπόριο ως καταγραφείς Finometer και Portapres και έχει πιστοποιηθεί σε αρκετές μελέτες σύγκρισης με την ενδο-αρτηριακή πίεση^{22,23}. Η συσκευή Portapres επιτρέπει επιπλέον την 24ωρη περιπατητική καταγραφή, αν και παρουσιάζει δυσκολίες στην κλινική πράξη λόγω του όγκου και της πολυπλοκότητάς της²⁴.

Τονομετρία – Applanation tonometry

Η τονομετρική μέθοδος για τη συνεχή καταγραφή της ΑΠ χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1963²⁵. Μπορεί να εφαρμοστεί σε μια επιφανειακή αρτηρία που βρίσκεται σε στενή επαφή με μια σταθερή οστική δομή. Η κερκιδική αρτηρία είναι αυτή που χρησιμοποιείται συνήθως λόγω της μεγάλης διαμέτρου και της εύκολης προσβασιμότητας. Ο αισθητήρας συμπίεζεται πάνω στην αρτηρία μέσω της πίεσης ενός ημισφαιρικού αεροθαλάμου. Η βέλτιστη πίεση συμπίεσης δίνεται αυτόματα για να επιτεδώσει (αλλά όχι να αποφράξει) ένα τμήμα του αρτηριακού τοιχώματος και να μεγιστοποιήσει την πίεση παλμού που μετράται από μορφοτροπείς πίεσης, που βρίσκονται σε επαφή με την αρτηρία. Η ενδο-αρτηριακή πίεση μπορεί να μετρηθεί από τον μορφοτροπέα πίεσης που επικεντρώνεται πάνω από το επίπεδο του αρτηριακού τοιχώματος, επειδή η διατοιχωματική τάση του αρτηριακού τοιχώματος μετά την επιτέδωση θεωρείται αμελητέα. Η παλμομετρική μέτρηση των συστολικών και διαστολικών τιμών γίνεται με συνεχή αποσυμπίεση του αεροθαλάμου²⁶.

Η ακρίβεια της μεθόδου είναι αμφιλεγόμενη, καθώς εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη θέση της αρτηρίας και τις αλλαγές στη δύναμη επαφής που απαιτούνται για τη διατήρηση της αρτηρίας σε κατάσταση μερικής συμπίεσης. Ο αισθητήρας θα πρέπει να είναι καλά τοποθετημένος έτσι ώστε να βρίσκεται σε σταθερή θέση πάνω από την αρτηρία και να μην μετακινείται κατά τη διάρκεια των μετρήσεων. Συσκευές που χρησιμοποιούν αυτή την τεχνολογία έχουν πιστοποιηθεί βάσει του πρωτοκόλλου ESH και AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) standard. Η συσκευή της HealthSTATS International (Singapore) έχει δείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα, υπερεκτιμώντας τη ΣΑΠ κατά $\leq 1,3$ mmHg και υποτιμώντας τη ΔΑΠ κατά $\leq 4,6$ mmHg. Ωστόσο, οι μετρήσεις ήταν πιο αξιόπιστες σε καθιστή και κλινήρη θέση σε σχέση με την όρθια θέση²⁷. Αυτό αποτυπώνεται στη μειωμένη ακρίβεια των μετρήσεων σε επίπεδο περιπατητικής καταγραφής²⁸, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αγγεία με αυξημένο φορτίο ασβεστίου όπως οι νεφροπαθείς²⁹. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι η σχέση της θέσης μεταξύ της καρδιάς και του σημείου μέτρησης ποικίλλει, γεγονός που εισάγει την επίδραση των εναλλαγών της υδροστατικής πίεσης.

Συσκευές που εφαρμόζουν τη μέθοδο της τονομετρίας έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της νυχτερινής ΑΠ και την ανίχνευση των υπερτασικών αιχμών που είναι συχνές σε ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας ύπνου³⁰. Έχει αναπτυχθεί ένας αλγόριθμος για την ανίχνευση των παθολογικών αιχμών της ΑΠ (διάρκειας δευτερολέπτων) βάσει των μετρήσεων beat-to-beat της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας³¹.

Φωτοπληθυσμογραφία

Η φωτοπληθυσμογραφία (PPG) εμφανίστηκε το 1930 και είναι μια μη επεμβατική τεχνική μέσω της οποίας σε επιλεγμένα σημεία του σώματος εντοπίζονται αλλαγές στη ροή του αίματος κατά τον καρδιακό κύκλο. Οι κλινικές εφαρμογές της τεχνικής απαντούν στην εκτίμηση της ΑΠ, του καρδιακού ρυθμού και του κορεσμού αίματος σε οξυγόνο, αλλά και στον εντοπισμό περιφερικών φλεβικών παθήσεων.

Ο χρόνος διέλευσης παλμών (PTT), που δηλώνει τον χρόνο που χρειάζεται ένα σφυγμικό κύμα για να διαδοθεί σε όλο το μήκος του αρτηριακού δέντρου, παρέχει ένα μέσο για τη μέτρηση της αρτη-

ριακής πίεσης. Αυτή η κυματομορφή πίεσης παλμού εμφανίζεται όταν το αίμα εξωθείται από την αριστερή κοιλία και η ώση που μεταφέρεται στο αρτηριακό τοίχωμα κινείται με μεγαλύτερη ταχύτητα από την κίνηση του ίδιου του αίματος. Εκτός από τη μέτρηση της ΑΠ, ο PTT αποτελεί μέσο εκτίμησης της αρτηριακής σκληρύας. Ο PTT μπορεί να προκύψει από υπολογισμούς σε σήματα από το ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και τη φωτοπληθυσμογραφία (PPG) και βασίζεται σε ανυψωμένα χαρακτηριστικά του σχήματος των παλμικών κυμάτων πίεσης στα αιμοφόρα αγγεία.

Τα δεδομένα του ΗΚΓ χρησιμοποιούνται ως βάση για τον υπολογισμό του χρόνου, ενώ η PPG παρέχει μια οπτική μέτρηση της ογκομετρικής αλλαγής του αίματος στον ιστό κατά τη διάρκεια του καρδιακού κύκλου. Οπτικοί αισθητήρες PPG και ΗΚΓ χρησιμοποιούνται ήδη σε φορητές συσκευές για τη μέτρηση του καρδιακού ρυθμού. Η μέτρηση του PTT περιλαμβάνει τον υπολογισμό του χρόνου μεταξύ του κύματος R στο ΗΚΓ και ενός σημείου αναφοράς στο παλμικό κύμα πίεσης που μετράται χρησιμοποιώντας PPG και μπορεί να δώσει δεδομένα για τα επίπεδα της ΑΠ³². Ωστόσο, η εκτίμηση της αρτηριακής πίεσης με βάση το PTT μπορεί να μην είναι αρκετά ακριβής, επειδή η ρύθμιση της ΑΠ είναι μια πολύπλοκη πολυπαραγοντική διαδικασία. Μελέτες έχουν δείξει ότι η μέτρηση μόνο του PTT δεν είναι αρκετή όσον αφορά στην αξιοπιστία των μετρήσεων. Η ενσωμάτωση στο PTT του καρδιακού ρυθμού και μιας πρόσφατης συμβατικής μέτρησης της αρτηριακής πίεσης έχει ως αποτέλεσμα μια πιο αξιόπιστη μέτρηση της ΑΠ³³.

Πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί συσκευές μέτρησης της ΑΠ που χρησιμοποιούν πολλαπλούς αισθητήρες φωτοπληθυσμογραφίας χωρίς να είναι απαραίτητη η ενσωμάτωση του PTT. Μια τέτοια συσκευή που φοριέται στον καρπό (smartwatch, CareUp®) και περιλαμβάνει 2 αισθητήρες φωτοπληθυσμογραφίας αποδείχθηκε ότι έχει καλή ακρίβεια σε σύγκριση με τις κλασικές συσκευές που βασίζονται σε ταλαντωσιμετρία, χωρίς ωστόσο να καταφέρει να λάβει πιστοποίηση βάσει του πρωτοκόλλου AAMI³⁴. Η μέθοδος αυτή παρουσιάζει 2 βασικούς περιορισμούς. Πρώτον, η σταθερότητα του σήματος PPG επηρεάζεται από τις κινήσεις, περιορίζοντας τη χρήση της σε κατάσταση περιπατητικής καταγραφής. Δεύτερος περιορισμός είναι η ανάγκη βαθμονόμησης της συσκευής. Η αρχική βαθμονόμηση

μπορεί γίνει στο ιατρείο, όμως στο μοντέλο αυτό θεωρείται ότι η καρδιακή συχνότητα δεν αλλάζει με την πάροδο του χρόνου, λαμβάνοντας υπόψη μια μέση καρδιακή συχνότητα για το μοντέλο. Ωστόσο, σε ασθενείς με υπέρταση, επειδή η καρδιακή συχνότητα παρουσιάζει υψηλή μεταβλητότητα, απαιτείται συνεχής βαθμονόμηση της συσκευής.

Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, παρ' όλο που πολλές μελέτες έχουν διερευνήσει τη χρήση τεχνολογιών πολλαπλών αισθητήρων που βασίζονται στη φωτοπληθυσμογραφία για την παρακολούθηση της ΑΠ, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δεδομένα για να δημιουργηθεί μια ισχυρή και στατιστικά σημαντική συμβολή στην αξιόπιστη μη επεμβατική μέτρηση της ΑΠ³⁵.

Ενσωμάτωση της φωτοπληθυσμογραφίας σε εφαρμογές κινητών τηλεφώνων (smartphones)

Πρόσφατα έχουν διενεργηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της εκτίμησης της ΑΠ χρησιμοποιώντας σήματα PPG μέσω κάμερας smartphone ή ενσωματωμένα σε φορητό ανιχνευτή συνδεδεμένο σε smartphone. Σε μια μελέτη του 2018 συλλέχθηκαν μεμονωμένα σήματα PPG από 205 συμμετέχοντες χρησιμοποιώντας τον αισθητήρα καρδιακής συχνότητας του κινητού Samsung Galaxy S6³⁶. Επιπρόσθετα αναπτύχθηκε ένας αλγόριθμος βασισμένος στα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που βελτίωσε την ακρίβεια των μετρήσεων κατά 11,5% στη ΣΑΠ και 18% στη ΔΑΠ. Συνολικά, με αυτή την τεχνική επιτεύχθηκαν μετρήσεις με μέσο απόλυτο σφάλμα 7 mmHg για τη ΣΑΠ και 5 mmHg στη ΔΑΠ.

Σε μια άλλη μελέτη ενσωματώθηκε ένας αισθητήρας πίεσης στον αισθητήρα PPG μιας συσκευής smartphone³⁷. Σε 2 από τα 30 άτομα της μελέτης δεν επιτεύχθηκε μέτρηση της ΑΠ, ενώ συνολικά το 60% των μετρήσεων δεν ήταν επιτυχές. Στην ανάλυση της ακρίβειας των μετρήσεων σε σύγκριση με την κλασική ταλαντωσιμετρική μέθοδο μέτρησης της ΑΠ στον βραχίονα αναδείχθηκε ένα μέσο σφάλμα ακρίβειας 8,8 mmHg για τη ΣΑΠ και 7,7 mmHg για τη ΔΑΠ.

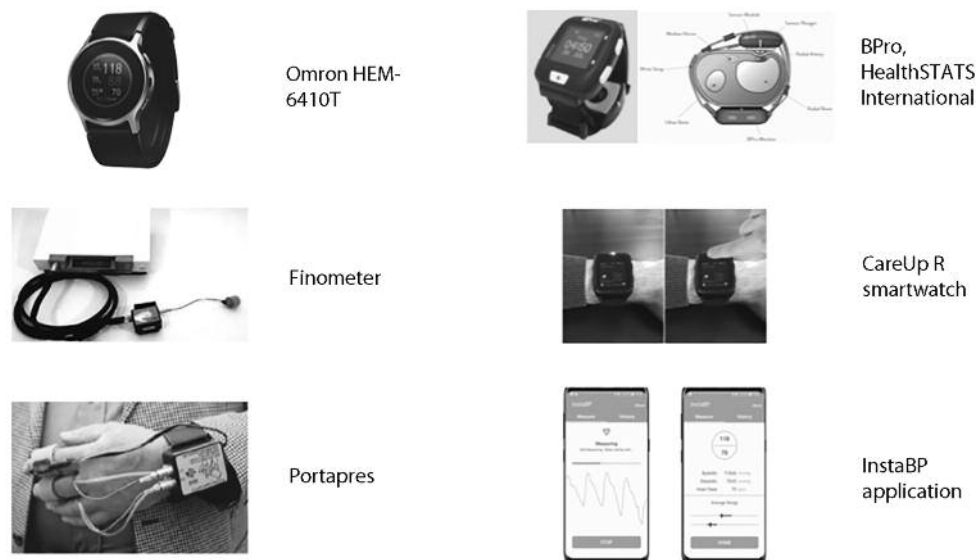
Αίσθηση προκάλεσε η πρόσφατη proof-of-concept μελέτη που αξιοποίησε τη φωτοπληθυσμογραφία – χωρίς όμως φυσική επαφή – απεικονίζοντας την αιματική ροή από βίντεο του προσώ-

που³⁸. Οι ερευνητές χρησιμοποίησαν την τεχνολογία της διαδερμικής οπτικής απεικόνισης από την κάμερα ενός κινητού τηλεφώνου για να αποκαλύψουν το προφίλ της αιματικής ροής και ακολούθως με έναν αλγόριθμο που αναπτύχθηκε να υπολογίσουν τα επίπεδα της ΑΠ νορμοτασικών ατόμων. Με αυτή την τεχνολογία υπολογίστηκε η ΣΑΠ με μια ακρίβεια 94,8% και η ΔΑΠ με 95,7%. Υπάρχουν βέβαια σοβαροί περιορισμοί στη μελέτη, η οποία χρησιμοποίησε δεδομένα μόνο από νορμοτασικά άτομα ασιατικής φυλής και σε συνθήκες εργαστηρίου υπό ειδικό φωτισμό. Η ακρίβεια των μετρήσεων σε κλινικές συνθήκες μπορεί να ποικίλλει λόγω διαφορών στον περιβαλλοντικό φωτισμό, τη γωνία της κάμερας, την απόσταση της κάμερας, το χρώμα του δέρματος των ατόμων, αλλά και τα χαρακτηριστικά του προσώπου των ατόμων.

