

Αρτηριακή Υπέρταση

ΤΕΤΡΑΜΗΝΙΑΙΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ



Arterial Hypertension

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF HYPERTENSION

JANUARY - APRIL 2023

Volume 32 | Number 1

- Διακεκριμένοι επιστήμονες** 11 *Demosthenes Panagiotakos*
- Επίκαιρο άρθρο** 12 **Cardiovascular disease risk in the Greek population: 20-year experience of the ATTICA epidemiological study (2002-2022)**
D. Panagiotakos, E. Damigou
- Ανασκοπήσεις** 16 **Βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων: Συστηματική ανασκόπηση και Κείμενο Συμφωνίας της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης σε συνεργασία με την Παγκόσμια Ένωση για την Υπέρταση και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης**
A. Μέντη, A. Κόλλιας, Κ.Γ. Κυριακούλης, A. Ντινέρη, A. Θεοδοσιάδη, B. Ντουσόπουλος, Π. Σταθοπούλου, Γ.Σ. Στεργίου
- 21 **Σίδηρος και καρδιονεφρικό σύνδρομο**
Γ. Σπανός
- 28 **Ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση**
E. Μαντά, E. Σιάφη, I. Τσουμπού, Φ.Π. Τατάκης, X. Φιλίππου, Μ.Λ. Κουτσομπίνα, Κ. Θωμόπουλος, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης
- 39 **Αγγειακή λειτουργία και ανοσιακό περιβάλλον κατά τη θεραπεία επιβεβαίωσης του φύλου**
Κ. Μαστρογιάννης, A. Λαζαρίδης, A. Τριανταφύλλου, A. Μαθλιώρα, Κ. Θεοχάρης, Δ.Γ. Γουλή, Μ. Δούμας, E. Γκαλιαγκούση
- 47 **Νυκτερινή υπέρταση και κατάδυση αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς**
Π. Ανυφαντή, A. Χιονίδου, A. Μαθλιώρα, A. Λαζαρίδης, Κ. Θεοχάρης, Μ. Δούμας, E. Γκαλιαγκούση
- 54 **Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση**
X. Μελεξοπούλου, Θ. Πέννα, Σ. Μαρινάκη
- 61 **Γενετικοί πολυμορφισμοί στη χρόνια νεφρική νόσο και καρδιαγγειακός κίνδυνος**
A. Φούντογλου, Δ. Καρασαββίδου
- Πρωτότυπη εργασία** 75 **Σχέση φυσικής δραστηριότητας και συμμόρφωσης της φαρμακευτικής αγωγής σε υπερτασικούς ασθενείς: Στοιχεία της μονάδος συμπεριφορικής καρδιολογίας**
X. Φραγκούλης, A.Γ. Πρεντάκης, E. Κοντογιάννη, Δ. Πολύζος, A. Σακαλίδης, E. Μαντζουράνης, I. Λεοντίνης, I. Λιατάκης, E. Δρη, I. Νταλακούρας, Μ. Καριώρη, Θ. Καλός, Σ.Π. Λόντου, X. Χρυσοχόου, A. Πολίτης, Κ.Π. Τσιούφης
- Ενδιαφέρουσα περίπτωση** 78 **Περίπτωση στένωσης νεφρικής αρτηρίας**
E. Σιάφη, I. Λιατάκης, Φ. Τατάκης, I. Ανδρίκου, I. Τσουμπού, I. Ζαμάνης, Κ. Γρηγορίου, Δ. Κωνσταντινίδης, Κ. Τσιούφης

**Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης**ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ
ΠΛ. ΝΑΥΑΡΙΝΟΥ 3, ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - 546 22

Arterial Hypertension



Αρτηριακή Υπέρταση

Official Journal
of the Hellenic Society
of Hypertension

Τετραμηνιαία Έκδοση
Επίσημο Όργανο της
Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

**Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης
Περίοδος 2022-2024**

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

τ. Πρόεδρος : Θ. Μακρής

Γραφεία Περιοδικού

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

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

Σύμβουλος Σύνταξης

Π. Ζεμπεκάκης

Επίτιμοι Πρόεδροι

Αχ. Τουρκαντώνης, Α. Λαζαρίδης

Επιμελήτρια Σύνταξης (Φιλολόγος)

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

Συνδρομή

Δωρεάν τακτοποιημένα οικονομικώς μέλη ΕΕΥ

ΟΔΗΓΙΕΣ προς τους συγγραφείς για το περιοδικό Αρτηριακή Υπέρταση



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

ΤΥΠΟΙ ΑΡΘΡΩΝ

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

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

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

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

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

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

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

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

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

ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ

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

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

Πρόλογος

Αγαπητοί συνάδελφοι,

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

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

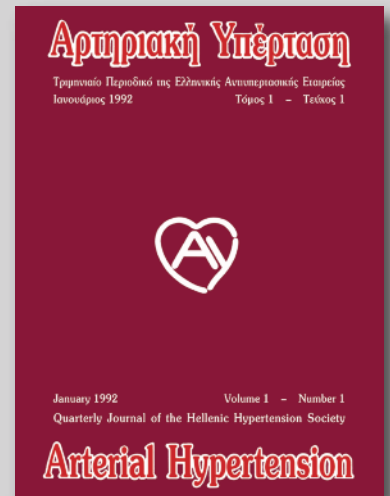
- ▶ Παρουσίαση ενός επιστήμονα του εξωτερικού με διεθνή αναγνώριση για τη συμβολή του στην έρευνα και την εκπαίδευση στην υπέρταση και τα καρδιαγγειακά νοσήματα.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο από τον παραπάνω ειδικό σε σημαντικό θέμα που απασχολεί τον επιστημονικό κόσμο της υπέρτασης.
- ▶ Επίκαιρο άρθρο ανασκόπησης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

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

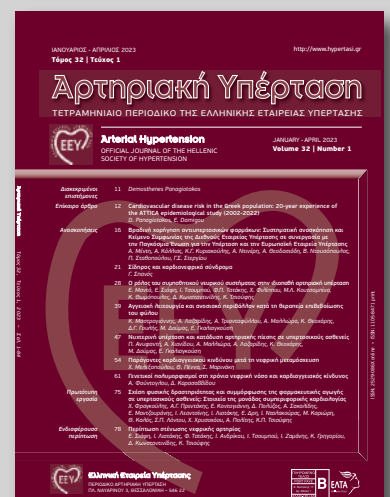
Ελπίζουμε το ανανεωμένο περιοδικό της εταιρείας μας να είναι ενδιαφέρον και χρήσιμο για τους Έλληνες γιατρούς και να συμβάλει στην καλύτερη ενημέρωσή τους και στην άμεση μεταφορά νεότερων δεδομένων για την υπέρταση και τις σχετιζόμενες με αυτή παθολογικές καταστάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Το Διοικητικό Συμβούλιο
της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης

1992



2023





Αρτηριακή Υπέρταση

Τόμος 32 • Τεύχος 1

Περιεχόμενα

- | | | |
|---------------------------|----|--|
| Διακεκριμένοι επιστήμονες | 11 | <i>Demosthenes Panagiotakos</i> |
| Επίκαιρο άρθρο | 12 | Cardiovascular disease risk in the Greek population: 20-year experience of the ATTICA epidemiological study (2002-2022)
<i>D. Panagiotakos, E. Damíγου</i> |
| Ανασκοπήσεις | 16 | Βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων: Συστηματική ανασκόπηση και Κείμενο Συμφωνίας της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης σε συνεργασία με την Παγκόσμια Ένωση για την Υπέρταση και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης
<i>A. Μέντη, A. Κόλλης, Κ.Γ. Κυριακούλης, A. Ντινέρη, A. Θεοδοσιάδη, B. Ντουσόπουλος, Π. Σταθοπούλου, Γ.Σ. Στεργίου</i> |
| | 21 | Σίδηρος και καρδιονεφρικό σύνδρομο
<i>Γ. Σπανός</i> |
| | 28 | Ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση
<i>E. Μαντά, E. Σιάφη, I. Τσουμπού, Φ.Π. Τατάκης, X. Φιλίππου, M.Λ. Κουτσομπίνα, K. Θωμόπουλος, Δ. Κωνσταντινίδης, K. Τσιούφης</i> |
| | 39 | Αγγειακή λειτουργία και ανοσιακό περιβάλλον κατά τη θεραπεία επιβεβαίωσης του φύλου
<i>K. Μαστρογιάννης, A. Λαζαρίδης, A. Τριανταφύλλου, A. Μαλλιώρα, K. Θεοχάρης, Δ.Γ. Γουλή, M. Δούμας, E. Γκαλιαγκούση</i> |
| | 47 | Νυχτερινή υπέρταση και κατάδυση αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς
<i>Π. Ανυφαντή, A. Χιονίδου, A. Μαλλιώρα, A. Λαζαρίδης, K. Θεοχάρης, M. Δούμας, E. Γκαλιαγκούση</i> |
| | 54 | Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση
<i>X. Μελεξοπούλου, Θ. Πέννα, Σ. Μαρινάκη</i> |
| | 61 | Γενετικοί πολυμορφισμοί στη χρόνια νεφρική νόσο και καρδιαγγειακός κίνδυνος
<i>A. Φούντογλου, Δ. Καρασαββίδου</i> |
| Πρωτότυπη εργασία | 75 | Σχέση φυσικής δραστηριότητας και συμμόρφωσης της φαρμακευτικής αγωγής σε υπερτασικούς ασθενείς: Στοιχεία της μονάδος συμπεριφορικής καρδιολογίας
<i>X. Φραγκούλης, A.Γ. Πρεντάκης, E. Κοντογιάννη, Δ. Πολύζος, A. Σακαλίδης, E. Μαντζουράνης, I. Λεοντσίνης, I. Λιατάκης, E. Δρη, I. Νταλακούρας, M. Καριώρη, Θ. Καλός, Σ.Π. Λόντου, X. Χρυσόχου, A. Πολίτης, K.Π. Τσιούφης</i> |
| Ενδιαφέρουσα περίπτωση | 78 | Περίπτωση στένωσης νεφρικής αρτηρίας
<i>E. Σιάφη, I. Λιατάκης, Φ. Τατάκης, I. Ανδρικού, I. Τσουμπού, I. Ζαμάνης, K. Γρηγορίου, Δ. Κωνσταντινίδης, K. Τσιούφης</i> |



Arterial Hypertension

Volume 32 • Number 1

Contents

- Distinguished scientists* 11 *Demosthenes Panagiotakos*
- Hot topics* 12 **Cardiovascular disease risk in the Greek population: 20-year experience of the ATTICA epidemiological study (2002-2022)**
D. Panagiotakos, E. Damigou
- Practice reviews* 16 **Bedtime dosing of antihypertensive medications: Systematic review and Consensus Statement by the International Society of Hypertension endorsed by the World Hypertension League and the European Society of Hypertension**
A. Menti, A. Kollias, K.G. Kyriakoulis, A. Ntineri, A. Theodosiadi, V. Ntousopoulos, P. Stathopoulou, G.S. Stergiou
- 21 **Iron and cardiorenal syndrome**
G. Spanos
- 28 **The role of the sympathetic nervous system in essential arterial hypertension**
E. Manta, E. Siafi, I. Tsoumpou, F.P. Tatakis, C. Filippou, M.L. Koutsompina, C. Thomopoulos, D. Konstantinidis, K. Tsioufis
- 39 **Vascular function and immune response during gender affirming therapy**
K. Mastrogiannis, A. Lazaridis, A. Triantafyllou, A. Malliora, K. Theoharis, D.G. Goulis, M. Doumas, E. Gkaliagkousi
- 47 **Nocturnal hypertension and nighttime blood pressure dipping in hypertensive patients**
P. Anyfanti, A. Chionidou, A. Malliora, A. Lazaridis, K. Theoharis, M. Doumas, E. Gkaliagkousi
- 54 **Cardiovascular risk in renal transplant recipients**
C. Melexopoulou, T. Penna, S. Marinaki
- 61 **Single Nucleotide Polymorphisms in chronic kidney disease and cardiovascular risk**
A. Fountoglou, D. Karasavvidou
- Original article* 75 **Relationship of physical activity and medication adherence in hypertensive patients: Behavioral cardiology unit data**
C. Fragoulis, A.G. Prentakis, E. Kontogianni, D. Polyzos, A. Sakalidis, E. Mantzouranis, I. Leontsinis, I. Liatakis, E. Dri, I. Ntalakouras, M. Kariori, T. Kalos, S.P. Lontou, C. Chrysochoou, A. Politis, K. Tsioufis
- Case study* 78 **A case of renal artery stenosis**
E. Siafi, I. Liatakis, F. Tatakis, I. Andrikou, I. Tsoumpou, I. Zamanis, K. Grigoriou, D. Konstantinidis, K. Tsioufis



Demosthenes Panagiotakos

PhD (Med), FRSPH, FACE

Dr. Demosthenes Panagiotakos is Professor in Biostatistics, Research Methods and Epidemiology at Harokopio University of Athens and Member of the supreme Scientific Committee on Health, Environment and Emerging Risks / DG Health and Food Safety, of the European Commission (SCHEER, 2016-2026). Additionally, he is visiting Distinguished Professor at School of Arts and Sciences, Rutgers University of New Jersey, USA (since 2016), and adjunct Professor at the Faculty of Health, University of Canberra, ACT, Australia (since 2017). He is an elected Fellow of the Royal Society of Public Health (FRSPH) and the American College of Epidemiology (FACE). He has supervised as Principal

Investigator 19 large-scale, epidemiological studies and research funded projects. His research interests include chronic disease epidemiology, medical research methodology, personalized medicine and risk modeling. He has published 4 books, over 900 scientific papers in peer-reviewed international journals, as well as 50 papers in national journals and Conference proceedings and has more than 40.000 citations of his work (Scopus h-index of 81). He serves as Editor-in-Chief in 2, and Associate Editor and Editorial Board member in 17, international journals. He has been included in the List of Top 1% highly cited scientists in the World (medicine and health sciences).

Cardiovascular disease risk in the Greek population: 20-year experience of the ATTICA epidemiological study (2002-2022)

**D. Panagiotakos and
E. Damigou**

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of death worldwide, however variability exists on incidence rates of CVD between different countries. The aim of the present work was to discuss CVD epidemiology in Greece, based on the ATTICA study findings; the ATTICA Study is a prospective cohort study in a sample of Greek adults from the province of Attica, Greece, with multiple follow-up examinations during a period of 20-years (2002-2022).

 **Key-words:** cardiovascular disease, Greece, epidemiology

INTRODUCTION

Epidemiology of cardiovascular disease (CVD) in the world, Europe, Greece

Cardiovascular disease (CVD) is a complex disease, which may include a group of disorders of the heart and the blood vessels (i.e., coronary artery disease, cerebrovascular disease, peripheral artery disease, rheumatic heart disease, congenital heart disease, deep vein thrombosis and pulmonary embolism, heart attacks and stroke¹). Data on CVD incidence are scarce and may vary between different regions. The Global Burden of Disease study showed that CVD burden remains high worldwide². In Europe, it seems that CVD incidence is declining, but in the 57 European Society of Cardiology (ESC) member countries, 113 million people are living with CVD³. In Greece, according to the Panhellenic Study of Nutrition and Health with a sample of n=4.574 individuals (42.5% men) almost from every region of Greece, the prevalence of CHD was approximately 14%⁴.

Established and modern CVD risk factors

Classic determinants of CVD have long been established and include diabetes mellitus, hypercholesterolemia, hypertension, smoking, unhealthy dietary habits, inflammation and atherosclerosis. Novel determinants currently studied, including psychological factors (e.g., stress), e-cigarettes, second-hand smoke, “inflamm-ageing”, access to healthcare, health literacy and gender equity, offer a new more individualized perspective for managing CVD⁵⁻¹¹. Thus, regarding CVD management, a new challenge has arisen; to pinpoint the pattern of factors that lead to CVD development or death. These factors are not only biological or clinical, but behavioral and psychological as well, and may need to be studied separately for men and women and/or for older and younger people. Therefore, it is imperative that each polity knows and understands this pattern –if any–, so as to be able to establish more effective preventive measures.

The increasing worldwide burden of CVD (calculated based on deaths or DALYs) seems to be parallel to the increasing prevalence of modifiable risk

✉ **Correspondence:** Prof. Demosthenes B. Panagiotakos • Department of Nutrition and Dietetics, School of Health Sciences and Education, Harokopio University of Athens • El. Venizelou 70, Kallithea, 176 71, Athens, Greece • Mail: dbpanag@hua.gr

factors². Similarly, in Europe, the prevalence of CVD determinants (i.e., obesity, diabetes, hypertension) is increasing¹². In Greece, 40% of mortality is attributed to behavioral risk factors (i.e., obesity, smoking status, physical inactivity)¹³. The current Greek population has been affected by unhealthy dietary habits (i.e., lower adherence to the Mediterranean diet), but smoking habits have decreased and physical activity has increased, during the last 20 years¹⁴. In the Panhellenic Study of Nutrition and Health the prevalence of hypertension was approximately 13%, hyperlipidemia 17%, diabetes 4%, obesity 16%, overweight 32%, approximately 50% of the participants were active smokers and 72% were regular alcohol consumers; of note sex and age differences were observed (all $p_s < 0.001$)⁴. In the National Health Examination Survey “EMENO” (2013-2016) (n=4,822) (approximately 52% females, median age: 48 years), the prevalence of hypercholesterolemia was approximately 60% (no sex differences were observed), of hypertension 39% (men: 42% > women: 36%), of diabetes 12% (no sex differences were observed), of obesity 32% (women: 34% > men: 30%) and of current smoking 38% (men: 44% > women: 33%)¹⁵.

The ATTICA study: 20-year (2002-2022) experience in CVD epidemiology in Greece

The ATTICA study is a prospective cohort study in a sample of Greek adults from the province of Attica, Greece (78% urban municipalities, including Athens capital city) with follow-up evaluations at 5, 10 and 20 years after the baseline examination (i.e., 2001-2: baseline, 2006: 5-year follow-up, 2012: 10-year follow-up, 2022: 20-year follow-up). The main goals of the study were to record and monitor the distribution of several socio-demographic, lifestyle, clinical, biochemical and psychological CVD risk factors, to explore the associations between the aforementioned factors and to evaluate their prognostic significance on long-term CVD risk.

The initial sample included 3,042 individuals, out of 4,056 who were randomly invited to participate from May 2001 to August 2002. Sampling was random, and stratified by sex, age group and region (for details see Pitsavos et al., 2003 and Panagiotakos et al., 2015^{16,17}). Out of the 3,042 original participants, 2,169 were found and agreed to participate (71% participation rate). Of those lost to follow-up (n=873), 771 were not found due to changed, missing or incorrect addresses or telephone numbers and 102 due to refusal to be screened again. Data without

any missing information were obtained from n=1,988 participants as regards to the 20-year CVD evaluation. Between the age-sex distribution of this working sample and the baseline no differences were observed ($p's > 0.80$). As regards to participants who died during the follow-up period, information was obtained from their relatives and certified vital records. The definition of the investigated outcomes was based on International Classification of Diseases (ICD)-10th version (for details see Panagiotakos et al., 2015¹⁷).

20-year CVD incidence, mortality and fatality

During the 20-year period, 36% (n=718) of the participants, 40% of men and 32% of women (p for gender difference < 0.001), experienced a fatal or non-fatal CVD event. Coronary heart disease (CHD) and stroke were analyzed together, due to the small number of stroke events (i.e., 4%). Of the 718 CVD events, 13% (n=96) were fatal [man: woman (CVD fatality rate) ratio = 4:1]. The overall 20-year CVD mortality rate was 4.5% (7.3% for men and 1.8% for women).

All-cause mortality

During the 20-year period, 9.5% (n=206) of the participants, 13.3% of men and 5.7% of women, died. The causes of deaths were: 48% due to CVD (of which 72% stroke, 8% heart attacks and 20% other CVD), 18% were due to cancer, 7% due to infections (of which, 14% due to Covid-19), 4% were accidents, 1.5% due to neurological diseases, 1% due to chronic obstructive pulmonary disease and the rest due to unknown reasons. No sex differences were observed regarding the pattern of all-cause mortality ($p=0.223$).

CVD incidence according to age groups in men and women during the 20-year period

Incidence from CVD differed between the age groups of participants (p for trend < 0.001, Table I). For instance, men who were between 65-75 years old at baseline examination, experienced almost 2 times higher risk of developing CVD compared to those who were between 35-45 years. In addition, women who were between 65-75 years old at baseline, had 5 times higher risk to develop CVD, compared to those who were between 35-45 years old (p log-rank < 0.001).

The man-to-woman ratio also differed depending on participants' age group (p log-rank < 0.001), with

Table 1. Twenty-year incidence of cardiovascular disease (CVD) in participants of the 20-year follow-up evaluation of the ATTICA study, stratified by sex and age group (n= 1.988).

	Men (n=987)	Women (n=1.001)	Man-to-woman cardiovascular disease incidence ratio
Age at baseline, %	20-year incidence of cardiovascular disease		
<35 years old	4.3%	3.1%	1.4
35-45 years old	7.1%	3.4%	2.1
45-55 years old	41%	34%	1.2
55-65 years old	26%	35%	0.74
65-75 years old	12%	17%	0.70
75+ years old	8.8%	7.5%	1.17
Overall	40%	32%	1.25

the overall man-to-woman CVD incidence ratio being 1.25. In particular, up to the age of 45 years at baseline, men exhibited higher incidence compared to women (i.e., man-to-woman age-adjusted ratio > 1). From the age of 45 years, women were approaching the CVD incidence of men of the same age, and from the age of 55 years old, women had 26% higher CVD incidence compared to men. Finally, the sex-adjusted CVD risk increased 30% per year increase of age ($p < 0.001$).

Lifestyle, clinical and psychological determinants for CVD development, revealed during the 20-year follow-up period

Lifestyle, clinical and psychological trajectories of participants during the 4 examinations of the 20-year

follow-up period are presented in *Table 2*. From baseline to the 20-year follow-up, the prevalence of all clinical characteristics (i.e., hypertension, diabetes, hypercholesterolemia) significantly increased, while the prevalence of current smoking decreased. In particular, compared to the baseline, history of hypertension was approximately 1.6 times higher, history of hypercholesterolemia was approximately 1.9 times higher, and history of diabetes was more than 4 times higher at the 20-year follow-up. Moreover, at the 20-year follow-up, compared to the baseline, 52% of the participants were overweight or obese (i.e., Body Mass Index > 25 kg/m²), the percent of participants that were physically active decreased, while the level of adherence to the Mediterranean diet (evaluated through the MedDietScore) remained the same (i.e., moderate to high adherence).

Table 2. Clinical and lifestyle characteristics of the ATTICA study's participants at the different evaluations (i.e., baseline and 5-, 10-, 20-year follow-up examinations).

Year of evaluation	Baseline evaluation (2001-2)	5-year follow-up (2007)	10-year follow-up (2011-12)	20-year follow-up (2022)	<i>p for trend</i>
N	3.042	2.101	2.583	1.988	
Development of CVD, %	¹	9	16	36	<0.001
History of hypertension, %	30	40	52	49	<0.001
History of type 2 diabetes, %	7	12	20	30	<0.001
History of hypercholesterolemia, %	39	54	62	73	<0.001
Obesity, %	18	20	30	16	0.043
MedDietScore (range 0-55)	26 (7)	25 (7)	25 (7)	26 (7)	<0.001
Smoking, %	43	38	33	27	<0.001
Low physical activity, %	60	71	75	72	<0.001

Continuous variables are presented as mean and standard deviation. Categorical variables as relative frequencies (percentages). ^{*}*p*-values for matched outcome derived using repeated ANOVA for normally distributed variables, the Friedman test for variables that were not normally distributed and for the rest of the comparisons using the McNemar test. ¹all participants were free of CVD at baseline according to study's entry criteria (see Methods section). **Abbreviations:** CVD: Cardiovascular disease.

Conclusion

During the last 2 decades, for the purpose of managing CVD and its determinants, various strategies and public health actions have been made. Notwithstanding, presently, CVD burden in terms of incidence, mortality and fatality is disturbingly high in the urban Greek population. Thus, it would be prudent for future public health actions to be more up-to-date with the risk factors that afflict the Greek population, so as to better monitor and manage CVD.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors of this work would like to thank Prof Christos Pitsavos, Dr Christina Chrysohoou, Dr Yannis Skoumas, for establishing this study in 2002, as well as the ATTICA study investigators during baseline, 1st (2006), 2nd (2012) and 3rd (2022) wave of follow-up: Elpiniki Vlachopoulou, Christina Vafia, Dimitris Dalmyras, Konstantina Kyrili, Fotios Barakas, Petros Spyridonas Adamidis, Georgia Anastasiou, Amalia Despoina Koutsogianni, Asimina Loukina, Giorgos Metzantonakis, Evrydiki Kravvariti, Manolis Kambaxis, Kyriakos Dimitriadis, Ioannis Andrikou, Amalia Sofianidi, Natalia Sinou, Aikaterini Skandali, Christina Sousouni, Ekavi N. Georgousopoulou, Natassa Katinioti, Labros Papadimitriou, Constantina Masoura, Spiros Vellas, Yannis Lentzas, Manolis Kambaxis, Konstadina Palliou, Vassiliki Metaxa, Agathi Ntzouvani, Dimitris Mpougatsas, Nikolaos Skourlis, Christina Papanikolaou, Georgia-Maria Kouli, Aimilia Christou, Adella Zana, Maria Ntertimani, Aikaterini Kalogeropoulou, Evangelia Pitaraki, Alexandros Laskaris, Mihail Hatzigeorgiou and Athanasios Grekas, Efi Tsetsekou, Carmen Vassiliadou, George Dedoussis, Marina Toutouza-Giotsa, Constadina Tselika and Sia Pouloupoulou and Maria Toutouza.

REFERENCES

- Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [cited 2022 Dec 14]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020 Dec 22; 76(25): 2982-3021.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European Heart Journal* 2021 Sep 7; 42(34): 3227-337.
- Magriplis E, Panagiotakos D, Mitsopoulou AV, et al. Prevalence of hyperlipidaemia in adults and its relation to the Mediterranean diet: the Hellenic National Nutrition and Health Survey (HNNHS). *Eur J Prev Cardiol* 2019 Dec; 26(18): 1957-67.
- Wu H, Li C, Li B, Zheng T, Feng K, Wu Y. Psychological factors and risk of atrial fibrillation: A meta-analysis and systematic review. *Int J Cardiol* 2022 Sep 1; 362: 85-92.
- Sharma A, Gupta I, Venkatesh U, Singh AK, Golamari R, Arya P. E-cigarettes and myocardial infarction: A systematic review and Meta-analysis. *Int J Cardiol* 2022 Sep 7; S0167-5273(22)01315-8.
- Critselis E, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Katsaounou P, Chrysohoou C, Pitsavos C. Exposure to second hand smoke and 10-year (2002-2012) incidence of cardiovascular disease in never smokers: The ATTICA cohort study. *International Journal of Cardiology* 2019 Nov 15; 295: 29-35.
- Liberali L, Montecucco F, Tardif JC, Libby P, Camici GG. Inflamm-ageing: the role of inflammation in age-dependent cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2020 Aug 14; 41(31): 2974-82.
- Mannoh I, Hussien M, Commodore-Mensah Y, Michos ED. Impact of social determinants of health on cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol* 2021 Sep 1; 36(5): 572-9.
- O'Neil A, Scovelle AJ, Milner AJ, Kavanagh A. Gender/Sex as a Social Determinant of Cardiovascular Risk. *Circulation* 2018 Feb 20; 137(8): 854-64.
- Kouvari M, Yannakoulia M, Souliotis K, Panagiotakos DB. Challenges in Sex- and Gender-Centered Prevention and Management of Cardiovascular Disease: Implications of Genetic, Metabolic, and Environmental Paths. *Angiology* 2018 Nov; 69(10): 843-53.
- Timmis A, Townsend N, Gale CP, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2019. *Eur Heart J* 2020 Jan 1; 41(1): 12-85.
- OECD/European Observatory on Health Systems and Policies (2019), Greece: Country Health Profile 2019, State of Health in the EU, OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels. [cited 2022 Nov 18]. Available from: <https://www.oecd.org/greece/greece-country-health-profile-2019-d87da56a-en.htm>
- Michas G, Karvelas G, Trikas A. Cardiovascular disease in Greece; the latest evidence on risk factors. *Hellenic Journal of Cardiology* 2019 Sep 1; 60(5): 271-5.
- Touloumi G, Karakosta A, Kalpourtzi N, et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in adults living in Greece: the EMENO National Health Examination Survey. *BMC Public Health* 2020 Nov 7; 20(1): 1665.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Stefanadis C. Epidemiology of cardiovascular risk factors in Greece: aims, design and baseline characteristics of the ATTICA study. *BMC Public Health*. 2003 Oct 20; 3(1): 32.
- Panagiotakos DB, Georgousopoulou EN, Pitsavos C, et al. Ten-year (2002–2012) cardiovascular disease incidence and all-cause mortality, in urban Greek population: The ATTICA Study. *International Journal of Cardiology* 2015 Feb 1; 180: 178-84.




Βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων: Συστηματική ανασκόπηση και Κείμενο Συμφωνίας της Διεθνούς Εταιρείας Υπέρτασης σε συνεργασία με την Παγκόσμια Ένωση για την Υπέρταση και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης

A. Μέντν¹
A. Κόλλιας¹
Κ.Γ. Κυριακούλης¹
A. Ντινέρν¹

A. Θεοδοσιάδη¹
B. Ντουσόπουλος¹
Π. Σταθοπούλου¹
Γ.Σ. Στεργίου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρταση αποτελεί τον ισχυρότερο τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια και θανάτους παγκοσμίως και η αντιυπερτασική θεραπεία είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην πρόληψή τους. Τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας προκύπτουν από πληθώρα μελετών, κατά κανόνα με πρωινή χορήγηση των φαρμάκων. Η νυκτερινή υπέρταση [νυκτερινή συστολική/διαστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) ≥ 120 ή/και ≥ 70 mmHg], η μη ικανοποιητική νυκτερινή πτώση της ΑΠ ($\leq 10\%$) και η απότομη αύξησή της κατά τις πρώτες πρωινές ώρες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής έχει προταθεί από κάποιους ερευνητές ως πιθανώς αποτελεσματικότερη στρατηγική για την επίτευξη 24ωρης ρύθμισης της ΑΠ και κατ'επέκταση αποτελεσματικότερη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης πραγματοποίησε συστηματική ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας για την βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής και δημοσίευσε συναινετικό κείμενο με σκοπό να ενημερώσει τους επιστήμονες υγείας και να παράσχει αναγνωσμένες οδηγίες για την κλινική πράξη. Οκτώ μεγάλες μελέτες έκβασης με βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής εντοπίστηκαν (έως Σεπτέμβριο 2021). Όσον αφορά στο ερευνητικό ερώτημα της υπεροχής της βραδινής χορήγησης των φαρμάκων, όλες είχαν σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα και επομένως τα αποτελέσματά τους είναι υπό αμφισβήτηση. Η πρόσφατα δημοσιευμένη προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη TIME έδειξε ότι η βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής δεν υπερέρχει έναντι της πρωινής στη μείωση των καρδιαγγειακών θανάτων. Η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης συνιστά να μην εφαρμόζεται συστηματικά η βραδινή χορήγηση στην κλινική πράξη, αλλά προτιμάται η πρωινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής (μονοθεραπείας ή συνδυασμών) με πλήρη 24ωρη διάρκεια δράσης.

 **Λέξεις-κλειδιά:** αντιυπερτασική αγωγή, βραδινή χορήγηση, χρονοθεραπεία

¹Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σ. Στεργίου, Κέντρο Υπέρτασης STRIDE-7, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Γ' Παθολογική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα • Τηλ.: +30 2107763117, Fax: +30 2107719981 • E-mail: stergiougs@gmail.com

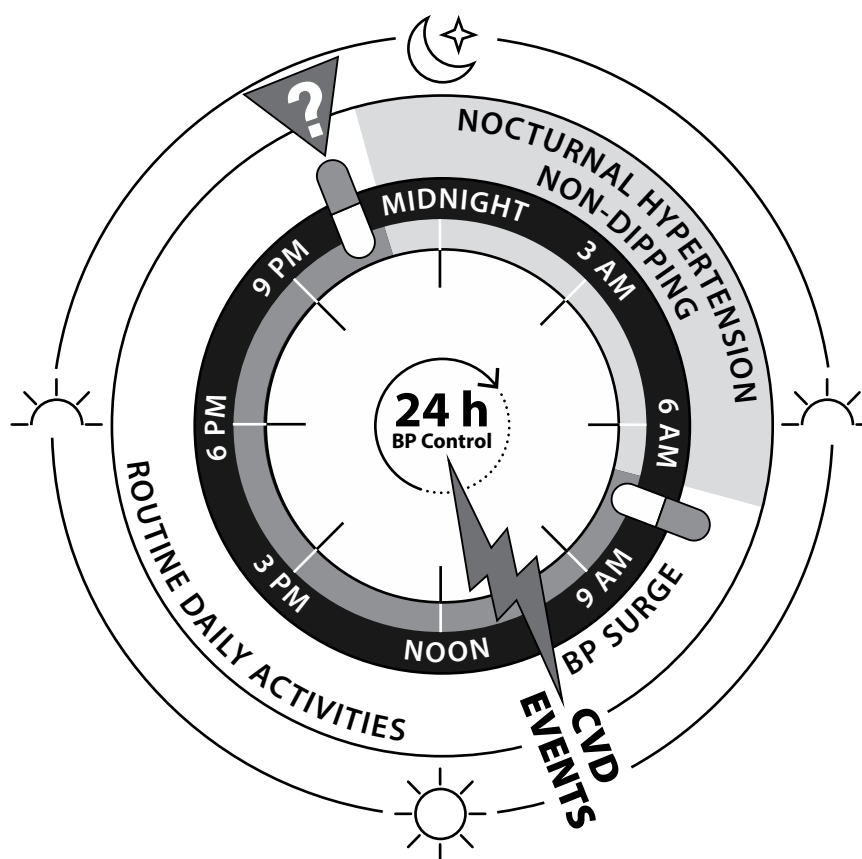
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση αποτελεί τον ισχυρότερο τροποποιησιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια και θανάτους παγκοσμίως. Τα οφέλη από τη ρύθμισή της προκύπτουν από πληθώρα μελετών παρέμβασης με χορήγηση διαφόρων αντιυπερτασικών. Κατά τη διάρκεια του 24ώρου, η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) εμφανίζει διακύμανση, η οποία επηρεάζεται από ενδογενείς και εξωγενείς παράγοντες¹ και εκτιμάται μέσω της 24ωρης καταγραφής. Η νυκτερινή υπέρταση (νυκτερινή συστολική/διαστολική ΑΠ ≥ 120 ή/και ≥ 70 mmHg), η μη ικανοποιητική νυκτερινή πτώση της ΑΠ ($\leq 10\%$) και η απότομη αύξησή της κατά τις πρώτες πρωινές ώρες έχουν συσχετιστεί με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Εικόνα 1)^{1,2}. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν τη σημασία της ρύθμισης της ΑΠ καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου.

Η απογευματινή ή βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής έναντι της πρωινής, έχει προταθεί από κάποιους ερευνητές, ως ιδανική για την επίτευξη της 24ωρης ρύθμισης της ΑΠ και κατ' επέ-

κταση τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και θανάτων (Εικόνα 1), επηρεάζοντας ιατρούς, ασθενείς και κάποιους επιστημονικούς φορείς. Παρ' όλα αυτά, η τοποθέτηση αυτή αμφισβητήθηκε καθώς (i) τα διαθέσιμα δεδομένα για τα οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής έχουν προέλθει από μελέτες με πρωινή χορήγηση, (ii) η βραδινή χορήγηση ίσως να μην είναι απαραίτητη με τα νεότερα αντιυπερτασικά που διαθέτουν 24ωρη διάρκεια δράσης και (iii) ενέχονται κίνδυνοι όπως μεγάλη πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια του ύπνου¹. Τα διαθέσιμα δεδομένα για τις ενδείξεις και τα οφέλη της βραδινής χορήγησης παραμένουν υπό συζήτηση.

Η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης πραγματοποίησε συστηματική ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας και δημοσίευσε τον Οκτώβριο 2022 συναινετικό κείμενο για τη βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής αγωγής με σκοπό να πληροφορήσει τους επιστήμονες υγείας και να παρέχει ανανεωμένες συστάσεις¹. Το κείμενο παρουσιάζει (α) τις διαθέσιμες μελέτες με βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής, (β) την αξιολόγησή τους ως προς



Εικόνα 1. Απεικόνιση ερευνητικού ερωτήματος για την πιθανή υπεροχή της βραδινής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) και στην πρόληψη καρδιαγγειακών επεισοδίων¹.

το ερευνητικό ερώτημα για υπεροχή της βραδινής χορήγησης και (γ) συστάσεις για την κλινική πράξη¹. Το κείμενο συμφωνίας υποστηρίζεται από την Παγκόσμια Ένωση για την Υπέρταση και την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης¹.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας από δύο ερευνητές ανεξάρτητα (ΚΚ, ΑΜ) σύμφωνα με το PRISMA 2020^{3,4}. Ως ερευνητικά ερωτήματα ορίστηκαν: (α) η ανεύρεση διαθέσιμης βιβλιογραφίας σχετικά με τη βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής και τα αποτελέσματά της και (β) η ανάδειξη των δεδομένων που προκύπτουν από τυχαιοποιημένες μελέτες σύγκρισης πρωινής έναντι βραδινής χορήγησης ως προς μείζονα καταληκτικά σημεία.

Δημοσιευμένες PubMed μελέτες έως τον Σεπτέμβριο 2021 που περιελάμβαναν βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής και μείζονα καταληκτικά σημεία [έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καρδιακή ανεπάρκεια, καρδιαγγειακός θάνατος] ή/και θνησιμότητα από κάθε αίτιο] εντοπίστηκαν. Κάθε ένας από τους δυο ερευνητές επέλεξε ανεξάρτητα τις σχετικές με τα ερευνητικά ερωτήματα μελέτες, ενώ οποιαδήποτε δια-

φωνία προέκυψε επιλύθηκε από τρίτο ερευνητή (ΓΣ).

Οι μελέτες αξιολογήθηκαν ως προς τον σχεδιασμό τους και την ικανότητά τους να απαντήσουν τα προαναφερθέντα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν. Ως σημεία-κλειδιά της αξιολόγησης των μελετών ορίστηκαν: (α) τυχαιοποίηση των 2 ομάδων (πρωινή/βραδινή χορήγηση), (β) χορήγηση ίδιας αγωγής στις 2 ομάδες, (γ) σχεδιασμός διπλής-τυφλής μελέτης και (δ) αξιολόγηση υπεροχής θεραπευτικής παρέμβασης ως προς τα μείζονα καταληκτικά σημεία (Πίνακας 1).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τις 758 μελέτες που εντοπίστηκαν, 8 μελέτες θεωρήθηκαν σχετικές (Πίνακας 1)¹. Τρεις ήταν πολυκεντρικές σε >1 χώρα⁵⁻⁷, 2 διενεργήθηκαν στην Ισπανία^{8,9} και οι υπόλοιπες 3 στην Πολωνία¹⁰, Ιταλία¹¹ και Κίνα¹². Οι περισσότερες μελέτες αφορούσαν υπερτασικούς ασθενείς και ο χρόνος παρακολούθησης ήταν 2 έως 6,6 έτη. Η σημαντική ετερογένεια των μελετών ως προς (α) τον σχεδιασμό, (β) τον σκοπό, (γ) τη στρατηγική παρέμβασης, (δ) τη στατιστική ανάλυση και (ε) την αναφορά των αποτελεσμάτων απαγόρευσε τη διενέργεια μετα-ανάλυσης. Σε όλες τις μελέτες ο κίνδυνος μερολη-

Πίνακας 1. Μεθοδολογία μεγάλων μελετών έκβασης για τη διερεύνηση του ερευνητικού ερωτήματος της χρησιμότητας της νυκτερινής χορήγησης αντιυπερτασικής θεραπείας

Μελέτες	Έτος	N	Παρακολούθηση (έτη)	Τυχαιοποίηση βράδυ-πρωί	Ίδια αγωγή βράδυ-πρωί	Διπλή τυφλή	Μείζονα καταληκτικά σημεία	Κίνδυνος μεροληψίας*	Αξιολόγηση
Hermida et al. (HYGIA) ⁸	2019	19.084	6,3 (διάμεση)	+	-	-	+	Υψηλός	Μερικώς επαρκής
Hermida et al. (MAPEC) ⁹	2010	2.156	5,6 (διάμεση)	+	-	-	+	Υψηλός	Μερικώς επαρκής
Black et al. (CONVINCE) ⁷	2003	16.476	3 (διάμεση)	+	-	+	+	Υψηλός	Μερικώς επαρκής
HOPE Study Investigators (HOPE) ⁶	2000	9.297	5 (μέση)	-	-	+	+	Υψηλός	Ανεπαρκής
Tatti et al. (FACET) ¹¹	1998	380	2,5 (μέση)	+	-	-	-	Υψηλός	Ανεπαρκής
Staessen et al. (Syst-Eur) ⁵	1997	4.695	2 (διάμεση)	-	-	+	+	Υψηλός	Ανεπαρκής
Sobiczewski et al. ¹⁰	2014	1.345	6,6 (διάμεση)	-	-	-	+	Υψηλός	Ανεπαρκής
Liu et al. (Syst-China) ¹²	1998	2.394	3 (διάμεση)	-	-	-	+	Υψηλός	Ανεπαρκής

*Υπολογισμός βάσει του Cochrane για την αξιολόγηση κινδύνου μεροληψίας σε τυχαιοποιημένες μελέτες (RoB 2)¹³.

ψίας για την απάντηση του ερευνητικού ερωτήματος της πιθανής υπεροχής της βραδινής λήψης αγωγής κρίθηκε υψηλός (Πίνακας 1)¹³.

Τέσσερις μελέτες είχαν σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα ως προς την ικανότητά τους να αναδείξουν την υπεροχή της βραδινής χορήγησης^{5,6,10,12}, αφού είτε δεν υπήρχε συγκριτική ομάδα με πρωινή χορήγηση^{5,6,12} είτε υπήρχε ετερογένεια στην αγωγή και στην ώρα χορήγησης¹⁰.

Οι υπόλοιπες 4 μελέτες τυχαιοποίησαν ασθενείς σε πρωινή ή βραδινή χορήγηση^{7-9,11}. Από αυτές, σε 2 μελέτες η αγωγή διέφερε ανάμεσα στις 2 ομάδες (βεραπαμίλη έναντι ατενολόλης ή υδροχλωροθειαζίδης, βράδυ/πρωί αντίστοιχα⁷, αμιλοδιπίνη έναντι φοσινοπρίλης, βράδυ/πρωί¹¹), με αποτέλεσμα την ανισότητα και αδυναμία σύγκρισης των 2 ομάδων. Στις υπόλοιπες 2 τυχαιοποιημένες μελέτες^{8,9}, περίπου οι μισοί ασθενείς που είχαν τυχαιοποιηθεί για βραδινή χορήγηση λάμβαναν και πρωινή αγωγή, ενώ πιθανώς δεν υπήρχε ομοιογένεια στην αγωγή των 2 ομάδων. Οι τελευταίες έδειξαν δυσανάλογη πτώση στα καρδιαγγειακά συμβάματα (50%-60%) στην ομάδα με τη βραδινή χορήγηση συγκριτικά με την πτώση της ΑΠ στην 48ωρη καταγραφή (Συστολική/Διαστολική: 1,6/1,2 mmHg⁸, 1,1/0,2 mmHg⁹). Ταυτόχρονα, τα ευρήματά τους είναι υπό αμφισβήτηση δεδομένου ότι και οι 2 προέκυψαν από το ίδιο ερευνητικό κέντρο και ο σχεδιασμός τους δεν ήταν κατάλληλος (Πίνακας 1).

Αντίθετα με τις προαναφερθείσες μελέτες, η πρόσφατα δημοσιευμένη προοπτική μελέτη TIME σχεδιάστηκε κατάλληλα για να διερευνήσει την υπεροχή της βραδινής χορήγησης¹⁴. Τυχαιοποιήθηκαν 21.104 υπερτασικοί σε πρωινή ή βραδινή λήψη και παρακολούθηθηκαν περισσότερο από 5 έτη για την εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Από τα αποτελέσματα φάνηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά έκβασης στις 2 ομάδες ως προς τα καταληκτικά σημεία, ενώ αποδείχτηκε ότι η βραδινή χορήγηση δεν ενέχει κινδύνους.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανάγκη για 24ωρη ρύθμιση της υπέρτασης είναι αδιαμφισβήτητη και συστήνεται ισχυρά από τη Διεθνή Εταιρεία Υπέρτασης. Η βραδινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής που έχει προταθεί από μεμονωμένο αριθμό ερευνητών, δεν αποδεικνύεται ως περισσότερο προστατευτική στρατηγική, καθώς οι έως τώρα διαθέσιμες μελέτες για να απαντήσουν

αυτό το ερευνητικό ερώτημα δεν διέθεταν κατάλληλο σχεδιασμό με αποτέλεσμα τα συμπεράσματά τους να είναι αμφίβολα. Αντίθετα, η πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη TIME απέδειξε ότι η βραδινή χορήγηση δεν υπερέχει έναντι της πρωινής.