Κατευθύνσεις για το μέλλον

Για να ξεπεραστούν τα ζητήματα που σχετίζονται με την επέκταση της χρήσης πρωτοκόλλων πιστοποίησης που αναπτύχθηκαν για συσκευές με χρήση περιχειρίδας στην επικύρωση της νέας γενιάς συσκευών μέτρησης της ΑΠ, το Ινστιτούτο Ηλεκτρολόγων και Ηλεκτρονικών Μηχανικών (IEEE) πρότεινε ένα πρωτόκολλο πιστοποίησης ειδικό για αυτές τις συσκευές³⁹. Αυτό το πρωτόκολλο απαιτεί την ίδια πιστότητα και ακρίβεια με το πρότυπο AAMI για τις κλασικές συσκευές. Το πρωτόκολλο IEEE διαφέρει από τα πρωτόκολλα AAMI / ESH στο ότι περιλαμβάνει μετρήσεις ακόμα και μετά από προκλητές μεταβολές της ΑΠ στα υπό μελέτη άτομα, μετά την αρχική βαθμονόμηση, προκειμένου να διασφαλιστεί η ακρίβεια των μετρήσεων σε ένα ευρύ φάσμα τιμών ΑΠ. Επιπλέον, το πρωτόκολλο IEEE περιλαμβάνει μετρήσεις που λαμβάνονται σε μια εκτεταμένη χρονική περίοδο (εβδομάδες έως μήνες) μετά από την αρχική βαθμονόμηση, για τη διερεύνηση της ακεραιότητας της βαθμονόμησης σε βάθος χρόνου.

Συγχρόνως, με την ανάπτυξη νέων τεχνολογιών και συστημάτων τηλεπικοινωνίας, οι μετρήσεις εκτός ιατρείου μπορούν να συνδυαστούν με ειδικά προγράμματα για την απομακρυσμένη παρακολούθηση της ΑΠ, προωθώντας έτσι μια πιο αποτελεσματική σχέση μεταξύ ασθενών και ιατρών. Αυτή η στρατηγική της τηλεπαρακολούθησης έδειξε ότι είναι αποτελεσματική στη μείωση των τιμών της ΑΠ και στην καταπολέμηση τόσο της αδράνειας των ια-



Εικόνα 1. Φορητές συσκευές μέτρησης της ΑΠ.

τρών όσο και της φτωχής συμμόρφωσης των ασθενών⁴⁰, ενώ εάν συνδυαστεί με τις αναπτυσσόμενες νέες τεχνικές συνεχούς παρακολούθησης της ΑΠ, θα δώσει μια νέα διάσταση στη διαχείριση των υπερτασικών ατόμων.

Αυτή τη στιγμή η ανάπτυξη νέων τεχνολογιών μέτρησης της ΑΠ είναι ένας ιδιαίτερα ενεργός τομέας έρευνας και πολλές ομάδες έχουν αναπτύξει μεθόδους που μπορούν να συνδράμουν στη βελτίωση της ακρίβειας των μετρήσεων. Ωστόσο, ακόμα και εάν στο μέλλον αναπτυχθούν ακριβείς και φιλικές προς τον χρήστη εφαρμογές smartphone ή φορητές συσκευές χωρίς μανσέτα, υπάρχουν αρκετά ακόμα βήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη προτού εφαρμοστούν στην κλινική πρακτική παρακολούθησης της ΑΠ. Πρώτον, εφόσον αξιοποιηθούν για την τηλεπαρακολούθηση των υπερτασικών ατόμων, θα πρέπει να αναπτυχθεί ασφαλής και αποτελεσματική αποθήκευση των δεδομένων, η οποία θα είναι εναρμονισμένη με τη σύγχρονη νομοθεσία των προσωπικών δεδομένων και θα είναι εύκολη στην πρόσβαση για τους παρόχους υγείας. Στη συνέχεια, θα πρέπει να διεξαχθούν μεγάλης κλίμακας προοπτικές κλινικές μελέτες για να εκτιμηθεί ποιες τιμές ΑΠ είναι πραγματικά φυσιολογικές όταν χρησιμοποιούνται πολλαπλές μετρήσεις στην καθημερινή ζωή των ατόμων και ποιες τιμές συνδέονται τελικά με δυσμενή αποτελέσματα. Εάν και εφόσον η τηλεπαρακολούθηση των ασθενών με μετρήσεις χωρίς μανσέτα εφαρμοστεί στη διαχείριση της υπέρτασης

και στην πρόληψη των καρδιαγγειακών επεισοδίων, κρίνεται οπωσδήποτε απαραίτητη η ανάπτυξη κατάλληλων τρόπων αποζημίωσης από τους παρόχους υγείας, προκειμένου να καταστεί δυνατή η de facto εφαρμογή της τηλεπαρακολούθησης στην ιατρική κοινότητα.

Συμπεράσματα

Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι η ψηφιακή διαχείριση της υπέρτασης και οι φορητές συσκευές παρακολούθησης της ΑΠ είναι η τεχνολογία του μέλλοντος. Αυτές οι προσεγγίσεις καθιστούν τον στόχο της μείωσης ή ακόμη και της εξάλειψης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων στους υπερτασικούς ασθενείς μια ρεαλιστική προοπτική. Η διαθεσιμότητα απλών και προσιτών συσκευών αξιόπιστης μέτρησης της ΑΠ χωρίς μανσέτα, έχει τη δυνατότητα να ανιχνεύσει σε πρωιμότερα στάδια άτομα με υπέρταση, να βελτιώσει τη ρύθμιση των υπερτασικών ασθενών στην καθημερινότητά τους, αλλά και να αυξήσει σημαντικά τη χρήση της τηλεπαρακολούθησης στη διαχείριση της υπέρτασης. Παρά τις πολλά υποσχόμενες εξελίξεις και τα προκαταρκτικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, οι περισσότερες από τις τρέχουσες φορητές συσκευές μέτρησης της ΑΠ δεν διαθέτουν ακόμα πιστοποίηση και έχουν περιορισμένη χρήση στην κλινική πράξη, λόγω των προβλημάτων της συχνής βαθμονόμησης που απαιτείται και των αξιόπιστων μετρήσεων μόνο σε συγκεκριμένη θέση σώματος. Καθώς το πεδίο της βιοτεχνο-

λογίας συνεχίζει να επεκτείνεται, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη βελτίωση των σημερινών τεχνολογιών μέτρησης της ΑΠ μέσω φορητών συσκευών χωρίς μανσέτα. Το επόμενο σημαντικό ερώτημα είναι πώς είναι καλύτερο να ενσωματώσουμε τις νέες τεχνολογίες στην κλινική πρακτική τόσο για τους ιατρούς όσο και για τους ασθενείς.

SUMMARY

Konstantinidis D, Iliakis P, Tatakis F, Siafi E, Drogkaris S, Polizos D, Halmoukou K, Andrikou I, Dimitriadis K, Thomopoulos K, Tsioufis K.

Wearable devices for blood pressure measurement – New perspectives on managing hypertension in the digital age

Arterial Hypertension 2021; 30: 60-68.

Out of office blood pressure measurement is an integral part of the diagnosis and management of hypertension. In the age of advanced digital technology, wearable devices for blood pressure measurement have been developed. These devices allow frequent measurements of blood pressure with minimal discomfort to the patient and are expected to significantly change the quality of detection and management of hypertensive individuals by increasing the number of measurements in different situations and by allowing accurate detection of phenotypes that have a negative impact on the cardiovascular system, such as masked hypertension and abnormal blood pressure variability. Frequent blood pressure measurements and the addition of new characteristics of blood pressure variability, allow the interpretation of blood pressure data in the context of daily stress and different situations. This article reviews the different technologies and types of mobile devices for measuring BP.

Key-words: Wearable devices for blood pressure measurement, blood pressure variability

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Egan BM, Zhao Y, Axon RN: US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303: 2043-2050.
- COVID-19 Surveillance Group Characteristics of COVID-19 Patients dying in Italy Report Based on Available Data on 24 March 2020; The Italian National Health Service: Rome, Italy, 27 March 2020.
- World Health Organization (WHO)-China Joint Mission. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19); World Health Organization (WHO): Geneva, Switzerland, 28 February 2020.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 2018(39): 3021-3104.
- 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2017; 00: e000-e000.
- Kaplan NM (1998) Commentary on the sixth report of the Joint National Committee (JNC-6). *Am J Hypertens* 11: 134-136.
- Choi YM, Leopold D, Campbell K, Mulligan J, Grudic GZ, Moulton SL. Noninvasive monitoring of physiologic compromise in acute appendicitis: New insight into an old disease. *J Pediatr Surg* 2018 Feb; 53(2): 241-246.
- Ding XR, Zhao N, Yang GZ, Pettigrew RI, Lo B, Miao F, Li Y, Liu J, Zhang YT. Continuous Blood Pressure Measurement From Invasive to Unobtrusive: Celebration of 200th Birth Anniversary of Carl Ludwig. *IEEE J Biomed Health Inform* 2016 Nov; 20(6): 1455-1465.
- Kario K. Management of Hypertension in the Digital Era: Small Wearable Monitoring Devices for Remote Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 2020; 76(3): 640-650.
- Kario K. New insight of morning blood pressure surge into the triggers of cardiovascular disease-synergistic resonance of blood pressure variability. *Am J Hypertens* 2016; 29: 14-16.
- Kario K, Chirinos JA, Townsend RR, Weber MA, Scuteri A, Avolio A, Hoshide S, Kabutoya T, Tomiyama H, Node K, et al. Systemic hemodynamic atherothrombotic syndrome (SHATS) – coupling vascular disease and blood pressure variability: proposed concept from pulse of Asia. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63: 22-32.
- Kario K, Tomitani N, Kanegae H, Yasui N, Nishizawa M, Fujiwara T, Shigezumi T, Nagai R, Harada H. Development of a new ICT-based multisensory blood pressure monitoring system for use in hemodynamic biomarker-initiated anticipation medicine for cardiovascular disease: the National IMPACT Program Project. *Prog Cardiovasc Dis* 2017; 60: 435-449.
- Kuwajima I, Mitani K, Miyao M, Suzuki Y, Kuramoto K, Ozawa T. Cardiac implications of the morning surge in blood pressure in elderly hypertensive patients: relation to arising time. *Am J Hypertens* 1995; 8: 29-33.
- Yano Y, Hoshide S, Inokuchi T, Kanemaru Y, Shimada K, Kario K. Association between morning blood pressure surge and cardiovascular remodeling in treated elderly hypertensive subjects. *Am J Hypertens* 2009; 22: 1177-1182.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, Matsubara M, Hashimoto J, Hoshi H, Araki T, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002; 20: 2183-2189.
- Mauck GW, Smith CR, Geddes LA, Bourland JD. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure – part ii. *J Biomech Eng* 1980 Feb; 102(1): 28-33.
- Arakawa T. Recent Research and Developing Trends of Wearable Sensors for Detecting Blood Pressure. *Sensors (Basel)* 2018 Aug 23; 18(9): 2772.
- Kuwabara M, Harada K, Hishiki Y, Kario K. Validation

- of two watch-type wearable blood pressure monitors according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2:2013 guidelines: Omron HEM-6410T-ZM and HEM-6410T-ZL. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2019; 21(6): 853-858.
19. Kikuya M, Chonan K, Imai Y, Goto E, Ishii M. Research group to assess the validity of automated blood pressure measurement devices in Japan. Accuracy and reliability of wrist cuff devices for self measurement of blood pressure. *J Hypertens* 2002; 20: 629-638.
 20. Kario K, Shimbo D, Tomitani N, Kanegae H, Schwartz JE, Williams B. The first study comparing a wearable watch-type blood pressure monitor with a conventional ambulatory blood pressure monitor on in-office and out-of-office settings. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2020; 22(2): 135-141.
 21. Penaz J. Photo-electric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. In Proceedings of the Digest of Tenth International Conference on Medical Biological Engineering, Dresden, Germany, 13-17 August 1973.
 22. Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di Rienzo M, Mancia G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* 1989 Jun; 13(6 Pt 1): 647-55.
 23. van Egmond J, Hasenbos M, Crul JF. Invasive v. non-invasive measurement of arterial pressure. Comparison of two automatic methods and simultaneously measured direct intra-arterial pressure. *Br J Anaesth* 1985 Apr; 57(4): 434-44.
 24. Imholz BP, Langewouters GJ, van Montfrans GA, Parati G, van Goudoever J, Wesseling KH, Wieling W, Mancia G. Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. *Hypertension* 1993 Jan; 21(1): 65-73.
 25. Pressman GL, Newgard PM: A transducer for the external measurement of arterial blood pressure. *IEEE Trans Biomed Eng* 1963 Apr; 10: 73-81.
 26. Sato T, Nishinaga M, Kawamoto A, Ozawa T, Takatsuji H. Accuracy of a continuous blood pressure monitor based on arterial tonometry. *Hypertension* 1993 Jun; 21(6 Pt 1): 866-74.
 27. Nair D, Tan SY, Gan HW, Lim SF, Tan J, Zhu M, Gao H, Chua NH, Peh WL, Mak KH. The use of ambulatory tonometric radial arterial wave capture to measure ambulatory blood pressure: the validation of a novel wrist-bound device in adults. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 220-222.
 28. Komori T, Eguchi K, Hoshide S, Williams B, Kario K. Comparison of wrist-type and arm-type 24-h blood pressure monitoring devices for ambulatory use. *Blood Press Monit* 2013; 18: 57-62.
 29. Hornstrup BG, Rosenb k JB, Bech JN. Comparison of Ambulatory Tonometric and Oscillometric Blood Pressure Monitoring in Hypertensive Patients. *Integr Blood Press Control* 2020 Mar 30; 13: 41-47.
 30. Kario K. Evidence and perspectives on the 24-hour management of hypertension: hemodynamic biomarker-initiated ‘anticipation medicine’ for zero cardiovascular event. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 59: 262-281.
 31. Kokubo A, Kuwabara M, Nakajima H, Tomitani N, Yamashita S, Shiga T, Kario K. Automatic detection algorithm for establishing standard to identify “surge blood pressure”. *Med Biol Eng Comput* 2020 Jun; 58(6): 1393-1404.
 32. van Velzen MHN, Loeve AJ, Niehof SP, Mik EG. Increasing accuracy of pulse transit time measurements by automated elimination of distorted photoplethysmography waves. *Med Biol Eng Comput* 2017 Nov; 55(11): 1989-2000.
 33. Wang R, Jia W, Mao ZH, Sciabassi RJ, Sun M. Cuff-Free Blood Pressure Estimation Using Pulse Transit Time and Heart Rate. *Int Conf Signal Process Proc* 2014; 2014: 115-118.
 34. Lazazzera R, Belhaj Y, Carrault G. A new wearable device for blood pressure estimation using photoplethysmogram. *Sensors* (Basel) 2019; 19: 2557.
 35. Chan G, Cooper R, Hosanee M, et al. Multi-site photoplethysmography technology for blood pressure assessment: challenges and recommendations. *J Clin Med* 2019; 8: 1827.
 36. Dey J, Gaurav A, Tiwari VN. Insta BP: Cuff-less Blood Pressure Monitoring on Smartphone using Single PPG Sensor. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2018 Jul; 2018: 5002-5005.
 37. Chandrasekhar A, Kim CS, Naji M, Natarajan K, Hahn JO, Mukkamala R. Smartphone-based blood pressure monitoring via the oscillometric finger-pressing method. *Sci Transl Med* 2018 Mar 7; 10(431): eaap8674.
 38. Luo H, Yang D, Barszczyk A, Vempala N, Wei J, Wu SJ, Zheng PP, Fu G, LeeK, Feng ZP. Smartphone-Based Blood Pressure Measurement Using Transdermal Optical Imaging Technology. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019 Aug; 12(8): e008857.
 39. IEEE 1708-2014 - IEEE Standard for Wearable Cuffless Blood Pressure Measuring Devices. Availableonlineat: <https://standards.ieee.org/findstds/standard/1708-2014.html>
 40. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013 Mar; 31(3): 455-67; discussion 467-8.



Φαινότυποι υπέρτασης σε νεαρά άτομα με βάση μετρήσεις εντός και εκτός ιατρείου: επιπολασμός και συσχέτιση με ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων

A. Ντινέρη¹
A. Κόλλιας¹
I. Μουσακίς³
A. Βαζαίου⁴

M.-E. Ζενιώδη¹
Γ. Σέρβος²
A. Δεστούνης¹
Γ.Σ. Στεργίου¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μελέτες σε ενήλικες έχουν δείξει ότι οι ενδιαμέσοι φαινότυποι υπέρτασης [υπέρταση λευκής μπλούζας (ΥΛΜ), συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ)], οι οποίοι μπορούν να διαγνωσθούν με τη συνδυασμένη χρήση μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης εντός και εκτός ιατρείου, είναι συχνόι και συνδέονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με νορμοτασικά άτομα¹. Αντίστοιχα δεδομένα στα παιδιά και τους εφήβους είναι πολύ λιγότερα και μπορούν να προσεγγισθούν μόνο μέσω ενδιαμέσων καταληκτικών σημείων, όπως η ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων (ΒΟΣ)^{2,3}. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η αξιολόγηση του επιπολασμού φαινοτύπων υπέρτασης σε νεαρά άτομα, με βάση μετρήσεις στην 24ωρη καταγραφή (24ΑΠ) και στο σπίτι (ΑΠΣ), και της σχέσης τους με τη ΒΟΣ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Περιλήφθηκαν αναδρομικά δεδομένα από προηγούμενες συγχρονικές μελέτες σε υγιή άτομα ηλικίας 6-25 ετών που είχαν παραπεμφθεί για αυξημένη ΑΠ και υγιείς εθελοντές, κατόπιν έγγραφης συγκατάθεσης για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Κριτήρια

αποκλεισμού για τους συμμετέχοντες ήταν η κακοήθης, επιταχυνόμενη, ή δευτεροπαθής υπέρταση, λήψη αντιυπερτασικής αγωγής, καρδιακή ή νεφρική νόσος, σακχαρώδης διαβήτης ή οξύ νόσημα.

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε (α) μετρήσεις ΑΠ στο ιατρείο [(ΑΠ), 2-3 επισκέψεις, τριπλές μετρήσεις, υδραργυρικό πιεσόμετρο με περιχειρίδες κατάλληλων διαστάσεων], (β) μετρήσεις ΑΠΣ (6-7 σχολικές/εργασίμες ημέρες, διπλές πρωινές και απογευματινές μετρήσεις, πιστοποιημένες ταλαντωσιμετρικές συσκευές Omron HEM 705IT με περιχειρίδες κατάλληλων διαστάσεων και αυτόματη μνήμη, κατόπιν εκπαίδευσης) και (γ) 24ωρη καταγραφή ΑΠ (συνήθης ημέρα, 20λεπτα μεσοδιαστήματα, ταλαντωσιμετρικές συσκευές Spacelabs 90207 ή 90217, ή Mobil-O-Graph 24h PWA, με κατάλληλες περιχειρίδες).

Το επίπεδο ΑΠ για κάθε συμμετέχοντα προέκυψε από τον μέσο όρο των δύο τελευταίων μετρήσεων της καθεμίας από τις 2-3 επισκέψεις που πραγματοποιήθηκαν. Η ΑΠΣ προσδιορίστηκε από τον μέσο όρο τουλάχιστον 12 μετρήσεων ενώ η 24ΑΠ υπολογίστηκε από τον μέσο όρο όλων των μετρήσεων της 24ωρης καταγραφής.

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

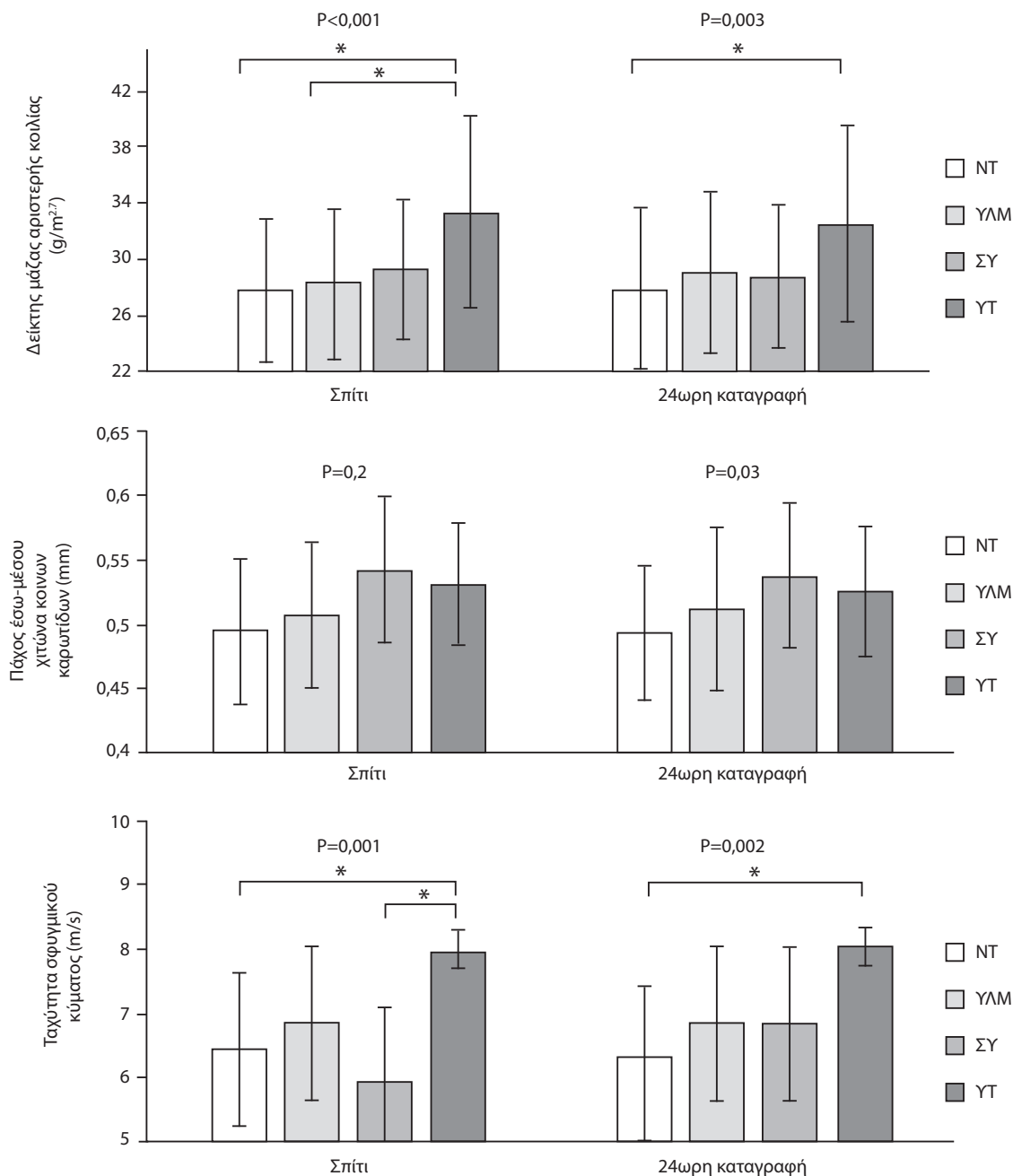
¹Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία», Αθήνα
²Καρδιολογικό Τμήμα, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα
³Καρδιολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Λαϊκό», Αθήνα
⁴Α' Παιδιατρική Κλινική, Νοσοκομείο Παιδών «Π. & Α. Κυριακού», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου, Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ' Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο «Η Σωτηρία», Μεσογείων 152, Αθήνα, ΤΚ 11527 • Τηλ.: 2107763117 • email: gstergi@med.uoa.gr

Ως διαγνωστικά όρια υπέρτασης χρησιμοποιήθηκαν αυτά που προτείνονται από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης για την κάθε τεχνική. Συγκεκριμένα, για τους εφήβους >16 ετών και τους ενήλικες το διαγνωστικό όριο για την υπέρταση στο ιατρείο ήταν 140/90 mmHg. Για την ΑΠΣ το όριο ήταν 135/85 mmHg ενώ για την 24ΑΠ 130/80 mmHg. Για τα παιδιά και τους εφήβους έως 15 ετών, τα δια-

γνωστικά όρια ήταν οι αντίστοιχες 95ες εκατοστιαίες θέσεις για το φύλο, την ηλικία και το ύψος τους. Κατόπιν έγινε κατηγοριοποίηση σε συμμετέχοντες με σταθερά φυσιολογική ΑΠ (NT), ΥΛΜ, ΣΥ και σταθερή υπέρταση (ΥΤ) συνδυάζοντας τη διάγνωση της ΑΠ είτε με την ΑΠΣ είτε την 24ΑΠ.

Η ΒΟΣ αξιολογήθηκε με (α) υπερχορογραφική εκτίμηση δείκτη μάζας αριστερής κοιλίας (ΔΜΑΚ)



Σχήμα 1. Ασυμπτωματική βλάβη οργάνων-στόχων σε νεαρά άτομα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση (NT), υπέρταση λευκής μπλούζας (ΥΛΜ), συγκαλυμμένη υπέρταση (ΣΥ) και σταθερή υπέρταση (ΥΤ), διαγνωσμένες με βάση μετρήσεις στο σπίτι ή 24ωρη καταγραφή (μέσος όρος ± σταθερή απόκλιση, *, $P < 0,01$ για post-hoc συγκρίσεις).

με τη χρήση της φόρμουλας Devereux και διόρθωση ως προς την επιφάνεια σώματος, (β) υπερηχογραφικό προσδιορισμό πάχους έσω-μέσου χιτώνα κοινών καρωτίδων (ΠΧΚ) και (γ) την ταχύτητα σφυγμικού κύματος (ΤΣΚ) μέσω της μη επεμβατικής συσκευής Complior η οποία βασίζεται στην πιεζοηλεκτρική αρχή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αναλύθηκαν 233 άτομα (14,1±4,0 ετών, 72% άρρενα, 31,8% παιδιά, 53,2% έφηβοι, 15% νεαροί ενήλικες, 4,3% υγιείς εθελοντές) εκ των οποίων όλοι είχαν πλήρεις μετρήσεις ΑΠ, ΑΠΣ και 24ΑΠ και αξιολόγηση τουλάχιστον ενός δείκτη ΒΟΣ (189 είχαν μετρήσεις ΔΜΑΚ, 123 ΠΧΚ και 73 ΤΣΚ). Η μέση τιμή ΑΠ (συστολική/διαστολική, mmHg) ήταν 121,3±15,7/70,9±10,4, ΑΠΣ 121,7±12,0/70,4±7,8 και 24ΑΠ 120,6±11,5/68,1±7,0. Υπέρταση διαγνώσθηκε στο 29,6% με βάση την ΑΠ ενώ με τις τεχνικές εκτός ιατρείου τα ποσοστά ήταν 25,3% για την ΑΠΣ και 27,9% για την 24ΑΠ. Διάγνωση ΝΤ/ΥΛΜ/ΣΥ/ΥΤ ετέθη στο 60,5/14,2/9,9/15,5% των συμμετεχόντων με τις μετρήσεις ΑΠΣ και στο 57,9/14,2/12,4/15,5% με την 24ΑΠ (84,9% συμφωνία, κ=0,74). Οι δύο μέθοδοι έδωσαν συγκρίσιμη διαστροφώματωση για τη ΒΟΣ ανάλογα με την κατάταξη σε φαινότυπους (Σχήμα 1). Παρ' όλο που παρατηρήθηκε μια προοδευτική αύξηση των δεικτών ΒΟΣ μεταξύ των συμμετεχόντων με ΝΤ, ενδιάμεσους φαινότυπους και ΥΤ, δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο πρώτων. Ωστόσο, τα άτομα με ΥΤ είχαν υψηλότερο ΔΜΑΚ και ΤΣΚ από τα νορμοτασικά (P<0,01) και μια παρόμοια τάση παρατηρήθηκε για το ΠΧΚ (P=0,07).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη αυτή σε νέα υγιή άτομα που αξιολογήθη-

καν ταυτόχρονα με τρεις τεχνικές μέτρησης αρτηριακής πίεσης σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες έδειξε ότι οι μετρήσεις στο σπίτι και την 24ωρη καταγραφή διέγνωσαν παρόμοια ποσοστά φαινοτύπων ΑΠ, με τη συχνότητα των ενδιάμεσων φαινοτύπων να ανέρχεται συνολικά στο 25%. Με βάση την εκτίμηση δεικτών καρδιακής υπερτροφίας, αθηρωμάτωσης καρωτίδων και αρτηριακής σκληρίας που πραγματοποιήθηκε, η ΥΤ που αναγνωρίστηκε με οποιαδήποτε από τις μεθόδους συσχετίστηκε με βαρύτερη ΒΟΣ από τη ΝΤ, ενώ για τους ενδιάμεσους φαινότυπους η εικόνα δεν ήταν σαφής. Τα αποτελέσματα αυτά αναδεικνύουν (α) τη διαφορετική κλινική σημασία των φαινοτύπων ΑΠ και (β) τη σχεδόν εφάμιλλη διαγνωστική και προβλεπτική αξία των μετρήσεων ΑΠΣ στον νεαρό πληθυσμό, σε σχέση με την καλά μελετημένη και καθιερωμένη μέθοδο της 24ωρης καταγραφής ΑΠ, γεγονός που ενισχύει τον ρόλο τους στην καθημερινή πράξη⁴. Τα ευρήματα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης και επιβεβαίωσης σε μεγαλύτερες μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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. *J Hypertens* 2018; 36: 1953-2041.
2. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, 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.
3. Kollias A, Dafni M, Poulidakis E, Ntineri A, Stergiou GS. Out-of-office blood pressure and target organ damage in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2014; 32: 2315-2331.
4. Stergiou G, Stambolliu E, Bountzona I, Ntineri A, Kollias A, Vazeou A, Soldatou A. Home blood pressure monitoring in children and adolescents: systematic review of evidence on clinical utility. *Curr Hypertens Rep* 2019; 21: 64.