Η Διεθνής Εταιρεία Υπέρτασης συγκέντρωσε τα βασικά συμπεράσματα και συστάσεις σχετικά με τη βέλτιστη ώρα χορήγησης της αγωγής όπως φαίνεται παρακάτω:

1. Οι διαθέσιμες μελέτες που δείχνουν υπεροχή της βραδινής έναντι της πρωινής χορήγησης έχουν σοβαρά μεθοδολογικά προβλήματα και κατ'επέκταση αμφίβολα αποτελέσματα.
2. Η βραδινή λήψη της αντιυπερτασικής αγωγής δεν θα πρέπει να εφαρμόζεται ως ρουτίνα στην κλινική πράξη.
3. Προτιμάται η πρωινή χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής με 24ωρη διάρκεια δράσης.
4. Οι θεραπευτικές αποφάσεις θα πρέπει να βασίζονται στις διαθέσιμες μελέτες έκβασης που στην πλειονότητά τους περιελάμβαναν πρωινή χορήγηση της αγωγής.
5. Παραμένει υπό διερεύνηση και αποτελεί πεδίο για μελλοντική έρευνα εάν ορισμένες ομάδες πληθυσμού με νυχτερινή υπέρταση και συννοσηρότητες (π.χ. καρδιαγγειακή νόσος, υπνική άπνοια, διαβήτης ή χρόνια νεφρική νόσος) θα ωφελούνταν από τη βραδινή χορήγηση της αντιυπερτασικής τους αγωγής.

SUMMARY

A. Menti, A. Kollias, K.G. Kyriakoulis, A. Ntineri, A. Theodosiadi, V. Ntousopoulos, P. Stathopoulou, G.S. Stergiou

Bedtime dosing of antihypertensive medications: Systematic review and Consensus Statement by the International Society of Hypertension endorsed by the World Hypertension League and the European Society of Hypertension

Arterial Hypertension 2023; 32: 16-20.

Hypertension remains a major modifiable risk factor globally, whereas antihypertensive drug treatment is one of the most efficient medical interventions for preventing disability and death. Most of the evidence supporting its benefits has been derived from outcome trials with morning dosing of medications. Night-time hypertension [nighttime systolic/diastolic blood pressure (BP) ≥ 120 and/or ≥ 70 mmHg], nondipping BP profile ($\leq 10\%$) and morning BP surge are also independently associated with cardiovascular events. Bedtime

compared to morning administration of antihypertensive drugs has been proposed by some investigators as an ideal treatment strategy for reducing cardiovascular mortality. The International Society of Hypertension reviewed the published evidence on the clinical relevance of the diurnal variation in BP and the timing of antihypertensive drug treatment and provided consensus recommendations for clinical practice. Eight published outcome hypertension studies involving bedtime dosing of antihypertensive drugs were identified until September of 2021. All had major methodological issues and a high risk of bias in testing the impact of bedtime compared to morning treatment. The recently published, well designed, prospective, randomized controlled outcome trial "TIME" proved that bedtime drug dosing did not outperform compared to morning. The International Society of Hypertension states that complete 24-h control of BP should be targeted using readily available, long-acting antihypertensive medications as monotherapy or combinations administered in a single morning dose. Bedtime drug dosing of antihypertensive drugs should be avoided on a routine basis.

Key-words: Antihypertensive drugs, bedtime administration, chronotherapys

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2022; 40: 1847-58.
2. Hassler C, Burnier M. Circadian variations in blood pressure: implications for chronotherapeutics. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005; 5: 7-15.
3. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n160.
4. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; 372: n71.
5. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* 1997; 350: 757-64.
6. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study, Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
7. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
8. Hermida RC, Crespo JJ, Dominguez-Sardina M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2020; 41: 4565-76.
9. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int* 2010; 27: 1629-51.
10. Sobczewski W, Wirtwein M, Gruchala M, Kocic I. Mortality in hypertensive patients with coronary heart disease depends on chronopharmacotherapy and dipping status. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 448-52.
11. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 597-603.
12. Liu L, Wang JG, Gong L, Liu G, Staessen JA. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens* 1998; 16: 1823-9.
13. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 2019; 366: 14898.
14. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022; 400(10361): 1417-25.

Γεώργιος Σπανός

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο περιλαμβάνει ένα φάσμα διαταραχών των νεφρών και της καρδιάς στις οποίες η απώλεια της λειτουργίας ενός οργάνου συμβάλλει στη μειωμένη λειτουργία του άλλου οργάνου. Η ανεπάρκεια σιδήρου με ή χωρίς αναιμία είναι κοινή τόσο στη χρόνια νεφρική νόσο όσο και στην καρδιακή ανεπάρκεια. Πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν ότι η έλλειψη σιδήρου είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Ταυτόχρονα πολλές είναι οι αναφορές για την ευεργετική δράση της χορήγησης σιδήρου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στο παρόν άρθρο θα εστιάσουμε στα δεδομένα που προέρχονται από τη βιβλιογραφία για την αλληλεπίδραση της ανεπάρκειας σιδήρου με τους ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: καρδιονεφρικό σύνδρομο, ανεπάρκεια σιδήρου, αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, χρόνια νεφρική νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρδιονεφρικό σύνδρομο είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη γνωστή αλληλεπίδραση καρδιακής και νεφρικής λειτουργίας. Περιλαμβάνει ένα φάσμα διαταραχών που αφορούν τόσο την καρδιά όσο και τους νεφρούς στις οποίες η οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία στο ένα όργανο μπορεί να προκαλέσει οξεία ή χρόνια δυσλειτουργία στο άλλο¹.

Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι μια από τις συχνότερες διατροφικές ανεπάρκειες παγκοσμίως και επηρεάζει το ένα τρίτο του γενικού πληθυσμού². Αρκετές χρόνιες διαταραχές έχουν αναγνωριστεί και μπορεί να περιπλέκονται με την ανεπάρκεια σιδήρου³⁻⁵. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στην επίδραση της ανεπάρκειας σιδήρου στο καρδιονεφρικό σύνδρομο.

Καρδιονεφρικό και ανεπάρκεια σιδήρου

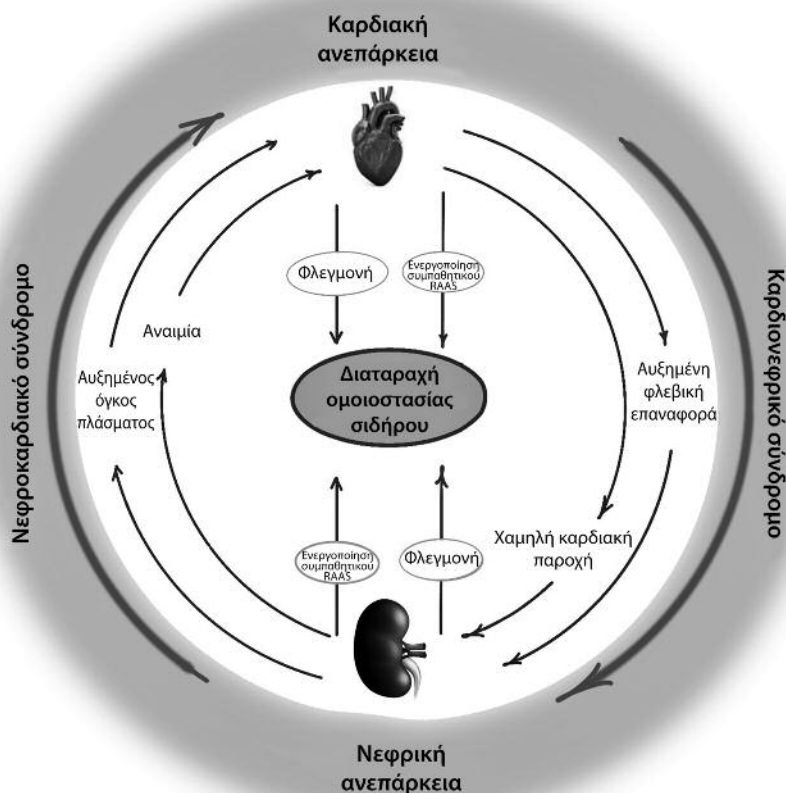
Η αλληλεπίδραση μεταξύ της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ), της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ), της ανεπάρκειας σιδήρου και της αναιμίας είναι γνωστή από καιρό⁶. Τόσο η ΚΑ όσο και η ΧΝΝ συν-

δέονται ανεξάρτητα η μια από την άλλη με αυξημένη φλεγμονή, υπερδραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης και μπορούν να οδηγήσουν σε διαταραχή της ισορροπίας του σιδήρου και αναιμία [Εικόνα 1]^{7,8}. Επιπρόσθετα, η προοδευτική εξέλιξη της νεφρικής νόσου καταλήγει στην σταδιακή ανεπάρκεια της ερυθροποιητίνης (EPO), που αποτελεί τον βασικό μοχλό της ερυθροποίησης^{9,10}.

Φαίνεται ότι η αναιμία είναι συχνά το αποτέλεσμα των μειωμένων αποθεμάτων σιδήρου, της λειτουργικής ανεπάρκειας ή/και της μειωμένης μεταφοράς του. Εκτός από την ανεπάρκεια σιδήρου, πολλοί άλλοι παράγοντες μπορούν να συμβάλουν στην αναιμία, ιδιαίτερα η φλεγμονή, η νεφρική δυσλειτουργία και η αιμοαραίωση¹¹. Παρά το πλήθος των προτεινόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που συσχετίζουν την καρδιακή ανεπάρκεια με τη νεφρική ανεπάρκεια, την αναιμία και την ανεπάρκεια σιδήρου, η συσχέτιση αυτή εξακολουθεί να είναι ελάχιστα κατανοητή, γεγονός που δεν διευκολύνει την αναζήτηση νέων και πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών επιλογών.

Δυστυχώς τα δεδομένα στους ασθενείς με καρ-

✉ **Αλληλογραφία:** Γεώργιος Σπανός, Νεφρολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Γ. Παπανικολάου», Θεσσαλονίκη • TK 57010 • Τηλ.: 2313 307601 • E-mail: giorgosspanos@gmail.com



Εικόνα 1. Διάγραμμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ γνωστών παθοφυσιολογικών μηχανισμών της καρδιακής ανεπάρκειας και της χρόνιας νεφρικής νόσου και των πιθανών συσχετισμών με τη διαταραχή ομοιοστασίας του σιδήρου. RAAS = Σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασής-Αλδοστερόνης.

διονεφρικό σύνδρομο και ανεπάρκεια σιδήρου είναι ελάχιστα. Τα περισσότερα προέρχονται από τις προϋπάρχουσες μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κατ' επέκταση σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο.

Μελέτες παρατήρησης, συσχέτιση με θνησιμότητα

Στις διάφορες μελέτες η επίπτωση της ανεπάρκειας σιδήρου ποικίλλει. Σε κοόρτη 12.065 ασθενών με προσφάτως διαγνωσθείσα καρδιακή ανεπάρκεια που έγινε σε 138 νοσοκομεία του Καναδά βρέθηκε ότι το 17% των ασθενών έχει αναιμία και το 21% αυτών των ασθενών έχει έλλειψη σιδήρου¹².

Μια άλλη μελέτη με μέση διάρκεια παρακολούθησης $2,52 \pm 2,05$ έτη συμπεριέλαβε 1.506 κλινικά σταθερούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (LVEF)

<45%. Το ποσοστό των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο ήταν 28,6%. Η ανεπάρκεια σιδήρου επιβεβαιώθηκε στο 50% των ασθενών και στο 56,3% των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο¹³. Πολυπαραγοντική ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι η ανεπάρκεια σιδήρου παραμένει ανεξάρτητα συνδεδεμένη με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας [1,42 (1,02–1,98), $p=0,04$] είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με νεφρική νόσο, αναιμία ή και με τα δύο¹⁴.

Η προοπτική μελέτη παρακολούθησης A Systems Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure (BIOSAT-CHF)¹⁵ που συμπεριέλαβε 2.516 ασθενείς από 69 κέντρα με συμπτωματολογία νεοεμφανιζόμενης ή επιδεινωμένης ΚΑ, LVEF <40% και διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 21 μήνες (IQR 15-27), έδειξε ότι το ποσοστό των ασθενών με καρδιονεφρικό ανερχόταν σε 58,1%¹⁶. Η ανάλυση των δεδομένων αυτής της

μελέτης έδειξε ότι η ανεπάρκεια σιδήρου εμφανιζόταν στο 58,1% στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία συγκριτικά και στο 69% των ασθενών με καρδιονεφρικό σύνδρομο. Επιπρόσθετα, η ανεπάρκεια σιδήρου από μόνη της παρέμεινε ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας συγκριτικά με όλες τις άλλες αιτίες [1,53 (1,03-2,28), $p=0,03$] καθώς και όταν συνδυαζόταν με αναιμία και XNN [1,30 (1,05-1,70), $p=0,045$], ενώ η μεμονωμένη αναιμία και η XNN συσχετίστηκαν μόνο με θνησιμότητα από κάθε αιτία μετά από προσαρμογές για τα μοντέλα κινδύνου της BIOSTAT-CHF μελέτης¹⁶.

Η χορήγηση από του στόματος (per os) σιδήρου

Σε ασθενείς με XNN η υπεροχή της ενδοφλέβιας χορήγησης του σιδήρου έναντι της από του στόματος (per os) χορήγησης έχει φανεί σε αρκετές μελέτες¹⁷. Δεδομένα αναδρομικών μελετών που συμπεριέλαβαν 105 ασθενείς με ΚΑ και μειωμένο κλάσμα εξώθησης έδειξαν ότι τα συμπληρώματα σιδήρου με την από του στόματος χορήγηση βελτίωσαν τα αποθέματα σιδήρου, οδήγησαν σε αύξηση των τιμών της φερριτίνης, του κορεσμού τρανσφερίνης (Tsat) και της αιμοσφαιρίνης μετά από χρονικό διάστημα χορήγησης 164 ημερών¹⁸. Με βάση αυτά τα δεδομένα σχεδιάστηκε η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με την από του στόματος χορήγηση πολυσσαχαρίτη σιδήρου Oral Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure (IRONOUT HF) σε ασθενείς με ΚΑ, κλάσμα εξώθησης <40% και ανεπάρκεια σιδήρου (φερριτίνη 15-100 ng/ml και Tsat < 20%). Στους 225 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν ο σίδηρος από το στόμα αύξησε ελάχιστα τα αποθέματα σιδήρου [βελτίωση του Tsat (+3% [1-5%]: $p=0,003$) χωρίς βελτίωση της φερριτίνης] ενώ δεν βελτίωσε την ικανότητα άσκησης στο διάστημα των 16 εβδομάδων παρακολούθησης¹⁹.

Ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου

Η μελέτη Ferric Iron in Heart Failure (FERRIC-HF) ήταν η πρώτη μελέτη με σημαντικά αποτελέσματα για την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑ²⁰. Σχεδιάστηκε για να ελέγξει την αποτελεσματικότητα ενδοφλέβιας χορήγησης 200 mg σουκροζικού σιδήρου ανά εβδομάδα χορήγησης για τις τέσσερις πρώτες εβδομάδες και μετά με δόση συ-

ντήρησης ανά τέσσερις εβδομάδες έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo). Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 35 ασθενείς με συνολικό χρόνο παρακολούθησης τις 18 εβδομάδες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η ενδοφλέβια χορήγηση σουκροζικού σιδήρου βελτίωσε την ικανότητα άσκησης και τα συμπτώματα σε ασθενείς με ΚΑ. Επίσης, στατιστικά σημαντική ήταν και η αύξηση της φερριτίνης του ορού, του κορεσμού τρανσφερίνης αλλά και της λειτουργικής τάξης κατά NYHA και της βαθμολογίας κόπωσης σε ανάλογα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής. Τέλος, τα οφέλη ήταν πιο εμφανή στους ασθενείς με σοβαρή αναιμία²⁰.

Τα οφέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου επιβεβαιώθηκαν τον επόμενο χρόνο από τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης σε αριθμό ατόμων μελέτης Ferinject Assessment in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure (FAIR-HF)²¹. Η πολυκεντρική αυτή μελέτη συμπεριέλαβε 459 ασθενείς με έκπτωση νεφρικής λειτουργίας [μέσο eGFR» 64 ml/min/1,73 m² και ΚΑ τάξης II κατά NYHA κλάσμα εξώθησης (EF) <40% ή τάξης III κατά NYHA και EF <45%]. Στη μελέτη χορηγήθηκαν 200 mg καρβοξυμαλτόζης με σίδηρο (ferric carboxymaltose, FCM) την εβδομάδα μέχρι να επιτευχθεί η τιμή-στόχος της φερριτίνης και του κορεσμού της TSAT (φάση διόρθωσης) και μετά ακολούθησε χορήγηση 200 mg ενδοφλεβίως FCM κάθε τέσσερις εβδομάδες²¹.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν το σκεύασμα FCM, το 50% ήταν πολύ ή μέτρια βελτιωμένο σε σύγκριση με το 28% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, σύμφωνα με τη βαθμολογία της παγκόσμιας αξιολόγησης των ασθενών. Επιπρόσθετα μεταξύ των ασθενών που έλαβαν το FCM, το 47% βελτίωσε την ΚΑ και είχε τάξη I ή II κατά NYHA στο τέλος της παρακολούθησης, σε σύγκριση με το 30% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια σε ασθενείς με ή χωρίς αναιμία. Παράλληλα, με την χορήγηση του FCM παρατηρήθηκαν σημαντικές βελτιώσεις σε δοκιμασίες κάλυψης απόστασης 6 λεπτών με τα πόδια και σε αξιολόγηση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε η μελέτη στους 186 ασθενείς με eGFR <60 ml/min/1,73 m² που συμμετείχαν στη FAIR-HF²¹.

Η μελέτη A Study to Compare the Use of Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency (CON-

FIRM-HF) συμπεριέλαβε 304 ασθενείς (με μέσο eGFR > 65 ml/min/1,73 m²) με ΚΑ τάξης II και II και EF < 45%. Μελετήθηκαν τα οφέλη της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου έναντι εικονικού φαρμάκου και διάρκεια παρακολούθησης ενός έτους. Το πρωτόκολλο της μελέτης στην πρώτη φάση της διόρθωσης περιείχε την ενδοφλέβια χορήγηση 500 ή 1.000 mg FCM, στην έναρξη και την εβδομάδα 6, ενώ κατά τη δεύτερη φάση της συντήρησης χορηγούνταν 500 mg FCM εάν τα εργαστηριακά ευρήματα έδειχναν έλλειψη σιδήρου στις μετέπειτα εβδομάδες 12, 24 και 36²².

Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, παρουσιάστηκε βελτίωση της ΚΑ στην κατάταξη κατά NYHA, την ποιότητα ζωής και στη βαθμολογία κόπωσης που έγινε από την 24η εβδομάδα και μετά τη θεραπεία με FCM. Στη συγκεκριμένη πολυκεντρική μελέτη η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση FCM συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου νοσηλείας για επιδείνωση ΚΑ κατά 39% στις 52 εβδομάδες παρακολούθησης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στο τέλος της περιόδου παρακολούθησης παρατηρήθηκε επίσης η ευεργετική επίδραση της ενδοφλέβιας θεραπείας με σίδηρο στη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών σε 105 ασθενείς με ΚΑ και eGFR < 60 ml/min/1,73 m².²³

Το 2020 δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency (AFFIRM-AHF) με σύνθετο καταληκτικό σημείο την μείωση συνολικά των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιαγγειακό θάνατο²⁴.

Η μελέτη τυχαιοποίησε 1.132 ασθενείς με πρόσφατη νοσηλεία για επιδείνωση ΚΑ και έλλειψη σιδήρου (φερριτίνη < 100 μg/L, ή 100-299 μg/L και TSAT < 20%). Από αυτούς οι 322 είχαν eGFR < 42,69 ml/min/1,73 m² και τους παρακολούθησε για 52 εβδομάδες. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 1:1 στην ενδοφλέβια χορήγηση 500 ή 1.000 mg FCM ανάλογα με σωματομετρικά και εργαστηριακά ευρήματα κατά την έναρξη της μελέτης και την 6η εβδομάδα, ενώ κατά τη φάση συντήρησης χορηγούνταν ενδοφλέβια 500 mg FCM εάν υπήρχαν εργαστηριακά ευρήματα έλλειψης σιδήρου στην 12η ή 24η εβδομάδα. Τα ευρήματα της AFFIRM-AHF έδειξαν ότι, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, η ενδοφλέβια θεραπεία με FCM, που ξεκίνησε κατά την έξοδο από το νοσοκομείο σε σταθεροποιημέ-

νους ασθενείς με οξεία καρδιακή ανεπάρκεια και συνοδό ανεπάρκεια σιδήρου, δεν είχε σημαντικά αποτελέσματα στο συνδυασμένο τελικό σημείο, τη μείωση των νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και τον καρδιαγγειακό θάνατο (RR 0,79, 95% CI 0,62-1,01, p = 0,059). Τα ευρήματα ήταν ίδια και στους ασθενείς με μεγαλύτερη έκπτωση νεφρικής λειτουργίας eGFR < 42,69 ml/min/1,73 m² (RR 0,76, 95% CI 0,50-1,16, p = 0,88)²⁴.

Παρ' όλα αυτά η μελέτη πέτυχε να αποδείξει το όφελος της χορήγησης του ενδοφλέβιου σιδήρου στα δευτερεύοντα σύνθετα καταληκτικά σημεία του συνδυασμού πρώτης νοσηλείας για ΚΑ ή καρδιαγγειακό θάνατο (HR 0,80, 95% CI 0,66-0,98, p = 0,030) και απώλειας ημερών λόγω νοσηλείας σε νοσοκομείο για ΚΑ και καρδιαγγειακό θάνατο (RR 0,67, 95% CI 0,47-0,97, p = 0,035). Όταν οι συγγραφείς δε συμπεριέλαβαν τα δεδομένα από την παρακολούθηση των ασθενών από την πανδημία COVID-19 για κάθε χώρα ξεχωριστά τα αποτελέσματα ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Στην ανάλυση των δεδομένων προ COVID-19, η ενδοφλέβια χορήγηση FCM μείωσε κατά 25% τον κίνδυνο για το σύνθετο καταληκτικό σημείο των συνολικών νοσηλειών για καρδιακή ανεπάρκεια και καρδιαγγειακό θάνατο (RR 0,75, 95% CI 0,59-0,96, p = 0,024)²⁴.

Μεταανάλυση 7 μελετών πάνω στο ίδιο θέμα έδειξε ότι η χορήγηση ενδοφλέβιου σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑ και έλλειψη σιδήρου μειώνει τον κίνδυνο της σύνθετης έκβασης της πρώτης νοσηλείας για ΚΑ ή της καρδιαγγειακής θνησιμότητας [OR 0,73 (95% CI 0,59-0,90) p = 0,003], αλλά αυτό το αποτέλεσμα μάλλον οφείλεται κατά κύριο λόγο στην επίδραση του σιδήρου στα αποτελέσματα της νοσηρότητας για ΚΑ²⁵. Ενώ οι νοσηλείες για ΚΑ μειώθηκαν σημαντικά [OR 0,67 (0,54-0,85), p = 0,0007], η επίδραση στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα ήταν αβέβαιη [OR 0,89 (0,66-1,21), p = 0,47].

Επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου στη νεφρική λειτουργία

Ο ενδοφλέβιος σίδηρος στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και πάρα πολλά χρόνια με γνωστά αποτελέσματα στη βελτίωση της αναιμίας και της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών²⁶.

Σε ασθενείς όμως με καρδιονεφρικό σύνδρομο λίγα είναι τα δεδομένα για την επίδραση της χορήγησης του σιδήρου στη νεφρική λειτουργία. Μία

σχετικά μικρή διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ερεύνησε την αποτελεσματικότητα της ενδοφλέβιας θεραπείας με σίδηρο στη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο και ανεπάρκεια σιδήρου. Στην μελέτη τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 60 ασθενείς από τους οποίους οι μισοί έλαβαν ενδοφλέβια σακχαρόζη σιδήρου 200 mg/εβδομάδα για 5 εβδομάδες και παρακολούθηθηκαν για 6 μήνες²⁷. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αποδεικνύεται από την αύξηση στις τιμές της κάθαρσης κρεατινίνης ($+ 5,5 \pm 2,8$, $p=0,015$), σε αντίθεση με τη μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο ($+6,4 \pm 5,5$, $p=0,001$)²⁷.

Παράλληλα η ανάλυση των δεδομένων των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη FAIR-HF ανέδειξε ενδιαφέροντα αποτελέσματα²⁸. Στη μελέτη συμμετείχαν 203 ασθενείς με $eGFR < 60$ mL/min/1,73 m² με μέσο $eGFR 42,9 \pm 12,35$ mL/min/1,73 m². Στους ασθενείς που έλαβαν ενδοφλέβια χορήγηση FCM, παρατηρήθηκε μια μέτρια αύξηση του $eGFR$ κατά τη διάρκεια της περιόδου της μελέτης, ενώ οι ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου δεν εμφάνισαν σημαντικές αλλαγές στο $eGFR$ κατά την περίοδο παρακολούθησης. Η θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση FCM συσχετίστηκε με μια τάση βελτίωσης της νεφρικής λειτουργίας – αύξηση του $eGFR$ την εβδομάδα 4 και 12 και στατιστικά σημαντική αύξηση την εβδομάδα 24: την εβδομάδα 4,

$2,11 \pm 1,21$ ($P = 0,082$), την εβδομάδα 12, $2,41 \pm 1,33$ ($P = 0,070$) και την εβδομάδα 24, $2,98 \pm 1,44$ mL/min/1,73 m² ($P = 0,039$)²⁸.

Λαμβάνοντας υπόψη τον σημαντικό ρόλο που παίζει ο σίδηρος στις λειτουργίες του κυττάρου, ειδικά στα κύτταρα με υψηλή ζήτηση ενέργειας και υψηλή μιτογόνο δράση, μπορεί να υποστηριχθεί ότι η διατήρηση της ομοιόστασης του σιδήρου είναι ιδιαίτερα σημαντική όχι μόνο για την ερυθροποίηση αλλά και για τα κύτταρα και τα όργανα που χαρακτηρίζονται από έντονο οξειδωτικό μεταβολισμό και υψηλή ενεργειακή ζήτηση, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής λειτουργίας²⁹⁻³⁰. Η αναπλήρωση του σιδήρου σε ασθενείς με ΚΑ μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μακροχρόνια σταθεροποίηση ή ακόμη και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας.

Συνοψίζοντας λοιπόν, ο ενδοφλέβιος σίδηρος φαίνεται να έχει βασικό ρόλο στη διαχείριση της αναιμίας σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο και αποτελεί μια θεραπεία για ασθενείς με ΧΝΝ, αναιμία, καρδιακή ανεπάρκεια και σιδηροπενία για τη βελτίωση της κλινικής τους πορείας και της ποιότητας ζωής. Συνολικά, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου όχι μόνο βελτιώνει την αναιμία λόγω έλλειψης σιδήρου, αλλά επηρεάζει επίσης τη φυσική ιστορία της καρδιακής ανεπάρκειας, σχετίζεται με σημαντικές βελτιώσεις στα συμπτώματα και τη λειτουργική ικανότητα, ενώ οδηγεί επίσης σε μια μείωση στις νοσηλείες λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Σαφώς,

Πίνακας 1. Κλινικές δοκιμές σε εξέλιξη για την αξιολόγηση της θεραπείας με σίδηρο στην καρδιακή ανεπάρκεια

	FAIR-HF ³¹	FAIR-HF2 ³²	IRONMAN ³³	HEART-FID ³⁴
Αριθμός ClinicalTrials.gov	NCT03074591	NCT03036462	NCT02642562	NCT03037931
Εκτιμώμενη ημερομηνία λήξης παρακολούθησης	Ιούλιος 2021	Δεκέμβριος 2021	Μάρτιος 2022	Μάρτιος 2023
Αριθμός ασθενών	200	1200	1300	3014
Σύγκριση	FCM: placebo	FCM: placebo	Iron (III) isomaltoside: placebo	FCM: placebo
Διάρκεια παρακολούθησης	1 έτος	καθοδηγούμενη από συμβάντα (event driven), ελάχιστο 1 έτος	Min. 2,5 έτη (μέση διάρκεια 3 έτη ανά συμμετέχοντα)	καθοδηγούμενη από συμβάντα (event driven), ελάχιστο 1 έτος
Δόση	500-2.000 mg FCM ανάλογα με Hb και βάρος	1.000-2.000 mg FCM ανάλογα με Hb και βάρος	Iron (III) isomaltoside 1,000-2000 mg ανάλογα με Hb και βάρος	Μέχρι 750-1.500 mg FCM ανάλογα με Hb και βάρος

απαιτούνται μακροπρόθεσμες, επαρκώς ισχυροποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες με ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου και σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο. Τα επόμενα χρόνια αναμένουμε αποτελέσματα των μελετών που βρίσκονται σε εξέλιξη πάνω στο ζήτημα. Τα αποτελέσματα από τρεις μεγάλες εν εξέλιξει δοκιμές μάλλον θα αποσαφηνίσουν τις επιδράσεις της ενδοφλέβιας χορήγησης σιδήρου στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με καρδιονεφρικό σύνδρομο και θα παράσχουν περαιτέρω πληροφορίες για τους πιθανούς προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης (Πίνακας 1)³¹⁻³⁴.

SUMMARY

G. Spanos

Iron and cardiorenal syndrome

Arterial Hypertension 2023; 32: 21-27.

Cardiorenal syndrome includes a spectrum of renal and cardiac disorders in which the loss of function of one organ contributes to the reduced function of the other organ. Iron deficiency with or without anemia is common in both chronic kidney disease and heart failure. Recent studies indicate that iron deficiency is an independent risk factor for mortality in patients with heart failure. At the same time, there are many reports on the beneficial effect of iron administration in patients with heart failure. In this article we will focus on the data derived from the literature on the interaction of iron deficiency in patients with cardiorenal syndrome.

Key-words: cardiorenal syndrome, iron deficiency, anemia, heart failure, chronic kidney disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31(6): 703-11.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999; 341(26): 1986-95.
- Baker JF and Ghio AJ. Iron homeostasis in rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(11): 1339-44.
- Ponikowska B, Suchocki T, Paleczny B, et al. Iron status and survival in diabetic patients with coronary artery disease. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4147-56.
- Datz C, Felder TK, Niederseer D, Aigner E. Iron homeostasis in the metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest* 2013; 43(2) 215-24.
- Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(8): 882-6.
- Ganz T, Nemeth E. Iron Balance and the Role of Hcpicidin in Chronic Kidney Disease Semin. *Nephrol* 2016; 3 (2): 87-93.
- Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G, Butler J. The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(19): 1747-62.
- Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, et al. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26(21): 2232-7.
- Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31(3): 456-468.
- Cunha GJL, Rocha BML, Menezes Falcão LM. Iron deficiency in chronic and acute heart failure: A contemporary review on intertwined conditions. *Eur J Intern Med* 2018; 52:1-7.
- Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107(2): 223-5.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013; 165(4): 575-82 e3.
- Klip IT, Jankowska EA, Enjuanes C, et al. The additive burden of iron deficiency in the cardiorenal-anaemia axis: scope of a problem and its consequences. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(6): 655-62.
- Voors AA, Anker SD, Cleland JD, et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(6): 716-26.
- Alnuwaysir RIS, Grote Beverborg N, Hoes MF, et al. Additional burden of iron deficiency in heart failure patients beyond the cardio-renal anaemia syndrome: findings from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(1): Pages 192-204.
- Macdougall IC. Iron supplementation in the non-dialysis chronic kidney disease (ND-CKD) patient: oral or intravenous? *Curr Med Res Opin* 2010; 26(2): 473-82.
- Niehaus ED, Malhotra R, Cocco-Spofford D, Semigran M, Lewis GD. Repletion of Iron Stores With the Use of Oral Iron Supplementation in Patients With Systolic Heart Failure. *J Card Fail* 2015; 21(8): 694-7.
- Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317(19): 1958-66.
- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(2): 103-12.
- Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361(25): 2436-48.
- Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.

- Rationale and design of the CONFIRM-HF study: a double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the effects of intravenous ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with chronic heart failure and iron deficiency. *ESC Heart Fail* 2014; 1(1): 52-8.
23. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36(11): 657-68.
 24. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10266): 1895-904.
 25. Graham FJ, Pellicori P, Ford I, Petrie MC, Kalra PR, Cleland JGF. Intravenous iron for heart failure with evidence of iron deficiency: a meta-analysis of randomised trials. *Clin Res Cardiol* 2021; 110(8): 1299-1307.
 26. Macdougall IC. Intravenous iron therapy in patients with chronic kidney disease: recent evidence and future directions. *Clin Kidney J* 2017; 10(Supp1): i16-i24.
 27. Toblli JE, Di Gennaro F, Rivas C. Changes in Echocardiographic Parameters in Iron Deficiency Patients with Heart Failure and Chronic Kidney Disease Treated with Intravenous Iron Heart Lung. *Circ* 2015; 24(7): 686-95.
 28. Ponikowski P, Filippatos G, Comin-Colet J, et al. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(3): 329-39.
 29. Cairo G, Bernuzzi F, Recalcati S. A precious metal: Iron, an essential nutrient for all cells. *Genes Nutr* 2006; 1(1): 25-39.
 30. Alnuwaysir RIS, Hoes MF, van Veldhuisen DJ, van der Meer P, Grote Beverborg N. Iron Deficiency in Heart Failure: Mechanisms and Pathophysiology. *J Clin Med* 2021; 11(1): 125.
 31. Doehner W, von Haeling S, Ebner N (2017, August 1 – 2021, July). Effect of IV Iron in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (FAIR-HFpEF). Identifier NCT03074591. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03074591>
 32. Karla P, Thomson E (2016, August – 2022, March). Intravenous Iron Treatment in Patients With Heart Failure and Iron Deficiency: IRONMAN (IRONMAN). Identifier NCT02642562. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02642562>
 33. Karakas M, Anker S (2017, February 7 – 2021, December). Intravenous Iron in Patients With Systolic Heart Failure and Iron Deficiency to Improve Morbidity & Mortality (FAIR-HF2). Identifier NCT03036462. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03036462>
 34. Mentz RJ, Ambrosy AP, Ezekowitz JA, et al. Randomized placebo-controlled trial of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: rationale and design. *Circ Heart Fail* 2021; 14(5): e008100.

Ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση

Ε. Μαντά
Ε. Σιάφη
Ι. Τσουμπού
Φ.Π. Τατάκης
Χ. Φιλίππου

Μ.Λ. Κουτσομπίνα
Κ. Θωμόπουλος
Δ. Κωνσταντινίδης
Κ. Τσιούφης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί τον συχνότερο αποτρέψιμο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Πληθώρα παραγόντων εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης, με την υπερλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος να διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ιδιοπαθή υπέρταση ξεκινά από το κεντρικό νευρικό σύστημα και στη συνέχεια εδραιώνεται με τη συμβολή χυμικών, μεταβολικών, ανοσολογικών και γενετικών παραγόντων. Η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος καθορίζει όχι μόνο την αρχική αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αλλά και την εμφάνιση των επακόλουθων σταδίων της υπέρτασης, ξεκινώντας από την υπέρταση της νεαρής ηλικίας και προχωρώντας προς τη μέτρια και τελικά πιο σοβαρή υπερτασική κατάσταση και την ανθεκτική υπέρταση. Επίσης, η υπερλειτουργία του συμπαθητικού συστήματος είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση διαφόρων υπερτασικών φαινοτύπων, όπως είναι η μεμονωμένη συστολική υπέρταση των νέων, η υπέρταση λευκής μπλούζας, η συγκεκαλυμμένη υπέρταση, καθώς και τα διαφορετικά προφίλ πτώσης της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου. Η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προάγει, ακόμη, τη βλάβη των οργάνων-στόχων της υπέρτασης. Έχουν μελετηθεί φαρμακευτικές και μη παρεμβάσεις που έχουν ως στόχο τη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης αναφορικά με την ικανότητά τους να αναστέλλουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, παρ' όλο που φαίνεται πως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δεν μπορεί να υποστρέψει πλήρως, παρά τη χρήση οποιασδήποτε αντιυπερτασικής αγωγής πρώτης γραμμής. Η πραγματοποίηση επιπλέον μελετών θα ήταν ωφέλιμη, ώστε να απαντηθούν τα ερωτήματα που παραμένουν σχετικά με τη δυνατότητα ρύθμισης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στο πλαίσιο της θεραπείας της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: αρτηριακή υπέρταση, συμπαθητικό νευρικό σύστημα, στάδια υπέρτασης, φαινότυποι υπέρτασης, βλάβη οργάνων-στόχων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί ένα από τα συχνότερα προβλήματα υγείας της εποχής μας, καθώς προσβάλλει το 35%-40% του ενήλικου πληθυσμού, και μέχρι το 2025 θα επηρεάζει παγκοσμίως περισσότερους από 1,5 δισεκατομμύριο ανθρώπους¹. Η

υπέρταση είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς προκαλεί το 47% των περιστατικών στεφανιαίας νόσου, το 54% των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και το 30% των περιστατικών νεφρικής νόσου τελικού σταδίου².

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Μονάδα Υπέρτασης, Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική ΕΚΠΑ, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Ελένη Μαντά • Λεωφόρος Βασιλίσσης Σοφίας 108, Αθήνα • ΤΚ 11527, Αθήνα • Τηλ.: 6948556263 • E-mail: elenmanta@gmail.com

Η ιδιοπαθής αρτηριακή υπέρταση δημιουργείται όταν δυσλειτουργούν οι μηχανισμοί που έχουν ως ρόλο τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα. Οι παράγοντες που έχουν εμπλακεί στην παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς υπέρτασης είναι ο ενεργοποιημένος άξονας ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, οι διαταραχές μεταξύ αγγειοσυσταλτικών και αγγειοδιασταλτικών παραγόντων, αλλά και το δυσμενές γενετικό υπόστρωμα, το ψυχολογικό στρες, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η υπερβολική πρόσληψη νατρίου³. Επιπλέον, μία από τις περισσότερο μελετημένες πιθανές εξηγήσεις είναι η «νευρογενής υπόθεση της υπέρτασης». Σύμφωνα με αυτήν, στην παθοφυσιολογία της ιδιοπαθούς υπέρτασης εμπλέκεται η διαταραχή της αυτόνομης ρύθμισης της ομοιόστασης της αρτηριακής πίεσης, που συνεπάγεται αναστολή του παρασυμπαθητικού και ταυτόχρονη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁴.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ιδιοπαθή υπέρταση ξεκινά από το κεντρικό νευρικό σύστημα και στη συνέχεια διάφοροι περιφερικοί παράγοντες συνεισφέρουν στη χρόνια αυξημένη αρτηριακή πίεση. Σε αυτούς ανήκουν τα σεοϋποδοχείς της καρδιοπνευμονικής περιοχής και αρτηριακοί χημειοϋποδοχείς οι οποίοι δυσλειτουργούν και έτσι δεν επιτελούν τον φυσιολογικό τους ρόλο που είναι η αναστολή της κεντρικής συμπαθητικής εκροής⁵. Άλλοι παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο είναι εκείνοι που ρυθμίζουν την αγγειακή λειτουργία, όπως το μονοξειδίο του αζώτου, η ενδοθηλίνη και οι δραστικές ρίζες οξυγόνου⁵. Ακόμη μια υπόθεση που εξετάζεται είναι η ψυχοσωματική προέλευση της υπερδιέγερσης⁶. Τέλος, παράγοντες διατροφής ή κοινωνικής συμπεριφοράς, όπως το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ⁷ και η αυξημένη πρόσληψη νατρίου⁸, μπορούν να έχουν σημαντικές συμπαθητικο-διεγερτικές επιδράσεις.

Η συμπαθητική υπερδιέγερση που εμφανίζεται στην υπέρταση επηρεάζεται και από χυμικούς παράγοντες. Ουσίες όπως η αγγειοτενσίνη II και η λεπτίνη φαίνεται να την ενεργοποιούν, ενώ μεταβολικές αλλοιώσεις όπως η υπερινσουλιναϊκή κατάσταση και η σχετική αντίσταση στην ινσουλίνη μπορεί να δρουν ως παράγοντες που την πυροδο-

τούν⁹. Αναφορικά με την ινσουλίνη, έχει φανεί πως έχει άμεση διεγερτική δράση στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, και με αυτόν τον τρόπο οδηγεί στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος. Από την άλλη πλευρά, η ίδια η υπερενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να προάγει την εμφάνιση υπερινσουλιναϊμίας¹⁰. Άλλος μηχανισμός που συμμετέχει είναι η λεπτίνη, της οποίας οι δράσεις στο συμπαθητικό σύστημα οδηγούνται από τη σύνδεσή της στους υποδοχείς λεπτίνης στον υποθάλαμο, με τα επίπεδά της να εμφανίζονται αυξημένα στο πλάσμα των υπέρτασικών ασθενών¹¹.

Η συμπαθητική ενεργοποίηση στην υπέρταση εξαρτάται και από την αλληλεπίδραση με τον άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης. Συγκεκριμένα, η κυκλοφορούσα αγγειοτενσίνη II διεγείρει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με τη δράση της στον εγκέφαλο και με τη διέγερση των συμπαθητικών γαγγλίων και του μυελού των επινεφριδίων¹². Επίσης, έχει δράση στις συμπαθητικές νευρικές απολήξεις, όπου αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης και έτσι διευκολύνει την αδρενεργική νευροδιαβίβαση¹². Ακόμη, η αγγειοτενσίνη II αλληλεπιδρά με τα αντανεκλαστικά των τασεοϋποδοχέων¹². Στην αλληλεπίδραση αυτή φαίνεται πως συμμετέχει και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα που κατανέμεται στους νεφρούς, καθώς η νεφρική συμπαθητική ενεργοποίηση διευκολύνει την απελευθέρωση ρενίνης από την παρασπειραματική συσκευή, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα αλδοστερόνης, κατακράτηση νατρίου και νερού, νεφρική αγγειοσύσπαση και μικροαλβουμινουρία¹³.

Στην ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συμμετέχουν, ακόμη, ανοσοολογικοί και φλεγμονώδεις παράγοντες. Στους ασθενείς με ιδιοπαθή αρτηριακή υπέρταση έχουν παρατηρηθεί υψηλά επίπεδα φλεγμονωδών ουσιών, όπως είναι η CRP, η ιντερλευκίνη 6 και ο παράγοντας TNFα¹³, καθώς και υψηλά επίπεδα μακροφάγων¹⁴, γεγονός που υποδηλώνει ότι η αγγειακή φλεγμονή ίσως έχει ρόλο στην παθοφυσιολογία της νόσου. Φαίνεται, επίσης, πως το ανοσοποιητικό και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα αλληλεπιδρούν αμφίδρομα, με αποτέλεσμα η ενεργοποίηση του ενός συστήματος να μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση του άλλου. Συγκεκριμένα, η αγγειοτενσίνη II προάγει την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, οι οποίες έχουν την ικανότητα

να ρυθμίζουν την εκφόρτιση των συμπαθητικών νευρώνων¹³. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν πως η αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μπορεί να ενεργοποιήσει τα T λεμφοκύτταρα¹⁵. Αυτή η πλευρά της αλληλεπίδρασης υποστηρίζεται και από τη συσχέτιση που έχει βρεθεί μεταξύ της νορεπινεφρίνης πλάσματος και της ιντερλευκίνης 6 που παράγεται από τα T λεμφοκύτταρα, καθώς και μεταξύ της νορεπινεφρίνης πλάσματος και του παράγοντα TNFa που παράγεται από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα¹⁶. Ακόμη, φαίνεται πως η χρόνια ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος πιθανόν να μεταβάλλει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, μέσω της απευαισθητοποίησης των β2 αδρενεργικών υποδοχέων των λεμφοκυττάρων¹⁶. Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις πως συμβολή στην ιδιοπαθή υπέρταση, αλλά και ειδικότερα στην ανθεκτική υπέρταση και την προεκλαμψία, έχουν αυτο-αντισώματα που στρέφονται εναντίον υποδοχέων του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, συγκεκριμένα εναντίον των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης τύπου 1, αλλά και εναντίον των α1 αδρενεργικών υποδοχέων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁵.

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα πάνω στη νευρογενή προέλευση της αρτηριακής υπέρτασης έχει προσφέρει νέα δεδομένα, καθώς υπάρχουν στοιχεία πως γενετικοί παράγοντες συμμετέχουν τόσο στην ανάπτυξη της υπέρτασης όσο και στην εκδήλωση συγκεκριμένων υπερτασικών φαινοτύπων¹⁴. Από μελέτες έχει φανεί πως μεταλλάξεις μεμονωμένων γονιδίων εμπλέκονται στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, στη λειτουργικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά και στην καρδιαγγειακή απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού στο στρες¹⁷. Ένα τέτοιο γονίδιο είναι αυτό που κωδικοποιεί τη φωσδουκίνη, η οποία ρυθμίζει την απόκριση του αδρενεργικού συστήματος και της αρτηριακής πίεσης στο στρες μέσω της ρύθμισης μιας G πρωτεΐνης¹⁸. Επίσης, μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα μελανοκορτίνης 4 έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης. Τα άτομα που παρουσιάζουν ανεπάρκεια αυτού του υποδοχέα εμφανίζουν χαμηλές τιμές αρτηριακής πίεσης, σε συνδυασμό με χαμηλή δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος¹⁹. Ακόμη, πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί τον α1 αδρενεργικό υποδοχέα έχουν βρεθεί

σε ασθενείς που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση σε συνδυασμό με μεταβολικό σύνδρομο, με υποκειμένη αιτία την υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος²⁰.

ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΕΚΦΑΝΣΕΙΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Διαφορετικές κλινικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αυξημένη αρτηριακή πίεση έχουν συσχετιστεί με την υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα, η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού έχει αναγνωριστεί τόσο στη συστολο-διαστολική όσο και στη μεμονωμένη συστολική υπέρταση, στην υπέρταση των ηλικιωμένων, στην υπέρταση που επάγεται από την κύηση και στην εκλαμψία, στις διαταραχές του προφίλ πτώσης της αρτηριακής πίεσης τη νύχτα, καθώς και στους φαινοτύπους της συγκεκριμένης υπέρτασης και της υπέρτασης λευκής μπλούζας⁹. Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι πως η συμπαθητική υπερδραστηριότητα που εμφανίζεται στην υπέρταση είναι ένα σχεδόν γενικευμένο φαινόμενο, που επιδρά στο σύνολο του καρδιαγγειακού συστήματος και λαμβάνει χώρα ανεξάρτητα από τις επακόλουθες καταστάσεις που σχετίζονται με την αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁴. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των ερευνών κατέδειξε πως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της ιδιοπαθούς υπέρτασης, καθώς δεν έχουν βρεθεί αντίστοιχα δεδομένα για τη δευτεροπαθή υπέρταση⁹.