* Η επίδραση των περιβαλλοντικών παραμέτρων στην αρτηριακή πίεση

Λ. Ντάλιου¹
Δ. Παπαδόπουλος¹
Μ. Βέλλιου¹
Ι. Μπαρμπετσέας¹

Π.-Τ. Κολιώτσος²
Η. Σανίδας¹
Μ. Παπαδοπούλου²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι περιβαλλοντικές συνθήκες και ειδικότερα η ηχορρύπανση, η θερμοκρασία και η υγρασία, δύνανται να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση (ΑΠ). Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η ενδεχόμενη συσχέτιση αυτών με την ΑΠ σε ασθενείς χωρίς γνωστό ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) στο πλαίσιο των καθημερινών δραστηριοτήτων τους. Μελετήθηκαν συνολικά 20 ασθενείς (11 άνδρες και 9 γυναίκες), οι οποίοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ. Παράλληλα, μέσω μιας επιπρόσθετης φορητής συσκευής έγινε καταγραφή της ηχορρύπανσης, της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος. Σύμφωνα με τη στατιστική ανάλυση που ακολούθησε βρέθηκε ότι η ηχορρύπανση εμφάνιζε μέτρια προς ισχυρή θετική συσχέτιση με την ΑΠ, ενώ η θερμοκρασία και η υγρασία παρουσίαζαν ασθενή αρνητική συσχέτιση με την ΑΠ. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις ενισχύουν την άποψη ότι οι περιβαλλοντικές συνθήκες, και δη η ηχορρύπανση, αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για την ΑΥ.

 **Λέξεις-κλειδιά:** Αρτηριακή υπέρταση, ηχορρύπανση, θερμοκρασία, υγρασία, αρτηριακή πίεση

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι συνθήκες του περιβάλλοντος, συμπεριλαμβανομένης της ηχορρύπανσης, της θερμοκρασίας, της υγρασίας, του υψομέτρου, του γεωγραφικού πλάτους και των ατμοσφαιρικών ρύπων, συμβάλλουν στην εκδήλωση και πρόγνωση καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και της αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ). Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί ότι αλλαγές στις προαναφερθείσες παραμέτρους, όπως σε περιπτώσεις μετανάστευσης σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές ή σε μεταβολές της θερμοκρασίας, δύνανται να τροποποιήσουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹.

Η ηχορρύπανση θεωρείται ένας από τους πλέον σημαντικότερους παράγοντες υποβάθμισης της ποι-

ότητας ζωής στις σύγχρονες κοινωνίες επηρεάζοντας ταυτόχρονα τη συναισθηματική και σωματική υγεία των ανθρώπων. Μεταξύ άλλων έχει ενοχοποιηθεί για την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένης της ΑΥ, διαταραχών ακοής και ύπνου. Οι κυριότερες πηγές προέλευσης της ηχορρύπανσης είναι η οδική κυκλοφορία, οι σιδηρόδρομοι και τα αεροσκάφη²⁻⁴.

Η θερμοκρασία του περιβάλλοντος μπορεί επίσης να μεταβάλλει την αρτηριακή πίεση (ΑΠ) με υψηλότερες τιμές να παρατηρούνται κατά τους χειμερινούς μήνες, σε συνθήκες δηλαδή χαμηλής θερμοκρασίας. Αξιοσημείωτο είναι ότι ακόμη και μια σύντομη έκθεση στο κρύο προκαλεί την αύξηση της ΑΠ εντός ολίγων λεπτών⁵. Ωστόσο, τα δεδομένα

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Λαϊκό» ²Εργαστήριο Φυσικής Γεωγραφίας και Περιβαλλοντικών Επιπτώσεων, Σχολή Αγρονόμων & Τοπογράφων Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο

✉ **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

αναφορικά με την επίδραση της υγρασίας του περιβάλλοντος στην ΑΠ είναι ελάχιστα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί η ενδεχόμενη συσχέτιση της ηχορρύπανσης, της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος με τη συστολική, τη διαστολική και τη μέση ΑΠ σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΑΥ στο πλαίσιο των καθημερινών δραστηριοτήτων τους.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πληθυσμός μελέτης. Συνολικά συμμετείχαν 20 ασθενείς που επισκέφτηκαν το Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης του ΓΝΑ «Λαϊκό» προς διερεύνηση πρωτοδιάγνωσης ΑΥ. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τη δήλωση του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από το επιστημονικό συμβούλιο του νοσοκομείου. Μια γραπτή δήλωση συγκατάθεσης υπεγράφη από κάθε συμμετέχοντα.

Πραγματοποιήθηκε καταγραφή των δημογραφικών στοιχείων (ηλικία, φύλο) και τυχόν παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (ΑΥ, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης). Ακολούθως, συμπληρώθηκε ένα ερωτηματολόγιο αναφορικά με τις καθημερινές δραστηριότητες και συνήθειες του κάθε ασθενούς (π.χ., ώρες ύπνου, συνθήκες και ωράριο εργασίας, ταξίδια, χόμπι, αθλητικές δραστηριότητες). Τέλος, υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος διαιρώντας το βάρος σε κιλά με το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα.

Μετρήσεις ΑΠ. Όλοι υποβλήθηκαν σε 24ωρη καταγραφή της ΑΠ με τη βοήθεια φορητής συσκευής τύπου “Spacelabs 90227”. Η συσκευή τοποθετήθηκε στο μη κυρίαρχο χέρι και ο ασθενής την είχε πάνω του όλο το 24ωρο. Μετρήσεις γίνονταν κάθε 15 λεπτά την ημέρα και κάθε 30 λεπτά τη νύχτα καταγράφοντας τη συστολική ΑΠ, τη διαστολική ΑΠ, τη μέση ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα. Οποιοδήποτε σύμπτωμα ή γεγονός που ενδεχομένως να επηρέαζε την ΑΠ αναφέρονταν από τον ασθενή. Εν συνεχεία, με τη χρήση ηλεκτρονικού υπολογιστή και κατάλληλου λογισμικού, διαβάζονταν τα αποτελέσματα και παράγονταν ενδεικτικές καμπύλες, στις οποίες απεικονιζόταν με μεγαλύτερη σαφήνεια η διακύμανση των ανωτέρω τιμών κατά τη διάρκεια του 24ώρου.

Καταγραφή των περιβαλλοντικών συνθηκών. Η 24ωρη καταγραφή της ηχορρύπανσης (σε dBA), της θερμοκρασίας (°C) και της σχετικής υγρασίας (%) του περιβάλλοντος ανά δευτερόλεπτο γινόταν μέσω

μιας επιπρόσθετης φορητής συσκευής. Η συσκευή αυτή είχε αυτονομία λειτουργίας, τοποθετούνταν στη ζώνη του ασθενούς και τη φορούσε όλο το 24ωρο. Η συνολική κατανάλωση ενέργειας της συσκευής (κατανάλωση ενέργειας ανά ώρα επί τις ώρες λειτουργίας) υπολογίστηκε σε milliamperere hour (mah) και λόγω μη εύρεσης μπαταρίας ανάλογων mah, κατασκευάστηκε ένα «πακέτο μπαταριών» λαμβάνοντας υπόψη και την ενδεικτική ηλεκτρική τάση (volt) της μητρικής πλακέτας. Ακολούθως, σχεδιάστηκε η θήκη της συσκευής με λογισμικό τρισδιάστατης σχεδίασης (Fusion 360 της Autodesk) και εκτυπώθηκε σε 3D εκτυπωτή (Crealty3D Ender-3 Pro) με τη χρήση λογισμικού Simplify3D Software. Τέλος, μέσω ηλεκτρονικού υπολογιστή γινόταν η εξαγωγή των δεδομένων και η παραγωγή του τελικού αρχείου (σε μορφή .txt) προς περαιτέρω επεξεργασία και ανάλυση. Τα τεχνικά χαρακτηριστικά αυτής της συσκευής συνοψίζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Τα τεχνικά χαρακτηριστικά της συσκευής καταγραφής των περιβαλλοντικών συνθηκών

Ήχος	Εύρος ήχου: 30 dB έως 130 dB Ακρίβεια ήχου: ± 1,5 dB
Θερμοκρασία	Εύρος θερμοκρασίας: -40 °C έως 80 °C Ακρίβεια θερμοκρασίας: ± 0,5 °C
Υγρασία	Εύρος υγρασίας: 0% έως 100% Ακρίβεια υγρασίας: ± 2%
Μπαταρία	40 ώρες λειτουργίας
Μνήμη καταγραφής	64 GB

Στατιστική ανάλυση. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση (SD). Οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Συγκρίσεις των μεταβλητών έγιναν με τη μέθοδο ANOVA. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με το πρόγραμμα SPSS 18.0. Η συσχέτιση των μεταβλητών έγινε με τον υπολογισμό του συντελεστή γραμμικής συσχέτισης του Pearson (r). Ως επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 5% και, συνεπώς, μια τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικώς σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους συνολικά 20 συμμετέχοντες, οι 11 (55%) ήταν άνδρες και οι 9 (45%) ήταν γυναίκες και είχαν μέσο όρο ηλικίας τα $47 \pm 13,8$ έτη. Στον Πίνακα 2

Πίνακας 2. Οι τιμές της ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας στον πληθυσμό μελέτης

	Ασθενείς (n=20)	Άνδρες (n=11)	Γυναίκες (n=9)
Ηλικία (έτη)	47 ± 13,8	45,7 ± 15,2	48,9 ± 12,6
ΣΑΠ (mmHg)	127,8 ± 14,8	134,0 ± 15,2	126,0 ± 18,7
ΔΑΠ (mmHg)	79,0 ± 11,0	84,0 ± 14,1	77,0 ± 12,9
ΜΑΠ (mmHg)	94,8 ± 11,2	99,0 ± 13,3	94,0 ± 13,5
Καρδιακή συχνότητα (bpm)	73,6 ± 10,6	76,0 ± 14,9	74,0 ± 12,6

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, bpm: beats per minute

παρουσιάζονται οι τιμές της συστολικής, της διαστολικής, της μέσης ΑΠ και της καρδιακής συχνότητας στον πληθυσμό μελέτης. Οι ασθενείς εκτέθηκαν σε θορύβους εντάσεως $50,7 \pm 4,6$ dB, θερμοκρασία $32,5 \pm 4,0$ °C και υγρασία $44,0 \pm 7,3\%$.

Από τη στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε βρέθηκε ότι η ηχορρύπανση παρουσίαζε μέτρια θετική συσχέτιση με τη συστολική ΑΠ και ισχυρή θετική συσχέτιση με τη διαστολική ΑΠ, τη μέση ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα. Αντιθέτως, η θερμοκρασία και η υγρασία εμφάνιζαν ασθενή αρνητική συσχέτιση με την ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα. Στην Εικόνα 1 απεικονίζονται τα γραφήματα διασποράς της ηχορρύπανσης, της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος με τη συστολική, τη διαστολική, τη μέση ΑΠ και την καρδιακή συχνότητα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

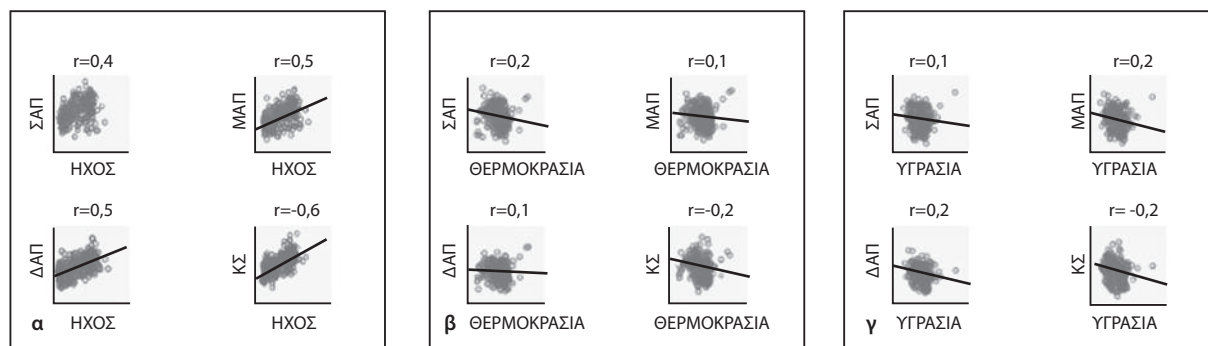
Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η ηχορρύπανση είχε μέτρια προς ισχυρή θετική συσχέτιση με την ΑΠ,

και δη τη συστολική, τη διαστολική και τη μέση ΑΠ. Αντιθέτως, παρατηρήθηκε ασθενής αρνητική συσχέτιση μεταξύ της θερμοκρασίας και της υγρασίας του περιβάλλοντος με την ΑΠ.

Η ηχορρύπανση που δημιουργείται σε συνθήκες κυκλοφοριακής συμφόρησης, αεροδρόμια ή επαγγελματικούς χώρους συμβάλλει στην αύξηση της ΑΠ. Ειδικότερα, φαίνεται ότι υπάρχει μια ποσοτική σχέση μεταξύ της έντασης του θορύβου και του κινδύνου εκδήλωσης ΑΥ. Ωστόσο, μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, άνδρες, καθώς και όσοι εκτίθενται σε θόρυβο >55 dB κατά την οδήγηση⁵⁻⁸.

Ενδεχομένως η ηχορρύπανση κατά τη διάρκεια της νύχτας να συμβάλλει περισσότερο στην εμφάνιση ΑΥ συγκριτικά με την ημέρα. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τη νύχτα παρατηρείται μείωση της ΑΠ (dipping) λόγω μειωμένου τόνου του συμπαθητικού και ταυτόχρονα αυξημένου τόνου του παρασυμπαθητικού. Από την άλλη πλευρά, σε συνθήκες ηχορρύπανσης προκαλούνται διαταραχές ύπνου ενεργοποιώντας το συμπαθητικό νευρικό σύστημα και καταργώντας το φυσιολογικό dipping. Έχει παρατηρηθεί ότι η έκθεση σε θορύβους κατά τη διάρκεια του βραδινού ύπνου μπορεί να αυξήσει τη συστολική και τη διαστολική ΑΠ κατά 5-7 mmHg και 3-7 mmHg, αντίστοιχα^{8,9}.

Στη μελέτη HYENA (Hypertension and Exposure to Noise near Airports) διαπιστώθηκε ότι η ηχορρύπανση που δημιουργείται από τα αεροσκάφη προκαλούσε σημαντική αύξηση της ΑΠ τη νύχτα. Ομοίως, παρόμοια αποτελέσματα διεξήχθησαν και από τη μελέτη SAPALDIA 2 (Swiss Study on Air



Εικόνα 1. Η γραμμική συσχέτιση της ηχορρύπανσης (α), της θερμοκρασίας (β) και της υγρασίας (γ) του περιβάλλοντος με τη ΣΑΠ, τη ΜΑΠ, τη ΔΑΠ και την καρδιακή συχνότητα στον πληθυσμό μελέτης.

ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΚΣ: καρδιακή συχνότητα, ΜΑΠ: μέση αρτηριακή πίεση, ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση

Pollution and Lung Disease in Adults), η οποία εστιάσε στον θόρυβο που προερχόταν από την κίνηση των τρένων πάνω στις σιδηροδρομικές ράγες^{10,11}. Η τρέχουσα ερευνητική εργασία επιβεβαίωσε τα έως τώρα δεδομένα από τη διεθνή βιβλιογραφία καθώς έδειξε ότι η ηχορρύπανση συσχετίζεται με την ΑΠ καταδεικνύοντάς την ως έναν επιπρόσθετο δυνητικά τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου της ΑΥ.

Μια άλλη παράμετρος που έχει αποδειχτεί ότι επηρεάζει την ΑΠ είναι η θερμοκρασία του περιβάλλοντος. Μια μελέτη από την Κίνα που συμπεριέλαβε 23.000 ασθενείς βρήκε ότι η συστολική ΑΠ ήταν υψηλότερη τον χειμώνα σε σχέση με το καλοκαίρι (143 mmHg έναντι 136 mmHg). Επίσης, για κάθε πτώση της θερμοκρασίας κατά 10 °C η συστολική ΑΠ αυξανόταν κατά 6,2 mmHg αυξάνοντας περαιτέρω το ποσοστό των καρδιαγγειακών θανάτων κατά 21%¹². Ομοίως, μια μελέτη περίπου 2.000 ασθενών από το Μίσιγκαν απέδειξε ότι η μείωση της θερμοκρασίας κατά 10,4 °C τις προηγούμενες 1-7 ημέρες προκαλούσε αύξηση της συστολικής ΑΠ κατά 3,6 mmHg¹³. Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι η θερμοκρασία του περιβάλλοντος είχε μια αρνητική συσχέτιση με την ΑΠ επαληθεύοντας την άποψη ότι οι χαμηλές θερμοκρασίες του περιβάλλοντος οδηγούν σε υψηλότερες τιμές ΑΠ.

Τέλος, τα υψηλά επίπεδα υγρασίας έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου¹⁴, ενώ παράλληλα ενδεχομένως να εμποδίζουν την άδηλο αναπνοή προκαλώντας αγγειοδιαστολή και κατ'επέκταση μείωση της ΑΠ¹⁵. Η τρέχουσα μελέτη απέδειξε ότι η υγρασία του περιβάλλοντος σχετίζεται αντίστροφα με την ΑΠ υποδεικνύοντας ότι σε χαμηλότερα επίπεδα υγρασίας οι ασθενείς έχουν υψηλότερη ΑΠ.

Περιορισμοί. Η παρούσα μελέτη είχε τους εξής περιορισμούς: πρώτον, ήταν μονοκεντρική και δεύτερον, ο αρχικός αριθμός των ασθενών ήταν περιορισμένος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα πρώτα στοιχεία της συγκεκριμένης μονοκεντρικής μελέτης παρατήρησης καταδεικνύουν ότι η ηχορρύπανση σχετίζεται με την αύξηση της ΑΠ. Αντιθέτως, η θερμοκρασία και η υγρασία του περιβάλλοντος σχετίζονται αντίστροφα με την ΑΠ, δηλαδή οι χαμηλότερες θερμοκρασίες και τα χαμηλότερα επίπεδα υγρασίας αυξάνουν την ΑΠ.

SUMMARY

Ntaliou L, Koliotsis P-T, Papadopoulos D, Sanidas E, Velliou M, Papadopoulou M, Barbetseas J

The impact of environmental factors on blood pressure

Arterial Hypertension 2021; 30: 72-76.

Environmental factors including noise pollution, ambient temperature and humidity might increase the blood pressure (BP). The aim of the present study was to examine the correlation of these factors in the everyday clinical practice with BP among patients without arterial hypertension (HTN). Overall, 20 patients (11 men and 9 women) were studied and underwent 24-hour ambulatory BP monitoring. Meanwhile, the environmental noise, ambient temperature and humidity were recorded by an additional transportable device. Linear regression analysis was performed and revealed a moderate to strong positive correlation between noise pollution and BP and a mild negative correlation of ambient temperature and humidity with BP. In conclusion, environmental factors and specifically noise pollution could be hypothesized as additional risk factors of arterial HTN.

Key-words: Arterial hypertension, noise pollution, temperature, humidity, blood pressure

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bhatnagar A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2017; 121: 162-180.
2. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 36-44.
3. Farmer SA, Nelin TD, Falvo MJ, Wold LE. Ambient and household air pollution: complex triggers of disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H467-76.
4. Sanidas E, Papadopoulos DP, Grassos H et al. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11: 709-715.
5. Brook RD, Weder AB, Rajagopalan S. "Environmental hypertensionology" the effects of environmental factors on blood pressure in clinical practice and research. *J Clin Hypertens* (Greenwich) 2011; 13: 836-42.
6. Foraster M, Basagana X, Aguilera I et al. Association of long-term exposure to traffic-related air pollution with blood pressure and hypertension in an adult population-based cohort in Spain (the REGICOR study). *Environ Health Perspect* 2014; 122: 404-11.
7. Leon Bluhm G, Berglund N, Nordling E, Rosenlund M. Road traffic noise and hypertension. *Occup Environ Med* 2007; 64: 122-6.
8. Munzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J* 2014; 35: 829-36.
9. Haralabidis AS, Dimakopoulou K, Vigna-Taglianti F et al. Acute effects of night-time noise exposure on blood pressure in populations living near airports. *Eur Heart J* 2008; 29: 658-64.

10. Dratva J, Phuleria HC, Foraster M et al. Transportation noise and blood pressure in a population-based sample of adults. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 50-5.
11. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D et al. Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 329-33.
12. Yang L, Li L, Lewington S et al. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23 000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China. *Eur Heart J* 2015; 36: 1178-85.
13. Giorgini P, Rubenfire M, Das R et al. Particulate matter air pollution and ambient temperature: opposing effects on blood pressure in high-risk cardiac patients. *J Hypertens* 2015; 33: 2032-8.
14. Bijelovic S, Dragic N, Bijelovic M, Kovacevic M, Jevtic M, Ninkovic Mrdenovacki O. Impact of climate conditions on hospital admissions for subcategories of cardiovascular diseases. *Med Pr* 2017; 68: 189-197.
15. Ni Y, Miao Q, Zheng R, Miao Y, Zhang X, Zhu Y. Individual sensitivity of cold pressor, environmental meteorological factors associated with blood pressure and its fluctuation. *Int J Biometeorol* 2020; 64: 1509-1517.



* Η σχέση του περιπατητικού δείκτη πρώιμης αγγειακής γήρανσης (EVAAs) με τη διαφορική πίεση (pulse pressure) και τη βαρύτητα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου από την 24ωρη καταγραφή στην οξεία φάση

N. Κακαλέτσος¹
Γ. Ντάιος³
A. Καραγιαννάκη³
Χ. Σαββόπουλος¹
A.I. Χατζητόλιος¹

B. Κώτσος²
Χ. Μηλιώνης⁴
Θ. Τέγος⁵
Π. Ζεμπεκάκης⁶

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο περιπατητικός δείκτης πρώιμης αγγειακής γήρανσης (Early Vascular Aging Ambulatory score, EVAAs) ή δείκτης υπολογισμού της πρώιμης αγγειακής γήρανσης από την 24ωρη καταγραφή της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ), είναι μία πρόσφατη εφαρμογή που δημιουργήθηκε από παραμέτρους της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ (24hour ambulatory blood pressure monitoring, 24h ABPM) και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου με σκοπό την αντίχρευση πρώιμης αρτηριακής σκληρίας ή αγγειακής γήρανσης (Early Vascular Aging, EVA) σε υπερτασικούς ασθενείς¹. Η ακρίβεια, η ευαισθησία και η ειδικότητα του EVAAs φαίνεται ότι ξεπερνάει το 80%¹. Μέχρι σήμερα ωστόσο, η εφαρμογή του EVAAs δεν έχει ελεγχθεί για την ακρίβεια και για την προγνωστική αξία της για «σκληρά» καταληκτικά σημεία σε μεγάλους πληθυσμούς και δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με βλάβες σε όργανα-στόχους της υπέρτασης (υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, μικροαλβουμινουρία), όπως είναι και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ).

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της συσχέτισης του EVAAs, πρώτον, με τη διαφορική πίεση (Pulse Pressure, PP), έναν γενικά αποδεδειγμένο και ελεγμένο σε διάφορες μελέτες «έμμεσο» δείκτη αρτηριακής σκληρίας, και, δεύτερον, με τη βαρύτητα του ΑΕΕ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε 24ωρη ABPM στην οξεία φάση του ισχαιμικού ΑΕΕ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Ο πληθυσμός της μελέτης μας προήλθε από την πολυκεντρική μελέτη PREWISE (NCT01915862) που πραγματοποιήθηκε σε τρία ερευνητικά κέντρα της βόρειας, δυτικής και κεντρικής Ελλάδας (ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, ΠΓΝ Λάρισας, ΠΓΝ Ιωαννίνων), η οποία διερευνούσε την προγνωστική αξία της μεταβλητότητας της ΑΠ στην οξεία φάση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ². Κριτήρια ένταξης ήταν η διάγνωση οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ, η εισαγωγή στο νοσοκομείο εντός 24ωρου από την έναρξη των συμπτωμάτων, η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς ή των οικείων του και η

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

¹Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα ²Γ' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα ³Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Λάρισας, Λάρισα, Ελλάδα ⁴Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝ Ιωαννίνων, Ιωάννινα, Ελλάδα

⁵Α' Νευρολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα ⁶Α' Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Νικόλαος Κακαλέτσος, Παθολόγος, MD, MSc (ESO Stroke Medicine), PhD, Μεταδιδακτορικός Ερευνητής Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Στίλβωνος Κυριακίδης 1, 54636, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: 2310994783, 6976692724 • e-mail: kakaletsisnikos@yahoo.gr

έναρξη της 24ωρης καταγραφής της ΑΠ εντός 48ώρου από την έναρξη των συμπτωμάτων. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν το παροδικό ισχαιμικό ΑΕΕ, η ενδοεγκεφαλική και υπαραχνοειδής αιμορραγία, η θρόμβωση των εγκεφαλικών φλεβών και η εισαγωγή στο νοσοκομείο >24 ώρες από το πρώτο σύμπτωμα.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε 24ωρη ABPM ανά 20 λεπτά με τη συσκευή TM2430 (A&D Company Ltd), μέσα στις πρώτες 72 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων του ΑΕΕ. Για να είναι έγκυρη η καταγραφή, ο ασθενής έπρεπε να έχει έγκυρο τουλάχιστον το 70% (~ 50) των αναμενόμενων μετρήσεων, από τις οποίες τουλάχιστον 20 έγκυρες ημερήσιες τιμές και τουλάχιστον 7 έγκυρες μετρήσεις κατά τη διάρκεια της νύκτας. Για κάθε ασθενή καταγράφονταν τα σωματομετρικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά του, το ιατρικό ιστορικό για γνωστούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, ο αιματολογικός εργαστηριακός έλεγχος και ο υπότυπος του ΑΕΕ σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά TOAST³ (αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ, καρδιοεμβολικό ΑΕΕ, ΑΕΕ νόσου μικρών αγγείων και αδιευκρίνιστης αιτιολογίας). Η βαρύτητα του ΑΕΕ υπολογίστηκε με την καταγραφή της κλίμακας National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)⁴.