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε ξεχωριστά σε κάθε μία από τις εκφάνσεις της νόσου της αρτηριακής υπέρτασης στις οποίες φαίνεται να έχει κυρίαρχο ρόλο η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

Στάδια αρτηριακής υπέρτασης

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος αποτελεί ένα πρώιμο φαινόμενο στην κλινική πορεία της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης και εντοπίζεται σε όλα τα στάδια της νόσου. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συμμετέχει τόσο στην αρχική αύξηση της αρτηριακής πίεσης στα πρώιμα κλινικά στάδια, όσο και στη διατήρηση αυτής της ανόδου της αρτηριακής πίεσης με την πάροδο των ετών¹⁷. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν πως συμπαθητική υπερδιέγερση εμφανίζεται σε άτομα με οικογενειακό ιστο-

ρικό υπέρτασης τα οποία έχουν προδιάθεση να αναπτύξουν υπέρταση λόγω γενετικού υπόβαθρου, πριν ακόμα καταστεί ανιχνεύσιμη η απορρύθμιση της πίεσης σε αυτά τα άτομα⁶.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει πως η συμπαθητική ενεργοποίηση ακολουθεί την εξέλιξη της νόσου της αρτηριακής υπέρτασης. Φαίνεται πως όσο αναπτύσσονται τα κλινικά στάδια, ξεκινώντας από τη φυσιολογική αρτηριακή πίεση και προχωρώντας προς την προϋπέρταση και τελικά την υπέρταση, τόσο αυξάνεται η παρατηρούμενη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁴. Επιπροσθέτως, φαίνεται πως στους υπερτασικούς ασθενείς η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και το μέγεθος της αύξησης της αρτηριακής πίεσης κινούνται παράλληλα, καθώς όσο υψηλότερη είναι η αρτηριακή πίεση, τόσο μεγαλύτερη είναι η διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁹. Το συμπέρασμα το οποίο προκύπτει είναι πως η υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ακολουθεί την πορεία της αρτηριακής υπέρτασης, καθώς ανιχνεύεται σε όλο και μεγαλύτερο βαθμό από την οριακή έως και την ήπια, μέτρια και τελικά πιο σοβαρή αρτηριακή υπέρταση.

Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και ηλικία

Το επίπεδο της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος σχετίζεται αντιστρόφως με την ηλικία των υπερτασικών ασθενών, ενώ βρίσκεται πάντα σε συνάρτηση με το στάδιο της υπέρτασης. Τα περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν ότι στα πρώιμα στάδια της υπέρτασης υπάρχει έντονη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, και αυτό ισχύει κυρίως για τους νεαρούς ασθενείς. Πιο αναλυτικά, μελέτες σε νεαρά άτομα με οριακά αυξημένη αρτηριακή πίεση έδειξαν πως οι νέοι αυτοί άνθρωποι είχαν αυξημένη καρδιακή συχνότητα, η οποία συσχετίστηκε με αυξημένα επίπεδα νορεπινεφρίνης στο πλάσμα²¹. Το συμπέρασμα αυτό για τη συμπαθητική υπερδραστηριότητα που λαμβάνει χώρα στους νέους υπερτασικούς ασθενείς επιβεβαιώνεται και από μελέτες που χρησιμοποιούν περισσότερο αξιόπιστες τεχνικές εκτίμησης της δραστηριότητας του νευρικού συστήματος, όπως είναι η μικρονευρογραφία²². Φαίνεται, ακόμη, πως η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προηγείται της αύξησης της αρτηριακής πίεσης, καθώς μελέτες και πάλι σε νεαρούς ενήλικες με ταχυκαρδία ηρεμίας δείχνουν πως αυτοί οι νέοι

είναι πιο επιρρεπείς στο να εμφανίσουν αυξημένα επίπεδα αρτηριακής πίεσης με την πάροδο των ετών, σε σύγκριση με τα άτομα που έχουν φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό²³.

Μεμονωμένη συστολική υπέρταση

Η μεμονωμένη συστολική υπέρταση είναι ένας υπερτασικός φαινότυπος που εμφανίζεται συχνότερα στους ηλικιωμένους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς, ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που εμπλέκεται είναι η αυξημένη αρτηριακή σκληρότητα, σε συνδυασμό με την εμφάνιση διαταραγμένης κοιλιο-αορτικής σύζευξης και αυξημένων περιφερικών αντιστάσεων²⁴. Στους ασθενείς προχωρημένης ηλικίας, λοιπόν, είναι υποβαθμισμένος ο ρόλος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης.

Μεμονωμένη συστολική υπέρταση μπορεί να εμφανιστεί και σε νέους ασθενείς. Σε αυτήν την περίπτωση, ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός είναι η αυξημένη καρδιακή παροχή, που έρχεται ως συνέπεια της ενισχυμένης δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, σε συνδυασμό με την ελαστικότητα του αρτηριακού δικτύου²⁵. Επομένως, η μεμονωμένη συστολική υπέρταση των νέων μπορεί να εμφανίζεται ως ένα πρώιμο κλινικό στάδιο αρτηριακής υπέρτασης, που προκαλείται από την υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος. Μια τέτοια κατάσταση, άλλωστε, χαρακτηρίζει τους υπερτασικούς ασθενείς νεαρής ηλικίας, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, και μπορούμε να πούμε ότι προηγείται της εμφάνισης συστολο-διαστολικής αρτηριακής υπέρτασης, στην εγκαθίδρυση της οποίας θα συνεισφέρουν και οι αυξημένες περιφερικές αγγειακές αντιστάσεις που αναπτύσσονται με την πάροδο των ετών.

Υπέρταση λευκής μπλούζας

Η υπέρταση λευκής μπλούζας, το φαινόμενο δηλαδή κατά το οποίο ο εξεταζόμενος εμφανίζει υπέρταση κατά τη μέτρηση της αρτηριακής πίεσης μόνο στο ιατρείο και όχι στις μετρήσεις της πίεσης στο σπίτι ή στην 24-ωρη περιπατητική καταγραφή, εμφανίζεται έως και στο 40% των ατόμων που παρουσιάζουν υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο¹. Η επίδραση της λευκής μπλούζας παρατηρείται σε όλα τα στάδια της αρτηριακής υπέρτασης, αλλά το φαινόμενο έχει μεγαλύτερο επιπολασμό στους ασθενείς με υπέρταση σταδίου Ι¹. Από πολυάριθμες μελέτες

έχει προκύψει ότι τα άτομα αυτά εμφανίζουν σχετικά αυξημένο μακροπρόθεσμο καρδιαγγειακό κίνδυνο, γεγονός που πιθανότατα εξηγείται από το ότι οι τιμές αρτηριακής πίεσης ιατρείου αυτών των ατόμων είναι μεν φυσιολογικές, αλλά υψηλότερες από εκείνες των ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση εντός και εκτός ιατρείου¹.

Η παθοφυσιολογία της υπέρτασης λευκής μπλούζας δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Η υπερδραστικότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, ωστόσο, φαίνεται να συμβάλλει σημαντικά στη δημιουργία αυτού του υπερτασικού φαινοτύπου. Αποτέλεσμα της συμπαθητικής διέγερσης είναι η αυξημένη ευαισθησία και υπερανταπόκριση του ατόμου σε συναισθηματικά και άλλα εξωτερικά ερεθίσματα, με αποτέλεσμα τις εκρήξεις αύξησης της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο²⁶. Αξίζει να σημειωθεί ότι η υπερδιέγερση του συμπαθητικού συστήματος που παρατηρείται στην υπέρταση λευκής μπλούζας είναι μεν σημαντική, αλλά παραμένει σε χαμηλότερα επίπεδα από εκείνη που παρατηρείται στους ασθενείς με εγκατεστημένη αρτηριακή υπέρταση^{27,28}.

Συγκεκαλυμμένη υπέρταση

Η συγκεκαλυμμένη υπέρταση, κατά την οποία οι ασθενείς έχουν υψηλές τιμές αρτηριακής πίεσης εκτός ιατρείου οι οποίες κατά την εξέταση από τον ιατρό εμφανίζονται εντός των φυσιολογικών ορίων, είναι ένας φαινότυπος που εμφανίζεται στο 15% των ασθενών με φυσιολογική αρτηριακή πίεση στις μετρήσεις του ιατρείου¹. Ο φαινότυπος αυτός απαντά συχνότερα σε άνδρες ασθενείς νεαρής ηλικίας και σχετίζεται με το κάπνισμα, την κατανάλωση αλκοόλ και τα επίπεδα του άγχους¹. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στους ασθενείς με συγκεκαλυμμένη υπέρταση εμφανίζεται σημαντικά μεγαλύτερος σε σύγκριση με εκείνον των ατόμων με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, ενώ προσομοιάζει ή και ξεπερνά εκείνον των ασθενών με αρτηριακή υπέρταση σταδίου I¹.

Η συμπαθητική υπερδραστικότητα έχει αποδειχθεί πως διαδραματίζει κυρίαρχο ρόλο στη δημιουργία αυτού του φαινομένου²⁹. Μάλιστα, η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στη συγκεκαλυμμένη υπέρταση είναι πιο έντονη από εκείνη που παρατηρείται στην υπέρταση λευκής μπλούζας και είναι αντίστοιχη με εκείνη που χαρακτηρίζει την ιδιοπαθή υπέρταση²⁹. Μπορεί, επίσης, να υποτεθεί πως το διεγερμένο συμπαθητικό νευ-

ρικό σύστημα είναι το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της εμφάνισης τόσο της συγκεκαλυμμένης υπέρτασης, όσο και των συννοσηροτήτων που χαρακτηρίζουν αυτούς τους ασθενείς, όπως η δυσλιπιδαιμία, οι διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης και οι βλάβες οργάνων-στόχων της υπέρτασης¹.

Ανθεκτική υπέρταση

Η ανθεκτική υπέρταση αποτελεί την πιο σοβαρή και προχωρημένη έκφανση της αρτηριακής υπέρτασης. Ορίζεται ως η υπέρταση που παραμένει αρρυθμιστη παρά τη λήψη της βέλτιστης αντιυπερτασικής αγωγής, η οποία θα πρέπει να περιλαμβάνει παρεμβάσεις στον τρόπο ζωής και αγωγή με τις μέγιστες ανεκτές δόσεις τουλάχιστον τριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, στα οποία συμπεριλαμβάνονται ένας ανταγωνιστής του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ένας ανταγωνιστής διαύλων ασβεστίου και ένα διουρητικό, σε ασθενείς στους οποίους έχει επιβεβαιωθεί η συμμόρφωση στη θεραπεία¹. Ο επιπολασμός της ανθεκτικής υπέρτασης είναι σχετικά χαμηλός, και αφορά λιγότερο από το 10% των υπό θεραπεία υπερτασικών ασθενών¹. Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος αυτών των ασθενών είναι ιδιαίτερα υψηλός, καθώς πολυάριθμες μελέτες έχουν συσχετίσει την ύπαρξη της ανθεκτικής υπέρτασης με την εμφάνιση πρόωρων καρδιαγγειακών συμβαμάτων³⁰.

Στην παθοφυσιολογία της αρτηριακής υπέρτασης που αντιστέκεται στη θεραπεία εμπλέκονται πολλαπλοί μηχανισμοί. Οι τρεις βασικοί άξονες αφορούν την υπερφόρτιση όγκου, τις αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και την ενεργοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης³¹. Επιπλέον ρόλο φαίνεται να έχουν η προχωρημένη ηλικία, η υπνική άπνοια και η παχυσαρκία, καθώς αυτές οι καταστάσεις απαντούν συχνά στους συγκεκαλυμμένους ασθενείς³¹. Παράλληλα με αυτούς τους μηχανισμούς, στην ανθεκτική υπέρταση το συμπαθητικό νευρικό σύστημα παρουσιάζει έντονη διέγερση, καθώς συνοδεύει κάθε μία από τις συννοσηρότητες αυτών των ασθενών, όπως έχει ήδη αναφερθεί³¹. Μελέτες, μάλιστα, έχουν δείξει πως οι ασθενείς με ανθεκτική υπέρταση παρουσιάζουν ενίσχυση της συμπαθητικής ενεργοποίησης έως και 50% πάνω από εκείνη που εμφανίζεται στην ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση, και αυτή η ενίσχυση σχετίστηκε με την εμφάνιση δυσλειτουργίας των αντανεκλαστικών των τασεοϋποδοχέων³². Επομένως, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα κατέχει κρί-

σιμο ρόλο στην ανάπτυξη και διατήρηση της ανθεκτικής υπέρτασης, τόσο μέσω της επίδρασης που έχει στις συνοδές νοσολογικές οντότητες από τις οποίες πάσχουν αυτά τα άτομα, όσο και με πληθώρα άλλων μηχανισμών.

Συμπαθητικό νευρικό σύστημα και 24ωρες διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης

Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, μέσω διαταραχής της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων, φαίνεται να σχετίζεται και με τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης καθ' όλο το 24ωρο. Φυσιολογικά, παρατηρείται απόσυρση της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια του ύπνου, οπότε παρατηρείται πτώση της αρτηριακής πίεσης τη νύχτα (φαινόμενο dipping)³³. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα άτομα με αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζονται από διεγερμένο συμπαθητικό σύστημα καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, ακόμα και αν παρουσιάζουν το φαινόμενο dipping. Οι υπερτασικοί ασθενείς που δεν εμφανίζουν αυτήν την πτώση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι non dippers, έχουν πιο διεγερμένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα σε σχέση με τα νορμοτασικά άτομα, χωρίς όμως να έχουν μεγάλη διαφορά στη διεγερση του συμπαθητικού σε σχέση με τους υπερτασικούς που παρουσιάζουν το φαινόμενο dipping⁹. Η μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, όμως, παρατηρείται στους ασθενείς που εμφανίζουν αύξηση της αρτηριακής πίεσης τη νύχτα, τους επονομαζόμενους reverse dippers⁹. Αξίζει να σημειωθεί ότι η έλλειψη πτώσης αλλά κυρίως η αύξηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου, δηλαδή τα φαινόμενα non dipping και reverse dipping αντίστοιχα, έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση αυξημένης καρδιαγγειακής και νεφρικής νοσηρότητας, καθώς τα άτομα αυτά φαίνεται να πάσχουν συχνότερα από υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και από νεφρική βλάβη που εκδηλώνεται με πρωτεϊνουρία³⁴.

Το συμπέρασμα που προκύπτει είναι πως στην αρτηριακή υπέρταση η μεγαλύτερη ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος πιθανότατα συμμετέχει στον καθορισμό του μοτίβου της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης, και επιπλέον οδηγεί σε μειωμένη πιθανότητα πτώσης της αρτηριακής πίεσης κατά τη διάρκεια του ύπνου³⁵. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως διάφορες μέθοδοι που έχουν ως

στόχο τη μείωση της συμπαθητικής ενεργοποίησης θα μπορούσαν να περιορίσουν αυτή τη μεταβλητότητα της αρτηριακής πίεσης³⁶. Για παράδειγμα, η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών είναι μια τέτοια μέθοδος και φαίνεται να έχει αποτέλεσμα στον έλεγχο της 24ωρης μεταβλητότητας της αρτηριακής πίεσης^{37,38}.

ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΒΛΑΒΗ ΟΡΓΑΝΩΝ-ΣΤΟΧΩΝ

Η υπερδιέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος συμβάλλει σημαντικά στην προαγωγή της βλάβης των οργάνων-στόχων της υπέρτασης. Αυτή η υπερδραστηριότητα προάγει τόσο τη δημιουργία όσο και την εξέλιξη δομικών και λειτουργικών αλλοιώσεων της καρδιάς και των αγγείων, ανεξάρτητα από τα επίπεδα αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Τέτοιες αλλοιώσεις είναι η υπερτροφία η αναδιαμόρφωση (remodeling) του τοιχώματος των αρτηριών μικρής αντίστασης, η μείωση της διατασιμότητας των τοιχωμάτων των μεγάλων αρτηριών και η υπερτροφία της αριστερής κοιλίας³⁹. Στον αντίποδα, το μέγεθος της ενεργοποίησης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος ενισχύεται όταν η αρτηριακή υπέρταση φτάνει να περιπλέκεται από την εμφάνιση βλάβης οργάνων-στόχων⁴.

Υπάρχουν, ακόμη, δεδομένα που εμπλέκουν τη συμπαθητική υπερδραστηριότητα με την παθοφυσιολογία των συννοσηροτήτων που εμφανίζουν οι ασθενείς που πάσχουν από αρτηριακή υπέρταση. Φαίνεται πως οι συμπαθητικοί νευροδιαβιβαστές επηρεάζουν δυσμενώς τον μεταβολισμό της χοληστερόλης και τη σύνθεση των λιπιδίων, προάγοντας έτσι την αθηρωμάτωση⁴. Ακόμη, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα συμμετέχει στην εμφάνιση μεταβολικών διαταραχών που συχνά συνοδεύουν την ανάπτυξη της αρτηριακής υπέρτασης, μέσω πυροδότησης μιας κατάστασης αντίστασης στην ινσουλίνη, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως⁴⁰.

Επίσης, η δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στους νεφρούς ενισχύει τις δυσμενείς επιδράσεις της υψηλής αρτηριακής πίεσης σε αυτά τα όργανα. Η ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος λαμβάνει χώρα τόσο στις πρώιμες μορφές της χρόνιας νεφρικής νόσου⁴¹, όσο και στα τελικά στάδιά της, καθώς έχει βρεθεί εξεσημασμένη συμπαθητική υπερδιέγερση στους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου⁹. Οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί με τους

οποίους το συμπαθητικό νευρικό σύστημα προάγει τη νεφρική βλάβη στους ασθενείς με αρτηριακή υπέρταση δεν έχουν καθοριστεί πλήρως, αν και υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν πως η νεφρική βλάβη ξεκινά από νευρικά σήματα που μεταφέρονται από το κεντρικό συμπαθητικό νευρικό σύστημα στους νεφρούς μέσω των αισθητήριων νεφρικών νευρών⁴¹. Αυτό που, επίσης, προκύπτει από μελέτες είναι ότι το υπερενεργοποιημένο συμπαθητικό νευρικό σύστημα προκαλεί την αύξηση της νεφρικής επαναρρόφησης νατρίου, με αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση της αρτηριακής πίεσης⁴⁰. Από την άλλη πλευρά, παράγοντες όπως η νεφρική ισχαιμία και η νεφρική βλάβη που επάγονται από την υπέρταση συμβάλλουν στη διαρκή ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, μέσω της έκκρισης αδενοσίνης, η οποία ενεργοποιεί τους νευρώνες, αλλά και μέσω της ενεργοποίησης του άξονα ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης, που θα οδηγήσει σε αύξηση των επιπέδων της αγγειοστενσίνης II⁴¹.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΝ ΣΤΟ ΣΥΜΠΑΘΗΤΙΚΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Όπως περιεγράφη στα ανωτέρω τμήματα αυτής της ανασκόπησης, η υπερενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος προάγει την εξέλιξη της υπερτασικής κατάστασης, αλλά και των επιπλοκών αυτής. Για τον λόγο αυτό, η ρύθμιση του συμπαθητικού συστήματος ίσως θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο των θεραπευτικών παρεμβάσεων που υιοθετούνται από ασθενείς και ιατρούς στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης.

Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Ξεκινώντας από τις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, τόσο η σωματική άσκηση όσο και η μείωση του σωματικού βάρους έχει βρεθεί πως αναστέλλουν τη δράση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με αποτέλεσμα την επίτευξη ελέγχου της αρτηριακής πίεσης στα πρώτα στάδια της υπέρτασης^{42,43}. Από την άλλη πλευρά, η υιοθέτηση από τους υπερτασικούς ασθενείς μιας διατροφής που χαρακτηρίζεται από χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο, γεγονός που αποτελεί σταθερή σύσταση των ιατρών για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, πιθανόν να αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα περαιτέρω διέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος⁸. Ο κύριος μηχανισμός πίσω από αυτήν την αντίδρα-

ση του οργανισμού στον περιορισμό της πρόσληψης νατρίου είναι η πρόκληση βλάβης στο αντανακλαστικό του τασεοϋποδοχέα, με αποτέλεσμα τη μείωση της ικανότητας αυτού να συγκρατεί τον τόνο του νευρικού συστήματος και έτσι να ρυθμίζει την ομοιοστάση της αρτηριακής πίεσης⁸. Επιπλέον σχετικοί μηχανισμοί είναι η ανάπτυξη μιας κατάστασης αντίστασης στην ινσουλίνη, η οποία προκύπτει από τη μείωση των επιπέδων νατρίου στον οργανισμό⁴⁴, αλλά και η μείωση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, γεγονός που θα επηρεάσει τους καρδιοπνευμονικούς τασεοϋποδοχείς⁸.

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Τα περισσότερα αντιυπερτασικά σκευάσματα έχουν δράση στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Φαρμακευτικές ουσίες που ασκούν έντονη αναστολή του συμπαθητικού συστήματος είναι τα κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά φάρμακα και οι αποκλειστές των β αδρενεργικών υποδοχέων. Οι κεντρικώς δρώσες αντιυπερτασικές ουσίες, όπως είναι η κλονιδίνη και η α-μεθυλντόπα, αναστέλλουν τόσο την κεντρική συμπαθητική εκροή, όσο και τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην καρδιά και στην περιφέρεια⁴⁵. Παρόμοια δράση έχουν και οι β αποκλειστές, οι οποίοι έχουν ιδιαίτερα έντονη ανασταλτική δράση στο κεντρικό και το καρδιακό συμπαθητικό νευρικό σύστημα, και λιγότερο στο περιφερικό⁴⁶. Τα αντιυπερτασικά φάρμακα που αναστέλλουν τον άξονα ρενίνης-αγγειοστενσίνης-αλδοστερόνης, δηλαδή οι αναστολείς του μετατροπικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοστενσίνης II, μειώνουν επίσης τη συμπαθητική δραστηριότητα, σε μικρότερο βαθμό από τις κατηγορίες φαρμάκων που αναφέρθηκαν προηγουμένως^{47,48}. Το ίδιο συμβαίνει και με τους ανταγωνιστές αλδοστερόνης. Ο υπεύθυνος μηχανισμός με τον οποίο αυτή η κατηγορία φαρμάκων οδηγεί σε αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος δεν είναι πλήρως ξεκάθαρος, παρ' όλο που στο παρελθόν είχε θεωρηθεί πως οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης οδηγούν σε αύξηση της ευαισθησίας των αρτηριακών τασεοϋποδοχέων, με αποτέλεσμα την αναστολή του συμπαθητικού συστήματος⁴⁹.

Άλλες αντιυπερτασικές ουσίες έχουν σε γενικές γραμμές ουδέτερες επιδράσεις στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Τέτοιες ουσίες είναι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου της τάξης των διυδροπυρι-

δινών μακράς δράσης⁵⁰. Αξίζει να σημειωθεί πως οι ουσίες αυτές πιθανόν εμφανίζουν διαφορές μεταξύ τους αναφορικά με τη δράση τους στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Θεωρείται πως αυτές οι διαφορές καθορίζονται από τη διαφορετική λιποφιλικότητα που εμφανίζει κάθε μία από αυτές τις ενώσεις, και επομένως από τη διαφορά που εμφανίζουν στη διέλευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού⁵⁰.

Ωστόσο, ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν δυσμενείς συμπαθητικοδιεγερτικές επιδράσεις. Σε αυτήν την κατηγορία ανήκουν οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου της τάξης των διυδροπυριδινών βραχείας δράσης, οι οποίοι μπορεί να ενισχύσουν τη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος είτε αμέσως μετά τη λήψη του φαρμάκου, είτε μετά από παρατεταμένη χορήγηση⁵¹. Ο υπεύθυνος μηχανισμός πίσω από την ενισχυτική δράση αυτών των φαρμάκων φαίνεται να είναι η επαγόμενη από αυτούς αγγειοδιαστολή, που οδηγεί στην ενεργοποίηση του αρτηριακού αντανακλαστικού του τασεοϋποδοχέα, με αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας πυροδότησης των συμπαθητικών νευρών⁵¹. Επίσης, έχει επιβεβαιωθεί η ιδιότητα των διουρητικών να διεγείρουν το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Αυτό ισχύει κυρίως για τη χλωροθαλιδόνη⁵² και τα θειαζιδικά διουρητικά⁴⁸. Θεωρείται ότι η συμπαθητικοδιέγερση που ασκούν τα διουρητικά προκύπτει από τις μεταβολικές διαταραχές που δημιουργούνται από τη χρήση τους, όπως είναι η υπερουλιναίμια και η αντίσταση στην ινσουλίνη^{52,53}.

Συμπερασματικά, οι διαφορετικές κατηγορίες αντιυπερτασικής αγωγής έχουν διαφορετική επίδραση στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Σε κάθε περίπτωση όμως, ακόμα και επί χρήσης των αντιυπερτασικών φαρμάκων που αναστέλλουν τη λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, καμία αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή, είτε σε μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό, δεν μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη υποστρόφη της υπερδιέγερσης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζει τους υπερτασικούς ασθενείς⁵⁰.

Επεμβατικές παρεμβάσεις

Οι προσπάθειες για την επεμβατική αντιμετώπιση της υπέρτασης έχουν ξεκινήσει σχεδόν πριν από έναν αιώνα, όταν ακόμη υπήρχε απλώς ισχυρή υποψία για τον ρόλο που διαδραματίζει το συμπαθητικό νευρικό σύστημα στην αρτηριακή υπέρταση. Στο παρελθόν, η τεχνική αφορούσε στη χειρουργική συ-

μπαθεκτομή σε επιλεγμένους ασθενείς, διαδικασία που ήταν εξαιρετικά δύσκολη και με αμφίβολα αποτελέσματα^{54,55}. Στις μέρες μας, η διακαθετηριακή απονεύρωση των απολήξεων του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που βρίσκονται πέριξ των νεφρικών αρτηριών έχει αποδείξει, μέσα από ορθά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, ότι μειώνει αποτελεσματικά και με ασφάλεια την αρτηριακή πίεση^{56,57}. Η απονεύρωση των νεφρικών αρτηριών έχει φανεί πως μειώνει τον ρυθμό διάχυσης της νοραδρεναλίνης τόσο στους νεφρούς όσο και σε ολόκληρο τον οργανισμό, υποδηλώνοντας έτσι πως η επεμβατική αυτή παρέμβαση επηρεάζει το σύνολο του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, και όχι μόνο εκείνο το τμήμα του που κατανέμεται στους νεφρούς⁵⁸. Το παραπάνω συμπέρασμα υποστηρίζεται και από μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε μικρές σειρές υπερτασικών ασθενών, στους οποίους έχει διαπιστωθεί πως η νεφρική απονεύρωση οδηγεί σε μείωση της μυϊκής συμπαθητικής νευρικής δραστηριότητας, η οποία αποτελεί έναν αρκετά αξιόπιστο δείκτη της ολικής συμπαθητικής δραστηριότητας που χαρακτηρίζει έναν ανθρώπινο οργανισμό^{59,60}.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συμπερασματικά, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα κατέχει έναν εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της ιδιοπαθούς αρτηριακής υπέρτασης, καθώς είναι παρόν σε κάθε στάδιο αυτής και συμμετέχει στην εκδήλωση των περισσότερων υπερτασικών φαινοτύπων και των επιπλοκών της νόσου. Η ρύθμιση της συμπαθητικής υπερδιέγερσης μέσω των υγεινοδιατηρητικών παρεμβάσεων έχει αποδείξει το προγνωστικό της όφελος στους υπερτασικούς ασθενείς, ενώ η χρήση των β αποκλειστών έχει αποδειγμένο όφελος σε επίπεδο δευτερογενούς πρόληψης. Απαιτείται, ωστόσο, η πραγματοποίηση περισσότερων μελετών, οι οποίες θα δώσουν απαντήσεις στα ερωτήματα που δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί, και τα οποία αφορούν κυρίως το προγνωστικό όφελος και τη διάρκεια των ωφέλιμων επιδράσεων που προκύπτουν από την αναστολή του συμπαθητικού νευρικού συστήματος μέσω των φαρμακευτικών και επεμβατικών παρεμβάσεων που ακολουθούνται στο πλαίσιο της αντιμετώπισης της αρτηριακής υπέρτασης.

SUMMARY

E. Manta, E. Siafi, I. Tsoumpou, F.P. Tatakis, C. Filipou, M.L. Koutsompina, C. Thomopoulos, D. Konstantinidis, C. Tsioufis

The role of the sympathetic nervous system in essential arterial hypertension

Arterial Hypertension 2023; 32: 28-38.

Arterial hypertension is the most common preventable risk factor for cardiovascular diseases. A multitude of factors are involved in the pathophysiology of this disease, and the hyperfunction of the sympathetic nervous system plays a dominant role. The activation of the sympathetic nervous system in the context of essential arterial hypertension is initiated by the central nervous system and then established by the contribution of humoral, metabolic, immunological and genetic factors. The hyperactivity of the sympathetic nervous system determines not only the initial rise in blood pressure, but also the occurrence of the subsequent stages of hypertension, starting with the hypertension of young adults and progressing to moderate and finally more severe hypertension and the resistant hypertension. Also, the sympathetic hyperfunction is responsible for the appearance of various hypertensive phenotypes, such as isolated systolic hypertension of the young, white-coat hypertension, masked hypertension, as well as the different profiles of blood pressure fall during sleep. The hyperfunction of the sympathetic nervous system even promotes damage to the organs targeted by hypertension. Pharmaceutical and non-pharmaceutical interventions aimed at the regulation of arterial hypertension were studied with respect to their ability to inhibit the sympathetic nervous system. The results are encouraging, although it seems that the hyperactivity of the sympathetic nervous system cannot be completely reversed, despite the use of any first-line antihypertensive treatment. It would be beneficial to conduct additional studies to answer the remaining questions about the potential for sympathetic nervous system modulation for the treatment of essential arterial hypertension.

Key-words: arterial hypertension, sympathetic nervous system, hypertension stages, hypertension phenotypes, target-organ damage.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2018; 36(12): 2284-309.
- Olsen MH, Angell SY, Asma S, et al. A call to action and a lifecourse strategy to address the global burden of raised blood pressure on current and future generations: the Lancet Commission on hypertension. *Lancet* 2016; 388(10060): 2665-712.
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA. Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 2003; 139(9): 761-76.
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F. The 'neuroadrenergic hypothesis' in hypertension: current evidence. *Exp Physiol* 2010; 95(5): 581-6.
- Seravalle G, Grassi G. Sympathetic nervous system and hypertension: New evidences. *Auton Neurosci* 2022; 238: 102954.
- Ferrier C, Cox H, Esler M. Elevated total body noradrenaline spillover in normotensive members of hypertensive families. *Clin Sci (Lond)* 1993; 84(2): 225-30.
- van de Borne P, Mark AL, Montano N, Mion D, Somers VK. Effects of alcohol on sympathetic activity, hemodynamics, and chemoreflex sensitivity. *Hypertension* 1997; 29(6): 1278-83.
- Grassi G, Dell'Oro R, Seravalle G, Foglia G, Trevano FQ, Mancia G. Short- and long-term neuroadrenergic effects of moderate dietary sodium restriction in essential hypertension. *Circulation* 2002; 106(15): 1957-61.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54(4): 690-7.
- Lembo G, Napoli R, Capaldo B, et al. Abnormal sympathetic overactivity evoked by insulin in the skeletal muscle of patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1992; 90(1): 24-9.
- Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, et al. Leptin interacts with heart rate but not sympathetic nerve traffic in healthy male subjects. *J Hypertens* 2001; 19(6): 1089-94.
- Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992; 262(6 Pt 1): E763-78.
- Fisher JP, Paton JF. The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension. *J Hum Hypertens* 2012; 26(8): 463-75.
- Grassi G. The sympathetic nervous system in hypertension: roadmap update of a long journey. *Am J Hypertens* 2021; 34(12): 1247-54.
- Marvar PJ, Thabet SR, Guzik TJ, et al. Central and peripheral mechanisms of T-lymphocyte activation and vascular inflammation produced by angiotensin II-induced hypertension. *Circ Res.* 2010; 107(2): 263-70.
- Werdan K. The activated immune system in congestive heart failure – from dropsy to the cytokine paradigm. *J Intern Med* 1998; 243(2): 87-92.
- Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens* 2010; 23(10): 1052-60.
- Beetz N, Harrison MD, Brede M, et al. Phosducin influences sympathetic activity and prevents stress-induced hypertension in humans and mice. *J Clin Invest* 2009; 119(12): 3597-612.
- Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, et al. Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *N Engl J Med* 2009; 360(1): 44-52.
- Grassi G, Padmanabhan S, Menni C, et al. Association between ADRA1A gene and the metabolic syndrome: candidate genes and functional counterpart in the PA-MELA population. *J Hypertens* 2011; 29(6): 1121-7.

21. Julius S, Krause L, Schork NJ, et al. Hyperkinetic borderline hypertension in Tecumseh, Michigan. *J Hypertens* 1991; 9(1): 77-84.
22. Floras JS, Hara K. Sympathoneural and haemodynamic characteristics of young subjects with mild essential hypertension. *J Hypertens* 1993; 11(6): 647-55.
23. Grassi G, Mark A, Esler M. The sympathetic nervous system alterations in human hypertension. *Circ Res* 2015; 116(6): 976-90.
24. Messerli FH, Frohlich ED, Suarez DH, et al. Borderline hypertension: relationship between age, hemodynamics and circulating catecholamines. *Circulation* 1981; 64(4): 760-4.
25. Yano Y, Lloyd-Jones DM. Isolated systolic hypertension in young and middle-aged adults. *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(11):78.
26. Grassi G, Turri C, Vailati S, Dell'Oro R, Mancia G. Muscle and skin sympathetic nerve traffic during the "white-coat" effect. *Circulation* 1999; 100(3): 222-5.
27. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(1): 126-32.
28. Smith PA, Graham LN, Mackintosh AF, Stoker JB, Mary DA. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17(3): 217-22.
29. Grassi G, Seravalle G, Trevano FQ, et al. Neurogenic abnormalities in masked hypertension. *Hypertension* 2007; 50(3): 537-42.
30. Lamirault G, Artifoni M, Daniel M, Barber-Chamoux N, Nantes University Hospital Working Group On Hypertension. Resistant hypertension: novel insights. *Curr Hypertens Rev* 2020; 16(1): 61-72.
31. Tsioufis C, Kordalis A, Flessas D, et al. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system. *Int J Hypertens* 2011; 2011: 642416.
32. Grassi G, Seravalle G, Brambilla G, et al. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. *Int J Cardiol* 2014; 177(3): 1020-5.
33. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000; 35(7 Suppl 4): S15-9.
34. Vij R, Peixoto AJ. Management of nocturnal hypertension. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7(6): 607-18.
35. Narkiewicz K, Winnicki M, Schroeder K, et al. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* 2002; 39(1): 168-72.
36. Vogiatzakis N, Tsioufis C, Georgiopoulos G, et al. Effect of renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in resistant hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35(9): 1750-7.
37. Tsioufis C, Papademetriou V, Tsiachris D, et al. Impact of multi-electrode renal sympathetic denervation on short-term blood pressure variability in patients with drug-resistant hypertension. Insights from the Enlig HTN I study. *Int J Cardiol* 2015; 180: 237-42.
38. Zuern CS, Rizas KD, Eick C, et al. Effects of renal sympathetic denervation on 24-hour blood pressure variability. *Front Physiol* 2012; 3: 134.
39. Mancia G, Grassi G. The central sympathetic nervous system in hypertension. *Handbook of Clinical Neurology* 2013; 117 (3rd series).
40. Grassi G, Quarti-Trevano F, Dell'oro R, Mancia G. Essential hypertension and the sympathetic nervous system. *Neurol Sci* 2008; 29 Suppl 1: S33-6.
41. Ewen S, Ukena C, Linz D, Schmieder RE, Böhm M, Mahfoud F. The sympathetic nervous system in chronic kidney disease. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15(4): 370-6.
42. Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Mancia G. Physical training and baroreceptor control of sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1994; 23(3): 294-301.
43. Grassi G, Seravalle G, Colombo M, et al. Body weight reduction, sympathetic nerve traffic, and arterial baroreflex in obese normotensive humans. *Circulation* 1998; 97(20): 2037-42.
44. Feldman RD, Schmidt ND. Moderate dietary salt restriction increases vascular and systemic insulin resistance. *Am J Hypertens* 1999; 12(6): 643-7.
45. Grassi G, Seravalle G, Stella ML, Turri C, Zanchetti A, Mancia G. Sympathoexcitatory responses to the acute blood pressure fall induced by central or peripheral antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 2000; 13(1 Pt 1): 29-34.
46. Wallin BG, Sundlöf G, Strömberg E, Aberg H. Sympathetic outflow to muscles during treatment of hypertension with metoprolol. *Hypertension* 1984; 6(4): 557-62.
47. Grassi G, Turri C, Dell'Oro R, Stella ML, Bolla GB, Mancia G. Effect of chronic angiotensin converting enzyme inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of the circulation in essential hypertension. *J Hypertens* 1998; 16(12 Pt 1): 1789-96.
48. Grassi G, Seravalle G, Dell'Oro R, et al. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study. *J Hypertens* 2003; 21(9): 1761-9.
49. Wray DW, Supiano MA. Impact of aldosterone receptor blockade compared with thiazide therapy on sympathetic nervous system function in geriatric hypertension. *Hypertension* 2010; 55(5): 1217-23.
50. Grassi G. Sympathomodulatory effects of antihypertensive drug treatment. *Am J Hypertens* 2016; 29(6): 665-75.
51. Lindqvist M, Kahan T, Melcher A, Hjemdahl P. Acute and chronic calcium antagonist treatment elevates sympathetic activity in primary hypertension. *Hypertension* 1994; 24(3): 287-96.
52. Menon DV, Arbique D, Wang Z, Adams-Huet B, Auchus RJ, Vongpatanasin W. Differential effects of chlorthalidone versus spironolactone on muscle sympathetic nerve activity in hypertensive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4): 1361-6.
53. Raheja P, Price A, Wang Z, et al. Spironolactone prevents chlorthalidone-induced sympathetic activation and insulin resistance in hypertensive patients. *Hypertension* 2012; 60(2): 319-25.
54. Adson AW, McCraig W, Brown GE. Surgery in its relation to hypertension. *Surg Gynecol Obstet* 1936; 62: 314-331.
55. Page IH, Heuer GJ. The effect of renal denervation on the level of arterial blood pressure and renal function in essential hypertension. *J Clin Invest* 1935; 14: 27-30.
56. Stavropoulos K, Patoulias D, Imprialos K, et al. Efficacy and safety of renal denervation for the management of

- arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis of randomized, sham-controlled, catheter-based trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(4): 572-84.
57. Ogoyama Y, Tada K, Abe M, et al. Effects of renal denervation on blood pressures in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *Hypertens Res* 2022; 45(2): 210-20.
58. Kannan A, Medina RI, Nagajothi N, Balamuthusamy S. Renal sympathetic nervous system and the effects of denervation on renal arteries. *World J Cardiol* 2014; 6(8): 814-23.
59. Seravalle G, D'Arrigo G, Tripepi G, et al. Sympathetic nerve traffic and blood pressure changes after bilateral renal denervation in resistant hypertension: a time-integrated analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(8): 1351-6.
60. Tsioufis C, Dimitriadis K, Kasiakogias A, et al. Effects of multielectrode renal denervation on elevated sympathetic nerve activity and insulin resistance in metabolic syndrome. *J Hypertens* 2017; 35(5): 1100-8.

Αγγειακή λειτουργία και ανοσιακό περιβάλλον κατά τη θεραπεία επιβεβαίωσης του φύλου

Κ. Μαστρογιάννης¹
A. Λαζαρίδης¹
A. Τριανταφύλλου¹
A. Μαθλιώρα¹

Κ. Θεοχάρης¹
Δ.Γ. Γουλής²
M. Δούμας³
E. Γκαλιαγκούση¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα διεμφυλικά άτομα αντιλαμβάνονται την ταυτότητα ή την έκφραση του φύλου τους διαφορετικά από το φύλο που τους προσδιορίστηκε κατά τη γέννηση. Ένας αριθμός διεμφυλικών υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία επιβεβαίωσης του φύλου (αρρενοποίησης ή θηλοποίησης) με αποτέλεσμα την εμφάνιση σωματικών μεταβολών ή ανεπιθύμητων ενεργειών. Παρά τα δεδομένα σχετικά με τις φυσιολογικές δράσεις της τεστοστερόνης και των οιστρογόνων στην αγγειακή δομή και λειτουργία, συμπεριλαμβανομένων της ενδοθηλιακής λειτουργίας, της αθηροσκλήρωσης και της αρτηριακής σκληρίας, η επίδραση των ορμονών επιβεβαίωσης του φύλου στη μικρο- και μακροαγγειακή λειτουργία και στο ανοσιακό μικροπεριβάλλον των διεμφυλικών ατόμων δεν είναι καλά μελετημένη. Η παρούσα αφηγηματική ανασκόπηση παρουσιάζει και εκτιμά κριτικά τη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση των ορμονών επιβεβαίωσης του φύλου στη μικρο- και μακροαγγειακή λειτουργία και στο ανοσιακό περιβάλλον των διεμφυλικών ατόμων.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: αγγειακή λειτουργία, θεραπεία επιβεβαίωσης φύλου, διεμφυλικοί, ορμόνες του φύλου

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διάκριση των ατόμων της κοινωνίας με βάση το φύλο ξεκινά από τα πρώτα βήματα του ανθρώπου στη γη. Ο πλέον κλασικός τρόπος διαχωρισμού είναι αυτός του βιολογικού φύλου, όπως αυτό προσδιορίζεται από τα φυλετικά χρωμοσώματα X, Y και την εμφάνιση των πρωτογενών χαρακτηριστικών του^{1,2}. Σταδιακά, το βιολογικό φύλο συνδέθηκε με συγκεκριμένες συμπεριφορές και ρόλους στην κοινωνία, το σύνολο των οποίων αποτέλεσε το κοινωνικό φύλο³. Στη νεότερη ιστορία τέθηκε η διάκριση των ανωτέρω και προτάθηκαν δύο διαφορετικοί όροι για τον διαχωρισμό τους: “gender” για το κοι-

νωνικό και “sex” για το βιολογικό φύλο¹. Στους παραπάνω όρους προστέθηκε και αυτός της «ταυτότητας του φύλου» που ορίζεται ως η αντίληψη ενός ανθρώπου για το φύλο του⁴. Ωστόσο, η ταυτότητα του φύλου και η έκφραση της σεξουαλικότητας του ατόμου έχουν ξεπεράσει τα πρότυπα που είχαν καθορίσει οι παλαιότερες κοινωνίες. Έτσι, στη σύγχρονη εποχή, αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο η ύπαρξη περισσότερων του ενός φύλων και ατόμων που αυτοπροσδιορίζονται ως μη δυαδικό φύλο (non-binary)⁵.

Μέσα από αυτή την πορεία, αναδείχθηκαν καταστάσεις όπως αυτή όπου το άτομο τοποθετεί τον

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη ²Α' Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη ³ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Θεσσαλονίκη

✉ **Αλληλογραφία:** Γκαλιαγκούση Ευγενία, Αν. Καθηγήτρια Παθολογίας • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Παπαγεωργίου», Περιφερειακή οδός Θεσσαλονίκης – Νέας Ευκαρπίας • 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2313323175 • E-mail: eugalant@yahoo.com

εαυτό του σε διαφορετικό από το βιολογικό του φύλο και προσπαθεί να εκφραστεί κοινωνικά μέσα από αυτό. Η προσπάθεια ταύτισης του βιολογικού με το κοινωνικό φύλο δύναται να προκαλέσει «δυσφορία φύλου» που ορίζεται ως το άγχος που βιώνει ένα άτομο εξαιτίας της σύγκρουσης μεταξύ του φύλου με το οποίο χαρακτηρίστηκε κατά τη γέννησή του και αυτού με το οποίο ταυτίζεται⁶. Τα άτομα που δεν νιώθουν ότι ταυτίζονται με το βιολογικό τους φύλο ονομάζονται διεμφυλικά (transgender). Κάτω από τον όρο αυτό συμπεριλαμβάνονται τα άτομα εκείνα που θεωρούν ότι δεν ανήκουν σε κανένα φύλο⁵. Τα διεμφυλικά άτομα που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση για την αλλαγή των εξωτερικών γεννητικών οργάνων ονομάζονται transexual.

Διεμφυλικά άτομα

Ο όρος transgender ή trans χρησιμοποιήθηκε από τον John Oliven το 1965 για να δηλώσει τα άτομα εκείνα που αντιλαμβάνονται την ταυτότητα ή την έκφραση του φύλου τους διαφορετικά από το φύλο που τους αποδόθηκε κατά τη γέννηση⁵. Ο όρος transsexual εισήχθη το 1949 από τον David Oliver Cauldwell και έγινε ευρέως γνωστός από τον Harry Benjamin το 1966. Ο όρος transsexual αφορά περισσότερο τα ανατομικά χαρακτηριστικά του φύλου ενώ ο όρος transgender την ψυχολογική διάθεση ή προδιάθεση ενός ατόμου για το φύλο του και τις κοινωνικές προσδοκίες που έχει η κοινωνία από τον ρόλο του.