Ο υπολογισμός του EVAAs πραγματοποιήθηκε από την εφαρμογή που βρίσκεται στην ηλεκτρονική διεύθυνση <https://medapps.shinyapps.io/evaas/> εισάγοντας τις 8 μεταβλητές που απαιτούνται (μέση 24ωρη συστολική ΑΠ, μέση 24ωρη διαστολική ΑΠ, μέση 24ωρη καρδιακή συχνότητα, ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, σακχαρώδης διαβήτης, νεφρική λειτουργία – eGFR)¹. Η διαφορική πίεση (PP) υπολογίστηκε ως ο μέσος όρος των διαφορών της συστολικής από τη διαστολική ΑΠ όλων των μετρή-

σεων της 24ωρης καταγραφής, σύμφωνα με τον

$$\text{τύπο: } PP (24 \text{ h ABPM}) = \frac{\sum (\Sigma \text{ΑΠ} - \Delta \text{ΑΠ})}{n}$$

Η διερεύνηση της συσχέτισης του EVAAs με την PP και στη συνέχεια και των δύο ξεχωριστά με τη βαρύτητα του ΑΕΕ (NIHSS), συνολικά σε όλους τους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ αλλά και στους διαφόρους υποτύπους του ΑΕΕ κατά TOAST, έγινε με τον συντελεστή συσχέτισης (Pearson's correlation coefficient). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση), εκτός από το NIHSS που παρουσιάζεται ως διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες ήταν 2 πλευρών και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας λήφθηκε η τιμή του $p < 0,05$.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

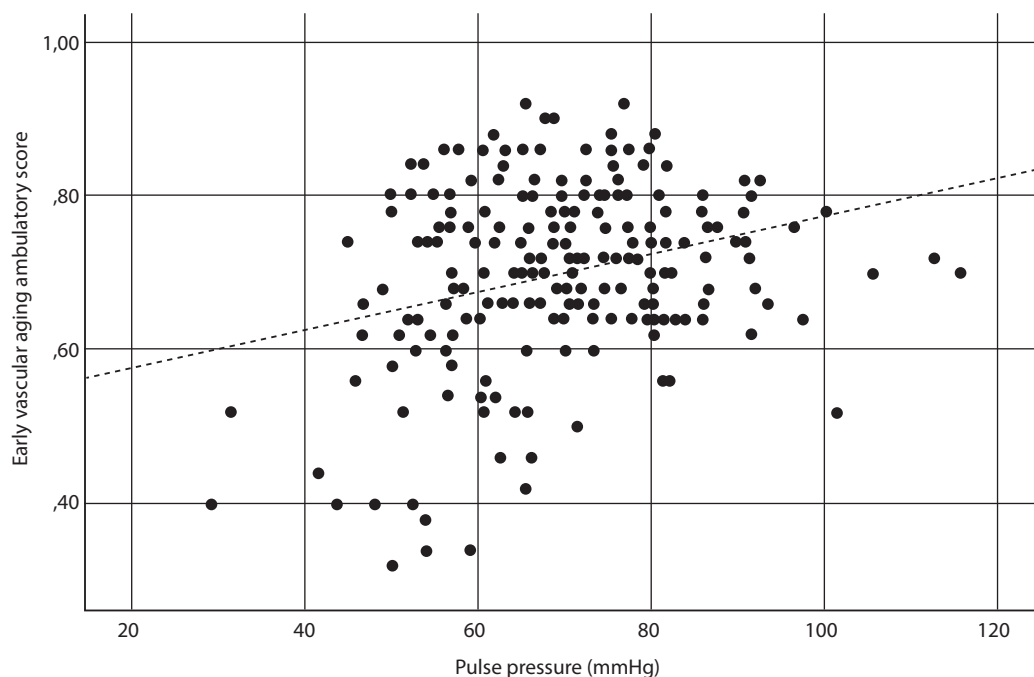
Από τα τρία ερευνητικά κέντρα, 228 συνολικά ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, μέσης ηλικίας 80 ($\pm 7,1$) έτη, 45,6% άρρενες και με 83,8% ιστορικό υπέρτασης, υποβλήθηκαν και είχαν έγκυρη 24ωρη ABPM και συμμετείχαν τελικά στη μελέτη. Τα καρδιοεμβολικά ΑΕΕ ήταν μεγαλύτερης βαρύτητας (NIHSS 12) και τα ΑΕΕ νόσου μικρών αγγείων μικρότερης (NIHSS 4) ($p=0,001$). Η διαφορική πίεση ήταν μεγαλύτερη στα αδιευκρίνιστης αιτιολογίας (72,5 mmHg) και αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ (70,9 mmHg) και μικρότερη στα καρδιοεμβολικά (65,9 mmHg) και ΑΕΕ νόσου των μικρών αγγείων (69,2 mmHg) ($p=0,044$) (Πίνακας 1).

Συνολικά, σε όλους τους ασθενείς με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ βρέθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση ($p < 0,001$) του EVAAs με την PP (Εικόνα 1) αλλά με χαμηλό Pearson's correlation coefficient $r=0,28$.

Πίνακας 1. Τιμές του NIHSS, του EVAAs και της PP των ασθενών συνολικά και στους υποτύπους του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ

	n	NIHSS	EVAAs	PP
ΠΑΘΗΣΜΟΣ	228	7 (13)	0,70 (0,11)	69,7 (14,2)
ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΑΕΕ	37	6 (11)	0,68 (0,12)	70,9 (15,2)
ΚΑΡΔΙΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΑΕΕ	81	12 (17)	0,71 (0,10)	65,9 (13,6)
ΑΕΕ ΝΟΣΟΥ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΓΕΙΩΝ	18	4 (2)	0,71 (0,11)	69,2 (11,6)
ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΕΕ	92	7 (10)	0,69 (0,12)	72,5 (14,2)
p (Kruskal-Wallis test)	-	0,001	0,858	0,044

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση), εκτός από το NIHSS που παρουσιάζεται ως διάμεσος (ενδοτεταρτημοριακό εύρος). ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, EVAAs: Early Vascular Aging Ambulatory score, PP: Pulse Pressure (σε mmHg)



Εικόνα 1. Διάγραμμα διασποράς (scatter plot) του EVAAs με την PP.

Παρόμοια συσχέτιση παρατηρήθηκε στα καρδιοεμβολικά ($r=0,43$, $p<0,001$) και αδιευκρίνιστης αιτιολογίας ΑΕΕ ($r=0,22$, $p=0,038$). Ο δείκτης EVAAs βρέθηκε να σχετίζεται θετικά με τη βαρύτητα του ΑΕΕ μόνο στα αθηροθρομβωτικά ΑΕΕ ($r=0,45$, $p=0,006$), ενώ η διαφορική πίεση δεν φάνηκε να σχετίζεται με τη βαρύτητα του ΑΕΕ, τόσο συνολικά όσο και στους υποτύπους των ΑΕΕ (Πίνακας 2).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο των ασθενών με οξύ ισχαιμικό ΑΕΕ, ο δείκτης EVAAs, υπολογιζόμενος από τιμές 24ωρης ΑΒΡΜ κατά την οξεία φάση, είναι πιθανό να σχε-

τίζεται με την αρτηριακή σκληρία. Μάλιστα, στους ασθενείς με αθηροθρομβωτικό ΑΕΕ, ο δείκτης EVAAs φαίνεται να σχετίζεται θετικά και με τη βαρύτητα του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ.

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής αποτελούν τις πρώτες ενδείξεις του ρόλου του νέου αυτού δείκτη της πρώιμης αγγειακής γήρανσης στους ασθενείς με οξύ ΑΕΕ και ενδεχομένως μπορούμε να προτείνουμε τη χρήση και τον υπολογισμό του μέσω της εφαρμογής της συνεχόμενης 24ωρης καταγραφής της ΑΠ στην κλινική πράξη στο οξύ ΑΕΕ για τη διαστρωμάτωση των ασθενών αυτών, τόσο στην καθ' ημέρα κλινική πράξη, όσο και σε ερευνητικές μελέτες.

Πίνακας 2. Ανάλυση συσχέτισης του EVAAs με την PP, του EVAAs με το NIHSS και της PP με το NIHSS, συνολικά αλλά και στους υποτύπους του οξέος ισχαιμικού ΑΕΕ

correlation analysis	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΠΙΑΘΟΥΣΜΟΣ		ΑΘΗΡΟΘΡΟΜΒΩΤΙΚΑ ΑΕΕ		ΚΑΡΔΙΟΕΜΒΟΛΙΚΑ ΑΕΕ		ΑΕΕ ΝΟΣΟΥ ΜΙΚΡΩΝ ΑΓΤΕΙΩΝ		ΑΔΙΕΥΚΡΙΝΙΣΤΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΕΕ	
	Pearson's correlation coefficient	p value	Pearson's correlation coefficient	p value	Pearson's correlation coefficient	p value	Pearson's correlation coefficient	p value	Pearson's correlation coefficient	p value
EVAAs - PP	0,287	<0,001	0,280	0,104	0,434	<0,001	0,411	0,144	0,225	0,038
EVAAs - NIHSS	0,099	0,154	0,453	0,006	-0,058	0,625	-0,510	0,063	0,105	0,337
PP - NIHSS	0,007	0,920	0,022	0,897	-0,010	0,933	-0,324	0,190	0,122	0,247

ΑΕΕ: Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, EVAAs: Early Vascular Aging Ambulatory score, PP: Pulse Pressure

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Antza C, Doundoulakis I, Akrivos E, et al. Early Vascular Aging Risk Assessment From Ambulatory Blood Pressure Monitoring: The Early Vascular Aging Ambulatory Score. *American Journal of Hypertension* 2018; 31(11): 1197-204.
2. Kakaletsis N, Ntaios G, Milionis H, et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure and blood pressure variability in acute ischemic stroke for medium-term outcome: PREVISE study. *International Journal of Stroke* 2020; 15(suppl 1): 42.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24(1): 35-41.
4. Brott T, Adams HP, Olinger CP, et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke* 1989; 20(7): 864-70.



Ασθενής με αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσο

**A. Σταυράτη
I. Ζαρίφης**

K. Ποδυμερόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Παρουσιάζεται περίπτωση ασθενούς με αρτηριακή υπέρταση, στην οποία συνυπάρχει αρχικά σταθερή στεφανιαία νόσος και αναλύεται η έναρξη και το είδος της ενδεικνυόμενης φαρμακευτικής αγωγής και η συσχέτισή της με τις συννοσηρότητες. Στην πορεία και καθώς η ασθενής εμφανίζει οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, καταγράφεται η αντιμετώπιση και συσχέτιση της αρχικής τιμής αρτηριακής πίεσης κατά την εισαγωγή, με τη θνητότητα κατά την οξεία φάση του εμφράγματος και παράλληλα αναλύεται η σχέση αρτηριακής πίεσης με τη θνητότητα και νέα καρδιαγγειακά συμβάντα στη μακροχρόνια φάση παρακολούθησης, μετά 6 μήνες. Στο τελικό στάδιο και καθώς η ασθενής εκδηλώνει ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, παρουσιάζεται η αναπροσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής για τη συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης, στεφανιαίας νόσου και καρδιακής ανεπάρκειας, με βάση τα νεότερα δεδομένα.

Λέξεις-κλειδιά: Αρτηριακή υπέρταση, σταθερή στεφανιαία νόσος, οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, ισχαιμική καρδιακή ανεπάρκεια, φαρμακευτική αγωγή

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) αποτελεί παγκοσμίως τον σημαντικότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα¹. Η θεραπεία της έχει ως αποτέλεσμα μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας, των εμφραγμάτων μυοκαρδίου (ΕΜ) και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (ΑΕΕ)². Μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 20 mmHg και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΔΑΠ) κατά 10 mmHg μειώνει κατά 40%-50% τον κίνδυνο καρδιαγγειακού (ΚΑΑ) θανάτου³. Η συνύπαρξη ΑΥ και στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) σε όλες της τις μορφές (σταθερή ΣΝ, οξεία στεφανιαία σύνδρομο, ισχαιμικής αιτιολογίας καρδιακή ανεπάρκεια) είναι ιδιαίτερα συχνή. Καταγράφεται ισχυρή επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ ΑΥ και ΣΝ, με την ΑΥ να υπολογίζεται ότι ευθύνεται για το 25%-30% των οξέων ΕΜ. Μείωση των επιπέδων της ΣΑΠ και της ΔΑΠ σε ασθενείς με ΣΝ έχει

επιπλέον ως αποτέλεσμα μείωση της συχνότητας και της διάρκειας ισχαιμίας και βελτίωση των συμπτωμάτων^{3,4}.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΣΤΑΘΕΡΗ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟ

Η θεραπεία της ΑΥ έχει στόχο την πρόληψη θανάτων, ΕΜ, ΑΕΕ καθώς και τη μείωση του αριθμού και της διάρκειας των επεισοδίων μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Παρουσιάζεται γυναίκα ασθενής ηλικίας 60 ετών, σωματικού βάρους 78 kg και ύψους 168 cm, με ιστορικό ΑΥ από 5ετίας, υπό αγωγή με ραμπριλίνη 5 mg, ΕΜ προ διαέτας για το οποίο υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική στην περιορισμένη στεφανιαία αρτηρία και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) υπό αγωγή με μετφορμίνη 1.700 mg. Η ασθενής είναι ασυμπτωματική σε ικανοποιητικό επίπεδο καθημερινής δραστηριότητας και από την κλινική εξέταση

Μονάδα Καρδιακής Ανεπάρκειας, Καρδιολογικό Τμήμα, ΓΝ «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Αλεξία Σταυράτη, Διευθύντρια ΕΣΥ, Καρδιολογικό Τμήμα ΓΝΘ «Γ. Παπανικολάου», Εξοχή, 57010 Θεσσαλονίκη • Κινητό τηλέφωνο: 6977319329 • σταθερό τηλέφωνο: 2313307632 • E-mail: alexiastavrati@gmail.com

διαπιστώνεται αρτηριακή πίεση 140/80 mmHg και καρδιακή συχνότητα 88/min. Στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και στο υπερηχοκαρδιογράφημα (echo καρδιάς) διαπιστώνονται φυσιολογικά ευρήματα (κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας – ΚΕΑΚ 55%) και από τον εργαστηριακό έλεγχο ανευρίσκεται κρεατινίνη ορού 0,9 mg/dl, Κ 4,1 mEq/L, LDL 72 mg/dl και HbA1c 7,2%. Η ασθενής λαμβάνει επιπλέον αγωγή με ασπιρίνη 100 mg μετοπρολόλη 50 mg, και ατορβαστατίνη 40 mg.