Η ταυτότητα του φύλου είναι ανεξάρτητη από τον σεξουαλικό προσανατολισμό. Συνεπώς ένα διεμφυλικό άτομο μπορεί να είναι ομοφυλόφιλο, ετεροφυλόφιλο, αμφισεξουαλικό ή ασεξουαλικό. Ο όρος transgender δεν θα πρέπει να συγχέεται με τον όρο intersex, ο οποίος περιγράφει τους ανθρώπους που έχουν γεννηθεί με χαρακτηριστικά που «δεν αντιστοιχούν στις κλασικές έννοιες των ανδρικών ή των γυναικείων σωμάτων» (ιστορικά γνωστός ως ερμαφροδιτισμός) και περιλαμβάνεται στις διαταραχές ανάπτυξης του φύλου (Disorders of Sex Development, DSD).

Ο βαθμός στον οποίο τα άτομα αισθάνονται αυθεντικά, γνήσια, και άνετα με την εξωτερική τους εμφάνιση και αποδέχονται την αληθή τους ταυτότητα ονομάζεται διεμφυλική ταύτιση/σύμπτωση (transgender congruence)⁵. Πολλά διεμφυλικά άτομα βιώνουν δυσφορία φύλου (gender dysphoria, GD) και ορισμένα αναζητούν ιατρική βοήθεια όπως

ορμονική θεραπεία επιβεβαίωσης φύλου, επέμβαση αλλαγής φύλου ή ψυχοθεραπεία. Με τον όρο δυσφορία φύλου ορίζεται το στρες που βιώνει ένα άτομο όταν δεν ταυτίζεται η ταυτότητα του φύλου του (η προσωπική αίσθηση που έχει για το φύλο του) με αυτό που του αποδόθηκε κατά τη γέννηση. Ο όρος αυτός έχει αντικαταστήσει τον προηγούμενο ορισμό διαταραχή ταυτότητας φύλου (Gender Identity Disorder, GID)^{7,8}.

Σύμφωνα με την Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία, η διάγνωση της δυσφορίας φύλου σε εφήβους ή ενήλικες προϋποθέτει την ύπαρξη δύο ή περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια, τα οποία θα πρέπει να έχουν διάρκεια τουλάχιστον 6 μηνών⁸.

- Ισχυρή επιθυμία ενός ατόμου να ανήκει σε φύλο διαφορετικό από το φύλο που του αποδόθηκε κατά τη γέννηση
- Ισχυρή επιθυμία ενός ατόμου να αντιμετωπίζεται σαν φύλο διαφορετικό από εκείνο που του αποδόθηκε κατά τη γέννηση
- Σημαντική ταύτιση/σύμπτωση μεταξύ του φύλου που βιώνει ή εκφράζει ένα άτομο και τα σεξουαλικά του χαρακτηριστικά
- Ισχυρή επιθυμία ενός ατόμου να φέρει τα σεξουαλικά χαρακτηριστικά ενός φύλου διαφορετικού από εκείνο που του αποδόθηκε κατά τη γέννηση
- Ισχυρή επιθυμία ενός ατόμου να απομακρύνει τα σεξουαλικά του χαρακτηριστικά λόγω μη ταύτισης/σύμπτωσης με το φύλο που βιώνει ή εκφράζει
- Ισχυρή πεποίθηση ενός ατόμου ότι έχει τις τυπικές αντιδράσεις και συναισθήματα ενός φύλου διαφορετικού από το φύλο που του έχει αποδοθεί.

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να συνυπάρχει κλινικά σημαντική δυσφορία.

Θεραπεία επιβεβαίωσης φύλου – σωματικές μεταβολές και ανεπιθύμητες ενέργειες ορμονικής θεραπείας

Η θεραπεία επιβεβαίωσης φύλου (Gender affirming therapy, GAT) είναι ένας όρος που περιλαμβάνει όλες τις ιατρικές θεραπείες που σχετίζονται με τον επαναπροσδιορισμό του φύλου και περιλαμβάνει: α) τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (Hormone Replacement Therapy, HRT) με σκοπό την αλλαγή των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, β) τη χειρουργική επέμβαση επαναπροσδιορισμού φύλου με σκοπό την αλλαγή των πρωτογενών χαρακτηριστικών (ορχεκτομή) και γ) άλλες χειρουργικές

Πίνακας 1. Σωματικές αλλαγές από την ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης και αναμενόμενος χρόνος εμφάνισής τους από την έναρξη της αγωγής

Επίδραση	Αναμενόμενος χρόνος έως την έναρξη δράσης	Αναμενόμενος χρόνος έως το μέγιστο αποτέλεσμα	Μονιμότητα εάν διακοπεί η θεραπεία
Μεγέθυνση μαστών και θηλής/θηλαίας άλω	2-6 μήνες	1-5 έτη	Μόνιμη
Διακοπή / αντιστροφή ανδρογενετικής αλωπεκίας	1-3 μήνες	1-2 έτη	Αντιστρεπτή
Αλλαγές διάθεσης, συμπεριφοράς και συναισθηματικότητας	Αδιευκρίνιστος	Αδιευκρίνιστος	Αντιστρεπτή
Ελάττωση μυϊκής μάζας/δύναμης	3-6 μήνες	1-2 έτη	Αντιστρεπτή
Σμίκρυνση πέους	-	-	-
Ελάττωση μεγέθους προστάτη	Αδιευκρίνιστος	Αδιευκρίνιστος	Αδιευκρίνιστη
Ελαττωμένη σεξουαλική ορμή	1-3 μήνες	3-6 μήνες	Αντιστρεπτή
Ελάττωση σπερματογένεσης / γονιμότητα	Άγνωστος	>3 έτη	Αντιστρεπτή ή μόνιμη
Ελαττωμένες αυτόματες πρωίνες στύσεις	1-3 μήνες	3-6 μήνες	Αντιστρεπτή
Ελάττωση μεγέθους όρχεων	3-6 μήνες	2-3 έτη	Άγνωστη
Σεξουαλική δυσλειτουργία	1-3 μήνες	Ποικίλος	Αντιστρεπτή
Ανακατανομή λίπους προς θηλυκό φαινότυπο	3-6 μήνες	2-5 έτη	Αντιστρεπτή
Λέπτυνση δέρματος / μειωμένη λιπαρότητα και ακμή	3-6 μήνες	Άγνωστος	Αντιστρεπτή
Λέπτυνση και επιβράδυνση ανάπτυξης τριχοφυΐας προσώπου και σώματος	4-12 μήνες	>3 έτη	Αντιστρεπτή
Μεταβολές στη φωνή	Μη μεταβολή	-	-
Διεύρυνση της λεκάνης	Αδιευκρίνιστος	Αδιευκρίνιστος	Μόνιμη

επεμβάσεις (μαστεκτομή, προσθετική μαστών, αφαίρεση τριχών)^{7,9}. Η HRT περιλαμβάνει τη χορήγηση ορμονών του φύλου και άλλων ορμονικών σκευασμάτων με τελικό σκοπό τα δευτερογενή χαρακτηριστικά των διεμφυλικών ατόμων να ταυτιστούν με την ταυτότητα του φύλου. Διακρίνεται σε ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης και αρρενοποίησης⁹.

Ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης

Η ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης χορηγείται σε διεμφυλικές γυναίκες που επιθυμούν να αναπτύξουν θηλυκά δευτερογενή χαρακτηριστικά φύλου και περιλαμβάνει φάρμακα που καταστέλλουν την παραγωγή τεστοστερόνης και προάγουν τη θηλεοποίηση (οιστρογόνα, προγεσταγόνα, αντι-ανδρογόνα)^{9,10}. Συνήθως, η αγωγή ξεκινά με οιστρογόνα και, εφόσον κριθεί απαραίτητο, συνδυάζεται με αντι-ανδρογόνα. Τα οιστρογόνα χορηγούνται σε διάφορες μορφές (ενέσιμα, διαδερμικά επιθέματα, δισκία από του στόματος). Οι δράσεις της ορμονικής θεραπείας θηλεοποίησης στις διεμφυλικές γυναίκες οδηγούν σε μεταβολές στα πρωτογενή και τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου. Οι διεμφυλικές γυναίκες, λίγους μήνες μετά την έναρξη της αγωγής, θα παρατηρήσουν ελάττωση στο μέγεθος των όρχεων και αύξηση του μεγέθους των μαστών, ενώ παράλληλα θα εμφανιστεί διαφοροποίηση στα

δευτερογενή χαρακτηριστικά όπως ελάττωση της μυϊκής μάζας και ανακατανομή του σωματικού λίπους (Πίνακας 1)⁹.

Η αγωγή με ορμόνες θηλεοποίησης δεν είναι άμοιρη ανεπιθύμητων ενεργειών. Η λήψη οιστρογόνων φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης και αύξησης της επίπτωσης χρονίων νοσημάτων, όπως οι διαταραχές των λιπιδίων, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) και η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) (Πίνακας 2)⁷.

Πίνακας 2. Ανεπιθύμητες ενέργειες από την ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης

Πιθανότητα αυξημένος κίνδυνος	Πιθανά αυξημένος κίνδυνος	Αδιευκρίνιστος / Μη αυξημένος κίνδυνος
Φλεβική θρομβοεμβολική νόσος	Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2	Καρκίνος μαστού
Καρδιαγγειακά επεισόδια	Υπέρταση	
Αυξημένα τριγλυκερίδια	Αυξημένη προλακτίνη	
Παροδική αύξηση ηπατικών ενζύμων		
Χολολιθίαση		

Ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης

Η ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης χορηγείται σε διεμφυλικούς άνδρες που επιθυμούν να αναπτύξουν τα αρσενικά δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου. Συνίσταται σε εξωγενή χορήγηση τεστοστερόνης, η οποία χορηγείται από διάφορες οδούς (παρεντερικά, σε μορφή γέλης, υποδόρια εμφυτεύματα, διαδερμικά επιθέματα)^{9,10}. Οι πιο συνηθισμένες χρησιμοποιούμενες μορφές είναι οι ενδομυϊκές και υποδόριες ενέσεις. Σε αντίθεση με την ορμονική θεραπεία θηλεοποίησης, τα άτομα που υποβάλλονται σε θεραπεία αρρενοποίησης συνήθως δεν χρειάζονται επιπρόσθετη ορμονική καταστολή οιστρογόνων. Οι θεραπευτικές δόσεις της τεστοστερόνης επαρκούν για να αναστείλουν την παραγωγή οιστρογόνων. Μετά την έναρξη της αγωγής, στους διεμφυλικούς άνδρες αρχίζουν να παρατηρούνται μεταβολές όπως διακοπή της έμμηνης ρύσης, αύξηση της μυϊκής μάζας, μεταβολή στην κατανομή του σωματικού λίπους σε άρρενα πρότυπα και μεταβολές όπως βάρυνση της φωνής και κλειτοριδομεγαλία (Πίνακας 3)⁹.

Αντίστοιχα με τις διεμφυλικές γυναίκες, η ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης κατά την περίοδο της φυλομετάβασης των διεμφυλικών ανδρών παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών όπως αύξηση βάρους, διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας και, σε μικρότερο βαθμό, αύξηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών νοσημάτων και γυναικολογικών κακοηθειών (Πίνακας 4)¹¹.

Πίνακας 3. Σωματικές μεταβολές από την ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης.

Αναστρέψιμες μεταβολές	Μη αναστρέψιμες μεταβολές
Αυξημένη λίμπιντο	Βάρυνση φωνής
Ανακατανομή σωματικού λίπους	Διαστριχισμός σώματος / προσώπου
Διακοπή ωορρηξίας και περιόδου	Ανδρογενετικού τύπου αλωπεκία
Αυξημένη μυϊκή μάζα	Διόγκωση κλειτορίδας
Αυξημένη εφίδρωση	Σύγκλιση επιφυσιακών πλακών
Ακμή	Ατροφία μαστών
Αυξημένος αιματοκρίτης	

Επίδραση των ορμονών του φύλου στην αγγειακή λειτουργία

Επίδραση της τεστοστερόνης στην αγγειακή λειτουργία

Οι υποδοχείς ανδρογόνων κατανέμονται ευρέως στους διάφορους ιστούς συμπεριλαμβανομένων των ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων. Διαμέσου αυτών, η τεστοστερόνη επάγει τις γενομικές και μη γενομικές δράσεις της^{12,13}. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι, *in vitro* και *in vivo*, η τεστοστερόνη προκαλεί αγγειοχάλαση σε κοίτες (στεφανιαία, μεσεντέρια, νεφρικά, μηριαία αγγεία) με ενδοθηλιο-εξαρτώμενους και μη ενδοθηλιο-εξαρτώμενους μηχανισμούς και μέσω διάνοιξης διαύλων καλίου και ανταγωνισμού του ασβεστίου¹⁴. Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά την ενδοθηλιακή λειτουργία, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης αυξάνουν τη σύνθεση και παραγωγή μονοξειδίου του αζώτου (NO) μέσω ενεργοποίησης των σηματοδοτικών δρόμων extracellular-signal-regulated kinase (ERK) και phosphatidylinositol 3-OH kinase (PI3K)/Akt¹⁵. Ακόμη, η τεστοστερόνη επάγει τον πολλαπλασιασμό, τη μετανάστευση και την ικανότητα δημιουργίας αποικιών των πρόδρομων ενδοθηλιακών κυττάρων (Endothelial Progenitor Cells, EPCs)¹⁶. Μέσω του ενζύμου της αρωματάσης P450, μετατρέπεται σε οιστρογόνα, με αποτέλεσμα να ενεργοποιεί οιστρογονικούς (ERs) και ανδρογονικούς (AR) υποδοχείς. Ως αποτέλεσμα, μέσω των μοριακών δρόμων Akt, MAPK και της τυροσινικής κινάσης, ενεργοποιεί την ενδοθηλιακή συνθάση του NO (eNOS) και οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή και απελευθέρωση NO και αγγειοδια-

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες από την ορμονική θεραπεία αρρενοποίησης.

Πιθανότατα αυξημένος κίνδυνος	Πιθανά αυξημένος κίνδυνος	Αδιευκρίνιστος / Μη αυξημένος κίνδυνος
Αληθής πολυκυτταραιμία	Ελάττωση HDL	Οστεοπόρωση
Πρόσληψη βάρους	Παροδική αύξηση ηπατικών ενζύμων	Καρδιαγγειακά επεισόδια
		Υπέρταση
		Καρκίνος μαστού, τραχήλου, ωοθηκών, ενδομητρίου

στολή¹⁴. Σε αγγεία ποντικών απογυμνωμένα από ενδοθήλιο, η τεστοστερόνη προκαλεί αγγειοδιαστολή που δεν ελαττώνεται με αναστολή της eNOS ή αποκλεισμό των AR. Αντίθετα, η αγγειοδιαστολή ελαττώνεται με μη ειδικό αναστολέα των διαύλων καλίου, γεγονός που υποδηλώνει μη ενδοθηλιοεξαρτώμενους μηχανισμούς αγγειοδιαστολής που επάγονται από την τεστοστερόνη¹⁷. Όσον αφορά στην επίδραση στην αρτηριακή σκληρία, η ταχύτητα του σφυγμικού κύματος (Pulse Wave Velocity, PWV) είναι σημαντικά αυξημένη σε άνδρες με υπογοναδισμό. Ωστόσο, όταν χορηγήθηκε διαδερμική θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη και αυξήθηκε η βιοδιαθεσιμότητα των ανδρογόνων, διαπιστώθηκε ελάττωση του PWV, υποδηλώνοντας τον προστατευτικό ρόλο στην ελάττωση της αρτηριακής σκληρίας¹⁸. Σε μελέτη υγιών ανδρών, οι χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης σχετίζονταν με μικροαγγειακή δυσλειτουργία, όπως αυτή εκτιμάται με τον δείκτη αντιδραστικής υπεραιμίας άκρων (digital Reactive Hyperemia Index, RHI), και αυξημένες ανακλάσεις του σφυγμικού κύματος, όπως αυτός εκτιμάται με τον δείκτη ενίσχυσης (Augmentation Index, AIx)¹⁹.

Πολλές πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η τεστοστερόνη επιβραδύνει την εξέλιξη της αθηροσκλήρωσης. Στο πλαίσιο αυτό, γοναδεκτομημένοι ποντικοί που τρέφονται με δίαιτα υψηλής χοληστερόλης αναπτύσσουν επιταχυνόμενη αθηροσκλήρωση, που υποστρέφεται με τη χορήγηση τεστοστερόνης²⁰. Παρόμοια, σε ποντικούς με μη λειτουργικούς AR που σιτίστηκαν με δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη, η υποκατάσταση με τεστοστερόνη μείωσε την εναπόθεση λιπιδίων στην αορτή. Τέλος, σε πληθυσμιακές μελέτες, χαμηλές συγκεντρώσεις τεστοστερόνης σχετίζονται αντίστροφα με την αύξηση του πάχους του έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων¹⁷.

Επίδραση των οιστρογόνων στην αγγειακή λειτουργία

Τα οιστρογόνα ασκούν σημαντική επίδραση στα αγγεία και τη λειτουργία τους, η οποία είναι πρωτίστως αγγειοδιασταλτική²¹. Η επίδραση αυτή διαφαίνεται στις αιμοδυναμικές μεταβολές της κήσης, που περιλαμβάνουν την αύξηση του όγκου αίματος, της καρδιακής συχνότητας και της καρδιακής παροχής, με συνοδό πτώση της συστηματικής ΑΠ, ιδιαίτερα της διαστολικής. Τα ευρήματα αυτά αποδίδονται στην ελάττωση των συστηματικών αγγειακών

αντιστάσεων και την ελάττωση του αγγειακού τόνου²².

Σε μη εγκύους, τα οιστρογόνα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αυξημένη παραγωγή NO και την προστασία από την αθηροσκλήρωση, καθώς η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία αποτελεί βασικό μηχανισμό της αθηροσκλήρωσης. Πιο συγκεκριμένα, η συστηματική χορήγηση N-omega-nitro-L-argininemetylester (L-NAME), ενός μη εκλεκτικού αναστολέα της συνθάσης του NO, σε υπερχοληστερολεμικά πειραματόζωα που λαμβάνουν 17β-οιστραδιόλη, ελαττώνει την αντι-αθηροσκληρωτική δράση των οιστρογόνων χωρίς να ελαττώνονται οι συγκεντρώσεις της χοληστερόλης, γεγονός που υποδηλώνει τον προστατευτικό ρόλο του NO²³. Επίσης, δεδομένα για την αντι-αθηροσκληρωτική δράση των οιστρογόνων έχουν προκύψει από πειραματικά μοντέλα, όπου η χορήγηση οιστρογόνων αναστέλλει την μεσολαβούμενη από την ιντερλευκίνη-1 έκφραση του μορίου προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων-1 (VCAM-1), της E-σελεκτίνης και του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης-1 (ICAM-1). Αντίθετα, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η υποκατάσταση με διαδερμικό επίθεμα οιστραδιόλης επί 12 μήνες, μειώνει τις συγκεντρώσεις ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης του ορού²⁴. Ακόμη, η χορήγηση οιστρογόνων σε υπερχοληστερολεμικά πειραματόζωα όπου έχουν αφαιρεθεί οι ωθήκες μειώνει την προσκόλληση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο (πρώιμοι φλεγμονώδους μηχανισμού της αθηροσκλήρωσης) και τη μετανάστευσή τους²⁵. Τα οιστρογόνα μπορούν να επάγουν ανεξάρτητες από το ενδοθήλιο αγγειοδιασταλτικές επιδράσεις *in vitro* και *in vivo*. Έχει αποδειχθεί η παρακρινική και αυτοκρινική δράση τους στα λεία μυϊκά κύτταρα²¹, η οποία καθορίζεται από παράγοντες όπως η θέση των λείων μυϊκών κυττάρων στο αγγειακό δίκτυο, το μικροπεριβάλλον τους, η φαινοτυπική τους κατάσταση, το είδος του οιστρογόνου και η ηλικία. Σε γενικές γραμμές, η θεραπεία με οιστρογόνα και οι υψηλές συγκεντρώσεις 17β-οιστραδιόλης κατά την ωοθυλακιορρηξία σε προ-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων μέσω αναστολής αυξητικών παραγόντων. Αντίθετα, οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις 17β-οιστραδιόλης κατά την προ-εφηβική και μετεμμηνοπαυσιακή ηλικία προάγουν τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων²⁶. Ένα μέρος των αντι-αθηροσκληρωτικών

ιδιοτήτων των οιστρογόνων έχει αποδοθεί στη μεταβολή των λιπιδίων του πλάσματος (αύξηση HDL, ελάττωση LDL-χοληστερόλης)²⁷.

Τέλος, θα πρέπει να τονιστεί ότι, παρ' όλο που ο βαθμός αγγειακής δυσλειτουργίας και οι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου είναι συγκρίσιμοι σε ηλικιωμένους άνδρες και γυναίκες, ο ρυθμός μεταβολής τους είναι χαμηλότερος σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Αυτές οι σχετιζόμενες με την ηλικία και το φύλο διαφορές στην πρόοδο της αγγειακής δυσλειτουργίας, έχουν αποδοθεί στις αντιφλεγμονώδεις, αντι-αθηροσκληρωτικές και αγγειοδιασταλτικές δράσεις των οιστρογόνων. Γι' αυτό τον λόγο, μελέτες παρατήρησης συμπεραίνουν ότι η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα προσδίδει καρδιαγγειακή προστασία στις υγιείς μετα-εμμηνοπαυσιακές γυναίκες^{28,29}.

Ορμονική θεραπεία κατά τη θεραπεία επιβεβαίωσης του φύλου: Επίδραση στην αγγειακή λειτουργία

Παρ' ότι δεν υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα αναφορικά με τον πληθυσμό των διεμφυλικών ατόμων, εκτιμάται ότι αντιπροσωπεύουν το 0,3%-0,5% του γενικού πληθυσμού. Τα διεμφυλικά άτομα αποτελούν έναν πληθυσμό που εκτίθεται σε πολλούς δυσμενείς κοινωνικούς και ψυχικούς παράγοντες, χωρίς, ωστόσο, να αντιπροσωπεύονται επαρκώς σε ιατρικές μελέτες (φαρμακευτικές και άλλες)³⁰.

Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης που λαμβάνουν τα διεμφυλικά άτομα στο πλαίσιο της επιβεβαίωσης του φύλου, τα εκθέτει σε υψηλές δόσεις ορμονικών σκευασμάτων, με αποτέλεσμα την πρόκληση σωματικών μεταβολών και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως θρομβοεμβολική νόσος, αρτηριακή υπέρταση, κακοήθειες, ΣΔ και κατάθλιψη³¹⁻³³.

Υπάρχουν λίγα μόνο δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με την επίδραση της ορμονικής θεραπείας επιβεβαίωσης του φύλου (θηλεοποίησης και αρρενοποίησης) στην αγγειακή λειτουργία, όπως αυτή αξιολογείται με δείκτες μακρο- και μικροαγγειακής λειτουργίας, καθώς και στο ανοσιακό, φλεγμονώδες υπόβαθρο των διεμφυλικών ατόμων.

Μία μελέτη που διερεύνησε την ενδοθηλιακή λειτουργία με τη μέθοδο της εξαρτώμενης από τη ροή αγγειοδιαστολής (Flow-Mediated Dilatation, FMD) σε 11 trans άνδρες που έλαβαν τεστοστερόνη

και 20 cis γυναίκες που βρίσκονταν στην πρώιμη ωοθηλική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, η FMD ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους διεμφυλικούς άνδρες έναντι των γυναικών, εύρημα ενδεικτικό ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας³⁴. Όσον αφορά την επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην ΑΠ, σε μία συστηματική ανασκόπηση 14 μελετών που συμπεριέλαβαν 1.309 διεμφυλικά άτομα (50% άνδρες και 50% γυναίκες), στους διεμφυλικούς άντρες δεν μεταβλήθηκε η ΑΠ ενώ στις διεμφυλικές γυναίκες παρατηρήθηκαν αυξήσεις και μειώσεις της συστολικής ΑΠ (ΣΑΠ). Σε κάθε περίπτωση, λόγω ανεπαρκών δεδομένων, δεν κατέστη σαφής η επίδραση της ορμονικής θεραπείας στην ΑΠ³⁵. Η πιο πρόσφατη και μεγαλύτερη μελέτη παρατήρησης, που αξιολόγησε τη δράση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης στην ΑΠ, συμπεριέλαβε 470 διεμφυλικά άτομα (247 διεμφυλικές γυναίκες και 223 άνδρες), στα οποία διεξήχθησαν μετρήσεις ΑΠ για χρονικό διάστημα έως 57 μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της ΣΑΠ (2,6 mmHg) στους διεμφυλικούς άνδρες και σημαντική ελάττωση (4 mmHg) στις διεμφυλικές γυναίκες, εντός των πρώτων τεσσάρων μηνών από την έναρξη της θεραπείας. Οι μεταβολές αυτές διατηρήθηκαν σε όλο το διάστημα της παρακολούθησης. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολές στη διαστολική ΑΠ (ΔΑΠ) σε καμία ομάδα³⁶. Τέλος, όσον αφορά το ανοσιακό περιβάλλον, σε μια μελέτη 157 διεμφυλικών ανδρών που τους χορηγήθηκε ενδομυϊκά τεστοστερόνη επί 12 εβδομάδες, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ λευκών αιμοσφαιρίων και ενδοθηλίου, λόγω της σημαντικής αύξησης της κύλισης και της προσκόλλησης των πολυμορφοκυττάρων. Επίσης, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση μορίων προσκόλλησης, όπως το VCAM-1 και η E-σελεκτίνη, και προφλεγμονωδών παραγόντων, όπως η ιντερλευκίνη-6 και ο TNFα. Τα αποτελέσματα αυτά επισήμαναν την αναγκαιότητα αξιολόγησης και ελέγχου του καρδιαγγειακού κινδύνου αυτής της ομάδας ατόμων³⁷.

Συμπερασματικά, υπάρχουν λίγα μόνο δεδομένα όσον αφορά τις αγγειακές μεταβολές που συντελούνται σε μικρο- και μακροαγγειακό επίπεδο και την επίδραση στον ανοσιακό μηχανισμό από τη θεραπεία ορμονικής επιβεβαίωσης του φύλου που λαμβάνουν τα διεμφυλικά άτομα. Ιδιαίτερα σημαντικό είναι το γεγονός ότι τα άτομα αυτά εκτίθενται σε ορμονικό φορτίο το οποίο έχει συνδεθεί με αυ-

ξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και του οποίου οι συνέπειες δεν είναι πλήρως μελετημένες. Οι μελέτες που θα βοηθήσουν στην κατανόηση της νέας ισορροπίας που επέρχεται στο σώμα των διεμφυλικών ατόμων θα αποτελέσουν τη βάση για τη στοχευμένη αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας που θα προκύψουν. Επιπρόσθετα, η τακτική παρακολούθηση των διεμφυλικών ατόμων θα βοηθήσει στον εντοπισμό των παθήσεων που παρουσιάζουν τον υψηλότερο επιπολασμό στον πληθυσμό αυτό και θα αξιήσει την επαγρύπνηση για την εμφάνισή τους και την ορθότερη αντιμετώπισή τους.

SUMMARY

K. Mastrogiannis, A. Lazaridis, A. Triantafyllou, A. Malliora, K. Theoharis, D.G. Goulis, M. Doulas, E. Gkaliagkousi

Vascular function and immune response during gender affirming therapy

Arterial Hypertension 2023; 32: 39-46.

Transgender people perceive their gender identity or gender expression differently from the gender assigned to them at birth. A fraction of transgender people undergo hormone replacement therapy (masculinizing or feminizing) resulting in multiple physical changes, even more undesirable side effects due to exposure to a high hormonal milieu. Despite the physiological effects of testosterone and estrogens on vascular structure and function including endothelial function, atherosclerosis and arterial stiffness, the effect of sex-affirming hormones on micro- and macrovascular function and the immune microenvironment of transgender individuals is not well studied. This review presents and critically appraises the literature on the effect of sex-affirming hormones on micro- and macrovascular function and the immune environment of transgenders.

Key-words: vascular function, gender affirming therapy, transsexuals, gender hormones.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Money J, Ehrhardt AA. Gender dimorphic behavior and fetal sex hormones. *Recent Prog Horm Res* [Internet]. 1972 [cited 2022 Oct 30]; 28: 735-63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4569236/>
2. Udry_Nature_Gender.
3. Prince V. Sex vs. Gender. *International Journal of Transgenderism* [Internet]. 2005 Dec 19 [cited 2022 Oct 30]; 8(4). Available from: http://resolver.scholarsportal.info/resolve/15532739/v08i0004/29_svg.xml
4. Morrow DF, Messinger L. Sexual orientation and gender expression in social work practice: working with gay, lesbian, bisexual, and transgender people. 2006 [cited 2022 Oct 30];513. Available from: <https://www.perlego.com/book/775532/sexual-orientation-and-gender-expression-in-social-work-practice-working-with-gay-lesbian-bisexual-and-transgender-people-pdf>
5. T'Sjoen G, Arcelus J, Gooren L, Klink DT, Tangpricha V. Endocrinology of transgender medicine. *Endocrine Reviews* 2018; 40: 97-117.
6. Atkinson SR, Russell D. Gender dysphoria. *Aust Fam Physician* [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 30]; 44(11): 792-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590617/>
7. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. *International Journal of Transgenderism* 2012 Aug; 13(4): 165-232.
8. del Barrio V. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Encyclopedia of Applied Psychology*, Three-Volume Set. 2004; 607-14.
9. Hembree WC, Cohen-Kettenis PT, Gooren L, et al. Endocrine treatment of gender-dysphoric / gender-incongruent persons: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2017; 102(11): 3869-903.
10. Coleman E, Bockting W, Botzer M, et al. Standards of Care for the Health of Transsexual, Transgender, and Gender-Nonconforming People, Version 7. <https://doi.org/10.1080/155327392011700873> [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Oct 31]; 13(4): 165-232. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15532739.2011.700873>
11. Connelly PJ, Freel EM, Perry C, et al. Gender-Affirming Hormone Therapy, Vascular Health and Cardiovascular Disease in Transgender Adults. *Hypertension* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2022 Nov 1]; 74(6): 1266-74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31656099/>
12. Lorigo M, Mariana M, Oliveira N, Lemos MC, Cairrao E. Vascular Pathways of Testosterone: Clinical Implications. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 2020; 13: 55-72.
13. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: A vascular hormone in health and disease. *Journal of Endocrinology* 2013; 217(3).
14. Lopes RAM, Neves KB, Carneiro FS, Tostes RC. Testosterone and vascular function in aging. *Frontiers in Physiology* 2012; 3.
15. Goglia L, Tosi V, Sanchez AM, et al. Endothelial regulation of eNOS, PAI-I and t-PA by testosterone and dihydrotestosterone in vitro and in vivo. *Mol Hum Reprod* 2010 Jun 14; 16(10): 761-9.
16. Hotta Y, Kataoka T, Kimura K. Testosterone Deficiency and Endothelial Dysfunction: Nitric Oxide, Asymmetric Dimethylarginine, and Endothelial Progenitor Cells. *Sexual Medicine Reviews* 2019; 7: 661-8.
17. Gagliano-Juca T, Basaria S. Testosterone replacement therapy and cardiovascular risk. Vol. 16, *Nature Reviews Cardiology* 2019; 16: 555-74.
18. Yaron M, Greenman Y, Rosenfeld JB, et al. Effect of testosterone replacement therapy on arterial stiffness in older hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(5): 839-46.
19. Corrigan FE, al Mheid I, Eapen DJ, et al. Low testosterone in men predicts impaired arterial elasticity and

- microvascular function. *Int J Cardiol* 2015 Jun 12; 194: 94-9.
20. Li SJ, Li XY, Li Y. Regulation of atherosclerotic plaque growth and stability by testosterone and its receptor via influence of inflammatory reaction. *Vascul Pharmacol* 2008 Jul; 49(1): 14-8.
 21. Haynes MP, Russell KS, Bender JR. Molecular mechanisms of estrogen actions on the vasculature. *Journal of Nuclear Cardiology* 2000; 7(5): 500-8.
 22. White RE. Estrogen and vascular function [Internet]. Available from: www.elsevier.com/locate/vph
 23. Antonio C, Nascimento DO, Kauser K, Rubanyi GM, Nascimento D. Downloaded from www.physiology.org/journal/ajpheart at Midwestern Univ Lib (132.174.254.157) on February 14 [Internet]. 2019. Available from: www.physiology.org/journal/ajpheart
 24. Nyberg M, Seidelin K, Andersen TR, Overby NN, Hellsten Y, Bangsbo J. Biomarkers of vascular function in premenopausal and recent postmenopausal women of similar age: effect of exercise training. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Nov 1]; 306(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24477543/>
 25. Dama A, Baggio C, Boscaro C, Albiero M, Cignarella A. Estrogen receptor functions and pathways at the vascular immune interface. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22.
 26. Dehaini H, Fardoun M, Abou-Saleh H, El-Yazbi A, Eid AA, Eid AH. Estrogen in vascular smooth muscle cells: A friend or a foe? *Vascular Pharmacology* 2018; 111: 15-21.
 27. Kwang *, Koh K. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation [Internet]. Vol. 55, *Cardiovascular Research*. 2002. Available from: www.elsevier.com/locate/cardiore
 28. Smiley D, Khalil R. Estrogenic Compounds, Estrogen Receptors and Vascular Cell Signaling in the Aging Blood Vessels. *Curr Med Chem* 2009; 16(15): 1863-87.
 29. Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. Vol. 86, *Biochemical Pharmacology* 2013; 86: 1627-42.
 30. Reisner SL, Poteat T, Keatley JA, et al. Global Health Burden and Needs of Transgender Populations: A Review. *Lancet* [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2022 Oct 31]; 388(10042): 412. Available from: [/pmc/articles/PMC7035595/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29216353/)
 31. Auer MK, Ebert T, Pietzner M, et al. Effects of Sex Hormone Treatment on the Metabolic Syndrome in Transgender Individuals: Focus on Metabolic Cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Nov 21]; 103(2): 790-802. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29216353/>
 32. Getahun D, Nash R, Flanders WD, et al. Cross-sex Hormones and Acute Cardiovascular Events in Transgender Persons: A Cohort Study. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018 Aug 21 [cited 2022 Nov 21]; 169(4): 205-13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29987313/>
 33. de Blok CJ, Wiepjes CM, van Velzen DM, et al. Mortality trends over five decades in adult transgender people receiving hormone treatment: a report from the Amsterdam cohort of gender dysphoria. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 Nov 21]; 9(10): 663-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34481559/>
 34. Gulanski BI, Flannery CA, Peter PR, Leone CA, Stachenfeld NS. Compromised endothelial function in transgender men taking testosterone. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2022 Nov 4]; 92(2): 138-44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31765022/>
 35. Connelly PJ, Clark A, Touyz RM, Delles C. Transgender adults, gender-affirming hormone therapy and blood pressure: A systematic review. Vol. 39, *Journal of Hypertension* 2021; 39: 223-30.
 36. Banks K, Kyinn M, Leemaqz SY, Sarkodie E, Goldstein D, Irwig MS. Blood Pressure Effects of Gender-Affirming Hormone Therapy in Transgender and Gender-Diverse Adults. *Hypertension* 2021; 2066-74.
 37. Iannantuoni F, Salazar JD, Martinez de Maranon A, et al. Testosterone administration increases leukocyte-endothelium interactions and inflammation in transgender men. *Fertil Steril* 2021 Feb 1; 115(2): 483-9.

Νυχτερινή υπέρταση και κατάδυση αρτηριακής πίεσης σε υπερτασικούς ασθενείς

Π. Ανυφαντή¹
Α. Χιονίδου²
Α. Μαθλιώρα²
Α. Λαζαρίδης²

Κ. Θεοχάρης²
Μ. Δούμας³
Ε. Γκαλιαγκούση²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρακολούθηση του κερκάδιου ρυθμού της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου επιτρέπει τη διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης αλλά και τον διαχωρισμό των ασθενών σε dippers και non-dippers, ανάλογα με τον βαθμό κατάδυσης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας σε σχέση με την ημέρα (10%-20% και <10%, αντίστοιχα). Η διάγνωση της νυχτερινής υπέρτασης και των φαινοτύπων dipping βασίζεται μέχρι σήμερα στην εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής ΑΠ. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες εκτίμησης της νυχτερινής ΑΠ με κατ' οίκον μετρήσεις με τη χρήση ειδικών συσκευών και εφαρμογή ειδικών πρωτοκόλλων. Η παθογένεια της νυχτερινής υπέρτασης και της απώλειας της φυσιολογικής νυκθήμερινης διακύμανσης της ΑΠ είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μηχανισμούς όπως η αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η διαταραχή των τασσοϋποδοχέων και η νατρίουαισθησία σε έδαφος χρόνιων νοσημάτων και μεταβολικών διαταραχών. Η νυχτερινή υπέρταση αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου. Αντίστοιχα, το φαινόμενο non-dipping έχει συσχετιστεί με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις, με τη χειρότερη καρδιαγγειακή πρόγνωση να παρουσιάζουν οι ανάστροφοι dippers (dipping < 0%). Δεδομένης της πολυπλοκότητας των παραγόντων που υπεισέρχονται σε αυτό, η παρουσία του non-dipping θα πρέπει να συνεκτιμάται με τα απόλυτα επίπεδα της 24ωρης, ημερήσιας και νυχτερινής ΑΠ και να συνοπολογίζονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών ώστε να ληφθούν οι κατάλληλες θεραπευτικές αποφάσεις με έμφαση στην αντιμετώπιση της κυρίαρχης υποκείμενης αιτίας.

🔑 **Λέξεις-κλειδιά:** νυχτερινή υπέρταση, κατάδυση αρτηριακής πίεσης, καρδιαγγειακός κίνδυνος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Φυσιολογικά, η κερκάδια διακύμανση της συμπαθητικής δραστηριότητας παρουσιάζει ένα κατώτατο σημείο κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου και συνοδεύεται από αυξημένο τόνο του πνευμονογαστρικού και από αξιοσημείωτη μείωση στον καρδιακό ρυθμό, την καρδιακή παροχή και τις περιφερικές αντιστάσεις. Ακολουθώς, η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) μειώνεται κατά τη νυχτερινή περίοδο ανάπαυσης¹. Παρ' όλο που η κατάδυση της νυχτερινής

ΑΠ ακολουθεί κανονική κατανομή σε ένα πληθυσμιακό περιβάλλον, οι τιμές της νυχτερινής ΑΠ αναμένονται φυσιολογικά να μειωθούν κατά 10-20% σε σχέση με τις ημερήσιες τιμές. Άτομα με φυσιολογική κατάδυση της νυχτερινής ΑΠ χαρακτηρίζονται ως dippers, ενώ όταν η πτώση είναι μικρότερη του 10% το άτομο ονομάζεται non-dipper. Έχουν αναγνωριστεί επιπρόσθετα και δύο ακραίες κατηγορίες των dippers και non-dippers, δηλαδή οι extreme dippers και οι reverse dippers ή risers, αντί-

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

¹ Β' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» ² Γ' Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Νοσοκομείο «Παπαγεωργίου», Θεσσαλονίκη ³ Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, ΑΠΘ, Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο»

✉ **Αλληλογραφία:** Παναγιώτα Ανυφαντή • Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο» • Κωνσταντινουπόλεως 49 • ΤΚ: 56429, Θεσσαλονίκη • Τηλ.: +30 2310 892244 • E-mail: address: panyfan@hotmail.com

στοιχα. Πιο συγκεκριμένα, όταν η πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας είναι μεγαλύτερη του 20% σε σχέση με τον μέσο όρο της ημερήσιας πίεσης, το φαινόμενο ονομάζεται extreme dipping. Στις περιπτώσεις που δεν παρατηρείται νυχτερινή πτώση της ΑΠ αλλά αυτή είναι υψηλότερη σε σχέση με τον μέσο όρο της ημερήσιας, το φαινόμενο ονομάζεται ανάστροφο dipping².

Σύμφωνα με τις πρόσφατες διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες για την υπέρταση, η αξιολόγηση των τιμών της νυχτερινής ΑΠ και του βαθμού νυχτερινής κατάδυσης αποτελεί ιδιαίτερη ένδειξη για τοποθέτηση 24ωρης περιπατητικής παρακολούθησης ΑΠ². Η προγνωστική αξία της αυξημένης νυχτερινής ΑΠ ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο καταδεικνύεται από πληθώρα δεδομένων. Ωστόσο, οι κλινικές προεκτάσεις της νυχτερινής υπέρτασης και του φαινομένου non-dipping εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο εντατικής διερεύνησης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να παρουσιαστεί μία ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την κλινική σημασία της νυχτερινής υπέρτασης και της απώλειας του φυσιολογικού φαινομένου dipping, με ιδιαίτερη αναφορά στη διάγνωση, προγνωστική αξία και θεραπευτική αντιμετώπιση. Για τον σκοπό αυτό έγινε αναζήτηση στη διεθνή βάση δεδομένων PubMed με τις ακόλουθες λέξεις-κλειδιά: dipping, nighttime/nocturnal blood pressure, hypertension, cardiovascular risk.

Παθογένεια αυξημένης νυχτερινής ΑΠ

Η παθογένεια της νυχτερινής υπέρτασης και της απώλειας της φυσιολογικής νυχθημερινής διακύμανσης της ΑΠ είναι πολυπαραγοντική. Προέχοντα ρόλο έχει η διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος με την αυξημένη διέγερση του συμπαθητικού και η διαταραχή της λειτουργίας των τασεοϋποδοχέων σε έδαφος διαφόρων νοσημάτων που συνδυάζουν αυτή την παθογένεια (παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, νόσος Parkinson). Εξέχουσα σημασία έχει επίσης η κατακράτηση ύδατος και όλες οι καταστάσεις που τη συνοδεύουν όπως η αυξημένη κατανάλωση νατρίου, η νατριοευαισθησία, η χρόνια νεφρική νόσος, η παχυσαρκία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και η καρδιακή ανεπάρκεια. Συνχά η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ συνοδεύεται από διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου, για παράδειγμα στο σύνδρομο υπνικής άπνοιας αλλά και σε ηπιότερες μορφές διατα-

ραχής της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη νυχτερινή κατάκλιση. Διάφορα άλλα ετερογενή αίτια μπορούν να συμβάλουν καθοριστικά στην εμφάνιση νυχτερινής υπέρτασης όπως η αϋπνία, οι ψυχιατρικές διαταραχές (ιδίως η κατάθλιψη), η νυκτουρία, η αυξημένη σωματική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της νύχτας (ιδιαίτερα η νυχτερινή εργασία) και οι λιγοστές ώρες ύπνου^{3,4}. Πιο συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι η μείωση της διάρκειας του ύπνου κατά 2 ώρες ή περισσότερο σε σχέση με την αναμενόμενη για την ηλικία συνεπάγεται αύξηση της νυχτερινής ΑΠ, χωρίς να παρατηρείται αξιολογική μεταβολή με την ελάττωση του ύπνου κατά λιγότερο από 2 ώρες⁵. Τέλος, τα τελευταία χρόνια φαίνεται ότι η απώλεια της φυσιολογικής πτώσης της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας αναπτύσσεται στο πλαίσιο της γενικευμένης αγγειακής βλάβης που μπορεί να εμφανίζει ένας υπερτασικός ασθενής με προεξάρχοντα μηχανισμό την αυξημένη αρτηριακή σκληρία³.

Επιπολασμός νυχτερινής υπέρτασης και φαινομένου non-dipping

Η απώλεια της φυσιολογικής νυχθημερινής διακύμανσης της ΑΠ είναι σύνθητες φαινόμενο στον γενικό πληθυσμό. Ήδη εδώ και δεκαετίες είναι γνωστό από τη μελέτη Ohasama ότι από τους 1.542 συμμετέχοντες από την κοινότητα ηλικίας >40 ετών, το 13% ήταν non-dippers και επιπλέον 3% ήταν ανάστροφοι dippers⁶. Ασιατικές χώρες έχουν υψηλότερο ποσοστό μεμονωμένης νυχτερινής υπέρτασης, ενώ οι χώρες της Ευρώπης έχουν χαμηλότερα ποσοστά⁷. Ωστόσο, ο επιπολασμός της νυχτερινής υπέρτασης και του φαινομένου non-dipping αυξάνεται σε ομάδες ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Ενδεικτικά, σε σειρά 252 υπερτασικών ασθενών με πλημμελή έλεγχο της ΑΠ, η νυχτερινή υπέρταση ήταν παρούσα στο 70,6% των ασθενών. Αντίστοιχα και από στοιχεία της δικής μας ερευνητικής ομάδας σε 80 νεοδιαγνωσμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μόλις το 30% παρουσίαζε φυσιολογικό dipping σε σύγκριση με 56,3% στην ομάδα ελέγχου ($p < 0,001$). Οι υπόλοιποι 53,8% ταξινομήθηκαν ως non-dippers, το 13,8% ως ανάστροφοι dippers και μόλις το 3,4% ως extreme dippers, έναντι 32,5%, 2,5% και 8,8% στην ομάδα ελέγχου, αντίστοιχα⁸. Το φαινόμενο non-dipping αφορά επίσης την πλειοψηφία των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Σε μεγάλη σειρά 16.546

υπερτασικών ασθενών, ο επιπολασμός του φαινομένου αυξανόταν ανάλογα με το στάδιο ΧΝΝ, ξεκινώντας από 54,9% στους σταδίου 1 ασθενείς και αγγίζοντας το 73,5% σε αυτούς με τελικού σταδίου ΧΝΝ⁹. Τέλος, σε ομάδα 91 ασθενών υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου με ρευματοειδή αρθρίτιδα, η πλειοψηφία των ασθενών (64,8%) ήταν “non-dippers” σε σύγκριση με μόλις 28,0% των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p < 0,001$). Ταυτόχρονα, υψηλή νυκτερινή συστολική ΑΠ (≥ 120 mmHg) παρατηρήθηκε στο 24,2% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε σύγκριση με μόλις 6,0% στην ομάδα ελέγχου ($p = 0,007$)¹⁰.

Διάγνωση νυκτερινής υπέρτασης και φαινοτύπων dipping

Η διάγνωση της νυκτερινής υπέρτασης και των φαινοτύπων dipping βασίζεται μέχρι σήμερα στην εφαρμογή της 24ωρης καταγραφής ΑΠ. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στις πρακτικές λεπτομέρειες ώστε η καταγραφή να είναι άρτια. Πιο συγκεκριμένα, θα πρέπει η συσκευή να τοποθετείται σε μία τυπική ημέρα για τον εξεταζόμενο και να προγραμματίζεται μία καταγραφή κάθε 20-30 λεπτά. Τα νυκτερινά διαστήματα θα πρέπει να ορίζονται ανάλογα με τις πραγματικές ώρες νυκτερινής ανάπαυσης που αναφέρει ο εξεταζόμενος, ενώ η 24ωρη καταγραφή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται εάν έχουν καταγραφεί λιγότερες από 20 μετρήσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας και λιγότερες από 7 μετρήσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας. Στα μειονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνεται η περιορισμένη διαθεσιμότητα της μεθόδου, ιδιαίτερα στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, και η ενόχληση των ασθενών κατά την διάρκεια του ύπνου επηρεάζοντας έτσι σημαντικά και την επαναληψιμότητα της μεθόδου¹¹.

Τα τελευταία χρόνια γίνονται προσπάθειες εκτίμησης της νυκτερινής ΑΠ με κατ' οίκον μετρήσεις με τη χρήση ειδικών συσκευών και εφαρμογή ειδικών πρωτοκόλλων. Ήδη από το 2012 δεδομένα από την ερευνητική ομάδα του καθηγητή κ. Στεργίου έδειξαν ότι οι μετρήσεις στο σπίτι εμφανίζουν ικανοποιητική συμφωνία με την 24ωρη καταγραφή για τη διάγνωση της νυκτερινής υπέρτασης. Αντίστοιχη συμφωνία διαπιστώθηκε για την ανίχνευση του φαινομένου non-dipping σε ποσοστό 73% (ποσοστό παρόμοιο με αυτό της 24ωρης καταγραφής για την ανίχνευση non-dipping σε μια 2^η ή 3^η μέτρηση)¹². Σε πρόσφατη μεταανάλυση της ίδιας ομάδας, βρέ-

θηκε ισχυρή συσχέτιση των επιπέδων νυκτερινής συστολικής και διαστολικής ΑΠ που καταγράφηκαν με τη μέθοδο της 24ωρης καταγραφής, με τα αντίστοιχα επίπεδα που καταγράφηκαν με κατ' οίκον μετρήσεις. Διαπιστώθηκε επιπλέον πολύ καλή συσχέτιση των μετρήσεων νυκτερινής ΑΠ στο σπίτι με την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, την αλβουμινουρία και το πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων¹³. Ωστόσο, όπως τονίζεται και στις τελευταίες Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες υπέρτασης, η μόνη ευρέως χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την καταγραφή της νυκτερινής αρτηριακής πίεσης παραμένει η 24ωρη καταγραφή².

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η επαναληψιμότητα του φαινομένου dipping είναι περιορισμένη, καθώς η φύση των μετρήσεων μπορεί να επηρεαστεί από πληθώρα παραγόντων όπως η αντιυπερτασική αγωγή, η διάρκεια και οι συνθήκες ύπνου οι οποίες μπορεί να διαφοροποιούνται από καταγραφή σε καταγραφή. Από στοιχεία της μελέτης ELSA σε 1.772 ασθενείς που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, μόλις περισσότεροι από το 50% των ασθενών είχαν τον ίδιο φαινότυπο dipping στην δεύτερη μέτρηση, ενώ για τις ακραίες καταστάσεις των extreme dippers και των ανάστροφων dippers τα ποσοστά αυτά ήταν ακόμη χαμηλότερα¹⁴. Αντίθετα, για τη διάγνωση της νυκτερινής υπέρτασης τα δεδομένα είναι πιο ενθαρρυντικά. Σύμφωνα με την ίδια μελέτη, ασθενείς που διαγιγνώσκονται με νυκτερινή υπέρταση στην πρώτη 24ωρη καταγραφή, θα εμφανίσουν ξανά νυκτερινή υπέρταση σε ποσοστό 76,3% (σε δεύτερο έλεγχο), ενώ σε ασθενείς που δεν εμφανίστηκε νυκτερινή υπέρταση στην 1^η καταγραφή, δεν εμφανίζεται σε ποσοστό 90,3% ούτε στη δεύτερη καταγραφή. Σε περίπτωση αμφιβολίας είναι δόκιμη η επανάληψη της 24ωρης καταγραφής ή η επέκταση της καταγραφής με 48ωρη διάρκεια.

Προγνωστική αξία νυκτερινής υπέρτασης και φαινομένου non-dipping

Υπάρχει πληθώρα δεδομένων που τεκμηριώνουν τη συσχέτιση της νυκτερινής υπέρτασης με τη βλάβη σε όργανα-στόχους και με σκληρά καταληκτικά σημεία. Η νυκτερινή υπέρταση συσχετίζεται με την υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, με τη συστηματική αθηροσκλήρωση όπως προκύπτει από τη μέτρηση του πάχους έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων, καθώς και με τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την ολική θνησιμότητα¹⁵. Η νυκτερινή υπέρταση, αλλά

και η αύξηση των απόλυτων επιπέδων της νυχτερινής ΑΠ ακόμα και εντός φυσιολογικών ορίων, προβλέπει ισχυρά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα¹⁶. Μάλιστα, η νυχτερινή αρτηριακή πίεση έχει την ισχυρότερη συσχέτιση με τη μελλοντική καρδιαγγειακή θνησιμότητα σε σύγκριση με την 24ωρη, την ημερήσια ΑΠ και την ΑΠ ιατρείου^{15,17}. Η ισχυρότερη προγνωστική αξία της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης για τη συνολική θνησιμότητα και για τα μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα έχει επιβεβαιωθεί από μετααναλυτικά δεδομένα τόσο στον υπερτασικό (23.856 ασθενείς) όσο και στον γενικό πληθυσμό (9.641 άτομα)¹⁶.

Όσον αφορά στους φαινοτύπους του dipping, το φαινόμενο non-dipping έχει συσχετιστεί με δυσμενείς καρδιαγγειακές εκβάσεις και με διαμεσολαβούμενη από την υπέρταση βλάβη στα όργανα-στόχους. Περίπου τρεις δεκαετίες πριν παρατηρήθηκε ότι οι non-dippers παρουσιάζουν μεγαλύτερη μάζα αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με τους dippers¹⁸. Λίγα χρόνια αργότερα, προοπτική μελέτη στην κοινότητα έδειξε αυξημένη καρδιαγγειακή θνησιμότητα στους non-dippers σε σύγκριση με τους dippers, ακόμα και μετά από στάθμιση για την 24ωρη, ημερήσια και νυχτερινή ΑΠ⁶. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και σε μεταγενέστερες μελέτες, ενώ το non-dipping συσχετίστηκε επιπρόσθετα με βλάβες σε όργανα-στόχους όπως η αρτηριακή σκληρία¹⁹, η επηρεασμένη νεφρική λειτουργία²⁰ και η υποκλινική αθηροσκληρωση καρωτίδων²¹. Σε μεγάλη μετα-ανάλυση 17.312 υπερτασικών ασθενών από τρεις ηπείρους, ο βαθμός dipping αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας όλων των εκβάσεων που μελετήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων των ολικών καρδιαγγειακών επεισοδίων, των στεφανιαίων επεισοδίων, της καρδιαγγειακής και ολικής θνησιμότητας, ακόμα και μετά από στάθμιση για την 24ωρη συστολική ΑΠ²².

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι δύο ακραίες κατηγορίες των risers και extreme dippers ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ασθενείς που κατατάσσονται στην πρώτη ομάδα φαίνεται ότι διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο, ενώ για τη δεύτερη ομάδα τα δεδομένα είναι συχνά αντικρουόμενα ή ασαφή. Από δεδομένα της μελέτης JAMP σε έναν μεγάλο πληθυσμό 6.359 ασθενών με διάστημα παρακολούθησης 4,5 έτη, οι risers διατρέχουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες, ενώ η υψηλή νυ-

χτερινή συστολική ΑΠ συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα ανεξάρτητα από τον φαινότυπο του dipping. Οι extreme dippers είχαν συνολικά αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο²³. Άλλη μελέτη προσπάθησε να διερευνήσει τη συσχέτιση των φαινοτύπων dipping με βάση ηλικιακά όρια, καταλήγοντας ότι στις ηλικίες κάτω των 60 ετών αλλά και στην ηλικιακή ομάδα των 60-69 ετών, σημαντική συσχέτιση με τα καρδιαγγειακά συμβάματα έχει μόνο ο φαινότυπος των ανάστροφων dippers. Προοδευτικά όμως μετά την ηλικία των 70 ετών, οι φαινότυποι των non-dippers (dipping 0%-10%) και extreme dippers επιφέρουν τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με τους ανάστροφους dippers. Ιδιαίτερα στις ηλικίες άνω των 80 ετών, οι extreme dippers φαίνεται ότι διατρέχουν τον ίδιο κίνδυνο με τους risers, ο οποίος μάλιστα εμφανίζεται αυξημένος έως κατά 4 φορές για μελλοντικά καρδιαγγειακά συμβάματα²⁴.

Τα τελευταία χρόνια το ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από την προγνωστική σημασία των διαφορετικών φαινοτύπων dipping επικεντρώνεται σε πληθυσμιακές ομάδες με συγκεκριμένα, περισσότερο ομοιογενή χαρακτηριστικά, επιφέροντας συχνά αντικρουόμενα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης σε 1.334 φυσιολογικά και υπερτασικά άτομα, των οποίων οι μέσες τιμές των μετρήσεων της 24ωρης και ημερήσιας ΑΠ ήταν σε φυσιολογικά όρια, φαίνεται να αμφισβητούν την καλά εδραιωμένη αντίληψη του non-dipping ως δυσμενούς προγνωστικού δείκτη, καθώς δεν συσχετίστηκε με καμία από τις παραμέτρους καρδιακής βλάβης (δείκτης μάζας αριστερής κοιλίας, υπερτροφία αριστερής κοιλίας και διαστολική δυσλειτουργία που προέρχεται από υπερχορήφηση καρδιάς), αγγειακής (ταχύτητα σφυγμικού κύματος, κεντρική ΑΠ, πάχος έσω-μέσου χιτώνα καρωτίδων, διατασιμότητα καρωτίδων) ή νεφρικής δυσλειτουργίας (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, αναλογία λευκωματίνης/κρεατινίνης) που μελετήθηκαν είτε στην υπερτασική είτε στη φυσιολογική ομάδα²⁵. Από μεταανάλυση του δικού μας κέντρου σε 10.438 υπερτασικούς ασθενείς που δεν ελάμβαναν θεραπεία για την υπέρταση, όταν οι non-dippers, είχαν υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και ολική θνησιμότητα. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς ταξινομήθηκαν περαιτέρω στους τέσσερις φαινοτύπους dipping, μόνο το

φαινόμενο του ανάστροφου dipping (<0%) συνοδεύταν από υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε σύγκριση με το dipping (10%-20%)²⁶.

Τα τελευταία χρόνια φαίνεται το κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον να μετατοπίζεται σταδιακά από το φαινόμενο του non-dipping στα απόλυτα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ. Ιδιαίτερα σε ομάδες χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο όπως οι νεοδιαγεγνωσμένοι υπερτασικοί ασθενείς που δεν λαμβάνουν ακόμα θεραπεία, η αυξημένη νυχτερινή ΑΠ θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει έναν ανώτερο πρώιμο δείκτη υποκλινικής βλάβης οργάνων έναντι του φαινομένου non-dipping²⁷. Σε πρόσφατη μελέτη μας σε δείγμα 222 νεοδιαγνωσθέντων υπερτασικών ασθενών άνευ θεραπείας, το non-dipping συσχετίστηκε με αυξημένη απέκκριση λευκοματίνης στα ούρα, αλλά όλοι οι άλλοι δείκτες που εφαρμόστηκαν για την αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας, της υποκλινικής αθηροσκλήρωσης και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ήταν παρόμοιοι μεταξύ των dippers και των non-dippers. Επιπλέον, ο συνδυασμός του dipping με αυξημένη νυχτερινή ΣΑΠ φάνηκε να προσδίδει τον ίδιο καρδιαγγειακό κίνδυνο με το non-dipping, ενώ οι dippers με φυσιολογική νυχτερινή ΣΑΠ αναγνωρίστηκαν ως μια ξεχωριστή ομάδα με χαμηλότερο καρδιαγγειακό κίνδυνο²⁸. Αντίστοιχα, η απλή κατηγοριοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου με ρευματοειδή αρθρίτιδα σε dippers και non-dippers απέτυχε να αποκαλύψει διαφορές όσον αφορά τις αγγειακές μετρήσεις, ενώ ο συνδυασμός ενός προφίλ non-dipping με υψηλή νυχτερινή ΑΠ συνοδεύτηκε από σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αρτηριακής ακαμψίας και καρδιαγγειακού κινδύνου¹⁰.

Δεδομένης της πολυπλοκότητας και του πλήθους των παραγόντων που εμπλέκονται στο φαινόμενο dipping, ο συνδυασμός πολύτιμων δεδομένων από την 24ωρη καταγραφή αναφορικά με τα απόλυτα επίπεδα 24ωρης, ημερησίας και νυχτερινής ΑΠ, αλλά και τη νυχθημερινή διακύμανση αυτής φαίνεται να αποτελεί την ασφαλέστερη οδό για την καλύτερη αξιολόγηση και αντιμετώπιση του κάθε υπερτασικού ασθενούς^{29,30}.

Θεραπευτικές παρεμβάσεις

Επειδή εμπλέκονται πολλαπλοί παράγοντες στη διαμόρφωση της νυχτερινής ΑΠ, χρειάζεται αυστηρή εξατομίκευση στην αξιολόγηση και θεραπευτική

αντιμετώπιση των ασθενών με νυχτερινή υπέρταση και φαινόμενο non-dipping. Εξέχουσας σημασίας είναι η αντιμετώπιση της κυρίαρχης υποκείμενης πιθανής αιτίας. Για παράδειγμα, ο περιορισμός στην πρόσληψη άλατος και η χρήση διουρητικών είναι καθοριστικής σημασίας στους ασθενείς των οποίων η αρτηριακή υπέρταση χαρακτηρίζεται από υπερφόρτωση όγκου και νατριοευσαιθησία³¹. Ασθενείς με πτωχή ποιότητα ύπνου μπορεί να ωφεληθούν σημαντικά από ανάλογες παρεμβάσεις, ιδίως σε περιπτώσεις με σύνδρομο υπνικής άπνοιας οι οποίες θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα³². Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να γίνεται προσεκτική αξιολόγηση της αντιυπερτασικής αγωγής από τον θεράποντα ιατρό, ώστε να επιλέγονται κατά προτίμηση φάρμακα με καλή 24ωρη κάλυψη.

Ιδιαίτερος λόγος τα τελευταία έτη γίνεται για τη χρονοθεραπεία, δηλαδή για τη χορήγηση ολόκληρης ή μέρους της αντιυπερτασικής αγωγής τις απογευματινές ή ακόμα και τις βραδινές ώρες, πριν από τη νυχτερινή κατάκλιση. Σύμφωνα με τη μελέτη HARMONY που δημοσιεύτηκε το 2018, δεν βρέθηκε καμία απολύτως διαφορά στην αρτηριακή πίεση ιατρείου, αλλά ούτε και στην 24ωρη, την ημερήσια και τη νυχτερινή αρτηριακή πίεση ανάλογα με τις ώρες χορήγησης των φαρμάκων³³. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε προηγούμενη μεταανάλυση της Cochrane Database³⁴. Παρ' όλο που τα ερευνητικά αποτελέσματα από την ισπανική ομάδα του Hermida έδειξαν όφελος από την τακτική της χρονοθεραπείας με αποκορύφωμα τη μελέτη Hygia που δημοσιεύτηκε το 2020³⁵, η τελευταία δέχθηκε σφοδρή κριτική με αφορμή κυρίως, αν και όχι μόνο, μεθοδολογικά ζητήματα και δεν υιοθετήθηκε από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Υπέρτασης^{2,36}. Η θέση της χρονοθεραπείας στην αντιμετώπιση του υπερτασικού ασθενούς συζητείται αναλυτικά σε πολύ πρόσφατη δημοσίευση³⁷. Ενώ οι Ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη λήψη όλων των αντιυπερτασικών δισκίων τις πρωινές ώρες², τον Οκτώβριο του 2022 δημοσιεύτηκε η πολύ αναμενόμενη μελέτη TIME σε σύνολο 21.104 ασθενών από τη Μ. Βρετανία με μέσο διάστημα παρακολούθησης 9,3 έτη. Η μελέτη έδειξε ότι σκληρά καταληκτικά σημεία όπως καρδιακά συμβάματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και θάνατοι από αγγειακά αίτια παρατηρήθηκαν στον ίδιο βαθμό ανεξάρτητα από τη χρονική στιγμή λήψης της αντιυπερτασικής αγω-

γής (πρωινές ή απογευματινές ώρες), καταλήγοντας ότι η αντιυπερτασική αγωγή μπορεί να χορηγείται σε ώρα που είναι βολική για τον ασθενή και περιορίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων³⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την ευρεία χρήση της 24ωρης καταγραφής είναι εφικτή η αξιολόγηση της νυχτερινής ΑΠ, και πιο συγκεκριμένα η ανίχνευση της νυχτερινής υπέρτασης και η κατηγοριοποίηση των ασθενών ανάλογα με τον βαθμό dipping που παρουσιάζουν. Προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε τεχνικές λεπτομέρειες της 24ωρης καταγραφής, η οποία παραμένει μέχρι στιγμής το μόνο ευρέως διαθέσιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της νυχτερινής αρτηριακής πίεσης, ώστε να λαμβάνεται μία κατά το δυνατόν αντιπροσωπευτική καταγραφή. Η νυχτερινή υπέρταση αποτελεί έναν ισχυρό και ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, ενώ τη χειρότερη καρδιαγγειακή πρόγνωση από τους φαινοτύπους dipping παρουσιάζουν οι ανάστροφοι dippers. Δεδομένης της πλημμελούς αναπαραγωγιμότητας του φαινομένου non-dipping και της πολυπλοκότητας των παραγόντων που υπεισέρχονται σε αυτό, η παρουσία του θα πρέπει να συνεκτιμάται με τα απόλυτα επίπεδα νυχτερινής ΑΠ και να συνυπολογίζονται τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στους ασθενείς με αυξημένη νυχτερινή ΑΠ θα πρέπει να περιλαμβάνουν κατά προτεραιότητα την επιλογή φαρμάκων με 24ωρη δράση και την προσεκτική αξιολόγηση των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ασθενών, ώστε να αντιμετωπίζεται η κυρίαρχη υποκείμενη αιτία.

SUMMARY

P. Anyfanti, A. Chionidou, A. Malliora, A. Lazaridis, K. Theocharis, M. Doumas, E. Gkaliagkousi

Nocturnal hypertension and nighttime blood pressure dipping in hypertensive patients

Arterial Hypertension 2023; 32: 47-53.

Monitoring of the circadian blood pressure (BP) rhythm throughout a whole 24h period enables the diagnosis of nocturnal hypertension and the classification of patients into dippers and non-dippers, according to the degree of nighttime BP drop compared to daytime BP (10%-20% and <10%, respectively). To date, the diagnosis of nocturnal hypertension and dipping phenotypes is based on 24-hour BP recording. However, it has been attempted in the past years to estimate noc-

turnal BP with home measurements using special devices and applying special protocols. Pathogenesis of nocturnal hypertension and the loss of the normal nocturnal BP variation is multifactorial and includes mechanisms such as increased stimulation of the sympathetic nervous system, dysfunction of baroreceptors and sodium sensitivity in the context of chronic diseases and metabolic disorders. Nocturnal hypertension is a strong and independent cardiovascular risk factor. Accordingly, non-dipping has been associated with adverse cardiovascular outcomes, with reverse dippers (dipping <0%) having the worst cardiovascular prognosis. Given the complexity of the factors involved, the presence of non-dipping should be considered within the absolute levels of 24-hour, day and night BP. The individual patient characteristics should be taken into account in order to make the appropriate therapeutic decisions, with emphasis placed on treatment of the dominant underlying cause.

Key-words: nocturnal hypertension, blood pressure dipping, cardiovascular risk

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sherwood A, Steffen PR, Blumenthal JA, Kuhn C, Hinderliter AL. Nighttime blood pressure dipping: the role of the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 2002; 15(2): 111-8.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39(33): 3021-104.
3. Yano Y, Kario K. Nocturnal blood pressure and cardiovascular disease: a review of recent advances. *Hypertens Res* 2012; 35(7): 695-701.
4. Makarem N, Alcántara C, Williams N, Bello NA, Abdalla M. Effect of Sleep Disturbances on Blood Pressure. *Hypertension* 2021; 77(4): 1036-46.
5. Verdecchia P, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Reboldi G. Ambulatory Blood Pressure and Cardiovascular Outcome in Relation to Perceived Sleep Deprivation. *Hypertension* 2007; 49(4): 777-83.
6. Ohkubo T. Relation Between Nocturnal Decline in Blood Pressure and Mortality The Ohasama Study. *Am J Hypertens* 1997; 10(11): 1201-7.
7. Kario K, Chia Y, Sukonthasarn A, et al. Diversity of and initiatives for hypertension management in Asia – Why we need the HOPE Asia Network. *J Clin Hypertens* 2020; 22(3): 331-43.
8. Nikolaidou B, Anyfanti P, Gavriilaki E, et al. Non-dipping pattern in early-stage diabetes: association with glycemic profile and hemodynamic parameters. *J Hum Hypertens* 2022; 36(9): 805-10.
9. Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage. *J Hypertens* 2018; 36(5): 1076-85.
10. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Chatzimichailidou S, et al. Association of nocturnal blood pressure patterns with inflammation and central and peripheral estimates of vascular health in rheumatoid arthritis. *J Hum Hypertens* 2018; 32(4): 259-67.

11. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* 2021; 39(7): 1293-302.
12. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Destounis A, Poulidakis E, Evagelou I, Tzamouranis D. Assessment of the Diurnal Blood Pressure Profile and Detection of Non-Dippers Based on Home or Ambulatory Monitoring. *Am J Hypertens* 2012; 25(9): 974-8.
13. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of nighttime home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: A systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2017; 35(3): 442-52.
14. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Quarti-Trevano F, Cuspidi C, Grassi G. Short- and Long-Term Reproducibility of Nighttime Blood Pressure Phenotypes and Nocturnal Blood Pressure Reduction. *Hypertension* 2021; 77(5): 1745-55.
15. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality: The Dublin outcome study. *Hypertension* 2005; 46(1): 156-61.
16. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive Role of the Nighttime Blood Pressure. *Hypertension* 2011; 57(1): 3-10.
17. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic Value of Ambulatory and Home Blood Pressures Compared With Office Blood Pressure in the General Population: Follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005; 111(14): 1777-83.
18. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81(2): 528-36.
19. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, et al. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. *Blood Press* 2013; 22(1): 34-8.
20. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, Segura J, de la Cruz JJ, Ruilope LM. Nocturnal Hypertension or Non-dipping: Which Is Better Associated With the Cardiovascular Risk Profile? *Am J Hypertens* 2014; 27(5): 680-7.
21. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis. *J Hypertens* 2016; 34(3): 385-92.
22. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. Prognostic Effect of the Nocturnal Blood Pressure Fall in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2016; 67(4): 693-700.
23. Kario K, Hoshida S, Mizuno H, et al. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis: Practitioner-Based Nationwide JAMP Study. *Circulation* 2020; 142(19): 1810-20.
24. Palatini P, Verdecchia P, Beilin LJ, et al. Association of Extreme Nocturnal Dipping With Cardiovascular Events Strongly Depends on Age. *Hypertension* 2020; 75(2): 324-30.
25. Lopez-Sublet M, Girerd N, Bozec E, et al. Nondipping Pattern and Cardiovascular and Renal Damage in a Population-Based Study (The STANISLAS Cohort Study). *Am J Hypertens* 2019; 32(7): 620-8.
26. Gavriilaki M, Anyfanti P, Nikolaidou B, et al. Nighttime dipping status and risk of cardiovascular events in patients with untreated hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(11): 1951-9.
27. Androulakis E, Papageorgiou N, Chatzistamatiou E, Kallikazaros I, Stefanadis C, Tousoulis D. Improving the detection of preclinical organ damage in newly diagnosed hypertension: nocturnal hypertension versus non-dipping pattern. *J Hum Hypertens* 2015; 29(11): 689-95.
28. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Lazaridis A, et al. Clinical impact of dipping and nocturnal blood pressure patterns in newly diagnosed, never-treated patients with essential hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2018; 12(12): 850-7.
29. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Douma S. In the Deep End of Dipping: Nocturnal Blood Pressure Fall and Surrogate Cardiovascular Risk Markers in Individuals With Optimal 24-Hour Blood Pressure. *Am J Hypertens* 2019; 32(7): 614-6.
30. Anyfanti P, Douma S, Gkaliagkousi E. Prognostic value of daytime and nighttime blood pressure in treated hypertensives: One size does not fit all. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22(11): 2022-4.
31. Jones NR, McCormack T, Constanti M, McManus RJ. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019. *Br J Gen Pract* 2020; 70(691): 90-1.
32. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* 2013; 41(3): 523-38.
33. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension* 2018; 72(4): 870-3.
34. Xie Z, Zhang J, Wang C, Yan X. Chronotherapy for morning blood pressure surge in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21(1): 274.
35. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J* 2020; 41(48): 4565-76.
36. Machado AP. Blood pressure medication should be routinely dosed at bedtime. An internist's critical appraisal of the editorial by Rainhold Kreutz et al. (2020). Blood pressure medication should not be routinely dosed at bedtime. We must disregard the data from the HY. *Chronobiol Int* 2020; 37(5): 767-70.
37. Gumz ML, Shimbo D, Abdalla M, et al. Toward Precision Medicine: Circadian Rhythm of Blood Pressure and Chronotherapy for Hypertension – 2021 NHLBI Workshop Report. *Hypertension* Published online November 30, 2022.
38. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet* 2022; 400(10361): 1417-25.

Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση

Χ. Μελεξοπούλου Θ. Πέννα Σ. Μαρινάκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η καρδιαγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία θνητότητας μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Πολλοί παραδοσιακοί, αλλά και μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου είναι παρόντες στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου και συνεχίζουν να υπάρχουν ή/και επιδεινώνονται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Αυτό οφείλεται εν μέρη στα φάρμακα της ανοσοκαταστολής που προστίθενται στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, παράγοντες σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση, όπως η δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος και η φλεγμονή, αυξάνουν περαιτέρω τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Η επιθετική διαχείριση των παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος πρόληψης των καρδιαγγειακών νοσημάτων στη μεταμόσχευση νεφρού.

Λέξεις-κλειδιά: παράγοντες κινδύνου, μεταμόσχευση νεφρού, καρδιαγγειακή νόσος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεταμόσχευση νεφρού αποτελεί την καλύτερη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική νόσο, αφού προσφέρει την καλύτερη επιβίωση και ποιότητα ζωής¹. Παρ' όλα αυτά οι ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού εξακολουθούν να έχουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και μάλιστα πολλαπλάσιο σε σχέση με αυτό του γενικού πληθυσμού². Εκτός από τους παραδοσιακούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν και μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση νεφρού.

Επιδημιολογία

Η επίπτωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού είναι πενταπλάσια του γενικού πληθυσμού. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες σε μεταμοσχευμένους δείχνουν επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε ποσοστά 5,6% και

11,1% στα 1 και 3 έτη μετά τη μεταμόσχευση αντίστοιχα³, ενώ τα επεισόδια συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας είναι τριπλάσια του γενικού πληθυσμού. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι το πρώτο μετα-μεταμοσχευτικό χρονικό διάστημα ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλότερος, ακόμα και σε σχέση με τον κίνδυνο των ασθενών που παραμένουν σε καθαρή, γι' αυτό και είναι σημαντικός ο ενδεδειγμένος προμεταμοσχευτικός έλεγχος⁴. Ειδικά σε κάποιες ομάδες ασθενών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, σε διαβητικούς, σε παχύσαρκους, σε λήπτες «οριακών» μοσχευμάτων και σε λήπτες δεύτερης μεταμόσχευσης υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ακόμα πιο υψηλή καρδιαγγειακή θνητότητα⁵. Ακόμα, αξίζει να σημειωθεί ότι πάνω από το 50% των καρδιαγγειακών θανάτων συμβαίνει αιφνιδώς και θεωρείται ότι είναι απότοκος αρρυθμιών και καρδιακής ανακοπής. Έτσι, η μη αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος φαίνεται να έχει ιδιαίτερη σημασία σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α «Λαϊκό»

✉ **Αλληλογραφία:** Χριστίνα Α. Μελεξοπούλου, Επιμελήτρια Α', Νεφρολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Νεφρού, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Γ.Ν.Α «Λαϊκό» • ΤΚ: 11527 • Τηλ.: 2132061151 • E-mail: xmelexopoulou@gmail.com

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΝΕΦΡΟΥ

Η αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού οφείλεται α) στην ύπαρξη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα, παχυσαρκία), που ήδη προϋπήρχαν από την περίοδο που οι ασθενείς ήταν σε κάθαρση, β) στην εμφάνιση de novo παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου, που εμφανίζονται μετά τη μεταμόσχευση, αλλά και γ) σε μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου σχετιζόμενους με τη μεταμόσχευση, με κυριότερο τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα⁶. Οι παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, αν και έχουν συσχετιστεί με την εξέλιξη της χρόνιας νεφρικής νόσου, δεν επαρκούν για να εξηγήσουν το μέγεθος της καρδιαγγειακής θνησιμότητας στους μεταμοσχευμένους νεφρού⁷. Έτσι, σημαντική φαίνεται να είναι η επίδραση των μη παραδοσιακών παραγόντων κινδύνου.

Παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Υπέρταση

Από τους παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου η υπέρταση είναι η πιο συχνή και παρατηρείται στο 60%-90% των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων⁸. Στην πραγματικότητα η πλειοψηφία των ασθενών αυτών είχε υπέρταση και πριν τη μεταμόσχευση νεφρού, όταν ήταν σε κάθαρση ή σε προ-τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου. Υπάρχουν ωστόσο και παράγοντες σχετιζόμενοι με τη μεταμόσχευση που εμπλέκονται στην παθογένεια και εμφάνιση de novo υπέρτασης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, όπως είναι η λήψη αναστολέων καλσινευρίνης και κορτικοειδών. Άλλοι πιθανοί παράγοντες de novo υπέρτασης μπορεί να είναι η στένωση της νεφρικής αρτηρίας του μεταμοσχευμένου νεφρού και η χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος. Ανεξάρτητα από την αιτία της υπέρτασης, οι μελέτες δείχνουν ότι αυτή σχετίζεται με αύξηση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνητότητας, καθώς και με αυξημένο κίνδυνο δυσλειτουργίας του μοσχεύματος⁹. Ο Kasiske και οι συν. έδειξαν ότι σε μεταμοσχευμένους νεφρού για κάθε 10 mmHg αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, ο κίνδυνος θνητότητας αυξάνεται κατά 18%⁸. Ο καλύτερος τρόπος διάγνωσης της υπέρτασης στους μεταμοσχευμένους είναι η 24ωρη περιπατητική καταγραφή της, η οποία φαίνεται ότι υπερτερεί της μέτρησης αρτηριακής πίεσης ιατροείου.

Ο βέλτιστος στόχος αρτηριακής πίεσης στη μεταμόσχευση νεφρού παραμένει ασαφής, λόγω έλλειψης τυχαιοποιημένων μελετών. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες των KDIGO συστήνουν αρτηριακή πίεση με στόχο <130/80 mmHg για όλους τους μεταμοσχευμένους νεφρού και μάλιστα με χρήση οποιασδήποτε κατηγορίας αντιυπερτασικού. Υπάρχουν ωστόσο περιπτώσεις στις οποίες μια συγκεκριμένη κατηγορία φαρμάκου μπορεί να είναι πιο επιθυμητή. Οι διυδροπυριδινικοί αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μπορούν να εξουδετερώσουν τις αγγειοσυσπαστικές επιδράσεις των αναστολέων καλσινευρίνης και επειδή δεν αλληλεπιδρούν με τα ανοσοκατασταλτικά, αποτελούν την πρώτη επιλογή των ειδικών, ιδιαίτερα για το πρώτο μεταμοσχευτικό χρονικό διάστημα. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (AMEA) και οι αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARB) είναι χρήσιμοι στη μείωση της λευκωματουρίας, ενώ μπορεί να βελτιώσουν και την πολυερυθραιμία όταν εμφανιστεί μετά τη μεταμόσχευση¹⁰. Ωστόσο, η χρήση τους στην πολύ πρώιμη περίοδο μετά τη μεταμόσχευση απαιτεί στενή παρακολούθηση. Αν και η χρήση των αναστολέων του άξονα έχει συσχετιστεί με κίνδυνο υπερκαλιαιμίας, με κατάλληλη παρακολούθηση του καλίου και της νεφρικής λειτουργίας έχουν αποδειχθεί ασφαλή σε μεταμοσχευμένους. Η διαθεσιμότητα πλέον των νεότερων αντι-υπερκαλιαιμικών ουσιών (patiomer και sodium zirconium cyclosilicate) πιθανόν να δώσει την ευκαιρία για ευρύτερη χρήση των αναστολέων του άξονα στη μεταμόσχευση νεφρού. Τα υπάρχοντα δεδομένα προς το παρόν δεν δείχνουν καρδιαγγειακό όφελος από τη χρήση των αναστολέων του άξονα. Η μεγάλη αναδρομική μελέτη της Collaborative Study Cohort με 39.000 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος δεν έδειξε διαφορά στα καρδιαγγειακά συμβάματα με τη χρήση AMEA/ARB σε σύγκριση με τη χρήση άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων¹¹.

Ανεξάρτητα από την επιλογή των αντιυπερτασικών φαρμάκων, ο στόχος στη μεταμόσχευση παραμένει η επίτευξη επαρκούς ελέγχου της αρτηριακής πίεσης για τη βελτίωση της λειτουργίας του μοσχεύματος και της επιβίωσης του ασθενούς.

Σακχαρώδης διαβήτης

Στην Ευρώπη, το 26% των ασθενών με χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου έχει διαβητική νεφροπάθεια ως πρωτοπαθή αιτία¹². Έτσι ένα ποσοστό

των μεταμοσχευμένων νεφρού έχει ήδη σακχαρώδη διαβήτη. Υπάρχει όμως και ένα σημαντικό ποσοστό μη διαβητικών ασθενών που θα εμφανίσει σακχαρώδη διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση νεφρού. Ο νεοεμφανιζόμενος σακχαρώδης διαβήτης μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (PTDM) κυμαίνεται από 4%-25%¹³. Χαρακτηρίζεται από αντίσταση στην ινσουλίνη και η επίδρασή του είναι σημαντική στην επιβίωση των ασθενών. Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και πιο συγκεκριμένα οι αναστολείς καλσινευρίνης και τα κορτικοειδή σχετίζονται με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση. Οι Kasiske και συν. έδειξαν ότι οι διαβητικοί ασθενείς που μεταμοσχεύονται έχουν τριπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο σε σχέση με τους μη διαβητικούς, ενώ ο προσαρμοσμένος κίνδυνος για περιφερική αγγειακή νόσο είναι 28 φορές υψηλότερος¹⁴. Στη μελέτη ALERT, τόσο ο νεοεμφανιζόμενος, όσο και ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου και για καρδιακό θάνατο (HR:2,41 και 2,82 αντίστοιχα)⁵.

Η διαχείριση του σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό και η συμβολή ειδικού διαβητολόγου είναι συχνά απαραίτητη. Στην πρώιμη μετά τη μεταμόσχευση υπεργλυκαιμία, η ινσουλίνη είναι συνήθως απαραίτητη για τη ρύθμιση του σακχάρου, λόγω της λήψης υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών. Παρ' όλα αυτά στη συνέχεια με αλλαγές στον τρόπο ζωής και με απώλεια σωματικού βάρους είναι δυνατή η χρήση από του στόματος υπογλυκαιμικών παραγόντων. Από τις νεότερες φαρμακευτικές ουσίες οι αναστολείς των συμμεταφορέων γλυκόζης και νατρίου τύπου 2 (SGLT2) και οι αγωνιστές του υποδοχέα του γλυκαγονοειδούς πεπτιδίου 1 (GLP1) φαίνονται ιδιαίτερα υποσχόμενα φάρμακα στη μεταμόσχευση νεφρού¹⁵.

Δυσλιπιδαιμία

Περισσότερο από το 60% των μεταμοσχευμένων νεφρού έχει δυσλιπιδαιμία. Η μεταμόσχευση σχετίζεται με αύξηση της ολικής χοληστερόλης, της LDL-χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων, κυρίως λόγω της χρήσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Τα κορτικοειδή, οι αναστολείς mTOR και οι αναστολείς καλσινευρίνης έχουν επιβαρυντική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών¹⁶. Επίσης, στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού,

υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο κίνδυνος ισχαιμικής καρδιοπάθειας είναι διπλάσιος σε τιμές χοληστερόλης ορού > 200 mg/dl ή σε τιμές τριγλυκεριδίων ορού > 350 mg/dl⁴. Ακόμα, η συγγέντρωση της ολικής χοληστερόλης 1 έτος μετά τη μεταμόσχευση έχει σχετιστεί με θνητότητα από όλα τα αίτια¹⁴. Οι κατευθυντήριες οδηγίες KDIGO συστήνουν θεραπεία με στατίνη σε όλους τους μεταμοσχευμένους νεφρού, ανεξάρτητα από τα επίπεδα LDL. Πρέπει πάντα κατά την έναρξη θεραπείας με στατίνη να λαμβάνεται υπόψη η αλληλεπίδρασή της με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Για τη χρήση των νεότερων αντιλιπιδαιμικών παραγόντων, όπως είναι οι αναστολείς Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9), δεν υπάρχουν ακόμα πολλά δεδομένα σε μεταμοσχευμένους¹⁷. Υπάρχουν ωστόσο case reports με καλά αποτελέσματα ως προς τη μείωση της LDL χοληστερόλης, καλό προφίλ ασφάλειας, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζουν τα επίπεδα των ανοσοκατασταλτικών¹⁸.

Παχυσαρκία

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους των ληπτών νεφρικού μοσχεύματος. Επιδημιολογικά δεδομένα από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι το 35% των μεταμοσχευμένων στις ΗΠΑ είναι παχύσαρκοι τη στιγμή της μεταμόσχευσης (BMI \geq 30 kg/m²). Ακόμα, είναι γεγονός ότι μετά τη μεταμόσχευση παρατηρείται μια σταδιακή αύξηση του σωματικού βάρους των ληπτών. Το πρώτο έτος της μεταμόσχευσης το 50% των ασθενών θα αυξήσει το σωματικό του βάρος > 10%¹⁹. Η παχυσαρκία, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στην αιμοκάθαρση, συνδέεται με αύξηση της καρδιαγγειακής θνητότητας μετά τη μεταμόσχευση. Η μελέτη των Lentine και συν. έδειξε ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου, και ειδικά καρδιακής ανεπάρκειας και κολπικής μαρμαρυγής, αυξάνεται κατά 25% για κάθε 5 μονάδες αύξησης του BMI των ληπτών²⁰. Επίσης, η παχυσαρκία σχετίζεται με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και πρωτεϊνουρία στους μεταμοσχευμένους νεφρού, στοιχεία που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα, όπως συμβαίνει στον γενικό πληθυσμό, έτσι και στη μεταμόσχευση νεφρού έχει σχε-

τιστεί με αύξηση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, αλλά και με κακοήθειες. Μάλιστα, η αρνητική επίδρασή του στην επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών είναι παρόμοια με αυτή του σακχαρώδους διαβήτη²¹. Σε μια μελέτη με περισσότερους από 1.300 λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, το ιστορικό καπνίσματος με 11-25 πακέτα/έτη σχετίστηκε με 1,56 αύξηση του σχετικού καρδιαγγειακού κινδύνου²². Επίσης, σε μια πρόσφατη post hoc ανάλυση της μελέτης FAVORIT φάνηκε ότι η συνέχιση του καπνίσματος μετά τη μεταμόσχευση αυξάνει τον κίνδυνο θνητότητας από όλα τα αίτια κατά 70%²³. Αν και είναι λίγα τα δεδομένα για τον αντίκτυπο της διακοπής του καπνίσματος μετά τη μεταμόσχευση, είναι λογική η υπόθεση ότι ο λήπτης θα ωφεληθεί, όπως συμβαίνει μετά τη διακοπή του καπνίσματος και στον γενικό πληθυσμό.

Μη παραδοσιακοί παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Στους μη παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, περιλαμβάνονται τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, η ύπαρξη φλεγμονής, η αναιμία, η υπερομοκυστεϊναμία, η δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος και οι διαταραχές ασβεστίου-φωσφόρου.

Ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

Τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, αν και είναι απαραίτητα συστατικά μιας επιτυχημένης μεταμόσχευσης νεφρού, έχουν και αρνητικές επιδράσεις στους μεταμοσχευμένους νεφρού. Έτσι, φαίνεται να επηρεάζουν πολλούς παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου, όπως την υπέρταση, την υπερλιπιδαιμία, το σάκχαρο, αλλά και τη νεφρική λειτουργία²⁴. Είναι αποδεδειγμένο ότι οι αναστολές καλσινευρίνης (κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους) παρεμβαίνουν στον μεταβολισμό των λιπιδίων, στη δημιουργία ανθεκτικής υπέρτασης και στην εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη μετά τη μεταμόσχευση. Ανάλογα, τα κορτικοειδή προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη, νεοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία, αλλά και υπέρταση μέσω κατακράτησης νατρίου και νερού. Οι αναστολές mammalian target of rapamycin (mTOR), σιρόλιμους και εβερόλιμους, χαρακτηρίζονται κυρίως από τη δημιουργία υπερχοληστερολαιμίας και υπερτριγλυκεριδαιμίας. Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν είναι πάντοτε εύκολη, αφού οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς λαμβάνουν

καθημερινά έναν μεγάλο αριθμό δισκίων και υπάρχει δυσκολία στη συμμόρφωσή τους. Παρόλληλα, κάθε αλλαγή των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων μπορεί να επηρεάσει τη βιωσιμότητα του μοσχεύματος, λόγω αύξησης του κινδύνου απόρριψης²⁵.

Φλεγμονή

Η ύπαρξη φλεγμονής συνδέεται με διάφορες καταστάσεις που παρουσιάζονται μετά τη μεταμόσχευση νεφρού, όπως με επεισόδια απόρριψης (κυτταρική απόρριψη ή μέσω αντισωμάτων), με λοιμώξεις (βακτηριακές ή ιογενείς), καθώς και με τη χρόνια δυσλειτουργία του νεφρικού μοσχεύματος. Η ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και η C-reactive protein (CRP) έχουν βρεθεί ότι είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για καρδιακά επεισόδια και θάνατο σε μεταμοσχευμένους νεφρού²⁶. Αν και, ο ρόλος της χρόνιας φλεγμονής στην εγκατάσταση και την εξέλιξη της αθηρωματικής νόσου έχει μελετηθεί διεξοδικά στον γενικό πληθυσμό, δεν υπάρχουν ιδιαίτερες βιβλιογραφικές αναφορές στη μεταμόσχευση νεφρού²⁷.

Πρωτεϊνουρία

Πρωτεϊνουρία παρατηρείται σε 20%-40% των μεταμοσχευμένων ασθενών. Η πρωτεϊνουρία αποτελεί δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, ενώ υπάρχουν μελέτες που τη συσχετίζουν με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Μια μελέτη από τον Fernan dez-Fresnedo και τους συνεργάτες του²⁸ έδειξε ότι η εμφάνιση πρωτεϊνουρίας στη μεταμόσχευση διπλασιάζει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών παθήσεων και τη θνησιμότητα από κάθε αιτία.

Δυσλειτουργία νεφρικού μοσχεύματος

Είναι γνωστό ότι η χρόνια νεφρική νόσος, από άποψη καρδιαγγειακού κινδύνου, θεωρείται ισοδύναμη με τη στεφανιαία νόσο²⁹. Ακόμα και η ήπια νεφρική βλάβη επηρεάζει τη συχνότητα των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Δυστυχώς, μια επιτυχημένη μεταμόσχευση νεφρού δεν εξασφαλίζει στον λήπτη απόλυτα φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μια post hoc ανάλυση της μελέτης FAVORIT έδειξε ότι για κάθε 5 mL/min/1,73 m² αύξηση του eGFR, σε επίπεδα κάτω από τα 45 mL/min/1,73 m², υπάρχει 15% μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου³⁰. Έτσι, η διατήρηση της καλύτερης δυνατής νεφρικής λειτουργίας στο μόσχευμα είναι τεράστιας σημασίας για την τροποποίηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους ασθενείς³¹.

Υπερομοκυστεϊναιμία

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η υπερομοκυστεϊναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους μεταμοσχευμένους νεφρού. Η φαρμακευτική όμως αντιμετώπισή της με χορήγηση φυλλικού οξέος και βιταμινών B6 και B12 σε μεταμοσχευμένους ασθενείς δεν οδήγησε σε μείωση των καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως έδειξε η μελέτη του Bostom και συν.³² Ως επακόλουθο, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, δεν συνιστάται η θεραπεία της υπερομοκυστεϊναιμίας στη μεταμόσχευση νεφρού.