Σε όλους τους ασθενείς με ΑΥ προτείνονται αλλαγές στον τρόπο ζωής, που περιλαμβάνουν διακοπή καπνίσματος, δίαιτα και άσκηση. Το μείζον ερώτημα που προκύπτει είναι πότε σε έναν ασθενή με σταθερή στεφανιαία νόσο και ΑΥ έχει ένδειξη η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της ΑΥ. Σήμερα προτείνεται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε τιμές ΣΑΠ >140 mmHg ή/και ΔΑΠ >90 mmHg, όμως οι ασθενείς με ΣΝ αποτελούν ομάδα ιδιαίτερα υψηλού καρδιαγγειακού (ΚΑΑ) κινδύνου, οπότε δόκιμο είναι να χορηγείται φαρμακευτική αγωγή επιπρόσθετα στις υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και στις κατηγορίες ΣΑΠ 130-139 mmHg ή/και ΔΑΠ 80-89 mmHg⁵. Ένα δεύτερο ερώτημα σε ασθενείς με σταθερή στεφανιαία νόσο είναι η τιμή-στόχος για ΣΑΠ και ΔΑΠ. Υπάρχουν πλέον αρκετά δεδομένα από μελέτες όπως η SPRINT, από posthoc αναλύσεις⁶ καθώς και από καταγραφές πραγματικού κόσμου⁷. Στη SPRINT μελετήθηκαν ασθενείς χωρίς ΣΔ και χωρίς ΑΕΕ, όπου συγκρίθηκε η περισσότερο επιθετική ρύθμιση της ΑΥ (ΣΑΠ <120 mmHg) έναντι πιο συντηρητικής (ΣΑΠ <140 mmHg) και διαπιστώθηκε ότι η επιθετική έναντι της συντηρητικής μείωσης της ΣΑΠ οδήγησε σε μείωση κατά 25% του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου (ΕΜ, ΑΕΕ, καρδιακή ανεπάρκεια ή θάνατος από ΚΑΑ αίτια)⁸. Μετά-ανάλυση της μελέτης SPRINT έδειξε ότι η ΔΑΠ ακολουθεί καμπύλη J, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΚΑΑ νόσο, όπου όσο πιο χαμηλή ήταν η ΔΑΠ και ιδιαίτερα <70 mmHg, τόσο περισσότερα ήταν τα συμβάντα. Παρόμοια καμπύλη εμφανίζεται και σε ασθενείς χωρίς ΚΑΑ νόσο, αλλά σε σαφώς χαμηλότερα επίπεδα ΔΑΠ. Η διατήρηση ΔΑΠ >70 mmHg στους στεφανιαίους ασθενείς είναι ιδιαίτερα σημαντική, επειδή η αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών γίνεται στη διαστολή. Στους ασθενείς με ΣΝ, η πλήρης επαναγγείωση παρέχει περισσότερη ασφάλεια έναντι χαμηλότερων τιμών ΔΑΠ⁹.

Στοιχεία από καταγραφές πραγματικού κόσμου δείχνουν ότι σε ασθενείς με ΣΝ τα ασφαλέστερα όρια είναι ΣΑΠ 120-140 και ΔΑΠ 70-80. Με βάση τις πιο πρόσφατες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας του 2018, σε ασθενείς με ΑΥ και ΣΝ ηλικίας 18-65 ετών ο στόχος για τη ΣΑΠ είναι 120-130 mmHg, ενώ για άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι 130-139 mmHg και για τη ΔΑΠ ο στόχος είναι 70-79 mmHg για όλες τις ηλικίες⁵. Οι οδηγίες από την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία συστήνουν ως στόχο ΑΠ <130/80 mmHg ανεξάρτητα από την ηλικία¹⁰. Συμπερασματικά λοιπόν, σε ασθενείς με ΑΥ και ΣΝ ο γενικός στόχος είναι ΣΑΠ/ΔΑΠ <130/80 mmHg (<140/80 mmHg σε ηλικιωμένους ασθενείς) φροντίζοντας όμως να μην μειωθεί περισσότερο από 120/70 mmHg.

Σε ασθενείς με ιστορικό ΕΜ και ΑΥ, θεραπεία εκλογής για την αντιμετώπιση της ΑΥ είναι οι β-αποκλειστές καθώς και οι αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ενώ επί παρουσίας στηθάγχης θεραπεία εκλογής είναι οι β-αποκλειστές και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου⁵. Οι β-αποκλειστές έχοντας αρνητική ινότροπη και χρονότροπη δράση, ελαττώνουν τις ανάγκες του μυοκαρδίου σε οξυγόνο και μειώνουν έτσι την ισχαιμία και τη στηθάγχη. Η μείωση της καρδιακής συχνότητας έχει ως αποτέλεσμα αύξηση του χρόνου διαστολικής πλήρωσης για την αιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς με ΣΝ. Συστήνονται κυρίως καρδιοεκλεκτικοί παράγοντες, χωρίς ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση όπως μετοπρολόλη και βισοπρολόλη. Μεγάλες μελέτες όπως η HOPE (ραμπριλίλη), η EUROPA (περινδοπριλίλη) και η SAVE (καπτοπριλίλη) έχουν καταδείξει σημαντικό όφελος των αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης στους υπερτασικούς στεφανιαίους ασθενείς. Σε σχέση με τους αναστολείς ασβεστίου, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση των διυδροπυριδινών (διλτιαζέμη, βεραπαμίλη) οι οποίες μπορούν να χορηγηθούν ως αντισηθαιχικά μόνο όταν αντενδείκνυται οι β-αποκλειστές και με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής δεν έχει καρδιακή ανεπάρκεια.

Με βάση λοιπόν αυτές τις συστάσεις αυξήθηκε η δοσολογία του β-αποκλειστή που ελάμβανε η ασθενής (μετοπρολόλη από 50 mg σε 100 mg) και ενισχύθηκε η αντιυπερτασική αγωγή με την προσθήκη διουρητικού στο σκεύασμα ραμπριλίλης που ελάμβανε (χορήγηση ραμπριλίλης/υδροχλωροθεια-

ζίδης 5/25 mg) ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη ρύθμιση της ΑΥ (ΑΠ 120-130/70-79 mmHg). Πάντα ο ασθενής πρέπει να αντιμετωπίζεται συνολικά, λαμβάνοντας υπόψη τις συννοσηρότητες και αντιμετωπίζοντας αυτές με την ενδεδειγμένη αγωγή. Η συγκεκριμένη ασθενής δεν έχει επιτύχει τον στόχο για την LDL χοληστερόλη (<55 mg/dl επειδή είναι πολύ υψηλού ΚΑΑ κινδύνου), οπότε προστέθηκε στο σκεύασμα ατορβαστατίνης που ελάμβανε και εξετιμίδη. Τέλος, ενισχύθηκε η αντιδιαβητική αγωγή με την προσθήκη εμπαγλιφλοζίνης (ένδειξη κατηγορίας ΙΑ από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία για την αντιμετώπιση ασθενών με ΣΝ και ΣΔ)¹¹. Συμπερασματικά ενισχύθηκε η αντιυπερτασική, η υπολιπιδαιμική και η αντιδιαβητική αγωγή που ελάμβανε, χωρίς όμως να αυξηθεί ο αριθμός των απαιτούμενων καθημερινών δισκίων, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για τη μακροχρόνια συμμόρφωση των ασθενών.

Στην επανεκτίμηση μετά έναν μήνα, η ασθενής εμφανίζεται εντός στόχων (ΑΠ 125/75 mmHg, LDL 55 mg/dl). Όμως αναφέρει δύο επεισόδια οπισθοστερνικού άλγους, που χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Η διάγνωση της ΣΝ σε υπερτασικούς ασθενείς έχει δυσκολίες γιατί συχνά συνυπάρχει υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και διαταραχές στη μικροαγγειακή κυκλοφορία, με αποτέλεσμα μεταβολές του ST διαστήματος και ψευδώς θετικά αποτελέσματα για ισχαιμία. Προτείνεται διενέργεια εκτίμησης κινδύνου του υπερτασικού ασθενούς για ΣΝ και εφόσον είναι τουλάχιστον μετρίου κινδύνου, έλεγχος αρχικά με απλή δοκιμασία κόπωσης και σε θετικό αποτέλεσμα μελέτη απεικόνισης ή/και στεφανιογραφία. Η ασθενής υποβλήθηκε σε υπερηχοκαρδιογράφημα φαρμακευτικής κόπωσης με ντοπουταμίνη, το οποίο ήταν αρνητικό για μυοκαρδιακή ισχαιμία.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΟΞΕΑ ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (ΟΣΣ)

ΑΥ και ΟΣΣ συνδέονται με πολλαπλούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς όπως γενετική προδιάθεση, υπεραντιδραστικότητα αγγείων, τοιχωματικό stress, νευροορμονική ενεργοποίηση και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου¹². Η επίπτωση της ΑΥ είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με NSTEMI (70%-80%) έναντι εκείνων με STEMI (30%-60%) και παρατηρείται διπλασιασμός της σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 75 ετών, έναντι εκείνων που είναι μι-

κρότεροι από 45 έτη¹². Οι μελέτες που συσχετίζουν πρόγνωση και ΑΥ σε ασθενείς με ΟΣΣ είναι διαφορούμενες: οι περισσότερες δείχνουν ότι η ΑΥ σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση (αύξηση ενδοσκομομειακής, βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας θνητότητας) ενώ υπάρχουν και μελέτες που έδειξαν ουδετερότητα¹².

Τρία χρόνια μετά η ασθενής έρχεται στο Τμήμα Επειγόντων με εικόνα STEMI κατωτέρου τοιχώματος. Αναφέρει οπισθοστερνικό άλγος από διώρου, με συνοδό εφίδρωση και από τον κλινικο-εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώνεται ΑΠ 185/90 mmHg, ΚΣ 92/min, ΗΚΓ με ανασπάσεις ST διαστήματος στις απαγωγές του κατωτέρου τοιχώματος και echo καρδιάς με ακινησία κατωτέρου τοιχώματος και ΚΕΑΚ 45%. Η αντιμετώπιση της υψηλής ΑΠ στην οξεία φάση ΕΜ έχει στόχο τη μείωση των αυξημένων αναγκών σε οξυγόνο, της ισχαιμίας, του μεγέθους του ΕΜ, του κινδύνου για πνευμονικό οίδημα και τελικά τη βελτίωση της πρόγνωσης. Σε ασθενείς με STEMI και υψηλή ΑΠ (>180/110 mmHg) συνιστάται πρωτογενής αγγειοπλαστική καθώς η θρομβόλυση αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας. Η ενδοφλέβια χορήγηση νιτρογών συνιστάται για την αντιμετώπιση της υψηλής ΑΠ στην οξεία φάση του ΕΜ, με στόχο μείωση της ΑΠ κατά 25% τις πρώτες 3-4 ώρες.

Ζωτικής σημασίας στα ΟΣΣ είναι η ΑΠ εισόδου. Μελέτη με 7.500 περίπου ασθενείς έδειξε αυξημένη θνητότητα και μείζονα ΚΑΑ συμβάντα στις 7 ημέρες και στον χρόνο, σε ασθενείς με ΟΣΣ που είχαν ΣΑΠ <110 mmHg κατά την εισαγωγή τους¹³. Επίσης και άλλες μελέτες έδειξαν αυξημένη θνητότητα και επιπλοκές σε σχέση με μειωμένη ΣΑΠ και ΔΑΠ¹⁴. Η ασθενής αντιμετωπίζεται με νιτρογόν, διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και υποβάλλεται σε πρωτογενή αγγειοπλαστική στη δεξιά στεφανιαία αρτηρία. Παρουσιάζει ομαλή ενδοσκομομειακή πορεία και εξέρχεται με την ακόλουθη αγωγή: τικαγρελόρη 180 mg, ασπιρίνη 100 mg, μετοπρολόλη 100 mg, ραμιπρίλη/υδροχλωροθειαζίδη 5/25 mg, ατορβαστατίνη/εξετιμίμη 40/10 mg, εμπαγλιφλοζίνη/μετοφορμίνη 10/1.700 mg.

Δεδομένα από τη μελέτη PROVE-IT δείχνουν ότι οι καμπύλες ρύθμισης ΑΠ σε σχέση με θνητότητα και ΚΑΑ συμβάντα σε τριετή παρακολούθηση παρουσιάζουν J ή U μορφή, όπου καλύτερη πρόγνωση εμφανίζεται σε επίπεδα ΣΑΠ 130-140 mmHg και ΔΑΠ 80-90 mmHg ενώ η καμπύλη επιπεδώνεται

σε ΣΑΠ 110-130 mmHg και ΔΑΠ 70-90 mmHg¹⁵. Ρύθμιση ΑΠ σε επίπεδα χαμηλότερα από 110/70 mmHg είναι επικίνδυνη, γιατί αυξάνει σημαντικά θνητότητα και ΚΑΑ συμβάντα, γεγονός που πρέπει να μας αποθαρρύνει από τόσο επιθετική αντιμετώπιση μετά από ΟΣΣ. Καταγραφικές μελέτες όπως η EUROASPIRE-I και II, δείχνουν ότι μόλις το 50% των ασθενών που νοσηλεύονται για ΣΝ επιτυγχάνει στόχους ΑΠ στους 6 μήνες από τη νοσηλεία¹⁶. Στον επανέλεγχο ένα μήνα μετά τη νοσηλεία, η ασθενής έχει επίπεδα ΑΠ εκτός στόχων (145/85 mmHg) οπότε ενισχύεται η αγωγή της με προσθήκη αμιλοδιπίνης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ (ΚΑ)

Δύο χρόνια μετά η ασθενής μας επανέρχεται σε προγραμματισμένο έλεγχο αναφέροντας σταδιακά επιδεινούμενη δύσπνοια κοπώσεως και οιδήματα κάτω άκρων από τριμήνου. Από την κλινική εξέταση ΑΠ 125/70mmHg, ΚΣ 80/min, SO₂ 94% και υγροί ρόγχοι βάσεων πνευμόνων. Στο echo καρδιάς διαπιστώνεται ακινησία κατωτέρου τοιχώματος που προϋπήρχε, διάταση αριστερής κοιλίας και μειωμένη συστολική απόδοση, με ΚΕΑΚ 35%. Στον εργαστηριακό έλεγχο οι δείκτες νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας καθώς και οι ηλεκτρολύτες ανευρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων ενώ τα νατριουρητικά πεπτιδία είναι αυξημένα (BNP 920 pg/ml). Επομένως, η ασθενής πλέον εμφανίζει καρδιακή ανεπάρκεια με μειωμένο κλάσμα εξώθησης, ισχαιμικής αιτιολογίας. Αντιμετωπίζεται αρχικά στο Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας με ενδοφλέβια χορήγηση φουροσεμίδης με ταχεία ανταπόκριση και βελτίωση της κλινικής εικόνας, χωρίς επηρεασμό ηλεκτρολυτών και νεφρικής λειτουργίας. Εξέρχεται με σημαντικές αλλαγές στην αγωγή της, η οποία πλέον περιλαμβάνει τορασεμίδη 20 mg με οδηγίες για σταδιακή μείωση σε 10 mg, επλερενόνη 25 mg, βισοπρολόλη 10 mg, σακουμπιτρούλη/βαλσαρτάνη 98/102 mg, ενώ συνεχίζεται η αγωγή με ασπιρίνη 100 mg, ατορβαστατίνη/εξετιμίμη 40/10 mg και εμπαγλιφλοζίνη/μετφορμίνη 10/1.700 mg.

Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν ισχυρότερη ένδειξη τα διουρητικά της αγκύλης έναντι των θειαζιδικών διουρητικών και στόχος είναι πάντα η χορήγησή τους στη μικρότερη δυνατή δόση, ώστε ο ασθενής να μην εμφανίζει συμπτώματα ή σημεία συμφόρησης¹⁷. Επίσης, εφόσον δεν υπάρ-

χουν αντενδείξεις, χορηγούνται αναστολείς της αλδοστερόνης (επλερενόνη, σπειρονολακτόνη), β-αποκλειστές (καρβεντιλόλη, βισοπρολόλη ή νεμιπιβολόλη), αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και αναστολείς της νεπριλυσίνης που αποτελούν και τη νεότερη θεραπεία στην ΚΑ, με βάση τις τελευταίες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας¹⁷. Συνδυάζοντας λοιπόν τις δύο τελευταίες κατηγορίες σε ένα δισκίο, χορηγήθηκε σακουμπιτρούλη/βαλσαρτάνη. Επίσης προγραμματίστηκε μια σειρά εξετάσεων, διερευνώντας πιθανές αναστρέψιμες αιτίες επιδείνωσης της καρδιακής λειτουργίας (στεφανιογραφικός έλεγχος, echo καρδιάς και Holter ρυθμού 24ώρου). Στην επόμενη επίσκεψη (έναν μήνα μετά) έχοντας καταγραφές πίεσης σε επίπεδα 120-130 / 75-80 mmHg και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, τιτλοποιήθηκε η δοσολογία της επλερενόνης και της σακουμπιτρούλης/βαλσαρτάνης, επιτυγχάνοντας τις δοσολογίες-στόχους, γεγονός ιδιαίτερης σημασίας σε ασθενείς με ΚΑ.

Συμπερασματικά λοιπόν η σωστή αντιμετώπιση της ΑΥ στους ασθενείς με ΣΝ έχει ιδιαίτερη προγνωστική σημασία και η επιλογή των δραστικών ουσιών που θα χορηγηθούν εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη μορφή της συνυπάρχουσας ΣΝ (σταθερή, ΟΣΣ, ΚΑ). Απαραίτητες είναι οι παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής, η διερεύνηση για αναστρέψιμους παράγοντες κινδύνου και των δύο παθήσεων και η τακτική παρακολούθηση των ασθενών, με στόχο τη βέλτιστη δυνατή συμμόρφωση γιατρού και ασθενή στις κατευθυντήριες οδηγίες.

SUMMARY

Stavrati A, Polymeropoulos K, Zarifis I

Patient with arterial hypertension and coronary artery disease

Arterial Hypertension 2021; 30: 81-85.

Arterial hypertension is an important risk factor for cardiovascular disease. We present a case of a 60-year-old female patient and her course over 5 years. She initially presented with arterial hypertension and stable coronary artery disease. The introduction and type of the appropriate medication and its correlation with the comorbidities are analyzed. As the patient develops acute coronary syndrome later on, the treatment and correlation of the initial blood pressure values during admission and mortality during the acute phase of myocardial infarction are reported. In addition, the relationship of blood pressure with mortality and new cardiovascular events in the long-term moni-

toring phase, after 6 months are reported. Eventually, as the patient develops ischemic heart failure with a reduced ejection fraction, the optimal medication adjustment for the coexistence of hypertension, coronary heart disease and heart failure is presented, according to the recent data.

Key-words: Arterial hypertension, stable coronary artery disease, acute coronary syndrome, ischemic heart failure, medical treatment

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bhatnagar A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2017; 121: 162-180.
2. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW et al. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 36-44.
3. Farmer SA, Nelin TD, Falvo MJ, Wold LE. Ambient and household air pollution: complex triggers of disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 307: H467-76.
4. Sanidas E, Papadopoulos DP, Grassos H et al. Air pollution and arterial hypertension. A new risk factor is in the air. *J Am Soc Hypertens* 2017; 11: 709-715.
5. Brook RD, Weder AB, Rajagopalan S. “Environmental hypertensionology” the effects of environmental factors on blood pressure in clinical practice and research. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 836-42.
6. Foraster M, Basagana X, Aguilera I et al. Association of long-term exposure to traffic-related air pollution with blood pressure and hypertension in an adult population-based cohort in Spain (the REGICOR study). *Environ Health Perspect* 2014; 122: 404-11.
7. Leon Bluhm G, Berglind N, Nordling E, Rosenlund M. Road traffic noise and hypertension. *Occup Environ Med* 2007; 64: 122-6.
8. Munzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J* 2014; 35: 829-36.
9. Haralabidis AS, Dimakopoulou K, Vigna-Taglianti F et al. Acute effects of night-time noise exposure on blood pressure in populations living near airports. *Eur Heart J* 2008; 29: 658-64.
10. Dratva J, Phuleria HC, Foraster M et al. Transportation noise and blood pressure in a population-based sample of adults. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 50-5.
11. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D et al. Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 329-33.
12. Yang L, Li L, Lewington S et al. Outdoor temperature, blood pressure, and cardiovascular disease mortality among 23 000 individuals with diagnosed cardiovascular diseases from China. *Eur Heart J* 2015; 36: 1178-85.
13. Giorgini P, Rubenfire M, Das R et al. Particulate matter air pollution and ambient temperature: opposing effects on blood pressure in high-risk cardiac patients. *J Hypertens* 2015; 33: 2032-8.
14. Bijelovic S, Dragic N, Bijelovic M, Kovacevic M, Jevtic M, Ninkovic Mrdenovacki O. Impact of climate conditions on hospital admissions for subcategories of cardiovascular diseases. *Med Pr* 2017; 68: 189-197.
15. Ni Y, Miao Q, Zheng R, Miao Y, Zhang X, Zhu Y. Individual sensitivity of cold pressor, environmental meteorological factors associated with blood pressure and its fluctuation. *Int J Biometeorol* 2020; 64: 1509-1517.

Κέντρο Αριστείας στην Υπέρταση

Ι.Α. Παπαδάκης

Παθολογική Κλινική ΠαΓΝΗ, Κρήτη

Ιστορική αναδρομή

Το Ιατρείο Υπέρτασης της Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (ΠαΓΝΗ) ξεκίνησε τη λειτουργία του το 1993 από τον επιμελητή τότε Ιωάννη Παπαδάκη (ο οποίος έως και σήμερα είναι ο επιστημονικός υπεύθυνος αυτού), στην υπό τη διεύθυνση του αναπληρωτή καθηγητή Ν. Τσαπάρια Παθολογική Κλινική. Ως σκοπό του είχε τη διερεύνηση και αντιμετώπιση ασθενών με αρτηριακή υπέρταση. Στην πορεία διευρύνθηκε το αντικείμενό του με στόχο την ανάδειξη και εν συνεχεία την αντιμετώπιση όλων των «τροποποιήσιμων» παραγόντων κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων (αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτης και μεταβολικό σύνδρομο). Το 2016, με την υποστήριξη της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης, αναγνωρίστηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης ως Κέντρο Αριστείας Αρτηριακής Υπέρτασης (Hypertension Excellence Centre).

Κλινικό έργο

Το Ιατρείο Υπέρτασης λειτουργεί τρεις φορές την εβδομάδα (Τρίτη, Τετάρτη και Παρασκευή) με μέσο όρο 14 εξεταζομένων ασθενών την ημέρα. Ενδεικτικά, το 2019 εξετάστηκαν 1.920 ασθενείς. Από την έναρξη του ιατρείου ξεκίνησε η καταγραφή των ασθενών σε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων, όπου καταγράφονται όλα τα κλινικά, εργαστηριακά και δημογραφικά στοιχεία αυτών. Σε αυτήν τη βάση δεδομένων είναι μέχρι σήμερα καταγεγραμμένοι 3.600 ασθενείς. Παράλληλα, σε καθημερινή βάση παρέχονται συμβουλευτικές υπηρεσίες για υπερτασικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε άλλες κλινικές του νοσοκομείου.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στη στενή συνεργασία του ιατρείου με το αντίστοιχο ιατρείο της Καρδιολογικής Κλινικής του νοσοκομείου, τόσο σε ερευνητικό επίπεδο, όσο και στην αντιμετώπιση περιστατικών ανθεκτικής υπέρτασης με τη μέθοδο της συμπαθητικής απονεύρωσης των νεφρικών αρτηριών, που πραγματοποιείται στο αιμοδυναμικό εργαστήριο της Καρδιολογικής Κλινικής του ΠαΓΝΗ. Συνεργασία επίσης υπάρχει με τα ιατρεία της Ενδοκρινολογικής και Νεφρολογικής Κλινικής για την πλήρη διαχείριση ασθενών με δευτεροπαθή υπέρταση, καθώς και με το τμήμα Επεμβατικής Ακτινολογίας για τη διάγνωση και θεραπεία της νεφραγγειακής υπέρτασης. Επιπλέον, το ιατρείο μας συνεργάζεται με το τμήμα βαρυσιατρικής χειρουργικής της Κλινικής Χειρουργικής Ογκολογίας για την αντιμετώπιση των ασθενών με σοβαρού βαθμού παχυσαρκία.

Στο Ιατρείο Υπέρτασης απασχολούνται οι Ι. Παπαδάκης, παθολόγος – Clinical Hypertension Specialist ESH δ/ντης ΕΣΥ, ο οποίος είναι και ο επιστημονικός υπεύθυνος, Γ. Βρέντζος, παθολόγος δ/ντης ΕΣΥ, Κ. Παπανικολάου, παθολόγος, Β. Θεοδωρακοπούλου, παθολόγος, επιμελήτρια Β' και Φ. Ψυχάρη, επισκέπτρια υγείας.

Εξοπλισμός Ιατρείου:

- 2 συσκευές 24ωρης καταγραφής αρτηριακής πίεσης (Spacelabs)
- Φορητό Doppler αγγείων για τον υπολογισμό του σφυροβραχιόνιου δείκτη.
- Ηλεκτροκαρδιογράφος
- Ηλεκτρονικά πιεσόμετρα
- Συσκευή αμφίχειρης ταυτόχρονης μέτρησης της αρτηριακής πίεσης (Microlife).

Εκπαιδευτική δραστηριότητα:

Παρέχεται εξειδίκευση σε παθολόγους και γενικούς ιατρούς. Μέχρι σήμερα 10 παθολόγοι και 6 γενικοί ιατροί (από κέντρα υγείας της Κρήτης) έχουν παρακολουθήσει τη λειτουργία του ιατρείου για χρονικό διάστημα από 6 μήνες μέχρι και 3 έτη.

Διοργάνωση ημερίδων – στρογγυλών τραπέζιων, με τη συμμετοχή διακεκριμένων ομιλητών, στο Ηράκλειο αλλά και σε άλλες πόλεις της Κρήτης και των Δωδεκανήσων, για την εκπαίδευση παθολόγων, καρδιολόγων, γενικών ιατρών στην υπέρταση αλλά και στην πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

Διοργάνωση μετεκπαιδευτικών μαθημάτων για την υπέρταση στα νοσοκομεία και κέντρα υγείας της Κρήτης.

Ερευνητική δραστηριότητα:

- Η μελέτη της επίπτωσης του μεταβολικού συνδρόμου στους υπερχοληστεραιοειδή ασθενείς.

- Επιδημιολογική καταγραφή των διαφόρων κλασικών αλλά και νεότερων παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα στον αστικό και αγροτικό πληθυσμό του νομού Ηρακλείου.
- Καταγραφή των διατροφικών συνηθειών του κρητικού πληθυσμού και συσχέτιση με παράγοντες κινδύνου.
- Μελέτη επίπτωσης καρδιαγγειακών νοσημάτων και των παραγόντων κινδύνου αυτών σε ασθενείς με αυτοάνοσες παθήσεις.
- Επίδραση της χειρουργικής αντιμετώπισης της παχυσαρκίας στην υπέρταση και άλλες μεταβολικές παραμέτρους.
- Συμμετοχή σε διεθνείς και ελληνικές πολυκεντρικές μελέτες.

Η ερευνητική δραστηριότητα του Ιατρείου Υπέρτασης είχε ως αποτέλεσμα 54 δημοσιεύσεις σε περιοδικά PubMed και άνω των 70 ανακοινώσεων σε διεθνή συνέδρια, καθώς και την εκπόνηση 3 διδακτορικών διατριβών.





Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2020-2021

✓ 21ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

25-27 Νοεμβρίου 2021, Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο "Makedonia Palace"
Διεξαγωγή υβριδική

✓ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

1η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
20/02/2021, 20/03/2021, 17/04/2021, 29/05/2021, 16/10/2021, 11/12/2021
Διεξαγωγή διαδικτυακή

✓ 5ο ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Ολοκληρωμένο 4ήμερο πρόγραμμα εκπαίδευσης – Υπέρταση: Θεωρία και κλινική εφαρμογή
Εκπαίδευση σε μικρές ομάδες (30 ώρες, 50% διαλέξεις, 50% συζήτηση, τεχνικές αλληλεπίδρασης)
22-25 Απριλίου 2021
Διεξαγωγή διαδικτυακή

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

12ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο 11-13 Ιουνίου 2021, Σπέτσες
Διεξαγωγή Υβριδική
13ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο 9-12 Σεπτεμβρίου 2021, Σκόπελος, Ξενοδοχείο «Αμαλία»
Διεξαγωγή υβριδική

Πληροφορίες:

- ▶ Γραμματεία ΕΕΥ, Αθήνα, Τηλ.: 210-6469358, 210-6400767
E-mail: gramatia.hypertasi@gmail.com
- ▶ Γραμματεία ΕΕΥ, Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310-225508
E-mail: hypertasi.thess@gmail.com