Αναιμία

Αναιμία παρατηρείται σε 20%-45% των μεταμοσχευμένων νεφρού. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται, μεταξύ άλλων, στη λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοστενσίνης, στη χρήση μυκοφενολικού οξέος και αναστολέων του mTOR υποδοχέα, καθώς και στη χρόνια δυσλειτουργία και την προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας του μοσχεύματος. Η αναιμία στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού έχει συσχετισθεί με ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια³³.

Πρόγνωση καρδιαγγειακού κινδύνου και μεταμόσχευση νεφρού

Στον γενικό πληθυσμό έχουν αναπτυχθεί πολλά υπολογιστικά μοντέλα για την πρόγνωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Ένα τέτοιο παράδειγμα αποτελεί το Framingham risk score. Τα μοντέλα αυτά έχουν δημιουργηθεί βάσει ενός συγκεκριμένου δείγματος ατόμων και δεν είναι αξιόπιστα σε ειδικούς πληθυσμούς. Στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού ο καρδιαγγειακός κίνδυνος με τα μοντέλα αυτά υποεκτιμάται, αφού μη παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, ειδικοί για τον συγκεκριμένο πληθυσμό, παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι προσπάθειες πλέον έχουν επικεντρωθεί στην ανεύρεση βιοδεικτών καρδιαγγειακού κινδύνου που θα μπορούσαν να προστεθούν σε ήδη υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα με σκοπό την ενίσχυση της αξιοπιστίας τους σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού.

Μέτρα πρόληψης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου μετά τη μεταμόσχευση νεφρού

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν την πρώτη

αιτία θανάτου των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού και η πρόληψή τους θεωρείται πρωταρχικός στόχος για τη βελτίωση της επιβίωσης, τόσο των ασθενών, όσο και των μοσχευμάτων. Η επιθετική διαχείριση της προϋπάρχουσας καρδιαγγειακής νόσου είναι ένας σημαντικός άξονας για την πρόληψη των ανεπιθύμητων εκβάσεων της καρδιαγγειακής νόσου. Η βέλτιστη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης, του σακχαρώδη διαβήτη και της δυσλιπιδαιμίας πρέπει να είναι ο πρωταρχικός μας στόχος. Οι μελέτες δείχνουν ανεπαρκή αντιμετώπιση των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο Carpenter και συν. έδειξαν ότι σε σύνολο 4.107 μεταμοσχευμένων νεφρού, το 69% είχε αρτηριακή πίεση πάνω από τον στόχο των κατευθυντήριων οδηγιών³⁴.

Υγιεινή διατροφή

Η σωστή διατροφή πρέπει να περιλαμβάνεται στους πρώτους στόχους των προληπτικών μέτρων αντιμετώπισης των παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Ο ασθενής θα πρέπει να καταναλώνει λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια, υγιεινές πηγές πρωτεΐνης και φυτικά έλαια. Η πρόσληψη γλυκών, ζαχαρούχων ποτών, φρουκτόζης, άλατος και κόκκινου κρέατος πρέπει να είναι περιορισμένη. Η θερμιδική πρόσληψη πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να αποφεύγεται η αύξηση του σωματικού βάρους, ενώ σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς, πρέπει να εφαρμόζονται διατολολόγια για την προώθηση της απώλειας βάρους.

Η χρήση προβιοτικών, πρεβιοτικών και συνβιοτικών δεν έχει αποδειχθεί ότι βοηθάει. Ωστόσο, μελέτες για το μικροβίωμα έχουν αποκαλύψει σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ συγκεκριμένων μικροβίων και μιας σειράς φλεγμονωδών νοσημάτων. Έτσι, είναι δυνατόν να υποθέσουμε ότι η χορήγησή τους μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση φλεγμονής σε λήπτες μοσχευμάτων.

Preemptive μεταμόσχευση νεφρού

Ο καρδιαγγειακός κίνδυνος μετά τη μεταμόσχευση έχει βρεθεί ότι είναι σημαντικά χαμηλότερος σε ασθενείς που υποβάλλονται σε preemptive μεταμόσχευση νεφρού, δηλαδή σε μεταμόσχευση πριν από την έναρξη εξωνεφρικής κάθαρσης, ανεξάρτητα από την προγενέστερη καρδιαγγειακή νόσο³⁵. Η αποφυγή της κάθαρσης και των επιπλοκών της φαίνεται ότι είναι καθοριστική στη μείωση των καρ-

διαγγειακών συμβαμάτων. Οι ασθενείς σε κάθαρση έχουν πολλούς παράγοντες που επιταχύνουν την αθηροσκλήρωση και την αρτηριακή ασβεστοποίηση, τη δυσλειτουργία του μυοκαρδίου, αλλά και την υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, συμβάλλοντας ακόμα και στην ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Η έγκαιρη ανεύρεση κατάλληλων ζώντων δοτών και η προετοιμασία της μεταμόσχευσης είναι απαραίτητα στοιχεία για την πραγματοποίηση μιας preemptive μεταμόσχευσης νεφρού.

Άσκηση

Η φυσική δραστηριότητα ανήκει στους τροποποιησιμους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου και μπορεί να οδηγήσει μακροπρόθεσμα στη βελτίωση της υγείας των μεταμοσχευμένων ασθενών³⁶. Δυστυχώς, μια πρόσφατη ανασκόπηση έδειξε ότι η άσκηση στην οποία υποβάλλονται οι μεταμοσχευμένοι είναι πολύ λιγότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού, αλλά και από την άσκηση που κάνουν οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Χρειάζεται εξειδικευμένη και διαρκής ενημέρωση, τόσο των ληπτών νεφρικών μοσχευμάτων, όσο και των οικογενειών τους για τα σωματικά οφέλη της άσκησης. Είναι σημαντικό να γνωρίζουν όλοι οι μεταμοσχευμένοι γιατί, πώς, πότε, και πόσο συχνά πρέπει να έχουν σωματική δραστηριότητα. Η χρήση της τεχνολογίας (π.χ. smart watches) μπορεί να βοηθήσει στην ποσοτικοποίηση της καθημερινής δραστηριότητας και στον προγραμματισμό εξατομικευμένου προγράμματος άσκησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια αιτία θνητότητας στους μεταμοσχευμένους ασθενείς. Μετά τη μεταμόσχευση νεφρού υπάρχει ένας μοναδικός συνδυασμός παραδοσιακών και μη παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, με τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα να παίζουν σημαντικό ρόλο. Οι κατευθυντήριες οδηγίες συστήνουν μείωση των παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου με μεταβολή του τρόπου ζωής και τη χρήση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής. Παρ' όλα αυτά, η διάγνωση και η βέλτιστη διαχείριση των ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού παραμένει ασαφής λόγω της απουσίας μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών.

SUMMARY

C. Melexopoulou, T. Penna, S. Marinaki

Cardiovascular risk in renal transplant recipients

Arterial Hypertension 2023; 32: 54-60.

Cardiovascular disease remains the leading cause of death after kidney transplantation. Several traditional and non-traditional risk factors may be present before or may worsen after transplantation. This is due in part to the immunosuppressive drugs added to these patients. In addition, transplant-related factors such as renal graft dysfunction and inflammation further increase cardiovascular risk. Aggressive management of traditional risk factors remains the cornerstone of cardiovascular disease prevention after kidney transplantation.

Key-words: risk factors, kidney transplantation, cardiovascular disease.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
2. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147-52.
3. Lentine KL, Brennan DC, Schnitzler MA. Incidence and predictors of myocardial infarction after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 496-506.
4. Kasiske BL, Chakkeri HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1735-1743.
5. Jardine AG, Fellstrom B, Logan JO, et al. Cardiovascular risk and renal transplantation: post hoc analyses of the Assessment of Lescol in Renal Transplantation (ALERT) Study. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 529-36.
6. Ghanta M, Kozicky M, Jim B. Pathophysiologic and treatment strategies for cardiovascular disease in end-stage renal disease and kidney transplantations. *Cardiol Rev* 2015; 23: 109-18.
7. Neale J, Smith AC. Cardiovascular risk factors following renal transplant. *World J Transplant* 2015; 5: 183-95.
8. Kasiske BL, Anjum S, Shah R, et al. Hypertension after kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1071-81.
9. Mangray M, Vella JP. Hypertension after kidney transplant. *Am J Kidney Dis* 2011; 57: 331-41.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13-e115.

11. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: 78-86.
12. Kramer A, Pippias M, Noordzij M, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J* 2018; 11: 108-22.
13. Pham PT, Pham PM, Pham SV, Pham PA, Pham PC. New onset diabetes after transplantation (NODAT): an overview. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011; 4: 175-86.
14. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 158-65.
15. AlKindi F, Al-Omary HL, Hussain Q, Al Hakim M, Chaaban A, Boobes Y. Outcomes of SGLT2 Inhibitors Use in Diabetic Renal Transplant Patients. *Transplant Proc* 2020; 52: 175-8.
16. Boots JM, Christiaans MH, van Hooff JP. Effect of immunosuppressive agents on long-term survival of renal transplant recipients: focus on the cardiovascular risk. *Drugs* 2004; 64: 2047-73.
17. Melexopoulou C, Marinaki S, Oikonomou E, et al. PCSK9 and inflammatory biomarkers in the early post kidney transplantation period. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 4762-72.
18. Warden BA, Kaufman T, Minnier J, Duell PB, Fazio S, Shapiro MD. Use of PCSK9 Inhibitors in Solid Organ Transplantation Recipients. *JACC Case Rep* 2020; 2: 396-9.
19. Johnson CP, Gallagher-Lepak S, Zhu YR, et al. Factors influencing weight gain after renal transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 822-7.
20. Lentine KL, Rocca-Rey LA, Bacchi G, et al. Obesity and cardiac risk after kidney transplantation: experience at one center and comprehensive literature review. *Transplantation* 2008; 86: 303-12.
21. Cosio FG, Falkenhain ME, Pesavento TE, et al. Patient survival after renal transplantation: II. The impact of smoking. *Clin Transplant* 1999; 13: 336-41.
22. Kasiske BL, Klinger D. Cigarette smoking in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 753-9.
23. Weinrauch LA, Claggett B, Liu J, et al. Smoking and outcomes in kidney transplant recipients: a post hoc survival analysis of the FAVORIT trial. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2018; 11: 155-64.
24. Rodrigo E, Fernandez-Fresnedo G, Valero R, et al. New-onset diabetes after kidney transplantation: risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S291-5.
25. Murakami N, Riella LV, Funakoshi T. Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2014; 14: 2317-27.
26. Winkelmayr WC, Lorenz M, Kramar R, Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassmann G. C-reactive protein and body mass index independently predict mortality in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2004; 4: 1148-54.
27. Ponticelli C, Campise MR. The inflammatory state is a risk factor for cardiovascular disease and graft fibrosis in kidney transplantation. *Kidney Int* 2021; 100: 536-45.
28. Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002; 73: 1345-8.
29. NKF. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266.
30. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant* 2012; 12: 2437-45.
31. Legendre C, Canaud G, Martinez F. Factors influencing long-term outcome after kidney transplantation. *Transpl Int* 2014; 27: 19-27.
32. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation* 2011; 123: 1763-70.
33. Rigatto C, Foley R, Jeffery J, Negrijn C, Tribula C, Parfrey P. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy in renal transplant recipients: prognostic value and impact of blood pressure and anemia. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 462-8.
34. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation – evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant* 2012; 26: E438-46.
35. Davis CL. Preemptive transplantation and the transplant first initiative. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010; 19: 592-7.
36. Kang AW, Bostom AG, Kim Het al. Physical activity and risk of cardiovascular events and all-cause mortality among kidney transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 1436-43.



Γενετικοί πολυμορφισμοί στη χρόνια νεφρική νόσο και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Α. Φούντογλου¹

Δ. Καρασαββίδου²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια Νεφρική Νόσος (ΧΝΝ) αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας με αυξανόμενο επιδημιολογικό φορτίο, συνιστώντας την 16^η αιτία παγκοσμίως χαμένων ετών ζωής. Η ΧΝΝ αυξάνει σημαντικά το νοσολογικό φορτίο της Καρδιαγγειακής Νόσου (ΚΑΝ), ασκώντας μια σοβαρή επίπτωση στους επιδημιολογικούς δείκτες της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η αλληλεπίδραση μεταξύ ΧΝΝ και ΚΑΝ αποτελεί μια σύνθετη διαδικασία και πολλοί παράγοντες κινδύνου έχουν αναγνωρισθεί ως αιτιακά σχετιζόμενοι, με τους γενετικούς παράγοντες να αναδεικνύονται τα τελευταία χρόνια ως ιδιαίτερα κρίσιμοι σε αυτές τις συσχετίσεις. Οι εξελικτικές διαδικασίες έχουν επιδράσει σημαντικά στον επιπολασμό και την κατανομή πολλών νοσημάτων, μεταξύ των οποίων της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ), της ΧΝΝ και της ΚΑΝ, κυρίως μέσω μεταβολών του γονιδιώματος. Η πιο κοινή μορφή γενετικής αλλαγής είναι ο Σημειακός Νουκλεοτιδικός Πολυμορφισμός (ΣΝΠ) και οι Μελέτες Ευρείας Γονιδιωματικής Συσχέτισης (ΜΕΓΣ) οι οποίες συνιστούν το βασικό εργαλείο εντοπισμού των γενετικών νοσημάτων. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να αναλύσει τους τρόπους με τους οποίους η φυσική επιλογή κατευθύνει τις μεταβολές του γονιδιώματος, μέσω της αύξησης ή της ελάττωσης αλληλόμορφων που υπάρχουν στον γενικό πληθυσμό. Επιπρόσθετα, να αναφέρει τις ΜΕΓΣ στο πεδίο της νεφρολογίας και στον τρόπο με τον οποίον αυτές άλλαξαν τη γενετική αρχιτεκτονική της νεφρικής νόσου. Τέλος, θα περιγράψει την γενετική αλληλεπίδραση μεταξύ ΧΝΝ και ΚΑΝ.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσος, καρδιαγγειακή νόσος, σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης, γενετικά νοσήματα νεφρού

1.1 Εισαγωγή

Η εξέλιξη του ανθρώπινου είδους αποτελεί μια συνεχή διαδικασία «δοκιμής και ελέγχου» μέσα από την οποία η φύση «πειραματίζεται» με γενετικές παραλλαγές που καθιστούν το είδος ισχυρότερο και του προσφέρουν πλεονέκτημα επιβίωσης. Βασικός στόχος της εξελικτικής διαδικασίας αποτελεί η δημιουργία φαινοτύπων που βελτιώνουν την αναπαραγωγική ικανότητα του είδους, διασφαλίζοντας πως το κάθε άτομο θα έχει αυξημένη πιθανότητα μεταβίβασης των γονιδίων του στις επόμενες γενιές. Η πραγμάτωση του στόχου αυτού επιτυγχάνεται μέσα από σταθμίσεις της φυσικής επιλογής οι οποίες πόρρω απέχουν από το να συνιστούν καλά εδραι-

ωμένους –και εύκολα ερμηνεύσιμους– εξελικτικούς αλγόριθμους. Οι τελευταίοι ταυτίζονται με μια μηχανιστική θεώρηση της φυσικής επιλογής η οποία εστιάζει στην αναζήτηση τυποποιημένων και αυτοματοποιημένων στρατηγικών ανατροφοδότησης και προσαρμογής, ενώ στην πραγματικότητα η φυσική επιλογή αποτελεί μια περισσότερο στοχαστική διαδικασία. Όπως χαρακτηριστικά σημειώνει ο Francois Jacob «η φυσική επιλογή δεν λειτουργεί ως μηχανικός αλλά ως μάστορας που δεν ξέρει ακόμα τι θέλει να φτιάξει και χρησιμοποιεί οτιδήποτε βρίζεται γύρω του προκειμένου να δημιουργήσει ένα νέο αντικείμενο με έναν χρήσιμο, νέο σκοπό»¹. Οι Σημειακοί Νουκλεοτιδικοί Πολυμορφισμοί (Single

¹ Μονάδα Χρόνιας Αιμοκάθαρσης “Nephroxenia Dialysis” Ιωαννίνων ² Νεφρολογικό Τμήμα, «Χ. Κατσίνας», Γενικό Νοσοκομείο «Μποδοσάκειο», Πτολεμαΐδας

✉ **Αλληλογραφία:** Δέσποινα Καρασαββίδου, MD, MSc, PhD, Διευθύντρια Νεφρολογικού Τμήματος • Νεφρολογική κλινική «Χ. Κατσίνας», «Μποδοσάκειο», Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας • ΤΚ: 50200 • Τηλ./Fax: 2463351455 • E-mail: Karasavvidou@yahoo.gr

Nucleotide Polymorphisms / SNPs), οι οποίοι αντιστοιχούν σε απλές αλλαγές βάσεων εντός του γονιδιώματος με συχνότητα > 1% στον γενικό πληθυσμό, εμπεριέχονται σε αυτήν την έννοια του «οτιδήποτε», επιτρέποντας στον «μάστορα» της φυσικής επιλογής να δημιουργεί βέλτιστους φαινότυπους με έναν «χρήσιμο, νέο σκοπό».

Στην ανασκόπηση που ακολουθεί μελετώνται οι τρόποι επιλογής των SNPs από τις διαδικασίες της φυσικής επιλογής καθώς και η συνεισφορά τους σε σύνθετους κλινικούς φαινότυπους όπως η Χρόνια Νεφρική Νόσος (XNN) και η Καρδιαγγειακή Νόσος (KAN).

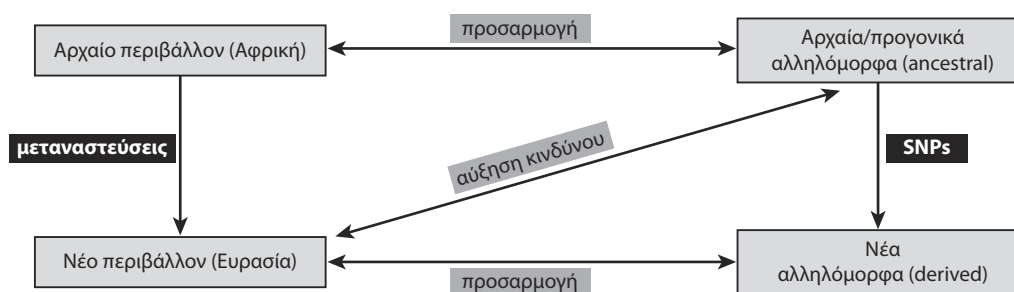
1.2 Η αρτηριακή υπέρταση στο στόχαστρο της φυσικής επιλογής

Σε αντίθεση με τις σπάνιες μενδελικές παθήσεις, οι οποίες οφείλονται σε καινούριες παθογόνες παραλλαγές άρα και σε καινούρια αλληλόμορφα τα οποία προκύπτουν από παλαιότερα, η γενετική προδιάθεση πολλών κοινών νοσημάτων εμπλέκει αρχαία/προγονικά αλληλόμορφα τα οποία εξ ορισμού είναι αυτά που συναντάμε σε συγγενικά μας είδη όπως οι χιμπατζήδες. Με βάση τις παρατηρήσεις αυτές διατυπώθηκε η **θεωρία της προγονικής ευαισθησίας (ancestral susceptibility theory)** σύμφωνα με την οποία τα αρχαία/προγονικά αλληλόμορφα συνιστούν προσαρμοστικές γενετικές παραλλαγές των αρχαίων πληθυσμών στο περιβάλλον τους με τις παραλλαγές των αλληλόμορφων που προκύπτουν (derived) να συνιστούν παραλλαγές κινδύνου για τους πληθυσμούς αυτούς². Η αλλαγή όμως του περιβάλλοντος, όπως αυτή προέκυψε μέσα από τις μεταναστεύσεις του σύγχρονου ανθρώπου σε καινούριες περιοχές του πλανήτη, κατέστησε τα αρχαία/προγονικά αλληλόμορφα δυσπροσαρμοστικά (maladaptive) οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου και τα αλληλόμορφα που προκύπτουν (derived) προσατευτικά (ή ουδέτερα) της εμφάνισης νόσου (Εικόνα 1). Έτσι η φυσική επιλογή σταθμίζοντας τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου σε ένα καινούριο περιβάλλον προκρίνει την επικράτηση των προσατευτικών (derived) αλληλόμορφων έναντι των αρχαίων/προγονικών (ancestral).

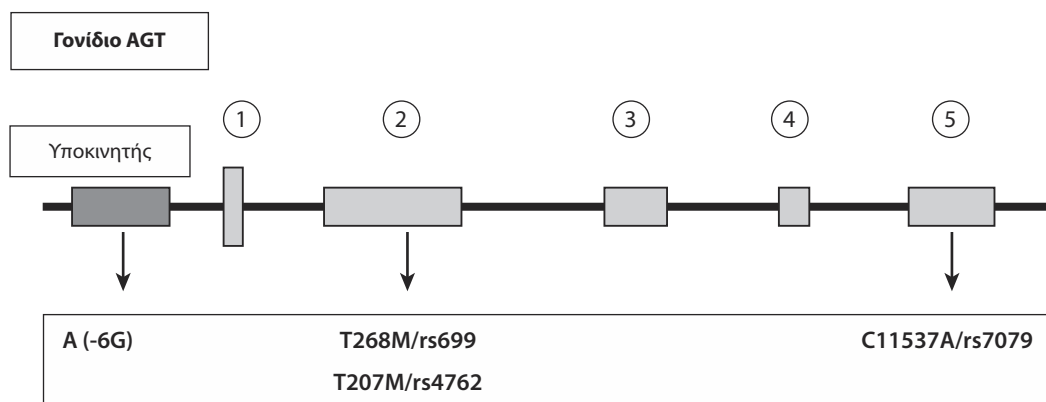
Με τον τρόπο αυτό φαίνεται πως η αλλαγή περιβάλλοντος απλώς αποκαλύπτει το λανθάνον παθογενετικό δυναμικό μιας προγονικής γενετικής παραλλαγής, επιβεβαιώνοντας ερευνητικές παρατηρήσεις πως αρκετά αλληλόμορφα κινδύνου που σχετίζονται με κοινά νοσήματα είναι στην πραγματικότητα προγονικά/αρχαία (δηλαδή είναι παρόμοια με αλληλόμορφα που βρίσκονται σε ορθόλογες θέσεις στους χιμπατζήδες)^{2,3}.

Το εξελικτικό αυτό μοντέλο στην περίπτωση της αρτηριακής υπέρτασης (AY) αποκαλύπτει ενδιαφέρουσες πτυχές της φυσικής επιλογής και των σταθμίσεων που αυτή κάνει. Αρχικά η εμφάνιση της AY στους ανθρώπινους πληθυσμούς θα μπορούσε να χαρακτηριστεί ως μια αποτυχία της φυσικής επιλογής να απομακρύνει γονότυπους κινδύνου από το ανθρώπινο γονιδίωμα που εμπλέκονται στους νατριουρητητικούς μηχανισμούς του ανθρώπινου οργανισμού. Μια τέτοια ανάγνωση όμως είναι λανθασμένη καθώς η φυσική επιλογή δεν εστιάζει σε συγκεκριμένα νοσήματα αλλά σε βιολογικούς μηχανισμούς καθώς και σε ευρύτερους φαινότυπους που διασφαλίζουν την αναπαραγωγική ικανότητα του ανθρώπου. Υπό το πρίσμα αυτό η AY συνιστά μια παράπλευρη απώλεια ενός βέλτιστου γονοτύπου ως προς την αναπαραγωγή του είδους ο οποίος όμως σε ένα καινούριο πλαίσιο περιβαλλοντικών παραγόντων δρα βλαπτικά στον οργανισμό και το καρδιαγγειακό του σύστημα³.

Πράγματι αρκετά από τα γονίδια που εμπλέκο-



Εικόνα 1. Η θεωρία της προγονικής ευαισθησίας.



Εικόνα 2. Γονίδιο αγγειοτενσινογόνου.

νται στη νατριουσντήρηση φαίνεται πως ευνοούσαν κάποτε την επιβίωση του είδους στα θερμά και ξηρά κλίματα της αφρικανικής ηπείρου. Από φυσιολογική σκοπιά η νατριουσντήρηση, η εξάτμιση μέσω εφίδρωσης και η αυξημένη αγγειοσύσπαση συνιστούν μείζονα πλεονεκτήματα επιβίωσης καθώς επιτρέπουν στους ανθρώπους να συντηρούν νάτριο και νερό, να αποβάλλουν επαρκώς θερμότητα και να διατηρούν φυσιολογική την αρτηριακή τους πίεση και συνεπώς την ιστική αιμάτωση σε συνθήκες υπογκαιμίας. Η μετανάστευση όμως του ανθρώπου στα ψυχρότερα περιβάλλοντα της Ευρασίας κατέστησε αυτά τα πλεονεκτήματα οδηγώντας τα αντίστοιχα γονίδια στο να υποστούν εξελικτικές πιέσεις προς άλλες κατευθύνσεις. Επιπρόσθετα η αυξημένη νατριουσντήρηση που σχετιζόταν με τα προγονικά αλληλόμορφα σε συνδυασμό με την αυξημένη κατανάληση άλατος από τους πληθυσμούς της Ευρασίας άρχισε να ασκεί βλαπτικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα του ανθρώπου, καθιστώντας αυτές τις αλλαγές μείζονος σημασίας για την επιβίωση του είδους.

Σύμφωνα με το μοντέλο της προγονικής ευαισθησίας η αρτηριακή υπέρταση, η οποία εμφανίζει άμεση παθογενετική σύνδεση με τη νατριουσντήρηση και την αυξημένη κατανάλωση άλατος, συνιστά μια «νόσο του πολιτισμού» που προκαλείται από την ασυμβατότητα (mismatch) μεταξύ προγονικών αλληλόμορφων και του νέου περιβάλλοντος εντός του οποίου αυτά καλούνται να λειτουργήσουν². Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από επιδημιολογικές παρατηρήσεις πως τα άτομα της λευκής φυλής εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά νατριοευαίσθητης υπέρτασης σε σχέση με άτομα αφρικανι-

κής προέλευσης και πως πληθυσμοί προερχόμενοι από θερμά κλίματα είναι περισσότερο δεκτικοί στην εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης σε σχέση με αυτούς που διαβιούν σε ψυχρά κλίματα⁴.

Σε γονιδιακό επίπεδο η υπόθεση αυτή επιβεβαιώνεται στην περίπτωση αρκετών γονιδίων όπως είναι αυτά του αγγειοτενσινογόνου (AGT) και του κυτοχρώματος P450 (CYP3A). Το AGT διαδραματίζει κομβικό ρόλο στη λειτουργικότητα του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ) και τα επίπεδά του συναρτώνται ευθέως με τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Γενετικές παραλλαγές του AGT γονιδίου όπως ο T268, με τον SNP rs699 στη θέση 268 του εξονίου 2, σχετίζονται με αυξημένα επίπεδα AGT και αγγειοτενσίνης II καθώς και με αυξημένο κίνδυνο ΑΥ (C αλληλόμορφο έναντι του T αλληλόμορφου). Το 1993 οι Lifton et al. κατέδειξαν για πρώτη φορά τον υψηλό επιπολασμό του C αλληλόμορφου σε αφρικανικούς πληθυσμούς με τον CC και τον CT γονότυπο να απαντούν στο 70% και το 28% αντίστοιχα του πληθυσμού και τον TT γονότυπο μόλις στο 2%⁵. Οι ερευνητές διατύπωσαν επίσης την υπόθεση πως το C αλληλόμορφο αποτελεί το προγονικό αλληλόμορφο το οποίο στα νατριουπενικά και θερμά περιβάλλοντα της Αφρικής πρόσφερε πλεονέκτημα επιβίωσης στους πληθυσμούς μέσω της αυξημένης κατακράτησης νατρίου και νερού. Αντιθέτως η διασπορά του Homo Sapiens εκτός της Αφρικής, προς τα ψυχρότερα κλίματα της Ευρασίας οδήγησε τελικά στην επικράτηση του T αλληλόμορφου το οποίο σχετίζεται με μικρότερη νατριουσντήρηση και χαμηλότερες αρτηριακές πιέσεις, γεγονός που φαίνεται πως προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης σε σχέση τουλάχιστον με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο αυτών των ατόμων. Η αυξημένη συ-

χνότητα του C αλληλόμορφου (κινδύνου) στους αφρικανικούς πληθυσμούς^{5,6} και η σταδιακή επικράτηση του T αλληλόμορφου (προστατευτικού) στους πληθυσμούς της Ευρασίας αποτυπώθηκε στην μελέτη της Ghirrotto et al. οι οποίοι αναλύοντας τον γονότυπο του *AGT* γονιδίου σε 156 πληθυσμούς κατέδειξαν τη μεταβλητότητα του μεταξύ αφρικανικών και ευρασιατικών πληθυσμών επιβεβαιώνοντας το μοντέλο της προγονικής ευαισθησίας⁷.

Παρόμοια μεταβλητότητα μεταξύ των αφρικανικών και ευρωπαϊκών πληθυσμών καταδείχτηκε στην ίδια μελέτη και στην περίπτωση του *CYP3A5* γονιδίου, το οποίο ανήκει στην υποοικογένεια του κυτοχρώματος P450 (*CYP*) 3A και εμπλέκεται στον μεταβολισμό ενδογενών ουσιών (στεροειδή) καθώς και εξωγενών φαρμάκων. Συγκεκριμένα το *CYP3A5* καταλύει την 6β-υδροξυλίωση της κορτικοστερόνης και της κορτιζόλης αυξάνοντας τη νεφρική κατακράτηση νατρίου και επηρεάζοντας τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης⁸. Ο σημειακός πολυμορφισμός rs776746 (A>G) οδήγησε στην εμφάνιση δυο αλληλόμορφων, του A (*CYP3A5**1) το οποίο συνιστά το προγονικό αλληλόμορφο και το οποίο σχετίζεται με αυξημένη κατακράτηση νατρίου και νερού⁸ και εμφανίζει αυξημένο επιπολασμό στους αφρικανικούς πληθυσμούς και του νεότερου G (*CYP3A5**3) το οποίο συνίσταται σε ένα μη λειτουργικό γονίδιο και το οποίο υπέστη τελικά θετική επιλογή στους ευρωπαϊκούς πληθυσμούς αποτελώντας πλέον το μείζον αλληλόμορφο⁷.

Αντιθέτως στην περίπτωση του γονιδίου της ουρομοντουλίνης (*UMOD*), η οποία εμφανίζει και αυτή συσχέτιση με τους νατριοσυντηρητικούς μηχανισμούς, οι σταθμίσεις της φυσικής επιλογής ακολούθησαν διαφορετική κατεύθυνση. Η *UMOD* ή πρωτεΐνη Tamm-Horsfall εμπλέκεται στη ρύθμιση της δραστηριότητας των διαύλων ROMK και των NKCC2 συμμεταφορέων στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, επιτείνοντας την επαναρόφηση νατρίου^{9,10}. Ένας από τους πολλούς πολυμορφισμούς του γονιδίου της που έχουν ταυτοποιηθεί τα τελευταία χρόνια, ο rs4293393, καθορίζει την ύπαρξη δυο αλληλόμορφων: το έλασσον C αλληλόμορφο το οποίο σχετίζεται με χαμηλότερα επίπεδα *UMOD* στα ούρα και υψηλότερους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης (ΡΣΔ)¹¹ και το μείζον T αλληλόμορφο που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΧΝΝ και ΑΥ¹². Η παθογενετική βάση των συσχετίσεων αυτών φαίνεται πως είναι ο βαθμός έκφρασης του γονιδίου και

τα επίπεδα της παραγόμενης πρωτεΐνης, με τα υψηλά επίπεδα να σχετίζονται με κάποιου βαθμού προδιάθεση για νεφρική βλάβη. Αν ίσχυε το μοντέλο της προγονικής ευαισθησίας, και στην περίπτωση αυτή θα έπρεπε να υπάρχει μια σαφής διαφορά της κατανομής αυτών των αλληλόμορφων μεταξύ ευρωπαϊκών και αφρικανικών πληθυσμών, κάτι το οποίο όμως δεν φάνηκε από τη μελέτη των Ghirrotto et al. Αντιθέτως οι ερευνητές κατέδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ των παραλλαγών αυτών και της γεωγραφικής κατανομής των ουρολοιμώξεων⁷. Σε περιοχές με μεγάλη βακτηριακή αφθονία και μεγάλη συχνότητα ανθεκτικών στα αντιβιοτικά ουρολοιμώξεων (ενδεικτικό μεγάλου επιπολασμού αυτών και συχνής χρήσης αντιβιοτικών) φάνηκε πως υπήρχε αντίστοιχα και μεγάλος επιπολασμός του T αλληλόμορφου κινδύνου το οποίο σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα *UMOD* στα ούρα. Η αντιβακτηριακή δράση της τελευταίας και η προστασία που φαίνεται να προσφέρει έναντι των ουρολοιμώξεων εξηγούν την επιλογή αυτή.

Φαίνεται λοιπόν πως στην περίπτωση αυτή η βασική στάθμιση της φυσικής επιλογής, αν μας επιτρέπεται μια τέτοια απλουστευτική ανάγνωση, λαμβάνει χώρα υπέρ της προστασίας της αναπαραγωγικής ικανότητας των γυναικών –μας και ως γνωστόν οι συχνές ουρολοιμώξεις την αντιστρατεύονται– και λιγότερο η προστασία έναντι της εμφάνισης ΑΥ και ΧΝΝ.

Τα παραδείγματα αυτά καταδεικνύουν την πολυπλοκότητα των συσχετίσεων μεταξύ του ανθρώπινου γονιδιώματος και του περιβάλλοντος ενώ παράλληλα μας προσφέρουν ερμηνευτικά μοντέλα κατανόησης του τρόπου με τον οποίον παραλλαγές γονιδίων εμφανίζονται και τελικά άλλοτε υποχωρούν και άλλοτε επικρατούν.

1.3 Σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί και χρόνια νεφρική νόσος

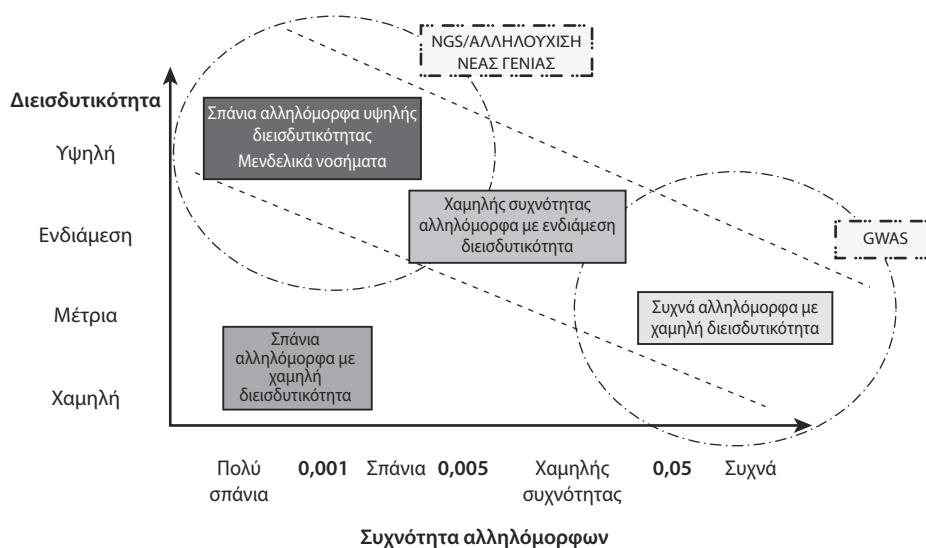
Η συστηματική γενετική διερεύνηση της ΧΝΝ και η αποκάλυψη σπάνιων μονογονιδιακών νοσημάτων καθώς και γενετικών παραγόντων που σχετίζονται με αυτήν αποτελούν σχετικά πρόσφατες εξελίξεις στον χώρο της νεφρολογίας. Από την δεκαετία του 1980 οπότε και χαρτογραφήθηκε γενετικά η αυτοσωμική επικρατούσα πολυκυστική νεφροπάθεια, για να ακολουθήσει το 1990 η πρώτη ταυτοποίηση παθογενετικής μετάλλαξης για μονογονιδιακή νεφρική νόσο (σύνδρομο Alport), ακολούθησαν δεκάδες ερευνητικές μελέτες οι οποίες ταυτοποίησαν

μια πληθώρα παθογόνων παραλλαγών σε γονίδια που κωδικοποιούν μια σειρά νεφρικών πρωτεϊνών, συμπεριλαμβανομένων υποδοχέων, διαύλων ιόντων, μεταφορέων, ενζύμων, μεταγραφικών παραγόντων και δομικών συστατικών των κυττάρων, πολλές από τις οποίες εκφράζονται και σε άλλα όργανα δημιουργώντας σύνθετους κλινικούς φαινότυπους. Από την άλλη μεριά παρά τη μεγάλη πρόοδο που έχει συντελεστεί στο πεδίο των μονογονιδιακών αυτών νοσημάτων η συνεισφορά τους στα υψηλά επιδημιολογικά μεγέθη της ΧΝΝ παραμένει μικρή, αδυνατώντας να εξηγήσει τα υψηλά ποσοστά κληρονομισιμότητας του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (36%-75%) και σε μικρότερο βαθμό της αλβουμινουρίας (16%-49%)^{13,14}, αναδεικνύοντας τη σημασία και άλλων γενετικών παραγόντων που φαίνεται να συνδέονται με την αυξημένη επίπτωση της ΧΝΝ στον γενικό πληθυσμό.

Στην περίπτωση της νεφρικής νόσου τα γενετικά καθοριζόμενα νεφρικά νοσήματα περιλαμβάνουν ένα ευρύ αιτιοπαθογενετικό φάσμα το οποίο εκτείνεται από τις μονογονιδιακές νεφρικές παθήσεις, στις οποίες παθογόνες παραλλαγές ενός γονιδίου είναι ικανές να οδηγήσουν στην εκδήλωση ενός παθολογικού νεφρικού φαινότυπου (μονογονιδιακές/μενδελικές νεφροπάθειες), μέχρι και την πολυγονιδιακή διάσταση της νεφρικής νόσου, η οποία αναφέρεται ουσιαστικά στη γενετική προδιάθεση εμφάνισης νεφρικής νόσου, είτε στο πλαίσιο κάποιας γνωστής νοσολογικής οντότητας με μεγάλο νεφροτοξικό δυναμικό (π.χ σακχαρώδης διαβήτης) είτε σε άλλα νοσολογικά πλαίσια με ποικίλους βαθμούς

συσχέτισης. Η προδιάθεση αυτή φαίνεται πως έχει πολυγονιδιακή φύση και μέχρι σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί εκατοντάδες συσχετίσεις γονιδιακών τόπων και SNPs με φαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νεφρικής λειτουργίας όπως ο ΡΣΔ και η αλβουμινουρία (UACR) καθώς και με συγκεκριμένες νοσολογικές οντότητες της χρόνιας νεφρικής νόσου.

Η ταυτοποίηση αυτή πραγματοποιείται ως επί το πλείστον μέσω των Μελετών Ευρείας Γονιδιωματικής Σύσχετισης (Genome-Wide Association Studies / GWAS) οι οποίες τα τελευταία χρόνια έδωσαν μεγάλη ώθηση στο πεδίο της γενετικής των νεφρικών νοσημάτων, αποκαλύπτοντας καινούριους γενετικούς τόπους και εμπλέκοντας άγνωστους μέχρι σήμερα παθογενετικούς μηχανισμούς στην πρόκληση νεφρικής βλάβης. Με τις μελέτες αυτές, οι οποίες αποτελούν μελέτες ελεύθερες υποθέσεων (unbiased), οι ερευνητές δεν εστιάζουν σε συγκεκριμένα γονίδια αλλά ελέγχουν όλη την έκταση του γονιδιώματος, επιχειρώντας να καταδείξουν συσχετίσεις μεταξύ SNPs και νοσημάτων ή φαινοτυπικών χαρακτηριστικών. Η οργάνωσή τους είναι απλή στη σύλληψή της: οι συμμετέχοντες χωρίζονται σε δυο ομάδες: υγιείς (ομάδα ελέγχου/control) και άτομα που φέρουν τον υπό εξέταση φαινότυπο (νόσο ή χαρακτηριστικό). Στη συνέχεια αναλύονται οι SNPs σε κάθε μια από τις ομάδες αυτές και συγκρίνονται μεταξύ τους. Η ανεύρεση ενός SNP στην ομάδα των ασθενών η οποία παρουσιάζει σημαντικά διαφορετική συχνότητα από αυτή στην ομάδα ελέγχου εντοπίζει έναν υποψήφιο γενετικό τόπο που πιθανώς συσχετίζεται με τον φαινότυπο που εξετάζεται κάθε φορά.



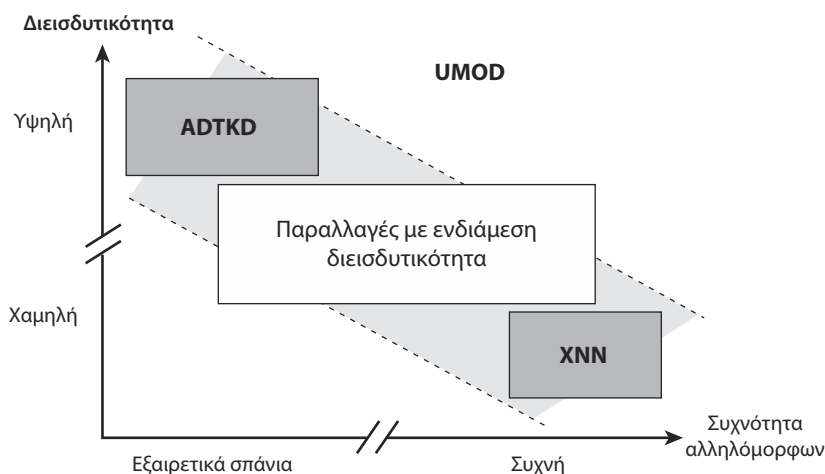
Εικόνα 3. Η γενετική αρχιτεκτονική της ΧΝΝ.

Με τις μελέτες αυτές άρχισε σταδιακά να αποσαφηνίζεται η γενετική αρχιτεκτονική της χρόνιας νεφρικής νόσου και να αναγνωρίζεται η τελευταία ως ένα γενετικό συνεχές, τα άκρα του οποίου αντιστοιχούν από τη μία μεριά σε σπάνιες παραλλαγές (συχνότητα ελάσσονος αλληλόμορφου, MAF < 1%) με υψηλή διεισδυτικότητα (100%) που προκαλούν διακριτές κλινικοπαθολογικές οντότητες και από την άλλη μεριά σε συχνές παραλλαγές (MAF > 5%) με χαμηλή διεισδυτικότητα που συμμετέχουν σε πολυγονιδιακά πρότυπα νεφρικής βλάβης. Η γενετική αρχιτεκτονική της ΧΝΝ συμπληρώνεται από παραλλαγές με MAF μεταξύ 0,5% και 5% και ενδιάμεση διεισδυτικότητα ή σπάνιες γενετικές παραλλαγές με MAF < 0,5% και χαμηλή διεισδυτικότητα, οι οποίες όμως δεν μπορούν να ανιχνευτούν μέσω των GWAS μελετών ενώ η χαμηλή επίπτωση που έχουν στον φαινότυπο τις καθιστά «αθέατες» και από τις μελέτες γενετικής σύνδεσης σε οικογένειες (linkage analysis in family studies). Οι παραλλαγές με χαμηλή συχνότητα και ενδιάμεση διεισδυτικότητα (low frequency variants with intermediate effect) είτε εκδηλώνονται με μενδελικό τρόπο κληρονομικότητας και ατελή διεισδυτικότητα είτε συμμετέχουν ως αλληλόμορφα χαμηλής διεισδυτικότητας σε ολιγο- και πολυγονιδιακά πρότυπα νεφρικής βλάβης, ολοκληρώνοντας ουσιαστικά το γονιδιακό συνεχές της ΧΝΝ.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν γενετικές παραλλαγές του γονιδίου *UMOD* οι οποίες στο ένα άκρο του φάσματος (σπάνιες με υψηλή δι-

εισδυτικότητα) προκαλούν την αυτοσωμική επικρατούσα διαμεσοσωληναριακή νεφροπάθεια που σχετίζεται με την *UMOD* (uromodulin related autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease / *ADTKD-UMOD*)¹⁵ ενώ στο άλλο άκρο (συχνές με χαμηλή διεισδυτικότητα) εμπλέκονται σε σύνθετους πολυγονιδιακούς φαινότυπους έκπτωσης του ΡΣΔ και κινδύνου εμφάνισης ΧΝΝ στον γενικό πληθυσμό¹¹. Στο μέσο του φάσματος έχει ταυτοποιηθεί μια ενδιάμεση παραλλαγή, η p.Thr62Pro, η οποία προκαλεί έναν ηπιότερο φαινότυπο σε σχέση με την κλασική *ADTKD-UMOD*¹⁶. Οι ασθενείς αυτοί οδηγούνται σε νεφρική ανεπάρκεια σε μεγαλύτερη ηλικία ($58,6 \pm 14,6$ vs $47,5 \pm 12,4$ έτη), εμφανίζουν ενδιάμεσα επίπεδα *UMOD* στα ούρα μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών με *ADTKD* (χαμηλά επίπεδα *UMOD* στα ούρα) ενώ σε κυτταρικό επίπεδο η παραλλαγή αυτή επηρεάζει σε μέτριο βαθμό την ενδοκυττάρια διακίνηση της *UMOD* με αποτέλεσμα μικρότερη (σε σχέση με την *ADTKD*) ενδοκυττάρια συσσώρευση και χαμηλότερη πρόκληση stress στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Με τον τρόπο αυτό συμπληρώνεται σταδιακά το γενετικό συνεχές της σχετιζόμενης με την *UMOD* χρόνιας νεφρικής νόσου (Εικόνα 4).

Η ερευνητική έκρηξη σχετικά με το μόριο της *UMOD* συνέβη το 2009 όταν η ομάδα της Anna Kottgen διενήργησε μια από τις πρώτες GWAS μελέτες στον χώρο της νεφρολογίας καταδεικνύοντας συσχέτιση μεταξύ παραλλαγών (SNPs) στο γονίδιο της *UMOD* (rs12917707 και rs4293393) και του κιν-

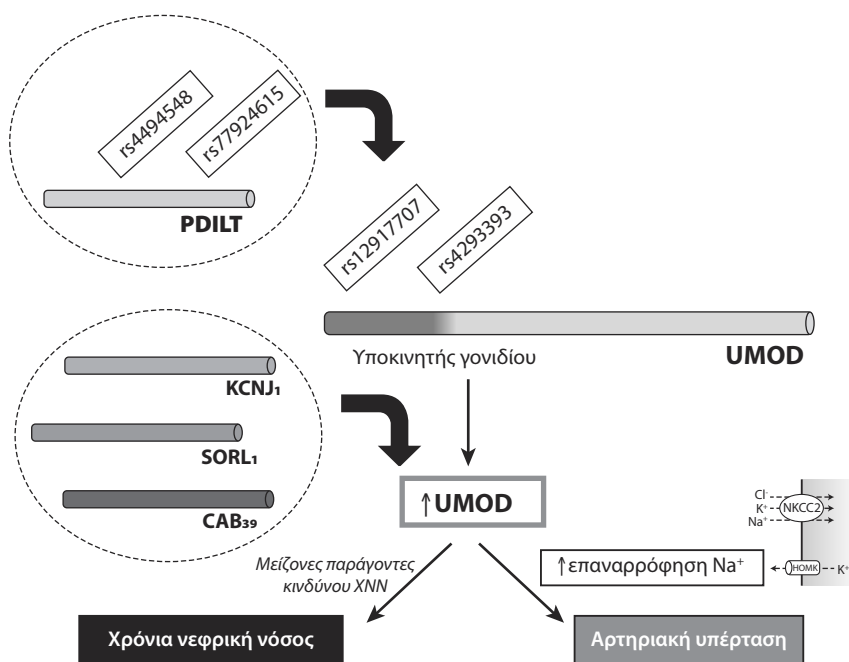


Εικόνα 4. Το γενετικό φάσμα της σχετιζόμενης με την *UMOD* χρόνιας νεφροπάθειας. *ADTK*: Autosomal Dominant Tubulointerstitial Kidney Disease, *XNN*: Χρόνια Νεφρική Νόσος.

δύνου εμφάνισης XNN^{11,17,18}. Συγκεκριμένα στην περίπτωση του rs4293393 που εδράζεται στον υποκινητή του γονιδίου υπάρχουν δυο αλληλόμορφα: το T αλληλόμορφο το οποίο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο XNN στον γενικό πληθυσμό με έναν επιπολασμό της τάξης του 83% και το C αλληλόμορφο το οποίο απαντά στο υπόλοιπο 17% του πληθυσμού και σχετίζεται με υψηλότερους ΠΣΔ και χαμηλότερα επίπεδα UMOD στα ούρα. Η παθογενετική συσχέτιση αν και υπονοήθηκε στη μελέτη των Kottgen et al. τεκμηριώθηκε λίγα χρόνια αργότερα από τους Trudu et al. οι οποίοι συσχέτισαν για πρώτη φορά τον κίνδυνο εμφάνισης της XNN με τα επίπεδα της UMOD στα ούρα⁹. Ήταν φανερό πλέον πως οι γενετικές παραλλαγές της UMOD αύξαναν τον κίνδυνο για XNN μέσω της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου και της αυξημένης παραγωγής της UMOD. Η δράση της τελευταίας στους αυλικούς συμμεταφορείς NKCC2 (Na⁺/K⁺/Cl⁻ cotransporter) καθώς και στους διαύλους καλίου ROMK (renal outer medullary potassium channel) στο παχύ ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle, των οποίων τη δραστηριότητα αυξάνει, ήταν αρκετή για να εξηγήσει την παθογενετική βάση της ΑΥ μέσω της αυξημένης επαναρρόφησης Na⁺^{9,10}. Σημαντικά όμως ερωτήματα παρέμεναν –και συνεχίζουν να παραμένουν– ως προς την πρόκληση νεφρικής βλάβης. Ένας προ-

φανής μηχανισμός βλάβης θα ήταν αυτός που διαμεσολαβείται από την αρτηριακή υπέρταση. Εντούτοις τα πειραματικά δεδομένα δεν πιστοποιούν μια τέτοια συσχέτιση καθώς παρόμοιες νεφρικές βλάβες δεν ανευρίσκονται σε άλλα ζωικά μοντέλα υπέρτασης¹⁹ ενώ από την άλλη μεριά βασικά γνωρίσματα αυτών των βλαβών (π.χ. αυξημένα επίπεδα των δεικτών σωληναριακής βλάβης Lcn2 και Kim-1) ανευρίσκονται σε αρκετές περιπτώσεις σχετιζόμενης με την ηλικία νεφροπάθειας (γεροντικός νεφρός). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με πρόσφατα δεδομένα πως η συσχέτιση μεταξύ SNPs του UMOD γονιδίου και XNN καθίσταται πιο έντονη σε ηλικιωμένα άτομα με παράλληλη συννοσηρότητα^{12,20} καθιστούν πιθανό ένα παθογενετικό σενάριο διπλού χτυπήματος στο οποίο οι γενετικές παραλλαγές του UMOD γονιδίου συμβάλλουν στην γενετική προδιάθεση εμφάνισης νεφρικής νόσου, η οποία όμως για να εκδηλωθεί απαιτεί την εμφάνιση και άλλων μειζόνων παραγόντων κινδύνου πρόκλησης νεφρικής νόσου (Εικόνα 5).

Πέραν της UMOD για την οποία υπάρχουν πλέον επαρκή δεδομένα συσχέτισης με τη XNN, έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα περισσότεροι από 300 γενετικοί τόποι οι οποίοι εμφανίζουν παρόμοιες συσχετίσεις. Οι δυο μεγάλες GWAS που διενεργήθηκαν τα τελευταία χρόνια ήταν αυτές των Wuttke et



Εικόνα 5. Το παθογενετικό μοντέλο της σχετιζόμενης με την UMOD αρτηριακής υπέρτασης και χρόνιας νεφροπάθειας.

al. και των Stanzick et al. με > 1.000.000 πληθυσμό στις οποίες ταυτοποιήθηκαν 264 και 424 αντίστοιχα σχετιζόμενοι γενετικοί τόποι με τον eGFR_{cre}. Με την ενσωμάτωση και άλλων βιοδεικτών όπως η κυστατίνη C και η ουρία οι σχετιζόμενοι με την νεφρική λειτουργία γενετικοί τόποι περιορίστηκαν σε 147 και 348 αντίστοιχα καθώς με τον τρόπο αυτό αποκλείστηκαν ενδεχομένως γονίδια που εμπλέκονταν στον μεταβολισμό της κρεατινίνης και ως εκ τούτου δεν επηρεάζουν την πραγματική νεφρική λειτουργία ενός ατόμου^{21,22}. Οι Wuttke et al. δοκίμασαν επίσης και ένα γενετικό σκορ (Genetic Risk Score / GRS) βασισμένο στις 147 αυτές γενετικές παραλλαγές προκειμένου να αξιολογήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης της ΧΝΝ και κατέδειξαν υψηλότερους λόγους πιθανοτήτων (odds ratio) για ΧΝΝ, σπειραματοπάθειες, οξεία νεφρική βλάβη και υπερτασική νόσο σε χαμηλότερο γενετικό σκορ κινδύνου, που μεταφράζεται σε χαμηλότερο καθοριζόμενο γενετικά ΡΣΔ.

Αν και μέχρι σήμερα η γνώση μας γύρω από τα γονίδια αυτά είναι αρκετά περιορισμένη, εντούτοις γνωρίζουμε με σχετική βεβαιότητα πως οι γενετικές τους παραλλαγές δεν σχετίζονται με την εμφάνιση των μείζονων παραγόντων κινδύνου για νεφρική νόσο, όπως ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) και η ΑΥ, αλλά με τη νεφρική λειτουργία αυτή καθαυτή και συνεπώς η πρόκληση βλάβης φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω μιας πιθανής αύξησης της ευπάθειας του νεφρικού παρεγχύματος στη δράση των νεφροτοξικών αυτών παραγόντων κινδύνου²³. Επιπρόσθετα σε αντίθεση με τους εκατοντάδες γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τον GFR, οι γενετικοί τόποι που εμφανίζουν διαφοροποίηση μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών ασθενών με ΧΝΝ είναι λίγοι, γεγονός που υποδηλώνει μια κοινή γενετική προδιάθεση έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας μεταξύ των ασθενών αυτών η οποία λειτουργεί ανεξάρτητα από τους μείζονες παράγοντες κινδύνου²⁴. Η κοινή αυτή προδιάθεση έχει συν τοις άλλοις και σημαντικές θεραπευτικές προεκτάσεις καθώς φάρμακα που στοχεύουν στη διατήρηση του ΡΣΔ όπως οι αναστολείς των SGLT2 (sodium glucose cotransporter-2) υποδοχέων φαίνεται πλέον πως έχουν νεφροπροστατευτική δράση τόσο σε ασθενείς με ΣΔ όσο και σε ασθενείς με χρόνιες νεφροπάθειες μη διαβητικής αρχής, επιβεβαιώνοντας τα κοινά παθογενετικά μονοπάτια της ΧΝΝ και το κοινό γενετικό της υπόβαθρο²⁵.

Η πλειοψηφία των σημειακών πολυμορφισμών

που αναδεικνύονται με τις GWAS μελέτες αφορά σε γονίδια τα οποία εμπλέκονται στη νεφρογένεση (*ALMS1*, *VEGFA*, δυνητικά *DACH1*), στη δομική και λειτουργική ακεραιότητα του σπειραματικού ηθμού διήθησης και στην ποδοκυτταρική λειτουργία (*DAB2*, *PARD3B*, *VEGFA*), στην αγγειογένεση (*VEGFA*), στη σωληναριακή μεταφορά ουσιών (*SLC7A9*, *SLC34A1*, *SLC25A43*, *TPCN2*, *KCNMA1*, *MFS6D*), στον μεταβολισμό του νεφρού (*PRKAG2*, *L2HGDH*, *XYLB*, δυνητικά *GCKR* και *LASS2*) καθώς και στη λειτουργία των σωληναριακών κροσσών (*ALMS1*, *GCKR/IFT172*, *PARD3B*). Σε κυτταρικό επίπεδο πολλά εξ αυτών συμμετέχουν στη μεταγραφή γονιδίων (*CASZ1*, *PPARGC1A*, *ZNF641*, *MED4AS1*, *ZFH3*, *ZGPAT*, *MAFF*) και την κυτταρική σηματοδότηση και διαφοροποίηση (*ACVR2B*, *DCDC2*, *GRB10*, *THADA*, *TRIB1*, *PTPN3*)^{18,26}, αποκαλύπτοντας ένα σύνθετο παθογενετικό πλαίσιο γενετικής προδιάθεσης στο οποίο πολλαπλά «μικρά» ελλείμματα της δομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του νεφρού καθιστούν τον τελευταίο ιδιαίτερα ευάλωτο στο μείζον “stress” που υφίσταται από παράγοντες κινδύνου νεφρικής νόσου όπως ο ΣΔ, η ΑΥ, τα φάρμακα και οι ανοσολογικά επαγόμενες βλάβες του νεφρικού παρεγχύματος.

Εάν στο πλαίσιο αυτό προστεθούν και άλλες –άγνωστες ακόμα– σπάνιες γενετικές παραλλαγές γονιδίων με μέτρια ή υψηλή διεισδυτικότητα, γενετικοί παράγοντες όπως το μήκος των τελομερών²⁷, οι διαταραχές των μιτοχονδριακών πρωτεϊνών που κωδικοποιούνται από πυρηνικά ή μιτοχονδριακά γονίδια²⁸, οι παραλλαγές αριθμού αντιγράφων (Copy Number Variants / CNV)²⁹ και οι μηχανισμοί γενετικής επίστασης³⁰ καθώς και οι αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβάλλοντος, διαμορφώνεται σταδιακά η πλήρης εικόνα της γενετικής αρχιτεκτονικής της ΧΝΝ.

1.4 Η περίπτωση της υπερτασικής νεφροπάθειας

Μια ιδιαίτερη περίπτωση ΧΝΝ στην οποία αποτυπώνονται οι σύνθετες γενετικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ νεφρικών και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου αποτελεί η Υπερτασική Νεφροπάθεια (ΥΝ), η οποία θεωρείται σήμερα πως αποτελεί την δεύτερη συχνότερη αιτία ΧΝΝ τελικού σταδίου (ΧΝΝΤΣ) μετά τη Διαβητική Νεφρική Νόσο (ΔΝΝ)³¹. Εντούτοις τα τελευταία χρόνια εγείρονται σημαντικά ζητήματα γύρω από τη διάγνυσή της με αρκετούς ειδι-

κούς να αμφισβητούν ακόμα και την ύπαρξή της, αναγνωρίζοντας τα γενετικά αίτια της ΧΝΝ ως «τον ελέφαντα μέσα στο δωμάτιο» της ΥΝ³².

Η πολύ χαμηλή επίπτωση της ΧΝΝ στον πληθυσμό των ασθενών με ΑΥ³³ (ο ατομικός κίνδυνος να αναπτύξει ένας υπερτασικός ασθενής ΧΝΝ είναι < 0,5%), η μεγάλη αναντιστοιχία μεταξύ των ποσοστών επιπολασμού της ΑΥ και της ΥΝ ως αιτίας ΧΝΝΤΣ όπως αυτή καταγράφεται στα διάφορα εθνικά μητρώα καταγραφής της ΧΝΝΤΣ (για παράδειγμα χώρες με υψηλότερο επιπολασμό ΑΥ εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά ΥΝ ως αιτίας ΧΝΝΤΣ)³², οι μεγάλες διακυμάνσεις που παρατηρούνται στα μητρώα της ΧΝΝΤΣ ως προς τα ποσοστά καταγραφής της υπερτασικής νεφροπάθειας ως αιτίας ΧΝΝΤΣ τόσο μεταξύ χωρών της ίδιας ηπείρου όσο και μεταξύ περιοχών της ίδιας χώρας³², καθώς και η έλλειψη ξεκάθαρου οφέλους στην επίπτωση και την επιβράδυνση της ΧΝΝ από την αντιυπερτασική αγωγή και την επίτευξη θεραπευτικού στόχου αρτηριακής πίεσης³⁴ συνηγορούν υπέρ της ανάγκης επανατοποθέτησης της επιστημονικής κοινότητας απέναντι στη διάγνωση της ΥΝ. Επιπρόσθετα σημαντική είναι η εμφάνιση πολλαπλών περιπτώσεων νεφρικής νόσου μεταξύ των μελών των ίδιων οικογενειών (familial aggregation) ακόμα και μετά τη στάθμιση για παράγοντες κινδύνου όπως ο ΣΔ και η ΑΥ³⁵, γεγονός που υποδηλώνει πως η ΧΝΝ σε πολλές περιπτώσεις συνύπαρξης με την ΑΥ αποτελεί μια ανεξάρτητη οντότητα με ανεξάρτητο οικογενειακό κίνδυνο εμφάνισης και πιθανώς ένα κοινό γενετικό υπόστρωμα μεταξύ των μελών των οικογενειών³⁶.

Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ δυο μειζόνων παθογενετικών σεναρίων: η ανάπτυξη ΥΝ απαιτεί τη συνύπαρξη γενετικών ελλειμμάτων τα οποία καθιστούν τους νεφρούς ενός υπερτασικού ασθενούς δεκτικούς στην ανάπτυξη βλαβών ΥΝ και η ανάπτυξη ΧΝΝ σε έναν υπερτασικό ασθενή αποτελεί μια ανεξάρτητη οντότητα η οποία διαμεσολαβείται μέσω γενετικών παραγόντων. Στην πρώτη περίπτωση η ΑΥ αποτελεί αιτιακό παράγοντα πρόκλησης νεφρικής βλάβης ενώ στην δεύτερη η νεφρική βλάβη και η ΑΥ διαπλέκονται σε έναν φαύλο κύκλο με την πρώτη να πυροδοτεί την εμφάνιση υπέρτασης και την τελευταία να επιδεινώνει την ένταση της νεφρικής βλάβης, ως ανεξάρτητος παράγοντας εξέλιξης της ΧΝΝ. Τα δυο αυτά σενάρια δεν αποκλείουν το ένα το άλλο και ενδέχεται σε αρ-

κετά άτομα να συνυπάρχουν δημιουργώντας σύνθετα μοντέλα νόσου με σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ των ασθενών.

Διάφοροι παθογενετικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην εγκατάσταση νεφρικής βλάβης στο πλαίσιο της συστηματικής υπέρτασης οι οποίοι περιλαμβάνουν: διαταραχές των αιμοδυναμικών μηχανισμών αυτορρύθμισης της νεφρικής μικροκυκλοφορίας, οξειδωτικό stress και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS), ανοσιακοί μηχανισμοί βλάβης, μηχανισμοί νεφρικής ίνωσης, διαταραχές της ποδοκυτταρικής λειτουργίας³⁷. Σε ένα απλουστευτικό παθογενετικό μοντέλο η διαταραχή της αυτορρύθμισης της νεφρικής μικροκυκλοφορίας μέσω ελλειμμάτων των δυο μειζόνων μηχανισμών της (μυογενής μηχανισμός αυτορρύθμισης και σωληναριοσπειραματικός μηχανισμός αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης) οδηγεί στη μετάδοση των υψηλών αρτηριακών πιέσεων στο εσωτερικό των σπειραμάτων με αποτέλεσμα την πρόκληση μηχανικής καταπόνησης και βλάβης των σπειραματικών τριχοειδών και των υπερεκείμενων ποδοκυττάρων. Τα μνημειώδη πειράματα του Kriz σε πολλαπλά ζωικά μοντέλα αποκαλύπτουν αρκετές πτυχές της παθογενετικής αλληλουχίας που ακολουθεί η αρχική βλάβη των ποδοκυττάρων που ακολουθείται από την απόκλιση τους και τον σχηματισμό εστιακών απογυμνωμένων περιοχών, οι οποίες, υπό τη συνεχιζόμενη επίδραση των αυξημένων ενδοσπειραματικών πιέσεων, έρχονται σε επαφή και συμφύονται με την παρακείμενη κάψα του Bowman. Η ταυτόχρονη μετανάστευση τοιχωματικών επιθηλιακών κυττάρων στο σημείο της σύμφυσης οδηγεί στη σύμπτωση και απόφραξη των γειτονικών τριχοειδών, μέσω εναπόθεσης υαλίνης ή δημιουργίας μικροθρόμβων και τελικά στην εγκατάσταση της τμηματικής σκληρυντικής βλάβης η οποία σταδιακά οδηγεί στην αποδιοργάνωση της αρχιτεκτονικής του σπειράματος και στην καθολική του σκλήρυνση³⁸. Παράλληλα με τις διαδικασίες αυτές εξελίσσονται και άλλες που περιλαμβάνουν τη διήθηση του νεφρικού παρεγχύματος από ανοσιακά κύτταρα (μακροφάγα και Τ λεμφοκύτταρα), την ενεργοποίηση του παθογενετικού μονοπατιού ίνωσης του TGF-β1 και του TNF-α.

Σε θεωρητικό επίπεδο ελλείμματα γονιδίων που εμπλέκονται σε όλες αυτές τις διαδικασίες δημιουργούν πιθανώς ένα δεκτικό περιβάλλον αποδιοργάνωσης της ανατομικής και λειτουργικής ακεραιότητας του νεφρού, οδηγώντας στην εγκατάσταση

μιας διακριτής νεφροπάθειας σε συνθήκες συστηματικής υπέρτασης. Μελέτες σε πειραματόζωα αποκάλυψαν μια σειρά τέτοιων γενετικών ελλειμμάτων τα οποία αφορούν στους μειζονες μηχανισμούς πρόκλησης νεφρικής βλάβης σχετιζόμενης με την αρτηριακή υπέρταση³⁷ παρέχοντας μια καταρχήν συνηγορία υπέρ της ύπαρξης αυτής της νοσολογικής οντότητας:

- διαταραχές του μηχανισμού αυτορρυθμισμού της νεφρικής μικροκυκλοφορίας (*Add3*, *Dusp5*, *Cyp4A* και *Chnrep1*)
- οξειδωτικό stress και παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (*P67phox/Ncf2*, *P47phox/Ncf1*, *NOX4*, *NOX5*)
- νεφρική ίνωση (*Tgf-β1*, *Dab2*)
- ποδοκυτταρική λειτουργία (*Trpc6*, *Shroom3*)

Αντιθέτως μελέτες σε ανθρώπους αποκάλυψαν γενετικές συσχετίσεις με τα γονίδια *APOL1*, *DAB2*, *SHROOM3*, *MYH9*, *RAB38* και *UMOD* οι οποίες όμως αφορούν σε γονίδια δίχως ξεκάθαρη εμπλοκή με τους εν λόγω μηχανισμούς βλάβης και με ασαφές ακόμα το βιολογικό τους αποτύπωμα επάνω στις φυσιολογικές λειτουργίες των κυττάρων και των επιμέρους οργάνων. Από τις παραλλαγές των γονιδίων αυτών ιδιαίτερα ενδιαφέρουσες είναι αυτές του *APOL1*, οι οποίες στους μαύρους πληθυσμούς ευθύνονται για την υψηλή επίπτωση της σχετιζόμενης με την ΑΥ χρόνιας νεφρικής νόσου. Αν και οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, εντούτοις φαίνεται πως οι γενετικές αυτές παραλλαγές σχετίζονται με τη δημιουργία πόρων στα ποδοκύτταρα και ποδοκυτταρική βλάβη³⁹, διαταραχές στην ενδοκυτταρική διακίνηση των ενδοσωμάτων και της αυτοφαγίας στα ποδοκύτταρα⁴⁰, επίταση του οξειδωτικού stress που επάγεται από την υπέρταση, συνεργική δράση με τον suPAR στην πρόκληση ποδοκυτταρικής βλάβης⁴¹. Οι διαταραχές αυτές της ποδοκυτταρικής ακεραιότητας θα μπορούσαν να καθιστούν τα ποδοκύτταρα περισσότερο δεκτικά στην πρόκληση βλάβης από τη μετάδοση των υψηλών συστηματικών πιέσεων στο εσωτερικό των σπειραμάτων αν και νεότερα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης πως η ποδοκυτταρική δυσλειτουργία πυροδοτεί μια αυτόνομη νεφροπάθεια με σπειραματικό πρότυπο βλάβης η οποία με τη σειρά της είναι υπεύθυνη για την πρόκληση ΑΥ^{39,42}.

Φαίνεται λοιπόν πως και στην περίπτωση αυτή το κλασικό δίλημμα «αυγού και κότας» που τίθεται

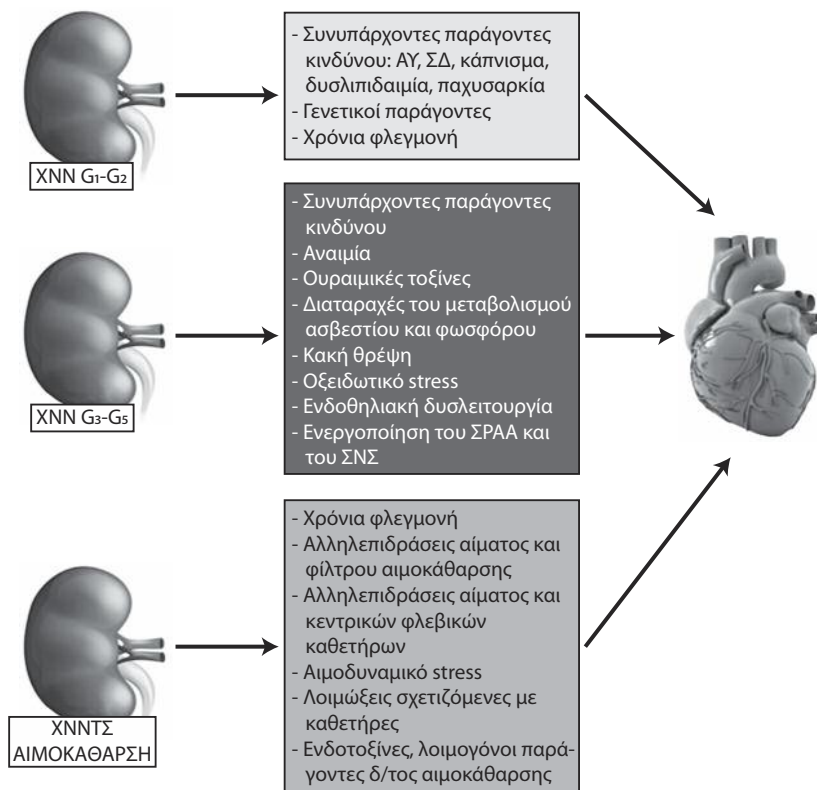
προκαταβολικά σε όλες τις περιπτώσεις ΥΝ (η ΑΥ προκαλεί νεφρική βλάβη ή η νεφρική βλάβη προκαλεί την ΑΥ;) ξεκαθαρίζει υπέρ του δεύτερου ενδεχόμενου: η *APOL1* νεφροπάθεια είναι αυτή που προκαλεί ΑΥ και όχι το αντίθετο, επιβεβαιώνοντας για μια ακόμη φορά τη σημαντική ασάφεια που χαρακτηρίζει τη διάγνωση της «υπερτασικής νεφροπάθειας» και την ανάγκη επανακαθορισμού της οπτικής μας απέναντί της.

1.5 Σημειακοί νουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί, ΧΝΝ και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Τόσο η ΧΝΝ όσο και η ΚΑΝ συνιστούν σύνθετους κλινικούς φαινότυπους οι οποίοι ετεροκαθορίζονται από μια πλειάδα παραγόντων κινδύνου σε ένα σύνθετο και εν πολλοίς αδιευκρίνιστο δίκτυο αλληλεπιδράσεων. Η σχέση μεταξύ των δυο αυτών φαινότυπων είναι γνωστή και καλά τεκμηριωμένη και έχει περιγραφεί εκτενώς στο πλαίσιο του λεγόμενου Καρδιονεφρικού Συνδρόμου (ΚΝΣ). Οι οξείες και χρόνιες μορφές του συνδρόμου με τα διαφορετικά επίπεδα αλληλεπίδρασης μεταξύ των δυο οργάνων/συστημάτων, αν και δεν εξαντλούν τις αλληλεπιδράσεις νεφρού και καρδιαγγειακού συστήματος, εντούτοις προσφέρουν ένα χρήσιμο αναλυτικό εργαλείο για τη μελέτη των επιμέρους συστατικών των εν λόγω αλληλεπιδράσεων.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση ΧΝΝ και ΚΑΝ στο πλαίσιο του ΚΝΣ τύπου 4 ή χρόνιου νεφροκαρδιακού συνδρόμου το οποίο ουσιαστικά περιγράφει την επίδραση που έχει η ΧΝΝ στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και η οποία είναι γνωστό πως αποτελεί μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ασθενείς με χρόνια νεφροπάθεια (Εικόνα 6). Το 50% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5 έχει ΚΑΝ⁴³ ενώ το 40%-50% όλων των θανάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 και 5 οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια⁴⁴.

Από παθοφυσιολογική σκοπιά η συσχέτιση αυτή ΧΝΝ και ΚΑΝ διαμεσολαβείται μέσα από κλασικούς και νεότερους παράγοντες κινδύνου με τους πρώτους να περιλαμβάνουν κοινούς παράγοντες κινδύνου όπως η ΑΥ, ο ΣΔ και η δυσλιπιδαιμία και τους δεύτερους να σχετίζονται με καταστάσεις όπως η ουραμία, οι διαταραχές του μεταβολισμού ασβεστίου και φωσφόρου, οι αγγειακές επασβεστώσεις, η αναιμία και η χρόνια φλεγμονή (Εικόνα 5)⁴⁵. Από γενετική σκοπιά αυτό που ενδιαφέρει και αποτελεί αντικείμενο επισταμένης έρευνας τα τελευταία χρό-



Εικόνα 6. Χρόνιο νεφροκαρδιακό σύνδρομο τύπου 4.

νια είναι το κατά πόσον υφίσταται ένας κοινός «αγγειακός» γονότυπος για τις δυο αυτές κλινικές οντότητες ο οποίος να δημιουργεί ένα είδος γενετικής προδιάθεσης τόσο για την εμφάνιση XNN όσο και για την εκδήλωση ΚΑΝ ή αν η γενετική αυτή προδιάθεση αφορά στους παράγοντες κινδύνου ξεχωριστά και αθροιστικά οδηγεί τελικά στο σημαντικό καρδιαγγειακό φορτίο των ασθενών με XNN. Το γεγονός πως ο νεφρός αποτελεί ουσιαστικά έναν σύνθετο αγγειακό σχηματισμό που προσιδιάζει σε πολλά σημεία με το καρδιαγγειακό σύστημα καθιστά την πρώτη υπόθεση ιδιαίτερα ελκυστική με αρκετές διαγνωστικές και θεραπευτικές προεκτάσεις.

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει αρκετές ερευνητικές προσπάθειες ανάδειξης τέτοιων κοινών γονότυπων νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου χωρίς όμως να έχουν καταλήξει σε εντυπωσιακά αποτελέσματα καθώς φαίνεται πως υπάρχει ελάχιστη αλληλοεπικάλυψη μεταξύ γενετικών παραλλαγών για νεφρική και καρδιαγγειακή νόσο. Οι περισσότερες από τις γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τη νεφρική λειτουργία αφορούν κατά βάση τη φυσιολογία του νεφρού και των επιθηλιακών του κυττάρων και

λιγότερο τη λειτουργία των σπειραματικών ενδοθηλιακών κυττάρων ή των συστηματικών αγγείων και συνεπώς δεν φαίνονται να σχετίζονται με αγγειακά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά όπως η αρτηριακή υπέρταση ή η στεφανιαία νόσος⁴⁶ και εντέλει ο αμοιβαίος κίνδυνος νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου φαίνεται να διαμεσολαβείται μέσω μη γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων⁴⁷. Τα τελευταία όμως χρόνια μεγαλύτερες GWAS μελέτες ανέδειξαν ορισμένους κοινούς γενετικούς τόπους, η σημασία των οποίων απομένει να αποσαφηνιστεί. Στη μελέτη των Yamada et al. πέραν των γενετικών συσχετίσεων που αναδείχθηκαν για τους 3 φαινότυπους ξεχωριστά του Οξέος Εμφράγματος του Μυοκαρδίου (OEM), της ΑΥ και της XNN ταυτοποιήθηκαν 5 κοινά γονίδια και για τους 3 φαινότυπους (*COL6A3*, *CXCL8*, *MARCH1*, *PLCB2* και *VSP33B*), δύο για τους φαινότυπους του OEM και της XNN (*ADGRL3*, *ZNF77*) και δυο για τους φαινότυπους της ΑΥ και της XNN (*COL6A5*, *MOB3C*)⁴⁸.

Μια ενδιαφέρουσα επίσης συσχέτιση μεταξύ νεφρικών και καρδιαγγειακών φαινοτύπων καταδείχθηκε στην περίπτωση της αλβουμινουρίας και του

καρδιαγγειακού κινδύνου. Η υψηλή αλβουμινουρία (ΥΑ) (παλαιότερη ονομασία της μικροαλβουμινουρίας) είναι γνωστό πως αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και, αν και συχνά συνυπάρχει στο πλαίσιο άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου για ΚΑΝ όπως ΣΔ, ΑΥ, υπερτροφία αριστερής κοιλίας, μεταβολικό σύνδρομο, παχυσαρκία και προχωρημένη ηλικία, καταστάσεις δηλαδή που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, εντούτοις φαίνεται πως διατηρεί μια ισχυρή και ανεξάρτητη προγνωστική αξία⁴⁹. Η κλασική θέαση της ΥΑ αντιμετωπίζει την εμφάνιση αλβουμίνης στα ούρα ως απότοκο κάποιας νεφρικής νόσου σπειραματικής ή διαμεσοσωληναριακής αρχής η οποία από ένα σημείο και μετά από δείκτης νεφρικής βλάβης μετατρέπεται σε παράγοντα εξέλιξης της νεφρικής νόσου μέσω της βλαπτικής επίδρασης που ασκεί τόσο στο σπείραμα όσο και στον διαμεσοσωληναριακό χώρο, με αποτέλεσμα τελικά την πρόκληση διάμεσης φλεγμονής και ίνωσης⁵⁰. Η συσχέτιση της ΥΑ με την ΚΑΝ στο πλαίσιο αυτό δικαιολογείται από τη νεφρική νόσο αυτή καθαυτή, η οποία πυροδοτεί έναν νευρο-χυμικό καταρράκτη που τελικά οδηγεί στην εγκατάσταση καρδιαγγειακής βλάβης. Στον αντίποδα αυτής της παθογενετικής προσέγγισης έχει διατυπωθεί η Steno Υπόθεση, σύμφωνα με την οποία η ΥΑ αντανάκλα την ύπαρξη μιας γενικευμένης αγγειακής/ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας των συστηματικών αγγείων, της οποίας ο νεφρός αποτελεί απλά το «παράθυρο στον έξω κόσμο» και η οποία είναι αυτή ουσιαστικά που ευθύνεται για τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Στην περίπτωση αυτή πιθανολογείται πως γενετικοί και άλλοι παράγοντες καθορίζουν την ακεραιότητα του αγγειακού συστήματος του κάθε ατόμου και η εμφάνιση αλβουμινουρίας σχετίζεται με τον βαθμό της ακεραιότητας αυτής⁵⁰.

Στη μελέτη των Haas et al. χρησιμοποιήθηκαν δυο γενετικά σκορ: ένα με > 46 γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με την εμφάνιση αλβουμινουρίας και το οποίο εμφάνισε ισχυρή συσχέτιση και με τον κίνδυνο ανάπτυξης αρτηριακής υπέρτασης αλλά όχι άλλων καρδιομεταβολικών διαταραχών και ένα με > 50 γενετικές παραλλαγές που σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΥ και το οποίο κατέδειξε επίσης ισχυρή συσχέτιση και με την εμφάνιση αλβουμινουρίας⁵¹. Με τον τρόπο αυτό επι-

βεβαιώθηκε από γενετικής πλευράς η αμφίδρομη σχέση μεταξύ των δυο αυτών καταστάσεων, γεγονός που ήταν ήδη γνωστό από επιδημιολογικές παρατηρήσεις πως η ΑΥ επιδεινώνει την αλβουμινουρία και πως η εμφάνιση αλβουμινουρίας προαναγγέλλει την εμφάνιση της ΑΥ^{52,53}. Τα ευρήματα αυτά πιθανώς συνηγορούν υπέρ κοινών παθογενετικών διαδικασιών που οδηγούν τόσο στην αλβουμινουρία όσο και στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης, με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία^{54,55} και τη νεφρική νόσο αυτή καθαυτή⁵⁶ να συνιστούν ελκυστικούς παθογενετικούς παρονομαστές και για τις δυο αυτές καταστάσεις. Στην πρώτη περίπτωση οι γενετικές παραλλαγές κινδύνου επιτείνουν την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και συνεπώς συνηγορούν υπέρ της Steno Υπόθεσης ενώ στη δεύτερη αναπαράγεται ουσιαστικά το κλασικό παθογενετικό μοντέλο, σύμφωνα με το οποίο η αλβουμινουρία αντανάκλα την ύπαρξη και τη βαρύτητα της νεφρικής νόσου η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην εγκατάσταση αρτηριακής υπέρτασης.

1.6 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Μέχρι οι GWAS μελέτες να καταφέρουν να αναδείξουν όλους τους γενετικούς τόπους που εμπλέκονται στη γενετική προδιάθεση της νεφρικής και καρδιαγγειακής νόσου και μέχρι οι μετα-GWAS αναλύσεις κατορθώσουν να ταυτοποιήσουν τα υπεύθυνα γονίδια ή τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις, αποκαλύπτοντας το βιολογικό τους αποτύπωμα και αποσαφηνίζοντας τους σχετιζόμενους παθογενετικούς μηχανισμούς βλάβης, φαίνεται πως η γενετική προδιάθεση στην περίπτωση της ΚΑΝ που συνοδεύει τη ΧΝΝ αποτελεί μια πολυεπίπεδη διεργασία. Γενετικές παραλλαγές σε όλα τα επίπεδα της ακεραιότητας του καρδιαγγειακού συστήματος σε συνδυασμό με γενετικές παραλλαγές που αυξάνουν την ένταση της νεφρικής βλάβης και μέσω αυτής πυροδοτούν βλαπτικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα οδηγούν τελικά σε ένα σύνθετο παθογενετικό μοντέλο αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου. Απομένει τα επόμενα χρόνια να ενσωματωθούν όλες αυτές οι παραλλαγές σε καλά δομημένα προγνωστικά γενετικά συστήματα κινδύνου (Genetic Risk Score / GRS) προκειμένου να αυξηθεί η προγνωστική ικανότητα των ήδη υπάρχοντων μοντέλων καρδιαγγειακού κινδύνου και να βελτιωθεί η φροντίδα των ασθενών με ΧΝΝ.

SUMMARY

A. Fountoglou, D. Karasavidou

Single Nucleotide Polymorphisms in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Risk*Arterial Hypertension 2023; 32: 61-74.*

Chronic Kidney Disease (CKD) is a major health problem with increasing epidemiological burden, being the 16th leading cause of years of life lost worldwide. Besides being a disease of the kidneys, compromised their functional integrity, CKD increases also the burden of cardiovascular disease and poses a tremendous impact to the indices of cardiovascular morbidity and mortality. The interplay between CKD and Cardiovascular risk (CV risk) is complex and many risk factors have been identified, with the emerging role of genetic factors being recognized as crucial to the establishment of their mutual interplay. It is well established that evolutionary processes have influenced the prevalence and distribution of various disease traits, such as arterial hypertension, cardiovascular disease and chronic kidney disease, through genomic variation signatures. The most common type of genomic variation is Single Nucleotide Polymorphism (SNP) and Genome-Wide Associations Studies (GWAS) consist the main tool to identify them, revealing their associations with complex phenotypes and their underneath pathogenic pathways. In this review article, we will explain the way natural selection drives genomic variation, increasing or decreasing frequency of alleles already in the population, summarize the recent GWAS of CKD and kidney function-related traits and the way they have revolutionized the concept of genetic architecture of kidney disease and discuss the genetic component of interplay between CKD and CV risk.

Key-words: chronic kidney disease, cardiovascular disease, single nucleotide polymorphisms, Genome-Wide Association Studies / GWAS, genetic kidney diseases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jacob F. Evolution and tinkering. *Science*. 1977; 196: 1161-6.
- Di Rienzo A, Hudson RR. An evolutionary framework for common diseases: the ancestral-susceptibility model. *Trends Genet*. 2005 Nov; 21(11): 596-601.
- Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium: Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature* 2005, 437: 69-87.
- Young JH, Chang YP, Kim JD, et al. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genet* 2005 Dec; 1(6): e82.
- Lifton, RP, Warnock D, Acton RT, Harman L, Lalouel JM. High prevalence of hypertension-associated angiotensinogen variant T235 in African Americans. (Abstract) *Clin Res* 41: 260A, 1993.
- Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, Pratt JH. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest* 1995; 95: 948-53.
- Ghirotto S, Tassi F, Barbujani G, et al. The Uromodulin Gene Locus Shows Evidence of Pathogen Adaptation through Human Evolution. *J Am Soc Nephrol* 2016 Oct; 27(10): 2983-96.
- Kuehl P, Zhang J, Lin Y, et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27: 383-91.
- Trudu M, Janas S, Lanzani C, et al. Common noncoding UMOD gene variants induce salt-sensitive hypertension and kidney damage by increasing uromodulin expression. *Nat Med* 2013 Dec; 19(12): 1655-60.
- Mutig K, Kahl T, Saritas T, et al. Activation of the bumetanide-sensitive Na⁺,K⁺,2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) is facilitated by Tamm-Horsfall protein in a chloride-sensitive manner. *J Biol Chem* 2011 Aug 26; 286(34): 30200-10.
- Köttgen A, Glazer NL, Dehghan A, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2009; 41: 712-7.
- Gudbjartsson DF, Holm H, Indridason OS, et al. Association of Variants at UMOD with Chronic Kidney Disease and Kidney Stones – Role of Age and Comorbid Diseases. *PLoS Genet* 2010; 6: e1001039.
- O’Seaghdha CM, Fox CS. Genetics of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2011; 118: c55-c63.
- Placha G, Canani LH, Warram JH, Krolewski AS. Evidence for different susceptibility genes for proteinuria and ESRD in type 2 diabetes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 155-69.
- Devuyst O., et al., Autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5: 60.
- Olinger E, Schaeffer C, Kidd K, Genomics England Research Consortium, et al. An intermediate-effect size variant in UMOD confers risk for chronic kidney disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022 Aug 16; 119(33): e2114734119.
- Köttgen A, Hwang SJ, Larson MG, et al. Uromodulin levels associate with a common UMOD variant and risk for incident CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(2): 337-44.
- Köttgen A et al. New loci associated with kidney function and chronic kidney disease. *Nat Genet* 2010; 42(5): 376-84.
- Ferrandi M, et al. alpha- and beta-Adducin polymorphisms affect podocyte proteins and proteinuria in rodents and decline of renal function in human IgA nephropathy. *J Mol Med* 2010; 88: 203-17.
- Pattaro C, et al. Genome-wide association and functional follow-up reveals new loci for kidney function. *PLoS Genet* 2012; 8(3): e1002584.
- Wuttke M, Li Y, Li M, et al. A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of a million individuals. *Nat Genet* 2019; 51: 957-72.
- Stanzick KJ, Li Y, Schlosser P, et al. Discovery and prioritization of variants and genes for kidney function in >1.2 million individuals. *Nat Commun* 2021 Jul 16; 12(1): 4350.
- Pattaro C, et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function. *Nat Commun* 2016 Jan 21; 7: 10023.
- Winkler TW, et al. Differential and shared genetic effects on kidney function between diabetic and non-diabetic individuals. *Commun Biol* Jun 13; 5(1): 580.

25. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 Oct 8; 383(15): 1436-46.
26. Graham SE, Nielsen JB, Zawistowski M, et al. Sex-specific and pleiotropic effects underlying kidney function identified from GWAS meta-analysis. *Nat Commun* 2019 Apr 23; 10(1): 1847.
27. Ameh OI, Okpechi IG, Dandara C, and Kengne AP. Association between telomere length, chronic kidney disease, and renal traits: a systematic review. *OMICS* 2017; 21, 143-55.
28. Li Q, Zhang A, Xing C, Yuan Y. Disruption of mitochondrial homeostasis in chronic kidney disease: a mini-review. *Histol Histopathol* 2019 Aug; 34(8): 835-42.
29. Manolio TA, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009 Oct 8; 461(7265): 747-53.
30. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, et al. The mystery of missing heritability: genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci* 2012; 109, 1193-8.
31. Kramer A, Boenink R, Noordzij M, et al. The ERA-EDTA Registry Annual Report 2017: a summary. *Clin Kidney J* 2020; 13: 693-709.
32. Carriazo S, Vanessa Perez-Gomez M, Ortiz A. Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology. *Clin Kidney J* 2020 Sep 2; 13(4): 504-9.
33. Freedman BI. Susceptibility genes for hypertension and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003 Jul; 14(7 Suppl 2): S192-4.
34. Appel LJ, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010; 363(10): 918-29.
35. Lei HH, Perneger TV, Klag MJ, et al. Familial aggregation of renal disease in a population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 1998 Jul; 9(7): 1270-6.
36. Doris PA. Genetic susceptibility to hypertensive renal disease. *Cell Mol Life Sci* 2012 Nov; 69(22): 3751-63.
37. Zhang C, Fang X, Zhang H, et al. Genetic susceptibility of hypertension-induced kidney disease. *Physiol Rep* 2021 Jan; 9(1): e14688.
38. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005; 67(2): 404-19.
39. Friedman DJ, Pollak MR. APOL1 Nephropathy: From Genetics to Clinical Applications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021 Feb 8; 16(2): 294-303.
40. Beckerman P, Bi-Karchin J, Park AS, et al. Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. *Nat Med* 2017 Apr; 23(4): 429-38.
41. Hayek SS, Koh KH, Grams ME, et al. A tripartite complex of suPAR, APOL1 risk variants and $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ integrin on podocytes mediates chronic kidney disease. *Nat Med* 2017 Aug; 23(8): 945-953.
42. Nadkarni GN, Galarneau G, Ellis SB, et al. Apolipoprotein L1 variants and blood pressure traits in African Americans. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1564-74.
43. Stevens PE, O'Donoghue DJ, de Lusignan S, et al. Chronic kidney disease management in the United Kingdom: NEOERICA project results. *Kidney Int* 2007; 72: 92-9.
44. Thompson S, James M, Wiebe N, et al. Alberta Kidney Disease Network. Cause of death in patients with reduced kidney function. *J Am Soc Nephrol* 2015; 26: 2504-11.
45. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation* 2021 Mar 16; 143(11): 1157-72.
46. Pattaro C, et al. Genetic associations at 53 loci highlight cell types and biological pathways relevant for kidney function. *Nat Commun* 2016 Jan 21; 7: 10023.
47. Olden M, et al. Overlap between common genetic polymorphisms underpinning kidney traits and cardiovascular disease phenotypes: the CKDGen consortium. *Am J Kidney Dis* 2013; 61(6): 889-98.
48. Yamada Y, Kato K, Oguri M, et al. Identification of 13 novel susceptibility loci for early-onset myocardial infarction, hypertension, or chronic kidney disease. *Int J Mol Med* 2018 Nov; 42(5): 2415-36.
49. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
50. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2006 Aug; 17(8): 2100-5.
51. Haas ME, Aragam KG, Emdin CA, Bick AG; International Consortium for Blood Pressure; Hemani G, Davey Smith G, Kathiresan S. Genetic Association of Albuminuria with Cardiometabolic Disease and Blood Pressure. *Am J Hum Genet* 2018 Oct 4; 103(4): 461-73.
52. Wang TJ, Evans JC, Meigs JB, et al. Low-grade albuminuria and the risks of hypertension and blood pressure progression. *Circulation* 2005; 111: 1370-6.
53. Brantsma AH, Bakker SJL, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 331-5.
54. Sander M, Chavoshan B, Victor RG. A large blood pressure-raising effect of nitric oxide synthase inhibition in humans. *Hypertension* 1999; 33: 937-42.
55. Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989; 32: 219-26.
56. Cowley AW, Jr, Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1581-9.



Σχέση φυσικής δραστηριότητας και συμμόρφωσης της φαρμακευτικής αγωγής σε υπερτασικούς ασθενείς: Στοιχεία της μονάδος συμπεριφορικής καρδιολογίας

Χ. Φραγκούλης¹
Α.Γ. Πρεντάκης²
Ε. Κοντογιάννη²
Δ. Πολύζος¹
Α. Σακαλίδης¹
Ε. Μαντζουράνης¹
Ι. Λεοντσίνης¹
Ι. Λιατάκης¹

Ε. Δρη¹
Ι. Νταλακούρας¹
Μ. Καριώρη¹
Θ. Καλός¹
Σ.Π. Λόντου³
Χ. Χρυσόχου¹
Α. Πολίτης²
Κ.Π. Τσιούφης¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αρτηριακή υπέρταση είναι η πρώτη αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, με έναν επιπολασμό που ξεπερνά τα 1,4 δισεκατομμύρια υπερτασικούς ασθενείς διεγνωσμένους ή μη.¹ Τα νούμερα από μόνα τους εξηγούν την ανάγκη για έγκαιρη διάγνωση και ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης. Επί του παρόντος, υπάρχουν αρκετά δεδομένα που αναδεικνύουν τον ρόλο της καλής συμμόρφωσης στην αντιυπερτασική αγωγή αλλά και την υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, όπως η άσκηση, στην καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ)² αλλά και την καλύτερη καρδιαγγειακή πρόγνωση γενικά^{1,3}. Δύσκολα όμως μπορεί η ιατρική κοινότητα να προάγει ταυτόχρονα την πιστή τήρηση των μέτρων αυτών. Επίσης, είναι ελλιπή τα δεδομένα που σχετίζουν τη φαρμακευτική αγωγή για την ΑΠ με τους υπόλοιπους παράγοντες (π.χ. διατροφή, άσκηση, κάπνισμα). Στις δυτικές χώρες

έχουν αναπτυχθεί πρότυπα κέντρα, συνήθως σε πανεπιστημιακά νοσοκομεία, που εφαρμόζουν έναν νέο κλάδο της καρδιολογίας, την Συμπεριφορική Καρδιολογία. Η Συμπεριφορική Καρδιολογία ασχολείται ολιστικά με τη διάγνωση και αντιμετώπιση των ψυχοκοινωνικών παραγόντων κινδύνου που αποδεδειγμένα αυξάνουν την επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου αλλά και των θανάτων οφειλόμενων σε αυτή.⁴ Η Μονάδα Συμπεριφορικής Καρδιολογίας (ΜΣΚ) αποτελείται από μια πολυεπιστημονική ομάδα ειδικών στην καρδιολογία και στη συμπεριφορική επιστήμη, με στόχο να τροποποιήσουν τις παθολογικές συμπεριφορές των ασθενών. Εμπειρογνώμονες στους τομείς της καρδιολογίας, της ψυχιατρικής, της ψυχολογίας, αλλά και άτομα με εξειδίκευση στην άσκηση, τη διατροφή, τη διακοπή καπνίσματος και αλκοόλ στελεχώνουν τη Μονάδα. Μια τέτοια πρότυπη μονάδα ιδρύθηκε και λειτουργεί στην Α' Καρδιολογική Κλινική του Ιπ-

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

¹ Α' Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα, Ελλάδα ² Α' Ψυχιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα ³ Α' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ, Λαϊκό Νοσοκομείο, Αθήνα, Ελλάδα

✉ **Αλληλογραφία:** Χρήστος Φραγκούλης, Καρδιολόγος • Λεωφόρος Βασιλίσσης Σοφίας 114, Αθήνα • ΤΚ 11527, Αθήνα, Ελλάδα • Τηλ.: +306978009383, +302132088025 • Fax: +302132089676 • E-mail: christosfragoulis@yahoo.com

ποκρατείου Νοσοκομείου Αθηνών με τη στενή συνεργασία της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Σε υπερτασικούς ασθενείς που επισκέφθηκαν τη Μονάδα μας διερευνήσαμε την πιθανή σχέση της συμμόρφωσης στη λήψη της αντιπερτασικής αγωγής με την άσκηση, εξετάζοντας όλους τους πιθανούς παράγοντες που συμβάλλουν στον έλεγχο της ΑΠ.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Συμπεριλήφθηκαν ασθενείς που εξετάστηκαν με ολιστική προσέγγιση στη ΜΣΚ στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε διεξοδικό έλεγχο, χρησιμοποιώντας την Κλίμακα Συμμόρφωσης στην Αγωγή Morisky (MMAS8, 0-5 βαθμοί: χαμηλή συμμόρφωση, 6-7 βαθμοί: μέτρια συμμόρφωση, 8 βαθμοί: υψηλή συμμόρφωση), το Ερωτηματολόγιο Ευπάθειας (Frailty Score, 0 βαθμοί: χωρίς ευπάθεια, 1-2 βαθμοί: στάδιο προευπάθειας, ≥ 3 βαθμοί: ευπάθεια) και το Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενών (RHQ-4, ≥ 2 βαθμοί ενδεικτικό διερεύνησης άγχους ή κατάθλιψης). Επίσης, καταχωρήθηκε πλήρες ιστορικό φυσικής δραστηριότητας (τουλάχιστον 150 λεπτά σωματικής δραστηριότητας ή 75 λεπτά έντονης δραστηριότητας ανά εβδομάδα σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες)¹, ενώ συμπληρώθηκε ο Δείκτης Λειτουργικής Ικανότητας

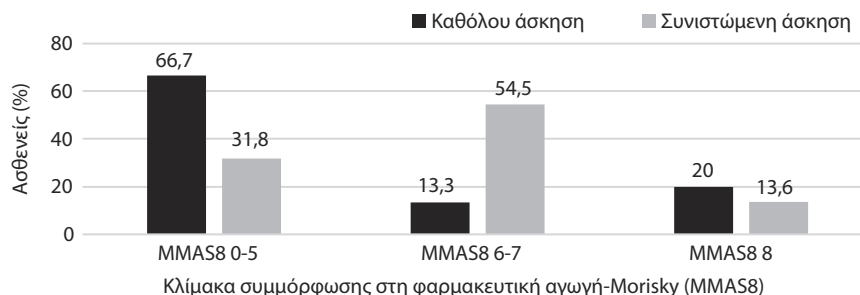
DUKE (DASI, με μέτρηση σε μεταβολικά ισοδύναμα, mets) για κάθε ασθενή.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πληθυσμός αποτελείτο από 42 υπερτασικούς ασθενείς, εκ των οποίων το 54,8% ήταν γυναίκες, με μέση ηλικία όλων τα 55,8 \pm 15 έτη. Ο Δείκτης Μάζας Σώματος ήταν κατά μέσο όρο 27,6 kg/m². Κατανάλωση άλατος πάνω από τη συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα (> 5 gr/ημέρα) καταγράφηκε στο 60% των ασθενών, ενώ το 43% εξ αυτών ανέφερε κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης και το 43% ήταν ενεργοί καπνιστές. Κατά μέσο όρο στους ασθενείς είχαν συνταγογραφηθεί 2,5 \pm 1,5 κατηγορίες αντιπερτασικών φαρμάκων, κυρίως αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, αναστολείς δι-αύλων ασβεστίων, διουρητικά και β-αποκλειστές. Επίσης το 60% εξ αυτών λάμβανε συνδυασμένη αγωγή σε ένα χάπι. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα βασικά χαρακτηριστικά και οι συννοσηρότητες των ασθενών. Υψηλή συμμόρφωση καταχωρήθηκε σε 17 ασθενείς (46%), μέτρια συμμόρφωση σε 14 (37,8%) και χαμηλή συμμόρφωση σε 6 (16,2%). Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα στη σχέση μεταξύ της άσκησης και της μέσης κλίμακας συμμόρφωσης στη MMAS8 (MMAS8: 6-7 βαθμοί, $p=0,033$). (Εικόνα 1). Στην προσπάθεια

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά και ιατρικό ιστορικό.

Βασικά χαρακτηριστικά – Ιατρικό ιστορικό	Υπερτασικοί ασθενείς (n = 42)
Ηλικία (έτη)	55,8 \pm 15,2
Θήλυ φύλο %, (n)	55% (24)
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	27,6 \pm 6,2
Κατανάλωση άλατος (> 5gr/μέρα) (%)	59,5
Κατάχρηση αλκοόλ (%)	42,9
Ενεργοί καπνιστές (%)	42,9
Χωρίς αθλητική δραστηριότητα (%)	42,9
Υπνική άπνοια (%)	2,4
Κατάχρηση ουσιών (%)	2,4
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	11,9
Στεφανιαία νόσος (%)	23,8
Καρδιακή ανεπάρκεια (%)	16,7
Κολπική μαρμαρυγή (%)	4,8
Χρόνια νεφρική νόσος (%)	7,1
Υπερλιπιδαιμία (%)	57,1
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	14,3
Θυρεοειδοπάθεια (%)	40,5
Υπέρταση (διάρκεια σε έτη)	9,2
Άνοια (%)	2,4
Ψυχιατρικό ιστορικό (με λήψη παρελθούσας ή σύγχρονης αγωγής) %	42,9



Εικόνα 1. Σχέση μεταξύ άσκησης και κλίμακας Morisky.

MMAS8: Κλίμακα συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή-Morisky. 0-5 βαθμοί: χαμηλή συμμόρφωση, 6-7 βαθμοί: μέτρια συμμόρφωση, 8 βαθμοί: υψηλή συμμόρφωση. Οι μπάρες με μαύρο χρώμα αναπαριστούν τους ασθενείς που αναφέρουν ότι δεν ασκούνται, ενώ οι μπάρες με γκρι χρώμα αναπαριστούν τους ασθενείς που αναφέρουν ότι ασκούνται σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας και της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Υπέρτασης για τη διαχείριση της αρτηριακής πίεσης¹. Απεικονίζεται η κατανομή των ασθενών ανά συνήθεια άσκησης στις τρεις κατηγορίες συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή.

επεξήγησης του φαινομένου, μετά ενδελεχή συνέντευξη, η πλειονότητα των ασθενών μέσης κλίμακας για τη συμμόρφωση που αθλούνταν επιβεβαίωσαν πως τις ημέρες της άσκησης με φυσιολογικές τιμές ΑΠ ήταν πιο πιθανό να επιλέξουν τη μη λήψη αγωγής. Υποστήριζαν αυτή την πρακτική, πιστεύοντας ότι η άσκηση και οι υγιεινοδιατροφικές οδηγίες μπορούν να υποκαταστήσουν τα φάρμακα. Επιπροσθέτως, οι περισσότεροι από όλους τους ασθενείς δεν είχαν ενημερωθεί, σύμφωνα με τα λεγόμενά τους, για τη συγχρονισμένη προσπάθεια βελτίωσης παθολογικών συμπεριφορών και καλής συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, επιβεβαιώθηκε η συσχέτιση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ άσκησης, ευπάθειας και βαθμολογίας RHQ-4. Ειδικότερα, οι ασθενείς με απουσία άσκησης λόγω ευπάθειας (≥ 3 βαθμοί) εμφάνισαν υψηλότερη βαθμολογία RHQ-4 ($F=7,07$, $p=0,011$) και άρα αυξημένο άγχος ή κατάθλιψη. Τέλος, όπως αναμένεται, οι ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό αγωγής σε ένα χάπι είχαν καλύτερη συμμόρφωση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p=0,032$)¹, αλλά δεν τεκμηριώθηκε σχέση μεταξύ της συνδυασμένης αγωγής με την φυσική δραστηριότητα ως άθληση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η μελέτη μας υπογραμμίζει την πιθανή σχέση εξάρτησης της άσκησης με τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή. Τα αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με καλή συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή έχουν καλύτερη ενεργοποίηση συμπεριφοράς. Η πλήρης ενημέρωση της πάθησής τους, της φαρμακευτικής αγωγής, η παραπομπή τους σε

ειδικά κέντρα όπως η ΜΣΚ για την υιοθέτηση πιο υγιεινών συμπεριφορών, κόνοντάς τους συνυπεύθυνους στην απόφαση της θεραπείας τους, στον αυτοέλεγχο της νόσου αλλά και τη γενικότερη διαχείρισή τους με σύγχρονα μέσα (π.χ. εφαρμογές κινητών τηλεφώνων) στοιχειοθετείται στη σύγχρονη βιβλιογραφία και τις κατευθυντήριες οδηγίες^{1,5}. Χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα για να επιβεβαιώσει τα ευρήματα σχέσης μεταξύ άσκησης και συμμόρφωσης στην αγωγή και να τεκμηριώσει περαιτέρω το όφελος της ολιστικής προσέγγισης στους υπερτασικούς αλλά και ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο γενικότερα.

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 (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal* 2018; 39: 3021-104.
2. Taft C, Hallberg I, Bengtsson U, et al. Links between blood pressure and medication intake, well-being, stress, physical activity and symptoms reported via a mobile phone-based self-management support system: a cohort study in primary care. *BMJ Open* 2018; 8: e020849.
3. Lu Q, Zhang Y, Geng T, et al. Association of Lifestyle Factors and Antihypertensive Medication Use With Risk of All-Cause and Cause-Specific Mortality Among Adults With Hypertension in China. *JAMA Network Open* 2022; 5: e2146118.
4. Rozanski A. Behavioral Cardiology: Current Advances and Future Directions. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 64: 100-10.
5. Persell SD, Peprah YA, Lipiszko D, et al. Effect of Home Blood Pressure Monitoring via a Smartphone Hypertension Coaching Application or Tracking Application on Adults With Uncontrolled Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open* 2020; 3: e200255.



Περίπτωση στένωσης νεφρικής αρτηρίας

Ε. Σιάφης Ι. Ζαμάνης
Ι. Λιατάκης Κ. Γρηγορίου
Φ. Τατάκης Δ. Κωνσταντινίδης
Ι. Ανδρίκου Κ. Τσιούφης
Ι. Τσουμπού

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο επιπολασμός της δευτεροπαθούς υπέρτασης κυμαίνεται από 5% έως 15% μεταξύ των υπερτασικών ασθενών. Μία από τις συχνότερες αιτίες της είναι η νεφραγγειακή υπέρταση που στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αφορά αθηροσκλήρωση της μίας ή και των δύο νεφρικών αρτηριών. Η αιφνίδια απορρυθμίστη της αρτηριακής πίεσης σε έναν διαχρονικά καλά ρυθμισμένο υπερτασικό ασθενή με συνοδό επιδείνωση της νεφρικής του λειτουργίας θα πρέπει να εγείρουν την υπόνοια νεφραγγειακής υπέρτασης. Η διαγνωστική διερεύνηση στην αρχική φάση περιλαμβάνει το υπερηχογράφημα των νεφρών και το triplex των νεφρικών αρτηριών, ενώ για την επιβεβαίωση της νόσου χρησιμοποιείται μαγνητική ή αξονική υπολογιστική αγγειογραφία. Η απόφαση για επεμβατική ή αμιγώς φαρμακευτική αντιμετώπιση της αθηροσκληρωτικής νεφραγγειακής υπέρτασης θα πρέπει να λαμβάνεται εξαστομικευμένα. Αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας αποτελεί η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής και υπολιπιδαιμικής αγωγής. Παρουσιάζεται η περίπτωση μίας ασθενούς που παραπέμφθηκε στο ιατρείο μας λόγω οξείας απορρυθμίστη της αρτηριακής πίεσης με συνοδό επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

 **Λέξεις-κλειδιά:** δευτεροπαθής υπέρταση, νεφραγγειακή υπέρταση, αθηροσκλήρωση νεφρικής αρτηρίας

Κλινική περίπτωση

Γυναίκα 60 ετών με ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης από τριετίας, υπό ολμεσαρτάνη 10 mg και νεπιβολόλη 5 mg άπαξ ημερησίως, παραπέμφθηκε στη Μονάδα Υπέρτασης λόγω απορρυθμίστη της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ). Από το λοιπό ατομικό αναμνηστικό αναφέρεται σύνδρομο Sjogren υπό αγωγή με υδροξυχλωροκίνη, ενώ από το οικογενειακό ιστορικό προκύπτει ότι η μητέρα της είχε υποστεί ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και ο πατέρας της οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ηλικία 60 ετών. Η ασθενής ανέφερε διαχρονικά καλή ρύθμιση της ΑΠ έως και πριν από έναν μήνα όπου ξεκίνησε να παρατηρεί καθημερινά υψηλές τιμές ΑΠ στο σπίτι (170/100 mmHg). Οι υψηλές τιμές ΑΠ

επιβεβαιώθηκαν στο ιατρείο (ΑΠ ιατρείου = 178/106 mmHg), ενώ από τον εργαστηριακό έλεγχο που προσκόμισε παρατηρήθηκε σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (ουρία=173 mg/dl, κρεατινίνη=3,1 mg/dl, eGFR=16 ml/min/1,73m²) χωρίς ηλεκτρολυτικές διαταραχές και με φυσιολογική ηπατική, θυρεοειδική λειτουργία και γενική αίματος. Η αιφνίδια απορρυθμίστη της ΑΠ σε συνδυασμό με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και τα χαρακτηριστικά της ασθενούς μας κατήχθηναν προς το ενδεχόμενο της δευτεροπαθούς υπέρτασης και πιο συγκεκριμένα της νεφραγγειακής ή νεφροπαρεγγυματικής υπέρτασης.

Γι' αυτό τον λόγο, διενεργήθηκε υπερηχογράφημα νεφρών που ανέδειξε ρικνό αριστερό νεφρό

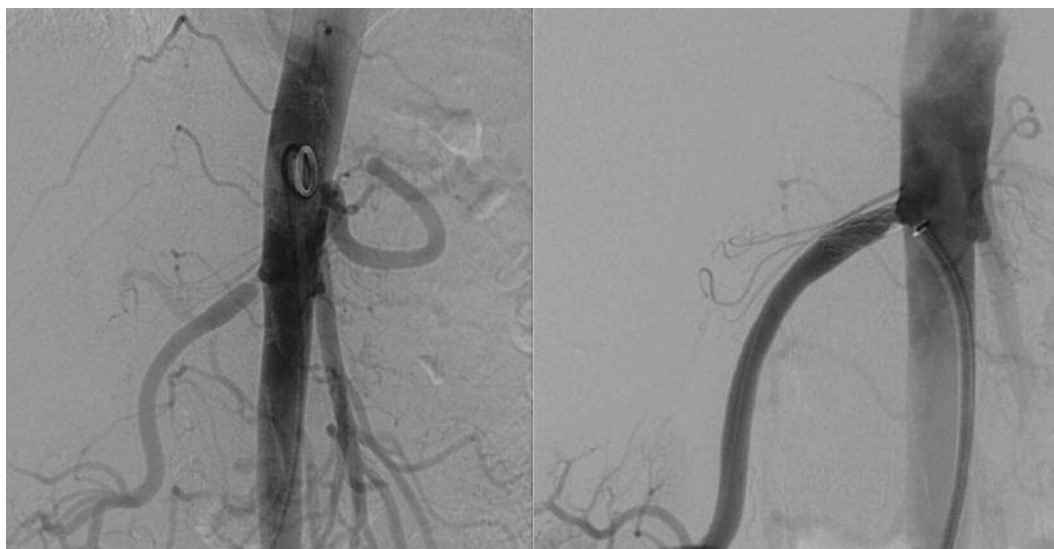
με λέπτυνση της φλοιώδους μοίρας. Επιπλέον, υποβλήθηκε σε triplex νεφρικών αρτηριών το οποίο ανέδειξε σημαντικές αιμοδυναμικές στενώσεις τόσο στη δεξιά όσο και στην αριστερή νεφρική αρτηρία. Ειδικότερα, στην έκφυση της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας παρατηρήθηκαν αυξημένες συστολοδιαστολικές ταχύτητες ροής [Peak Systolic velocity (PSV) = 430 cm/sec, End Diastolic Velocity (EDV)=170 cm/sec], αυξημένος νεφροαορτικός δείκτης (Renal Aortic Ratio-RAR) =7 και μεταστενωτικού τύπου ροή (parvus et tardus) στις τμηματικές αρτηρίες, ενώ στην έκφυση της αριστερής νεφρικής αρτηρίας παρατηρήθηκαν οριακά αυξημένες ταχύτητες ροής (PSV=200 cm/sec, EDV=76 cm/sec), οριακός νεφροαορτικός δείκτης=3,3 με μεταστενωτικού τύπου ροή στους ενδονεφρικούς κλάδους της. Λόγω των ανωτέρω ευρημάτων ζητήθηκε στατικό σπινθηρογράφημα νεφρών με καπτοπρίλη όπου διαπιστώθηκε μη λειτουργικός αριστερός νεφρός και μειωμένη ολική νεφρική λειτουργία. Ακολούθως, η ασθενής οδηγήθηκε σε αξονική αγγειογραφία που ανέδειξε 80% στένωση στο εγγύς τμήμα της δεξιάς και πολλαπλές στενώσεις της αριστερής νεφρικής αρτηρίας. Εξαιτίας της ανάδειξης μη λειτουργικού αριστερού νεφρού αποφασίστηκε επεμβατική θεραπεία αποκατάστασης της στένωσης της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας και πραγματοποιήθηκε αγγειοπλαστική με τοποθέτηση 2 stents (Εικόνα 1). Η ασθενής, εν συνεχεία, ετέθη σε αγωγή με μπισοπρολόλη 5 mg 1×1, μοξιονιδίνη 0,3 mg 1×2, μανιδιπίνη 10 mg 1×1,

ατορβαστατίνη 10 mg 1×1, ακετυλοσαλικυλικό οξύ 100 mg 1×1, κλοπιδογρέλη 75 mg 1×1 και επανεκτιμήθηκε μετά από 20 ημέρες στη Μονάδα Υπέρτασης όπου παρουσίαζε φυσιολογικές τιμές ΑΠ (ΑΠ ιατρείου=128/72 mmHg), ενώ η νεφρική λειτουργία είχε αποκατασταθεί (κρεατινίνη=0,9 mg/dl, eGFR=68 ml/min/1,73 m², πίνακας 1). Έγινε σύσταση για διακοπή της μοξιονιδίνης και έναρξη περινδοπρίλης 5 mg 1×1, ωστόσο λόγω εμφάνισης βήχα λίγες εβδομάδες μετά η περινδοπρίλη αντικαταστάθηκε από ολμεσαρτάνη 20 mg 1×1.

Η ασθενής με την πάροδο 6 μηνών προσήλθε στο ιατρείο λόγω επανεμφάνισης υψηλών τιμών ΑΠ (ΑΠ ιατρείου=196/104 mmHg). Ο εργαστηριακός

Πίνακας 1. Αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων προ και μετά τη διενέργεια της αγγειοπλαστικής

Εργαστηριακές εξετάσεις	Προ παρέμβασης	Μετά παρέμβαση
Ουρία (mg/dl)	173	22
Κρεατινίνη(mg/dl)	3,1	0,9
eGFR (ml/min/1.73m ²)	16	68
Κάλιο (mEq/L)	4,8	4,2
Νάτριο (mEq/L)	143	141
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	146	122
HDL (mg/dl)	40	48
LDL (mg/dl)	80	59
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	84	75
SGOT IU/L	18	22
SGPT IU/L	19	25



Εικόνα 1. Απεικόνιση της δεξιάς νεφρικής αρτηρίας πριν και μετά τη διενέργεια αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης stent.

Πίνακας 2. Κλινικές καταστάσεις που θα εγείρουν την υποψία για νεφραγγειακή υπέρταση

- Εμφάνιση ΑΥ πριν τα 30 έτη
- Εμφάνιση σοβαρής υπέρτασης μετά τα 55 έτη που σχετίζεται με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή με πρωτοδιάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας
- ΑΥ με συνοδό φύσημα στην κοιλιακή χώρα
- Οξεία επιδείνωση μίας χρόνιας καλά ρυθμισμένης ΑΥ
- Ανθεκτική υπέρταση
- Υπερτασική κρίση (οξεία νεφρική ανεπάρκεια, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, υπερτασική εγκεφαλοπάθεια, σταδίου 3-4 αμφιβληστροειδοπάθεια)
- Επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας μετά από έναρξη αντιυπερτασικής αγωγής με αποκλειστές του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης
- Οξύ πνευμονικό οίδημα χωρίς ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας

λεγχος που ζητήθηκε ανέδειξε εκ νέου επηρεασμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη=1,8 mg/dl). Με την υποψία επαναστένωσης των stents διενεργήθηκε triplex νεφρικών αρτηριών που ανέδειξε υπερπλασία και 90% επαναστένωση στο εγγύς τμήμα του stent. Ακολούθως ζητήθηκε από τον επεμβατικό ακτινολόγο για τον σχεδιασμό της παρέμβασης αξονική αγγειογραφία, η οποία και επιβεβαίωσε τη στένωση. Η ασθενής οδηγήθηκε εκ νέου στο αιμοδυναμικό εργαστήριο και υποβλήθηκε σε αγγειοπλαστική με μεταδιάταση των stents και άριστο αγγειογραφικό αποτέλεσμα. Μετά τη νέα παρέμβαση η ΑΠ και η κρεατινίνη επανήλθαν εκ νέου σε φυσιολογικά επίπεδα. Λόγω της αμφοτερόπλευρης στένωσης των νεφρικών αρτηριών εστάλη ρευματολογικός έλεγχος που ανέδειξε υψηλό τίτλο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων. Μετά από ρευματολογική εκτίμηση, οι στενώσεις των νεφρικών αρτηριών αποδόθηκαν στο αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και η ασθενής ετέθη σε αγωγή με ασενοκουμαρόλη ενώ η κλοπιδογρέλη διεκόπη. Ταυτόχρονα ζητήθηκε triplex καρωτίδων χωρίς ανάδειξη παθολογικών ευρημάτων. Έξι μήνες μετά η ασθενής, υπό αγωγή με ολμεσαρτάνη 20 mg 1×1, μανιδιπίνη 10 mg 1×1, μπισοπρολόλη 5 mg 1×1, ατορβαστατίνη 10 mg 1×1, ακετυλοσαλικυλικό οξύ 100 mg 1×1 και ασενοκουμαρόλη, επανεκτιμήθηκε στη Μονάδα Υπέρτασης με φυσιολογικές τιμές ΑΠ (ΑΠ ιατρείου=127/76 mmHg) και 24ωρης περιπατητικής καταγραφής (24h avg= 118/72 mmHg) καθώς και φυσιολογική νεφρική λειτουργία (eGFR= 69 ml/min/1,73m²).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο επιπολασμός της δευτεροπαθούς υπέρτασης μεταξύ των υπερτασικών ασθενών κυμαίνεται από 5% έως 15%¹. Συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των ασθενών που θα προκύψουν από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και τον βασικό εργαστηριακό έλεγχο θα εγείρουν την υποψία ύπαρξης δευτεροπαθούς υπέρτασης για να ακολουθήσει η περαιτέρω πιο εξειδικευμένη διερεύνηση. Βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών καταστάσεις που χρήζουν διερεύνησης για δευτεροπαθή υπέρταση είναι¹:

- Αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) σταδίου 2 σε ασθενείς < 40 ετών ή εμφάνιση υπέρτασης σε παιδιά ανεξαρτήτως σταδίου
- Ανθεκτική υπέρταση
- Αιφνίδια απορρύθμιση της ΑΠ σε ασθενείς που διαχρονικά εμφάνιζαν καλή ρύθμιση
- ΑΥ σταδίου 3 ή υπερεπείγουσα υπέρταση
- Παρουσία εκτεταμένων βλαβών οργάνων-στόχων της υπέρτασης
- Κλινικά ή βιοχημικά χαρακτηριστικά που παραπέμπουν σε ενδοκρινολογικά αίτια υπέρτασης ή σε χρόνια νεφρική νόσο
- Κλινικά χαρακτηριστικά ενδεικτικά αποφρακτικής υπνικής άπνοιας
- Συμπτώματα συμβατά με φαιοχρωμοκύττωμα ή οικογενειακό ιστορικό φαιοχρωμοκυττώματος

Οι πιο συχνές αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης είναι η νεφροπαρεγχυματική και η νεφραγγειακή υπέρταση, καταστάσεις στις οποίες συνυπάρχει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός και η διαταραχή της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Σχετικά με τη νεφραγγειακή υπέρταση (ΝΑΥ) ο επιπολασμός της στον γενικό υπερτασικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0.1%-5%². Στο 90% των ασθενών οφείλεται σε αθηροσκληρωτική στένωση της μίας ή και των δύο νεφρικών αρτηριών, ενώ στο 10% οφείλεται σε ινομυωματώδη δυσπλασία. Οι στενώσεις στην περίπτωση της ινομυωματώδους δυσπλασίας εντοπίζονται στο μέσο ή στο άπω τμήμα της νεφρικής αρτηρίας. Εκτός από τις νεφρικές αρτηρίες απαντά και σε άλλα αγγεία, όπως στις καρωτίδες και στις σπονδυλικές αρτηρίες και μάλιστα στα 2/3 των περιπτώσεων αφορά περισσότερες από μία αρτηρίες³. Μεταξύ των ενηλίκων, η πλειοψηφία των ασθενών (πάνω από 90%) με ινομυώδη δυσπλασία είναι γυναίκες, ενώ αντιθέτως στον παιδιατρικό πληθυσμό φαίνεται να υπερέχει το άρρεν φύλο⁴. Παλαιότερα

Πίνακας 3α. Ενδείξεις επεμβατικής αντιμετώπισης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες⁷

- Περιπτώσεις υπέρτασης με ή χωρίς επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας που σχετίζεται με ινομυώδη δυσπλασία, έχουν ένδειξη για αγγειοπλαστική με μπαλόνι και χρήση stent σε bailout καταστάσεις (IIa, B)
- Περιπτώσεις νεφρικής στένωσης με συνοδό ανεξήγητα επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος πνευμονικού οιδήματος ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας έχουν ένδειξη για αγγειοπλαστική με μπαλόνι με ή χωρίς τοποθέτηση stent (IIb, C)

Πίνακας 3β. Ενδείξεις επεμβατικής αντιμετώπισης της στένωσης της νεφρικής αρτηρίας σύμφωνα με τις αμερικανικές κατευθυντήριες οδηγίες¹⁴

- Αμφοτερόπλευρη στένωση νεφρικών αρτηριών ή αιμοδυναμικά σημαντική στένωση στον μοναδικό βιώσιμο νεφρό (IIb, C)
- Ανθεκτική υπέρταση, κακοήθης υπέρταση, υπέρταση με συνοδό ριικό νεφρό ανεξήγητης αιτιολογίας, υπέρταση που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή (IIa, B)
- Εξελισσόμενη χρόνια νεφρική νόσος με ετερόπλευρη νεφρική στένωση ή νεφρική στένωση σε έναν λειτουργικό νεφρό (IIa, B)
- Περιπτώσεις νεφρικής στένωσης με συνοδό ανεξήγητα επαναλαμβανόμενα επεισόδια οξέος πνευμονικού οιδήματος ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (I, B)
- Περιπτώσεις νεφρικής στένωσης με συνοδό ασταθή στηθάγχη (IIa, B)

θεωρείτο πως πρόκειται για νόσο των νέων γυναικών, ωστόσο η μέση ηλικία διάγνωσης είναι περίπου τα 52 έτη, με εύρος τα 5 έως τα 79 έτη⁵. Απεικονιστικά, η προσβεβλημένη αρτηρία έχει συνήθως χαρακτηριστική κομβολοειδή μορφολογία, η οποία προκαλείται από τις εναλλασσόμενες περιοχές διεύρυνσης και στένωσης κατά μήκος της αρτηρίας. Το triplex των νεφρικών αρτηριών δεν μπορεί να αποκλείσει την ύπαρξη της ινομυώδους δυσπλασίας και επί ισχυρών ενδείξεων θα χρειαστεί απεικόνιση με αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία. Σε περίπτωση νεφρικής επιβάρυνσης ή νεφροαγγειακής υπέρτασης, ενδείκνυται η αγγειοπλαστική με μπαλόνι και χρήση ενδοπρόθεσης εάν χρειαστεί. Κάθε ασθενής που διαγιγνώσκεται με ινομυωματώδη δυσπλασία των νεφρικών αρτηριών θα πρέπει επιπλέον να διερευνάται για τυχόν ύπαρξη εξωνεφρικής εντόπισης της νόσου στα αγγεία του τραχήλου και του εγκεφάλου.

Στην περίπτωση της αθηροσκληρωτικής στένωσης της νεφρικής αρτηρίας, οι ασθενείς είναι μεγα-

λύτερης ηλικίας και η αθηροσκλήρωση ξεκινάει από την κοιλιακή αορτή και επεκτείνεται στη νεφρική αρτηρία. Ανευρίσκεται στο 6,8% των ατόμων άνω των 65 ετών, ενώ ο επιπολασμός της αυξάνεται στους ασθενείς που έχουν τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα (ηλικία, άρρεν φύλο, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία) και μπορεί να ανέλθει στο 14%-40% στην περίπτωση ιστορικού περιφερικής αρτηριακής νόσου⁶. Η στένωση σε αντίθεση με την ινομυώδη δυσπλασία απαντά στην έκφυση ή στο εγγύς τμήμα της αρτηρίας.

Κλινικές καταστάσεις που περιγράφονται στον πίνακα 2 θα θέσουν την υπόνοια NAY⁷. Κάθε ασθενής με υπόνοια στένωσης της νεφρικής αρτηρίας θα πρέπει να παραπέμπεται για απεικονιστικό έλεγχο. Στις απεικονιστικές μεθόδους περιλαμβάνονται το υπερηχογράφημα νεφρών, το έγχρωμο doppler υπερηχογράφημα (triplex) νεφρικών αρτηριών, η μαγνητική αγγειογραφία, η αγγειογραφία με αξονική υπολογιστική τομογραφία και η ενδαγγειακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία. Η αρχική εκτίμηση γίνεται με υπερηχογράφημα νεφρών στο οποίο μπορεί να παρατηρηθεί ασυμμετρία ως προς το μέγεθος των δύο νεφρών και με triplex των νεφρικών αρτηριών που εκτιμάται η ταχύτητα ροής κατά μήκος των νεφρικών αρτηριών και της αορτής. Τιμές μέγιστης τελοσυστολικής ταχύτητας (Peak Systolic Velocity-PSV) > 200 cm/sec και νεφροαορτικού δείκτη (RAR) > 3,5 υποδεικνύουν σημαντική αιμοδυναμική στένωση (> 60%) της νεφρικής αρτηρίας⁸. Η μέγιστη συστολική ταχύτητα στη νεφρική αρτηρία έχει μεγάλη ευαισθησία (85%) και ειδικότητα (92%) για την ανίχνευση αιμοδυναμικά σημαντικών στενώσεων⁹. Η διενέργεια του triplex των νεφρικών αρτηριών απαιτεί εμπειρία και η μελέτη μπορεί να είναι δυσχερής σε παχύσαρκους ασθενείς. Η αγγειογραφία με αξονική υπολογιστική τομογραφία και η μαγνητική αγγειογραφία έχουν πολύ μεγάλη ευαισθησία (64%-100% και 94%-97%, αντίστοιχα) και ειδικότητα (92%-98% και 85%-93%, αντίστοιχα) για την ανάδειξη σημαντικής νεφροαγγειακής στένωσης με μοναδικό περιορισμό τον κίνδυνο πρόκλησης νεφροτοξικότητας από σκιαγραφικό στην περίπτωση της αξονικής¹⁰. Η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την ανάδειξη και εκτίμηση της στένωσης, ενώ ταυτόχρονα παρέχει τη δυνατότητα αποκατάστασης της βλάβης. Ωστόσο, καθότι πρόκειται για μία επεμβατική εξέταση με πιθανότητα επιπλοκών δεν αποτελεί εξέταση πρώτης γραμμής και η χρήση της περιορίζεται στις περιπτώ-

σεις όπου υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία και οι υπόλοιπες μη επεμβατικές εξετάσεις δεν είναι διαγνωστικές.

Η θεραπεία της αθηροσκληρωτικής ΝΑΥ αποσκοπεί στη ρύθμιση της ΑΠ και στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας. Ο τρόπος αντιμετώπισης της στένωσης των νεφρικών αρτηριών αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο θέμα και αντικείμενο πολλών μελετών μέχρι σήμερα. Στο παρελθόν από πολλές μελέτες ενθαρρυνόταν η επεμβατική αντιμετώπιση της στένωσης με διενέργεια αγγειοπλαστικής¹¹. Ωστόσο, οι τελευταίες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν αποτύχει να αναδείξουν σαφή υπεροχή της επεμβατικής αντιμετώπισης σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή έναντι μόνο της φαρμακευτικής αντιμετώπισης, στη ρύθμιση της ΑΠ και στην εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Συγκεκριμένα στη μελέτη CORAL με 947 ασθενείς και μέσο χρόνο παρακολούθησης τους 43 μήνες η διενέργεια αγγειοπλαστικής δεν είχε επιπρόσθετο όφελος στη ρύθμιση της ΑΠ, στη νεφρική λειτουργία και στην καρδιαγγειακή ή νεφρική έκβαση, εν συγκρίσει με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής¹². Από την άλλη πλευρά, σε μία προοπτική μελέτη με 467 ασθενείς και ιστορικό στένωσης νεφρικής αρτηρίας >50%, όσοι παρουσίασαν οξύ πνευμονικό οίδημα ή ταχεία απώλεια νεφρικής λειτουργίας ή ανθεκτική υπέρταση είχαν πιο αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και καρδιαγγειακών νοσημάτων, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν είχαν παρουσιάσει τα ανωτέρω. Μάλιστα, η διενέργεια αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης stent στους ασθενείς της πρώτης κατηγορίας συσχετίστηκε με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και θανάτου. Αντιθέτως, αυτή η παρέμβαση δεν φάνηκε να ωφελεί τους ασθενείς με ανεπίπλεκτη στένωση της νεφρικής αρτηρίας¹³. Η διχογνωμία που παρατηρείται μεταξύ των μελετών οφείλεται στην απουσία ορθού σχεδιασμού και σαφών καθορισμένων κριτηρίων εισαγωγής. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες δεν συνιστάται ως ρουτίνα η επαναγγείωση σε ασθενείς με αθηροσκληρωτική στένωση της νεφρικής αρτηρίας, παρά μόνο στις καταστάσεις που αναφέρονται στον πίνακα 3α⁷ και 3β¹⁴. Στον πρώτο πίνακα αναφέρονται οι ενδείξεις επαναγγείωσης όπως περιγράφονται από την Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία, που όμως είναι περιορισμένες. Στον δεύτερο πίνακα αναγράφονται οι ενδείξεις επαναγγείωσης που συστήνει η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία και περιλαμβάνει πιο ειδικές καταστάσεις. Σε κάθε περίπτωση νεφρικής στένωσης η απόφαση για τη θεραπευτική παρέμβαση πρέπει να γίνεται εξατο-

μικευμένα, λαμβάνοντας υπόψη όλα τα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Περισσότερες καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες πρέπει να διεξαχθούν προκειμένου να αποσαφηνιστεί ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν περισσότερο από την επεμβατική αντιμετώπιση της στένωσης. Στη δική μας περίπτωση η παρουσία ενός μόνο λειτουργικού νεφρού με αιμοδυναμικά σημαντική στένωση, οδήγησε στην απόφαση για επεμβατική αντιμετώπιση. Τα περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα (αναστολείς του μετααρτεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, αποκλειστές του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II, αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, β-αποκλειστές και διουρητικά) είναι αποτελεσματικά στη μείωση της ΑΠ και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται εξατομικευμένα ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία και την παρουσία μονόπλευρης ή αμφοτερόπλευρης στένωσης. Σε κάθε περίπτωση η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου, η διακοπή του καπνίσματος, η ρύθμιση της ΑΠ, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και στατίνης αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας της αθηροσκληρωτικής ΝΑΥ.

SUMMARY

E. Siafi, I. Liatakis, F. Tatakis, I. Andrikou, I. Tsoumpou, I. Zamanis, K. Grigoriou, D. Konstantinidis, C. Tsioufis

A case of renal artery stenosis

Arterial Hypertension 2023; 32: 78-83.

The prevalence of secondary hypertension ranges from 5%-15% among hypertensive patients. One of the most common causes of secondary hypertension is renovascular disease (RAD). Approximately 90% of patients with RAD have unilateral or bilateral stenosis due to atherosclerosis and in 10% the cause of RAD is fibromuscular dysplasia (FMD). Rapid and acute worsening of hypertension in previously well controlled hypertensive patients, especially when accompanied with deterioration of renal function should raise the suspicion of renovascular hypertension. Patients with a clinical suspicion of RAD should undergo renal duplex doppler ultrasonography. It is the first-line imaging modality to screen for significant ($\geq 60\%$) stenosis, it requires experience and may be difficult in overweight subjects. The diagnosis should be confirmed with computed tomographic angiography (CTA) or magnetic resonance angiography (MRA). The decision between invasive and medical treatment should be individualized. Since renal artery disease represents a type of peripheral artery disease, antiplatelet drugs, and statins should be included in the medical therapy.

Key-words: secondary hypertension, renovascular hypertension, atherosclerotic renovascular disease

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep 1; 39(33): 3021-104.
2. Kalra PA, Guo H, Kausz AT, et al. Atherosclerotic renovascular disease in United States patients aged 67 years or older: risk factors, revascularization, and prognosis. *Kidney Int* 2005 Jul; 68(1): 293-301.
3. Plouin PF, Baguet JP, Thony F, et al. High Prevalence of Multiple Arterial Bed Lesions in Patients With Fibromuscular Dysplasia: The ARCADIA Registry (Assessment of Renal and Cervical Artery Dysplasia). *Hypertension* 2017 Sep; 70(3): 652-8.
4. Green R, Gu X, Kline-Rogers E, et al. Differences between the pediatric and adult presentation of fibromuscular dysplasia: results from the US Registry. *Pediatr Nephrol* 2016 Apr; 31(4): 641-50.
5. Olin JW, Froehlich J, Gu X, et al. Circulation. The United States Registry for Fibromuscular Dysplasia: results in the first 447 patients. *Circulation* 2012; 125(25): 3182.
6. de Mast, Quirijn, Beutler, Jaap J. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *Journal of Hypertension* 2009 Jul; 27(7): 1333-40.
7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018 Mar 1; 39(9): 763-816.
8. Jennings CG, Houston JG, Severn A, et al. Renal artery stenosis-when to screen, what to stent? *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16: 416.
9. Williams GJ, Macaskill P, Chan SF, et al. Comparative accuracy of renal duplex sonographic parameters in the diagnosis of renal artery stenosis: paired and unpaired analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 798-811.
10. AbuRahma AF, Yacoub M. Renal imaging: duplex ultrasound, computed tomography angiography, magnetic resonance angiography, and angiography. *Semin Vasc Surg* 2013; 26: 134-43.
11. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H, et al. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 2000 Apr 6; 342(14): 1007-14.
12. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 13-22.
13. Ritchie J, Green D, Chrysochou C, et al. High-risk clinical presentations in atherosclerotic renovascular disease: prognosis and response to renal artery revascularization. *Am J Kidney Dis* 2014 Feb; 63(2): 186-97.
14. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Apr 2; 127(13): 1425-43.



Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα 2023

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

23ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 5-7 Οκτωβρίου 2023
Ξενοδοχείο «Μακεδονία Παλλάς», Θεσσαλονίκη

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

33η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
25/02/2023, 18/03/2023, 06/05/2023, 30/09/2023, 11/11/2023, 09/12/2023

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

15ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 24-26 Μαρτίου 2023, Ξενοδοχείο "Grand Serai", Ιωάννινα
16ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 22-24 Σεπτεμβρίου 2023, Ξενοδοχείο "Spetses", Σπέτσες

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

7ο Σχολείο Υπέρτασης, 5-8 Απριλίου 2023, Γραφεία ΕΕΥ – Β. Σοφίας 111, Αθήνα

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΠΟΥ ΟΛΟΚΛΗΡΩΘΗΚΑΝ

✓ ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

22ο Πανελλήνιο Συνέδριο Υπέρτασης, 10-12 Νοεμβρίου 2022,
Ξενοδοχείο "Divani Caravel" – Αθήνα

✓ ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

32η ετήσια σειρά Μετεκπαιδευτικών Σεμιναρίων Μελέτης της Υπέρτασης
22/01/2022, 19/02/2022, 19/03/2022, 07/05/2022, 15/10/2022, 19/11/2022

✓ ΗΜΕΡΕΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

Διημερίδα Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης, 16-17 Ιουνίου 2022, Μέγαρο Μουσικής Αθηνών,
στο πλαίσιο του 31^{ου} Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Υπέρτασης 2022 (ESH 2022), Αθήνα
14ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο, 9-11 Δεκεμβρίου 2022, Ξενοδοχείο "Limnion", Καστοριά

✓ ΣΧΟΛΕΙΟ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ

6ο Σχολείο Υπέρτασης, 31 Μαρτίου – 3 Απριλίου 2022. Διεξαγωγή διαδικτυακή

Πληροφορίες:

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